

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

SEPTEMBER - DECEMBER 2023

Volume 32 | Number 3

- Διακεκριμένοι επιστήμονες** 175 *Mattias Brunström*
- Επίκαιρο άρθρο ξένου συγγραφέα** 176 **Meta-analyses of blood pressure-lowering trials: Separating the wheat from the chaff**
Mattias Brunström
- Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης** 179 **Χρήση παιδιών και νέων φαρμάκων της καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας**
Ι. Παράσχου, Α. Μπουραζάνα, Ν. Χρυσάκης, Ι. Λεβέντης, Α. Sawafta, Ν. Ιακωβής, Μ. Παπαμυχάλης, Δ. Οικονόμου, Γ. Γιαμούζης, Φ. Τρυποσκιάδης, Ι. Σκουλαρίγκης, Α. Ξανθόπουλος
- 187 **Νεφρική Συμπαθητική Απονεύρωση. Ο τρίτος πυλώνας στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης.**
Μ. Σταθουλοπούλου, Π. Ηλιάκης, Ι. Τσουμπού, Κ. Γρηγορίου, Φ. Τατάκης, Σ. Δρογκάρης, Ε. Σιάφη, Ι. Ανδρίκου, Α. Σακαλίδης, Κ. Κυριαζόπουλος, Κ. Θωμόπουλος, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 201 **Ο ρόλος της υπερηχογραφικής εκτίμησης ασυμπτωματικής αθηρωματικής βλάβης καρωτίδων στον επαναπροσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων**
Π. Σταθοπούλου, Κ.Γ. Κυριακούλης, Γ.Σ. Στεργίου, Α. Κόλλιας
- 209 **Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση**
Ε. Εμμανουήλ, Θ. Κατσιμίχας, Α. Μήλιου, Κ. Τσιούφης, Κ. Σταματελόπουλος, Χ. Βλαχόπουλος
- 223 **Η συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε άντρες και γυναίκες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
Α. Κατσιμάρδου, Α. Αϊδίνης, Γ. Ταρασίδης, Γ. Κορδαλής, Α. Κέφας, Ε. Ρέππας, Α. Μπούληπου, Ν. Μόσχα, Δ. Κουρούπης, Η. Πάιδα, Μ. Τερζάκη, Ε. Καρυπίδου, Δ. Μολύβας, Π. Καλμούκος, Α. Βαρουκτσή, Ν. Χατζηπαπά, Κ. Σταυρόπουλος, Θ. Κουφάκης, Δ. Πατούλιας, Π. Δουκέλλης, Ι. Ζωγράφου, Μ. Δούμας
- Πρωτότυπη εργασία** 235 **Συσχέτιση υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας αριστεράς κοιλίας με τη θεραπευτική στρατηγική βασιζόμενη στην επηρεασμένη έναντι της βασιζόμενης στην ιρβεσαρτάνη για την μείωση της αρτηριακής πίεσης σε παχύσαρκους υπέρτασικούς ασθενείς (Hebro Trial)**
Μ. Κουρεμένη, Π. Ηλιάκης, Σ. Δρογκάρης, Ε. Σιάφη, Ι. Τσουμπού, Α. Σακαλίδης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Δημητριάδης, Φ. Τατάκης, Ι. Καχριμανίδης, Ι. Αναστασίου, Μ. Σταθουλοπούλου, Κ. Θωμόπουλος, Κ. Τσιούφης
- Ενδιαφέρουσα περίπτωση** 237 **Ενδιαφέρουσα κλινική περίπτωση ασθενούς με κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, επιδρώσεις και υπέρτασικές αιχμές**
Κ. Μαστρογιάννης, Α. Λαζαρίδης, Α. Αβδελίδη, Ν. Ζερβός, Α. Μαλλιώρα, Β. Κώτσης, Ε. Γκαλιαγκούση

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

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 Αριστείας 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 225 508).

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:

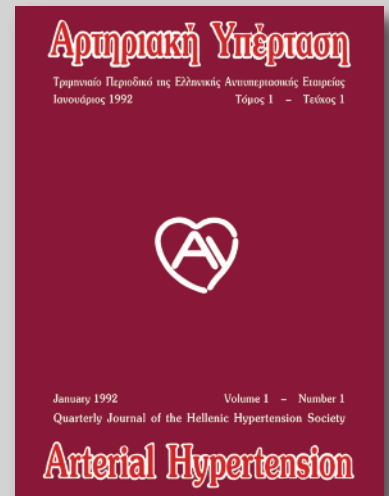
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης 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 3

Περιεχόμενα

- Διακεκριμένοι επιστήμονες** 175 *Mattias Brunström*
- Επίκαιρο άρθρο ξένου συγγραφέα** 176 **Meta-analyses of blood pressure-lowering trials: Separating the wheat from the chaff**
Mattias Brunström
- Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης** 179 **Χρήση παλαιών και νέων φαρμάκων της καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας**
Ι. Παράσχου, Α. Μπουραζάνα, Ν. Χρυσάκης, Ι. Λεβέντης, Α. Sawafta, Ν. Ιακωβής, Μ. Παπαμιχάλης, Δ. Οικονόμου, Γ. Γιαμούζης, Φ. Τρυποσκιάδης, Ι. Σκουλαρίγκης, Α. Ξανθόπουλος
- 187 **Νεφρική Συμπαθητική Απονεύρωση. Ο τρίτος πυλώνας στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης.**
Μ. Σταθουλοπούλου, Π. Ηλιάκης, Ι. Τσουμπού, Κ. Γρηγορίου, Φ. Τατάκης, Σ. Δρογκάρης, Ε. Σιάφη, Ι. Ανδρικού, Α. Σακαλίδης, Κ. Κυριαζόπουλος, Κ. Θωμόπουλος, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 201 **Ρόλος της υπερηχογραφικής εκτίμησης ασυμπτωματικής αθηρωματικής βλάβης καρωτίδων στον επαναπροσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων**
Π. Σταθοπούλου, Κ.Γ. Κυριακούλης, Γ.Σ. Στεργίου, Α. Κόλλιας
- 209 **Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση**
Ε. Εμμανουήλ, Θ. Κατσιμίχας, Α. Μήλιου, Κ. Τσιούφης, Κ. Σταματελόπουλος, Χ. Βλαχόπουλος
- 223 **Η συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε άντρες και γυναίκες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
Α. Κατσιμάρδου, Α. Αϊδίνης, Γ. Ταρασίδης, Γ. Κορδαλής, Α. Κέφας, Ε. Ρέππας, Α. Μπούλημπος, Ν. Μόσχα, Δ. Κουρούπη, Η. Πάιδα, Μ. Τερζάκη, Ε. Καρυπίδου, Δ. Μολύβας, Π. Καλημούκος, Α. Βαρουκτσή, Ν. Χατζηπαπά, Κ. Σταυρόπουλος, Θ. Κουφάκης, Δ. Πατούλιας, Π. Δουκέλλης, Ι. Ζωγράφου, Μ. Δούμας
- Πρωτότυπη εργασία** 235 **Συσχέτιση υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας αριστεράς κοιλίας με τη θεραπευτική στρατηγική βασιζόμενη στην επληρενόνη έναντι της βασιζόμενης στην ιρβεσαρτάνη για την μείωση της αρτηριακής πίεσης σε παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς (Hebro Trial)**
Μ. Κουρεμέτη, Π. Ηλιάκης, Σ. Δρογκάρης, Ε. Σιάφη, Ι. Τσουμπού, Α. Σακαλίδης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Δημητριάδης, Φ. Τατάκης, Ι. Καχριμανίδης, Ι. Αναστασίου, Μ. Σταθουλοπούλου, Κ. Θωμόπουλος, Κ. Τσιούφης
- Ενδιαφέρουσα περίπτωση** 237 **Ενδιαφέρουσα κλινική περίπτωση ασθενούς με κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, εφιδρώσεις και υπερτασικές αιχμές**
Κ. Μαστρογιάννης, Α. Λαζαρίδης, Α. Αβδελίδη, Ν. Ζερβός, Α. Μαθλιώρα, Β. Κώτσης, Ε. Γκαλιαγκούση



Arterial Hypertension

Volume 32 • Number 3

Contents

- Distinguished scientists* 175 *Mattias Brunström*
- Hot topic* 176 **Meta-analyses of blood pressure-lowering trials: separating the wheat from the chaff**
M. Brunström
- Practice reviews* 179 **Heart failure medical therapy and renal function**
I. Paraschou, A. Bourazana, N. Chrysakis, I. Leventis, A. Sawafta, N. Iakovis, M. Papamichalis, D. Economou, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, J. Skoularigis, A. Xanthopoulos
- 187 **Renal denervation. The third pillar of arterial hypertension treatment.**
M. Stathoulopoulou, P. Iliakis, I. Tsoubou, K. Grigoriou, F. Tatakis, S. Drogaris, E. Siafi, I. Andrikou, A. Sakalidis, K. Kyriazopoulos, C. Thomopoulos, D. Konstantinidis, K. Tsioufis
- 201 **Pole of ultrasonographic assessment of asymptomatic carotid atherosclerotic damage in the restratification of cardiovascular risk and therapeutic decision-making**
P. Stathopoulou, K.G. Kyriakoulis, G.S. Stergiou, A. Kollias
- 209 **The role of gut microbiota on cardiovascular disease and hypertension**
E. Emmanouil, T. Katsimichas, A. Miliou, K. Tsioufis, K. Stamatelopoulos, C. Vlachopoulos
- 223 **The associations between kidney function and sexual dysfunction among males and females with type 2 diabetes mellitus**
A. Katsimardou, A. Aidinis, G. Tarasidis, G. Kordalis, A. Kefas, E. Reppas, A. Boulmpou, N. Moscha, D. Kouroupis, I. Paida, M. Terzaki, E. Karypidou, D. Molyvas, P. Kalmoukos, A. Varouktsi, N. Chatzipapa, K. Stavropoulos, Th. Koufakis, D. Patoulis, P. Doukellis, I. Zografou, M. Doumas
- Original article* 235 **Eplerenone vs irbesartan as first line therapy in obese hypertensive patients: Echocardiographic indicators of left ventricular diastolic function from hebro trial**
M. Kouremeti, P. Iliakis, S. Drogkaris, E. Siafi, I. Tsoumpou, A. Sakalidis, I.D. Konstantinidis, K. Dimitriadis, F. Tatakis, I. Kachrimanidis, I. Anastasiou, M. Stathoulopoulou, C. Thomopoulos, C. Tsioufis
- Case studies* 237 **Interesting clinical case of a patient with headache, tachycardia, sweating and hypertension**
K. Mastrogiannis, A. Lazaridis, A. Avdelidi, N. Zervos, A. Malliora, V. Kotsis, E. Gkaliagkousi



Mattias Brunström, MD PhD

Department of Public Health and Clinical Medicine
Umeå University, Sweden

Mattias Brunström is Assistant Professor of Cardiology at Umeå University in northern Sweden. He is the secretary of the Swedish Society of Hypertension, Stroke and Vascular Medicine, chair of the Swedish Working Group on Hypertension, and was part of the Steering Committee for the

2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, responsible for evidence grading. His main research interests are systematic reviews and meta-analyses of blood pressure lowering treatment and cardiovascular risk factor epidemiology, using national and regional registers.




Meta-analyses of blood pressure lowering trials: Separating the wheat from the chaff

M. Brunström

ABSTRACT

Systematic reviews and meta-analyses are often considered the pillar of evidence-based medicine, and have therefore had considerable impact on clinical medicine in the last several decades. The quality of any meta-analysis depends crucially on the underlying systematic review. In this review, special considerations of importance to the field of hypertension treatment are discussed, including how the research question should guide which studies are included in the review, and how the analytical approach should take into consideration possible differences between trials. Indeed, the field of hypertension is fertile soil for systematic reviews and meta-analyses, with its hundreds of clinical trials. But with this great opportunity comes the problem of potentially biased reviews and the need for clinicians to be able to separate the wheat from the chaff.

 **Key-words:** Systematic reviews, meta-analyses, hypertension, hypertension treatment

INTRODUCTION

Meta-analyses are frequently recognized as the highest level of evidence for clinical research questions about treatment effect. This is particularly true for the field of hypertension research, where they have had major impact on clinical practice guidelines for the last few decades^{1,2}. The reason for this is probably the vastness of data available from hundreds of trials assessing the effect of BP lowering treatment. Although this is indeed fertile soil to gain new insights from already published data, interpretation of large meta-analyses, including many and often diverse original trials, may be complex. This article aims to provide some guidance on how to critically appraise systematic reviews and meta-analyses of the effects of blood pressure lowering interventions on clinical outcomes, building on a recently published comprehensive review on the topic³, and a lecture held at the 32nd ESH meeting in Milan, 24th of June 2023.

Systematic review vs. meta-analysis

The terms systematic review and meta-analysis are often used interchangeably. However, it is important to know the distinction between these terms to be able to critically appraise any publication reporting the results of a meta-analysis, as the validity often depends on the underlying work not presented in figures or abstracts. Whereas a systematic review starts with a clearly defined research question, for which the available literature is systematically assessed to retrieve all available evidence, which is then critically appraised and reported transparently, the meta-analysis is barely a statistical method used to calculate a weighted average effect estimate (Table 1)⁴. Although such summary estimates can be of great importance in clinical decision making, they tell us nothing about the quality of the underlying evidence and the selection process from which trials have been included. If the data included in a meta-analysis are not representative of the totality of the evidence, or if original studies are of poor quality, effect estimates may indeed be seriously misleading.

✉ **Correspondence:** Mattias Brunström • MD PhD, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Sweden • E-mail: mattias.brunstrom@umu.se

Table 1. Generic systematic review process.

Research question => eligibility criteria
Comprehensive literature search
Transparent selection process
Risk of bias assessment
Data synthesis
Meta-analysis
Certainty and quality of evidence (GRADE)
Interpretation

Selection of trials

The results of a meta-analysis are only as reliable as the trials included in the analysis. Thus, the eligibility criteria for trials play a crucial role in any systematic review, and thus also when critically appraising a systematic review and meta-analysis^{3,4}. Importantly, inclusion criteria should be specific for the research question under study. For example, if the research question is about the effect of BP lowering, it is reasonable to include trials aiming to achieve a BP difference between treatment arms during follow-up. This may include trials comparing any antihypertensive agent against placebo and trials comparing different BP targets^{5,6}. Some review authors have also included trials comparing two or more agents against each other (Table 2)⁷. This has been a matter of intense debate, however, because such trials are generally designed to achieve as little BP difference as possible between treatment arms, aiming to investigate BP independent effects of different drugs or drug classes⁸. Although some BP differences may occur anyway, they are not likely to drive major differences in clinical outcomes. Including such studies in a meta-analysis of treatment effects of BP lowering

thus puts the analysis at risk of bias; where some studies may contribute to the results primarily through BP lowering, others are likely to affect outcomes through other mechanisms.

In addition to study design features, one needs to consider for whom the research question is relevant, and if results from trials in other patient groups are likely to be generalizable to the target group.³ For example, a systematic review of the effect of BP lowering treatment in people with diabetes should ideally only include people with diabetes, or at least trials in which the majority of patients had diabetes at baseline⁹. On the other hand, if the research question is about possible differences in treatment effect between people with diabetes and people without diabetes, only trials including both patient groups and presenting data on these patient groups separately will contribute meaningfully¹⁰. Trials without participants with diabetes may only provide indirect evidence, and including such trials puts the analysis at risk of bias due to possible design differences between participants with and without diabetes.

Analytical approach

As mentioned previously, a meta-analysis is a weighted average of the included trials^{3,4}. Weighting builds on standard errors within trials, which depends largely on the number of events. In its simplest form, often referred to as the fixed-effects model, the weight given to each trial is proportional to the inverse variance, i.e. the larger number of events, the more weight. Importantly, this makes the assumption that differences between trials are non-random, or in other words, that all included trials estimate the same true effect (fixed-effects). This assumption rarely holds in the

Table 2. Design features of clinical hypertension trials.

Study type	Comparative trials	Placebo-controlled trials	Target trials
General design	One agent or class of agents versus another agent or class of agents with the same treatment target	One agent or a combination of agents versus placebo, sometime with similar BP target	Different BP targets, often with similar treatment strategies
General purpose	Investigate BP independent effects between agents or classes of agents	Investigate the effect of an agent or combination of agents on clinical outcomes	Investigate the effect of different BP targets and/or a certain BP difference between treatment arms
Appropriate use in meta-analyses	Research questions about effect of specific agents or classes of agents; not questions about the effect of BP lowering; not questions about thresholds or targets	Research questions about the effect of BP lowering; questions about thresholds or targets; questions about the effect of specific agents or classes of agents in the context of network meta-analyses	Research questions about the effect of BP lowering; questions about thresholds or targets; not questions about specific agents or classes of agents

very diverse setting of BP lowering meta-analyses – we can simply expect results from trials in different patient groups, testing different agents or classes of agents, to be different, and thus a statistical method taking between-trial differences into account is needed. This is the rationale for random-effects meta-analysis, a group of statistical models with the common feature that they consider between-study variance when assigning trial weights, thus losing the assumption about similarity between studies^{3,4}.

Perhaps even more important than the statistical method is how trials are grouped before they are entered into the analysis. Can we assume that all trials included in the systematic review approximate the same effect, or may there be important differences? A common example is treatment effect across blood pressure levels. If the effect is assumed to be the same in different patient groups, it will look as if treatment is similarly effective in all circumstances¹¹. However, if one separates trials in people with established CVD from those in people free of disease at baseline, another pattern may appear^{6,12}. Importantly, this needs to be considered beforehand, based on previous knowledge, because the power of detecting differences between subgroups in a meta-analysis, once pooled, is very poor.

A particular problem in hypertension research is that most of the treatment effect is mediated through BP lowering. As the magnitude of BP lowering differs between trials, it may be expected that the effect on clinical outcomes will differ as well. The question is if and how this should be handled analytically.

In principle, there are three ways to move forward in this situation³. Firstly, one could accept differences between studies, accounting for it using random-effects model, possibly with additional modifications to reduce the risk of false positive findings¹³. Secondly, one could be very strict in defining the eligibility criteria, excluding trials with small BP differences¹⁴. Thirdly, one may standardize the results to a certain BP reduction^{7,11,15}.

Standardization deserves specific mentioning because several highly cited meta-analyses in our field have used this approach^{7,11,15}. Without getting too mathematical, the principle is to adjust the effect estimate in each trial according to its BP reduction, as if all trials reduced BP to a similar extent. As an example, if you have a trial with 5 mmHg BP reduction and a 10% relative risk reduction in CVD (relative risk 0.9), this may be standardized to 10 mmHg BP reduction according to the formula $RR^{10/\Delta SBP} =$

$0.9^{10/5} = 0.9^2 = 0.81$. This perhaps seems reasonable at first, but when used on trials with very small BP differences between treatment arms, the problem is obvious¹⁶. In the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study, participants were randomized to losartan or atenolol, resulting in a 1.2 mmHg differences between treatment arms during follow-up¹⁷. The relative risk for stroke was 25% lower in the losartan group, which was generally interpreted as if losartan is superior to atenolol in terms of stroke prevention. When LIFE is included in a meta-analysis standardized to a larger BP reduction, e.g. 5 mmHg as applied by the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (BPLTTC)⁷, its effect estimates becomes completely unrealistic. A relative risk of 0.75 and a BP differences of 1.2 mmHg gives us the calculation $0.75^{5/1.2} = 0.75^{4.2} = 0.3$, which means 5 mmHg BP reduction would cause a 70% risk reduction for stroke.

Interpretation of recent meta-analyses

The points described above are not only crucial for designing future systematic reviews and meta-analyses in hypertension, but has major implications for the interpretation of existing systematic reviews. Table 3 shows how three major systematic reviews of treatment effect across BP levels have handled trial design, statistical methods in general and differences in BP lowering between trials in particular^{6,7,12}.

As is evident from the table, there are substantial differences between systematic reviews of BP lowering in terms of methodological considerations. Importantly, these methodological differences are of greater importance to the results of the meta-analyses than the difference in trial-level data versus individual-patient data, which is often emphasized by the BPLTTC group^{7,8}.

CONCLUSION

When assessing the quality of any meta-analysis, the importance of also assessing the underlying systematic review cannot be emphasized enough. As a clinician it is important to critically consider if the research question posed in the review corresponds to the clinical question you are asking. Furthermore, the research question should guide the selection of trials and the analytical approach, considering study type, comorbidities, differences and similarities between studies in terms of intervention, control and follow-up, and choice of statistical methods. What makes perfect sense from a statistical point of view, may very well be un-

Table 3. Methodological considerations in meta-analyses of BP lowering.

Authors	Study type	Patients	Statistics	BP diff between trials
BPLTTC	Comparative + placebo-controlled + target trials	Primary prevention and established cardiovascular disease separately	One-stage Cox model (fixed)	Standardized to 5 mmHg
Brunström et al.	Placebo-controlled + target trials	Primary prevention, coronary artery disease, stroke, and other cardiovascular disease separately	Random-effects (Knapp-Hartung modification)	Accepted
Thomopoulos et al.	Placebo-controlled + target trials	Low vs high risk	Random-effects model	Accepted and standardized results from meta-analysis

BPLTTC = Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration.

reasonable for a clinician, considering clinical variables which may be obscure to the statistician. Systematic reviews and meta-analyses are important tools to synthesize clinical research and guide treatment, but as clinicians we must be able to critically appraise these tools, to separate the wheat from the chaff.

REFERENCES

- 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*. 2017.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953-2041.
- Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Kreutz R, Mancia G. Methodological Aspects of Meta-Analyses Assessing the Effect of Blood Pressure-Lowering Treatment on Clinical Outcomes. *Hypertension* 2022; 79(3): 491-504.
- Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension* 2014; 32(12): 2285-95.
- Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178(1): 28-36.
- Collaboration BPLTT. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397(10285): 1625-36.
- Kreutz R, Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Mancia G. Do recent meta-analyses truly prove that treatment with blood pressure-lowering drugs is beneficial at any blood pressure value, no matter how low? A critical review. *J Hypertens* 2022; 40(5): 839-46.
- Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35(5): 922-44.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957-67.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35(11): 2150-60.
- Cornell JE, Mulrow CD, Localio R, et al. Random-Effects Meta-analysis of Inconsistent Effects: A Time for Change. *Annals of Internal Medicine* 2014; 160(4): 267-70.
- Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017; 2(7): 775-81.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(6): 603-15.
- Brunström M, Carlberg B. Standardization according to blood pressure lowering in meta-analyses of antihypertensive trials: comparison of three methodological approaches. *J Hypertens* 2018; 36(1): 4-15.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995-1003.

Χρήση παιδίων και νέων φαρμάκων της καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας

Ι. Παράσχου*
Ν. Χρυσάκης
A. Sawafta
Μ. Παπαμιχάλης
Γ. Γιαμούζης
Ι. Σκουλαρίγκης

A. Μπουραζάνα*
Ι. Λεβέντης
Ν. Ιακωβής
Δ. Οικονόμου
Φ. Τρυποσκιάδης
A. Ξανθόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) όπως προσδιορίζεται από τον μειωμένο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) είναι συχνή συνοσπρότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου κακής καρδιαγγειακής έκβασης και συχνά επηρεάζει την απόφαση για έναρξη, τιτλοποίηση αλλά και διακοπή θεραπειών που αποδεδειγμένα μειώνουν την ολική θνητότητα ή τις νοσηλείες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Λόγω του αποκλεισμού ασθενών με ΧΝΝ σταδίου IV και V (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) από τις περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας, οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια των θεραπειών αυτών είναι περιορισμένες. Εντούτοις, έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας στις οποίες έχουν συμπεριληφθεί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου IV. Για τον λόγο αυτό απαιτείται η συνεργασία μεταξύ των καρδιολόγων και των νεφρολόγων προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη σύγχρονη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών αυτών. Συμπερασματικά, μπορεί να γίνει χρήση των φαρμακευτικών θεραπειών της καρδιακής ανεπάρκειας και σε ασθενείς με ΧΝΝ με την απαραίτητη προϋπόθεση της τακτικής παρακολούθησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και των ηλεκτρολυτών προκειμένου να γίνει τιτλοποίηση των φαρμάκων, μείωση της δόσης τους ή ακόμη και διακοπή τους.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένο κλάσμα εξώθησης, χρόνια νεφρική νόσος, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, συμβάματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν αρκετές

συννοσηρότητες άμεσα συνυφασμένες με την πολυπλοκότητα του συνδρόμου αλλά και λόγω της αυξημένης συνήθως ηλικιακής ομάδας στην οποία ανήκουν¹. Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες συννοσηρότητες σε

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

* Συμμετείχαν από κοινού στη συγγραφή του άρθρου

✉ **Αλληλογραφία:** Ανδρέας Ξανθόπουλος, MD, PhD, FESC, FACC, FHFA, FHFA, Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας • 1425, 411 10 Λάρισα, Ελλάδα • Τηλ.: +2413 502019 • E-mail: andrewxanth@gmail.com

ασθενείς με ΚΑ καθώς και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δυσμενούς καρδιαγγειακής έκβασης².

Η καρδιά και ο νεφρός συνδέονται άμεσα μέσω πολύπλοκων νευρο-ορμονικών και αιμοδυναμικών μηχανισμών, οι οποίοι αποτελούν σημείο στόχευσης των θεραπειών σε ασθενείς με ΚΑ³. Ωστόσο, η παρουσία ΧΝΝ είναι ένας από τους βασικούς λόγους αποκλεισμού ασθενών από κλινικές μελέτες ΚΑ καθώς οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αποκλεισθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των μελετών ΚΑ^{4,5}. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ και τελικού σταδίου ΧΝΝ υποθεραπεύονται λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας στη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα.

Πολλές τεκμηριωμένες θεραπείες για ΚΑ μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία οξέως και χρονίως, γεγονός που καθιστά την απόφαση για έναρξη, τιτλοποίηση ή και διακοπή των θεραπειών αυτών πρόκληση. Παρ' όλα αυτά, κλινικές μελέτες με τις νεότερες κατηγορίες φαρμάκων στις οποίες συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, έχουν έρθει στην επιφάνεια. Στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση θα παρουσιαστούν τα τελευταία δεδομένα σχετικά με την χρήση των παλαιών αλλά και των νεότερων φαρμάκων ΚΑ όπως χρησιμοποιούνται σε ασθενείς ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής τους λειτουργίας, καθώς και το επίπεδο ασφάλειας κάθε κατηγορίας σύμφωνα με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR).

I. Β-αποκλειστές

Οι β-αποκλειστές αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των ασθενών με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης δεδομένου ότι μειώνουν σημαντικά τη θνησιμότητα και τη θνητότητα⁶. Λόγω του αποκλεισμού των ασθενών με σοβαρή νεφρική νόσο (eGFR < 30 mL/min/1,73m²) από μελέτες-ορόσημο για ασθενείς με ΚΑ, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τους β-αποκλειστές στους συγκεκριμένους ασθενείς. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη των Cice et al. η καρβεδιλόλη δοκιμάστηκε σε 114 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΑ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης για 2 έτη και φάνηκε να ελαττώνει την ολική θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνητότητα αλλά και τις νοσηλείες⁷.

Παρομοίως, από τη μετα-ανάλυση των Kotecha et al. (16.740 μοναδικοί ασθενείς με κλάσμα εξώθη-

σης αριστερής κοιλίας < 50%) φάνηκε ότι η χορήγηση β-αποκλειστών σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό σχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, χωρίς να βρεθεί όμως η ίδια συσχέτιση σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ΙV και V (eGFR < 30 mL/min/1,73m²)⁸. Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι ο αριθμός των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου ΙV και V που συμπεριλήφθηκαν στην προαναφερόμενη μετα-ανάλυση ήταν σχετικά μικρός (373 ασθενείς)⁸. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη της Swedish Heart Failure Registry σε μεγάλο δείγμα ασθενών (N=7.298) η χορήγηση β-αποκλειστών σχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης και οποιουδήποτε σταδίου ΧΝΝ χωρίς όμως να παρατηρηθεί η ίδια αποτελεσματικότητα στην ομάδα ασθενών με διατηρημένο ή ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης⁹.

Συνοψίζοντας, υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών σε ασθενείς με ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, πτωχά όμως είναι τα δεδομένα αναφορικά με τους ασθενείς που παρουσιάζουν τελικού σταδίου ΧΝΝ. Παρ' όλα αυτά, οι β-αποκλειστές δεν επηρεάζουν σημαντικά το eGFR και συνεπώς μπορούν να αποτελέσουν ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των συγκεκριμένων ασθενών^{10,11}.

II. Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (A-MEA) / Αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ)

Οι περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες που διενεργήθηκαν με ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης συσχετίστηκαν με βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης⁶. Όμως, παρομοίως με τους β-αποκλειστές, ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (eGFR < 30) αποκλείστηκαν από τις συγκεκριμένες μελέτες. Η μελέτη SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment trial) που αφορούσε στη χορήγηση εναλαπρίλης σε ασθενείς με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης και με ή χωρίς ΧΝΝ κατέδειξε συσχέτιση των A-MEA με την αύξηση της επιβίωσης αυτής της ομάδας ασθενών¹². Από τη μελέτη αυτή αποκλείστηκαν ασθενείς με κρεατινίνη > 2,5 mg/dL. Δεδομένα υπάρχουν και για τους ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ καθώς η μελέτη CONSENSUS (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) έδειξε πως η εναλαπρίλη σχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης ανε-

ξάρτητα από τις τιμές της κρεατινίνης (αποκλείστηκαν ασθενείς με κρεατινίνη $>3,5$ mg/dL)^{13,14}. Στη μελέτη SAVE (The Survival And Ventricular Enlargement trial) η τυχαιοποίηση μετεμφραγματικών ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ($\leq 40\%$) στην ομάδα της καπτοπρίλης οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έναντι του εικονικού φαρμάκου) ανεξαρτήτως της αρχικής νεφρικής λειτουργίας¹⁵. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι και στη μελέτη αυτή ασθενείς με κρεατινίνη $> 2,5$ mg/dL αποκλείστηκαν.

Λόγω της αγγειοδιαστολής που προκαλούν οι A-MEA στο απαγωγό αρτηριόλιο, μπορεί δυνητικά να προκαλέσουν αρχικά μια μείωση του eGFR έως και 5-10 mL/min/1,73m², αποτέλεσμα της αιμοδυναμικής δράσης των φαρμάκων αυτών στο σπειράμα¹¹.

Τα δεδομένα για τους ΑΥΑ είναι σχετικά πενιχρά για την κατηγορία των ασθενών με eGFR < 30 mL/min/1,73m². Σε δευτερογενείς αναλύσεις των μελετών της κανδεσαρτάνης σε ασθενείς με ΚΑ (CHARM-Alternative, CHARM-Added, CHARM-Preserved), δεν βρέθηκε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ της ευεργετικής δράσης της κανδεσαρτάνης και των τιμών της κρεατινίνης¹⁶. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν τιμές κρεατινίνης ≥ 3 mg/dL. Παρομοίως με τους A-MEA οι ΑΥΑ προκαλούν αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριόλιου και μια αρχική μείωση του eGFR έως 6,4 mL/min/1,73m²)¹¹.

Σύμφωνα λοιπόν με τις υπάρχουσες συστάσεις, οι A-MEA/ΑΥΑ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης και ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, ενώ η ένδειξη είναι λιγότερο ισχυρή σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ΙV-V λόγω των πτωχών βιβλιογραφικών δεδομένων αλλά και των αντιφατικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αναδρομικές μελέτες και μετα-αναλύσεις σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς^{17,18}. Όσον αφορά την ελάττωση ή και τη διακοπή των φαρμάκων, μια αύξηση της κρεατινίνης έως 50% ή μέγιστη τιμή κρεατινίνης ≤ 3 mg/dL/ελάχιστο eGFR έως 25 mL/min/1,73m² θεωρείται αποδεκτή όπως επίσης και τιμές καλίου ≤ 5 mmol/L. Αν οι τιμές ξεπερνούν τα παραπάνω όρια θα πρέπει να πραγματοποιείται μείωση της δόσης κατά το ήμισυ και επανέλεγχος σε 1-2 εβδομάδες ενώ για αύξηση τιμών καλίου $> 5,5$ mmol/L και κρεατινίνης $> 100\%$ από την αρχική μέτρηση ή μέγιστη τιμή κρεατινίνης $> 3,5$ mg/dL/ελάχιστο eGFR < 20 mL/min/1,73m² θα πρέπει να πραγματοποιείται διακοπή του φαρμάκου.

III. Αναστολέας των υποδοχέων αγγειοτενσίνης – Αναστολέας νεπριλυσίνης (ARNI)

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, ένας αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNI), αποτελεί φάρμακο-ορρόσημο για τους ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης καθώς αποδείχθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ και βελτιώνει τα συμπτώματα στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality of Patients With Chronic Heart Failure – PARADIGM-HF)¹⁹. Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης υπερέχει έναντι της εναλαπρίλης χωρίς να προκαλεί επιπλέον επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και το όφελος διατηρείται ακόμη και στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ΙΙΙb²⁰. Επιπλέον, έχει και νεφροπροστατευτική δράση καθώς φάνηκε να μειώνει τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ασθενείς που λάμβαναν και ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών (ΑΑ) ενώ παράλληλα ελάττωσε και την ανάγκη χορήγησης διουρητικής θεραπείας^{21,22}. Σκόπιμο θα ήταν να τονισθεί πως παρατηρήθηκε μια ήπια αύξηση των τιμών της αλβουμίνης ούρων η οποία μπορεί να αποδοθεί στη δράση του φαρμάκου στα επιθηλιακά κύτταρα του σπειράματος (ποδοκύτταρα)¹¹.

Παρόμοια είναι τα δεδομένα και σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, καθώς ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ελάττωσε τον ρυθμό ελάττωσης του eGFR σε σχέση με την βαλσαρτάνη και μάλιστα η νεφροπροστατευτική δράση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ήταν ανεξάρτητης της χρήσης των ΑΑ^{23,24}.

Συνοψίζοντας, δεδομένα υπάρχουν για τη χρήση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, όχι όμως σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια¹⁰. Απαραίτητο είναι να τονισθεί πως θα πρέπει να παρέλθουν 36 ώρες από την διακοπή A-MEA πριν την έναρξη της και σε ασθενείς με eGFR < 60 mL/min θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη έναρξη με αρχική δόση 24 mg σακουμπιτρίλης και 26 mg βαλσαρτάνης δις ημερησίως, με τιτλοποίηση και παρακολούθηση των τιμών κρεατινίνης και καλίου ανά 2-4 εβδομάδες. Σε ασθενείς με eGFR 20-30 mL/min/1,73m² και/ή κάλιο 5-5,5 mmol/L συστήνεται η μείωση της δόσης κατά το ήμισυ και επανέλεγχος, ενώ σε ασθενείς με eGFR < 20 mL/min/1,73m² και/ή κάλιο $> 5,5$ mmol/L πρέπει να γίνει διακοπή του φαρμάκου¹¹.

IV. Ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών (AA)

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση των ανταγωνιστών αλατοκορτικοειδών σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης⁶. Οι μελέτες RALES (the Randomized Aldactone Evaluation Study)^{25,26}, EPHEsus (the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)²⁷ και EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)²⁸, χρησιμοποιώντας την αλδοστερόνη και την επλερενόνη παρουσίασαν μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου, μείωση του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία αλλά και μείωση των νοσηλειών σε ασθενείς με ΚΑ έναντι του εικονικού φαρμάκου και ανεξαρτήτως των τιμών κρεατινίνης στην έναρξη των μελετών. Κριτήρια αποκλεισμού στις παραπάνω μελέτες ήταν τα επίπεδα κρεατινίνης >2,5 mg/dL ή eGFR < 30 mL/min με επακόλουθο την μη ύπαρξη επαρκών δεδομένων σε ασθενείς με ΚΑ και σοβαρή ΧΝΝ.

Αν και οι μελέτες που θα αναφερθούν με την φινερενόνη (μη στεροειδικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών) δεν αφορούν πληθυσμό ΚΑ, παρουσιάζουν πολύ μεγάλο ενδιαφέρον καθώς τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να δοκιμαστούν στο μέλλον και σε ασθενείς της κατηγορίας αυτής. Η FIDELITY (The Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis), αποτέλεσε ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν περίπου 13.000 ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II από τις μελέτες FIDELIO-DKD (The Finerenone in reducing kidney failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease) και FIGARO-DKD (Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease) και έδειξε πως η χορήγηση φινερενόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου βελτίωσε τα συμβάματα που σχετίζονται με την ΚΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ανεξαρτήτως του eGFR εισαγωγής και του λόγου αλβουμίνης ούρων – κρεατινίνης (UACR)²⁹. Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, μόνο το 2,4% των ασθενών σε τιμές eGFR < 60 mL/min διέκοψε το φάρμακο λόγω υπερκαλιαιμίας³⁰. Μια πολύ ενδιαφέρουσα πρόσφατη ανάλυση της FIDELITY έδειξε ότι τα καρδιαγγειακά οφέλη και η ασφάλεια της φινερενόνης σε ασθενείς με στάδιο IV ΧΝΝ ήταν παρόμοια με

του συνολικού πληθυσμού της μελέτης³¹.

Συνοψίζοντας λοιπόν, υπάρχουν πολλά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση των AA στους ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ έως στάδιο IIIb, αλλά λιγότερα είναι τα δεδομένα για ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ¹⁰. Η παθοφυσιολογία της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στη νεφρική λειτουργία δεν είναι πλήρως κατανοητή. Αναμένεται μια ήπια αύξηση της κρεατινίνης κατά την έναρξή τους και μια περαιτέρω επιδείνωση κατά την τιτλοποίησή τους, η οποία όμως δεν σχετίζεται με ανεπιθύμητα συμβάματα. Για ασθενείς με eGFR 20-30 mL/min και τιμές καλίου 5 mmol/L – 5,5 mmol/L συστήνεται η μείωση της δόσολογίας κατά το ήμισυ και τακτική παρακολούθηση, ενώ σε ασθενείς με περαιτέρω ελάττωση του eGFR και τιμές καλίου > 5,5 mmol/L συστήνεται η διακοπή τους.

V. SGLT-2 αναστολείς

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2) χρησιμοποιήθηκαν αρχικά ως αντιδιαβητικά φάρμακα καθώς προκαλούσαν γλυκοζουρία και μικρή μείωση της γλυκόζης του αίματος. Λόγω της αναστολής του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου από τη χρήση των φαρμάκων αυτών στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μεγάλες ποσότητες νατρίου συγκεντρώνονται στην πυκνή κηλίδα με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριολίου και την μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης λειτουργώντας έτσι και νεφροπροστατευτικά (σωληναριακό-σπειραματικό αντανάκλαστικό).

Οι μελέτες των αναστολέων του συμμεταφορέα στην ΚΑ διενεργήθηκαν με σκοπό να εξετασθεί η πιθανή μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου από τη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων, με τα αποτελέσματα να προκαλούν ενθουσιασμό καθώς αποδείχθηκε η σημαντική καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική τους δράση μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Στην EMPEROR-Reduced (Empagliflozin outcome trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction) η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου και των επανανοσηλειών –έναντι του εικονικού φαρμάκου– σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης με κριτήριο αποκλεισμού το eGFR < 20 mL/min³². Επιπρόσθετα, η ετήσια μείωση του eGFR ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και οι ασθενείς στην ομάδα της εμπαγλι-

φλοζίνης είχαν χαμηλότερο κίνδυνο για σοβαρά νεφρικά συμβλήματα. Στη μελέτη EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction) η εμπουργλοζίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου και των νοσηλειών για ΚΑ σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι σακχαρώδους διαβήτη³³.

Δεδομένα υπάρχουν και για την νταπαγλιφλοζίνη με την DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure), όπου σε ασθενείς με ΚΑ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης κατάφερε να μειώσει τον καρδιαγγειακό θάνατο, τις νοσηλείες καθώς και την επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με ανάγκη χορήγησης ενδοφλέβιας θεραπείας για την αντιμετώπιση απορρόθμισης ΚΑ³⁴. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν ασθενείς με eGFR < 30 mL/min. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και στη μελέτη DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure) όπου κριτήριο αποκλεισμού ήταν η ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας με όριο το eGFR < 25 mL/min³⁵.

Εκτός της καρδιαγγειακής προστασίας που προσφέρουν οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης νατρίου, δεδομένα υπάρχουν και για την νεφροπροστατευτική τους δράση, καθώς οι μελέτες DAPA-CKD (A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease)³⁶ και EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin)³⁷ πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και παρουσίασαν πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά τη μεταβολή του eGFR σε ασθενείς με ΧΝΝ. Κλείνοντας, υπάρχουν επίσης δεδομένα και για την οξεία ΚΑ καθώς από τη μελέτη EMPULSE (A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure) φάνηκε ότι η εμπουργλοζίνη είναι ασφαλής αλλά και αποτελεσματική ως προς το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (θάνατος, αριθμός συμβαμάτων ΚΑ, χρόνος για την εμφάνιση του 1ου συμβάματος ΚΑ, μεταβολή 5 βαθμών ή μεγαλύτερη του ερωτηματολογίου συμπτωματολογίας Kansas στις 90 ημέρες) όταν χορηγείται μετά από την ενδονοσοκομει-

ακή σταθεροποίηση των ασθενών^{38,39}. Μάλιστα, το όφελος της εμπουργλοζίνης ήταν ανεξάρτητο της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης³⁹.

Συνοψίζοντας λοιπόν, έχουμε αρκετά δεδομένα για ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ με eGFR από 20 mL/min/1,73 m² και άνω, όχι όμως για ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ.

VI. Διουρητικά

Τα διουρητικά αποτελούν ένα από τα πιο χρήσιμα όπλα στη φαρέτρα ενός καρδιολόγου για την αντιμετώπιση της συμφόρησης στην οξεία αλλά και την χρόνια ΚΑ⁶. Τα διουρητικά ανακουφίζουν τους ασθενείς από τη δύσπνοια και το οίδημα αλλά μπορεί να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία και να προκαλέσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Ένα μεγάλο πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΚΑ είναι η αντίσταση στα διουρητικά⁴⁰. Πολλοί είναι οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αντίσταση, μερικοί από τους οποίους είναι η μειωμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό, τα μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα, η νευροορμονική ενεργοποίηση, το νεφρωσικό σύνδρομο και η υπόταση⁴⁰.

Κάποιες πρακτικές προσεγγίσεις με σκοπό την υπερκέρωση της αντίστασης θα ήταν η αναπροσαρμογή της δόσης των διουρητικών σε ασθενείς με ΧΝΝ, η προσθήκη επιπλέον διουρητικών (κατά προτίμηση θειαζιδικών), πάντα με προσοχή όσον αφορά τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η αλλαγή από φουρασεμίδη σε τορασεμίδη, λόγω της μακράς δράσης της, και η διακοπή των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η πρόσφατη μελέτη ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure With Volume Overload) έδειξε ότι η προσθήκη 500 mg ακεταζολαμίδης (αναστολέας καρβονικής ανυδράσης) την ημέρα στο σχήμα των διουρητικών της αγκύλης σε ασθενείς με οξεία απορρόθμιση ΚΑ οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς αποσυμφόρησης έναντι του εικονικού φαρμάκου⁴¹. Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης (≈11.000 ασθενείς), η χρήση διουρητικών της αγκύλης ελάττωσε τις νοσηλείες και τα επεισόδια υπότασης κατά την αιμοκάθαρση, όχι όμως και τη θνητότητα στο 1ο έτος⁴².

VII. Συμπληρωματικές θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας

Αρκετές συμπληρωματικές θεραπείες έχουν δοκιμαστεί και χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΚΑ σε συνδυασμό με την κλασική αγωγή. Η **ιβαμπραδίνη**, ένας αμιγής παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας που δρα με εκλεκτική και ειδική αναστολή του ρεύματος If του φλεβόκομβου, χρησιμοποιείται είτε εναλλακτικά σε ασθενείς με ΚΑ που δεν μπορούν να λάβουν β-αποκλειστές, είτε συνδυαστικά με αυτούς λόγω αδυναμίας ικανοποιητικής τιτλοποίησής τους. Στη μελέτη SHIFT (Ivabradine and outcomes in chronic heart failure), σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης η χορήγησή της μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου και των επανανοσηλειών έναντι του εικονικού φαρμάκου, με τη δράση της να είναι ανεξάρτητη της τιμής του eGFR εισαγωγής στη μελέτη, με την επιφύλαξη όμως πως ως κριτήριο αποκλεισμού των ασθενών υπήρξε η σοβαρή νεφρική νόσος, χωρίς ωστόσο να οριστεί συγκεκριμένη τιμή eGFR⁴³.

Η **διγοξίνη** αποτελεί άλλη μια συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με ΚΑ καθώς μέσω της μελέτης DIG (The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure) σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης φάνηκε να ελαττώνει τις νοσηλείες έναντι του εικονικού φαρμάκου, όχι όμως και την ολική θνητότητα⁴⁴. Στη συγκεκριμένη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με eGFR < 20 mL/min. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι επιβάλλεται να γίνεται πολύ προσεκτική τιτλοποίηση του φαρμάκου ειδικά σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η διγοξίνη, μια καρδιακή γλυκοσίδη με πιο σταθερό φαρμακοκινητικό προφίλ, θα εξεταστεί στη μελέτη DIGIT-HF (DIGIToxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure) εάν μπορεί να μειώσει το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή των νοσηλειών για ΚΑ έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης⁴⁵.

Το Omecamtiv Mecarbil είναι ένας ενεργοποιητής της καρδιακής μυοσίνης που χρησιμοποιείται ως θετικό ινότροπο από του στόματος. Στη μελέτη GALACTIC-HF [Registrational Study With Omecamtiv Mecarbil (AMG 423) to Treat Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction] τυχαιοποιήθηκαν 8.256 ασθενείς με συμπτωματική χρόνια ΚΑ και κλάσμα εξώθησης 35% ή λιγότερο σε Omecamtiv Mecarbil (η δόση του καθοριζόταν με βάση τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου) και στο ει-

κονικό φάρμακο⁴⁶. Η ομάδα του Omecamtiv Mecarbil είχε 8% λιγότερο κίνδυνο για εμφάνιση του σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου ή του 1ου συμβάματος ΚΑ (νοσηλεία ή επείγουσα επίσκεψη για ΚΑ) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (διάμεσος 21,8 μήνες). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με eGFR < 20 mL/min/1,73 m²⁴⁶. Αξίζει να τονιστεί ότι ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration – FDA) δεν έχει δώσει έγκριση για τη χορήγηση του φαρμάκου αυτού ζητώντας περισσότερα δεδομένα από νέες μελέτες.

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρουσιάζει και ο αναστολέας γουανιλικής κυκλάσης (**Vericiguat**) ο οποίος μέσω της αγγειοδιαστολής που προκαλεί, ελαττώνει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας. Στη μελέτη VICTORIA (the Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) επιτεύχθηκε σε ποσοστό 10% μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου και των επανανοσηλειών σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ (NYHA III-IV) και κριτήριο αποκλεισμού το eGFR < 15 mL/min⁴⁷. Οι προαναφερόμενες θεραπείες αποτελούν ένα σημαντικό όπλο στη φαρέτρα ενός καρδιολόγου καθώς με προσεκτική τιτλοποίηση, είτε σε συνδυασμό με την κλασική θεραπεία είτε αυτούσιες, μπορούν να βελτιώσουν την συμπτωματολογία και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η υπερκαλιαιμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ και σημαντικό εμπόδιο στην έναρξη ή και τιτλοποίηση των νευροορμονικών αναστολέων. Προς την κατεύθυνση αυτή η πρόσφατη μελέτη DIAMOND (Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure) έδειξε ότι η θεραπεία με τον δεσμευτή καλίου πατιρομέρη οδήγησε σε 35% σχετική μείωση του κινδύνου στον συνολικό αριθμό των συμβαμάτων υπερκαλιαιμίας ενώ κατά τη φάση της τυχαιοποίησης λιγότεροι ασθενείς διέκοψαν τον ΑΑ στην ομάδα της πατιρομέρης έναντι του εικονικού φαρμάκου⁴⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΧΝΝ σε ασθενείς με ΚΑ αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός δεδομένων όσον αφορά τις θεραπείες της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου I-IIIb, περιορισμένα δεδομένα όμως

παρουσιάζονται στους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ. Συνολικά μπορεί να γίνει ασφαλής χορήγηση των 4 κατηγοριών (4 BIGS) σε ασθενείς με ΧΝΝ έως σταδίου IIIb ενώ για χαμηλότερα επίπεδα eGFR οι β-αποκλειστές σε συνδυασμό με τους αναστολείς A-MEA και οι συμμεταφορείς γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2) αποτελούν επιλογή με την προϋπόθεση της τακτικής παρακολούθησης για περαιτέρω επιδείνωση του eGFR και των ηλεκτρολυτών. Όσον αφορά τη διουρητική θεραπεία απαραίτητη είναι η αύξηση της ποσότητας του διουρητικού και πιθανώς η συγχορήγηση δεύτερης κατηγορίας σε ασθενείς με αντίσταση και ΧΝΝ. Συμπληρωματικές θεραπείες όπως η ιβαμπραδίνη και το vericiguat είτε σε συνδυασμό με την κλασική θεραπεία είτε αυτούσιες βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πτωχά για όλες τις κατηγορίες φαρμάκων είναι τα δεδομένα σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς.

SUMMARY

I. Paraschou, A. Bourazana, N. Chrysakis, I. Leventis, A. Sawafta, N. Iakovis, M. Papamichalis, D. Economou, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, J. Skoularigis, A. Xanthopoulos

Heart failure medical therapy and renal function
Arterial Hypertension 2023; 32: 179-186.

Chronic kidney disease (CKD), as it is defined based on the estimated glomerular filtration rate (eGFR), constitutes a common comorbidity in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). It is an independent factor of poor cardiovascular outcome and often affects the decision for initiation, titration or cease of oral treatments proven to reduce mortality or hospitalizations in patients with heart failure. Owing to the exclusion of stage IV or V CKD patients from the majority of heart failure clinical trials, our knowledge concerning the safety as well as the effectiveness of the abovementioned treatments is limited. However, new trials, on varying drug categories have emerged, where patients with stage IV CKD have been also included. Therefore, multidisciplinary teams composed of cardiology and nephrology experts should begin treating this patient group promptly. Overall, heart failure treatments can be used in patients with chronic kidney disease, provided that regular monitoring of eGFR and electrolyte status will be practiced and guide medication dose titration, reduction or even discontinuation.

Key-words: Heart failure, reduced ejection fraction, chronic renal disease, glomerular filtration rate, events

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016, 18(7): 744-58.
2. Szlagor M, Dybiec J, Mlynarska E, Rysz J, Franczyk B. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2023, 24(3).
3. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016, 12(10): 610-23.
4. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation* 2018, 138(9): 929-44.
5. Romero-Gonzalez G, Ravassa S, Gonzalez O, et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrologia (Engl Ed)* 2020, 40(3): 223-36.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021, 42(36): 3599-726.
7. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41(9): 1438-44.
8. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019, 74(23): 2893-904.
9. Fu EL, Uijl A, Dekker FW, Lund LH, Savarese G, Carrero JJ. Association Between beta-Blocker Use and Mortality/Morbidity in Patients With Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circ Heart Fail* 2020, 13(11): e007180.
10. Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022, 24(4): 603-19.
11. Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022, 145(9): 693-712.
12. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol* 2013, 167(1): 151-6.
13. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990, 66(11): 440D-4D; discussion 44D-5D.
14. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992, 70(4): 479-87.
15. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004, 110(24): 3667-73.
16. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of

- candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003, 362(9386): 759-66.
17. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017, 18(1): 206.
 18. Tang CH, Chen TH, Wang CC, Hong CY, Huang KC, Sue YM. Renin-angiotensin system blockade in heart failure patients on long-term haemodialysis in Taiwan. *Eur J Heart Fail* 2013, 15(10): 1194-202.
 19. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014, 371(11): 993-1004.
 20. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018, 6(6): 489-98.
 21. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019, 21(3): 337-41.
 22. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017, 2(1): 79-85.
 23. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020, 142(13): 1236-45.
 24. Jering KS, Zannad F, Claggett B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in PARAGON-HF. *JACC Heart Fail* 2021, 9(1): 13-24.
 25. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012, 60(20): 2082-9.
 26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999, 341(10): 709-17.
 27. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003, 348(14): 1309-21.
 28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011, 364(1): 11-21.
 29. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail* 2022, 10(11): 860-70.
 30. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023, 103(1): 196-206.
 31. Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023.
 32. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020, 383(15): 1413-24.
 33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021, 385(16): 1451-61.
 34. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019, 381(21): 1995-2008.
 35. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022, 387(12): 1089-98.
 36. Heerspink HJL, Langkilde AM, Wheeler DC. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Reply. *N Engl J Med* 2021, 384(4): 389-90.
 37. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023, 388(2): 117-27.
 38. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022, 28(3): 568-74.
 39. Voors AA, Damman K, Teerlink JR, et al. Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail* 2022, 24(10): 1844-52.
 40. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017, 377(20): 1964-75.
 41. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022, 387(13): 1185-95.
 42. Sibbel S, Walker AG, Colson C, Tentori F, Brunelli SM, Flythe J. Association of Continuation of Loop Diuretics at Hemodialysis Initiation with Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019, 14(1): 95-102.
 43. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010, 376(9744): 875-85.
 44. Digitalis Investigation G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997, 336(8): 525-33.
 45. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve outComes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019, 21(5): 676-84.
 46. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021, 384(2): 105-16.
 47. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020, 382(20): 1883-93.
 48. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022, 43(41): 4362-73.

* Νεφρική συμπαθητική απονεύρωση. Ο τρίτος πυλώνας στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης.

Μ. Σταθουλοπούλου **Π. Ηλιάκης**
Ι. Τσουμπού **Κ. Γρηγορίου**
Φ. Τατάκης **Σ. Δρογκάρης**
Ε. Σιάφη **Ι. Ανδρίκου**
Α. Σακαλίδης **Κ. Κυριαζόπουλος**
Κ. Θωμόπουλος **Δ. Κωνσταντινίδης**
Κ. Τσιούφης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά την διάθεση ασφαλών και αποτελεσματικών αντιυπερτασικών φαρμάκων, υπάρχει ακόμη δυσκολία στην επίτευξη καλής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, ειδικά στα χαμηλότερα επίπεδα που συστήνουν οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες. Αρκετές μικροεπεμβατικές μέθοδοι για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης έχουν μελετηθεί, από τις οποίες, η πιο καλά τεκμηριωμένη είναι η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών με τη χρήση ραδιοσυχνότητας, υπερήχων ή έγχυσης νευροληπτικών παραγόντων, που στοχεύει στην τροποποίηση της σηματοδότησης μεταξύ του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των προσαγωγών και απαγωγών νεύρων των νεφρών. Πληθώρα κλινικών μελετών έχει διεξαχθεί σε ασθενείς υπό ή άνευ αντιυπερτασικής αγωγής που καταδεικνύουν την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την διάρκεια του αποτελέσματος της απονεύρωσης, ενώ πολλές βρίσκονται σε εξέλιξη με σκοπό τη διερεύνηση των πλεονεκτημάτων αυτής και της επίπτωσής της στην υποστρόφη των βλαβών σε όργανα-στόχους της αρτηριακής υπέρτασης. Πολύ πρόσφατα, η απονεύρωση έλαβε ένδειξη σε ειδικούς πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών που επιθυμούν έπειτα από κατάλληλη ενημέρωσή τους να υποβληθούν σε αυτή. Το παρόν άρθρο συνοψίζει τα κυριότερα στοιχεία που οδήγησαν στο να καταστεί η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών μια επιπρόσθετη ή εναλλακτική επιλογή στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, νεφρική απονεύρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπολογίζεται πως περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως έχουν αρτηριακή υπέρταση, και περίπου 9 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως αποδίδονται στις επιπλοκές αυτής, όπως είναι η ισχαιμία του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά επει-

σόδια και η νεφρική ανεπάρκεια¹. Καθώς ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνεται, γίνεται όλο και πιο επιτακτική η ανάγκη για εύρεση νέων παρεμβάσεων που θα οδηγήσουν στην πτώση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), αφού ακόμα και μέτρια μείωση αυτής σχετίζεται με μεγάλη μείωση του ποσοστού

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

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

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Σταθουλοπούλου, Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • ΤΚ 11527 • Τηλ.: 6970494001 • E-mail: mariastath@windowslive.com

των καρδιαγγειακών συμβαμάτων².

Η φαρμακευτική αγωγή, μαζί με τις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις αποτελούν τη βάση της θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά πολλές φορές και πεποιθήσεις των ασθενών και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες³, οδηγούν σε ατελή συμμόρφωση. Εκτιμάται πως μέσα στον πρώτο χρόνο από την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας, έως και το 50% των ασθενών συμμορφώνεται είτε μερικώς ή και καθόλου με τις ιατρικές οδηγίες που αφορούν τη λήψη της, ενώ η συμμόρφωση στις υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις εκτιμάται σε ακόμα χαμηλότερα επίπεδα⁴. Το πρόβλημα είναι ακόμα μεγαλύτερο στους ασθενείς με φαινομενικά ανθεκτική υπέρταση που αντιπροσωπεύουν το 10%-20% των υπερτασικών, στους οποίους η χαμηλή συμμόρφωση ξεπερνάει το 50%. Δεδομένων όλων αυτών, η μείωση της ΑΠ με τη χρήση συσκευών θα μπορούσε να αποτελέσει είτε μια επιπλέον προσθήκη στην υπάρχουσα φαρμακευτική αντιμετώπιση είτε μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή⁵. Από αυτές τις μεθόδους, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών (RDN) είναι η πιο καλά μελετημένη ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της⁶ και πολύ πρόσφατα πήρε ένδειξη εφαρμογής σε ειδικούς πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης είναι η κατακράτηση νατρίου και νερού, η δυσλειτουργία των αγγείων, και η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με το τελευταίο να παίζει σημαντικό ρόλο σε υπερτασικούς ασθενείς με παχυσαρκία, νεφρική νόσο, ανθεκτική υπέρταση και υπνική άπνοια⁷.

Τα νεύρα που νευρώνουν τους νεφρούς, αποτελούνται από τις προσαγωγές αισθητήριες, τις συμπαθητικές απαγωγές, και τις παρασυμπαθητικές ίνες, και κατανέμονται ανομοιογενώς κατά μήκος των νεφρικών αρτηριών⁸.

Το συμπαθητικό ελέγχει τον όγκο του ενδοαγγειακού κυκλοφορούντος αίματος μέσω αλλαγών στον τόνο των σπλαχνικών αγγείων και ρυθμίζει την επαναρρόφιση άλατος και νερού μέσω των απαγωγών νεφρικών αγγείων τα οποία νευρώνουν την παρασπειραματική συσκευή, τα νεφρικά σωληνάκια και τα νεφρικά αιμοφόρα αγγεία. Τα απαγωγά νεφρικά νεύρα είναι νοραδρενεργικά, και επιδεικνύουν μια διαβαθμισμένη απόκριση στη διέ-

γερση, ξεκινώντας με μια αρχική αύξηση του ρυθμού έκκρισης ρενίνης (β-1 αδρενεργικοί υποδοχείς), ακολουθούμενη από μια αύξηση στην εγγύς σωληναριακή επαναρρόφιση νατρίου (β-1 αδρενεργικοί υποδοχείς), και με συνεχή διέγερση, μια άμεση αύξηση της αντίστασης των νεφρικών αγγείων (α-1 αδρενεργικοί υποδοχείς) με αποτέλεσμα να προκαλείται μια μετατόπιση προς τα δεξιά της καμπύλης πίεσης-νατριούρησης, με απόρροια την αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁹.

Η πλειονότητα των προσαγωγών νεφρικών νεύρων εντοπίζεται στο εγγύς τμήμα των ουρητήρων, γύρω από τα μεγάλα αγγεία στο επίπεδο της advenitia (εξωτερικό στρώμα του τοιχώματος των αγγείων), και των λείων μυϊκών ινών του περιφερικού τοιχώματος της νεφρικής πυέλου, δρώντας ως τασεοϋποδοχείς και χημειοϋποδοχείς¹⁰. Τα προσαγωγά νεφρικά νεύρα σε απάντηση διεγερτικών παραγόντων όπως είναι η ισχαιμία των νεφρών, η παρεγχυματική βλάβη τους από τραυματικές, φλεγμονώδεις ή ινωτικές διεργασίες και η υποξία, ενεργοποιούνται και μέσω σημάτων προς το οπίσθιο τμήμα του υποθαλάμου, διεγείρουν άμεσα το συμπαθητικό νευρικό σύστημα οδηγώντας σε περιφερική αγγειοσύσπαση και σε αύξηση της συστασιμότητας, της καρδιακής συχνότητας και της ΑΠ, επιδεινώνοντας περαιτέρω τις βλάβες σε όργανα-στόχους που προκαλεί η υπέρταση⁹.

Στόχος της RDN είναι η τροποποίηση της υπερδραστικής σηματοδότησης μεταξύ των νεφρών και του κεντρικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος, διαδεσμικά με ελάχιστο επεμβατικό τρόπο μέσω ενδοαγγειακών καθετήρων. Η συμπαθητική αυτή υπερδιέγερση φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά και με την εμφάνιση ανθεκτικής υπέρτασης¹¹. Η απονεύρωση έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες ότι μειώνει τη συμπαθητική δραστηριότητα τόσο σε ιστικό επίπεδο στους νεφρούς όσο και συστηματικά, πιθανότατα μέσω ποικίλων μηχανισμών¹².

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Στις δεκαετίες 1940 και 1950 όπου η διαθεσιμότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν περιορισμένη, πρώτος ο Smithwick R.H εισήγαγε την εφαρμογή της χειρουργικής ριζικής συμπαθεκτομής για τη θεραπεία της σοβαρής υπέρτασης, η οποία περιελάμβανε τη διατομή τόσο των σπλαχνικών νεύρων όσο και της θωρακικής και ραχιαίας μοίρας των συμπαθητικών ινών, διακόπτοντας κάθετα την επίδραση του συμπαθητικού, με αποτέλεσμα τη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και της ΑΠ¹³. Σε μελέτες

παρακολούθησης υπερτασικών ασθενών που είχαν υποβληθεί σε συμπαθεκτομή φάνηκε, πως όχι μόνο μειωνόταν η ΑΠ χωρίς να επηρεάζεται η νεφρική λειτουργία, αλλά και πως το αποτέλεσμα αυτό διατηρούνταν μακροπρόθεσμα¹³. Παρ' όλα αυτά, η πρακτική αυτή περιπλεκόταν από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως: ορθοστατική υπόταση, συγχοπή, ακράτεια, στυτική δυσλειτουργία, υπεριδρωσία, κατάθλιψη και υψηλή περιεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα. Με την αύξηση της διαθεσιμότητας καλά ανεκτών και αποτελεσματικών αντιυπερτασικών φαρμάκων και της πρώτης δημοσίευσης της Αμερικανικής Ομάδας Μελέτης των Βετεράνων για τους Αντιυπερτασικούς Παράγοντες (US Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents) το 1967, η χειρουργική συμπαθεκτομή εγκαταλείφθηκε¹⁴. Ωστόσο, ανεδείχθη η συσχέτιση του αυξημένου τόνου του συμπαθητικού με την εμφάνιση και διατήρηση της αρτηριακής υπέρτασης και αποτέλεσε την αρχή για μια σειρά μελετών πάνω σε καινοτόμες θεραπείες.

Περίπου 40 χρόνια αργότερα, συγκεκριμένα το 2009, δημοσιεύθηκε το πρώτο περιστατικό ασθενούς που υποβλήθηκε σε RDN. Πρόκειται για άνδρα, 59 ετών, με μακροχρόνια ανθεκτική υπέρταση (μέση πίεση ιατρείου 161/107 mmHg) ο οποίος υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη RDN με τη χρήση συσκευής ραδιοσυχνότητας, με αποτέλεσμα η ΑΠ να φτάσει στους 12 μήνες στα φυσιολογικά επίπεδα (127/81 mmHg), με συνοδό μείωση στο spillover της νορεπινεφρίνης, και στους δύο νεφρούς (κατά 48% και 75%, αντίστοιχα), υποδεικνύοντας μια επιτυχημένη κατάλυση¹⁵. Αυτό το κλινικό περιστατικό αποτέλεσε τη βάση για τις κλινικές δοκιμές που ακολούθησαν¹⁵.

ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ

Επί του παρόντος, βρίσκονται υπό ανάπτυξη πολλές διαφορετικές τεχνολογίες καθετήρων RDN, με κυριότερες αυτές που στοχεύουν στη βλάβη των νεφρικών νεύρων μέσω της κατάλυσης αυτών με τη χρήση: 1) ενέργειας ραδιοσυχνότητας, 2) ενέργειας υπερήχων, 3) χημικής κατάλυσης με τη χρήση διαφόρων φαρμάκων που εγχέονται εγγύς των νεφρικών νεύρων¹⁶. Από αυτούς, οι πιο καλά μελετημένοι μέσω κλινικών δοκιμών είναι οι εξής (Εικόνα 1).

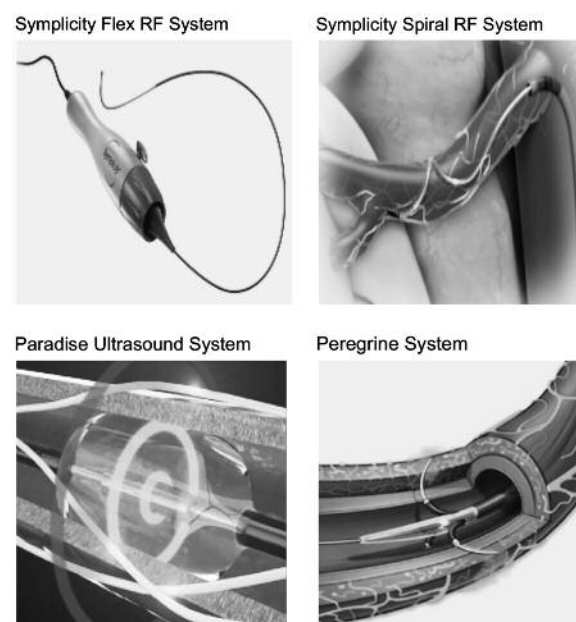
1. Καθετήρες Ραδιοσυχνότητας

- 1^{ης} γενιάς καθετήρας ραδιοσυχνότητας (Simplicity flex; Medtronic, Minneapolis, Minnesota) Πρόκειται για έναν εύκαμπτο (4-F) καθετήρα ρα-

διοσυχνότητας που αποτελείται από ένα μονοπολικό ηλεκτρόδιο. Περιστρέφοντας και αποσύροντας τον καθετήρα μέσα στις νεφρικές αρτηρίες, δημιουργείται ένα ελικοειδές μοτίβο από πολλαπλές βλάβες (4 έως 6 βλάβες ανά νεφρική αρτηρία)¹⁰.

- 2^{ης} γενιάς καθετήρας ραδιοσυχνότητας (Simplicity spyral, Medtronic)

Ο 2^{ης} γενιάς καθετήρας (Simplicity spyral) εισάγεται με ένα τυπικό οδηγό σύρμα 0,014 ιντσών, μέσω ενός συστήματος ταχείας ανταλλαγής¹⁶. Αποτελείται από 4 ηλεκτρόδια σε σπειροειδή διαμόρφωση που του δίνουν τη δυνατότητα να παρέχει ενέργεια ραδιοσυχνότητας ταυτόχρονα και περιμετρικά σε κάθε τεταρτημόριο του αγγείου για 60 δευτερόλεπτα, μεγιστοποιώντας τη βλάβη στα συμπαθητικά νεύρα γύρω από την νεφρική αρτηρία¹⁰. Ο καθετήρας παρακολουθεί ανεξάρτητα τη θερμοκρασία και την αντίσταση σε κάθε ηλεκτρόδιο καθώς ο σχεδιασμός του, επιτρέπει τη συνεχή ροή αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, εξασφαλίζοντας επαρκή ψύξη των ηλεκτροδίων και του τοιχώματος της νεφρικής αρτηρίας, ελαχιστοποιώντας τις θερμικές επιδράσεις σε αυτό^{10,16}. Συνιστάται η στόχευση όλων των προσβάσιμων νεφρικών αρτηριακών αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των κύριων κλάδων και των επικουρικών αρτηριών με διάμετρο > 3 και < 8 mm^{25,26}. Η επέμβαση διενεργείται υπό μερική καταστολή-μέθη¹⁰.



Εικόνα 1. Εικόνα καθετήρων.

2. Καθετήρας υπερήχων

Ενδοαγγειακός καθετήρας υπερήχων Paradise ultrasound system (ReCor Medical, Palo Alto, California)

Ο ενδοαγγειακός καθετήρας υπερήχων Paradise (ReCor Medical, Palo Alto, California), απαρτίζεται από έναν κεραμικό και κυλινδρικό πιεζοηλεκτρικό μετατροπέα, τοποθετημένο μέσα σε ένα φουσκωτό μπαλόνι το οποίο ψύχεται με νερό, και βρίσκεται στο άπω άκρο ενός 6 Fr καθετήρα¹⁰. Είναι σχεδιασμένος ώστε να καταλύει θερμικά μέσω υπερήχων τα προσαγωγά και απαγωγά νεφρικά νεύρα¹⁰. Σε αντίθεση με τους καθετήρες ραδιοσυχνότητας δεν απαιτείται άμεση επαφή με το τοίχωμα του αγγείου για τη μετάδοση ενέργειας, ενώ η απορρόφηση ενέργειας υπερήχων από τα υγρά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένου και του αίματος, είναι ελάχιστη¹⁰. Η διάρκεια, η ένταση της κατάλυσης και ο ρυθμός της ροής ψύξης, ρυθμίζονται από τον χειριστή¹⁰. Λόγω της ομοιόμορφης κατανομής της περιφερικής θέρμανσης και του βάθους διείσδυσης, παρέχονται τουλάχιστον 2 θεραπείες των 7 δευτερολέπτων στις κύριες νεφρικές αρτηρίες, που είναι κατά μήκος χωρισμένες ανά 5 mm²⁹. Η επέμβαση διενεργείται υπό μερική αναισθησία¹⁰.

3. Καθετήρας χημικής κατάλυσης

Ενδοαγγειακός καθετήρας έγχυσης Peregrine System (Ablative Solutions, Inc., Kalamazoo, Michigan)

Ο 7-F καθετήρας απαρτίζεται από τρεις βελόνες των 0,008 ιντσών (220 μm), με κάθε μία να βρίσκεται σε μεμονωμένους σωλήνες-οδηγούς οι οποίοι κατανέμονται κυκλοτερώς σε απόσταση 120° μεταξύ τους, και είναι σχεδιασμένες να τρυπούν το τοίχωμα της νεφρικής αρτηρίας¹⁶ σε απόσταση ≥ 4 mm μακριά από το στόμιο της νεφρικής αρτηρίας και >1 mm μακριά από τους κλάδους του αγγείου¹⁸. Οι ακτινοσκοπικές βελόνες, προωθούνται στο προκαθορισμένο βάθος των $3,5 \pm 0,25$ mm διαμέσου του έσω χιτώνα στον έξω χιτώνα (adventitia) του αγγείου, με τη χρήση μιας περιστρεφόμενης λαβής¹⁶. Στη συνέχεια, ο νευρολυτικός παράγοντας (0,6 ml αφυδατωμένης αλκοόλης), εγχέεται για δύο έως τρία λεπτά μέσω του κεντρικού αυλού του καθετήρα με σκοπό να επιτευχθεί η μείωση του πόνου κατά την έγχυση και η ενίσχυση της διάχυτης εξάπλωσης της αλκοόλης στον περιαγγειακό χώρο¹⁸. Μετά την απονεύρωση της μίας νεφρικής αρτηρίας, η συσκευή αφαιρείται, ελέγχεται η βατότητά της και ξεπλένεται με ηπαρινισμένο ορό¹⁸. Στη συνέχεια καθετηριάζεται η ετερόπλευρη νεφρική αρτηρία και πραγ-

ματοποιείται η ίδια διαδικασία¹⁸. Σε αντίθεση με τους καθετήρες ραδιοσυχνότητας και υπερήχων, δεν χρειάζεται παραγωγή ή μετάδοση ενέργειας, κάτι το οποίο μειώνει την πολυπλοκότητα της εγκατάστασης στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, ενώ πιθανώς λόγω της αναισθητικής δράσης της αλκοόλης, δεν παρατηρείται σοβαρός πόνος κατά την επέμβαση¹⁸, η οποία πραγματοποιείται υπό ελάχιστη καταστολή¹⁸.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ (πίνακας 1)

Αποτελεσματικότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης με τον 1^{ης} γενιάς καθετήρα ραδιοσυχνότητας (Symplixity flex; Medtronic, Minneapolis, Minnesota)

Το 2009, ο Krum και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν την πρώτη proof-of-concept μελέτη σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, την SYMPLICITY HTN-1, στην οποία η νεφρική απονεύρωση μείωσε τη συστολική πίεση (ΣΑΠ) ιατρείου κατά 27 mmHg και τη διαστολική (ΔΑΠ) κατά 17 mmHg, 12 μήνες μετά την παρέμβαση, χωρίς να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την επέμβαση¹⁹.

Μετά τις πρώτες ενδείξεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από μελέτες παρατήρησης, διεξήχθη η SYMPLICITY HTN-2, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (RCT) με ασθενείς που είχαν ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg παρά την λήψη ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού²⁰. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της νεφρικής αρτηρίας, προηγούμενη παρέμβαση στις νεφρικές αρτηρίες, eGFR < 45 ml/min/1,73 m², σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση ή ακατάλληλη ανατομία των νεφρικών αρτηριών, η οποία προσδιορίστηκε ως κύρια νεφρική αρτηρία με < 4 mm διάμετρο ή < 20 mm μήκος, ή περισσότερο από μία κύρια νεφρική αρτηρία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε 2 ομάδες: Σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε RDN μαζί με φαρμακευτική αγωγή και σε αυτούς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή. Το αποτέλεσμα αυτής έδειξε πως η ΑΠ ιατρείου στους έξι μήνες μετά την παρέμβαση μειώθηκε κατά 32/12 mmHg ($p < 0,001$) στην ομάδα της RDN ($n = 52$) ενώ δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα ελέγχου ($n = 54$, $p > 0,70$). Τέλος, σημαντική ήταν η διαφορά και στην εικοσιτετράωρη περιπατητική καταγραφή (ABPM) της ΣΑΠ ανάμεσα στις 2 ομάδες²⁰.

Επειδή στη SYMPLICITY HTN-2, οι ασθενείς δεν τυχαιοποιήθηκαν τυφλά στις 2 ομάδες, διεξήχθη για τον σκοπό αυτό μια δεύτερη πολυκεντρική, απλή τυφλή μελέτη (RCT), η SYMPLICITY HTN-3²¹. Σε αυτήν, εφαρμόστηκαν τα ίδια κριτήρια για την ένταξη και τον αποκλεισμό των ασθενών όπως και στην SYMPLICITY HTN-2, με τη διαφορά πως απαιτήθηκε η μέση ΣΑΠ να είναι ≥ 135 mmHg στη ABPM, ούτως ώστε να αποκλειστούν από τη μελέτη ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας²¹. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν (2:1) σε 2 ομάδες: Σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε RDN και σε αυτούς που έλαβαν εικονική θεραπεία, δηλαδή μόνο αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών²¹. Παρατηρήθηκε πως μετά από 6 μήνες, η μέση πτώση της ΣΑΠ ιατρείου (το οποίο ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο) ήταν στατιστικά σημαντική και στις 2 ομάδες [-14,1 mmHg στην ομάδα που υποβλήθηκε σε απονεύρωση (n = 364), και -11,7 mmHg στην ομάδα ελέγχου (n=171)]. Ωστόσο, η διαφορά στη ΣΑΠ ιατρείου (-2,4 mmHg) και στην ABPM μεταξύ των 2 ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική²¹.

Σχολιασμός – Τελικά αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3

Τα αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3 δεν επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της RDN ως προς τη μείωση της ΑΠ που παρατηρήθηκε στη SYMPLICITY HTN-2²². Στους 6 μήνες παρακολούθησης, η μείωση της ΣΑΠ στην ομάδα της απονεύρωσης ήταν η μισή από εκείνη που είχε καταγραφεί στη SYMPLICITY HTN-2, παρά το γεγονός πως και στις δυο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με παρόμοια αρχικά επίπεδα ΑΠ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πτώση στη ΣΑΠ ιατρείου στην ομάδα ελέγχου της SYMPLICITY HTN-3 (-11,7 mmHg), ήταν πολύ μεγαλύτερη από την αναμενόμενη²².

Η έλλειψη σημαντικής μείωσης της ΑΠ στη μελέτη SYMPLICITY HTN-3, αποδόθηκε σε κατάλυση μόνο στο εγγύς αντί και του άπω τμήματος της νεφρικής αρτηρίας, σε ατελή – μη κυκλοτερή απονεύρωση, στα υψηλά ποσοστά αλλαγής στην φαρμακευτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής και θεραπευτικής φάσης της μελέτης, στην μειωμένη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και στην έλλειψη εμπειρίας με τη μέθοδο κατάλυσης από την πλευρά των επεμβατικών²³.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η τελική έκθεση της SYMPLICITY HTN-3 που προσθέτει ένα ακόμη στοιχείο στο σύνολο αυτών που υποστηρίζουν την ασφάλεια της RDN έως και 36 μήνες μετά την επέμ-

βαση. Από τους 12 έως τους 36 μήνες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε απονεύρωση, εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση στην ΑΠ και καλύτερο έλεγχο αυτής σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, παρά τις ομοιότητες που αφορούσαν τη φαρμακευτική θεραπεία, τη συμμόρφωση και την αποτελεσματικότητα²⁴. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, χωρίς ενδείξεις όψιμων επιπλοκών από την RDN²⁴.

Αποτελεσματικότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης με τον 2^{ης} γενιάς καθετήρα ραδιοσυχνότητας (Symplivity spyral, Medtronic)

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της SYMPLICITY HTN-3, αναπτύχθηκε ο 2^{ης} γενιάς καθετήρας ραδιοσυχνότητας (Symplivity Spyral, Medtronic). Αυτό το σύστημα, σε συνδυασμό με μια περισσότερο εκτεταμένη κατάλυση η οποία περιελάμβανε επιπλέον και το άπω τμήμα της κύριας νεφρικής αρτηρίας και τους κλάδους της, αξιολογήθηκε με δυο proof-of-concept κλινικές μελέτες, την SPYRAL HTN-OFF MED (pilot) και την SPYRAL HTN-ON MED (pilot)^{25,26}.

Πρόκειται για πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες εισήχθησαν ασθενείς με συστολο-διαστολική αρτηριακή υπέρταση^{25,26}. Όλοι οι χειριστές είχαν προηγούμενη εμπειρία στη διενέργεια RDN και χρησιμοποιήθηκε μια τυποποιημένη μέθοδος προκειμένου να στοχεύσουν όλες τις προσβάσιμες νεφρικές αρτηρίες, συμπεριλαμβανομένων των κύριων κλάδων και των επικουρικών αρτηριών με διάμετρο από 3 έως 8 mm^{25,26}. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο χρησιμοποιήθηκε η ABPM^{25,26}. Οι ασθενείς και στις δυο μελέτες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε RDN και σε εκείνους που έλαβαν εικονική παρέμβαση. Και στις δυο μελέτες τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν: > 50% στένωση νεφρικής αρτηρίας, eGFR < 45 ml/min/1,73 m² και ακατάλληλη για κατάλυση ανατομία της νεφρικής αρτηρίας. Κατά προσέγγιση έγιναν 9 καταλύσεις στην κύρια νεφρική αρτηρία και 13 στους κλάδους της ανά νεφρό, σε κάθε μελέτη^{25,26}.

Τα κριτήρια ένταξης στη SPYRAL HTN-OFF MED (pilot) ήταν: ήπια προς μέτρια αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου ≥ 150 mmHg και < 180 mmHg, και ΔΑΠ ιατρείου ≥ 90 mmHg) χωρίς τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και μια μέση ABPM ≥ 140 mmHg και < 170 mmHg. Η ανάλυση των

αποτελεσμάτων των πρώτων 80 ασθενών έδειξε πως και η ΣΑΠ και η ΔΑΠ στην ABPM μειώθηκαν σημαντικά στους 3 μήνες στην ομάδα της RDN, κάτι το οποίο δεν συνέβη στην ομάδα ελέγχου²⁵. Η μεταξύ των ομάδων διαφορά στην ABPM ήταν υπέρ της ομάδας της απονεύρωσης κατά $-5,0/-4,4$ mmHg και ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν σημειώθηκαν μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα κατά την περίοδο της παρακολούθησης²⁵.

Τα κριτήρια ένταξης στη SPYRAL HTN-ON MED (pilot) ήταν: ΣΑΠ ιατρείου ≥ 150 mmHg και < 180 mmHg και ΔΑΠ ≥ 90 mmHg, και μέση εικοσιτετράωρη ΣΑΠ ≥ 140 mmHg και < 170 mmHg σε ασθενείς που βρίσκονταν ήδη υπό αγωγή με ένα έως τρία αντιυπερτασικά φάρμακα (θειαζιδικού τύπου διουρητικό, ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, α -MEA, ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II ή β -αποκλειστή)²⁶. Η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή αξιολογήθηκε με αναλύσεις ούρων και ορού, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης²⁶. Ογδόντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν είτε σε απονεύρωση, είτε σε εικονική παρέμβαση (RDN n = 38, sham control n = 42). Φάνηκε πως υπήρχε σημαντική μείωση τόσο στη συστολική όσο και τη διαστολική πίεση της 24ωρης καταγραφής, στους έξι μήνες μετά την παρέμβαση στην ομάδα της απονεύρωσης αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου²⁶. Η μεταξύ των ομάδων διαφορά στην ABPM ήταν υπέρ της ομάδας της απονεύρωσης με μείωση της αρτηριακής ΑΠ κατά $-7,4/-4,1$ mmHg και ήταν στατιστικά σημαντική²⁶. Ειδικότερα η μείωση στη ΣΑΠ παρέμενε σταθερή, τόσο κατά τις πρωινές όσο και κατά τις βραδινές ώρες (always on effect). Η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή ήταν περίπου 60%, με το ποσοστό να ποικίλλει κατά τη διάρκεια της μελέτης χωρίς ωστόσο να σημειωθεί διαφορά ως προς τη συμμόρφωση μεταξύ των δυο ομάδων στους 3 και στους 6 μήνες. Δεν σημειώθηκαν μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα κατά την περίοδο της παρακολούθησης²⁶.

Λόγω των θετικών αποτελεσμάτων αυτών των πιλοτικών μελετών, η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της απονεύρωσης συνεχίστηκε σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με τις μελέτες SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal και SPYRAL HTN-ON MED Expansion, στις οποίες εφαρμόστηκαν τα ίδια κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού με τις αντίστοιχες προηγούμενες²⁸. Η καινοτομία ήταν πως χρησιμοποιήθηκε ένας προσαρμοστικός σχεδιασμός κατά Bayes (Bayesian design) που αξιοποίησε αποτελεσματικά τα δεδομένα από τις πιλοτικές μελέτες

για να υποστηρίξει τα αποτελέσματα των Pivotal και Expansion²⁸. Στη μελέτη SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, φάνηκε πως στους τρεις μήνες υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($-3,9$ mmHg, 95% BCI $-6,2$ έως $-1,6$), υπέρ της ομάδας της RDN στη μεταβολή της εικοσιτετράωρης ΣΑΠ (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)²⁷. Επιπλέον στους τρεις μήνες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($-6,5$ mmHg 95% BCI, $-9,6$ έως $-3,5$) υπέρ της απονεύρωσης στη μείωση της ΣΑΠ ιατρείου (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)²⁷.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της RDN αποτυπώθηκε στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της SPYRAL HTN-ON MED (pilot) στους 36 μήνες παρακολούθησης. Η μείωση στην ABPM ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της απονεύρωσης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου στους 36 μήνες ($-18,7 \pm 12,4$ vs. $-8,6 \pm 14,6$ mmHg, $p=0,004$) και οι διαφορές στη μέση εικοσιτετράωρη ΔΑΠ, τη ΣΑΠ ημέρας και νύχτας ήταν: $-5,9$, $-11,0$ και $-11,8$ mmHg, αντίστοιχα (όλα $p=0,05$). Ο αριθμός των συνταγογραφούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων τόσο στους 24 ($p=0,74$) όσο και στους 36 μήνες ($p=0,76$)³⁷. Η συμμόρφωση στην αγωγή στους 36 μήνες ήταν 77% στην ομάδα απονεύρωσης και 93% στην ομάδα ελέγχου³⁷.

Μελέτες αποτελεσματικότητας της συμπαθητικής απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών με χρήση ενδοαγγειακού καθετήρα υπερήχων (Paradise ultrasound system; ReCor Medical, Palo Alto, California)

Μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη, η RADIANCE-HTN SOLO, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του καθετήρα υπερήχων σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή²⁹. Οι ασθενείς είχαν συστολο-διαστολική υπέρταση, με ABPM ημέρας $\geq 135/85$ mmHg και $< 170/105$ mmHg²⁹. Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν eGFR < 40 ml/min/1,73 m², δευτεροπαθής υπέρταση, ιστορικό καρδιαγγειακού ή εγκεφαλικού συμβάματος, κύρια νεφρική αρτηρία με διάμετρο < 4 mm ή > 8 mm, ή στένωση νεφρικής αρτηρίας $\geq 30\%$ ²⁹. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε εκείνους που έλαβαν απονεύρωση και σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε εικονική παρέμβαση και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η πτώση της ΣΑΠ ημέρας στην ABPM²⁹. Παρατηρήθηκε πως στους 2 μήνες μετά την παρέμβαση, η ομάδα της απονεύρωσης εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση ($-8,5$ mmHg, n=74) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($-2,2$ mmHg, n=72), με τη μεταξύ τους διαφορά,

προσαρμοσμένη με βάση την τιμή της ΑΠ πριν την παρέμβαση, να είναι στατιστικά σημαντική υπέρ της απονεύρωσης κατά $-6,3$ mmHg, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μειζονες ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα²².

Δυο επιπλέον τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η RADIANCE-HTN TRIO και η REQUIRE, αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του καθετήρα υπερήχων σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (ΑΠ ιατρείου $> 140/90$ mmHg, παρά τη λήψη τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού)^{30,31}. Ο σχεδιασμός των μελετών ήταν παρόμοιος με εκείνον της RADIANCE-HTN SOLO, με τη διαφορά πως όλοι οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν σε ένα χάπι τριπλή αντιυπερτασική αγωγή (ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II και υδροχλωροθειαζίδη), για τέσσερις εβδομάδες πριν την τυχαιοποίησή τους, και αυτή η αγωγή θα συνεχιζόταν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης^{30,31}. Επιπλέον, και στις δύο μελέτες, εφαρμόστηκε από τον δεύτερο έως τον έκτο μήνα, ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο τιτλοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής, όπως απαιτείται για τον έλεγχο της ΑΠ^{30,31}. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και στις δύο ήταν η μεταβολή στην ABPM ημέρας στους έξι μήνες^{30,31}. Η RADIANCE-HTN TRIO διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και στην Ευρώπη³⁰ ενώ η REQUIRE στην Ιαπωνία και την Κορέα³¹. Στη RADIANCE-HTN TRIO, στους 2 μήνες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στη ΣΑΠ ημέρας της ABPM σε όσους υποβλήθηκαν σε απονεύρωση ($-8,0$ mmHg vs $-3,0$ mmHg), με τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή να είναι η ίδια και στις δύο ομάδες (82% , $p=0,99$)³⁰. Στους 6 μήνες φάνηκε πως και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια πτώση στην ΑΠ μετά και την κλιμάκωση της αντιυπερτασικής αγωγής, ωστόσο η ομάδα που υποβλήθηκε σε απονεύρωση χρειάστηκε για τον σκοπό αυτό προσθήκη λιγότερων φαρμάκων και λιγότεροι εξ αυτής έλαβαν ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (40% στην ομάδα της απονεύρωσης vs $60,9\%$ στην ομάδα ελέγχου), ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες και τα ποσοστά αυτών ήταν τα ίδια και στις δύο ομάδες³⁰. Η μελέτη REQUIRE στους τρεις μήνες δεν κατάφερε να δείξει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την πτώση της ΑΠ στην ABPM μεταξύ των δυο ομάδων, ωστόσο ενδέχεται αυτό να οφειλόταν σε θέματα σχεδιασμού της μελέτης³¹. Πρώτον, δεν υπήρξε τυποποίηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων ή αντικειμενική μέτρηση

της συμμόρφωσης στα φάρμακα (εκτίμηση των αποβληθέντων φαρμάκων ή/και των μεταβολιτών τους στα ούρα), κάτι που μπορεί να οδήγησε σε αυξημένη μεταβλητότητα στα αποτελέσματα της ΑΠ. Δεύτερον, δεν τηρήθηκε ο διπλός-τυφλός σχεδιασμός της μελέτης καθώς ιατρικό προσωπικό που γνώριζε σε ποια ομάδα ανήκει ο κάθε ασθενής συμμετείχε στην παρακολούθηση και δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του τρόπου διεξαγωγής. Τρίτον, στην Ιαπωνία όπου διεξήχθη υπάρχουν σημαντικές εποχιακές διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, με την ΑΠ ημέρας και νύχτας να αυξάνεται τον χειμώνα και το καλοκαίρι αντίστοιχα³¹.

Σύγκριση μεταξύ της κατάλυσης με καθετήρες υπερήχων και ραδιοσυχνοτήτων

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, απλή τυφλή μελέτη, η RADIOSOUND-HTN, σύγκρινε τον καθετήρα υπερήχων Paradise, με εκείνον των ραδιοσυχνοτήτων Symplicity Spyral, σε ασθενείς με αρρυθμιστη υπέρταση (ΣΑΠ Ιατρείου > 160 mmHg ή ΔΑΠ Ιατρείου > 90 mmHg, παρά τη λήψη ≥ 3 κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού)³². Τυχαιοποιήθηκαν 120 ασθενείς (1:1:1) να λάβουν μία από τις ακόλουθες θεραπείες: 1) απονεύρωση μόνο των κύριων νεφρικών αρτηριών με καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων ($n=39$), 2) απονεύρωση των κύριων νεφρικών αρτηριών, των κλάδων και των επικουρικών τους αρτηριών με καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων ($n=39$), 3) απονεύρωση μόνο των κύριων νεφρικών αρτηριών με καθετήρα υπερήχων ($n=39$)³². Παρ' όλο που η ΣΑΠ ημέρας στην ABPM (πρωτογενές καταληκτικό σημείο) μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα που έλαβε κατάλυση στις κύριες νεφρικές αρτηρίες με τον καθετήρα υπερήχων απ' ό,τι με τον καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων, η μείωση στη ΣΑΠ δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της ομάδας στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας υπερήχων και εκείνης στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας ραδιοσυχνοτήτων αλλά με μια πιο εκτενή RDN που περιελάμβανε εκτός από τις κύριες νεφρικές αρτηρίες και τους κλάδους τους³². Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται πως η RDN με τον καθετήρα υπερήχων πιθανώς να προκαλεί βλάβες σε μεγαλύτερο βάθος στις κύριες αρτηρίες με συνέπεια να μην απαιτείται κατάλυση των κλάδων και των επικουρικών τους αρτηριών³². Οι περιορισμοί της RADIOSOUND-HTN μελέτης συνίστανται στην έλλειψη εικονικής ομάδας ελέγχου και έλλειψη ελέγχου στη φαρμακευτική συμμόρφωση³².

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός πίνακας των κυριότερων μελετών απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών.

Μελέτη	Συσκευή	Σχεδιασμός	Μέγεθος	Κριτήρια εισαγωγής	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Μείωση ΑΠ στο σκέλος RDN
SYMPPLICITY HTN-1 ¹⁹ , 2009	Symplicity flex (mono-electrode RF)	RDN	153	Αρρυθμιστη ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες	ΣΑΠ -22 mmHg (95% CI -32 με -12 mmHg), $P < 0,001$
SYMPPLICITY HTN-2 ²⁰ , 2010	Symplicity flex (mono-electrode RF)	RDN vs control (1:1)	190	Αρρυθμιστη ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της μέσης ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες	RDN -32 ± 23 mmHg vs. ομάδα ελέγχου 1 ± 21 mmHg, $P < 0,0001$
SYMPPLICITY HTN-3 ²¹ , 2014	Symplicity flex (mono-electrode RF)	RDN vs sham (2:1)	1.441	Αρρυθμιστη ΣΑΠ ιατρείου ≥ 160 mmHg επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες	RDN $-14,1 \pm 23,9$ mmHg vs. sham $-11,7 \pm 25,9$ mmHg, $p=0,26$
SPYRAL HTN-OFF MED (pilot) ²⁵ , 2017	Symplicity spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	80	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-5,5$ (95% CI $-9,1$ με $-2,0$) vs $-0,5$ mmHg (95% CI $-3,9$ με $2,9$); $p=0,0414$
SPYRAL HTN-ON MED (pilot) ²⁶ , 2018	Symplicity spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1)	80	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί παρουσίας 1-3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 6 μήνες	$-9,0$ (95% CI $-12,7$ με $-5,3$) vs $-1,6$ mmHg (95% CI $-5,2$ με $2,0$); $p=0,0006$
RADIANCE-HTN SOLO ²⁹ , 2018	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	146	Αρρυθμιστη ημερήσια 24ωρη ΑΠ επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 2 μήνες	$-8,5 \pm 9,3$ vs $-2,2 \pm 10,0$ mmHg; $p=0,0001$
RADIO-SOUND-HTN ³² 2019	Symplicity spyral (multi-electrode RF), Paradise (US)	RDN RF main vs RDN RF branches v.s RDN US (1:1:1)	120	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου παρά τη λήψη ≥ 3 κατηγοριών αντιυπερτασικών (συμπεριλαμβανομένου διουρητικού)	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	RDN RF κύριας νεφρικής αρτηρίας $-6,5 \pm 10,3$ mmHg vs. RDN RF κύριας νεφρικής αρτηρίας, των επικουρικών και των κλάδων της $-8,3 \pm 11,7$ mmHg vs. RDN US $-13,2 \pm 13,7$ mmHg; συνολική μεταβολή $-9,5 \pm 12,3$ mmHg ($P < 0,001$)
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal ²⁷ , 2020	Symplicity spyral (multi-electrode RF)	RDN vs sham (1:1) προσαρμοστικός σχεδιασμός κατά Bayes	331	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-4,7$ (95% CI $-6,4$ με $-2,9$) vs $-0,6$ mmHg (95% CI $-2,1$ με $0,9$); $p=0,0005$
RADIANCE-HTN TRIO ³⁰ , 2021	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	136	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και ημερήσια 24ωρη ΑΠ επί παρουσίας 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 2 μήνες	$-8,0$ (IQR $-16,4, 0,0$) vs $-3,0$ mmHg (IQR $-10,3, 1,8$); $p=0,02$
REQUIRE ³¹ , 2022	Paradise (US)	RDN vs sham (1:1)	143	Αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου και 24ωρη ΑΠ επί παρουσίας ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων	Μεταβολή της ημερήσιας 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες	$-6,6$ (95% CI $-10,4$ με $-2,8$) vs $-6,5$ mmHg (95% CI $-10,3$ με $-2,7$); $p=0,971$

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, RDN: Νεφρική απονεύρωση, RF: ραδιοσυχνότητες, US: υπέρηχοι, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, sham: εικονική παρέμβαση, CI: confidence interval, IQR: interquartile ratio

Ενδοαγγειακός καθετήρας έγχυσης Peregrine System (Ablative Solutions, Inc., Kalamazoo, Michigan)

Σε μία ευρωπαϊκή, πολυκεντρική μελέτη, 45 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση υποβλήθηκαν σε απονεύρωση με τον καθετήρα έγχυσης Peregrine System και στους 6 μήνες, η ΣΑΠ και ΔΑΠ στην ABPM μειώθηκαν κατά -11 mmHg και -7 mmHg, αντίστοιχα ($p < 0,001$)¹⁸. Αυτή τη στιγμή, διεξάγονται δύο μελέτες, τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (TARGET BP OFF-MED, NCT03503773), όσο και σε ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή (TARGET BP I, NCT02910414). Αν αποδειχθούν αποτελεσματικές, πιθανά οφέλη αυτής της συσκευής θα ήταν η χρήση λιγότερο περίπλοκης εγκατάστασης για τη διεξαγωγή απονεύρωσης και η μείωση του κόστους της τελευταίας¹⁸.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Συγκριτικά με τα αντιυπερτασικά φάρμακα, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών προσφέρει δύο ουσιαστικά οφέλη:

1. Η μείωση της ΑΠ παραμένει συνεχώς σταθερή κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας και είναι ανεξάρτητη από τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων στον ορό²⁷.
2. Η μείωση της ΑΠ με την απονεύρωση είναι ανεξάρτητη από τη συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή, χαμηλά ποσοστά της οποίας είναι σύνηθες φαινόμενο μεταξύ ασθενών με χρόνιες παθήσεις συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης³.

Κάθε 10 mmHg μείωση της ΣΑΠ ιατρείου με τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ενός μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 20%, στεφανιαίας νόσου κατά 17%, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 27%, καρδιακής ανεπάρκειας κατά 28%, αλλά και μείωση της ολικής θνητότητας κατά 13%³⁵. Συνεπώς, η σταθερή καθ' όλο το εικοσιτετράωρο και ανεξάρτητη από τα επίπεδα συμμόρφωσης μείωση στην ΑΠ που επέρχεται με την RDN, αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 17 μελέτες παρατήρησης, διαπιστώθηκε ότι η RDN μπορεί να οδηγήσει στην υποστοροφή των επαγόμενων από την υπέρταση βλαβών οργάνων-στόχων σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, με τις περισσότερες όμως μελέτες (76%) να περιορίζονται σε παρακολούθηση

διάρκειας έξι μηνών³⁶. Επίσης, ασθενείς υψηλού κινδύνου, π.χ., με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, με καρδιακή ανεπάρκεια, με σακχαρώδη διαβήτη, που θα ωφελούντο περισσότερο από τη μείωση της ΑΠ, αποκλείστηκαν από τις περισσότερες μελέτες⁶. Είναι σημαντική, λοιπόν, η διεξαγωγή καλά σχεδιασμένων μελετών και καταγραφών που θα εκτιμήσουν την επίδραση της απονεύρωσης στην υποστοροφή της βλάβης των επαγόμενων από την υπέρταση οργάνων-στόχων, όπως η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ή λευκωματουρία⁶.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Από τις 2^{ης} γενιάς μελέτες, προκύπτει πως η αποτελεσματικότητα της απονεύρωσης στη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση διατηρείται για τουλάχιστον τρία χρόνια, με μια τάση για συνεχή μείωση της ΑΠ με την πάροδο του χρόνου, ενώ από την καταγραφή Global SYMPPLICITY Registry υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας και στη δεκαετία³⁸. Η εκτίμηση της διατήρησης του αποτελέσματος αποτελεί πρόκληση εξαιτίας των αλλαγών στη φαρμακοθεραπεία ή και στον τρόπο ζωής, στην εμφάνιση νέων νόσων, στη γήρανση κ.ά.²²

Έχει αναφερθεί εκ νέου ανάπτυξη νευρικών ινών σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, με τη λειτουργικότητα των αναπτυσσόμενων νευραξόνων να είναι αβέβαιη⁴³. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ενδείξεις ανατομικής ή λειτουργικής επανανεύρωσης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε RDN. Πιθανολογείται πως είτε δεν συμβαίνει λειτουργική επανανεύρωση, είτε ακόμα και αν συμβαίνει, δεν αναστρέφει την επαγόμενη από την απονεύρωση μείωση της ΑΠ⁴³. Μακροπρόθεσμα δεδομένα σε ανθρώπους δεν έχουν ακόμα διερευνηθεί, όμως είναι σημαντικό πως σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επανανεύρωση σε μακροχρόνιες μελέτες⁴³.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΜΕΘΟΔΟΥ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η RDN είναι γενικά μια ασφαλής μέθοδος. Δεδομένα για τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη ασφάλεια προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες και από καταγραφές ασθενών σε διάφορες χώρες. Σύμφωνα με ανασκόπηση των δεδομένων ασφαλείας από Επιτροπή ειδικών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η μέθοδος δεν συνδέεται με ιδιαίτερα ζητήματα ασφαλείας, πέρα από τις σπάνιες (< 1%) και εν πολλοίς αναμενόμενες αγ-

γειακές επιπλοκές λόγω της αναγκαίας αρτηριακής προσπέλασης (αιματώματα, ψευδοανευρύσματα, κ.ά.) και της έκθεσης του ασθενούς στην ακτινοβολία, όπως συμβαίνει και με κάθε άλλη μέθοδο που διενεργείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και απαιτεί διαδερμική αγγειακή προσπέλαση²². Στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη Symplcity HTN-3, μόλις 1 στους 364 (0,3%) ασθενείς εμφάνισε αγγειακή επιπλοκή²⁴. Σχετικά με την ακτινοβολία, η δόση ποικίλλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (παχυσαρκία, ανατομία νεφρικής αρτηρίας), την εμπειρία του επεμβατικού ιατρού και τον τύπο του καθετήρα που θα χρησιμοποιηθεί, χωρίς όμως να έχουν περιγραφεί ιδιαίτερα θέματα ασφαλείας από την έκθεση στην ακτινοβολία κατά τη διενέργεια της απονεύρωσης. Αντίστοιχα, δεν έχει περιγραφεί, στις υπάρχουσες μελέτες, αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής βλάβης από τη χορήγηση ενδοφλεβίων σκιαγραφικών μέσων κατά τη διενέργεια της επέμβασης.

Πιθανές μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι η ανάπτυξη στένωσης των νεφρικών αρτηριών ως αποτέλεσμα της αγγειακής βλάβης από τη χορήγηση ενέργειας, καθώς και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε μετα-ανάλυση 50 μελετών με 5.769 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RDN με ραδιοσυχνότητες, η ετήσια επίπτωση σημαντικών στενώσεων που έχριζαν παρέμβασης ήταν 0,9%, όσο περίπου περιγράφεται και στον πληθυσμό υπεραστικών ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε απονεύρωση³⁹. Επιπλέον, στις πιο πρόσφατες μελέτες διερευνήθηκε αυτό το ενδεχόμενο με προγραμματισμένους απεικονιστικούς ελέγχους έως και 1 έτος μετά την παρέμβαση χωρίς να εγείρονται θέματα αγγειακής ασφάλειας⁴³. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, σε καμία μελέτη δεν παρατηρήθηκε οξεία νεφρική βλάβη ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Στη μελέτη SPYRAL HTN-ON MED, μετά από 3 έτη παρακολούθησης, η νεφρική λειτουργία (Cr, eGFR) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα δυο σκέλη της μελέτης²⁶. Αντίστοιχα δεδομένα νεφρικής ασφάλειας προκύπτουν και από όλες τις μελέτες, μετα-αναλύσεις και καταγραφές. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR of < 40 ml/min/1,73 m²) ήταν κριτήριο αποκλεισμού σε όλες τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες³⁷. Επομένως, η νεφρική ασφάλεια της μεθόδου είναι αποδεδειγμένη μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική ή ήπια έως μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Συμπερασματικά, η RDN είναι μια ασφαλής

μέθοδος με σπάνιες μόνο αγγειακές επιπλοκές (< 1%) σχετιζόμενες με τη διαδερμική προσπέλαση²².

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ – ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Η RDN διερευνάται ως συμπληρωματική θεραπεία σε καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένο τόνο του συμπαθητικού συστήματος όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπνική άπνοια, η χρόνια νεφρική νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο και η αγχώδης διαταραχή. Σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και αρρυθμιστη υπέρταση, η απονεύρωση σε συνδυασμό με απομόνωση των πνευμονικών φλεβών φάνηκε να μειώνει επιπρόσθετα τους παροξυσμούς της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τη μονοθεραπεία (απομόνωση των πνευμονικών φλεβών)⁴⁰. Σε πολλά ζωικά μοντέλα με καρδιακή ανεπάρκεια, η απονεύρωση φάνηκε πως μείωσε τη διαταραχή του αυτονόμου νευρικού συστήματος, μείωσε τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και την καρδιακή αναδιαμόρφωση⁴¹. Σε μία φάσης 2 μελέτη, 60 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μέτρια προς σοβαρή υπνική άπνοια υποβλήθηκαν σε απονεύρωση και φάνηκε στους 3 μήνες μείωση τόσο στην ABPM και στην ΑΠ ιατρείου όσο και στη σοβαρότητα της υπνικής άπνοιας⁴². Στο ΓΝΑ Ιπποκράτειο, διεξάγεται μελέτη της επίδρασης της RDN στην ποιότητα ζωής και διαχείρισης του άγχους υπεραστικών ασθενών (ERSHAM trial, NCT05438446).

ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, τη δήλωση κλινικής συναίνεσης μεταξύ του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την Υπέρταση και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Διαδερμικών Καρδιαγγειακών Παρεμβάσεων (EAPCI), καθώς και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης που δημοσιεύθηκαν τον Φεβρουάριο και τον Ιούνιο του 2023 αντίστοιχα, η RDN με καθετήρα ραδιοσυχνότητων ή υπερήχων συνιστάται ως μια επιπρόσθετη ή εναλλακτική επιλογή της τιτλοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με αρρυθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση παρά τη θεραπεία με ≥ 3 αντιυπεραστικά φάρμακα στις ενδεδειγμένες δόσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, η οποία έχει επιβεβαιωθεί με ABPM και με eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m², αφού προηγουμένως έχουν αποκλεισθεί αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης^{6,43}.

Οι ασθενείς που δεν έχουν καλή συμμόρφωση

(πιθανώς και λόγω απροθυμίας στο να λάβουν φάρμακα) ή εμφανίζουν πολλαπλές δυσανεξίες στη φαρμακευτική αγωγή, ειδικά στα φάρμακα πρώτης γραμμής και στη σπειρονολακτόνη, μπορούν επίσης να τίθενται ως υποψήφιοι για RDN, ακόμα και αν βρίσκονται σε αγωγή με λιγότερα από 3 φάρμακα, με την προϋπόθεση να έχουν ενημερωθεί και κατανοήσει πλήρως τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της επέμβασης από τους θεράποντες ιατρούς τους^{6,43}.

Συχνά η υπέρταση και η παρουσία βλαβών σε όργανα-στόχους συνυπάρχουν με άλλους παράγοντες που αυξάνουν περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως αυτός εκτιμάται από τα SCORE2 και SCORE2-OP. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με τη γνώση πως ακόμα και μικρή πτώση της πίεσης συντελεί σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οδήγησαν τους ειδικούς στην άποψη πως άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα ωφελούνταν από το εξασφαλισμένο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα αλλά και τις πιθανές πλειοτροπικές δράσεις της απονεύρωσης, παρά τον αποκλεισμό αυτής της ομάδας ασθενών από τις μελέτες^{6,43}.

Αυτό όμως που είναι πιο σημαντικό να ληφθεί υπόψη για την εφαρμογή της απονεύρωσης είναι η επιθυμία των ίδιων των ασθενών. Πολλοί ασθενείς δεν θέλουν να ξεκινήσουν μια από του στόματος θεραπεία, ούτε να προσθέσουν στην ήδη υπάρχουσα επιπλέον ουσίες. Αρκετοί, παρά την καλή συμμόρφωση με τη φαρμακοθεραπεία, δεν βλέπουν τα μέγιστα αποτελέσματα, ενώ μερικοί καλούνται να αντιμετωπίσουν και πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μια πρόσφατη μελέτη, το 38% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με υπέρταση καθώς και εκείνοι στους οποίους η υπέρταση προκαλούσε έντονη ανησυχία, δήλωσαν πως προτιμούσαν να υποβληθούν σε RDN από το να πάρουν κάποιο φάρμακο¹⁷. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους νεότερους ασθενείς, τους άνδρες, αυτούς που εμφάνισαν παρενέργειες και εκείνους που παραδέχθηκαν ότι δεν έχουν καλή συμμόρφωση³³. Σε κάθε περίπτωση η RDN θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε έμπειρα και εξειδικευμένα κέντρα τα οποία απαρτίζονται από μια διεπιστημονική ομάδα με δομημένο τρόπο αξιολόγησης ασθενών με υπέρταση. Η κατανόηση από τους θεράποντες της άποψης, της προτίμησης και των προσδοκιών των ασθενών από την RDN είναι ζωτικής σημασίας, ενώ τα οφέλη και οι κίνδυνοι πρέπει να αντιμετωπίζονται μέσα από μια κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων^{6,43}.

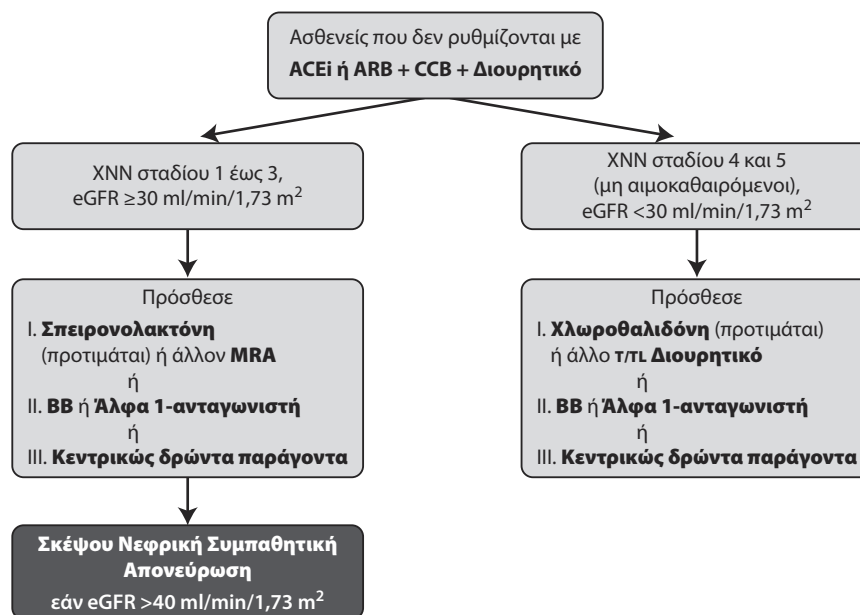
Συνοψίζοντας, στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της

Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2023⁴³ σχετικά με τη RDN:

- Μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με eGFR > 40 ml/min/1,73 m² οι οποίοι έχουν αρρυθμική υπέρταση παρά τη λήψη συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων ή σε εκείνους που η φαρμακευτική θεραπεία τους προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και μειωμένη ποιότητα ζωής (Σύσταση: II B).
- Μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς ως μια επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και eGFR > 40 ml/min/1,73 m² (Σύσταση: II B) (Πίνακας 2).
- Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε απονεύρωση έπειτα από μια κοινή με τον θεράποντά τους διαδικασία λήψης αποφάσεων έχοντας λάβει μια αντικειμενική και ολοκληρωμένη ενημέρωση (Σύσταση: I C).
- Η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η σωστή επιλογή των κατάλληλων ασθενών και η επάρκεια της κατάλυσης (Σύσταση: I C).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε πως η RDN είναι μια ελάχιστα επεμβατική, ασφαλής, αποτελεσματική και με διάρκεια επιπρόσθετη ή εναλλακτική μέθοδος για τη ρύθμιση της ΑΠ. Στις περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν η απονεύρωση τόσο με ενέργεια ραδιοσυχνότητας όσο και με ενέργεια υπερήχων φάνηκε να μειώνει την ΑΠ ιατρείου και την ΑΠ στην ABPM, σε ασθενείς υπό ή άνευ φαρμακευτικής αγωγής, ενώ υπό διερεύνηση βρίσκεται η αποτελεσματικότητα της κατάλυσης με καθετήρα έγχυσης αλκοόλης. Η απονεύρωση θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ειδικές ομάδες υπερτασικών ασθενών έπειτα από την ενημέρωση αυτών για τα οφέλη και τα προσδοκώμενα αποτελέσματα αυτής έχοντας πάντα ως γνώμονα την επιθυμία τους και το αναμενόμενο κλινικό όφελος. Οι πλειοτροπικές δράσεις της βρίσκονται υπό διερεύνηση με κύρια κατεύθυνση καταστάσεις υπερχείλισης του συμπαθητικού συστήματος όπως είναι οι αρρυθμίες, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπνική άπνοια και το άγχος, καθώς ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν κλινικές μελέτες που επικεντρώνονται στην υποστοροφή των βλαβών οργάνων-στόχων, μετά τη νεφρική απονεύρωση.

Πίνακας 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με ανθεκτική υπέρταση βάση του eGFR.**SUMMARY**

M. Stathouloupoulou, P. Iliakis, I. Tsubou, K. Grigoriou, F. Tatakis, S. Drogaris, E. Siafi, I. Andrikou, A. Sakalidis, K. Kyriazopoulos, C. Thomopoulos, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

Renal Denervation. The third pillar of arterial hypertension treatment.

Arterial Hypertension 2023; 32: 187-200.

Despite the availability of safe and effective antihypertensive drugs, there is still difficulty in achieving the optimal blood pressure levels based on the guideline's recommendations. Several devices have been invented with the aim of regulating blood pressure, of which the most well-studied is renal denervation which is performed by applying radiofrequency or ultrasound energy or by injecting of neurolytic agents in the renal nerves via renal arteries. Thus, renal denervation aims to modify signaling between the sympathetic nervous system and the afferent and efferent nerves of the kidneys. Numerous clinical studies have been conducted in patients on and off antihypertensive medication, demonstrating the safety, efficacy, and durability of denervation, while many are ongoing to investigate its pleiotropic actions and its ability to lead on target-organ damage regression. Very recently, renal denervation has been indicated for use in specific populations of hypertensive patients who, after being properly informed, wish to undergo it. This article summarizes the main evidence that led renal denervation to be proposed from the guideline as an additional or alternative option in the treatment of arterial hypertension.

Key-words: Arterial hypertension, sympathetic nervous system, renal denervation

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Solomonica A, Lavi S, Choudhury T, et al. Renal denervation therapy beyond resistant hypertension. *J Thorac Dis* 2018 Feb; 10(2): 707-13.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016 Mar 5; 387(10022): 957-67.
- Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension* 2016 Aug; 68(2): 297-306.
- Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, et al. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012; 52: 275-301.
- Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Renal Denervation for Treating Hypertension: Current Scientific and Clinical Evidence. *JACC Cardiovasc Interv* 2019 Jun 24; 12(12): 1095-105.
- Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention* 2023 Mar 20; 18(15): 1227-43.
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 2014 May 23; 114(11): 1804-14.
- van Amsterdam WA, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, et al. The morphological substrate for Renal Denervation: Nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study. *Ann Anat* 2016 Mar; 204: 71-9.
- Laffin LJ, Bakris GL. Renal denervation for resistant hypertension and beyond. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015 Mar; 22(2): 133-9.

10. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res* 2021 Apr 2; 128(7): 1080-99.
11. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014 Dec 20; 177(3): 1020-5.
12. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens* 2021 Sep 1; 39(9): 1733-41.
13. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953 Aug 15; 152(16): 1501-4.
14. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967 Dec 11; 202(11): 1028-34.
15. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009 Aug 27; 361(9): 932-4.
16. Gupta A, Prince M, Bob-Manuel T, et al. Renal denervation: Alternative treatment options for hypertension? *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Jan-Feb; 63(1): 51-57.
17. Schmieder RE, Kandzari DE, Wang TD, et al. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *J Hypertens* 2021 Jan; 39(1): 162-8.
18. Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-Mediated Renal Denervation Using the Peregrine System Infusion Catheter for Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 Feb 24; 13(4): 471-84.
19. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 Apr 11; 373(9671): 1275-81.
20. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Dec 4; 376(9756): 1903-9.
21. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014 Apr 10; 370(15): 1393-401.
22. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Renal Denervation for Treating Hypertension: Current Scientific and Clinical Evidence. *JACC Cardiovasc Interv* 2019 Jun 24; 12(12): 1095-105.
23. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015 Jan 21; 36(4): 219-27.
24. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet* 2022 Oct 22; 400(10361): 1405-16.
25. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017 Nov 11; 390(10108): 2160-70.
26. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018 Jun 9; 391(10137): 2346-55.
27. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020 May 2; 395(10234): 1444-51.
28. Böhm M, Townsend RR, Kario K, et al. Rationale and design of two randomized sham-controlled trials of catheter-based renal denervation in subjects with uncontrolled hypertension in the absence (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal) and presence (SPYRAL HTN-ON MED Expansion) of antihypertensive medications: a novel approach using Bayesian design. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar; 109(3): 289-302.
29. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al., Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018 Jun 9; 391(10137): 2335-45.
30. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, et al. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation: Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022 Dec 1; 7(12): 1244-52.
31. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res* 2022 Feb; 45(2): 221-31.
32. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation* 2019 Jan 29; 139(5): 590-600.
33. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, et al. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol* 2019 Dec; 108(12): 1331-42.
34. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013 Oct; 34(38): 2940-8.
35. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016 Mar 5; 387(10022): 957-67.
36. Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2018 Aug; 36(8): 1614-21.
37. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al., Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2022 Apr 9; 399(10333): 1401-10.38. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2019 Nov 1;40(42): 3474-82.
39. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Sep 1; 32(9): 1440-7.

40. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 Jan 21; 323(3): 248-55.
41. Sharp TE 3rd, Polhemus DJ, Li Z, et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 27; 72(21): 2609-21.
42. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension* 2018 Aug; 72(2): 381-90.
43. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society.



* Ο ρόλος της υπερηχογραφικής εκτίμησης ασυμπτωματικής αθηρωματικής βλάβης καρωτίδων στον επαναπροσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων

**Π. Σταθοπούλου¹
Γ.Σ. Στεργίου¹**

**Κ.Γ. Κυριακούλης¹
Α. Κόλλιας¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, κυρίως η ισχαιμική καρδιοπάθεια και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αποτελούν την κύρια αιτία θανάτων παγκοσμίως. Ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σημαντικός για την εξατομικευμένη αντιμετώπιση ασθενών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Διεθνώς, υπάρχουν διάφορα συστήματα υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην Ευρώπη, ο αλγόριθμος Systemic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων με βάση την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τη συστολική αρτηριακή πίεση και τη μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (non-HDL)-χοληστερόλη. Ωστόσο δεν λαμβάνονται υπόψη άλλες σημαντικές πληροφορίες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως π.χ. η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και οι τιμές της εκτός ιατρείου, το προηγούμενο ιστορικό καπνίσματος, η λήψη φαρμακευτικής θεραπείας, η παρουσία τροποποιητών κινδύνου όπως το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου κ.ά. Επιπλέον, η αξιολόγηση ασυμπτωματικής βλάβης σε όργανα-στόχους σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου μπορεί να συμβάλει στην ορθότερη κατηγοριοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Το υπερηχογράφημα των καρωτίδων ανήκει σε αυτές τις εξετάσεις και μπορεί να αναδείξει δομικές (αθηρωματική πλάκα) ή και λειτουργικές (σκληρυνση) βλάβες στο αρτηριακό δίκτυο. Η παρουσία αθηρωματικής πλάκας κατατάσσει τον ασθενή σε υψηλού κινδύνου και όταν συνοδεύεται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (στένωση $\geq 50\%$, ανώμαλη επιφάνεια-εξέλικωση, χαμηλή και ετερογενής ηχογένεια κ.ά.) ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός. Συνεπώς, σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών (μετρίου κινδύνου ή με οριακές τιμές παραγόντων κινδύνου) το μεθοδολογικά σχολαστικό υπερηχογράφημα καρωτίδων με τυποποιημένη αναφορά αποτελεσμάτων σχετικά με το βαθμό και τα χαρακτηριστικά της αθηρωμάτωσης μπορεί να συμβάλει στην ορθότερη κατηγοριοποίηση του κινδύνου και στον καταλληλότερο σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Αθηρωματική πλάκα, επανακατηγοριοποίηση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, πάχυνση έσω-μέσου χιτώννα, υπερηχογράφημα καρωτίδων

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

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

✉ **Αλληλογραφία:** Αναστάσιος Κόλλιας, Καθηγητής Παθολογίας, • Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Μεσογείων 152, Αθήνα • ΤΚ 11527 • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: taskollias@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδικασία της αθηρωμάτωσης προάγεται παρουσία τροποποιήσιμων (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, κάπνισμα) και μη τροποποιήσιμων (φύλο, ηλικία, οικογενειακό ιστορικό) παραγόντων κινδύνου. Η μακροχρόνια έκθεση στους παράγοντες αυτούς οδηγεί σε διαδικασίες όπως ο τραυματισμός του ενδοθηλίου, η οξειδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL)-χοληστερόλης, η φαγοκυττάρωσή της από μακροφάγα και η δημιουργία αθηρωματικών πλακών που προκαλούν αρτηριακές στενώσεις και τελικά ισχαιμικές βλάβες σε όργανα-στόχους, όπως τον εγκέφαλο, την καρδιά, τους νεφρούς, καθώς και τη μικροαγγειακή κυκλοφορία. Οι βλάβες αυτές είναι αρχικά ασυμπτωματικές, ωστόσο αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι παράγοντες κινδύνου αυτών, οδηγούν τελικά σε κλινικές εκδηλώσεις όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια, διαλείπουσα χλωδότητα κ.ά.

Στο πλαίσιο της βέλτιστης πρωτογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων, κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη αναγνώριση και κατάλληλη αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου¹. Στη λήψη των σύγχρονων θεραπευτικών αποφάσεων στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν 2 κριτήρια: 1) η απόλυτη τιμή του παράγοντα κινδύνου και 2) ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος. Ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σημαντικός για την απόφαση άμεσης έναρξης φαρμακευτικής αγωγής (παράλληλα με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα) αλλά και για το στόχο της θεραπείας.

Εκτίμηση συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Διεθνώς υπάρχουν διάφορα συστήματα υπολογισμού και διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και προέλευση των δεδομένων.

Στην Ευρώπη, ο αλγόριθμος Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου με βάση την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και την ολική χοληστερόλη. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε ο επικαιροποιημένος αλγόριθμος SCORE2/2-OP που υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων με βάση την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τη συστολική ΑΠ, και τη μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (non-HDL)-χοληστερόλη².

Ο αλγόριθμος αυτός εφαρμόζεται με ευκολία

για την πλειονότητα των ατόμων, ενώ έχει καλή προβλεπτική αξία. Ωστόσο έχει και περιορισμούς. Για παράδειγμα, δεν λαμβάνονται υπόψη άλλες σημαντικές λεπτομέρειες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως π.χ. η μεταβλητότητα της ΑΠ και οι τιμές της εκτός ιατρείου, η διάρκεια έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου, το προηγούμενο ιστορικό καπνίσματος, η λήψη φαρμακευτικής θεραπείας, η παρουσία τροποποιητών κινδύνου όπως τα αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα, οι αυξημένες τιμές λιποπρωτεΐνης α, η δυσαναλογία απολιποπρωτεϊνών Β/Α, το αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εκδήλωσης καρδιαγγειακού επεισοδίου, η χρόνια νεφρική νόσος κ.ά.¹⁻⁵ Για παράδειγμα, ένας άντρας 45 ετών, καπνιστής, με συγκαλυμμένη υπέρταση και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου μπορεί εσφαλμένα να χαρακτηριστεί ως χαμηλού-μετρίου κινδύνου². Συνεπώς, το SCORE2 προβλέπει ένα μόνο ποσοστό του καρδιαγγειακού κινδύνου¹. Τα θέματα και οι αδυναμίες αυτές καθιστούν αναγκαία την επιλεκτική επιστράτευση επικουρικών μεθόδων αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε συγκεκριμένους ασθενείς. Στα πλαίσια αυτά οι δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων μπορεί να οδηγήσουν σε ορθότερη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για παράδειγμα, η απεικόνιση της βλάβης του ενδοθηλίου και της αθηρωμάτωσης θα μπορούσε να καταστήσει πιο ακριβή τη διαδικασία αξιολόγησης του κινδύνου και να επιτρέψει την εξατομικευμένη θεραπευτική στρατηγική^{1,4-7}.

Τεχνική και κύρια ευρήματα υπερηχογραφήματος καρωτίδων

Το υπερηχογράφημα καρωτίδων αποτελεί ανώδυνη, απλή και ευρέως διαθέσιμη εξέταση. Η εκτίμηση γίνεται συνήθως με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση, από ακτινολόγο ή και άλλη ειδικότητα με αντίστοιχη εξειδίκευση, με τη χρήση συσκευής υπερήχων που διαθέτει γραμμική κεφαλή (10 MHz)⁸.

Η εξέταση περιλαμβάνει αρχικά τη B-mode αξιολόγηση που παρέχει πληροφορίες για το τοίχωμα και τον αυλό της αρτηρίας⁸. Συγκεκριμένα είναι δυνατή η αναγνώριση των ακόλουθων διαταραχών: (α) πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα (carotid intima-media thickness, IMT), (β) παρουσία αθηρωματικής πλάκας και χαρακτηριστικά της (εντόπιση, βαθμός στένωσης, επιφάνεια και ομοιογένεια σύστασης/ηχογένειας). Στο πρωτόκολλο της εξέτασης περιγράφεται πώς οι μετρήσεις για τον καθορισμό του IMT θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε περιοχή

του άπω τοιχώματος στην κοινή καρωτίδα σε απόσταση 1 cm από το βολβό και σε σημείο ελεύθερο πλάκας⁸. Προτιμάται η χρήση λογισμικού που διενεργεί πολλαπλές αυτόματες μετρήσεις και επιτρέπει τον υπολογισμό μέσου όρου^{8,9} (**Εικόνα 1A**). Οι μετρήσεις IMT σε καρωτιδικό διχασμό και έσω καρωτίδα είναι δυσκολότερες και χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ετερογένεια μεταξύ των παρατηρητών που διενεργούν την εξέταση. Στην έκθεση αξιολόγησης θα πρέπει να καταγράφονται τόσο ο μέσος όρος των συνολικών μετρήσεων όσο και οι μέγιστες τιμές που προβλέπουν καλύτερα το μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας⁸.

Όταν υπάρχει εστιακή προβάλλουσα πάχυνση η οποία ξεπερνά το 50% του πλησιέστερου σε αυτήν τοιχώματος ή είναι μεγαλύτερη από 1,5 mm αυτή ορίζεται ως αθηρωματική πλάκα^{8,9} (**Εικόνα 1B**). Στην περίπτωση παρουσίας αθηρωματικής πλάκας έχει σημασία να αναφερθούν χαρακτηριστικά της όπως η ηχογένεια/ομοιογένεια, η επιφάνεια, ο βαθμός στένωσης κ.ά. τα οποία μπορεί να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου¹⁰. Επιπλέον, έχει σημασία να καταγραφεί η εντόπιση, ο αριθμός και το μέγιστο ύψος τους. Δείκτες όπως το carotid plaque score (CPS) λαμβάνουν υπόψη τέτοιες παραμέτρους αντανακλώντας καλύτερα το αθηρωματικό φορτίο του αγγείου^{11,12}. Στην **Εικόνα 2** φαίνεται η κατηγοριοποίηση αθηρωμάτωσης της καρωτίδας¹².

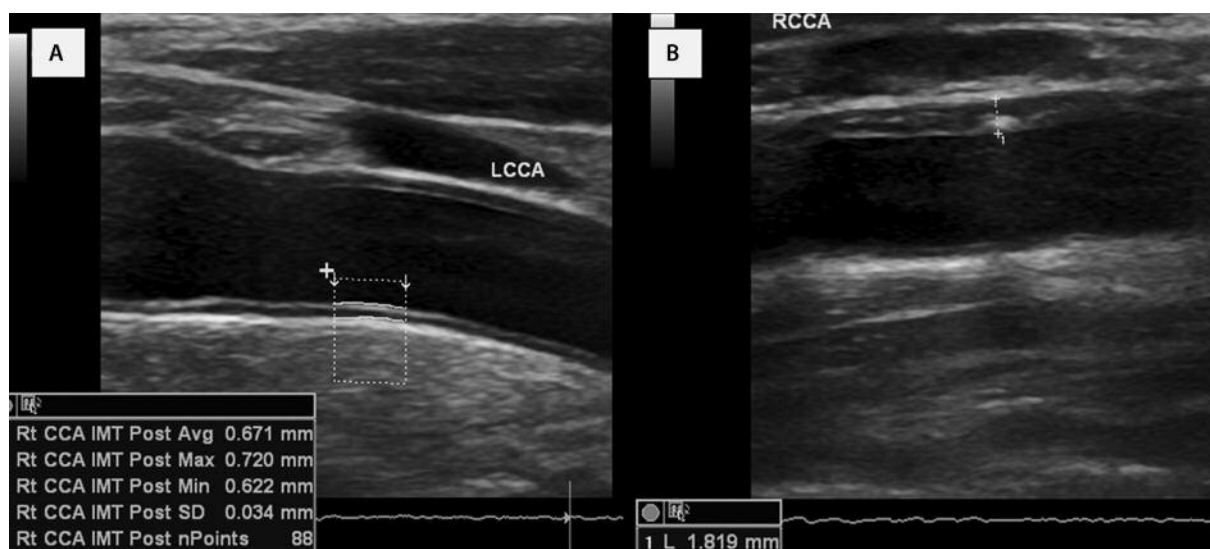
Επίσης, δίνεται η δυνατότητα έγχρωμης απεικόνισης της ροής του αίματος εντός του αυλού και εκτίμηση της ταχύτητας ροής με σκοπό την ανάδειξη ελλειμμάτων ή στενώσεων όταν το ακουστικό παράθυρο δεν ευνοεί πάντα την αποκάλυψή τους, καθώς και για την τεκμηρίωση του βαθμού στένωσης (στενώσεις >50%-70% συνδέονται με αύξηση των ταχυτήτων ροής)^{8,9}.

Τέλος, σε λειτουργία M-mode είναι εφικτή η δυναμική καταγραφή των τελο-συστολικών και τελο-διαστολικών διαμέτρων της αρτηρίας σε συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο (συνήθως 3-4 καρδιακοί κύκλοι) που σε συνδυασμό με την καταγραφή της ΑΠ δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της τοπικής ελαστικότητας^{8,9}.

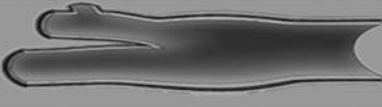
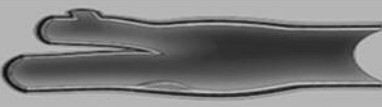
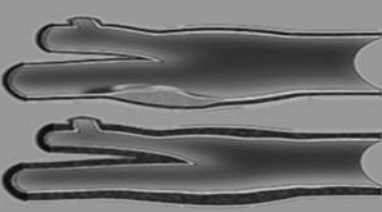
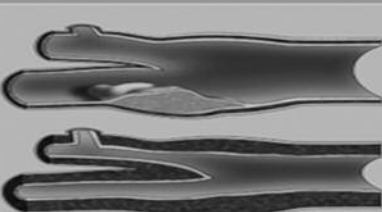
Τέλος, σε λειτουργία M-mode είναι εφικτή η δυναμική καταγραφή των τελο-συστολικών και τελο-διαστολικών διαμέτρων της αρτηρίας σε συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο (συνήθως 3-4 καρδιακοί κύκλοι) που σε συνδυασμό με την καταγραφή της ΑΠ δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της τοπικής ελαστικότητας^{8,9}.

Πάχυνση IMT – Προγνωστική αξία

Η πάχυνση του IMT παριστά την προωμότερη αρτηριακή βλάβη^{8,9}. Η πάχυνση στο σημείο της κοινής καρωτίδας συνήθως αποδίδεται σε υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και εναπόθεση ινωδών στοιχείων που αναπτύσσονται προοιούσης της ηλικίας και εντονότερα παρουσία συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση⁸. Για το λόγο αυτό, από μεγάλες αμερικανικές επιδημιολογικές¹³ αλλά και ευρωπαϊκές μελέτες¹⁴⁻¹⁷ έχουν προταθεί τιμές που αντιστοιχούν σε εκατοστημόρια κατανομών με βάση την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα. Συγκριτικά, φαίνεται πως παρατηρήθηκαν πιο υψηλές τιμές στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στις ευρωπαϊκές χώρες σε σχέση με την Αμερική το



Εικόνα 1. Α. Προσδιορισμός πάχους έσω-μέσον χιτώνα (IMT) στο άπω τοίχωμα της αριστερής κοινής καρωτίδας με τη χρήση λογισμικού αυτόματου υπολογισμού. Β. Εντόπιση αθηρωματικής πλάκας (>1,5 mm) στο εγγύς τοίχωμα της δεξιάς κοινής καρωτίδας (Δεδομένα από το αρχείο υπερήχων του Κέντρου Υπέρτασης STRIDE-7, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»).

Βαθμός	Κατηγορίες αθηρωματικής πλάκας	
0		Απουσία εστιακής πάχυνσης ή πλάκας (IMT <1,5 mm)
I		Προβάλλουσα εστιακή πάχυνση (IMT <1,5 mm)
II		Προβάλλουσα εστιακή ή γενικευμένη πάχυνση (IMT ≥1,5 mm)
III		Προβάλλουσα εστιακή ή γενικευμένη πάχυνση (IMT ≥2,5 mm)

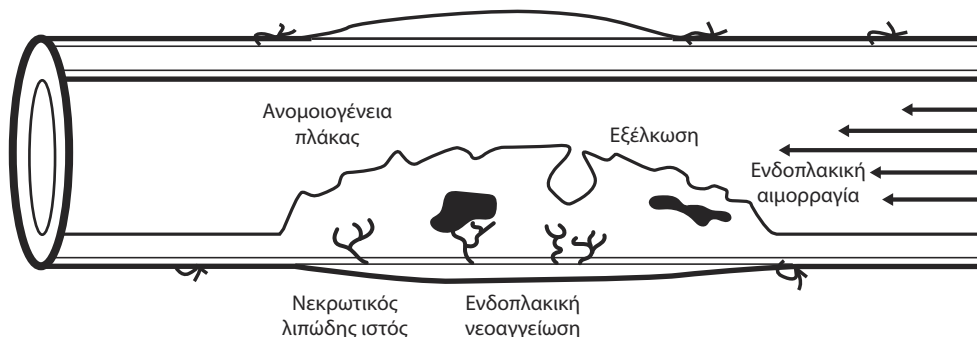
Εικόνα 2. Κατηγοριοποίηση και ορισμοί αθηρωματικών αλλοιώσεων καρωτίδας¹².

οποίο αποδίδεται στις διαφορές μεταξύ των χαρακτηριστικών των δύο πληθυσμών⁹. Ως πάχυνση του IMT ορίζεται η τιμή πάνω από το 75^ο εκατοστημόριο ή άνω των 0,9 mm καθώς αυτό φάνηκε να κατηγοριοποιεί άτομα με παράγοντες κινδύνου σε υψηλότερη κατηγορία κινδύνου^{8,9}. Μετα-αναλύσεις μεγάλου αριθμού συμμετεχόντων δείχνουν ότι αύξηση στο πάχος του IMT στην κοινή καρωτίδα συσχετίζεται με την εμφάνιση εμφράγματος και εγκεφαλικού^{18,19}. Συγκεκριμένα, σε άτομα <45 ετών χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, αύξηση της τιμής του IMT στην κοινή καρωτίδα κατά 1 τυπική απόκλιση συσχετίζεται με αύξηση κινδύνου εμφράγματος ή εγκεφαλικού (HR 1,4 P=0,004)¹⁸. Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις κατά κανόνα είναι μη αναστρέψιμες. Ωστόσο, η άριστη και διαχρονική ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου οδηγεί σε καθυστέρηση του ρυθμού εξέλιξής τους ή σπανιότερα ακόμη και σε υποστροφή. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση με 100.667 συμμετέχοντες από 119 τυχαιοποιημένες μελέτες, φάνηκε πως η διαχρονική μείωση του ρυθμού πάχυνσης του IMT με φαρμακευτική θεραπεία συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων²⁰. Συγκεκριμένα για μείωση του ρυθμού της πάχυνσης κατά 10 μm/y υπολογίστηκε μείωση σχετικού κινδύνου για

καρδιαγγειακά επεισόδια κατά περίπου 10%²⁰. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι αυτές οι μετρήσεις έγιναν στα πλαίσια μελετών και χαρακτηρίζονταν από μεθοδολογική αυστηρότητα και ομοιογένεια. Στην κλινική πράξη η ανεύρεση αθηρωμάτων καρωτίδων χρησιμεύει για την κατηγοριοποίηση του κινδύνου των εξεταζομένων και όχι για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με διαχρονικές εκτιμήσεις.

Αθηρωματική πλάκα – Προγνωστική αξία

Αν και η ανεύρεση αυξημένου IMT έχει καλή προβλεπτική ικανότητα μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, η ανίχνευση αθηρωματικής πλάκας φαίνεται να υπερέχει σε προγνωστική αξία^{11,21,22}. Σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 54.336 συμμετέχοντες η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας συσχετίστηκε με ισχυρότερη προβλεπτική ικανότητα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων συγκριτικά με την πάχυνση του IMT (σχετικός κίνδυνος 1,35, 95% CI 1,1-1,82, p=0,04)²¹. Επιπλέον, ο αριθμός των αθηρωματικών πλακών και η πολυεστιακή εντόπισή τους και σε άλλα σημεία του αρτηριακού δικτύου όπως πχ., στις μηριαίες αρτηρίες φαίνεται να πολλαπλασιάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹¹. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο κίνδυνος αγ-



Εικόνα 3. Χαρακτηριστικά αθηρωματικής πλάκας που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου²⁶.

γειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με την ανεύρεση αθηρωματικής πλάκας πολλαπλασιάζεται παρουσία συγκεκριμένων χαρακτηριστικών (**Εικόνα 3**), όπως η χαμηλή και ετερογενής ηχογένεια²³, η ανώμαλη επιφάνεια²⁴, ο αυξημένος συνολικός όγκος της πλάκας καθώς και η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας^{25,26}.

Συμβολή στην επανακατηγοριοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από μεγάλες προοπτικές μελέτες που τονίζουν τη συμβολή του υπερηχογραφήματος καρωτίδων ή/και άλλων αρτηριών, όπως των μηριαίων, στην καλύτερη κατηγοριοποίηση και πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου^{11,19,20,22,27-29}.

Σε μετα-ανάλυση με 45.828 συμμετέχοντες φάνηκε πως ο συνυπολογισμός της πάχυνσης του IMT της κοινής καρωτίδας στον αλγόριθμο υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου Framingham οδήγησε σε επανακατηγοριοποίηση σε ποσοστό 3,6% στα άτομα μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου³⁰.

Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη με 985 ενήλικες χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, με μέση παρακολούθηση 13 ετών, διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη ευρημάτων του υπερηχογραφήματος καρωτίδων (IMT, ύψος και όγκος αθηρωματικής πλάκας) βελτίωνε την κατηγοριοποίηση του κινδύνου των διαθέσιμων αλγορίθμων από 10% ως και 14%³¹.

Σε άλλη προοπτική μελέτη με 4.588 μη διαβητικά άτομα ηλικίας 46-68 ετών χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, με διάρκεια παρακολούθησης 9,6 ετών διαπιστώθηκε ότι σε απουσία αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες υπερεκτιμήθηκε ο κίνδυνος μόνο με τη χρήση του SCORE2 (προβλεπόμενος κίνδυνος 5,9% ενώ ο παρατηρηθείς κίνδυνος ήταν 3,9% $P < 0,0001$), ενώ παρουσία πλάκας υποεκτιμήθηκε (8,1% vs 9,7% $P = 0,043$ αντίστοιχα)³².

Θέση του υπερηχογραφήματος καρωτίδων στις κατευθυντήριες οδηγίες

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση σε άτομα 30-79 ετών φάνηκε πως η παγκόσμια επίπτωση πάχυνσης IMT, παρουσίας αθηρωματικής πλάκας, και βλάβης που προκαλεί $\geq 50\%$ στένωση είναι 28%, 21% και 1,5% αντίστοιχα³³. Συνεπώς αθηρωμάτωση καρωτίδων παρουσιάζει 1 στους 4 με 5 ενήλικες. Το υπερηχογράφημα καρωτίδων δεν προτείνεται σε επίπεδο διαλογής (screening) στον γενικό πληθυσμό³⁴. Αυτή η σύσταση είναι λογική όταν το σημείο ενδιαφέροντος αφορά την ανεύρεση σημαντικής βλάβης που χρήζει χειρουργικής παρέμβασης και η οποία είναι σπάνια. Από την άλλη πλευρά οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζουν πως η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ όταν η πλάκα προκαλεί στένωση $\geq 50\%$ ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός^{34,35}. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις οδηγίες για την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων του 2021 προτείνει το υπερηχογράφημα καρωτίδων με σύσταση Ib στα άτομα ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου, όταν η τεχνική υπολογισμού του σκορ ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (CAC score) μέσω αξονικής τομογραφίας θώρακα δεν είναι διαθέσιμη³⁴. Ωστόσο, μελέτες όπως η Πολυεθνική Μελέτη Αθηροσκλήρωσης (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA) έδειξε ότι η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας και το αθηρωματικό φορτίο (CPS) συσχετίζονται, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, με καρδιαγγειακή νόσο ακόμα και σε άτομα με μηδενικό CAC score¹³. Συγκεκριμένα, η ύπαρξη πλάκας ή/και το υψηλό αθηρωματικό φορτίο σε άτομα κάτω των 57 ετών και με μηδενικό CAC score συσχετίστηκαν με 34% μεγαλύτερο κίνδυνο για μελλοντική ανάπτυξη αθηρωμάτωσης στα στεφανιαία αγγεία, η οποία αναδείχθηκε σε συνθήκες επανελέγχου¹³. Υπάρχουν αρκετά δε-

δομένα που τονίζουν πως υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στον κίνδυνο που φέρουν κυρίως νέα άτομα τα οποία όμως ομαδοποιούνται ομοιογενώς με τις προτεινόμενες μεθόδους υπολογισμού κινδύνου σε κατηγορία χαμηλού-μετρίου κινδύνου^{13,36-38}. Συνεπώς φαίνεται ότι το υπερηχογράφημα καρωτίδων μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα που κατατάσσονται αρχικά ως μετρίου κινδύνου.

Συμβολή στον καθορισμό θεραπευτικής στρατηγικής

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2023 για την υπέρταση, τα άτομα με υπέρταση που κατατάσσονται ως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου χρήζουν άμεσης έναρξης αντι-υπερτασικής αγωγής με στόχο ΑΠ < 130/80 mmHg και LDL-χοληστερόλης < 70 mg/dl³⁵.

Η διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας αντικατοπτρίζει τις δυσκολίες στον καθορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής στρατηγικής με βάση τα μοντέλα αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου του 2021 χρησιμοποίησαν το SCORE2, αλλά μείωσαν δραματικά την επιλεξιμότητα χορήγησης αντιλιπιδαιμικής αγωγής (σύσταση κατηγορίας I για θεραπεία με στατίνες σε χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στο 4% των ατόμων, ηλικίας 40-69 ετών, και σε λιγότερο από 1% των γυναικών)^{39,40}. Αυτό ήταν σε αντίθεση με τις προηγούμενες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2019, καθώς και με τις τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Μέριμνας του Ηνωμένου Βασιλείου και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας / Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, που παρείχαν συστάσεις κατηγορίας I (ισχυρές) στο 20%, 26% και 34% των ατόμων, αντίστοιχα^{39,40}. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η εφαρμογή του υπερηχογραφήματος καρωτίδων και ο εντοπισμός αθηρωματικής πλάκας αύξησαν σημαντικά την επιλεξιμότητα για υπολιπιδαιμική θεραπεία κυρίως στις γυναίκες (από 11% σε 71% για τις γυναίκες και από 26% σε 61% για τους άνδρες)⁴¹.

Προοπτική

Συμπερασματικά, ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου προσφέρει τη δυνατότητα καταλληλότερου σχεδιασμού εξατομικευμένης θεραπευτικής στρατηγικής στο πλαίσιο πρωτογενούς

πρόληψης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο, λόγω συγκεκριμένων περιορισμών στους υπολογιστικούς αλγορίθμους που έχουν προταθεί κρίνεται αναγκαίος ο επαναπροσδιορισμός του με πρόσθετες μεθόδους σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η υπερηχογραφική εκτίμηση της αθηρωματικής βλάβης των καρωτίδων φαίνεται να βελτιστοποιεί τη διαδικασία ειδικά στα άτομα χαμηλού και μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η πάχυνση του IMT αλλά κυρίως η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Το υπερηχογράφημα καρωτίδων αποτελεί μια εξέταση γρήγορη, ευαίσθητη, μη επεμβατική και ασφαλή αφού δεν εκθέτει τον εξεταζόμενο σε ιονίζουσα ακτινοβολία⁵⁻⁷. Συνεπώς η διενέργεια της εξέτασης αυτής σε ασθενείς χαμηλού-μετρίου κινδύνου σε κέντρα με σχολαστική μεθοδολογία και δυνατότητα έκδοσης τυποποιημένου και ουσιαστικού πορίσματος των κυρίων ευρημάτων (απευθυνόμενου κυρίως στον ιατρό της πρωτοβάθμιας φροντίδας) θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της συνολικής καρδιαγγειακής προληπτικής στρατηγικής.

SUMMARY

P. Stathopoulou, K.G. Kyriakoulis, G.S. Stergiou, A. Kollias

Role of ultrasonographic assessment of asymptomatic carotid atherosclerotic damage in the re-stratification of cardiovascular risk and therapeutic decision-making

Arterial Hypertension 2023; 32: 201-208.

Cardiovascular diseases, mainly ischemic heart disease and stroke, are the leading cause of death worldwide. The calculation of the total cardiovascular risk is important for the individualized treatment of patients with cardiovascular risk factors. Internationally, there are various algorithms for calculating and stratifying cardiovascular risk. In Europe, the Systemic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) algorithm estimates the 10-year risk for both fatal and non-fatal cardiovascular events based on age, sex, smoking history, systolic blood pressure, and non-HDL cholesterol. However, other important details that affect cardiovascular risk are not taken into account, such as blood pressure variability and out-of-office measurements, previous history of smoking, receipt of drug treatment, the presence of risk modifiers such as family history of early cardiovascular disease, etc. The assessment of asymptomatic target organ damage in patients with cardiovascular risk factors may contribute to a more accurate reclassification of cardiovascular risk. Carotid ultrasound allows the detection of structural (presence of atheromatous plaque) or functional (increased stiffness)

damage of the arterial network. The presence of an atheromatic plaque classifies the patient as high risk, whereas the presence of certain characteristics (stenosis $\geq 50\%$, abnormal surface-ulceration, low and heterogeneous echogenicity, etc.) increases the risk to very high. Therefore, in selected patients (moderate risk or with borderline values of cardiovascular risk factors) the methodologically meticulous carotid ultrasound with standardized reporting of results regarding the degree and characteristics of atheromatosis, may contribute to a more accurate risk stratification and to the optimal therapeutic strategy.

Key-words: Carotid ultrasound, cardiovascular risk, re-classification, intima-media thickening, atherosclerotic plaque

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kollias A, Kyriakoulis KG, Stathopoulou P, Stergiou G. Implementing Carotid Ultrasonography in Optimizing Primary Cardiovascular Prevention Strategy: Has the Time Come? *J Clin Med* 2023; 12: 2193.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42: 2439-54.
- Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19: 643-54.
- Spence JD. Point: uses of carotid plaque measurement as a predictor of cardiovascular events. *Prev Cardiol* 2005; 8: 118-21.
- Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev* 2017; 13: 47-55.
- Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1025-38.
- Gerber TC, Taylor AJ. Carotid intima-media thickness: can it close the “detection gap” for cardiovascular risk? *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 218-20.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
- Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med* 2021; 10: 4628.
- Griffin M, Nicolaides A, Tyllis T, et al. Carotid and femoral arterial wall changes and the prevalence of clinical cardiovascular disease. *Vasc Med* 2009; 14: 227-32.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 917-33.
- Mehta A, Rigdon J, Tattersall MC, et al. Association of Carotid Artery Plaque With Cardiovascular Events and Incident Coronary Artery Calcium in Individuals With Absent Coronary Calcification: The MESA. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14: e011701.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87-92.
- Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 159-69.
- Denarié N, Garipey J, Chironi G, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000; 148: 297-302.
- Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348-53.
- Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension* 2015; 65: 707-13.
- Van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 228: 1-11.
- Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation* 2020; 142: 621-42.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128-33.
- Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis* 2017; 263: 412-9.
- Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 91-7.
- Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke* 2006; 37: 2696-701.
- Van Dam-Nolen DHK, Truijman MTB, van der Kolk AG, et al. Carotid Plaque Characteristics Predict Re-

- current Ischemic Stroke and TIA: The PARISK (Plaque At RISK) Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15: 1715-26.
26. Alexandratou M, Papachristodoulou A, Li X, et al. Advances in Noninvasive Carotid Wall Imaging with Ultrasound: A Narrative Review. *J Clin Med* 2022; 11: 6196.
27. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796-803.
28. Mitchell CC, Korcarz CE, Gepner AD, et al. Carotid Artery Echolucency, Texture Features, and Incident Cardiovascular Disease Events: The MESA Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010875.
29. Bos D, Arshi B, van den Bouwhuijsen QJA, et al. Atherosclerotic Carotid Plaque Composition and Incident Stroke and Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1426-35.
30. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796-803.
31. Nicolaides AN, Panayiotou AG, Griffin M, et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1969-82.
32. Bao X, Xu B, Lind L, Engström G. Carotid ultrasound and systematic coronary risk assessment 2 in the prediction of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30: 1007-14.
33. Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e721-9.
34. 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; 42: 3227-337.
35. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023; Epub ahead of print.
36. Geisel MH, Bauer M, Hennig F, et al. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population. *Eur Heart J* 2017; 38: 1815-22.
37. Zaid M, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, et al. A Comparison of Segment-Specific and Composite Measures of Carotid Intima-Media Thickness and their Relationships with Coronary Calcium. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 282-95.
38. Postley JE, Luo Y, Wong ND, Gardin JM. Identification by ultrasound evaluation of the carotid and femoral arteries of high-risk subjects missed by three validated cardiovascular disease risk algorithms. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1617-23.
39. Hughes, S. New European Guidelines 'Drastically' Reduce Statin Eligibility. Medscape. 2022; 1-2. Available online: <https://www.medscape.com/viewarticle/976715> (accessed on 28 February 2023).
40. Navar AM, Fonarow GC, Pencina MJ. Time to Revisit Using 10-Year Risk to Guide Statin Therapy. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 785-6.
41. Georgiopoulos G, Delialis D, Aivalioti E, et al. Implementation of risk enhancers in ASCVD risk estimation and hypolipidemic treatment eligibility: A sex-specific analysis. *Hellenic J Cardiol* 2023; 17: S1109-9666(23) 00029-5.

* Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση

Ε. Εμμανουήλ¹
Α. Μήλιου¹
Κ. Σταματελόπουλος²

Θ. Κατσιμίχας¹
Κ. Τσιούφης¹
Χ. Βλαχόπουλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ανθρώπινο εντερικό περιβάλλον αποικίζεται από μία μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών, με την πλειοψηφία αυτών να ανήκουν στα βακτήρια. Η ισορροπία μεταξύ παθογόνων και μη παθογόνων βακτηρίων φαίνεται να ορίζει το υγιές εντερικό μικροβίωμα. Τα τελευταία χρόνια ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μελετών αναδεικνύει έναν πολύ σημαντικό ρόλο της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας στη γενικότερη υγεία του ανθρώπου, με τη διαταραχή στην ισορροπία του (δυσβίωση) να σχετίζεται με την εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η υπέρταση, καθιστώντας την ενδεχομένως έναν νέο παράγοντα κινδύνου. Η επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στην καρδιαγγειακή υγεία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα τόσο των ίδιων των βακτηρίων, όσο και ορισμένων μεταβολιτών τους. Σε καταστάσεις δυσβίωσης τα βακτήρια και οι μεταβολίτες τους έχουν τη δυνατότητα να διαπεράσουν τον εντερικό φραγμό καταλήγοντας στην κυκλοφορία του αίματος, ενεργοποιώντας διάφορους μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και της υπέρτασης.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Εντερικό μικροβίωμα, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, δυσβίωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανθρώπινο έντερο εκτιμάται πως φιλοξενεί περισσότερα από 100 τρισεκατομμύρια μικροβιακά κύτταρα, στα οποία περιλαμβάνονται κύτταρα βακτηρίων, ζυμών, αρχαίων, ιών και πρωτοζώων. Οι μικροοργανισμοί αυτοί χαρακτηρίζονται ως εντερική μικροβιακή χλωρίδα και συμβιώνουν αρμονικά με τον ξενιστή τους, παίζοντας έναν ζωτικό ρόλο στη ρύθμιση της ανθρώπινης φυσιολογίας, τον μεταβολισμό, τη διατροφή και το ανοσοποιητικό σύστημα¹⁻³. Πιο συγκεκριμένα, τα εντερικά βακτήρια διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη σύνθεση και απορρόφηση πολλών θρεπτικών συστατικών

και μεταβολιτών, όπως τα χολικά οξέα, τα αμινοξέα, διάφορα είδη βιταμινών και τα SCFA. Επιπλέον, εμφανίζουν μια ισχυρή ανοσολογική δράση ενάντια στους παθογόνους μικροοργανισμούς που αποικίζουν το έντερο, αναστέλλοντας την ανάπτυξή τους με την κατανάλωση των διαθέσιμων θρεπτικών συστατικών, τη μεταβολή του pH στον εντερικό σωλήνα, καθώς και με την παραγωγή τοξικών αντιβιοτικών πεπτιδίων^{4,5}. Σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως «δυσβίωση», έχουν συσχετισθεί με την παρουσία μεγάλου αριθμού ασθενειών, μεταξύ των οποίων γαστρεντερικές διαταραχές,

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Α' Καρδιολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Διονυσίου Αιγινήτου 8, 11528, cvlachop@otenet.gr

²Μονάδα Δυσλιπιδαιμιών και Αθηροσκλήρυνσης, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αλεξάνδρα»

✉ **Αλληλογραφία:** Αναστάσιος Κόλλιας, Καθηγητής Παθολογίας • Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Μεσογείων 152, Αθήνα • ΤΚ 11527 • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: taskollias@gmail.com

αλλεργίες, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνος, καρδιαγγειακά νοσήματα και υπέρταση⁶⁻⁹.

Οι μεταβολίτες που παράγονται από τα εντερικά βακτήρια φαίνεται να διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόγνωση όσο και στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Υψηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε L-καρνιτίνη, χολίνη και φωσφατιδιλοχολίνη οδηγεί σε μετατροπή τους σε τριμεθυλαμίνη (trimethylaminh – TMA), συστατικό που μεταφέρεται στο ήπαρ όπου οξειδώνεται σχηματίζοντας το TMAO. Τα αυξημένα επίπεδα TMAO διεγείρουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας έτσι στη διαδικασία της αθηρογένεσης¹⁰⁻¹³. Τα SCFAs — οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ — αποτελούν προϊόντα μεταβολισμού των διατητητικών ινών από τα εντερικά βακτήρια. Τα οξέα αυτά φαίνεται να παίζουν έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της συνοχής του εντερικού τοιχώματος, ενώ παράλληλα ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών φέρνει δεδομένα σχετικά με την επίδρασή τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁴⁻¹⁶.

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ

Ο αριθμός των μικροβιακών κυττάρων που αποικίζουν τον εντερικό αυλό είναι περίπου ίσος με αυτόν των ανθρώπινων κυττάρων, ενώ τα μικρόβια αυτά κωδικοποιούν 100-150 φορές περισσότερα γονίδια από αυτά του ανθρώπου^{1,17,18}. Τα διαφορετικά μικροβιακά είδη ανέρχονται στα 1.000 με 1.150, με το πάνω από 70% αυτών να εντοπίζεται στο παχύ έντερο και κυρίως στο κόλον.

Σύσταση εντερικής μικροβιακής χλωρίδας

Στα βακτηριακά φύλα που συναντάμε στο εντερικό περιβάλλον ανήκουν τα Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria και Verrucomicrobia, με τα δύο πρώτα να περιλαμβάνουν πάνω από το 90% των βακτηριακών ειδών^{3,19,20}. Περισσότερα από 200 διαφορετικά βακτηριακά γένη φαίνεται να συνθέτουν την κατηγορία των Firmicutes, ανάμεσα στα οποία βρίσκονται τα Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus και Ruminococcus. Στα φύλα των Bacteroidetes περιλαμβάνονται κυρίως γένη των Bacteroides και Prevotella, ενώ τα Actinobacteria, τα οποία συναντώνται σε μικρότερη αφθονία, αποτελούνται κυρίως από γένη Bifidobacterium⁵. Ο λόγος μεταξύ των δύο κύριων φύλων, Firmicutes/Bacteroidetes, φαίνεται να αποτελεί βασικό χαρακτη-

ριστικό της σύνθεσης της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου, και έχει συσχετισθεί με την παρουσία πολλών παθολογικών καταστάσεων²¹.

Ανάπτυξη εντερικής μικροβιακής χλωρίδας

Η ανάπτυξη του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος ξεκινά με τη γέννηση του ανθρώπου και διαμορφώνεται ως την ενηλικίωση, με διάφορους παράγοντες να συμβάλουν στη σύνθεσή του. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν το γενετικό υπόβαθρο, γεωγραφικά δεδομένα, καθώς και παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διαίτα, η σωματική άσκηση, παρουσία διαφόρων νοσημάτων, χρήση αντιβιοτικών κ.ά.)²².

Κατά τη γέννηση, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η οδός τοκετού, με τα βρέφη που γεννιούνται μέσω του κόλπου να εμφανίζουν μία διαφορετική μικροβιακή σύσταση συγκριτικά με αυτά που γεννιούνται μέσω καισαρικής τομής. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη περίπτωση το εντερικό μικροβίωμα του νεογνού αποικίζεται κυρίως από Lactobacillus, Prevotella και Atopobium, βακτήρια δηλαδή που εντοπίζονται σε μεγάλα ποσοστά στον γυναικείο κόλπο, ενώ στην περίπτωση τοκετού μέσω καισαρικής τομής, στον εντερικό μικροβιόκοσμο του βρέφους συναντώνται υψηλά ποσοστά βακτηρίων του δέρματος της μητέρας, κυρίως δηλαδή Staphylococcus^{8,23}. Επιπλέον, ο θηλασμός φαίνεται επίσης να επιδρά στην αρχική σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών²⁴. Σταδιακά, το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται μέχρι και την ενηλικίωση. Κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, η βασική σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται να παραμένει σχετικά σταθερή, με τον εντερότυπο του κάθε ατόμου να καθορίζει τη σταθερότητα αυτή. Μέχρι στιγμής, έχουν προσδιοριστεί τρεις διαφορετικοί εντερότυποι. Στον εντερότυπο τύπου I συναντάμε σε αφθονία Bacteroides, στον εντερότυπο τύπου 2 υπερισχύουν τα Prevotella, ενώ στον εντερότυπο τύπου III τα Ruminococcus. Ο εντερότυπος του κάθε ατόμου δεν μπορεί να καθοριστεί σαφώς, ωστόσο φαίνεται πως παραμένει σταθερός κατά την ενήλικη ζωή, ακολουθώντας μία ομοιοστάση, που παρά τις αλλαγές που μπορεί να προκαλούνται από διάφορους παράγοντες, μπορεί να επανέλθει στην προκαθορισμένη του σύνθεση⁵. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την εντερική βακτηριακή σύνθεση, γεγονός που αποδεικνύεται από τις διαφοροποιήσεις που εντοπίζονται μεταξύ ενήλικων και ηλικιωμένων ατόμων²⁵.

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2009 από τους Mariat D et al. συνέκρινε τη σύνθεση του εντε-

ρικού μικροβιώματος σε 3 ηλικιακές ομάδες – νεογνά, ενήλικες και ηλικιωμένους – εστιάζοντας στις κύριες βακτηριακές ομάδες *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* και *Escherichia coli*. Η έρευνα αυτή έδειξε πως αρχικά η εντερική μικροβιακή χλωρίδα των νεογνών χαρακτηρίζεται από χαμηλό συνολικό αριθμό βακτηρίων. Τα κύρια βακτηριακά είδη που συναντώνται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι τα *C. leptum* και *C. coccoides*. Αντίθετα, το εντερικό περιβάλλον των ηλικιωμένων χαρακτηρίζεται από υψηλό αριθμό *E. coli* και *Bacteroidetes*. Ο λόγος Firmicutes/Bacteroidetes φαίνεται να διαφοροποιείται στα διάφορα ηλικιακά στάδια, παρατηρώντας μία σημαντική αύξηση από τη γέννηση μέχρι την ενήλικη ζωή, και στη συνέχεια μία σημαντική μείωση σε ηλικιωμένα άτομα. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης έδειξαν πως για τις 3 ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν, βρέθηκαν λόγοι 0,4, 10,9 και 0,6 για τα βρέφη, τους ενήλικες και τους ηλικιωμένους, αντίστοιχα²⁵.

Ποικιλομορφία και αφθονία εντερικής μικροχλωρίδας

Η ποικιλομορφία (diversity) και η αφθονία (abundance) των μικροβίων του ανθρώπινου εντέρου φαίνεται να συσχετίζονται με πολλές ασθένειες, όπως για παράδειγμα η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, η παχυσαρκία κ.ά. Όταν η ισορροπία της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας διαταράσσεται, τότε προκαλείται μία κατάσταση γνωστή ως «δυσβίωση». Η δυσβίωση μπορεί να προκληθεί είτε λόγω της παρουσίας ασθενειών, είτε μέσω της διατροφής²¹. Στα νοσήματα που έχουν συσχετισθεί με την παρουσία δυσβίωσης περιλαμβάνονται γαστρεντερικές ασθένειες (σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, διαρροϊκά σύνδρομα κ.ά.)²⁶, ανοσολογικά νοσήματα (αλλεργίες, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διαβήτης τύπου 1), νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (νόσος Parkinson, Alzheimer)²⁷, καθώς και μεταβολικά νοσήματα (καρδιαγγειακά, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αθηροσκλήρωση, παχυσαρκία)^{26,28}.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτων παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), 17,9 εκατομμύρια άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους ετησίως,

εξαιτίας κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος, αριθμός που αντιστοιχεί στο 31% όλων των θανάτων. Στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση ΚΑΝ περιλαμβάνονται η υπερχοληστερόλαια, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η υπέρταση, οι οποίοι οδηγούν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης^{29,30}. Η αθηροσκλήρωση, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συμβάλλει στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου, χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, αποτέλεσμα βλαβών στο εσωτερικό στρώμα των αρτηριών, οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση φλεγμονής. Η επίδραση της φλεγμονής στην αθηρωμάτωση μπορεί να είναι είτε άμεση, μέσω μόλυνσης των αγγειακών τοιχωμάτων, η οποία τα καθιστά πιο επιρρεπή στον σχηματισμό πλάκας, είτε έμμεση, μέσω επιμόλυνσης σε άλλα σημεία η οποία κινητοποιεί προ-φλεγμονώδεις μεσοπλασματικές ως ανοσολογική απάντηση, επιδρώντας έτσι στην ανάπτυξη πλάκας. Η χοληστερόλη, τα λιπαρά οξέα και το ασβέστιο αποτελούν τα κύρια συστατικά της αθηρωματικής πλάκας, ενώ σε μικρότερες ποσότητες εντοπίζονται και νεκρωτικοί πυρήνες, συσσωρευμένα τροποποιημένα λιπίδια, ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα και αφρώδη κύτταρα. Όλα αυτά τα συστατικά αποτελούν ένδειξη της πολυπλοκότητας του μηχανισμού ανάπτυξης της αθηρωμάτωσης, καθώς και της εμπλοκής πολλών συστημάτων, όπως του αγγειακού, του μεταβολικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, με το τελευταίο να έχει κερδίσει τεράστιο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια^{8,30-32}.

3.1 Εντερική χλωρίδα και αθηρωμάτωση

Στους μηχανισμούς επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η διαπερατότητα του εντερικού αυλού, μία κατάσταση γνωστή ως Σύνδρομο Διαρρέοντος Εντέρου (leaky gut syndrome). Μελέτες έχουν δείξει πως η αθηροσκλήρωση σχετίζεται με την παρουσία εντερικής δυσβίωσης, παρατηρώντας αύξηση του λόγου Firmicutes/Bacteroidetes, αύξηση της παραγωγής οξικού οξέος και μειωμένη παραγωγή βουτυρικού οξέος, με το τελευταίο να συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας του εντερικού φραγμού³³⁻³⁵. Η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου επιτρέπει στο βακτηριακό DNA, καθώς και σε μεταβολίτες της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Φαίνεται λοιπόν πως η επίδραση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας στην αθηρωμάτωση

μπορεί να είναι είτε άμεση, με τα ίδια τα βακτήρια να μεταναστεύουν στα σημεία των πλακών, ή έμμεση, με τους μεταβολίτες και τις βακτηριακές τοξίνες να επιδρούν σε αυτές. Μάλιστα, οι επιδράσεις του εντερικού μικροβιώματος και των μεταβολιτών του, προστατευτικές ή βλαπτικές, είναι πιθανό να υφίστανται και σε διαφορετικούς τύπους υποκλινικής αρτηριακής βλάβης, όπως φάνηκε από τη μετα-ανάλυση των Grammatopoulos et al., ωστόσο ο αριθμός των μέχρι τώρα ερευνών δεν είναι ικανός να οδηγήσει σε κάποιο σαφές συμπέρασμα³⁶.

Άμεση επίδραση

Η σχέση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας με την εμφάνιση αθηρωμάτωσης φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την ταυτοποίηση μικρής αλλά ανιχνεύσιμης ποσότητας βακτηριακού DNA πάνω στις αθηρωματικές πλάκες, με περισσότερα από 50 είδη βακτηριακού DNA να έχουν παρατηρηθεί πάνω σε αυτές³⁷. Τα βακτήρια αυτά φαίνεται να ανήκουν σε φύλα βακτηρίων που αποικίζουν διάφορες περιοχές του σώματος, με κυριότερες τη στοματική κοιλότητα και τον εντερικό σωλήνα. Σε όλα τα δείγματα αθηρωματικών πλακών έχει ταυτοποιηθεί το πρωτεοβακτήριο *Chryseomonas*, ενώ στην πλειοψηφία αυτών έχουν ταυτοποιηθεί και άλλα βακτήρια, όπως τα *Veillonella* και *Streptococcus*, *Lactobacillales*, *Collinsella*, *Enterobacteriaceae* και *Streptococcus* spp. Συσχέτιση φαίνεται να παρατηρείται και μεταξύ του ποσοστού του βακτηριακού DNA με τον αριθμό των λευκοκυττάρων μέσα στις αθηρωματικές πλάκες, γεγονός που υποστηρίζει τη συμβολή των βακτηρίων στην φλεγμονή των πλακών³⁷. Επιπλέον, η παρουσία βακτηρίων φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά και με δείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, υψηλά επίπεδα *Streptococcus* συνδέονται με αυξημένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein – HDL) και απολιποπρωτεΐνη aI (apolipoprotein aI – APOAI), ενώ άλλα βακτήρια, όπως τα *Fusobacterium* και οικογένειες των *Erysipelotrichaceae* και *Lachnospiraceae*, φαίνεται να σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein – LDL)³⁷.

Έμμεση επίδραση

Πέρα όμως από τα ίδια τα βακτήρια, σημαντική φαίνεται να είναι και η συνδρομή των μεταβολιτών τους στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Οι μεταβολίτες που έως τώρα φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης είναι πολλοί, με κυριότερους α) το TMAO, β) τα χολικά οξέα και γ) το λιποπο-

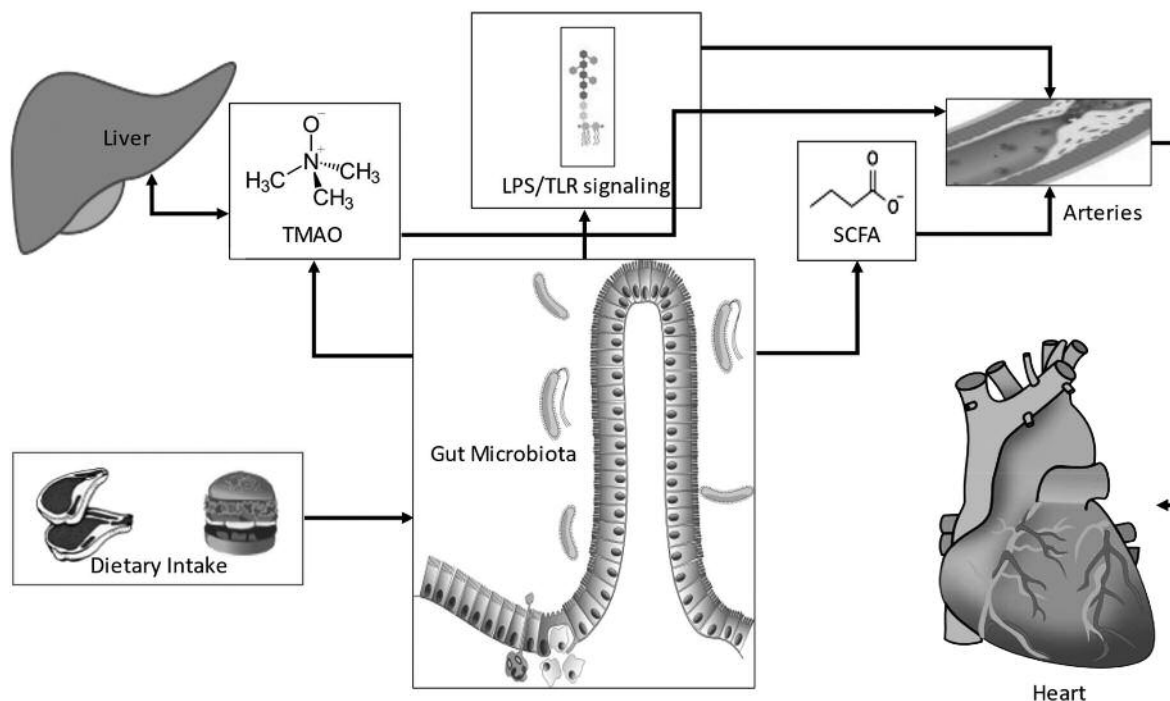
λυσακχαρίδιο (Lipopolysaccharides – LPS), ενώ οι μηχανισμοί δράσης τους είναι αρκετά περίπλοκοι³⁸. (Εικόνα 1).

A) TMAO

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η ανακάλυψη του TMAO, ενός μεταβολίτη της χολίνης, της λεκιθίνης και της L-καρνιτίνης, η παραγωγή του οποίου διαμεσολαβείται από τη δράση της εντερικής βακτηριακής χλωρίδας. Τα πρόδρομα συστατικά του εντοπίζονται σε μία ποικιλία ζωικών προϊόντων (κρέας, πουλερικά, θαλασσινά και αβγά) και ενεργειακών ποτών, και μεταβολίζονται από την εντερική μικροβιακή χλωρίδα σε TMA. Στη συνέχεια, το TMA μεταφέρεται στο ήπαρ όπου, παρουσία του ενζύμου μονοοξειδάση 3 της φλαβίνης (flavin monooxidases 3), οξειδώνεται σχηματίζοντας το TMAO.

Τα επίπεδα του TMAO έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αθηροσκληρωσης. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους έδειξαν πως η σίτιση είτε με TMAO, είτε με πρόδρομα συστατικά του σχετίζονταν με επιτάχυνση της αρτηριοσκληρωτικής διαδικασίας, μέσω συγκέντρωσης αιμοπεταλίων, ενισχύοντας τη διαδικασία θρόμβωσης¹². Επιπλέον, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο, έδειξαν πως τα επίπεδα TMAO στο πλάσμα σχετίζονται θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και με την καρδιαγγειακή θνητότητα, ενώ η πρόγνωση της νόσου φαίνεται να βελτιώνεται με τη μέτρηση των επιπέδων του μεταβολίτη³⁹. Γενικότερα, τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών δείχνουν πως τα αυξημένα επίπεδα TMAO στο πλάσμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με προδιάθεση^{10,40,41}.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το TMAO μπορεί να οδηγήσει στην αθηρογένεση φαίνεται να είναι πολλοί, αν και όχι εντελώς κατανοητοί. Πιο συγκεκριμένα, το TMAO φαίνεται να συμμετέχει στον σχηματισμό αφροκυττάρων και την παραγωγή προαθηρογενετικών φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor α-TNF α) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ενισχύοντας έτσι τη χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Επιπλέον, φαίνεται να αναστέλλει την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης, μειώνοντας έτσι την απομάκρυνσή της από τα μακροφάγα των περιφερικών ιστών, ενώ παράλληλα επηρεάζει και την προστατευτική ιδιότητα της HDL, καταστέλλοντας την αθηροπροστατευτική της δράση⁴²⁻⁴⁴. Παράλληλα με τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, τα αυ-



Εικόνα 1. Η παθοφυσιολογία της σχέσης του εντερικού μικροβιώματος με την στεφανιαία αρτηριακή νόσο (αναδημοσίευση από τη μελέτη Katsimichas T, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease: Current Therapeutic Perspectives. *Metabolites*. 2023 Feb 9;13(2):256.

ξημένα επίπεδα TMAO στην κυκλοφορία του αίματος φαίνεται να σχετίζονται και με τη μειωμένη έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 10 (IL-10)^{30,42,45-48}.

Παρότι ο αριθμός των μελετών που φαίνεται να υποστηρίζουν την αθηρογενετική δράση του TMAO είναι μεγάλος, η συσχέτιση αυτή δεν έχει καταφέρει να επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες. Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια έδειξαν πως τα αυξημένα επίπεδα TMAO που προκύπτουν μετά από τη χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε L-καρνιτίνη φαίνεται να οδηγούν σε μείωση του μεγέθους των αορτικών βλαβών, χωρίς ωστόσο να επηρεάζουν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Είναι λοιπόν πιθανό, η χορήγηση L-καρνιτίνης να έχει μια ευεργετική επίδραση στην αθηροσκλήρωση, ανεξάρτητα από τα αυξημένα επίπεδα TMAO⁴⁹. Επιπλέον, τροφές πλούσιες σε διαιτητικό TMAO, όπως για παράδειγμα κάποια είδη ψαριών, έχουν συσχετισθεί με ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία. Αντίστοιχα, δίαιτες πλούσιες σε δημητριακά ολικής άλεσης, επίσης σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα TMAO στο πλάσμα⁵⁰. Πιθανότατα λοιπόν, τα αντικρουόμενα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των επιπέδων του TMAO στην καρδιαγγειακή υγεία να επηρεάζονται από την αλληλεπίδραση των

τροφών με την εντερική μικροβιακή χλωρίδα του κάθε ατόμου, καθώς και από γονιδιακούς παράγοντες. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους έδειξαν πως, εκτός από την οξείδωση του TMA στο ήπαρ, το TMAO μπορεί να παραχθεί και απευθείας στο έντερο, μετά από την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε φυτικές ίνες ή χολίνη⁵³. Όμως, τα επίπεδα του παραγόμενου TMAO δεν φάνηκε να σχετίζονται με την αθηρογένεση σε γενετικά τροποποιημένους αρουραίους με προδιάθεση αθηροσκλήρωσης⁵¹.

Σημαντική φαίνεται να είναι η συμβολή του TMAO και στη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας, με τις αυξημένες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα να επιδρούν αρνητικά σε αυτή¹³. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα επίπεδα TMAO μπορούν να αυξηθούν τόσο από την κατανάλωση «υγιεινών», όσο και «ανθυγιεινών» τροφών, οι οποίες προκαλούν αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Koay Y et al., δεν βρέθηκε κάποια άμεση συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης TMAO στο πλάσμα και του βαθμού αθηρωμάτωσης. Αντίθετα, η σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας φάνηκε να σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα TMAO σε μοντέλα ποντικών, με το εύρημα αυτό να προτείνει το TMAO ως

έναν νέο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου⁵¹. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνονται και σε ανθρώπους. Σε προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα STEMI, υψηλά επίπεδα TMAO φάνηκε να έχουν μια ανεξάρτητη θετική συσχέτιση με τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας⁵². Είναι λοιπόν πιθανό η αρνητική επίδραση του TMAO στην καρδιαγγειακή υγεία να οφείλεται κυρίως στην αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών.

Β) Χολικά οξέα

Ένα άλλο μόριο που φαίνεται να αλληλοεπιδρά με το εντερικό μικροβίωμα και να επηρεάζει την καρδιαγγειακή υγεία είναι τα χολικά οξέα. Τα οξέα αυτά είναι συστατικά τα οποία συμβάλλουν στην εντερική απορρόφηση και μεταφορά διαφόρων θρεπτικών συστατικών, όπως οι λιποδιαλυτές βιταμίνες και τα λιπίδια. Παράγονται στο ήπαρ από τη χοληστερόλη και μπορούν να μεταβολιστούν στον εντερικό σωλήνα από τα βακτήρια που τον αποικίζουν, μετατρέποντάς τα σε δευτερεύοντα χολικά οξέα. Επιπλέον των δευτερευόντων, η εντερική μικροβιακή χλωρίδα έχει τη δυνατότητα να παράγει και άλλα είδη χολικών οξέων. Κύρια δράση τους είναι ο καταβολισμός της χοληστερόλης, ενώ παράλληλα συμμετέχουν και στον μεταβολισμό που λαμβάνει χώρα στον εντερικό σωλήνα από τα εντερικά βακτήρια, στη ρύθμιση της μικροβιακής χλωρίδας, καθώς στα κυτταρικά σήματα. Η εντεροπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων ρυθμίζεται από πυρηνικούς υποδοχείς που ενεργοποιούνται από την παρουσία τους. Με τον τρόπο αυτό τα χολικά άλατα συμμετέχουν στον μεταβολισμό της ενέργειας, της γλυκόζης, των λιπιδίων, καθώς και ορισμένων φαρμάκων⁵³⁻⁵⁶. Αλλαγές του εντερικού μικροβιώματος αλλά και της δραστηριότητας των χολικών οξέων μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές του μεταβολισμού, επηρεάζοντας μεταβολικά μονοπάτια και προκαλώντας με τον τρόπο αυτό την εμφάνιση μεταβολικών νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστελαιμία, παχυσαρκία και καρδιαγγειακά νοσήματα⁵⁵.

Τα χολικά οξέα φαίνεται να αποτελούν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, αποτελέσματα προοπτικών μελετών έδειξαν πως τα μειωμένα επίπεδα χολικών οξέων σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος, ενώ παράλληλα βρέθηκε μία πιθανή συσχέτισή τους με τη λήψη στατινών⁵⁷.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η περίσσεια

χοληστερόλης μετατρέπεται στο ήπαρ σε χολικά οξέα, μέρος των οποίων αποβάλλεται στα κόπρανα με τη μορφή χολικών αλάτων. Η αυξημένη απέκκριση χολικών αλάτων φαίνεται να λειτουργεί αθηροπροστατευτικά, ενώ μειωμένη απέκκριση παρατηρείται σε ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Οδηγούμαστε λοιπόν στο συμπέρασμα πως η προβληματική αυτή απέκκριση χολικών οξέων θα μπορούσε να αποτελέσει έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων⁵⁸.

Γ) Λιποπολυσακχαρίδιο – LPS

Ένα δομικό συστατικό της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας που έχει κεντρίσει τελευταία το επιστημονικό ενδιαφέρον είναι το LPS. Το συστατικό αυτό εντοπίζεται στον εντερικό αυλό και αποτελεί τμήμα των βακτηριακών μεμβρανών των gram-αρνητικών βακτηρίων. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σε καταστάσεις μικροβιακής δυσβίωσης, η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου αυξάνεται, ενώ παράλληλα παρατηρείται και αύξηση των επιπέδων LPS μέσα σε αυτόν. Τα LPS μπορούν τότε να διαπεράσουν τον εντερικό φραγμό και να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, όπου έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς (toll-like receptor-4), διεγείροντας την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, ενεργοποιώντας την ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση⁵⁹.

Τα τελευταία χρόνια αυξανόμενος είναι ο αριθμός των ερευνών που πραγματοποιούνται με σκοπό να διερευνηθούν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων LPS και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με διαγνωσμένη στεφανιαία αρτηριακή νόσο έδειξε πως τα επίπεδα της πρωτεΐνης σύνδεσης του LPS στο αίμα ήταν αυξημένα σε σχέση τα επίπεδα υγιών ατόμων⁶⁰. Η πρωτεΐνη σύνδεσης του LPS αποτελεί προϊόν αντίδρασης οξειάς φάσης που διαμεσολαβεί στις ανοσολογικές αποκρίσεις που προκαλούνται από το LPS. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή συσχέτισή της με διάφορα μεταβολικά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 196 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε πως τα επίπεδα της πρωτεΐνης σύνδεσης του LPS παρουσιάζουν μια ισχυρή συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία, έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, ανεξάρτητα από την παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου και παχυσαρκίας, κυρίως στους άνδρες⁶¹. Μια άλλη μελέτη

χορήγησε σε υγιή άτομα LPS, με σκοπό να εξετάσει την επίδραση που θα είχε σε 89 καρδιαγγειακούς βιοδείκτες. Το αποτέλεσμα στο οποίο κατέληξε ήταν πως περισσότεροι από τους μισούς δείκτες⁵² φαίνεται να επηρεάστηκαν σημαντικά από τη χορήγηση LPS και την οξεία ανοσολογική απόκριση που αυτό προκάλεσε, συμπεραίνοντας πως η πειραματικά προκαλούμενη χαμηλού βαθμού φλεγμονή φαίνεται να αποτελεί σημαντικό στρεσογόνο παράγοντα για το καρδιαγγειακό σύστημα⁶².

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

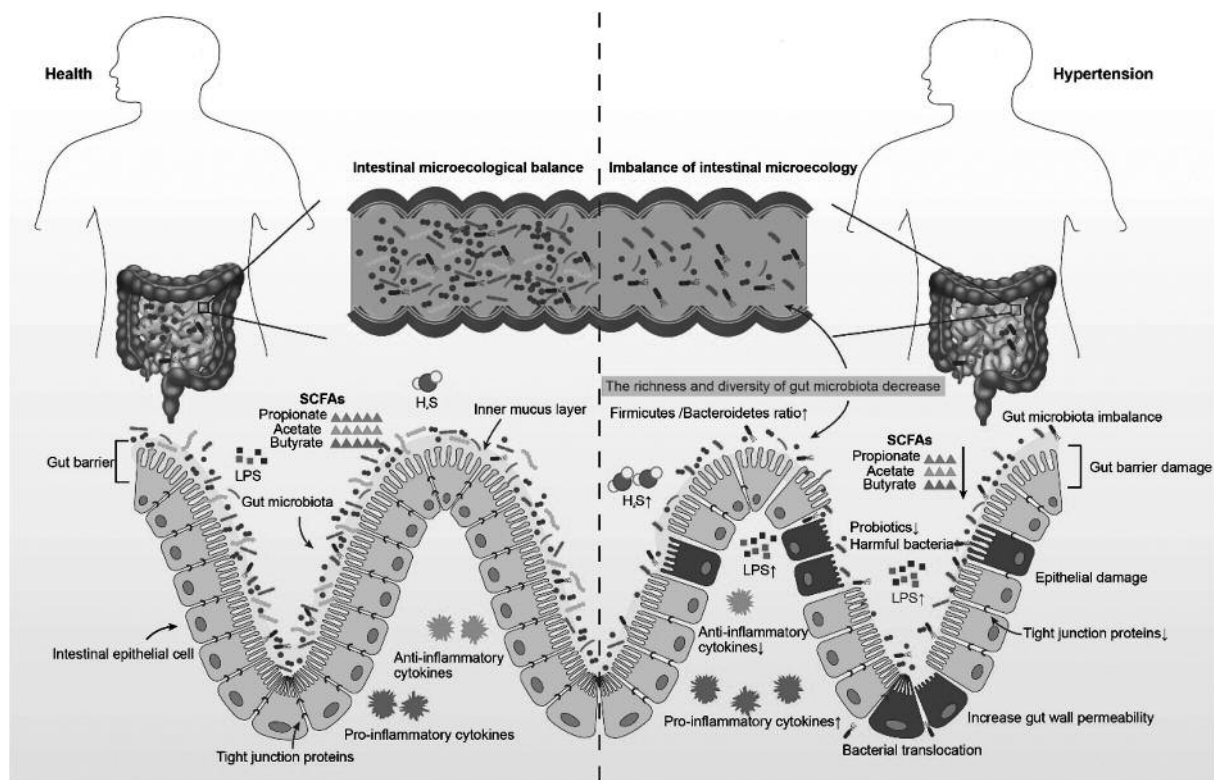
Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στη διαδικασία ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, την κυρίαρχη αιτία θανάτου παγκοσμίως⁶³⁻⁶⁵. Περίπου το 54% των εμφραγμάτων και το 47% των στεφανιαίων νοσημάτων σε παγκόσμιο επίπεδο αποδίδονται στην παρουσία υπέρτασης⁶⁶. Η θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα φαίνεται πως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος, με τον τύπο του φαρμάκου να μην παίζει ιδιαίτερο ρόλο στο αποτέλεσμα⁶⁷⁻⁶⁹. Τα είδη των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα για τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης είναι πολλά, ωστόσο, λιγότεροι από το 50% των ασθενών καταφέρνουν να μειώσουν την αρτηριακή τους πίεση και να φτάσουν στα επιθυμητά επίπεδα⁷⁰. Επιπλέον, το 10% περίπου των ασθενών εμφανίζει ανθεκτική υπέρταση, μια κατάσταση που ορίζεται ως η αυξημένη αρτηριακή πίεση η οποία δεν μπορεί να ρυθμιστεί από τη χρήση 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικής τάξεως, με ένα από αυτά να ανήκει στην κατηγορία των διουρητικών⁷¹. Η αρτηριακή υπέρταση επηρεάζεται από παράγοντες τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής και τη διατροφή, ακόμα και για υπερτασικούς ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή⁷¹.

Πέραν, ωστόσο, από τους γνωστούς μέχρι σήμερα παράγοντες που εμπλέκονται στους μηχανισμούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, όλο και περισσότερες μελέτες έρχονται να αναδείξουν τη σημαντικότητα της υγείας του εντερικού μικροβιόκοσμου. Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος, η διαταραχή δηλαδή της υγιούς ισορροπίας του, φαίνεται να σχετίζεται με την υπέρταση (Εικόνα 2). Το αν η βακτηριακή δυσβίωση αποτελεί αίτιο ή αποτέλεσμα της υπέρτασης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί^{72,73}.

Σύνθεση εντερικής μικροχλωρίδας και αρτηριακή πίεση

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια έδειξαν πως σε νορμοτασικές καταστάσεις οι αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας δεν φαίνεται να επιδρούν στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης^{74,75}. Η εντερική μικροχλωρίδα ασθενών με υπέρταση φαίνεται να παρουσιάζει δυσβίωση, μειωμένη δηλαδή ποικιλότητα και διαταραχή τόσο στη σύνθεση όσο και στις λειτουργίες της. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση στην ποικιλότητα, την αφθονία και την ποικιλομορφία της, και μείωση του λόγου Firmicutes/Bacteroidetes, αύξηση των βακτηρίων παραγωγής γαλακτικού οξέος και μείωση των βακτηρίων παραγωγής οξικού και βουτυρικού οξέος⁷⁶. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια αλλά και σε ανθρώπους έδειξαν πως ασθενείς με υπέρταση παρουσιάζουν μια διαφορετική βακτηριακή σύνθεση, σε σχέση με υγιείς ανθρώπους. Εκτός των ασθενών με εγκατεστημένη υπέρταση, αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με προ-υπέρταση. Βακτήρια τα οποία φαίνεται να έχουν ευεργετική δράση στην υγεία, όπως *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, και *Butyrivibrio* μειώνονται, ενώ αντίθετα, βακτήρια που σχετίζονται με δυσβίωση, όπως τα *Veillonella*, *Prevotella*, και *Klebsiella* τείνουν να αυξάνονται^{72,77,78}. Ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση φαίνεται να εμφανίζουν υψηλά επίπεδα *Eubacterium rectale*, ενώ αυξημένος φαίνεται να είναι ο πληθυσμός των *Ruminococcus* σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης^{78,79}. Γενικότερα, πλειάδα ερευνών που μελέτησαν το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα έδειξε μία σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και της αφθονίας των gram αρνητικών βακτηρίων, στα οποία περιλαμβάνονται τα *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* και *Prevotella*^{72,78,79}. Φαίνεται όμως πως η δυσβίωση που εντοπίζεται σε υπερτασικά άτομα δεν είναι ίδια για όλα τα είδη υπέρτασης, καθώς έχουν βρεθεί σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ ασθενών με υπέρταση, διαστολική υπέρταση και συστολική υπέρταση⁷⁸.

Σε ασθενείς με υπέρταση εμφανίζεται ένας υψηλότερος αριθμός *Anaerovorax*, *Vampirovibrio*, *Methanobrevibacter*, *Oxalobacter*, *Butyricoccus*, *Cellulosibacter*, *Mogibacterium* και *Sporobacter*⁸⁰. Άλλα βακτήρια που έχουν συσχετισθεί με την παρουσία υπέρτασης είναι τα *Streptococcus*, *Parabacteroides*, *Salmonella*, *Desulfovibrio* και *Eggerthella*, τα οποία φαίνεται να είναι αυξημένα σε υπερτασικούς ασθενείς.



Εικόνα 2. Η σχέση μεταξύ εντερικής μικροχλωρίδας και υπέρτασης. Σε υγιείς ανθρώπους παρατηρείται μία ομοιότητα της εντερικής μικροχλωρίδας και μία φυσιολογική συνοχή του εντερικού φραγμού. Σε ασθενείς με υπέρταση η ομοιότητα των εντερικών βακτηρίων διαταράσσεται, παρατηρείται αύξηση των παθογόνων βακτηρίων, μείωση των βακτηρίων παραγωγής SCFAs, και αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού. (Αναδημοσίευση από τη μελέτη Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2023 Dec 31;45(1)

νείς, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Αντίστοιχη υπερωτασική δράση φαίνεται να έχει και το *Klebsiella*^{72,80,81}.

Ωστόσο, κάποιοι από τους βακτηριακούς πληθυσμούς που σχετίζονται με την υπέρταση δεν είναι κοινώς αποδεκτοί, καθώς τα αποτελέσματα μελετών δείχνουν αντικρουόμενα. Παράδειγμα τέτοιων βακτηρίων αποτελεί το *Oscillibacter*, το οποίο ενώ από πολλές μελέτες φαίνεται να είναι αυξημένο σε νορμοτασικούς ασθενείς, μελέτη του Sun et al. έδειξε αντίθετα αποτελέσματα^{72,80}. Επιπρόσθετα, τα *Prevotella* και *Clostridium* έχουν βρεθεί να είναι μειωμένα σε ασθενείς με υπέρταση, αποτελέσματα που όμως αντικρούονται από άλλες μελέτες^{72,78,81}.

Στην προσπάθεια να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ δυσβίωσης και υπέρτασης, διεξήχθησαν μελέτες που στόχο είχαν να εξετάσουν το αν η ίδια η δυσβίωση μπορεί να προκαλέσει υπέρταση. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τεχνικές μεταμόσχευσης εντερικής μικροχλωρίδας από υπερωτασικά ποντίκια ή ασθενείς σε νορμοτα-

σικά, έδειξαν πως η μεταμόσχευση οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μάλιστα ήταν συγκρινόμενη με αυτή του δότη. Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξαν και μελέτες, όπου οι δότες της εντερικής μικροχλωρίδας ήταν ποντίκια με υπέρταση προκαλούμενη από φάρμακα, καθώς και συστολική υπέρταση⁸²⁻⁸⁴. Τα αποτελέσματα αυτά ωστόσο δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται από άλλες μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν πως η εντερική δυσβίωση φαίνεται να αποτελεί αποτέλεσμα και όχι αίτιο του υπερωτασικού φαινοτύπου. Οι διαφορές αυτές είναι πιθανό να οφείλονται στη διαφορετική συχνότητα ή/και διαφορετικό τρόπο μεταμόσχευσης. Παρότι λοιπόν απαιτούνται περισσότερες μελέτες ώστε να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε κάποιο σαφέστερο συμπέρασμα, τα δεδομένα αυτά έρχονται να ανοίξουν μία νέα κατεύθυνση στην έρευνα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, στρέφοντας την προσοχή σε πιθανές θεραπείες που θα στοχεύουν στην αντιμετώπιση της δυσβίωσης⁸⁵.

Μεταβολίτες της εντερικής μικροχλωρίδας και υπέρταση

Το εντερικό μικροβίωμα έχει τη δυνατότητα να παράγει ένα μεγάλο εύρος μεταβολιτών οι οποίοι μπορούν να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία και να δράσουν ως μόρια που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση του ξενιστή. Κάποιοι από τους σημαντικότερους αυτούς μεταβολίτες είναι α) τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, β) το TMAO και το πρόδρομο αυτού TMA, και γ) αγγειοδραστικές ορμόνες⁸⁶.

A) Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) είναι λιπαρά οξέα των οποίων η ανθρακική αλυσίδα περιλαμβάνει λιγότερα από έξι άτομα άνθρακα. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται κυρίως το βουτυρικό, το οξικό και το προπιονικό οξύ. Τα μόρια αυτά παράγονται κατά τη ζύμωση των φυτικών ινών από τα εντερικά βακτήρια. Στη συνέχεια, διαπερνούν τον εντερικό φραγμό και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος όπου συνδέονται με δύο υποδοχείς (orphan G protein-coupled receptors), τον GPR41 και τον GPR43, καθώς και με τον Olfr78 (olfactory receptor), οι οποίοι ενεργοποιούνται και με τον τρόπο αυτό ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση. Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, T και B λεμφοκύτταρα, και ενεργοποιούν αντιφλεγμονώδη μονοπάτια⁸⁶.

Μελέτες έχουν συνδέσει τα αυξημένα επίπεδα SCFAs με μείωση της αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα ασθενών με υπέρταση φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερα, σε σχέση με αυτά υγιών ατόμων, σε αντίθεση με τα επίπεδα SCFAs στο αίμα, τα οποία σχετίζονται αρνητικά με την αρτηριακή πίεση^{16,87,88}. Μελέτη παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε σε υπέρτασικούς ασθενείς, έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης 24ώρου μετά από χορήγηση οξικού και βουτυρικού οξέος για 3 εβδομάδες⁸⁹. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνονται και από *in vitro* πειραματικές διαδικασίες. Η έγχυση προπιονικού οξέος στην αρτηρία της ουράς ποντικού φαίνεται πως μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση μέσα σε 1-2 λεπτά, με τον βαθμό μείωσης να είναι δόσοεξαρτώμενος⁷⁴. Αντίστοιχες μελέτες έδειξαν πως η προσθήκη βουτυρικού και οξικού οξέος σε πόσιμο νερό, αποτρέπει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε αρουραίους με συστολική υπέρταση¹⁵. Τέλος, η συμπληρωματική χορήγηση προπιονικού οξέος φάνηκε να συμβάλει θετικά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης Ang II υπέρτασικών

αρουραίων¹⁵. Όσον αφορά το αλάτι, του οποίου ο ρόλος φαίνεται να είναι πολύ σημαντικός στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, μελέτες έχουν δείξει πως η μέτρια μείωσή του αυξάνει τα επίπεδα SCFAs στο αίμα, ενδεχομένως μέσω μίας πιθανής επίδρασής του στο εντερικό μικροβίωμα⁸⁷.

B) Αγγειοδραστικές ορμόνες

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών, το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται πως έχει τη δυνατότητα να παράγει ορμόνες με αγγειοδραστική λειτουργία, όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και η νορεπινεφρίνη. Τα βακτήρια που εμπλέκονται στη σύνθεση των μορίων αυτών είναι πολλά, ανάμεσα στα οποία τα *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* και *Streptococcus*. Οι μηχανισμοί ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης φαίνεται πως βασίζονται στον νευροδιαβιβαστικό ρόλο των μορίων αυτών, τα οποία οδηγούν σε αγγειοσύσπαση⁹⁰⁻⁹³.

Γ) TMA - TMAO

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το TMAO, τελικό προϊόν της οξειδωσης του TMA στο ήπαρ, αποτελεί έναν ακόμα μεταβολίτη της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, που προκύπτει από τον μεταβολισμό της L-καρνιτίνης, χολίνης και φωσφατιδιλοχολίνης. Ο μεταβολίτης αυτός, πέρα από τον σημαντικό ρόλο που φαίνεται να διαδραματίζει στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, φαίνεται να εμπλέκεται επίσης και σε μηχανισμούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης⁹⁴. Τα βακτήρια που εμπλέκονται μεταξύ άλλων στον μεταβολισμό των παραπάνω συστατικών της τροφής είναι κυρίως τα *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Desulfovibrio alaskensis* and *Proteus mirabilis*¹¹. Αν και οι μηχανισμοί επίδρασης του TMAO στην αρτηριακή πίεση που έχουν ως τώρα προταθεί είναι αρκετοί, ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Μελέτες αναφέρουν πως είναι πιθανό να σχετίζεται με την ικανότητα του μορίου αυτού να παρατείνει την υπέρτασική δράση της αγγειοτενσίνης II, προκαλώντας αγγειοσυστολή μέσω ενεργοποίησης του βιοχημικού μονοπατιού PERK, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό σε φλεγμονή και αγγειακό τραυματισμό, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης⁹⁵⁻⁹⁷. Επιπλέον, φαίνεται πως τα υψηλά επίπεδα TMAO παρεμποδίζουν την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης, τη μεταφορά της δηλαδή από εξωηπατικά όργανα και ιστούς στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της οξειδωμένης LDL (ox-LDL) στους περιφερικούς ιστούς, οδηγώντας σε ανάπτυξη αθηροσκληρω-

σης^{43,98}. Πολλές είναι πλέον οι μελέτες που δείχνουν μια στατιστικά ισχυρή συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων TMAO και με αύξηση δεικτών φλεγμονής, όπως οι IL-1β, IL-18, TNF-α, ενώ παράλληλα μειώνονται τα επίπεδα αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-10^{47,99}. Επιπλέον μελέτες δείχνουν μία πιθανή επίδρασή του σε υποδοχείς τις επιφάνειας των μακροφάγων, προάγοντας με τον τρόπο αυτό την παραγωγή αφροκυττάρων και κατ' επέκταση την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, την αγγειοσυστολή και την αρτηριακή σκληρία^{43,47,96,100}. Αυξημένα επίπεδα TMAO φαίνεται πως προάγουν την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία και μέσω της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων των καρδιακών κυττάρων, της καρδιακής υπερτροφίας και της ίνωσης^{101,102}. Η οφειλόμενη στο αλάτι παραγωγή TMAO έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση υπέρτασης. Τέλος, εκτός από τις άμεσες επιδράσεις φαίνεται πως τα επίπεδα TMAO επιδρούν και έμμεσα στην εμφάνιση υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα, το TMAO, εξαιτίας του χαμηλού μοριακού του βάρους, μπορεί εύκολα να φιλτραριστεί από τους νεφρούς. Μελέτες λοιπόν έχουν συνδέσει τα αυξημένα επίπεδά του με αύξηση των επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης, σημαντικούς δείκτες της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και την πρόκληση νεφρικής ίνωσης, οδηγώντας έτσι στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο¹⁰²⁻¹⁰⁴.

ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ

Τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα δεν μπορούν να ορίσουν σαφώς το υγιές εντερικό μικροβίωμα, παρ' όλα αυτά υπάρχουν κάποιες γενικές κατευθύνσεις. Παράγοντες του τρόπου ζωής αλλά και το ίδιο το περιβάλλον επηρεάζουν σημαντικά τη σύνθεση και λειτουργία της εντερικής βακτηριακής χλωρίδας⁸⁶. Ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς, πρωταγωνιστικό ρόλο φαίνεται να παίζουν οι διατροφικές συνήθειες. Δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, φυτικές ίνες έχουν συσχετιστεί με την παρουσία ενός υγιούς μικροβιώματος, ενώ αντίθετα αποτελέσματα φαίνεται να έχουν δυτικού τύπου δίαιτες που βασίζονται σε υψηλή κατανάλωση κρέατος, τεχνητών συστατικών (π.χ. τεχνητά γλυκαντικά), υψηλή πρόσληψη αλατιού κ.ά. Άλλοι εξίσου σημαντικοί παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την παρουσία δυσβίωσης είναι η απουσία σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, η χρήση φαρμάκων και αντιβιοτικών, το στρες και οι ψυχολογικές διαταραχές, η έλλειψη ύπνου¹⁰⁵. Οι παράμετροι του τρόπου ζωής αλλά και ο τρόπος με τον οποίο αυτοί αλληλοεπιδρούν με τα εντερικά βακτήρια αποτελούν ένα τεράστιο ερευνητικό κεφάλαιο

που φέρνει συνεχώς νέα δεδομένα, τα οποία μελλοντικά θα διαμορφώσουν ενδεχομένως νέες, πιο στοχευμένες συστάσεις για έναν υγιεινό τρόπο ζωής και κατ' επέκταση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες τα αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα ρίχνουν όλο και περισσότερο φως στη σχέση του εντερικού μικροβιώματος με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση, καθώς επίσης και στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που «κρύβονται» πίσω από αυτή. Τόσο τα ίδια τα βακτήρια που αποικίζουν το εντερικό περιβάλλον, όσο και μεταβολίτες αυτών φαίνεται πως επηρεάζουν τη γενικότερη υγεία ενός ατόμου, με τη δυσβίωση να εμπλέκεται σε μηχανισμούς ανάπτυξης και εξέλιξης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της υπέρτασης. Οι νέες αυτές γνώσεις ανοίγουν τον δρόμο για περαιτέρω διερεύνηση, η οποία είναι πιθανό να μας αποκαλύψει νέους προγνωστικούς δείκτες αλλά και θεραπευτικές κατευθύνσεις οι οποίες θα στοχεύουν στην αντιμετώπιση της δυσβίωσης και την αποκατάσταση της μικροβιακής ομοιόστασης.

SUMMARY

E. Emmanouil, T. Katsimichas, A. Miliou, K. Tsioufis, K. Stamatelopoulos, C. Vlachopoulos

The role of gut microbiota on cardiovascular disease and hypertension

Arterial Hypertension 2023; 32: 209-222.

The human intestinal tract is colonized by a huge variety of microorganisms, with the majority of them belonging to bacteria (gut microbiota). The balance between pathogenic and non-pathogenic bacteria and their symbiotic relationship with host seems to define a healthy gut microbiota. In recent years, an increasing number of studies focused on gut microflora highlight a very important role in human health, since the disturbances of its balance (dysbiosis) is correlated to a wide variety of diseases, as cardiovascular diseases and hypertension. These results may define the dysbiotic gut microbiota as a potential new risk factor. The effect of gut microbiota on cardiovascular health and hypertension seems to be a result of bacterial colonization, as well as their metabolites. In conditions of dysbiosis bacteria and their metabolites have the ability to cross the intestinal barrier, ending up to the bloodstream, and subsequently activating various mechanisms that results to the development and progression of atheromatosis and hypertension.

Key-words: Gut microbiota, cardiovascular diseases, hypertension, dysbiosis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome – A potential controller of wellness and disease. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. F2018 Aug 14; 9: 1835.
2. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014 Nov 6; 159(4): 789-99.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal Portland Press Ltd* 2017; 474: 1823-36.
4. Khosravi A, Mazmanian SK. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Current Opinion in Microbiology* 2013; 16: 221-7.
5. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019 Jan 1; 7(1).
6. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research Lippincott Williams and Wilkins* 2020; 127: 553-70.
7. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017 Dec 1; 8(1).
8. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. Vol. 12, *World Journal of Cardiology Baishideng Publishing Group Co*; 2020. p. 110-22.
9. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015 Feb 2; 26(0).
10. Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences* 2023 Jan 18;24(3):1940.
11. Wu WK, Chen CC, Liu PY, et al. Identification of TMAO-producer phenotype and host-diet-gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. *Gut* 2019 Aug 1; 68(8): 1439-49.
12. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016 Mar 24; 165(1): 111-24.
13. Shi W, Huang Y, Yang Z, Zhu L, Yu B. Reduction of TMAO level enhances the stability of carotid atherosclerotic plaque through promoting macrophage M2 polarization and efferocytosis. *Biosci Rep* 2021 May 1; 41(6).
14. Bartolomeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects from Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation* 2019 Mar 12; 139(11): 1407-21.
15. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. *Mol Nutr Food Res* 2020 Mar 1; 64(6).
16. Huart J, Leenders J, Taminiau B, et al. Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension* 2019 Oct 1;74(4): 1005-13.
17. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell Elsevier B.V.* 2006; 124: 837-48.
18. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
19. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature Nature Publishing Group* 2007; 449: 804-10.
20. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* (1979). 2011 Oct 7; 334(6052): 105-8.
21. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients MDPI AG* 2020; 12.
22. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science American Association for the Advancement of Science* 2012; 336: 1262-7.
23. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci* 2010 Jun 29; 107(26): 11971-5.
24. Van den Elsen LWJ, Garssen J, Burcelin R, Verhasselt V. Shaping the gut microbiota by breastfeeding: The gateway to allergy prevention? *Frontiers in Pediatrics Frontiers Media S.A.* 2019; 7.
25. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9.
26. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015 Feb 2; 26(0).
27. Wang Y, Wang Z, Wang Y, et al. The gut-microglia connection: Implications for central nervous system diseases. *Frontiers in Immunology Frontiers Media S.A.* 2018; 9.
28. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians. *BMJ (Online). BMJ Publishing Group* 2017; 356.
29. Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology Frontiers Media S.A.* 2022; 12.
30. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of l-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis Elsevier Ireland Ltd* 2013; 231: 456-61.
31. Babaniamansour P, Mohammadi M, Babaniamansour S, Aliniagerdroudbari E. The relation between atherosclerosis plaque composition and plaque rupture. *J Med Signals Sens* 2020 Oct 1; 10(4): 267-74.
32. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual Review of Immunology* 2009; 27: 165-97.
33. Saleri R, Borghetti P, Ravanetti F, et al. Effects of different short-chain fatty acids (SCFA) on gene expression of proteins involved in barrier function in IPEC-J2. *Porcine Health Manag* 2022 Dec 1; 8(1).
34. Shen X, Li L, Sun Z, et al. Gut Microbiota and Atherosclerosis – Focusing on the Plaque Stability. *Front Cardiovasc Med* 2021 Aug 3; 8.
35. Katsimichas T, Antonopoulos AS, Katsimichas A, Ohtani T, Sakata Y, Tousoulis D. The intestinal microbiota

- and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research Oxford University Press* 2019; 115: 1471-86.
36. Grammatopoulos K, Antoniou VD, Mavrothalassitis E, et al. Association of gut microbiota composition and their metabolites with subclinical atheromatosis: A systematic review. *American Heart Journal Plus: Cardio-logy Research and Practice* 2022 Nov; 23: 100219.
 37. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 2011 Mar 15; 108(SUPPL. 1): 4592-8.
 38. Katsimichas T, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease: Current Therapeutic Perspectives. *Metabolites*. 2023 Feb 9; 13(2): 256.
 39. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Sci Rep* 2019 Dec 1; 9(1).
 40. Lee Y, Nemet I, Wang Z, et al. Longitudinal plasma measures of trimethylamine N-oxide and risk of atherosclerotic cardiovascular disease events in community-based older adults. *J Am Heart Assoc* 2021 Sep 7; 10(17).
 41. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS Blackwell Munksgaard* 2020; 128: 353-66.
 42. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: Inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target. *Frontiers in Pharmacology Frontiers Media S.A.* 2019; 10.
 43. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-oxide: A link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. *International Journal of Molecular Sciences MDPI AG* 2018; 19.
 44. Bordoni L, Samulak JJ, Sawicka AK, et al. Trimethylamine N-oxide and the reverse cholesterol transport in cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020 Dec 1; 10(1).
 45. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011 Apr 7; 472(7341): 57-65.
 46. Zheng Y, He JQ. Pathogenic Mechanisms of Trimethylamine N-Oxide-induced Atherosclerosis and Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol* 2021 Aug 13; 20(1): 29-36.
 47. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. Vol. 2020, *Mediators of Inflammation* 2020 Feb.
 48. Constantino-Jonapa LA, Espinoza-Palacios Y, Escalona-Montaño AR, et al. Contribution of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) to Chronic Inflammatory and Degenerative Diseases. *Biomedicines MDPI* 2023; 11.
 49. Collins HL, Drazul-Schrader D, Sulpizio AC, et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE-/- transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis* 2016 Jan 1; 244: 29-37.
 50. Costabile G, Vetrani C, Bozzetto L, et al. Plasma TMAO increase after healthy diets: Results from 2 randomized controlled trials with dietary fish, polyphenols, and whole-grain cereals. *American Journal of Clinical Nutrition* 2021 Oct 1; 114(4): 1342-50.
 51. Koay YC, Chen YC, Wali JA, et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide can be increased with 'healthy' and 'unhealthy' diets and do not correlate with the extent of atherosclerosis but with plaque instability. *Cardiovasc Res* 2021 Feb 1; 117(2): 435-49.
 52. Tan Y, Sheng Z, Zhou P, et al. Plasma trimethylamine N-oxide as a novel biomarker for plaque rupture in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(1).
 53. Sah DK, Arjunan A, Park SY, Do Jung Y. Bile acids and microbes in metabolic disease. *World Journal of Gastroenterology Baishideng Publishing Group Inc* 2022; 28: 6846-66.
 54. Davis CD. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today* 2016; 51(4): 167-74.
 55. Shiffka SJ, Kane MA, Swaan PW. Planar bile acids in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes Elsevier B.V.* 2017; 1859: 2269-76.
 56. Fiorucci S, Distrutti E. Bile Acid-Activated Receptors, Intestinal Microbiota, and the Treatment of Metabolic Disorders. *Trends in Molecular Medicine* 2015; 21: 702-14.
 57. Chong Nguyen C, Duboc D, Rainteau D, et al. Circulating bile acids concentration is predictive of coronary artery disease in human. *Sci Rep* 2021 Dec 1; 11(1).
 58. Charach G, Grosskopf I, Rabinovich A, Shochat M, Weintraub M, Rabinovich P. The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4(2): 95-101.
 59. Agnoletti D, Piani F, Cicero AFG, Borghi C. The Gut Microbiota and Vascular Aging: A State-of-the-Art and Systematic Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine MDPI* 2022; 11.
 60. Lepper PM, Kleber ME, Grammer TB, et al. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease – Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC). *Atherosclerosis* 2011 Nov; 219(1): 291-7.
 61. Sakura T, Morioka T, Shioi A, et al. Lipopolysaccharide-binding protein is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017 May 10; 16(1).
 62. Resl M, Heinzl MW, Klammer C, et al. Storm of Cardiovascular Markers After LPS Administration in Human Volunteers Available from: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10109-9>
 63. Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension* 2018 Oct; 72(4): 796-805.
 64. Ecobici M, Stoicescu C. Arterial Stiffness and Hypertension – Which Comes First? *Maedica (Bucur)*. 2017 Sep; 12(3): 184-90.
 65. Wu CY, Hu HY, Chou YJ, Huang N, Chou YC, Li CP. High Blood Pressure and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortalities in Community-Dwelling Older Adults. *Medicine* 2015 Nov; 94(47): e2160.
 66. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet* 2008 May; 371(9623): 1513-8.

67. Adler A, Agodoa L, Algra A, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *The Lancet* 2021 May 1; 397(10285): 1625-36.
68. Antonakoudis G, Poulimenos L, Kifnidis K, Zouras C, Antonakoudis H. Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. *Hippokratia* 2007; 11.
69. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of Cardiovascular Events among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020 Feb 21; 3(2).
70. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014 Jan 21; 129(3): 399-410.
71. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension Lippincott Williams and Wilkins* 2018; 36: 1956-2041.
72. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1).
73. Cook KL, Chappell MC. Gut dysbiosis and hypertension: Is it cause or effect? Vol. 39, *Journal of Hypertension Lippincott Williams and Wilkins*; 2021. p. 1768-70.
74. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci* 2013 Mar 12; 110(11): 4410-5.
75. Karbach SH, Schönfelder T, Brand o I, et al. Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2016 Sep 1; 5(9).
76. Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Microbiota and Hypertension: Role of the Sympathetic Nervous System and the Immune System. *American journal of hypertension* NLM (Medline) 2020; 33: 890-901.
77. Li J, Yang X, Zhou X, Cai J. The Role and Mechanism of Intestinal Flora in Blood Pressure Regulation and Hypertension Development. Antioxidants and Redox Signaling. *Mary Ann Liebert Inc* 2021; 34: 811-30.
78. Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota. *Int J Med Sci* 2019; 16(6): 872-81.
79. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci* 2018 Mar 30; 132(6): 701-18.
80. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure: The CARDIA study. *Hypertension* 2019 May 1; 73(5): 998-1006.
81. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 Aug 24; 7(AUG).
82. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics [Internet]* 2017; 49: 96-104. Available from: www.physiolgenomics.org
83. Toral M, Robles-Vera I, De La Visitación N, et al. Critical role of the interaction gut microbiota-sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Front Physiol* 2019;10(MAR).
84. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitación N, et al. Role of the immune system in vascular function and blood pressure control induced by faecal microbiota transplantation in rats. *Acta Physiologica* 2019; 227(1).
85. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* MDPI AG 2015; 7: 17-44.
86. Tokarek J, Budny E, Saar M, et al. Does the Composition of Gut Microbiota Affect Hypertension? Molecular Mechanisms Involved in Increasing Blood Pressure. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI 2023; 24.
87. Chen L, He FJ, Dong Y, et al. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension* 2020 Jul 1; 76(1): 73-9.
88. Yang Z, Wang Q, Liu Y, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clinical and experimental hypertension* (New York, N.Y.: 1993). NLM (Medline) 2023; 45: 2195135.
89. Jama HA, Rhys-Jones D, Nakai M, et al. Gut microbial metabolites lower 24-hour systolic blood pressure in untreated essential hypertensive patients Running title: Gut microbial metabolites lower human blood pressure. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.06.20.22276673>
90. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bio Essays* 2011 Aug; 33(8): 574-81.
91. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2018. p. 110-7. 2018; 42: 110-7..
92. Esler M, Jackman G, Bobik A, et al. Original Articles Norepinephrine Kinetics in Essential Hypertension Defective Neuronal Uptake of Norepinephrine in Some Patients [Internet]. Available from: <http://ahajournals.org>
93. Stier CT. Serotonin and dopamine in essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2013; 26: 151.
94. Mutengo KH, Masenga SK, Mweemba A, Mutale W, Kirabo A. Gut microbiota dependant trimethylamine N-oxide and hypertension. *Frontiers in Physiology* Frontiers Media S.A. 2023; 14.
95. Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, Drapala A, Sikora M, Skrzypecki J. Trimethylamine-N-Oxide: A Carnitine-Derived Metabolite That Prolongs the Hypertensive Effect of Angiotensin II in Rats. *Canadian Journal of Cardiology* 2014 Dec 1; 30(12): 1700-5.
96. Jiang S, Shui Y, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol* 2021 Oct 1; 46.
97. Montezano AC, Touyz RM. Molecular Mechanisms of Hypertension-Reactive Oxygen Species and Antioxidants: A Basic Science Update for the Clinician. *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28: 288-95.
98. Wang B, Qiu J, Lian J, Yang X, Zhou J. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2021 Nov 23; 8.

99. Huang Y, Lin F, Tang R, et al. Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Aggravates Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022 Apr 1; 66(4): 452-60.
100. Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, et al. Gut Microbiome-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Induces Aortic Stiffening and Increases Systolic Blood Pressure with Aging in Mice and Humans. *Hypertension* 2021 Aug 1; 78(2): 499-511.
101. Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Laboratory Investigation* 2019 Mar 1; 99(3): 346-57.
102. Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun* 2016 Dec 2; 481(1-2): 63-70.
103. Gupta N, Buffa JA, Roberts AB, et al. Targeted Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine N-Oxide Production Reduces Renal Tubulointerstitial Fibrosis and Functional Impairment in a Murine Model of Chronic Kidney Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 1239-55.
104. Fang Q, Zheng B, Liu N, et al. Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Renal Inflammation and Fibrosis in Rats With Diabetic Kidney Disease. *Front Physiol* 2021 Jun 16; 12.
105. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. *Nutrients* MDPI AG 2020; 12: 1-54.



* Η συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε άντρες και γυναίκες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

A. Κατσιμάρδου **A. Αϊδίνης** **Γ. Ταρσιδής**
Γ. Κορδαλής **A. Κέφας** **Ε. Ρέππας**
A. Μπούληπου **N. Μόσχα** **Δ. Κουρούπης**
H. Πάιδα **M. Τερζάκη** **Ε. Καρυίδου**
Δ. Μολύβας **Π. Καλμούκος** **A. Βαρουκτσή**
N. Χατζηπαπά **K. Σταυρόπουλος** **Θ. Κουφάκης**
Δ. Πατούλιας **Π. Δουκέλλης** **I. Ζωγράφου**
M. Δούμας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ), η οποία εκφράζεται είτε ως λευκωματουρία είτε ως χαμηλός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) ή και τα δύο, και η σεξουαλική δυσλειτουργία (ΣΔ) εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της ΔΝΝ και της ΣΔ, είτε στυτικής δυσλειτουργίας (ΣτΔ) είτε γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας (ΓΣΔ) σε ασθενείς με ΣΔτ2. Σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ΣΔτ2. Η παρουσία ΣΔ αξιολογήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου International Index of Erectile Function (IIEF) και του ερωτηματολογίου Female Sexual Function Index (FSFI) για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, και οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για την παρουσία ΔΝΝ. Συνολικά 80 ασθενείς, 50 άνδρες και 30 γυναίκες, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η ΣΔ ήταν παρούσα στο 80% του πληθυσμού της μελέτης. Από αυτούς, το 45% είχε ΔΝΝ, το 38,5% είχε λευκωματινουρία και το 24,1% είχε ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73m². Ο ΡΣΔ συσχετίστηκε με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ. Επιπλέον, η παρουσία ΣΔ και ΣτΔ αποδείχθηκε σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας για χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η ΔΝΝ συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες στην κατηγορία της λίπανσης και ο ΡΣΔ με χαμηλότερες βαθμολογίες στις κατηγορίες αναφορικά με την επιθυμία, τη διέγερση, τη λίπανση και τη συνολική βαθμολογία. Ωστόσο, από πολυπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης δεν αναδείχθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους. Η μεγαλύτερη ηλικία είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στους τομείς της διέγερσης, της λίπανσης, του οργασμού και της συνολικής βαθμολογίας του ερωτηματολογίου FSFI. Συμπερασματικά, η ΣΔ συναντάται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔτ2 και η ΔΝΝ επηρεάζει σχεδόν τους μισούς από αυτούς. Ο ΡΣΔ συσχετίστηκε σημαντικά με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, ενώ η ΣΔ και η ΣτΔ αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του ΡΣΔ.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Διαβητική νεφρική νόσος, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, λευκωματινουρία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, σεξουαλική δυσλειτουργία, στυτική δυσλειτουργία, γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Δούμας Μιχαήλ, Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ • Β' ΠΠ Κλινική, Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης • Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη • ΤΚ 54642 • E-mail: michalisdoumas@yahoo.co.uk

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού (> 8%), ενώ η συχνότητα αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο τα επόμενα χρόνια¹. Οι ασθενείς με ΣΔτ2 κινδυνεύουν να αναπτύξουν μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές, ενώ οι επιπλοκές αυτές μπορεί να είναι εμφανείς ακόμη και κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔτ2^{2,3}. Όσον αφορά τις μικροαγγειακές επιπλοκές, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η αυτόνομη νευροπάθεια και η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να επηρεάσουν από το 20% έως το 60% των ασθενών με ΣΔτ2⁴⁻⁷. Η διάρκεια του διαβήτη και ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος αποτελούν σημαντικούς καθοριστικούς παράγοντες για την εκδήλωση μικροαγγειακών επιπλοκών^{8,9}.

Η σεξουαλική δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με τον ΣΔτ2 τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Αρχικά, η στυτική δυσλειτουργία (ΣτΔ), η οποία ορίζεται ως η επίμονη ή επαναλαμβανόμενη ανικανότητα επίτευξης ή διατήρησης στύσης επαρκούς για ικανοποιητική σεξουαλική επαφή, εκτιμάται ότι επηρεάζει 3,5 φορές συχνότερα τους διαβητικούς ασθενείς με μία εκτιμώμενη επίπτωση της τάξης του 66% για αυτούς με ΣΔτ2, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλης μετα-ανάλυσης^{19,20}. Η ΣτΔ στους διαβητικούς άνδρες είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί και συσχετίζεται με χειρότερη ποιότητα ζωής^{21,22}. Η αιτιολογία της ΣτΔ στον σακχαρώδη διαβήτη είναι πολυπαραγοντική, με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τον υπογοναδισμό, την αυτόνομη νευροπάθεια και την αντίσταση στην ινσουλίνη να συμβάλλουν στην εκδήλωσή της²³. Τέλος, με βάση την υπόθεση του μεγέθους των αρτηριών, η ΣτΔ θεωρείται παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, ενισχύοντας περισσότερο τον ρόλο της έγκαιρης αναγνώρισης και αντιμετώπισής της στην κλινική πράξη²⁴.

Η γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία (ΓΣΔ) στις γυναίκες με ΣΔτ2 συχνά παραμελείται και δεν δηλώνεται επαρκώς, πιθανώς λόγω της απροθυμίας των ασθενών και των κλινικών ιατρών να ασχοληθούν με το ζήτημα. Η ΓΣΔ εκτιμάται ότι επηρεάζει το 69% των διαβητικών γυναικών σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης, ενώ επηρεάζονται όλοι οι τομείς της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας, όπως αυτοί εκφράζονται μέσω του ερωτηματολογίου FSFI²⁵. Στις γυναίκες, προηγούμενες μελέτες που αξιολογούν τις επιπτώσεις του διαβήτη στη σεξουαλική λειτουργία έχουν δείξει

αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ειδικότερα, κάποιες έρευνες έδειξαν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της παρουσίας ΓΣΔ και του διαβήτη, ενώ άλλες έδειξαν ότι υπάρχουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του διαβήτη και των διαταραχών της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας²⁶⁻²⁸. Για παράδειγμα, σε μελέτη μεταξύ νέων προεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας <45 ετών, η παρουσία διαβήτη είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές σεξουαλικής λειτουργίας αναφορικά με τη σεξουαλική ορμή, τη διέγερση, τη λίπανση, τον οργασμό και τη συνολική ικανοποίηση σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες στην ομάδα ελέγχου²⁹. Επιπλέον, όπως και στις μεγαλύτερες ηλικίες, ο διαβήτης έχει συσχετιστεί με χαμηλή σεξουαλική επιθυμία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες³⁰. Τέλος, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο ΣΔτ2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατά 2,5 φορές για την εμφάνιση ΓΣΔ, αν και όταν εξετάστηκαν μόνο οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η υψηλότερη επικράτηση της ΓΣΔ στις διαβητικές γυναίκες ήταν στατιστικά μη σημαντική³¹. Σε αντίθεση με τη ΣτΔ, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ΓΣΔ είναι πιο περίπλοκοι, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της ΓΣΔ και της καρδιαγγειακής νόσου³².

Η συσχέτιση μεταξύ της αλβουμινουρίας, του ΡΣΔ και της ΣτΔ έχει διερευνηθεί σε προηγούμενες μελέτες³³⁻³⁵. Παρόμοια, άλλες μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της ΓΣΔ και της διαβητικής νεφρικής νόσου, ωστόσο, οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι λίγες συγκριτικά με αυτές για τη ΣτΔ³⁶⁻³⁹. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί να εξετάσει αν η σεξουαλική δυσλειτουργία, είτε η ΣτΔ είτε η ΓΣΔ, σχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ΣΔτ2.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη DIAbetic COMplications and Erectile Dysfunction (DIACOMED) είναι μια συγχρονική μελέτη που σχεδιάστηκε και διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (αριθμός πρωτοκόλλου: 1649, ημερομηνία έγκρισης: 21 Νοεμβρίου 2018). Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή δήλωση συγκατάθεσης πριν ενταχθούν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από διαδοχικούς ασθενείς με ΣΔτ2, άνδρες και γυναίκες, που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και συμφώνησαν να συμμετάσχουν από τον Νοέμβριο του 2018

έως τον Νοέμβριο του 2020. Για την ένταξη στη μελέτη απαιτήθηκε προηγούμενη διάγνωση για ΣΔτ2, ενώ αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα κάτω των 18 ετών, με ανικανότητα ή απροθυμία συμμετοχής, με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ή με οξεία ασθένεια.

Το ιατρικό ιστορικό και τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, σφύξεις, βάρος, ύψος) συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν. Λήφθηκε επίσης το ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο γραφείο με τη χρήση αυτοματοποιημένης ταλαντομετρικής συσκευής σε καθιστή θέση, ενώ πραγματοποιήθηκε επίσης και περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ABPM) επί 24 ώρες, όλα σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης⁴⁰. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 8ωρη νηστεία για την αξιολόγηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG), της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), της ηπατικής λειτουργίας, των λιπιδίων [ολική χοληστερόλη (TCchol), τριγλυκερίδια (TG), λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-c), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-c)] και της νεφρικής λειτουργίας (ουρία και κρεατινίνη πλάσματος). Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε 24ωρη συλλογή ούρων και τα δείγματα εξετάστηκαν για την παρουσία λευκωματινουρίας ή/και λευκωματουρίας.

Για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (PΣΔ) χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση του Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁴¹. Η νεφρική λειτουργία υποδιαιρέθηκε σε 5 κατηγορίες με βάση τον PΣΔ: G1 για PΣΔ ≥ 90 ml/min/1,73 m², G2 για PΣΔ 60-89 ml/min/1,73 m², G3 για PΣΔ 30-59 ml/min/1,73 m², G4 για PΣΔ 15-29 ml/min/1,73 m² και, τέλος, G5 για PΣΔ κάτω από 15 ml/min/1,73 m²²¹. Πέραν αυτού, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: σε εκείνους με PΣΔ άνω των 60 ml/min/1,73 m² και σε εκείνους με τιμές κάτω από αυτό το επίπεδο.

Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα της 24ωρης συλλογής ούρων, η λευκωματουρία χωρίστηκε σε τρεις κατηγορίες: A1 (φυσιολογική έως ήπια αυξημένη λευκωματουρία), A2 (μέτρια αυξημένη λευκωματουρία) και A3 (σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία), όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO του 2012¹¹. Ένας ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης (AER) και ένας ρυθμός απέκκρισης πρωτεϊνών (PER) στα ούρα κάτω από 30 mg/24 h και 150 mg/24 h, αντίστοιχα, ήταν ενδεικτικοί για λευκωματουρία σταδίου A1, ένας AER και PER 30-300 mg/24 h και 150-500 mg/24 h, αντίστοιχα,

ήταν ενδεικτικοί για λευκωματουρία σταδίου A2 και, τέλος, ένας AER άνω των 300 mg/24 h και ένας PER άνω των 500 mg/24 h ήταν ενδεικτικοί για λευκωματουρία σταδίου A3. PΣΔ κάτω από 60 ml/min και/ή λευκωματουρία σταδίου A2 και A3 ήταν απαραίτητα για τη διάγνωση της ΔNN¹⁰.

Η σεξουαλική λειτουργία αξιολογήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου International Index of Erectile Function (IIEF) στους άνδρες και του ερωτηματολογίου Female Sexual Function Index (FSFI) στις γυναίκες. Αναλυτικότερα, το ερωτηματολόγιο IIEF αποτελείται από 15 ερωτήσεις που αξιολογούν τη στυτική λειτουργία (EF), την οργασμική λειτουργία, τη σεξουαλική επιθυμία, την ικανοποίηση από τη συνουσία και τη συνολική ικανοποίηση στους άνδρες. Μια βαθμολογία κάτω από 25 στη στυτική λειτουργία είναι ενδεικτική της παρουσίας ΣτΔ, ενώ οι ασθενείς με ΣτΔ ταξινομούνται περαιτέρω σε τέσσερις κατηγορίες: σε εκείνους με ήπια ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 22-25), με ήπια έως μέτρια ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 17-21), με μέτρια ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 11-16) και, τέλος, με σοβαρή ΣτΔ (βαθμολογίες IIEF-EF 6-10)⁴². Ομοίως, το ερωτηματολόγιο FSFI αποτελείται από 19 ερωτήσεις και εξετάζει έξι τομείς της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας: επιθυμία, διέγερση, λίπανση, οργασμό, ικανοποίηση και πόνο. Μια συνολική βαθμολογία κάτω από 26,55 είναι ενδεικτική παρουσίας γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας (ΓΣΔ)^{43,44}.

Για τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS για τις κοινωνικές επιστήμες (IBM SPSS Statistics, έκδοση 28.0). Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Για τις ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το τεστ χ^2 , ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν το τεστ Kolmogorov-Smirnov και το τεστ Shapiro-Wilk, ανάλογα με τον αριθμό των μεταβλητών. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση και εκείνες με μη κανονική κατανομή ως διάμεση τιμή (25%-75% εκατοστημόρια). Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή αναλύθηκαν περαιτέρω με τις μεθόδους Student's t-test, ANOVA και Pearson, ενώ αυτές με μη κανονική κατανομή με τα στατιστικά εργαλεία Mann-Whitney, Kruskal-Wallis και Spearman. Για τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με βάση τα ευρήματα της μελέτης ή άλλα δημοσιευμένα δεδομένα, ενώ εφαρμόστηκε επίσης μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική γραμμική λογιστική παλινδρόμηση

για τους διάφορους τομείς των ερωτηματολογίων ΠΕΦ και FSFI ξεχωριστά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Νοέμβριο του 2020, 80 ασθενείς, 50 άνδρες και 30 γυναίκες, συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 65 έτη (56-71) και η διάμεση διάρκεια του διαβήτη ήταν τα 10 έτη (6-15,75), ενώ ο γλυκαιμικός έλεγχος απείχε πολύ από τον ιδανικό στους περισσότερους συμμετέχοντες, καθώς το 61,3% είχε HbA1c άνω του 7% και η μέση της HbA1c ήταν 7,15% (6,4-8,2). Όσον αφορά τις συννοσηρότητες, το 78,8% είχε αρτηριακή υπέρταση, το 35% είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αρτηριακή νόσος) και το 75,3% είχε δυσλιπιδαιμία. Αναφορικά με την υπογλυκαιμική φαρμακευτική αγωγή, το 85,1% λάμβανε μετφορμίνη, το 21,6% αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2i), το 16,2% αγωνιστή του υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP1-RA), το 24,3% αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4i), το 29,7% λάμβανε θεραπεία με ινσουλίνη και, τέλος, το 6,8% λάμβανε σουλφονουρία. Επιπλέον, το 60,8% του πληθυσμού της μελέτης ήταν σε θεραπεία με αναστολέα

του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το 37,8% λάμβανε αναστολέα διαύλων ασβεστίου, το 23% θειαζιδικό διουρητικό, το 39,2% βήτα αποκλειστή, το 9,5% διουρητικό της αγκύλης, το 6,8% ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών και, τέλος, το 55,4% στατίνη. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με ή χωρίς σεξουαλική δυσλειτουργία, ΣτΔ ή ΓΣΔ, αντίστοιχα, σε σχέση με τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή, εκτός από τη σημαντικά υψηλότερη χρήση στατινών μεταξύ των γυναικών με ΓΣΔ, όπως απεικονίζεται στους πίνακες 1, 2 και 3.

Συνολικά, το 80% των συμμετεχόντων είχε σεξουαλική δυσλειτουργία: το 86% των ανδρών είχε ΣτΔ και το 73,3% των γυναικών είχε ΓΣΔ. Από αυτούς, το 10% ήταν ανύπαντροι, το 2,5% ήταν σε σχέση, το 72,5% ήταν παντρεμένοι, το 3,8% ήταν διαζευγμένοι και το 11,3% ήταν χήροι. Η διάμεση τιμή για τη στυτική λειτουργία ήταν 18 (9-22) και η τιμή της διαμέσου για τη συνολική βαθμολογία του FSFI ήταν 19,1 (10,3-25,92), ενώ αναλυτικά οι διάμεσες τιμές για τα διάφορα πεδία των ερωτηματολογίων ΠΕΦ και FSFI παρουσιάζονται στους πίνακες 4 και 5, αντίστοιχα.

Μεταξύ των ατόμων με ΣτΔ, το 23,2% είχε ήπια ΣτΔ, το 32,5% είχε ήπια έως μέτρια ΣτΔ, το 11,6% είχε μέτρια ΣτΔ και, τέλος, το 32,5% είχε σοβαρή

Πίνακας 1. Φαρμακευτική αγωγή του πληθυσμού της μελέτης ως προς την παρουσία σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

	Σύνολο ασθενών N=80	Χωρίς σεξουαλική δυσλειτουργία N=16	Με σεξουαλική δυσλειτουργία N=64	P
Μετφορμίνη	67 (84,8%)	14 (87,5%)	53 (84,1%)	0,737
GLP1-RA	12 (15%)	2 (12,5%)	10 (15,6%)	0,754
SGLT2i	18 (22,5%)	3 (18,8%)	15 (23,4%)	0,688
Γλιταζόνες	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0,615
Σουλφονουρίες	7 (8,8%)	1 (6,3%)	6 (9,4%)	0,692
Αναστολείς DPP-4	23 (28,7%)	4 (25%)	19 (29,7%)	0,711
Ινσουλίνη	23 (28,7%)	5 (31,3%)	18 (28,1%)	0,805
ACEi/ARB	50 (62,5%)	9 (56,3%)	41 (64,1%)	0,564
CCB	29 (36,3%)	7 (43,8%)	22 (34,4%)	0,485
Θειαζιδικά διουρητικά	18 (22,5%)	2 (12,5%)	16 (25%)	0,284
Διουρητικά της αγκύλης	9 (11,3%)	0 (0%)	9 (14,1%)	0,111
B αναστολείς	31 (38,8%)	5 (31,3%)	26 (40,6%)	0,491
MRA	6 (7,5%)	0 (0%)	6 (9,4%)	0,203
Στατίνες	46 (57,5%)	6 (37,5%)	40 (80%)	0,07
Εμφράζεται ως n (%)				

ACEi: Αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: Αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης, CCB: Αναστολέας διαύλων ασβεστίου, DPP-4: Διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP1-RA: Αγωνιστές υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, MRA: Ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, SGLT2i: Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2.

Πίνακας 2. Φαρμακευτική αγωγή του ανδρικού πληθυσμού της μελέτης ως προς την παρουσία στυτικής λειτουργίας.

	Χωρίς στυτική δυσλειτουργία N=7	Με στυτική δυσλειτουργία N=43	P
Μετφορμίνη	7 (100%)	35 (81,4%)	0,213
GLP1-RA	1 (14,3%)	5 (11,6%)	0,841
SGLT2i	2 (28,6%)	8 (18,6%)	0,541
Γλιταζόνες	0 (0%)	0 (0%)	-
Σουλφονουλορίες	1 (14,3%)	4 (9,3%)	0,684
Αναστολείς DPP-4	2 (28,6%)	13 (30,2%)	0,929
Ινσουλίνη	3 (42,9%)	11 (25,6%)	0,345
ACEi/ARB	3 (42,9%)	26 (60,5%)	0,381
CCB	3 (42,9%)	15 (34,9%)	0,684
Θειαζιδικά διουρητικά	0 (0%)	11 (25,6%)	0,130
Διουρητικά της αγκύλης	0 (0%)	9 (20,9%)	0,181
Β αναστολείς	3 (42,9%)	20 (46,5%)	0,857
MRA	0 (0%)	4 (9,3%)	0,40
Στατίνες	4 (57,1%)	24 (55,8%)	0,948

ACEi: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: Αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης, CCB: Αναστολέας διαύλων ασβεστίου, DPP-4: Διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP1-RA: Αγωνιστές υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, MRA: Ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, SGLT2i: Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2.

Πίνακας 3. Φαρμακευτική αγωγή του γυναικείου πληθυσμού της μελέτης με βάση τη γυναικεία σεξουαλική λειτουργία.

	Χωρίς γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία N=8	Με γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία N=22	P
Μετφορμίνη	7 (87,5%)	18 (85,7%)	0,901
GLP1-RA	1 (12,5%)	5 (22,7%)	0,536
SGLT2i	1 (12,5%)	7 (31,8%)	0,290
Γλιταζόνες	0 (0%)	1 (4,5%)	0,540
Σουλφονουλορίες	0 (0%)	2 (9,1%)	0,377
Αναστολείς DPP-4	2 (25%)	6 (27,3%)	0,901
Ινσουλίνη	2 (25%)	7 (31,8%)	0,719
ACEi/ARB	5 (62,5%)	16 (72,7%)	0,589
CCB	4 (50%)	7 (31,8%)	0,361
Θειαζιδικά διουρητικά	2 (25%)	5 (22,7%)	0,896
Διουρητικά της αγκύλης	0 (0%)	0 (0%)	-
Β αναστολείς	2 (25%)	6 (27,3%)	0,901
MRA	0 (0%)	2 (9,1%)	0,377
Στατίνες	2 (25%)	16 (72,7%)	0,0188

ACEi: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: Αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης, CCB: Αναστολέας διαύλων ασβεστίου, DPP-4: Διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP1-RA: Αγωνιστές υποδοχέα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1, MRA: Ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, SGLT2i: Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης- νατρίου 2.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου IIEF μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΔΝΝ.

	Σύνολο ασθενών n=50	Με ΔΝΝ n=24	Χωρίς ΔΝΝ n=26	P
Στυτική λειτουργία	18 (9-22)	20 (11-22,5)	18 (9-22)	0,640
Οργανική λειτουργία	8 (5-9)	8 (5-9)	7,5 (5-9)	0,695
Σεξουαλική επιθυμία	7,5 (4-9)	7,5 (4-9)	7,5 (5-9)	0,768
Ικανοποίηση από τη συνουσία	9 (6-11)	10 (5-11)	9 (6-11)	0,906
Συνολική ικανοποίηση	6 (4-8)	6,5 (4,5-8)	5 (4-7)	0,243

ΔΝΝ: Διαβητική νεφρική νόσος, IIEF: International Index of Erectile Function Score

Πίνακας 5. Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου FSFI μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΔΝΝ.

	Σύνολο ασθενών n=30	Με ΔΝΝ n=12	Χωρίς ΔΝΝ n=18	P
Επιθυμία	2,4 (1,2-3,6)	1,2 (1,2-3)	2,7 (1,2-3,6)	0,465
Διέγερση	2,7 (1,2-3,67)	1,2 (1,2-3,6)	3,15 (1,5-3,6)	0,232
Λίπανση	3,6 (1,2-4,65)	1,35 (1,2-3,75)	4,05 (2,4-5,1)	0,048
Οργασμός	3,6 (1,2-4,4)	1,8 (1,2-4,4)	3,8 (2,8-4,4)	0,391
Ικανοποίηση	4 (3,6-5,6)	3,8 (3,6-4,4)	4,2 (3,6-5,6)	0,518
Πόνος	3 (1,6-5,2)	2,2 (1,2-4,4)	3,2 (2-5,6)	0,146
Συνολική βαθμολογία	19,1 (10,3-25,92)	12 (9,6-21,25)	21,85 (15,9-26)	0,158

ΔΝΝ: Διαβητική νεφρική νόσος, FSFI: Female Sexual Function Index

ΣτΔ. Τα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερα από τα άτομα χωρίς ($p=0,025$) και είχαν χαμηλότερα επίπεδα HbA1c ($p=0,028$), όπως απεικονίζεται στον πίνακα 6. Ωστόσο, η ηλικία και οι τιμές της HbA1c δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με ή χωρίς ΣτΔ ή ΓΣΔ, αντίστοιχα.

Η διαβητική νεφρική νόσος ήταν παρούσα στο 45% του πληθυσμού της μελέτης. Συγκεκριμένα, το 38,5% είχε λευκωματινουρία και/ή πρωτεϊνουρία άνω των 30 mg/24 h και 150 mg/24 h, αντίστοιχα (24,4% με στάδιο λευκωματουρίας A2 και 14,1% με στάδιο λευκωματουρίας A3), ενώ το 24,1% είχε ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m². Με βάση τις τιμές του ΡΣΔ, το 25,7%, το 54,1%, το 17,6% και το 2,7% είχαν στάδια νεφρικής λειτουργίας G1, G2, G3 και G5, αντίστοιχα. Όσον αφορά τις άλλες διαβητικές επιπλοκές, το 23,8% είχε αμφιβληστροειδοπάθεια, το 23,8% είχε διαβητική περιφερική νευροπάθεια και το 44,9% είχε καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια. Ο

επιπολασμός της ΔΝΝ δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΣΔ, ΣτΔ ή ΓΣΔ (Πίνακας 6). Παρόμοια, δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στις προαναφερθείσες ομάδες μελέτης και τον επιπολασμό της λευκωματουρίας. Αντιθέτως, η παρουσία ΣΔ, ΣτΔ και ΓΣΔ συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ (για ΣΔ: $p=0,001$, για ΣΤΔ: $p=0,018$, για ΓΣΔ: $p=0,02$). Επιπλέον, η παρουσία ΣΔ συσχετίστηκε με ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m² ($p=0,012$).

Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των διαφόρων πτυχών της ανδρικής σεξουαλικής λειτουργίας, όπως αυτές εκφράζονται από το ερωτηματολόγιο ΠΙΕF, και της παρουσίας ΔΝΝ, λευκωματουρίας ή χαμηλότερων τιμών ΡΣΔ. Όσον αφορά τα επιμέρους στοιχεία της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας, η παρουσία ΔΝΝ συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερη βαθμολογία λίπανσης ($p=0,048$), ενώ ένας ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m² συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες διέγερσης και

Πίνακας 6. Κύρια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με την παρουσία ΣΔ, ΣτΔ και ΓΣΔ.

	Με ΣΔ n=64	Χωρίς ΣΔ n=16	P	Με ΣτΔ n=43	Χωρίς ΣτΔ n=7	P	Με ΓΣΔ n=22	Χωρίς ΓΣΔ n=8	P
Ηλικία (έτη)**	65,5 (60-73)	52 (48-59)	0,025	64 (56-72)	59 (53-65)	0,41	65,5 (61-73)	59 (51-65,5)	0,05
ΣΔτ2									
Διάρκεια ΣΔτ2 (έτη)**	10 (6-15)	14 (7,5-21)	0,646	8 (5-10)	17 (10-24)	0,394	14,5 (7-20)	13,5 (6,5-20,5)	1
HbA1c (%)**	6,45 (6,3-7,4)	8,65 (8,3-9,95)	0,028	7,25 (6,4-8)	9,95 (8,7-11,2)	0,157	6,75 (6,3-7,7)	7,85 (6,85-8,7)	0,078
HbA1c κάτω από 7%	27 (42,2%)	4 (25%)	0,207	15 (34,9%)	1 (14,3%)	0,279	12 (54,5%)	3 (37,5%)	0,409
FPG (mg/dl)**	132,5 (113-172)	190,5 (134-218)	0,963	172 (139-194)	161,5 (84-239)	0,493	127 (113-163)	144 (124-154)	0,304
ΔΝΝ									
ΔΝΝ	30 (46,9%)	6 (37,5%)	0,50	20 (46,5%)	4 (57,1%)	0,602	10 (45,5%)	2 (25%)	0,312
Λευκωματινουρία	23 (37,7%)	6 (37,5%)	0,988	16 (40%)	4 (57,1%)	0,397	7 (31,8%)	2 (25%)	0,719
Στάδιο A1	38 (61,3%)	10 (62,5%)	0,528	24 (58,5%)	3 (42,9%)	0,498	15 (68,2%)	6 (75%)	0,677
Στάδιο A2	14 (22,6%)	5 (31,3%)	0,528	9 (22%)	3 (42,9%)	0,498	5 (22,7%)	2 (25%)	0,677
Στάδιο A3	10 (16,1%)	1 (6,3%)	0,528	8 (19,5%)	1 (14,3%)	0,498	2 (9,1%)	0 (0%)	0,677
ΡΣΔ*	71,77 (19,72)	96 (6,48)	0,001	76,57 (20,58)	97 (8,48)	0,018	66,36 (15,19)	81,5 (13,98)	0,02
ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m ²	19 (30,2%)	0 (0%)	0,012	12 (28,6%)	0 (0%)	0,104	7 (31,8%)	0 (0%)	0,068
Συννοσηρότητες									
Δυσλιπιδαιμία	48 (77,4%)	10 (66,7%)	0,386	31 (75,6%)	4 (57,1%)	0,31	18 (81,8%)	5 (71,4%)	0,554
Διάρκεια δυσλιπιδαιμίας (έτη)**	10 (5-14)	5,5 (1-10)	0,462	7 (3-10)	10 (10-10)	0,132	10,5 (7,5-14,5)	1 (1-1)	0,044
ΑΥ	52 (81,3%)	11 (68,8%)	0,274	35 (81,4%)	4 (57,1%)	0,151	18 (81,8%)	6 (75%)	0,68
Διάρκεια ΑΥ (έτη)*	9,64 (7,29)	8,5 (7,32)	0,483	6,78 (4,12)	5,5 (6,36)	0,492	11,5 (7,95)	16,25 (1,5)	0,128
Καρδιαγγειακή νόσος (εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ, ΣΝ)	24 (37,5%)	4 (25%)	0,348	20 (46,5%)	3 (42,9%)	0,857	5 (22,7%)	0 (0%)	0,14
Εκφράζεται ως n (%), μέσος όρος (ΜΟ)*, διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)**									

ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΓΣΔ: γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία, ΔΝΝ: διαβητική νεφρική νόσος, ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος, ΡΣΔ: εκτιμώμενος ρυθμός σπειρομετρικής διήθησης, ΣΔ: σεξουαλική δυσλειτουργία, ΣΔτ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣτΔ: στυτική δυσλειτουργία, FPG: γλυκόζη πλάσματος νηστείας, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 7. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας και των πεδίων του FSFI με το eGFR σε γυναίκες ασθενείς.

	r	P
Επιθυμία	-0,487	0,006
Διέγερση	-0,515	0,004
Λίπανση	-0,742	0,001
Οργασμός	-0,547	0,002
Ικανοποίηση	-0,258	0,169
Πόνος	-0,508	0,004
Συνολική βαθμολογία	-0,610	0,001
eGFR	-0,488	0,001

eGFR: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης,
FSFI: Female Sexual Function Index

λίπανσης (για τη διέγερση: $p=0,048$, για τη λίπανση: $p=0,01$). Παρόμοια, βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στον ΡΣΔ και την επιθυμία, τη διέγερση, τη λίπανση και τις συνολικές βαθμολογίες FSFI, όπως απεικονίζεται στον πίνακα 7. Μεταξύ άλλων παραγόντων, η ηλικία συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία ΣΔ ($p=0,025$) και συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με τον ΡΣΔ και με τη συνολική βαθμολογία FSFI, καθώς και με τους τομείς FSFI της επιθυμίας, της διέγερσης, της λίπανσης, του οργασμού και του πόνου (Πίνακας 8).

Οι αναλύσεις μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι η ηλικία, ο ΡΣΔ και η HbA1c συσχετίζονται με την επιθυμία, τον πόνο, τη διέγερση και τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου FSFI, ενώ η ηλικία και ο ΡΣΔ μεμονωμένα συσχετίζονται με τους τομείς της λίπανσης και του οργασμού του FSFI. Ωστόσο, οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης αποκάλυψαν ότι μεταξύ της ηλικίας, του ΡΣΔ και της HbA1c, μόνο η ηλικία παρέμεινε σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας για τους τομείς της διέγερσης, της λίπανσης και του οργασμού του FSFI, καθώς και για τη συνολική βαθμολογία αυτού ($p=0,003$ για τη διέγερση, $p=0,001$ για τη λίπανση, $p=0,003$ για τον οργασμό και $p=0,001$ για τη συνολική βαθμολογία FSFI, αντίστοιχα). Συγκεκριμένα, για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά δέκα έτη, αναμένεται πτώση κατά 0,7 ($\beta=-0,074$, $p=0,032$), 1,2 ($\beta=-0,121$, $p=0,001$), 1 ($\beta=-0,103$, $p=0,005$) και 4,5 ($\beta=-0,456$, $p=0,006$) μονάδες στις τιμές της διέγερσης, της λίπανσης, του οργασμού και τη συνολική βαθμολογία του FSFI, αντίστοιχα. Όσον αφορά τον ΡΣΔ, οι μονοπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι συσχετίζεται με την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη και την παρουσία καρ-

Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ των πεδίων του FSFI και του ΡΣΔ σε γυναίκες ασθενείς.

	r	P
Επιθυμία	0,373	0,043
Διέγερση	0,436	0,016
Λίπανση	0,475	0,008
Οργασμός	0,324	0,08
Ικανοποίηση	0,111	0,558
Πόνος	0,361	0,05
Συνολική βαθμολογία	0,362	0,049

ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης,
FSFI: Female Sexual Function Index

διαγγειακής νόσου, ΣΔ, ΣτΔ ή ΓΣΔ. Αντίθετα, οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης αποκάλυψαν ότι, μεταξύ των μεταβλητών, μόνο η ΣΔ και η ΣτΔ παρέμειναν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες των επιπέδων του ΡΣΔ ($p=0,001$ και $p=0,001$, αντίστοιχα), ενώ η ΓΣΔ δεν ήταν (Πίνακες 9α, 9β και 9γ).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτήν τη συγχρονική μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε σχετικά μεγάλης ηλικίας ασθενείς με ΣΔ2, η σεξουαλική δυσλειτουργία, είτε ΣτΔ είτε ΓΣΔ, ήταν παρούσα στο 80% του συνολικού αριθμού των συμμετεχόντων. Από αυτούς, το 45% είχε ΔΝΝ, το 38,5% είχε λευκωματουρία και/ή πρωτεϊνουρία και το 24,1% είχε ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m². Ο ΡΣΔ συσχετίστηκε με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, ενώ η ΔΝΝ και η λευκωματουρία όχι. Επιπλέον, η ΣΔ και η ΣτΔ αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Όσον αφορά τα επιμέρους πεδία της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας, η ΔΝΝ συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες στον τομέα της λίπανσης και ο ΡΣΔ συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες στους τομείς της επιθυμίας, της διέγερσης, της λίπανσης και στη συνολική βαθμολογία, ωστόσο, μετά τη διενέργεια ανάλυσης πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους. Αντίθετα, η ηλικία φάνηκε να συμβάλλει σημαντικά στην παρουσία χαμηλότερης βαθμολογίας στους τομείς της διέγερσης, της λίπανσης και του οργασμού, όπως και στη συνολική βαθμολογία του FSFI.

Στον σακχαρώδη διαβήτη, η λευκωματουρία

Πίνακας 9(α,β,γ). Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τον ΡΣΔ.**α. Συσχετίσεις μεταξύ της ΣΔ, της ηλικίας, της διάρκειας του διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου με τον ΡΣΔ**

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές B	Τυποποιημένοι συντελεστές		Τιμή t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% ΔΕ για B	
		Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	124,502	13,912		8,950	0,001	96,782	152,221
Ηλικία	-0,489	0,239	-0,223	-2,041	0,045	-0,966	-0,012
Διάρκεια του διαβήτη	-0,580	0,307	-0,198	-1,890	0,063	-1,191	0,031
Καρδιαγγειακή νόσος	-8,251	4,726	-0,174	-1,746	0,085	-17,667	1,164
ΣΔ	-15,860	5,829	-0,281	-2,721	0,008	-27,475	-4,245

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΣΔ: Σεξουαλική δυσλειτουργία

β. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας, της διάρκειας του διαβήτη, της καρδιαγγειακής νόσου και της ΣτΔ με τον ΡΣΔ

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές B	Τυποποιημένοι συντελεστές		Τιμή t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% ΔΕ για B	
		Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	124,019	19,657		6,309	0,000	84,403	163,635
Ηλικία	-0,214	0,334	-0,089	-0,642	0,524	-0,888	0,459
Διάρκεια του διαβήτη	-0,923	0,431	-0,291	-2,144	0,038	-1,791	-0,056
Καρδιαγγειακή νόσος	-16,315	6,421	-0,314	-2,541	0,015	-29,255	-3,376
ΣτΔ	-24,487	9,262	-0,331	-2,644	0,011	-43,152	-5,821

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΣτΔ: Στυτική δυσλειτουργία, ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

γ. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας, της διάρκειας του διαβήτη και της ΓΣΔ με τον ΡΣΔ

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές B	Τυποποιημένοι συντελεστές		Τιμή t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% ΔΕ για B	
		Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	135,405	16,446		8,233	0,000	101,601	169,210
Ηλικία	-0,905	0,268	-0,543	-3,372	0,002	-1,457	-0,353
Διάρκεια του διαβήτη	-0,121	0,347	-0,052	-0,349	0,730	-0,835	0,592
ΓΣΔ	-7,452	5,764	-0,208	-1,293	0,207	-19,301	4,397

ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΡΣΔ: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΓΣΔ: Γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία

προκαλείται από πολλούς παράγοντες, οι περισσότεροι από τους οποίους προέρχονται από φλεγμονώδεις διαδικασίες^{16,45}. Η γλυκοζυλίωση της λευκοματίνης, ο σχηματισμός δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), η συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs) και άλλων τοξινών έχουν ως αποτέλεσμα την αγγειακή

βλάβη και την ακόλουθη ανάπτυξη λευκωματουρίας, ενώ στην εμφάνιση της φλεγμονής φαίνεται να συμμετέχει και η υπερινσουλιαιμία^{16,46}. Παράλληλα, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου και πρωτεϊνών και ο πτωχός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση νεφρικής νόσου⁴⁷⁻⁴⁹. Αντίθετα, τα μέτρα για τη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου οδηγούν σε χαμηλότερα ποσοστά

ΔΝΝ⁵⁰. Παρόμοιοι μηχανισμοί οξειδωτικού στρες και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας εμπλέκονται στην εμφάνιση της ΣτΔ σε ασθενείς με ΣΔτ2⁵¹. Ωστόσο, στη μελέτη μας, η στυτική δυσλειτουργία δε συσχετίστηκε με τη λευκωματουρία. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών, όπου η στυτική δυσλειτουργία συσχετιζόταν με την παρουσία λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2. Συγκεκριμένα, μια συγχρονική μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία αποκάλυψε ότι οι διαβητικοί ασθενείς με μακρολευκωματινουρία είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν χαμηλές βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο ΠΕΕF από εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα λευκωματινουρίας³⁴. Παρόμοια, άλλη έρευνα σε Αιγύπτιους ασθενείς με ΣΔτ2 αποκάλυψε ότι ο υψηλότερος λόγος λευκωματινής προς κρεατινίνη στα ούρα (UACR) ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη διάγνωση της ΣτΔ³⁵. Σε άλλη μελέτη σε Κινέζους ασθενείς με ΣΔτ2, η ΣτΔ διαγνώστηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου ΠΕΕF-5 στο 84,3% των ασθενών. Μεταξύ αυτών, το 58,3% είχε ήπια έως μέτρια ΣτΔ και το 41,7% είχε σοβαρή ΣτΔ. Η βαρύτητα της ΣτΔ συσχετίστηκε με υψηλότερες τιμές UACR και χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ, ενώ μετά από ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, η λευκωματουρία παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τη ΣτΔ⁵². Οι παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και σε αυτά προηγούμενων μελετών ενδεχομένως να αποδίδονται σε διαφορές που αφορούν στον πληθυσμό της μελέτης, όπως είναι η ηλικία, οι συννοσηρότητες, η φυλή και η γεωγραφική διαφοροποίηση.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια αλλαγή στον φαινότυπο της ΔΝΝ, με ολοένα και μεγαλύτερη επικράτηση της μη λευκωματινουρικής νεφρικής νόσου. Περίπου οι μισοί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη με ΡΣΔ κάτω από 60 ml/min/1,73 m² έχουν φυσιολογική απέκκριση λευκωματινής⁵³. Οι λόγοι αυτής της τάσης δεν είναι σαφείς, ωστόσο, μπορεί να υποτεθεί πως η ευρύτερη συνταγογράφηση των αναστολέων ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην κλινική πράξη και ο καλύτερος φαρμακολογικός έλεγχος της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας μπορεί να έχουν συμβάλει σε αυτό. Επιπλέον, δεδομένου ότι η μη λευκωματινουρική νεφρική νόσος δεν σχετίζεται με τον γλυκαιμικό έλεγχο και τις άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές στον ίδιο βαθμό με τη λευκωματινουρική νεφρική νόσο, προτείνεται ότι ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός

είναι η μακροαγγειοπάθεια και όχι η μικροαγγειοπάθεια^{54,55}. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι ο μειωμένος ΡΣΔ αποτελεί συνέπεια των επαναλαμβανόμενων ή ανεπύλων επεισοδίων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική σπειραματοσκλήρυνση και διάμεση σωληναριακή ίνωση^{55,56}. Όπως και στη μελέτη μας, ο χαμηλός ΡΣΔ έχει συσχετιστεί με τη ΣτΔ σε προγενέστερες μελέτες. Συγκεκριμένα, μια συγχρονική μελέτη σε Κινέζους ασθενείς με ΣΔτ2 διαπίστωσε ότι το 82% εξ αυτών ανέφερε ότι είχε ΣτΔ. Η ηλικία και η διάρκεια του διαβήτη ήταν σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης της ανάπτυξης ΣτΔ. Επίσης, στην ομάδα των ασθενών με ΣτΔ παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά νευροπάθειας και λευκωματουρίας, όπως και υψηλότερες τιμές UACR και κρεατινίνης ορού και χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν ΣτΔ. Όταν έγινε στάθμιση για την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη, η λευκωματουρία και ο χαμηλότερος ΡΣΔ παρέμειναν σημαντικά συσχετιζόμενα με τη ΣτΔ. Συγκεκριμένα, ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio-OR) της ΣτΔ ήταν 2,48 και 4,49 για τη μικροαλβουμινουρία και τη μακροαλβουμινουρία, αντίστοιχα. Ωστόσο, ο OR της σοβαρής ΣτΔ ήταν 2,87 για τη μικροαλβουμινουρία και 10,21 για τη μακροαλβουμινουρία, μεγαλύτερος από εκείνον της ΣτΔ, ενώ τα άτομα με σοβαρή ΣτΔ είχαν χαμηλότερες τιμές ΡΣΔ σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΣτΔ⁵⁷.

Ο διαβήτης επηρεάζει πολλές πτυχές της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά λοιμώξεων και μειωμένη λίπανση, ενώ η νευροπάθεια, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αθηρωματική βλάβη φαίνεται να συμβάλλουν επίσης στην εμφάνιση της ΓΣΔ²³. Ωστόσο, μόνο λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτισή της με τη ΔΝΝ. Μια συγχρονική μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές διαβητικές γυναίκες έδειξε ότι η λευκωματουρία και η διαβητική νεφροπάθεια συσχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία ΓΣΔ³⁸. Ομοίως, σε άλλη συγχρονική μελέτη σε μεσήλικες γυναίκες διαπιστώθηκε ότι η λευκωματουρία συσχετίζεται σημαντικά με τη σεξουαλική δυσλειτουργία³⁹. Επιπλέον, σε διαβητικές γυναίκες από την Ιορδανία, η παρουσία επιπλοκών όπως η νεφροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία ΓΣΔ³⁶. Αντίθετα, σε μελέτη που συμμετείχαν γυναίκες από την Κίνα με ΣΔτ2 και υγιή άτομα ελέγχου δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της ΓΣΔ και της διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ η ηλικία και η διαβητική νευροπάθεια

αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για χειρότερη σεξουαλική λειτουργία³⁷.

Η έρευνά μας έχει κάποιους περιορισμούς. Καθώς πρόκειται για συγχρονική μελέτη, δεν μπορεί να διαπιστωθεί σχέση αιτίου και αιτιατού. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματός μας είναι μικρό και με πολλές συννοσηρότητες, γεγονός που ενδεχομένως επηρέασε τα αποτελέσματα. Επιπλέον, διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα στα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία και εκείνα χωρίς, όσον αφορά τη διάρκεια του διαβήτη και τον γλυκαιμικό έλεγχο. Συγκεκριμένα, τα άτομα με ΣΔ είχαν μικρότερη διάρκεια διαβήτη και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΣΔ. Δεδομένου ότι και οι δύο παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση διαβητικών επιπλοκών, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, αυτή η παρατηρούμενη διαφορά θα μπορούσε να οδηγήσει στην εξάλειψη οποιασδήποτε πιθανής συσχέτισης μεταξύ λευκωματουρίας και ΣΔ. Επίσης, το 62,5% του πληθυσμού της μελέτης λάμβανε θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, παράγοντες που είναι γνωστοί για τη θετική τους επίδραση στην εξέλιξη της λευκωματουρίας, επηρεάζοντας περαιτέρω τα αποτελέσματα. Τέλος, η διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας βασίστηκε σε μία μόνο αξιολόγηση και δεν επαληθεύτηκε με μεταγενέστερες επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, οι οποίες απαιτούνται σύμφωνα με τον ορισμό της διαβητικής νεφροπάθειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η σεξουαλική δυσλειτουργία συναντάται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔτ2, είτε άνδρες είτε γυναίκες, και η ΔΝΝ προσβάλλει σχεδόν τους μισούς από αυτούς. Μεταξύ της ΔΝΝ, της λευκωματινουρίας και του ΡΣΔ, ο τελευταίος συσχετίστηκε σημαντικά με τη ΣΔ, τη ΣτΔ και τη ΓΣΔ, ενώ η ΣΔ και η ΣτΔ αποδείχθηκαν σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του ΡΣΔ. Ωστόσο, μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες παρατήρησης απαιτούνται, προκειμένου να επαληθευτεί εάν υπάρχουν αυτές οι συσχετίσεις και να διαπιστωθεί περαιτέρω εάν τα μέτρα για τον έλεγχο της διαβητικής νεφρικής νόσου μπορούν να επηρεάσουν τη σεξουαλική λειτουργία των ασθενών με ΣΔτ2.

Σύγκρουση συμφερόντων: Οι συγγραφείς δεν έχουν καμία σύγκρουση συμφερόντων για τη μελέτη αυτή.

SUMMARY

A. Katsimardou, A. Aidinis, G. Tarasidis, G. Kordalis, A. Kefas, E. Reppas, A. Boulmpou, N. Moscha, D. Kouroupis, I. Paida, M. Terzaki, E. Karypidou, D. Molyvas, P. Kalmoukos, A. Varouktsi, N. Chatzipapa, K. Stavropoulos, Th. Koufakis, D. Patoulis, P. Doukelis, I. Zografou, M. Doumas

The Associations between Kidney Function and Sexual Dysfunction among Males and Females with Type 2 Diabetes Mellitus

Arterial Hypertension 2023; 32: 223-234.

Diabetic kidney disease (DKD), expressed either as albuminuria, low estimated glomerular filtration rate (eGFR) or both, and sexual dysfunction (SD), are common complications among type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. This study aims to assess whether an association exists between DKD and SD, erectile dysfunction (ED) or female sexual dysfunction (FSD) in a T2DM population. A cross-sectional study was designed and conducted among T2DM patients. The presence of SD was assessed using the International Index of Erectile Function and the Female Sexual Function Index questionnaires for males and females, respectively, and patients were evaluated for DKD. Overall, 80 patients, 50 males and 30 females, agreed to participate. Sexual dysfunction was present in 80% of the study population. Among the participants, 45% had DKD, 38.5% had albuminuria and/or proteinuria and 24.1% had an eGFR below 60 mL/min/1.73 m². The eGFR was associated with SD, ED and FSD. Moreover, SD and ED were proven as significant determinants for lower eGFR values in multiple linear regression analyses. DKD was associated with lower lubrication scores and eGFR was associated with lower desire, arousal, lubrication and total scores; however, the multivariate linear regression analyses showed no significant associations between them. Older age resulted in significantly lower arousal, lubrication, orgasm and total FSFI scores. In conclusion, SD is commonly encountered in older T2DM patients and DKD affects almost half of them. The eGFR has been significantly associated with SD, ED and FSD, while SD and ED were proven to be significant determinants for the eGFR levels.

Key-words: Diabetic kidney disease, eGFR, albuminuria, type 2 diabetes mellitus, sexual dysfunction, erectile dysfunction, female sexual dysfunction

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and DM Trends. *J Epidemiol Glob Health* 2020; 10: 107-11.
2. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18: 117-24.
3. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr*

- Vasc Pharmacol* 2020; 18: 110-6.
4. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009-2014. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1984-90.
 5. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-64.
 6. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 1-15.
 7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-54.
 8. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2465-74.
 9. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137-88.
 10. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-83.
 11. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-50.
 12. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305: 2532-9.
 13. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316: 602-10.
 14. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (Suppl 2): 64-78.
 15. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-9.
 16. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care* 2014; 37: 867-75.
 17. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
 18. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA* 2014; 311: 2518-31.
 19. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016; 13: 135-43.
 20. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 2017; 34: 1185-92.
 21. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: The interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med* 2014; 11: 2065-73.
 22. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. Erectile Dysfunction and Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients: A serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 2002; 25: 284-91.
 23. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 95-105.
 24. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens* 2020; 38: 1220-34.
 25. Rahmanian E, Salari N, Mohammadi M, et al. Evaluation of sexual dysfunction and female sexual dysfunction indicators in women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 73.
 26. Richters J, Grulich AE, de Visser RO, et al. Sex in Australia: sexual difficulties in a representative sample of adults. *Aust N Z J Public Health* 2003; 27: 164-70.
 27. Kadri N, Mchichi Alami KH, Mchakra Tahiri S. Sexual dysfunction in women: population based epidemiological study. *Arch Womens Ment Health* 2002; 5: 59-63.
 28. Abdo CHN, Oliveira WM, Moreira A, et al. Prevalence of sexual dysfunctions and Correlated conditions in a sample of Brazilian women – results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). *Int J Impot Res* 2004; 16: 160-6.
 29. Fatemi SS, Taghavi SM. Evaluation of sexual function in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2009; 6: 38-9.
 30. Eplov L, Giraldi A, Davidsen M, et al. Sexual Desire in a Nationally Representative Danish Population. *J Sex Med* 2007; 4: 47-56.
 31. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female Sexual Dysfunction and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2013; 10: 1044-51.
 32. Cipriani S, Simon JA. Sexual Dysfunction as a Harbinger of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women: How Far Are We? *J Sex Med* 2022; 19: 1321-32.
 33. Chuang Y, Chung M, Wang P, et al. Albuminuria is an Independent Risk Factor of Erectile Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 2012; 9: 1055-64.
 34. Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Andropausal symptoms in men with Type-2 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 1036-42.
 35. Ghanem YM, Zahran ARM, Younan DN, et al. Prevalence of erectile dysfunction among Egyptian male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021; 15: 949-53.
 36. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, et al. Sexual Dysfunction in Jordanian Diabetic Women. *Diabetes Care* 2008; 31: 1580-1.
 37. Li F, Wang Y, Xiao L, et al. Frequency, severity, and risk factors related to sexual dysfunction in Chinese women with T2D. *J Diabetes* 2016; 8: 544-51.
 38. Paningbatan J, Aragon J, Landicho-Kanapi MP, et al. Prevalence of Sexual Dysfunction and its Associated Factors among Women with Diabetes Mellitus Type 2 at Makati Clinical Center Outpatient Department. *J Asian Endocr Soc* 2018; 33: 165-73.
 39. Vafaieimaneh J, Raci M, Hosseinzadeh F, et al. Evalu-

- ation of sexual dysfunction in women with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 175-9.
40. 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: 1293-02.
 41. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
 42. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 1999; 54: 346-51.
 43. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005; 31: 1-20.
 44. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191-208.
 45. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, et al. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 629-33.
 46. Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in non-diabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; 47: 793-800.
 47. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. *Kidney Int* 1998; 54: 203-9.
 48. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54-64.
 49. Bakris GL, Smith A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996; 125: 201-4.
 50. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Care* 2008; 25 (Suppl 2): 25-9.
 51. Musicki B, Burnett AL. Endothelial dysfunction in diabetic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007; 19: 129-38.
 52. Yu LW, Kong AP, Tong PC, et al. Evaluation of erectile dysfunction and associated cardiovascular risk using structured questionnaires in Chinese type 2 diabetic men. *Int J Androl* 2010; 33: 853-60.
 53. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-9.
 54. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-9.
 55. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2014; 51: 905-15.
 56. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012; 82: 516-24.
 57. Chuang YC, Chung MS, Wang PW, et al. Albuminuria is an Independent Risk Factor of Erectile Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 2012; 9: 1055-64.



* Συσχέτιση υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας αριστεράς κοιλίας με τη θεραπευτική στρατηγική βασιζόμενη στην επλερενόνη έναντι της βασιζόμενης στην ιρβεσαρτάνη για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς (HEBRO trial)

Μ. Κουρεμέτη¹
Σ. Δρογκάρης
Ι. Τσούμπου¹
Δ. Κωνσταντινίδης¹
Φ. Τατάκης¹
Ι. Αναστασίου¹
Κ. Θωμόπουλος²

Π. Ηλιάκης¹
Ε. Σιάφης¹
Α. Σακαλίδης¹
Κ. Δημητριάδης¹
Ι. Καχριμανίδης¹
Μ. Σταθουλοπούλου¹
Κ. Τσιούφης¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία συνδέεται σημαντικά με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις. Η σχέση και η παθοφυσιολογική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την αρτηριακή υπέρταση είναι σύμπλοκη. Στα παχύσαρκα άτομα, έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης, παραγόμενα τόσο σε ιστικό όσο και συστηματικό επίπεδο. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση του αποκλεισμού της αλδοστερόνης με τη χρήση επλερενόνης σε υπερτασικούς παχύσαρκους ασθενείς ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η HEBRO [antiHypertensive treatment with Eple-

renone vs. iBesartan in hypeRtensive Obese patients – HEBRO trial (NCT03476616)] είναι μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη στην οποία έχουν ενταχθεί 96 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 30 έως 75 ετών, με παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν τόσο σε μέτρηση αρτηριακής πίεσης ιατρείου όσο και σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης. Κατόπιν, και αφού πληρούνταν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 25 mg επλερενόνης δύο φορές ή 150 mg ιρβεσαρτάνης μία φορά την ημέρα και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες. Στους 2 και 4 μήνες αντίστοιχα έγινε τιτλοποίηση της αντιυπερτασικής

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

¹Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

²Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜΑ «Ελένα Βενιζέλου», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Κουρεμέτη, Ειδικευόμενη Καρδιολογίας • Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Λεωφ. Βασ. Σοφίας 114, Αθήνα • ΤΚ 11527 • Τηλ.: 6971789740 • E-mail: mairhkou@gmail.com

αγωγής με προσθήκη αμλοδιπίνης ή/και ινδαπαμίδης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι η διαφορά στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης μετά από περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία είναι η μεταβολή στη γεωμετρία της αριστεράς κοιλίας και του αριστερού κόλπου μετά από περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου αξιολογήθηκε αρχικά (baseline) και μετά από περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών, εκτιμώντας τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας [left ventricular mass index (LVMI)], το relative wall thickness (RWT) και τον δείκτη όγκου αριστερού κόλπου [left atrial volume index (LAVI)]. Κατά την έναρξη, ο δείκτης LVMI ήταν $102,9 \text{ g/m}^2 \pm 18,1$ στο σκέλος της ιβεσαρτάνης έναντι $110,1 \text{ g/m}^2 \pm 30,5$ στο σκέλος της επλερενόνης, $p=0,237$. Στους 6 μήνες, ο δείκτης LVMI ήταν $99,1 \text{ g/m}^2 \pm 21,2$ στο σκέλος της ιβεσαρτάνης έναντι $107,8 \text{ g/m}^2 \pm 31,2$, στο σκέλος της επλερενόνης, $p=0,283$. Η μεταβολή του LVMI στα δύο σκέλη της μελέτης ήταν $-5,6 \text{ g/m}^2 \pm 17,8$ έναντι $-4,5 \text{ g/m}^2 \pm 22,6$, $p=0,843$, αντίστοιχα. Κατά την έναρξη, ο δείκτης RWT ήταν $0,41 \pm 0,05$ στο σκέλος της ιβεσαρτάνης έναντι $0,41 \pm 0,06$ στο σκέλος της επλερενόνης, $p=0,603$. Στους 6 μήνες, ο δείκτης RWT ήταν $0,39 \pm 0,08$ στο σκέλος της ιβεσαρτάνης έναντι $0,38 \pm 0,06$ στο σκέλος της επλερενόνης, $p=0,729$. Η μεταβολή του RWT στα δύο σκέλη της μελέτης ήταν $-0,02 \pm 0,1$ έναντι $-0,03 \pm 0,07$, $p=0,664$ αντίστοιχα. Όσον αφορά τη γεωμετρία του αριστερού κόλπου, κατά την έναρξη, ο δείκτης LAVI ήταν $30,6 \text{ ml/m}^2 \pm 16,9$ στο σκέλος της ιβεσαρτάνης έναντι $30,7 \text{ ml/m}^2 \pm 11,1$ στο σκέλος της επλερενόνης, $p=0,979$. Στους 6 μήνες, ο δείκτης LAVI ήταν $32,1 \text{ ml/m}^2 \pm 14,8$ στο σκέλος της ιβεσαρτάνης έναντι $26,2 \text{ ml/m}^2 \pm 7,2$ στο σκέλος της

επλερενόνης, $p=0,059$. Η μεταβολή του LAVI στα δύο σκέλη της μελέτης ήταν $+1,1 \text{ ml/m}^2 \pm 6,6$ έναντι $-4,1 \text{ ml/m}^2 \pm 7,1$, $p=0,06$, αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου μεταξύ της αρχικής εκτίμησης και μετά από 6 μήνες παρακολούθησης, αν και υπάρχει μια αριθμητική τάση προς το σκέλος της επλερενόνης, όσον αφορά τη μείωση του LAVI. Μπορεί να ειπωθεί ότι η θεραπευτική στρατηγική βασιζόμενη στην επλερενόνη δεν είναι κατώτερη (non-inferior) συγκριτικά με τη θεραπευτική στρατηγική βασιζόμενη στην ιβεσαρτάνη όσον αφορά τη μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και του όγκου του αριστερού κόλπου σε παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pieske B, Tschope C, Boer R, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2019 Oct 21; 40(40): 3297-317.
2. Crea P, Zito C, Piccioine MC, et al. The role of echocardiography in the evaluation of cardiac damage in hypertensive obese patient. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015 Mar; 22(1): 23-7.
3. Bender S, DeMarco VG, Padilla J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism treats obesity-associated cardiac diastolic dysfunction. *Hypertension* 2015 May; 65(5): 1082-8.
4. Leggio M, Cruciani G, Sgorbini L, et al. Obesity-related adjunctive systo-diastolic ventricular dysfunction in patients with hypertension: echocardiographic assessment with tissue Doppler velocity and strain imaging. *Hypertens Res* 2011 Apr; 34(4): 468-73.
5. Chetrit M, Cremer PC, Klein AL, et al. Imaging of Diastolic Dysfunction in Community-Based Epidemiological Studies and Randomized Controlled Trials of HFpEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Jan; 13(1 Pt 2): 310-26.




Ενδιαφέρουσα κλινική περίπτωση ασθενούς με κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, εφιδρώσεις και υπερτασικές αιχμές

Κ. Μαστρογιάννης¹
A. Αβδελίδη²
A. Μαλλιώρα¹
E. Γκαλιαγκούση¹

A. Λαζαρίδης¹
N. Ζερβός²
B. Κώτσης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν άρθρο περιγράφεται η περίπτωση μιας ασθενούς 21 ετών που παρουσίασε από διαιτίας περίπου συμπτώματα ζάλης, ταχυκαρδίας και νυκτερινών εφιδρώσεων. Στο πλαίσιο διερεύνησης της συμπτωματολογίας, διαπιστώθηκε σε απεικονιστικό έλεγχο, η παρουσία όζου διαμέτρου περί τα 3 εκ στο ύψος του διαφράγματος παρά την κάτω κοίλη φλέβα, χωρίς, ωστόσο, να γίνει περαιτέρω διερεύνηση. Λίγους μήνες αργότερα στην προαναφερθείσα συμπτωματολογία προστέθηκε και έντονη κεφαλαλγία, ενώ κατά την εξέταση σε εφημερεύον νοσοκομείο καταγράφηκε για πρώτη φορά υπερτασική αιχμή. Τα παραγαγγλιώματα και τα φαιοχρωμοκυττώματα είναι όγκοι που εξορμώνται από τα χρωμαφινικά κύτταρα των επινεφριδίων και των συμπαθητικών / παρασυμπαθητικών γαγγλίων του νευρικού συστήματος. Αποτελούν σπάνιο αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης και η υψηλή κλινική υποψία είναι απαραίτητη για τη διάγνωση αυτής της δυνητικά ιάσιμης αιτίας υπέρτασης. Η διάγνωση της νόσου τίθεται με τη μέτρηση των επιπέδων μετανεφρινών και νορμετανεφρινών σε ούρα 24ώρου και στο πλάσμα ενώ η θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Παραγαγγλιώμα, φαιοχρωμοκύττωμα, υπέρταση, ταχυκαρδία, κεφαλαλγία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα παραγαγγλιώματα αποτελούν σπάνιο κλινικό εύρημα. Οι όγκοι αυτοί προέρχονται από νευρικά κύτταρα του συμπαθητικού ή παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, κι όταν παράγουν κατεχολαμίνες συχνά αναφέρονται ως εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμοκυττώματα. Η επίπτωση των παραγαγγλιωμάτων όσο και των φαιοχρωμοκυττωμάτων κυμαίνεται μεταξύ 2-8 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ενώ διαγιγνώσκονται στο 0,1%-0,6% των υπερτασικών ασθενών και στο 0,05% του γενικού πληθυσμού¹.

Παρακάτω, παρουσιάζεται ένα περιστατικό παραγαγγλιώματος σε νεαρή ενήλικη ασθενή.

Παρουσίαση περιστατικού

Θήλυ ασθενής 21 ετών αναφέρει επεισόδια νυκτερινών εφιδρώσεων με συνοδό τάση προς έμετο περίπου από διαιτίας. Τα συμπτώματα αυτά αρχικά εμφανίζονταν σποραδικά χωρίς να προκαλούν ανησυχία στην ίδια την ασθενή. Μετά από ένα χρονικό διάστημα 10 μηνών άνευ συμπτωμάτων εμφάνισε νέο επεισόδιο έντονης νυκτερινής εφίδρωσης και

¹Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

²ΓΝ Γρεβενών

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

ανησυχίας διάρκειας 2 ημερών που συνοδεύτηκε από έντονη αδυναμία και ταχυκαρδία ενώ την 3^η ημέρα παρουσίασε επεισόδιο απώλειας συνείδησης. Το συμβάν οδήγησε την ασθενή στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του εφημερεύοντος νοσοκομείου όπου αντιμετωπίστηκε συμπτωματικά με ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων ως επί αφυδάτωσης σε έδαφος πιθανούς ιογενούς γαστρεντερίτιδας. Δεν αναφέρθηκαν αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) τόσο κατά την κλινική εξέταση στο ΤΕΠ όσο και κατά τη νοσηλεία της. Έκτοτε, η ασθενής ανέφερε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των επεισοδίων (νυκτερινές εφιδρώσεις, ζάλη και ταχυκαρδία) σε δύο-τρία επεισόδια εβδομαδιαίως. Λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού για στεφανιαία νόσο (πατέρας με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ηλικία 45 ετών), η ασθενής απευθύνθηκε σε καρδιολόγο για περαιτέρω διερεύνηση της συμπτωματολογίας της. Από την καρδιολογική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα, ωστόσο διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία καρδιάς όπου διαπιστώθηκε μόρφωμα άνωθεν του διαφράγματος δεξιά, παρά την κάτω κοίλη φλέβα, διαστάσεων 35×35 mm. Το εύρημα αυτό δεν διερευνήθηκε περαιτέρω. Η ασθενής συνέχισε να εμφανίζει παρόμοια συμπτώματα με την ίδια συχνότητα για χρονικό διάστημα αρκετών μηνών χωρίς να αναζητήσει περαιτέρω ιατρική βοήθεια.

Προ μηνός, και συνολικά περί τους 20 μήνες μετά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, η ασθενής παρουσίασε εκ νέου επεισόδιο σοβαρής εφίδρωσης, ταχυκαρδίας και εμέτων, ενώ στην κλινική εικόνα προσετέθη και η έντονη κεφαλαλγία, που ήταν και το οδηγό σύμπτωμα, το οποίο οδήγησε αυτή τη φορά την ασθενή στο ΤΕΠ επαρχιακού νοσοκομείου. Εκεί καταγράφηκε για πρώτη φορά υψηλή τιμή ΑΠ με τιμή συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) ~ 200 mmHg. Λόγω του ιστορικού και της παρουσίας της κλασικής τριάδας συμπτωμάτων (εφίδρωση, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία) με τη συνοδό υπέρτασική αιχμή, ετέθη η υπόνοια φαιοχρωμοκυττώματος και η ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο για περαιτέρω παρακολούθηση.

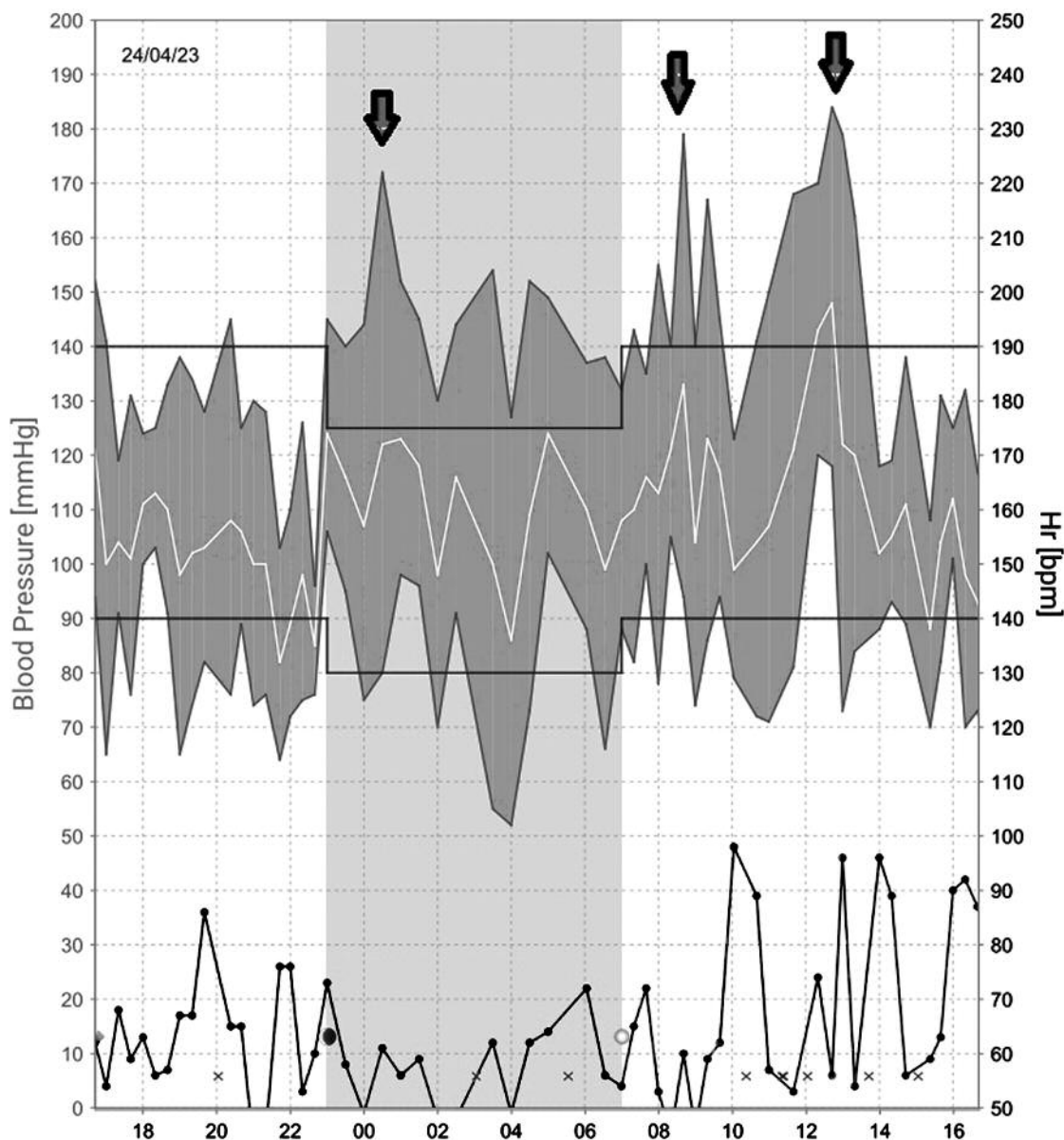
Στο πλαίσιο διερεύνησης εστάλη δείγμα αίματος για μέτρηση επιπέδων κατεχολαμινών, μετανεφρινών και νορμετανεφρινών πλάσματος αλλά και δείγμα ούρων 24ώρου για μέτρηση επιπέδων μετανεφρινών, νορμετανεφρινών και βανυλμανδελικού οξέος (VMA) (Πίνακας 1). Παράλληλα διενεργήθηκε επανάληψη του απεικονιστικού ελέγχου, τόσο με αξονική όσο και με μαγνητική τομογραφία θώρα-

Πίνακας 1. Βιοχημικός έλεγχος της ασθενούς.

	Εξέταση	Τιμή	Φυσιολογική τιμή
Πλάσμα	Επινεφρίνη	107,8 ng/L	< 100
	Νορεπινεφρίνη	358,6 ng/L	< 600
	Ντοπαμίνη	66,5 ng/L	< 85
	Μετανεφρίνες	36 ng/L	< 65
	Νορμετανεφρίνες	2.385 ng/L	< 196
Ούρα	24ώρου		
	VMA	17,3 mg	< 11
	Κατεχολαμίνες	611 μg	65-515
	Μετανεφρίνες	266 μg	62-209

κος όπου επανελέγχθηκε το μόρφωμα, χωρίς να περιγράφεται μεταβολή στο σχήμα ή το μέγεθός του. Η χορήγηση σκιαγραφικού μέσου προσέφερε περισσότερες πληροφορίες αφού το μόρφωμα παρουσίασε έντονο ανομοιότυπο εμπλουτισμό με υπόπυκνες-κυστικές περιοχές στο εσωτερικό του. Επίσης, διαπιστώθηκε παρεκτόπιση της κάτω κοίλης φλέβας χωρίς εικόνα διήθησης αυτής, με το μεγαλύτερο μέρος του να ανευρίσκεται εντός της θωρακικής κοιλότητας και να καταδύεται εντός της κοιλίας μέχρι το αρχικό ενδοηπατικό τμήμα της κάτω κοίλης φλέβας. Τα απεικονιστικά ευρήματα και ο βιοχημικός έλεγχος, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, ήταν συμβατά με τη διάγνωση παρααγγλιώματος.

Βάσει των ευρημάτων η ασθενής παραπέμφθηκε στο Εξωτερικό Ιατρείο Υπέρτασης της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ στο Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση. Από την κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Η ΑΠ ιατρείου ήταν 160/90 mmHg και οι σφύξεις 72/λεπτό. Περαιτέρω, τοποθετήθηκε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ με μέσο όρο ΑΠ 24ώρου = 140/87 mmHg ενώ οι επιμέρους μέσες τιμές ημέρας και νύκτας ήταν 137/86 mmHg και 149/89 mmHg αντίστοιχα. Πιο σημαντικά, κατά τη διάρκεια της καταγραφής διαπιστώθηκαν τρία επεισόδια παροξυσμικής υπέρτασης με τιμή ΣΑΠ μέχρι 184 mmHg, χωρίς ωστόσο να καταγραφεί επεισόδιο ταχυκαρδίας (Εικόνα 1). Από τον λοιπό παρακλινικό έλεγχο που διενεργήθηκε κατά τη νοσηλεία της δεν διαπιστώθηκαν άλλα παθολογικά ευρήματα. Στη συνέχεια, έγινε έναρξη αγωγής με δοξαζοσίνη σε δόση 2 mg ημερησίως με σταδιακή τιτλοποίηση που οδήγησε σε ικανοποιητικό έλεγχο της συμπτωματολογίας της ασθενούς. Παράλληλα προγραμματίστηκε διενέργεια σπινθηρογραφήματος με μετα-ιωδο-βενζυλγουανιδίνη



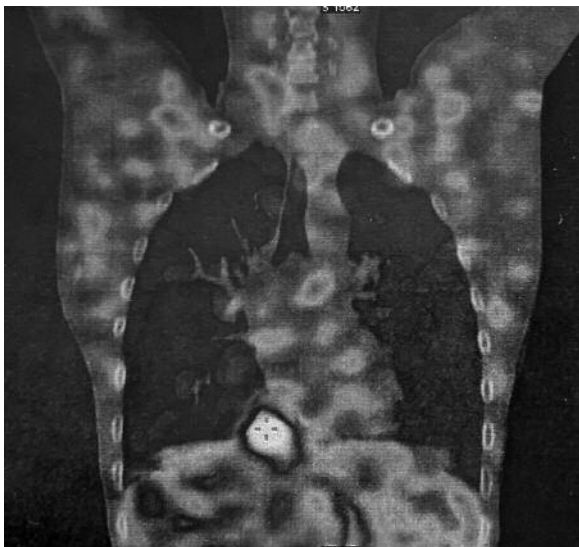
Εικόνα 1. Καταγεγραμμένες υπερτασικές αιχμές στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης.

(¹²³I-MIBG) προς επιβεβαίωση της εντόπισης του όγκου και αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων. Τέσσερις ημέρες πριν τη διενέργεια της εξέτασης έγινε διακοπή της δοξαζοσίνης και έναρξη αγωγής με κλονιδίνη προκειμένου να αυξηθεί η διαγνωστική ευαισθησία της εξέτασης. Από το σπινθηρογράφημα με MIBG διαπιστώθηκε αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από μία υποστρώγυλη, συμπαγή εξεργασία όπισθεν του αυλού της κάτω κοίλης φλέβας με πιεστικά φαινόμενα χωρίς ωστόσο να τη διηθεί, εικόνα συμβατή με παραγαγγλίωμα (Εικόνες 2 και 3).

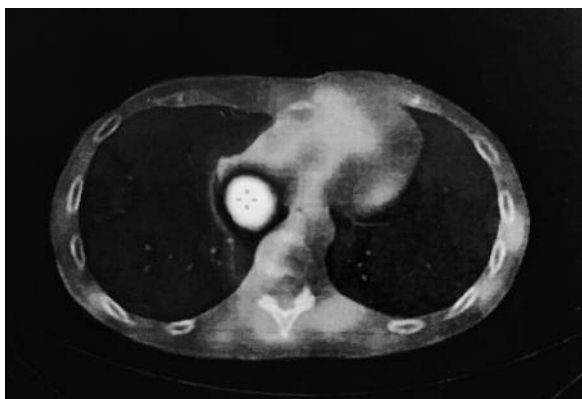
Βάσει των αποτελεσμάτων τόσο του βιοχημικού όσο και του απεικονιστικού ελέγχου, επιβεβαιώθηκε η διάγνωση παραγαγγλιώματος και η ασθενής παραπέμφθηκε σε εξειδικευμένη θωρακοχειρουργική ομάδα προκειμένου να προγραμματισθεί η χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα παραγαγγλιώματα είναι ενδοκρινικοί όγκοι που εξορμούνται από τα χρωμαφινικά κύτταρα των γαγγλίων της συμπαθητικής και της παρασυμπαθητικής αλυσού². Ο επιπολασμός τους παρουσιάζει το υψη-



Εικόνα 2. Παραγαγγλιώμα, εικόνα από 123I-MIBG.



Εικόνα 3. Παραγαγγλιώμα, εικόνα από 123I-MIBG.

λότερο ποσοστό, μεταξύ της 3^{ης}-5^{ης} δεκαετίας της ζωής χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, ενώ περίπου ένας στους πέντε όγκους (~20%) διαγιγνώσκεται σε παιδιατρικούς ασθενείς^{1,3,4}. Τα παραγαγγλιώματα είναι στην πλειοψηφία τους καλοήθεις όγκοι και το 25% αυτών είναι κακοήγη⁵. Διακρίνονται στα παρασυμπαθητικά παραγαγγλιώματα που εντοπίζονται κατεξοχήν στην κεφαλή και τον λαιμό, ιδιαίτερα στο καρωτιδικό σωματίο (95%) και τα συμπαθητικά παραγαγγλιώματα που εντοπίζονται στην πλειονότητά τους στην κοιλιακή χώρα ιδίως παρά την αορτή (75%) και σπανιότερα στον θώρακα, την ουροδόχο κύστη, την κεφαλή και την πύελο¹.

Τα παρασυμπαθητικά παραγαγγλιώματα είναι ανενεργά ενώ τα συμπαθητικά εκκρίνουν κατεχολαμίνες γι' αυτό και στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται συχνά ως εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμο-

κυττώματα¹. Ειδικότερα, οι ορμόνες που παράγουν είναι συχνότερα νορεπινεφρίνη (41%), ντοπαμίνη ή συνδυασμός αυτών⁶⁻⁸. Ακόμη σπανιότερα, οι όγκοι αυτοί δύναται να παράγουν διάφορα άλλα πεπτίδια όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP), κορτιζόλη, σωματοστατίνη, ρενίνη, μοτιλίνη, παραθορμόνη κ.ά. προκαλώντας και την αντίστοιχη συμπτωματολογία^{8,9}.

Τα παραγαγγλιώματα (όπως και τα φαιοχρωμοκυττώματα) που διαγιγνώσκονται μπορεί να εμφανίζονται στο πλαίσιο κάποιου γενετικού συνδρόμου, σε ποσοστό περίπου 20%, όπως το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN) 2A ή 2B, το σύνδρομο Von Hippel Lindau, η τύπου I νευροϊνωμάτωση (νόσος von Recklinghausen) καθώς τα σύνδρομα του οικογενούς παραγαγγλιώματος που χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στις υπομονάδες του ενζύμου της μιτοχονδριακής σουκκινικής δεϋδρογενάσης. Η πρόοδος της τεχνολογίας έχει οδηγήσει στην ταυτοποίηση συνολικά 14 προδιαθεσικών γονιδίων τις τελευταίες τρεις δεκαετίες που εντοπίζονται περίπου στο 1/3 των ασθενών με φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα¹⁰.

Η συμπτωματολογία των ασθενών με ορμονοπαραγωγά παραγαγγλιώματα δεν διαφέρει από αυτή των ασθενών με φαιοχρωμοκύττωμα. Η κλασική τριάδα της συμπτωματολογίας αποτελείται από κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και εφιδρώσεις¹⁰⁻¹². Η κεφαλαλγία και η ταχυκαρδία παρατηρούνται σε ποσοστό 90% και 85% αντίστοιχα, ενώ οι εφιδρώσεις στο 60% του συνόλου των ασθενών. Συνολικά, η παρουσία και των τριών συμπτωμάτων συνοδεύεται από 93% ευαισθησία και 90% ειδικότητα για τη διάγνωση ορμονικά ενεργού παραγαγγλιώματος-φαιοχρωμοκυττώματος. Ένα άλλο πολύ συχνό αλλά μη ειδικό σύμπτωμα είναι η υπέρταση που εμφανίζεται σε ποσοστό 80%-90% των ασθενών (οι μισοί εξ αυτών παρουσιάζουν υπερτασικές αιχμές ενώ οι άλλοι μισοί αιχμές σε έδαφος μόνιμης υπέρτασης)¹³⁻¹⁵. Γενικά, τα συμπτώματα μπορεί να είναι μόνιμα ή να εμφανίζονται κατά παροξυσμούς με περιόδους άνευ συμπτωμάτων που μπορεί να διαρκούν ποικίλο χρονικό διάστημα. Επίσης, τα συμπτώματα μπορεί να εκλύονται υπό την επίδραση συγκεκριμένων παραγόντων όπως η άσκηση, η κατανάλωση τροφών με τυραμίνη, η μηχανική διέγερση στην περιοχή του όγκου καθώς και διάφορα φάρμακα όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η μετοκλοπραμίδη, τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά μέσα και τα αναισθητικά^{1,11}. Πέραν όμως της συνηθούς συμπτωματολογίας, τα παραγαγγλιώματα (όπως και τα φαιοχρω-

μοκντώματα) μπορεί να εμφανιστούν και με μια πλειάδα άλλων συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων όπως ναυτία, υπεργλυκαιμία, απώλεια σωματικού βάρους, ωχρότητα και ορθοστατική υπόταση^{2,16,17}. Σπάνια, οι όγκοι αυτοί μπορεί να εμφανιστούν με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή μυοκαρδιοπάθεια που αποδίδεται σε περίσσεια κατεχολαμινών συγκρίσιμη με την επαγόμενη από στρες (takotsubo) μυοκαρδιοπάθεια¹⁸. Η κλινική εικόνα αποδίδεται στην υπέρμετρη επίδραση των κατεχολαμινών στους α και β αδρενεργικούς υποδοχείς του καρδιαγγειακού συστήματος. Μέσω της διέγερσης των β1 αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά παρουσιάζεται θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση, ενώ η διέγερση των α1 υποδοχέων των αγγείων οδηγεί σε ισχυρή αγγειοσύσπαση. Η επίδραση των κατεχολαμινών στους β2 υποδοχείς των αγγείων μετριάξει, κατά το δυνατό, τη μεσολαβούμενη από τη διέγερση των α υποδοχέων αγγειοσύσπαση¹⁴. Η παρουσία ορθοστατικής υπότασης αποδίδεται στην υποογκαιμία λόγω παρατεταμένης αγγειοσύσπασης και στη σταδιακή απευαισθητοποίηση των α1 υποδοχέων στη δράση των κατεχολαμινών.

Στη διαγνωστική προσπέλαση απαιτείται πρωτίτως η διενέργεια βιοχημικού ελέγχου για την επιβεβαίωση της ορμονικής ενεργότητας των όγκων και ακολούθως η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου για την εντόπιση αυτών αλλά και τυχόν απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ακρογωνιαίος λίθος της βιοχημικής διερεύνησης είναι η μέτρηση των επιπέδων μετανεφρινών και νορμετανεφρινών είτε στο αίμα είτε στα ούρα 24ώρου^{10,19-21}. Προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία της εξέτασης θα πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση τροφών που δύναται να επηρεάσουν τις τιμές των κατεχολαμινών όπως ο καφές, η σοκολάτα, οι μπανάνες, κάποιοι ξηροί καρποί κ.ά. για τουλάχιστον 12-24 ώρες^{10,22,23}. Αντίστοιχα έχει βρεθεί ότι φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως οι α και β αδρενεργικοί αποκλειστές, τα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και αναστολείς μονοαμινοξειδάσης), τα συμπαθητικομιμητικά αλλά και η ακεταμινοφαίνη, δύναται να επηρεάσουν τα επίπεδα των μετανεφρινών και νορμετανεφρινών. Γι' αυτό τον λόγο προτείνεται η διακοπή τους πριν τη διενέργεια της εξέτασης^{3,10,24}. Άλλοι παράγοντες που δύναται να οδηγήσουν σε παροδική αύξηση των κατεχολαμινών και σε ψευδώς θετικές δοκιμασίες είναι καταστάσεις στρες όπως χειρουργικές επεμβάσεις, απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας ή έντονη άσκηση, οπότε η εξέταση θα πρέπει να διενεργείται σε μεταγενέστερη χρονική στιγμή²². Η

μέθοδος με την υψηλότερη ευαισθησία (99%) είναι η μέτρηση των ελεύθερων μετανεφρινών πλάσματος όπου μία φυσιολογική τιμή σε τυχαίο δείγμα πρακτικά αποκλείει τη διάγνωση ενώ η ανεύρεση τιμών τετραπλάσιων απ' τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, θεωρείται σχεδόν 100% παθολογική. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (15%-25%), ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα >60 ετών, λόγω του ότι η παραγωγή μετανεφρινών αυξάνεται με την ηλικία²⁵. Επιπρόσθετα, ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε ύπτια θέση για 20-30 λεπτά πριν τη διενέργεια της αιμοληψίας³. Η μέτρηση των μετανεφρινών στα ούρα 24ώρου είναι μια μέθοδος με εξίσου υψηλή ευαισθησία (97%) που συνδυάζει το πλεονέκτημα ενός πολύ χαμηλότερου ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (2%-3%). Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο στους οποίους, λόγω της μειωμένης κάθαρσης των κατεχολαμινών και των μεταβολιτών τους, η μέτρησή τους σε δείγμα ούρων 24ώρου δεν είναι αξιόπιστη για τη διάγνωση της νόσου. Στους ασθενείς αυτούς εξέταση εκλογής αποτελεί η μέτρηση των ορμονών στο πλάσμα, να σημειωθεί ωστόσο ότι σ' αυτή την περίπτωση, παρουσιάζεται υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων λόγω της αυξημένης δράσης του συμπαθητικού συστήματος στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο²². Τη βιοχημική διάγνωση της νόσου θα πρέπει να ακολουθήσει ο απεικονιστικός έλεγχος με μέθοδο εκλογής την αξονική τομογραφία με ενδοφλέβια έγχυση σκιαστικής ουσίας που παρέχει πολύ υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας¹⁰. Ο απεικονιστικός έλεγχος, ιδανικά, ολοκληρώνεται με τη διενέργεια σπινθηρογραφήματος με ¹²³I-MIBG που επιβεβαιώνει την παρουσία όγκου χρωμαφινικής προέλευσης και εντοπίζει την παρουσία τυχόν μεταστάσεων^{10,26}. Στην εντόπιση του όγκου, και δη στα ενδοθωρακικά και τα ανενεργά παρααγγλίσματα, έχει θέση και το PET scan με 18-FDG ή με οκτρεοτίδη^{10,27}. Βάσει των Κατευθυντήριων Οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοκρινολογίας αλλά και των προσφάτων Κατευθυντήριων Οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης προτείνεται σε όλους τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με παρααγγλίσωμα ή φαιοχρωμοκύτωμα να διενεργείται γονιδιακός έλεγχος^{4,22}.

Στην αρχική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με συμπτωματικό παρααγγλίσωμα-φαιοχρωμοκύτωμα χορηγούνται από του στόματος αναστολείς των α υποδοχέων (δοξαζοσίνη και τεραζοσίνη).

Όταν επιτευχθεί ικανοποιητικός αποκλεισμός των υποδοχέων κι εφόσον ο ασθενής παρουσιάζει έντονη ταχυκαρδία, δύναται να προστεθεί β αναστολέας για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας. Η φαιντολαμίνη είναι ένας ενδοφλέβιος μη εκλεκτικός αναστολέας των α αδρενεργικών υποδοχέων που δύναται επίσης να χρησιμοποιηθεί για την άμεση αντιμετώπιση των κατεχολαμινεργικών κρίσεων, ενδοноσοκομειακά. Σε κάθε περίπτωση, η από του στόματος φαρμακευτική αγωγή αποτελεί ένα ενδιάμεσο θεραπευτικό βήμα μέχρι τη διενέργεια χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου που αποτελεί και τη ριζική θεραπεία³.

SUMMARY

K. Mastrogiannis, A. Lazaridis, A. Avdelidi, N. Zervos, A. Malliora, V. Kotsis, E. Gkaliagkousi

Interesting clinical case of a patient with headache, tachycardia, sweating and hypertension

Arterial Hypertension 2023; 32: 237-243.

In this article we describe a case of a 21-year-old patient who presented with long-term symptoms of dizziness, tachycardia and night sweats. Upon investigation of the symptoms, the presence of a nodule with a diameter of about 3 cm above the diaphragm, close to the inferior vena cava, was found. However, no further investigation was carried out. A few months later, severe headache was added to the above-mentioned symptoms and, during the examination at the emergency department, a hypertensive peak was recorded for the first time. Paragangliomas and pheochromocytomas are tumors arising from chromaffin cells of the adrenal glands and sympathetic/ parasympathetic ganglia of the nervous system. They are a rare cause of secondary hypertension, and a high clinical suspicion is necessary to diagnose this potentially curable cause of hypertension. The diagnosis of the disease is made by measuring the levels of metanephrines and normetanephrines in 24-hour urine and plasma samples, while the definite treatment is surgical removal of the tumor.

Key-words: pheochromocytoma, Paraganglioma, Hypertension, tachycardia, headache

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 2]; 54(2): 159. Available from: /pmc/articles/PMC7326683/
2. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* [Internet]. 2005 Aug 20 [cited 2023 Jul 2]; 366(9486): 665-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112304/>
3. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Oct 22]; 38(8): 1443. Available from: /pmc/articles/PMC7486815/
4. 2023 Guidelines | European Society of Hypertension [Internet] [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://www.eshonline.org/guidelines/2023-guidelines/>
5. Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endotext* [Internet]. 2018 Jan 4 [cited 2023 Jul 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481899/>
6. Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an national institutes of health study. *Endocr Pract* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jul 2]; 22(3): 302. Available from: /pmc/articles/PMC7473461/
7. Timmers HJLM, Kozupa A, Eisenhofer G, et al. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [cited 2023 Oct 18]; 92(3): 779-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200167/>
8. J H, G M, P G, J F H, C C, H P, et al. Immunohistochemical study of pheochromocytomas. An investigation of methionine-enkephalin, vasoactive intestinal peptide, somatostatin, corticotropin, beta-endorphin, and calcitonin in 16 tumors. *Am J Pathol* [Internet]. 1984 [cited 2023 Jul 2]; 114(1): 56-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6140850/>
9. Smith SL, Slappy ALJ, Fox TP, Scolapio JS. Pheochromocytoma producing vasoactive intestinal peptide. *Mayo Clin Proc* [Internet] 2002 Jan 1 [cited 2023 Jul 2]; 77(1): 97-100. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619611621435/fulltext>
10. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 22]; 99(6): 1915-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893135/>
11. Meijs AC, Snel M, Corssmit EPM. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jul 2]; 20(2): 395-403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575936/>
12. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, et al. Pheochromocytoma [corrected] crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Jul 2]; 80(1): 13-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102156/>
13. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2011 Jun [cited 2023 Oct 18]; 40(2): 295. Available from: /pmc/articles/PMC3094542/
14. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr Hy-*

- pertens Rep* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 2]; 16(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792093/>
15. Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paragangliomas. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Jul 2]; 171(6): R231-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063320/>
 16. Zweiker R, Tiemann M, Eber B, et al. Bradydysrhythmia-related presyncope secondary to pheochromocytoma. *J Intern Med* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 2]; 242(3): 249-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9350170/>
 17. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd R V., Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Jul 2]; 39(6): 775-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664475/>
 18. Santos JRU, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 2]; 51(7): 458-69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227459/>
 19. Manu P, Runge LA. Biochemical screening for pheochromocytoma. Superiority of urinary metanephrines measurements. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1984 [cited 2023 Jul 2]; 120(5): 788-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6496455/>
 20. Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WF. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Jul 2]; 66(5): 703-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17388796/>
 21. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* [Internet] 2002 Mar 20 [cited 2023 Jul 2]; 287(11): 1427-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11903030/>
 22. Dobri GA, Bravo E, Hamrahian AH. Pheochromocytoma: pitfalls in the biochemical evaluation. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Oct 22]; 9(2): 123-35. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17446651.2014.887985>
 23. De Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FAJ, De Vries EGE, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2023 Oct 22]; 94(8): 2841-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567530/>
 24. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: How to Distinguish True-from False-Positive Test Results. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2003 [cited 2023 Oct 22]; 88(6): 2656-66. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/88/6/2656/2845457>
 25. Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, et al. Reference intervals for LC-MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. 2018 [cited 2023 Oct 22]; Available from: www.elsevier.com/locate/cca
 26. Bhatia KSS, Ismail MM, Sahdev A, et al. 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Jul 2]; 69(2): 181-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394016/>
 27. Zogala D. Somatostatin receptor PET beyond the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract – the review of literature. *Klin Onkol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 2]; 34(4): 291-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905930/>



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2023-2024

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

24ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 5-9 Νοεμβρίου 2024, Αθήνα

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

34η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
27/1/2024, 24/2/2024, 20/4/2024, 18/5/2024, 5/10/2024, 07/12/2024

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

8ο Σχολείο Υπέρτασης, 1-4 Φεβρουαρίου 2024, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

17ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 29-31 Μαρτίου 2024, Λίμνη Πλάσθιρα
18ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 28-30 Ιουνίου 2024, Νάξος
19ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 7-8 Σεπτεμβρίου 2024, Λευκάδα

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

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