

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

JANUARY-APRIL 2024

Volume 33 | Number 1

- Διακεκριμένοι επιστήμονες** 11 *Costas Thomopoulos*
- Επίκαιρο άρθρο** 13 **Out-of-office blood pressure: Do we have enough evidence to recommend routine implementation?**
C. Thomopoulos, M. Karioti, N. Panagoroulou, I. Dima, O. Parazachou
- Ανασκοπήσεις** 17 **Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στη στυτική λειτουργία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
A. Κατσιμάρδου, Β. Κορδαλής, Γ. Ταρασίδης, Α. Αϊδίνης, Α. Κέφας, Ε. Ρέππας, Α. Μπούλμπου, Ν. Μόσχα, Δ. Κουρούπης, Η. Πάιδα, Μ. Τερζάκη, Ε. Καρυπίδου, Δ. Μολύβας, Π. Καλμούκος, Α. Βαρουκτσή, Ν. Χατζηπαπά, Κ. Σταυρόπουλος, Θ. Κουφάκης, Δ. Πατούλης, Π. Δουκέλλης, Ι. Ζωγράφου, Μ. Δούμας
- 28 **Ο ρόλος της ανοσίας στην αρτηριακή υπέρταση**
Α. Μαλλιώρα, Α. Λαζαρίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Π. Ανυφαντή, Β. Κώσης, Ε. Γκαλιαγκούση
- 36 **Αντιμετώπιση Υπέρτασης 2023: Τι νεότερο στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης;**
Κώστας Γ. Θωμόπουλος
- 39 **Η επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση και τους άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες**
Α. Κατσιμάρδου, Μ. Δούμας, Ρ. Καλαϊτζίδης
- 48 **Η επίδραση της COVID-19 στο αγγειακό δέντρο**
Ε. Φυλάκη, Π. Ζεμπεκάκης, Β. Λιακόπουλος, Μ. Ποικιλίδου
- Πρωτότυπες εργασίες** 54 **Νυκτερινή αρτηριακή πίεση με συσκευές μέτρησης στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή: συσχέτιση και συμφωνία σε εφήβους και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1**
Α. Θεοδοσιάδη, Α. Κόλλιας, Ε. Βακάλη, Α. Δεστούνης, Ε. Καρυπίδου, Κ. Τσιρουκίδου, Α. Ευαγγελίου, Α. Μέντη, Α. Βαζαίου, Ι. Ζωγράφου, Μ. Δούμας, Γ. Στεργίου
- 57 **Συσχέτιση νυκτερινής υπέρτασης και non-dipping με τον δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας**
Δ. Δραγώνας, Σ. Σπηλιοπούλου, Ν. Τσούτσουρα, Ε. Ζωγράφου, Χ. Γκόγκα, Α. Δημητρίου, Ε. Μανιός
- 59 **Μελέτη της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση**
Α. Λαζαρίδης, Π. Ανυφαντή, Α. Τριανταφύλλου, Α. Μαλλιώρα, Ι. Ζαρίφη, Κ. Μαστρογιάννης, Μ. Δούμας, Ε. Γκαλιαγκούση
- Ενδιαφέρουσα περίπτωση** 63 **Η νέτωση σχετίζεται ισχυρά με τη νυκτερινή πίεση στην ιδιοπαθή υπέρταση**
Α. Μαλλιώρα, Α. Λαζαρίδης, Π. Ανυφαντή, Α.-Μ. Νάτση, Β. Παπαδόπουλος, Χ. Αντωνιάδου, Ε. Γαβριηλίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Ι. Ζαρίφης, Β. Κώσης, Π. Σκένδρος, 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 Αρτιστείας Υπέρτασης
Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο
Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
Τηλ.: 6972 660275
e-mail: rigaska@gmail.com

Συνδρομή

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



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

ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

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

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

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

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

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

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

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

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

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

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

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

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

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

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

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

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 33 • Τεύχος 1

Περιεχόμενα

- | | | |
|---------------------------|----|---|
| Διακεκριμένοι επιστήμονες | 11 | <i>Costas Thomopoulos</i> |
| Επίκαιρο άρθρο | 13 | Out-of-office blood pressure: Do we have enough evidence to recommend routine implementation?
<i>C. Thomopoulos, M. Kariori, N. Panagopoulou, I. Dima, O. Parazachou</i> |
| Ανασκοπήσεις | 17 | Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στη στυτική λειτουργία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
<i>A. Κατσιμάρδου, Β. Κορδαλής, Γ. Ταρασίδης, Α. Αϊδίνης, Α. Κέφας, Ε. Ρέππας, Α. Μπούλημπου, Ν. Μόσχα, Δ. Κουρούπης, Η. Πάιδα, Μ. Τερζάκη, Ε. Καρυπίδου, Δ. Μολύβας, Π. Καημούκος, Α. Βαρουκτσή, Ν. Χατζηπαπά, Κ. Σταυρόπουλος, Θ. Κουφάκης, Δ. Πατούλιας, Π. Δουκέλλης, Ι. Ζωγράφου, Μ. Δούμας</i> |
| | 28 | Ο ρόλος της ανοσίας στην αρτηριακή υπέρταση
<i>A. Μαθλιώρα, Α. Λαζαρίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Π. Ανυφαντή, Β. Κώτσης, Ε. Γκαλιαγκούση</i> |
| | 36 | Αντιμετώπιση Υπέρτασης 2023: Τι νεότερο στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης;
<i>Κώστας Γ. Θωμόπουλος</i> |
| | 39 | Η επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση και τους άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες
<i>A. Κατσιμάρδου, Μ. Δούμας, Ρ. Καλαϊτζίδης</i> |
| | 48 | Η επίδραση της COVID-19 στο αγγειακό δέντρο
<i>Ε. Φυλιάκη, Π. Ζεμπεκάκης, Β. Λιακόπουλος, Μ. Ποικιλίδου</i> |
| Πρωτότυπες εργασίες | 54 | Νυχτερινή αρτηριακή πίεση με συσκευές μέτρησης στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή: συσχέτιση και συμφωνία σε εφήβους και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
<i>A. Θεοδοσιάδη, Α. Κόλλιας, Ε. Βακάλη, Α. Δεστούνης, Ε. Καρυπίδου, Κ. Τσιρουκίδου, Α. Ευαγγελίου, Α. Μέντη, Α. Βαζαίου, Ι. Ζωγράφου, Μ. Δούμας, Γ. Στεργίου</i> |
| | 57 | Συσχέτιση νυχτερινής υπέρτασης και non-dipping με τον δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υπέρταση λευκής μηλούζας
<i>Δ. Δραγώνας, Σ. Σπηλιοπούλου, Ν. Τσούτσουρα, Ε. Ζωγράφου, Χ. Γκόγκα, Α. Δημητρίου, Ε. Μανιός</i> |
| | 59 | Μελέτη της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση
<i>A. Λαζαρίδης, Π. Ανυφαντή, Α. Τριανταφύλλου, Α. Μαθλιώρα, Ι. Ζαρίφη, Κ. Μαστρογιάννης, Μ. Δούμας, Ε. Γκαλιαγκούση</i> |
| Ενδιαφέρουσα περίπτωση | 63 | Η νέτωση σχετίζεται ισχυρά με τη νυχτερινή πίεση στην ιδιοπαθή υπέρταση
<i>A. Μαθλιώρα, Α. Λαζαρίδης, Π. Ανυφαντή, Α.-Μ. Νάτση, Β. Παπαδόπουλος, Χ. Αντωνιάδου, Ε. Γαβριηλίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Ι. Ζαρίφης, Β. Κώτσης, Π. Σκένδρος, Ε. Γκαλιαγκούση</i> |



Arterial Hypertension

Volume 33 • Number 1

Contents

- Distinguished scientists* 11 *Costas Thomopoulos*
- Hot topics* 13 **Out-of-office blood pressure: Do we have enough evidence to recommend routine implementation?**
C. Thomopoulos, M. Kariori, N. Panagopoulou, I. Dima, O. Papazachou
- Practice reviews* 17 **The impact of metabolic syndrome components on erectile function in patients with type 2 diabetes**
A. Katsimardou, B. Kordalis, G. Tarasidis, A. Aidinis, 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. Douma
- 28 **The role of immunity in arterial hypertension**
A. Malliora, A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, P. Anyfanti, V. Kotsis, E. Gkaliagkousi
- 36 **Hypertension management in 2023: What is new in the European Society of Hypertension guidelines**
C. Thomopoulos
- 39 **The impact of SGLT2 inhibitors on blood pressure and other cardiometabolic factors**
A. Katsimardou, M. Doumas, R. Kalaitzidis
- 48 **The effects of COVID-19 on the vasculature**
E. Fylaki, P. Zempekakis, V. Liakopoulos, M. Pikilidou
- Original articles* 54 **Nighttime home blood pressure monitoring: correlation and agreement with ambulatory blood pressure in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus**
A. Theodosiadi, A. Kollias, E. Vakali, A. Destounis, E. Karypidou, K. Tsiroukidou, A. Eyaggeliou, A. Menti, A. Vazeou, I. Zografou, M. Doumas, G. Stergiou
- 57 **Impact of non-dipping pattern and nocturnal hypertension on left ventricular mass index in untreated white-coat hypertensive subjects**
D. Dragonas, S. Spiliopoulou, N. Tsoutsoura, E. Zografou, Ch. Gkogka, A. Dimitriou, E. Manios
- 59 **A study of short-term brachial blood pressure variability in patients with masked hypertension**
A. Lazaridis, P. Anyfanti, A. Triantafyllou, A. Malliora, I. Zarifi, K. Mastrogiannis, M. Doumas, E. Gkaliagkousi
- Case study* 63 **Netosis is strongly associated with nighttime blood pressure in essential hypertension**
A. Malliora, A. Lazaridis, P. Anyfanti, A.-M. Natsi, V. Papadopoulos, C. Antoniadou, E. Gavriilidis, K. Mastrogiannis, I. Zarifis, V. Kotsis, P. Skendros, E. Gkaliagkousi



Costas Thomopoulos

MD, MSc., Ph.D,

Head of Cardiology Clinic, General Hospital of Athens "Laiko"

Costas Thomopoulos is the Head of the Department of Cardiology in the General Hospital of Athens "Laiko", Greece. The main areas of his expertise related to hypertension are the design of clinical trials, meta-analyses of randomized trials, the interrelationships between sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction, and the association of hypertensive disorders in pregnancy with adverse perinatal outcomes. Dr. Thomopoulos is a Clinical Hypertension Specialist at 1) the Hellenic Society of Hypertension, 2) the European Society of Hypertension (ESH), and 3) the American Society of Hypertension. He served as President of the Working Group "Hypertension and the Heart" of the Hellenic Society of

Cardiology (2018-2019), and currently, he is 1) a Council member of the Hellenic Society of Hypertension (2023-2024) and President of the ESH Working Group "Hypertension in Women". Within the field of hypertension, he received the ESH Talal Zein Award (2018) and the ESH Björn Folkow Award (2022). As an author, he contributed chapters in 9 textbooks relevant to Cardiovascular Medicine, including "Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease". He authored or co-authored 1) 200 full-text articles in peer-reviewed journals (h-index: 49) and 2) 370 communications in International Cardiovascular Medicine Congresses.

Contact: thokos@otenet.gr

Out-of-office blood pressure: do we have enough evidence to recommend routine implementation?

C. Thomopoulos¹
N. Panagopoulou²
O. Papazachou²

M. Kariori²
I. Dima²

ABSTRACT

There is a widespread implementation of out-of-office blood pressure (BP) measurements in the usual clinical practice in different countries across the globe. The diagnosis of hypertension with out-of-office BP was, for the first time, strongly recommended by the 2011 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. More recently, the 2017 American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) and the 2018 European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (ESC/ESH) both encouraged physicians to adopt out-of-office BP measurements for the diagnosis of hypertension and evaluation of BP control of hypertensive patients. In the 2023 ESH guidelines, out-of-office BP measurements are strongly advised, especially to avoid misclassification of patients with white-coat or masked hypertension, and may also be helpful in special populations with nocturnal BP increases. Although out-of-office BP evaluation in the usual clinical practice represents a revolution in hypertension, some barriers limit its widespread implementation. Indeed, the higher cost compared with office BP measurements, the reduced availability, and sometimes patient unwillingness may lead doctors to pursue repeated office BP measurements for hypertension diagnosis. Another largely unconfessed issue is whether or not enough clinical evidence supports a recommendation for routine use of out-of-office BP measurements).

Key-words: Home blood pressure, ambulatory blood pressure, out-of-office blood pressure, hypertension, hypertension guidelines

Following the era of the 2011 National Institute for Health and Care Excellence Hypertension guidelines¹ suggesting that out-of-office blood pressure (BP) measurements are necessary to confirm the diagnosis of hypertension, the latest release of the 2017 American Heart Association/American College of Cardiology² also recommended that out-of-office BP measurements should be prescribed for the diagnosis of hypertension and titration of BP-lowering medication. A systematic review supplementing the 2017 American hypertension guidelines was undertaken by an independent Evidence Review Committee suggesting that for selected patients and their providers, self-measured (i.e., at home) BP may be a helpful ad-

junct to routine office care³. By contrast, the 2018 European Hypertension guidelines⁴, based on expert opinion level of evidence, were somewhat more conservative, recommending the out-of-office BP measurement alternatively to repeated office BP measurements whenever logistically and economically feasible. Although differences between the last version of the American and the European Hypertension guidelines are minor^{2,4}, the former supports slightly more the use of home BP than ambulatory BP measurements mainly because of some relative advantages for treatment adherence. At the same time, the latter expresses the opinion that ideally, physicians may draw information from both home and ambulatory BP mea-

¹Department of Cardiology, General Hospital of Athens "Laiko", Greece

²Department of Cardiology, "Helena Venizelou" Hospital, Athens, Greece

✉ **Correspondence:** Costas Thomopoulos • 17, Agiou Thoma str. • 11527 Athens, Greece • E-mail: thokos@otenet.gr

surements because in several observational studies [e.g., the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study]⁵ it has been observed a discordance on BP levels between home and ambulatory measurements (i.e., increased ambulatory against normal home BP and *vice-versa*). Although out-of-office BP measurements have become popular and largely available in many countries, the current evidence to support their routine use seems at least controversial.

Out-of-office BP over office BP is characterized by better reproducibility of the value⁶, little or no placebo⁷ and white-coat effect⁸ and by better prediction of cardiovascular outcomes, mainly based on two different sets of evidence: the steeper relationship with outcomes compared with office BP^{9,10} and the fact that this relationship survives adjustment for office BP¹¹. However, the relationship of out-of-office BP with cardiovascular outcomes is expected *a priori* to be steeper because of the restricted distribution in the general population compared to office BP⁹. It has been repeatedly demonstrated that the prediction of the events by out-of-office BP remains unchangeable after adjustment for office BP¹¹⁻¹³. Again, this kind of “evidence by adjustment” is somewhat tricky because it relies upon a statistical exercise of confounder removal and not upon real-world direct evidence. It is clear that whenever an adjustment on outcome risk estimates is attempted, no information on how much adding ambulatory or home BP to office BP improves prediction. The comparative predictive value of office and out-of-office BP measurements can also statistically be examined through the “goodness of fit” evaluation against outcome incidence. In the PAMELA study⁹, which is the only available study with office, home, and ambulatory BP measurements, systolic BP measured at home demonstrated a better “goodness of fit” pattern for the prediction of cardiovascular death compared with office BP, at variance with the worse predictive pattern of 24-hour ambulatory BP compared with office BP. Although evaluating the receiver operating curve areas of the out-of-office BP measurements (home and/or ambulatory) when considered on top of office BP indicated an added prediction of cardiovascular death risk, the amount of the resulting prediction change is clinically irrelevant¹⁴.

Previous epidemiological studies of untreated or treated patient cohorts were conducted to compare the predictive value of ambulatory and office BP measurements^{9,15}. In these studies, only one session of

ambulatory BP monitoring was available at variance with office BP, which has been consistently measured several times (i.e., usual or ongoing BP)¹². Thus, it seems rather unrealistic that one single initial out-of-office BP value may represent the prevailing BP over many years to predict outcomes compared with several serial office BP values obtained, especially in treated patient cohorts in which the variability of adherence to treatment over large periods relegates the predictive role of a single baseline BP value.

In the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) study, decisions to titrate treatment were based on office BP only. However, this is the only available study in which ambulatory BP was serially evaluated year after year for 4 years¹⁶. The low annual replication rate of different BP phenotypes (e.g., sustained, masked, and white-coat hypertension) observed in a non-randomized fashion in the ELSA study suggests that ambulatory BP measurements are characterized by increased long-term variability in individual patients under treatment.

To date, no randomized outcome trial using ambulatory or home as the main BP measurement is available, and no trial was designed to compare office with out-of-office BP estimates to guide BP-lowering treatment. Consequently, BP thresholds and targets for out-of-office BP have never been established. The suggested ambulatory or home BP levels achieved during treatment are indirectly inferred from correspondence with the office’s ongoing BP in untreated observational cohorts.

The 2018 European Hypertension guidelines⁴ acknowledge gaps in the evidence for implementing out-of-office BP measurements in the usual clinical practice. More specifically, the added cardiovascular risk prediction of ambulatory or home BP measurements to office BP measurements has not been established, the optimal treatment targets for ambulatory or home BP measurements are lacking, and the outcome-based comparison between office and out-of-office BP-guided treatment has not been approached. Since many years are needed to bridge the evidence gaps mentioned above, the best policy for routine clinical practice is the improvement in the quality of office BP measurements instead of the widespread use of out-of-office BP for the diagnosis of hypertension and treatment monitoring.

At the bottom line, all of these properties (i.e., risk prediction, reproducibility, prognostic value) of out-of-office BP measurements are largely based on huge patient cohorts. If, for example, you have a co-

hort of 50-100 patients undergoing ABPM today, and two or three months later, the mean cohort BP is almost identical to that of the baseline. However, individual patients demonstrate great variability with the same out-of-office technique at different times.

Therefore, it is difficult to give a definite answer regarding the question of what to do with individual patient ambulatory BP monitoring. The criticism of (unstandardized) ambulatory monitoring is that the patient under monitoring makes different activities from a usual day without the monitor (e.g., a salty meal or sitting in an armed chair for 24 hours gives you different results). By contrast, home BP measurements are more standardized and close to office BP measurement techniques, though they also produce different BP values.

Where do we stand now?

Although a recommendation for routine implementation of out-of-office BP measurement cannot be made, home and/or ambulatory BP may be used in the case of specific conditions in which the diagnosis of hypertension is problematic. Finally, out-of-office measurements may refine the evaluation of BP control during treatment and prevent adverse events related to profuse BP-lowering in special circumstances. Again, the 2023 European Hypertension guidelines¹⁷ propose specific recommendations and statements accompanied by different levels of evidence for out-of-office BP measurements (Table 1).

Table 1. Specific recommendations and statements of out-of-office blood pressure measurements according to the 2023 European Hypertension guidelines¹⁷.

Recommendations	Class of recommendation	Level of evidence
HBPM is recommended in addition to OBPM to improve CV risk prediction due to better reproducibility and prognostic value than OBPM, although lacking data on treatment benefit from RCTs	II	B
ABPM is recommended in addition to OBPM to improve CV risk prediction due to better reproducibility and prognostic value than OBPM, although lacking data on treatment benefit from RCTs	II	B
HBPM is recommended to identify white-coat hypertension or masked hypertension	I	B
ABPM is recommended to identify white-coat hypertension, masked hypertension and nocturnal BP phenotypes. Repeated ABPM may be necessary because these phenotypes have a limited reproducibility	I	B
HBPM is recommended for long-term follow-up of treated hypertension because it improves BP control, especially when combined with education and counselling	I	B
ABPM should be used to diagnose true resistant hypertension	I	B
ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; CV, cardiovascular; HBPM, home blood pressure monitoring; OBPM, office blood pressure monitoring; RCTs, randomized clinical trials.		

REFERENCES

- Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343: d4891.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-324.
- Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e116-e135.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.

6. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991; 9: 115-9.
7. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-5.
8. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7: 597-601.
9. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83.
10. Mancia G, Sega R, Grassi G, Cesana G, Zanchetti A. Defining ambulatory and home blood pressure normality: further considerations based on data from the PAMELA study. *J Hypertens* 2001; 19: 995-9.
11. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
12. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162: 192-204.
13. Siu AL. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 163: 778-86.
14. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management – is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30: 660-8.
15. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med* 2018; 378: 1509-20.
16. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 1388-98.
17. Mancia G, Kreutz 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.



* Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στη στυτική λειτουργία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

A. Κατσιμάρδου **B. Κορδαλής** **Γ. Ταρασίδης**
A. Αϊδίνης **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 στυτική δυσλειτουργία συναντάται συχνά σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο· ωστόσο, λίγες μόνο μελέτες έχουν εκτιμήσει ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) σχετικά με τη σεξουαλική τους λειτουργία. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου και των παραμέτρων του στη στυτική λειτουργία ασθενών με ΣΔτ2. Από τον Νοέμβριο του 2018 έως και τον Νοέμβριο του 2020 διενεργήθηκε μία συγχρονική (cross-sectional) μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔτ2. Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν για την ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου και αξιολογήθηκε η σεξουαλική τους λειτουργία με τη χρήση του ερωτηματολογίου International Index of Erectile Function (IIEF). Συνολικά, στη μελέτη συμμετείχαν 45 διαδοχικοί άνδρες ασθενείς. Διαγνώσθηκε με μεταβολικό σύνδρομο το 84,4% των ασθενών και με στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) το 87,7% εξ αυτών. Το μεταβολικό σύνδρομο δεν συσχετίστηκε με τη ΣΔ ή τη βαρύτητα της ΣΔ. Από τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, μόνο η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) συσχετίστηκε με τη ΣΔ ($p=0,048$) και με το σκορ του ερωτηματολογίου IIEF αναφορικά με τη ΣΔ ($p=0,012$). Από τις αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης φάνηκε πως υπάρχει μια τάση συσχέτισης μεταξύ της HDL και του IIEF σκορ για τη ΣΔ, χωρίς όμως να αγγίξει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΣΔτ2 η HDL συσχετίζεται με τη ΣΔ.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Στυτική δυσλειτουργία, σεξουαλική δυσλειτουργία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση, παχυσαρκία, τριγλυκερίδια, HDL

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι ένα από τα σημαντικότερα αίτια νοσηρότητας και θνη-

σιμότητας παγκοσμίως¹. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δεικνύουν τον σακχαρώδη διαβήτη ως το ένατο αίτιο θανάτου (με τον δείκτη θνησιμότητας να

* 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 • TK 54642 • E-mail: michalisdoumas@yahoo.co.uk

αυξάνεται από το 2007 έως το 2017 για τον ΣΔτ2), καθώς και ως τον έκτο παράγοντα αναπηρίας παγκοσμίως, ενώ εκτιμάται πως μέχρι το 2030 θα επηρεάζεται περίπου το 10,2% του παγκόσμιου πληθυσμού¹⁻⁴. Πέρα από τις κλασικές μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές που προκύπτουν από τον ΣΔτ2, η στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) συχνά δεν αναγνωρίζεται και δεν αναφέρεται επαρκώς ως επιπλοκή, παρότι συναντάται ευρέως σε αυτήν την κατηγορία ασθενών⁵.

Η στυτική δυσλειτουργία ορίζεται ως η διαρκής ή επαναλαμβανόμενη ανικανότητα του ασθενούς να αποκτήσει και/ή να διατηρήσει στύση, επαρκή για επιτυχημένη σεξουαλική επαφή, για τουλάχιστον τρεις μήνες⁶. Αναλυτικότερα, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν τριπλάσιο επιπολασμό ΣΔ, ενώ παράλληλα τα συμπτώματά τους είναι εντονότερα και πιο δύσκολα ελεγχόμενα με οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή^{7,8}. Στον αντίποδα, νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν πως η ΣΔ μπορεί να θεωρηθεί ως καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου. Συγκεκριμένα, η παρουσία της ΣΔ μπορεί να προβλέψει την καρδιαγγειακή νόσο από τρία έως πέντε χρόνια πριν αυτή γίνει κλινικά εμφανής, προσφέροντας έτσι στους ασθενείς και στους θεράποντες ιατρούς ένα σημαντικό διαγνωστικό παράθυρο για να επέμβουν^{9,10}. Ιδιαίτερα στους διαβητικούς άνδρες, η ΣΔ μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα την εμφάνιση νόσου των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, τονίζοντας τη σημασία ελέγχου για ΣΔ σε ασθενείς με ΣΔτ2¹¹.

Το μεταβολικό σύνδρομο, παλαιότερα γνωστό και ως σύνδρομο X, αναφέρεται στην ταυτόχρονη παρουσία διαφορετικών μεταβολικών διαταραχών. Στις μεταβολικές διαταραχές που συμπεριλαμβάνονται στον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου ανήκουν η υπέρταση, η παχυσαρκία κεντρικού τύπου, η δυσλιπιδαιμία με αυξημένα τριγλυκερίδια (TG) και/ή μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και η δυσανεξία στη γλυκόζη¹². Εκτιμάται πως περίπου το 35% του αμερικανικού πληθυσμού πάσχει από μεταβολικό σύνδρομο και καθώς η παχυσαρκία έχει αναδυθεί ως παγκόσμια επιδημία παρόμοια με τον ΣΔτ2, αναμένεται όλο και περισσότεροι ασθενείς να πληρούν τις προϋποθέσεις για να διαγνωσθούν με μεταβολικό σύνδρομο^{13,14,15}. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένας γνωστός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου, καθώς διπλασιάζει την πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου και αυξάνει κατά μιάμιση φορά τη θνησιμότητα οποι-

ασδήποτε αιτιολογίας^{16,17}. Η παρατήρηση αυτή ισχύει και για τις επιμέρους συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή για την υπέρταση, την παχυσαρκία κεντρικού τύπου, τα παθολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL και τη διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης^{18,19,20}. Ως προς την ανδρική σεξουαλική λειτουργία, υπάρχουν ενδείξεις πως το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία ΣΔ²¹. Ειδικότερα, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι 2,5 φορές πιθανότερο να αναφέρουν την παρουσία ΣΔ²².

Οι μελέτες οι οποίες εξετάζουν την επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στη ΣΔ ασθενών με ΣΔτ2, είναι λίγες²³⁻²⁵. Για τον λόγο αυτό, στη συγκεκριμένη μελέτη στοχεύσαμε στον προσδιορισμό της επίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους διαταραχών του στη στυτική λειτουργία ασθενών με ΣΔτ2. Εκτός από τη στυτική λειτουργία, εξετάστηκαν όλες οι υπόλοιπες πτυχές της σεξουαλικής λειτουργίας των ανδρών, με βάση τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου International Index of Erectile Function (ΔΔΣΛ, Διεθνής Δείκτης Σεξουαλικής Λειτουργίας).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιάστηκε και διενεργήθηκε, σύμφωνα με τις αρχές που ορίζει η διακήρυξη του Ελσίνκι, μια συγχρονική μελέτη, η DIAbetic COMplications and Erectile Dysfunction study (DIACOMED), η οποία εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Όλοι οι συμμετέχοντες αφού ενημερώθηκαν έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για να συμπεριληφθούν στη μελέτη (αριθμός πρωτοκόλλου: 1649· ημερομηνία έγκρισης: 21 Νοεμβρίου 2018). Η παρούσα εργασία αποτελεί μια υπο-ανάλυση της μελέτης DIACOMED. Συμμετείχαν άνδρες ασθενείς, οι οποίοι επισκέφθηκαν διαδοχικά τα εξωτερικά ιατρεία της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Νοέμβριο του 2020. Κριτήριο εισόδου για τη μελέτη ήταν οι ασθενείς να έχουν διαγνωστεί με ΣΔτ2 και να υπερβαίνουν την ηλικία των 18 ετών, ενώ εξαιρέθηκαν άτομα με ανικανότητα συναίνεσης ή που δεν συναίνεσαν, με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ουσιών και άτομα με οξεία νόσο.

Λήφθηκε ένα ενδεδειγμένο ατομικό αναμνηστικό και συγκεντρώθηκαν δεδομένα σχετικά με την ηλικία, τη φυλή, την εθνικότητα, την οικογενειακή κα-

τάσταση, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, το ύψος, το βάρος και την περιμέτρο της μέσης (μετρομένη άνωθεν της λαγόνιας ακρολοφίας στο ύψος του ομφαλού). Τα άτομα υποβλήθηκαν σε έλεγχο για την παρουσία συννοσηροτήτων, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια), η χρόνια νεφρική νόσος και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Καταγράφηκε επίσης το ιστορικό φαρμακευτικών αγωγών, ιδίως των αντιδιαβητικών και αντιυπερτασικών φαρμάκων. Υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) χρησιμοποιώντας το πηλίκο του βάρους διά του τετραγώνου του ύψους (kg/m^2).

Μετρήθηκαν η γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG), η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), η ηπατική λειτουργία, η νεφρική λειτουργία, η HDL, η ολική χοληστερόλη (TCHOL) και τα TG. Όλα τα δείγματα ελήφθησαν το πρωί μετά από 8 ώρες νηστείας. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης CKD-EPI²⁶. Τέλος, διενεργήθηκε συλλογή ούρων 24ώρου για να εκτιμηθεί η παρουσία και το στάδιο της αλβουμινουρίας. Η αρτηριακή πίεση των ασθενών μετρήθηκε στο ιατρείο ακολουθώντας τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αντιυπερτασικής Εταιρείας, με το άτομο καθήμενο, χρησιμοποιώντας ηλεκτρονική ταλαντωσιμετρική συσκευή καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και υπολογίζοντας τον μέσο όρο των δύο τελευταίων μετρήσεων²⁷.

Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου έγινε με βάση τον ορισμό του Joint Interim Societies (JIS) του 2009. Σύμφωνα με αυτόν, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου γίνεται όταν πληρούνται 3 από τα 5 ακόλουθα κριτήρια: παχυσαρκία κεντρικού τύπου ανάλογα με τον πληθυσμό και τις τιμές αναφοράς της εκάστοτε χώρας, γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL ή ιστορικό ΣΔτ2, τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dL ή ιστορικό υπολιπιδαιμικής αγωγής, HDL < 40 mg/dL στους άνδρες και < 50 mg/dL στις γυναίκες ή ιστορικό λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής και, τέλος, συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 130 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) ≥ 85 mmHg ή ιστορικό λήψης αντιυπερτασικής αγωγής. Ως προς την παχυσαρκία κεντρικού τύπου, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αναφοράς της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF) για τα άτομα λευκής φυλής, οι οποίες είναι ≥ 94 cm για τους άνδρες και ≥ 80 cm για τις γυναίκες για την περιμέτρο μέσης¹². Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο υποδιαιρέθηκαν σε

τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον αριθμό των κριτηρίων που πληρούσαν (τρία εκ των πέντε, τέσσερα εκ των πέντε και πέντε εκ των πέντε).

Για την αξιολόγηση της σεξουαλικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε ο ΔΔΣΛ. Συγκεκριμένα, πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο 15 ερωτήσεων, που αναφέρονται στις 5 πτυχές της σεξουαλικής λειτουργίας των ανδρών, δηλαδή τη στυτική λειτουργία, τη λειτουργία οργασμού, τη σεξουαλική επιθυμία, την ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή και τη συνολική ικανοποίηση²⁸. Βαθμολογία χαμηλότερη από 25 για τη στυτική λειτουργία είναι ενδεικτική στυτικής δυσλειτουργίας και οι ασθενείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με τη βαρύτητα της ΣΔ: ήπια ΣΔ, για βαθμολογίες στυτικής λειτουργίας από 22 έως 25· ήπια προς μέτρια ΣΔ, για βαθμολογίες στυτικής λειτουργίας από 17 έως 21· μέτρια ΣΔ, για βαθμολογίες στυτικής λειτουργίας από 11 έως 16· και, τέλος, βαριά ΣΔ, για βαθμολογίες στυτικής λειτουργίας από 6 έως 10²⁹.

Διενεργήθηκε επίσης ανάλυση υποομάδων. Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ανήκαν οι ασθενείς με υψηλό μεταβολικό φορτίο που πληρούσαν όλες τις προϋποθέσεις για τη διάγνωση του συνδρόμου, ενώ στη δεύτερη εντάχθηκαν άτομα που πληρούσαν τρεις ή τέσσερις από τις πέντε προϋποθέσεις. Αντίστοιχα, δημιουργήθηκαν δύο ομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα της ΣΔ: μια ομάδα με ασθενείς που αντιμετώπιζαν ήπια ή ήπια προς μέτρια ΣΔ (ΠΕF βαθμολογία στυτικής λειτουργίας 17-25) και μια με μέτρια ή βαριά ΣΔ (ΠΕF βαθμολογία στυτικής λειτουργίας < 17).

Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του λογισμικού Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics, 28.0 version). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05. Οι ποιοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν ως συχνότητες/ποσοστά και οι μεταξύ τους διαφορές εξετάστηκαν μέσω του ελέγχου ανεξαρτησίας χ^2 . Ο έλεγχος κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με το τεστ Shapiro-Wilk. Τα δεδομένα με μεταβλητές που είχαν κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (ΤΑ) και αυτά χωρίς κανονική κατανομή ως διάμεσος (25%-75% εκατοστημόριο). Με βάση τη δοκιμασία κανονικότητας, έγιναν επίσης παραμετρικές και μη παραμετρικές αναλύσεις. Συγκεκριμένα, για τις κανονικές μεταβλητές εφαρμόστηκε ο έλεγχος T (Student's t-test), η ανάλυση διακύμανσης ANOVA και ανάλυση συ-

σχέτισης Pearson's, ενώ για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney, ο έλεγχος Kruskal-Wallis και η ανάλυση συσχέτισης Spearman's. Για τη ΣΔ και τις κατηγορίες ΣΔ έγινε μονοπαραμετρική και πολυπαραμετρική λογιστική παλινδρόμηση. Οι μεταβλητές που συμπεριελήφθησαν στην εξίσωση κρίθηκαν με βάση τις προαναφερθείσες στατιστικές αναλύσεις ή την αποδεδειγμένη συμβολή τους στην ΣΔ από παλαιότερα δημοσιευμένες μελέτες. Παρόμοια, για τις 5 πτυχές της σεξουαλικής λειτουργίας του ερωτηματολογίου ΠΕΦ έγιναν ανεξάρτητες αναλύσεις μονοπαραμετρικής και πολυπαραμετρικής γραμμικής παλινδρόμησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Νοέμβριο του 2020, ενημερώθηκαν και συναίνεσαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη 45 διαδοχικοί άνδρες ασθενείς με ΣΔτ2. Από αυτούς, το 15,6% ήταν ελεύθεροι, το 2,2% σε σχέση, το 73,3% παντρεμένοι, το 6,7% διαζευγμένοι και το 2,2% χήροι. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 62,8 (ΤΑ 10,54) έτη, η διάμεση τιμή της διάρκειας νόσησης από ΣΔτ2 ήταν τα 10 (4-15) έτη και η διάμεση τιμή για την HbA1c

7,3% (6,5-8,05), όπως παρουσιάζονται και στον πίνακα 1. Συνολικά, το 71,1% των ασθενών δεν επιτύχανε τον γλυκαιμικό στόχο της HbA1c κάτω από 7%, όπως συστήνεται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέον, το 44,4%, το 22,2%, το 22,2% και το 40% των ασθενών διαγνώστηκαν με διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, περιφερική διαβητική νευροπάθεια και καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια (KAN), αντίστοιχα.

Επειδή στη μελέτη συμμετείχαν μόνο ασθενείς με ΣΔτ2, όλοι λάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή. Συγκεκριμένα, το 86,7%, το 13,3%, το 17,8%, το 6,7%, το 24,4 % και το 28,9% λάμβαναν μετφορμίνη, αγωνιστή υποδοχέα του παρόμοιου με το Γλουκαγόνο Πεπτιδίου-1 (GLP-1), αναστολέα συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT-2), σουλφονουλορίες, αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DDP-4) και ινσουλινοθεραπεία, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σχετικά με την αντιδιαβητική αγωγή, μεταξύ αυτών που έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο και αυτών που δεν έπασχαν. Από τους ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) ή στατίνες, περισσότεροι ήταν αυτοί οι οποίοι έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο (για

Πίνακας 1. Κύρια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Σύνολο ασθενών n=45	Με μεταβολικό σύνδρομο n=38	Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο n=7	P
Ηλικία(γ)*	62,8 (10,54)	62,71 (10,14)	63,29 (13,45)	0,896
Σακχαρώδης διαβήτης				
Διάρκεια νόσησης από σακχαρώδη διαβήτη (γ)**	10 (4-15)	9,5 (3-15)	10 (7-12)	0,842
HbA1c (%)**	7,3 (6,5-8,05)	7,35 (6,75-8,12)	7 (6,2-7,5)	0,187
HbA1c κάτω από 7%	13 (28,9%)	10 (26,3%)	3 (42,9%)	0,375
FPG (mg/dl)**	146 (122-194)	172 (126,75-198,75)	116 (89-129)	0,002
Δυσλιπιδαιμία				
Μη φυσιολογικά TG ή αγωγή	35 (77,8%)	35 (92,1%)	0 (0%)	0,001
TG (mg/dl)**	137 (86,5-245)	151 (91,5-265,5)	102 (55,25-113,5)	0,041
Μη φυσιολογική HDL ή αγωγή	36 (80%)	35 (92,1%)	1 (14,3%)	0,001
HDL (mg/dl)**	38 (34-44)	36,5 (33-43)	44,5 (39,25-57,5)	0,033
Παχυσαρκία				
Παχυσαρκία κεντρικού τύπου	34 (75,6 %)	32 (84,2%)	2 (28,6%)	0,002
BMI (kg/m ²)*	29,58 (4,56)	29,36 (5,03)	25,5 (7,64)	0,035
ΠΜ (cm)*	102,69 (10,66)	104,11 (9,56)	95 (13,72)	0,018
Υπέρταση	35 (77,8%)	33 (86,8%)	2 (28,6%)	0,001
Διάρκεια νόσησης από υπέρταση (γ)**	8 (3-15)	8 (4-15)	6,5 (1-12)	0,498
ΣΔ	39 (86,7%)	34 (89,5%)	5 (71,4%)	0,197

Εκφρασμένα ως μέσος όρος (ΤΑ)*, διάμεσος (κατανομή στο 25%-75% της εκατοστιαίας κλίμακας)*

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος· ΣΔ: Στυτική Δυσλειτουργία· FPG: Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας· HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη· HDL: Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας· ΔΔΣΛ: Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας· ΠΜ: Περίμετρος Μέσης.

τους αναστολείς ΣΡΑΑ: 63,2% έναντι 14,3%, $p=0,017$ · για τις στατίνες: 63,2% έναντι 0%, $p=0,002$). Επιπρόσθετα, στο 35,6% χορηγούνταν διουρητικά και στο 46,7% β-αποκλειστές. Περαιτέρω πληροφορίες για τις φαρμακευτικές αγωγές των ασθενών περιγράφονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στον πίνακα 2.

Στον πληθυσμό της μελέτης το 84,4% διαγνώστηκε με μεταβολικό σύνδρομο. Επειδή οι ασθενείς είχαν ήδη διαγνωσθεί με ΣΔτ2, για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου αρκούσε η παρουσία δύο εκ των τεσσάρων διαγνωστικών κριτηρίων. Συγκεκριμένα, το 75,6% των ασθενών είχε αυξημένη περιμετρο μέσης, το 77,8% λάμβανε αντιυπερτασική αγωγή ή είχε συστολική και/ή διαστολική αρτηριακή

πίεση μεγαλύτερη από 130 και/ή 85 mmHg, το 80% λάμβανε υπολιπιδαιμική αγωγή ή είχε HDL χαμηλότερη από 40 mg/dL και, τέλος, το 77,8% λάμβανε αγωγή ή είχε τριγλυκερίδια πάνω από 150 mg/dL. Από τους ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο, το 7,9% πληρούσε τρία κριτήρια εκ των πέντε, το 28,9% τέσσερα εκ των πέντε και οι περισσότεροι (το 63,2%) πληρούσαν όλα τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Η ΣΔ διαγνώστηκε στο 86,7% των ασθενών. Ειδικότερα, το 20%, το 26,7%, το 8,9% και το 31,1% αντιμετώπιζαν ήπια, ήπια προς μέτρια, μέτρια και βαριά ΣΔ, αντίστοιχα, ενώ η διάμεση τιμή των αποτελεσμάτων της στυτικής λειτουργίας ήταν 18 (9-22) (Πίνακας 3). Από αυτούς που έπασχαν από ΣΔ, το

Πίνακας 2. Φαρμακευτικές αγωγές του πληθυσμού της μελέτης.

	Σύνολο ασθενών n=45	Με μεταβολικό σύνδρομο n=38	Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο n=7	P
Μετρορμίνη	39 (86,7%)	34 (89,5%)	5 (71,4%)	0,197
GLP1-RA	6 (13,3%)	5 (13,2%)	1 (14,3%)	0,936
SGLT2i	8 (17,8%)	7 (18,4%)	1 (14,3%)	0,793
Σουλφονουριές	3 (6,7%)	3 (7,9%)	0 (0%)	0,442
DPP-4 αποκλειστές	11 (24,4%)	9 (23,7%)	2 (28,6%)	0,782
Ινσουλίνη	13 (28,9%)	9 (23,7%)	4 (57,1%)	0,073
ACEi/ARB	25 (55,6%)	24 (63,2%)	1 (14,3%)	0,017
CCB	17 (37,8%)	15 (39,5%)	2 (28,6%)	0,585
Διουρητικά(θειαζιδικά ή της αγκύλης)	16 (35,6%)	13 (34,2%)	3 (42,9%)	0,661
B αποκλειστές	21 (46,7%)	19 (50%)	2 (28,6%)	0,296
MRA	3 (6,7%)	2 (5,3%)	1 (14,3%)	0,379
Στατίνες	24 (53,3%)	24 (63,2%)	0 (0%)	0,002

BACEi: Αναστολείς Μεταρρεπτικού Ενζύμου Αγγιαιοτενσίνης· ARB: Αποκλειστές Υποδοχέων Αγγιαιοτενσίνης· CCB: Αποκλειστές Διαύλων Αοβεστίου· DPP-4: Διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4· GLP1-RA: Αγωνιστής Υποδοχέα του παρόμοιου με το Γλουκαγόνο Πεπτιδίου-1· MRA: Ανταγωνιστής Υποδοχέων Αλατοκορτικοειδών· SGLT2i: Αναστολέας Συμμεταφορέα Νατρίου-Γλυκόζης

Πίνακας 3. Αποτελέσματα IIEF σε ασθενείς με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

	Σύνολο ασθενών n=45	Με μεταβολικό σύνδρομο n=38	Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο n=7	P
Στυτική λειτουργία*	18 (9-22)	18 (9-22)	23 (13-28)	0,15
Οργασμός*	8 (5-9)	8 (4-9)	7 (5-9)	0,748
Σεξουαλική επιθυμία*	6 (4-9)	6 (4-9)	7 (6-9)	0,570
Ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή	8,42 (3,27)	8,18 (3,23)	9,71 (3,45)	0,260
Συνολική ικανοποίηση	5,84 (2,35)	5,79 (2,34)	6,14 (2,61)	0,720

*IIEF: Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας

87,2% [το 85,7% αυτών με ήπια και ήπια προς μέτρια ΣΔ και το 88,9% αυτών με μέτρια και βαριά ΣΔ ($p=0,768$)] διαγνώστηκε με μεταβολικό σύνδρομο. Το μεταβολικό σύνδρομο δεν σχετιζόταν ούτε με την παρουσία ούτε και με τη βαρύτητα της ΣΔ ($p=0,197$ και $p=0,517$, αντίστοιχα). Επιπλέον, δεν βρέθηκε αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και αυτών χωρίς, ως προς τις πέντε πτυχές της σεξουαλικής λειτουργίας, όπως περιγράφεται στον πίνακα 3. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι από τους ασθενείς που έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔ, η πλειονότητά τους, συγκεκριμένα το 67,6%, πληρούσε όλα τα κριτήρια, σε σύγκριση με το 32,4%, το οποίο πληρούσε τρία ή τέσσερα εκ των πέντε διαγνωστικών κριτηρίων για το μεταβολικό σύνδρομο ($p=0,009$). Ωστόσο, πολλαπλές αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν τη συσχέτιση αυτή, αφού λήφθηκαν υπ' όψιν η ηλικία και η διάρκεια νόσησης από σακχαρώδη διαβήτη.

Μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, η παθολογική τιμή HDL συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία ΣΔ ($p=0,048$) και με το σκορ του ΠΕΦ για τη ΣΔ ($p=0,012$), κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε για την αρτηριακή υπέρταση, την παχυσαρκία κεντρικού τύπου και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (Πίνακας 4).

Ως προς τη ΣΔ, μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης δεν ανέδειξαν κάποια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυτής και του μεταβολικού συνδρόμου ή των επιμέρους στοιχείων του, συμπεριλαμβανομένης και της HDL. Αντίθετα, από μονοπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης φάνηκε πως η ηλικία και τα επίπεδα της HDL επηρεάζουν σημα-

ντικά το σκορ του ερωτηματολογίου ΠΕΦ για τη ΣΔ. Επειδή ο πληθυσμός της μελέτης διέφερε ως προς την ηλικία, τη διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2, καθώς και τον επιπολασμό των διαβητικών επιπλοκών, διενεργήθηκαν περαιτέρω αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, από τις οποίες εξαιρέθηκαν η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια, καθώς αμφότερες φάνηκε να συσχετίζονται σημαντικά με τη διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2 ($r=0,561$, $p=0,001$ για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και $r=0,326$, $p=0,033$ για την καρδιακή αυτόνομη νεφροπάθεια, αντίστοιχα). Αφού οι ασθενείς σταθμίστηκαν ως προς την ηλικία, τη διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2 και τις διαβητικές επιπλοκές, δηλαδή τη διαβητική νεφροπάθεια και τη διαβητική περιφερική νεφροπάθεια, μόνο η χαμηλή HDL φάνηκε να επηρεάζει το σκορ του ερωτηματολογίου ΠΕΦ, αν και στατιστικώς μη σημαντικά [$R^2=0,222$, $F(5,39)=2,22$, $p=0,072$] (Πίνακας 5).

Στους ασθενείς με ΣΔ, η κακή γλυκαιμική ρύθμιση συσχετίστηκε με χαμηλότερη βαθμολογία του ερωτηματολογίου ΠΕΦ. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ήπια και ήπια προς μέτρια ΣΔ είχαν μικρότερη διάμεση τιμή για την HbA1c και χαμηλότερη διάμεση τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FGP) σε σύγκριση με τους ασθενείς με μέτρια και βαριά ΣΔ (για την HbA1c: διάμεση τιμή 7% έναντι 7,55%, $U=269$, $p=0,024$ για τη γλυκόζη νηστείας: διάμεση τιμή 129 mg/dL έναντι 186 mg/dL, $U=254,5$, $p=0,024$, αντίστοιχα). Επιπλέον, με τη βοήθεια αναλύσεων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης εξετάστηκε η σχέση μεταξύ της ηλικίας, της διάρκειας νόσησης από τον ΣΔτ2, των επιπέδων της HbA1c και της βαθμολογίας του ΠΕΦ για τη ΣΔ. Δύο προγνωστικοί δείκτες, η ηλικία και η HbA1c, μπόρεσαν να εξηγήσουν το 21,7% της διακύμανσης [$R^2=0,217$, $F(3,41)=3,782$, $p=0,017$]. Συγκεκριμένα, για κάθε αύξηση της HbA1c κατά 1%, αναμενόταν πτώση του σκορ του ΠΕΦ για τη ΣΔ κατά 2,11 μονάδες ($\beta=-2,112$, $p=0,02$), ενώ για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη, αναμενόταν η βαθμολογία του ΠΕΦ να μειωθεί προσεγγιστικά κατά τρεις μονάδες ($\beta=-0,306$, $p=0,007$) (Πίνακας 6). Δεν βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των άλλων πτυχών της σεξουαλικής λειτουργίας (οργασμός, σεξουαλική επιθυμία, ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή και συνολική ικανοποίηση) και των δεικτών της γλυκαιμικής ρύθμισης.

Πίνακας 4. Συσχέτιση μεταξύ της ΣΔ, του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους στοιχείων του.

	Με ΣΔ N=39	Χωρίς ΣΔ N=6	P
Μετρομίνη	7 (87,5%)	18 (85,7%)	0,901
Αρτηριακή υπέρταση	32 (82,1%)	3 (50%)	0,079
Παχυσαρκία κεντρικού τύπου	31 (79,5%)	3 (50%)	0,118
Μη φυσιολογική HDL	33 (84,6%)	3 (50%)	0,048
Μη φυσιολογικά TG	31 (79,5%)	4 (66,7%)	0,482
Μεταβολικό σύνδρομο	34 (87,2%)	4 (66,7%)	0,197
Εκφράζεται ως n (%)			

ΣΔ: Στυτική Δυσλειτουργία· HDL: Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας· TG: Τριγλυκερίδια

Πίνακας 5. Συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας, της διάρκειας νόσησης από σακχαρώδη διαβήτη, της διαβητικής νεφροπάθειας, της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας, της HDL και του σκορ του ερωτηματολογίου ΙΙΕΦ.

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές	t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% CI για το Β	
	B	Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	34,700	6,613		5,248	0,000	21,325	48,075
Ηλικία	-0,208	0,108	-0,302	-1,918	0,062	-0,426	0,011
Διάρκεια νόσησης από διαβήτη	0,073	0,141	0,085	0,517	0,608	-0,213	0,359
Διαβητική νεφροπάθεια	-0,225	2,181	-0,016	-0,103	0,918	-4,638	4,187
Διαβητική περιφερική νευροπάθεια	-2,229	2,502	-0,129	-0,891	0,378	-7,290	2,831
HDL <40 mg/dl ή ειδική αγωγή	-6,132	2,657	-0,342	-2,308	0,026	-11,507	-0,758

CI: Διάστημα Αξιοπιστίας· HDL: Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας

Πίνακας 6. Συσχέτιση της ηλικίας, της HbA1c, της διάρκειας νόσησης από σακχαρώδη διαβήτη και της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου ΙΙΕΦ.

Μοντέλο	Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές	t	Στατιστική σημαντικότητα	95,0% CI για το Β	
	B	Τυπικό σφάλμα	Βήτα			Κατώτατο όριο	Ανώτατο όριο
(Σταθερά)	49,870	9,968		5,003	0,000	29,741	70,000
Ηλικία	-0,306	0,108	-0,445	-2,846	0,007	-0,523	-0,089
Διάρκεια νόσησης από διαβήτη	0,190	0,133	0,221	1,426	0,161	-0,079	0,458
HbA1c	-2,112	0,874	-0,345	-2,415	0,020	-3,878	-0,346

CI: Διάστημα Αξιοπιστίας· HDL: Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτήν τη συγχρονική μελέτη η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση ούτε με τη βαρύτητα της ΣΔ. Ωστόσο, από τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, η χαμηλή HDL φάνηκε να επηρεάζει τη ΣΔ και τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου ΙΙΕΦ για τη ΣΔ. Επιπλέον, αποδείχθηκε με μονοπαραγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης, πως η ηλικία και η HDL αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δεί-

κτες για τη βαθμολογία του ΙΙΕΦ για τη ΣΔ. Βέβαια, περαιτέρω αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν πως μόνο η HDL παραμένει καθοριστική για το σκορ του ΙΙΕΦ για τη ΣΔ, όταν συνυπολογιστούν η ηλικία, η διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2 και οι επιπλοκές του, όπως η νεφροπάθεια ή η διαβητική περιφερική νευροπάθεια, χωρίς όμως η συσχέτιση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική.

Η στυτική λειτουργία έχει πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία συμπεριλαμβάνοντας ψυχολογικούς, αγγειακούς, νευρολογικούς και ενδοκρινικούς μη-

χανισμούς. Εξαρτάται κυρίως από τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα λεία μυϊκά κύτταρα των σπλαγγιδίων σωμάτων. Η στυτική δυσλειτουργία επηρεάζει τους άνδρες προοδευτικά, καθώς γηράσκουν. Στη μελέτη European Male Ageing Study ο επιπολασμός της μέτριας ή βαριάς ΣΔ ήταν 19%, 38% και 64% στους συμμετέχοντες ηλικίας 50-59, 60-69 και άνω των 70 ετών, αντίστοιχα³⁰. Στην παρούσα μελέτη, ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 62,8 έτη και σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα στοιχεία, η ηλικία φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερο σκορ του ερωτηματολογίου ΠΕΦ για τη ΣΔ. Εκτός από την ηλικία, στην εμφάνιση της ΣΔ φαίνεται να συμβάλλουν και η παρουσία ΣΔτ2, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η κατάθλιψη, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης και αρκετοί άλλοι παράγοντες³¹.

Στην παρούσα μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔτ2, το 86,7% των συμμετεχόντων έπασχε από ΣΔ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης, τα δύο τρίτα των ασθενών με ΣΔτ2 αντιμετωπίζουν ΣΔ, και μάλιστα μπορούν να επηρεαστούν και άτομα με μικρή διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2, όπως αποδεικνύεται από άλλη μελέτη που συμπεριελάμβανε άνδρες νεότερους από τα 45 έτη^{25,32}. Στη μελέτη αυτή, η παρουσία του ΣΔτ2 συσχετίστηκε με χαμηλότερα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ΠΕΦ για τη ΣΔ και αύξηση κατά 3,5 φορές της πιθανότητας εμφάνισης μέτριας ή βαριάς ΣΔ. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι οι ασθενείς έπασχαν από ΣΔτ2 για μικρό χρονικό διάστημα (μέσος όρος διάρκειας νόσησης: 2,8 έτη) και είχαν κακή γλυκαιμική ρύθμιση (μέσος όρος HbA1c 9,1%). Στην ίδια μελέτη, δεν αναφέρθηκε διαφορά μεταξύ διαβητικών ασθενών με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με τη ΣΔ²⁵.

Η παρουσία ΣΔτ2 έχει συσχετιστεί με αυξημένη βαρύτητα ΣΔ· συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αύξηση κατά 8,4 φορές του σχετικού κινδύνου για βαριά ΣΔ ($p < 0,001$, 95% CI 2,8-24,6)²³. Τα δεδομένα μας, επίσης, καταδεικνύουν πως η κακή γλυκαιμική ρύθμιση συσχετίζεται με χειρότερη στυτική λειτουργία. Πράγματι, υψηλότερα επίπεδα HbA1c έχουν συσχετιστεί με τη ΣΔ σε προηγούμενες μελέτες³³. Η κακή γλυκαιμική ρύθμιση έχει συσχετιστεί με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα και με την εμφάνιση πολλών διαβητικών επιπλοκών^{34,35}. Μέσω διακριτών παθοφυσιολογικών μηχανισμών προκαλείται μικροαγγειοπάθεια και μακροαγγειοπάθεια, κατα-

στάσεις που συσχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση ΣΔ μαζί με την αυτόνομη νευροπάθεια^{36,37,38}. Επομένως, μπορούμε να υποθέσουμε πως η προ-σπάθεια βελτιστοποίησης της γλυκαιμικής ρύθμισης, εκτός από τα λοιπά εδραιωμένα οφέλη, μπορεί να συνεισφέρει και στην αποτροπή της εμφάνισης ή και της προόδου της ΣΔ σε αυτούς τους ασθενείς, παρότι αυτή η συσχέτιση δεν έχει διαπιστωθεί σαφώς σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Το μεταβολικό σύνδρομο δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τη ΣΔ, ενώ μεταξύ των διαφόρων συνιστωσών του μόνο η μειωμένη HDL επηρέασε σημαντικά την εμφάνιση της ΣΔ. Τα αποτελέσματά μας διαφέρουν από αυτά προηγούμενων εργασιών, όπως αυτά μιας προοπτικής μελέτης που επεδίωκε να εξακριβώσει σε ασθενείς με ΣΔτ2 τη σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και των συνιστωσών του με τη ΣΔ. Στη μελέτη αυτή, το 84,6% έπασχε από μεταβολικό σύνδρομο και το 90,9% από ΣΔ, όπως αυτή εκφράστηκε μέσω του ερωτηματολογίου ΠΕΦ. Η ηλικία, η διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2, η αρτηριακή πίεση και τα τριγλυκερίδια συσχετίστηκαν σημαντικά με τη ΣΔ, σε αντίθεση με το μεταβολικό σύνδρομο, τα επίπεδα της HDL-c, τον δείκτη μάζας σώματος και τη διάρκεια νόσησης από αρτηριακή υπέρταση²⁴. Στην παραπάνω μελέτη, εξετάστηκε μόνο η στυτική λειτουργία, ενώ στη δική μας μελέτη αξιολογήθηκαν όλες οι πτυχές της σεξουαλικής λειτουργίας των ανδρών ασθενών. Αντίστοιχα, σε διαφορετική μελέτη μεταξύ Κινέζων ασθενών με ΣΔτ2 όπου το 84,3% διαγνώστηκε με ΣΔ με βάση το ερωτηματολόγιο ΠΕΦ, από την περιμέτρο μέσης, την HDL, τα τριγλυκερίδια και την αρτηριακή υπέρταση, μόνο η τελευταία συσχετίστηκε με την παρουσία ΣΔ³⁹. Αντιθέτως, σε προηγούμενη μελέτη, η οποία συμπεριελάμβανε ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του παθολογικού μεταβολισμού των λιπιδίων και της ΣΔ. Η HDL συσχετίστηκε σημαντικά με τη ΣΔ, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα πέντε απολιποπρωτεϊνών (H, A4, J, E και A1), η οποία μείωση συσχετιζόταν και με τη μεγάλη ηλικία. Εκτός από τα μειωμένα επίπεδα απολιποπρωτεϊνών διαπιστώθηκαν και οξειδωτικές βλάβες, αναδεικνύοντας περαιτέρω τον ρόλο του παθολογικού μεταβολισμού των λιπιδίων στη ΣΔ⁴⁰. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας έδειξαν πως σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, όσοι πληρούσαν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια και είχαν μεγαλύτερο μεταβολικό φορτίο ήταν πιο πιθανό να εμφανίζουν ΣΔ σε σύ-

γκριση με αυτούς, που πληρούσαν τρία ή τέσσερα εκ των πέντε κριτηρίων. Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν και από παλαιότερη μελέτη, η οποία ωστόσο δεν περιοριζόταν σε ασθενείς με ΣΔτ2, όπου ο αριθμός των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου συσχετιζόταν αντίστροφα με τα αποτελέσματα του ΠΕF²¹.

Ειδικότερα, όμως, για την HDL-χοληστερόλη σε προηγούμενες εργασίες τα υψηλά επίπεδά της συσχετίστηκαν με καλύτερη στυτική λειτουργία και τα χαμηλά επίπεδά της με αγγειακή ΣΔ^{41,42}. Η HDL συμμετέχει στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς προς το ήπαρ και προς άλλα όργανα, στα οποία πραγματοποιείται στεροειδογένεση⁴³. Βέβαια, η HDL εκτός από τον ρόλο της ως «ρακοσυλλέκτη» αποτελεί σημαντικό αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτικό και αντιαποπρωτικό παράγοντα. Συγκεκριμένα, προστατεύει το ενδοθήλιο, καθώς φαίνεται ότι η HDL αναστέλλει την απόπτωση, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και έχει αντιφλεγμονώδη δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, περιορίζει τις διαδικασίες που προάγουν τη φλεγμονή στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και, τέλος, ενισχύει τη δράση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS)⁴⁴⁻⁴⁸. Η εξασθενημένη δράση της eNOS και τα χαμηλά επίπεδα NO, τα οποία τελικά προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθελίου και μειωμένη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών και των αγγείων, είναι χαρακτηριστικά της ΣΔ⁴⁹. Επιπλέον, ο ΣΔτ2 ενέχεται στην εμφάνιση ποιοτικών, ποσοτικών και κινητικών διαταραχών των λιποπρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, για την HDL έχει περιγραφεί αύξηση του καταβολισμού της, ελάττωση των επιπέδων της και αύξηση του κορεσμού της από τριγλυκερίδια, όπως επίσης και γλυκοζυλίωση των απολιποπρωτεϊνών⁵⁰. Συνολικά, καθώς η HDL προστατεύει το αγγειακό δίκτυο, μπορεί επίσης να προστατεύει τη στυτική λειτουργία και τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Το μικρό δείγμα των ασθενών, που συμμετείχαν, περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Ακόμα, καθώς η μελέτη μας είναι συγχρονική, δεν δύναται να καθοριστεί σαφής σχέση αιτίου-αιτιατού. Χρειάζονται επιπλέον προοπτικές έρευνες μεγάλης κλίμακας για να αποκαλύψουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι εμπλέκονται στη συσχέτιση της ΣΔ και της HDL, εάν υπάρχουν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εν κατακλείδι, η ΣΔ και το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με ΣΔτ2, όπως φάνηκε και από τη δική μας έρευνα. Η HDL συσχετίστηκε σημαντικά με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της ΣΔ· ωστόσο είναι αναγκαία επιπλέον δεδομένα από μεγάλες προοπτικές μελέτες, προκειμένου να εξακριβωθεί η μεταξύ τους σχέση, καθώς και για να διασαφηνιστεί εάν η βελτίωση των τιμών της HDL ενδέχεται να οδηγήσει σε υψηλότερες βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο ΠΕF για τη ΣΔ.

Σύγκρουση συμφερόντων: Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων για την εργασία αυτή για κανέναν από τους συγγραφείς.

SUMMARY

A. Katsimardou, G. Kordalis, G. Tarasidis, A. Aidinis, 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. Doulmas

The impact of metabolic syndrome components on erectile function in patients with type 2 diabetes

Arterial Hypertension 2024; 33: 17-27.

Erectile dysfunction is commonly encountered in diabetic patients and in patients with metabolic syndrome; however, only a few studies have assessed patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM) regarding their sexual function. The purpose of this study is to examine the effect of metabolic syndrome and its components on the erectile function of T2DM patients. A cross-sectional study including T2DM patients was conducted from November 2018 until November 2020. Participants were evaluated for the presence of metabolic syndrome and their sexual function was assessed using the International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire. A total of 45 consecutive male patients participated in this study. Metabolic syndrome was diagnosed in 84.4% and erectile dysfunction (ED) in 86.7% of them. Metabolic syndrome was not associated with ED or ED severity. Among metabolic syndrome components, only high-density lipoprotein cholesterol (HDL) was associated with ED ($p = 0.048$) and with the IIEF erectile function scores ($p = 0.012$). Multiple regression analyses showed that HDL was non-significantly associated with the IIEF erectile function scores. In conclusion, among T2DM patients HDL is associated with ED.

Key-words: Erectile dysfunction, sexual dysfunction, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypertension, obesity, triglycerides, HDL

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Heal* 2020; 10: 107-11.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545-602.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.
4. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736-88.
5. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009; 6: 1232-47.
6. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence – NIH Consensus Conference. *Jama* 1993; 270: 83-90.
7. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 209-16.
8. Hackett G, Kirby M, Wylie K, et al. British society for sexual medicine guidelines on the management of erectile dysfunction in men – 2017. *J Sex Med* 2018; 15: 430-57.
9. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005; 294: 2996-3002.
10. 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.
11. Ma RCW, So WY, Yang X, et al. Erectile Dysfunction Predicts Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2045-50.
12. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
13. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama* 2015; 313: 1973.
14. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
15. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. State-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med* 2019; 381: 2440-50.
16. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-2.
17. Athyros VG, Ganotakis E, Kolovou GD, et al. Assessing the treatment effect in metabolic syndrome without perceptible diabetes (ATTEMPT): a prospective-randomized study in middle aged men and women. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 647-57.
18. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic Syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-9.
19. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 321-9.
20. Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1. *Circ Res* 2017; 121: 677-94.
21. Demir T, Demir O, Kefi A, et al. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13: 385-8.
22. Weinberg AE, Eisenberg M, Patel CJ, et al. Diabetes severity, metabolic syndrome, and the risk of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 3102-9.
23. Aslan Y, Sezgin T, Tuncel A, et al. Is type 2 diabetes mellitus a cause of severe erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome? *Urology* 2009; 74: 561-4.
24. Chaudhary RK, Shamsi BH, Tan T, et al. Study of the relationship between male erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus / metabolic syndrome and its components. *J Int Med Res* 2016; 44: 735-41.
25. Wang CC, Chancellor MB, Lin JM, et al. Type 2 diabetes but not metabolic syndrome is associated with an increased risk of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men aged <45 years. *BJU Int* 2010; 105: 1136-40.
26. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
27. 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: 1293-302.
28. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-30.
29. 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.
30. Corona G, Lee DM, Forti G, et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 2010; 7: 1362-80.
31. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013; 381: 153-65.
32. 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.
33. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, et al. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res* 2010; 22: 204-9.
34. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 4343-410.

35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
36. Russell NDF, Cooper ME. 50 years forward: mechanisms of hyperglycaemia-driven diabetic complications. *Diabetologia* 2015; 58: 1708-14.
37. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017; 389: 2239-51.
38. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18: 117-24.
39. 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.
40. Belba A, Cortelazzo A, Andrea G, et al. Erectile dysfunction and diabetes: Association with the impairment of lipid metabolism and oxidative stress. *Clin Biochem* 2016; 49: 70-8.
41. Xu Z-H, Xu H-X, Jiang S, et al. Effect of high-density lipoprotein on penile erection: A cross-sectional study. *Andrologia* 2021; 53: e13979.
42. Liu G, Zhang Y, Zhang W, et al. Significance of detailed hematological parameters as markers of arteriogenic erectile dysfunction. *Andrology* 2022; 10: 1556-66.
43. Connelly MA, Williams DL. Scavenger receptor BI: a scavenger receptor with a mission to transport high density lipoprotein lipids. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 287-95.
44. Suc I, Escargueil-Blanc I, Troly M, et al. HDL and ApoA prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2158-66.
45. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 872-6.
46. Zhang Q, Yin H, Liu P, et al. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235: 1082-92.
47. Mineo C, Shaul PW. Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ Res* 2012; 111: 1079-90.
48. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, et al. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; 98: 1352-64.
49. Castela Â, Costa C. Molecular mechanisms associated with diabetic endothelial-erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 266-74.
50. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, et al. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones* 2018; 17: 61-7.


* Ο ρόλος της ανοσίας στην αρτηριακή υπέρταση

A. Μαλλιώρα¹
K. Μαστρογιάννης¹
B. Κώτσος¹

A. Λαζαρίδης¹
Π. Ανυφαντή²
E. Γκαλιαγκούση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (AY) αποτελεί παγκοσμίως μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της αλλά και του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν ακόμη και καλά ρυθμισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, υπάρχει διαχρονικά μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της υπέρτασης. Τα τελευταία χρόνια, πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή της ανοσίας, τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης, στην παθοφυσιολογία της AY και την πρόκληση της μεσολαβούμενης από την υπέρταση βλάβης οργάνων-στόχων. Πιο συγκεκριμένα, στο περιβάλλον της AY αυξάνεται υπέρμετρα η παραγωγή ενδο- ή εξωκυττάρων μορίων, τα οποία δρώντας ως σχετιζόμενα με βλάβη μοριακά πρότυπα (DAMPs) οδηγούν σε σημαντικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω είτε της άμεσης διέγερσης των κυττάρων της φυσικής ανοσίας είτε της επακόλουθης ενεργοποίησης της επίκτητης ανοσίας. Ως αποτέλεσμα, εγκαθίσταται ένα περιβάλλον χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής που οδηγεί σε πρόσθετη αγγειακή βλάβη, αυξημένη αρτηριακή πίεση και περαιτέρω απελευθέρωση DAMPs, οδηγώντας τελικά σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής και βλάβης οργάνων-στόχων.

 **Key-words:** υπέρταση, φυσική ανοσία, φλεγμονή, ουδετερόφιλα, εξωκυττάρια ουδετεροφιλικές παγίδες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (AY) αποτελεί παγκοσμίως μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας με έναν επιπολασμό που προσεγγίζει το 45%¹. Το γεγονός αυτό επισημαίνει την αναγκαιότητα της καλύτερης κατανόησης της παθογένειάς της σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί και η αντιμετώπιση αυτής. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι ακόμα και οι καλά ρυθμισμένοι υπερτασικοί ασθενείς διατρέχουν έναν σημαντικό υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο², εύρημα που υποδεικνύει ότι πιθανώς υπάρχουν άλλα παθογενετικά μονοπάτια, πλην της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα οποία δεν έχουν διερευνηθεί διεξοδικώς στο μικροπεριβάλλον της AY.

Προς αυτή την κατεύθυνση, τα τελευταία χρόνια

πολύαριθμες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμμετοχή της ανοσίας στην παθοφυσιολογία της AY και την πρόκληση της μεσολαβούμενης από την AY βλάβης οργάνων-στόχων^{2,3}.

Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από τη φυσική και από την επίκτητη ανοσία. Η φυσική ανοσία αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού και οι κύριοι μεσολαβητές της είναι τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) και τα μαστοκύτταρα, όλα εκ των οποίων δρουν άμεσα και μη ειδικά, μόλις ενεργοποιηθούν από τα παρουσιαζόμενα αντιγόνα. Αντίθετα, η επίκτητη ανοσία μεσολαβείται από τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Β' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση • Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέα Ευκαρπία • Τ.Κ. 56429, Θεσσαλονίκη • Email: eugalant@yahoo.com

οποία βασίζονται στην αναγνώριση του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, προκειμένου να προάγουν μία ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση⁴.

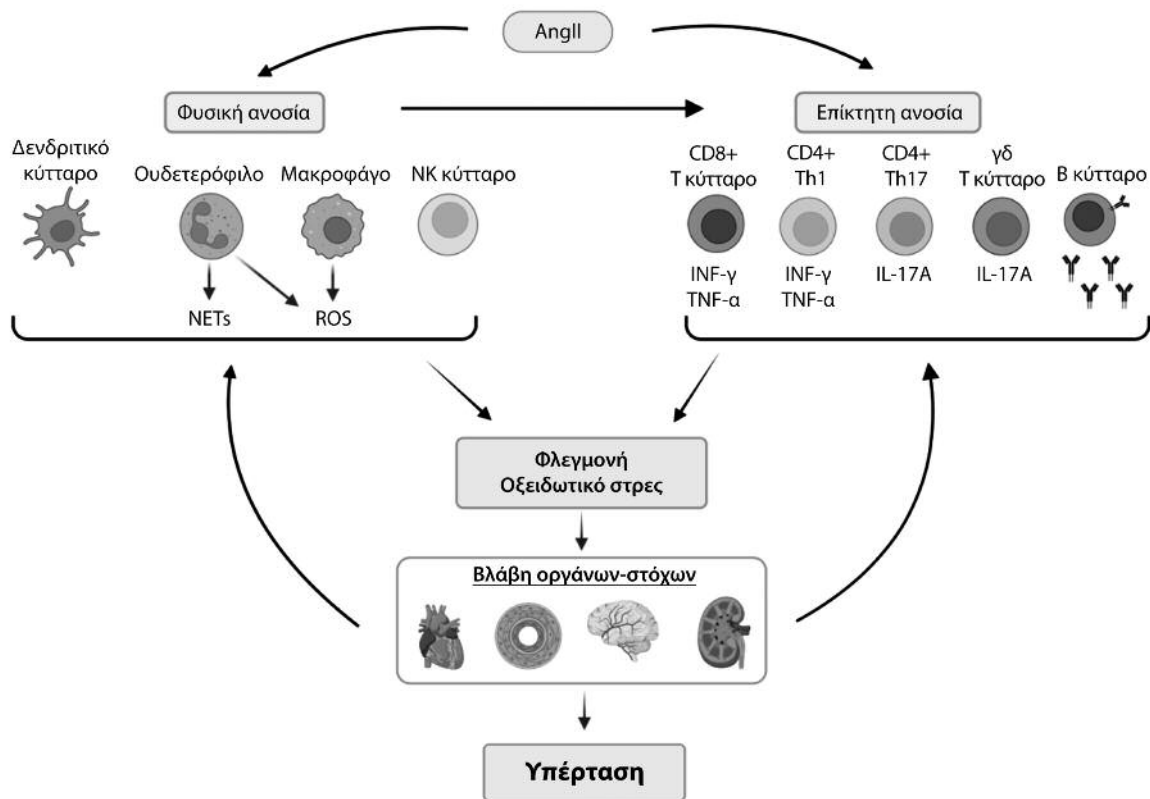
Και τα δύο συστήματα εμπλέκονται ενεργά στην παθογένεση της ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, έχει υποτεθεί ότι στο περιβάλλον της ΑΥ αυξάνεται υπέρμετρα η παραγωγή ενδο- ή εξωκυττάρων μορίων, συμπεριλαμβανομένων νουκλεϊκών οξέων, λιπαρών οξέων, πρωτεϊνών θερμοκίου σοκ και του παράγοντα υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί-1 (HMGB1), τα οποία δρουν ως σχετιζόμενα με βλάβη μοριακά πρότυπα (DAMPs)⁵. Η υπέρμετρη αυτή παραγωγή οδηγεί σε σημαντικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω δύο διακριτών οδών: i) της άμεσης διέγερσης των κυττάρων της φυσικής ανοσίας, ή ii) της επακόλουθης ενεργοποίησης της επίκτητης ανοσίας^{6,7}. Ως αποτέλεσμα, εγκαθίσταται ένα περιβάλλον χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής που οδηγεί σε πρόσθετη αγγειακή βλάβη, αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ), και περαιτέρω απελευθέρωση DAMPs, οδηγώντας τελικά σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής και βλάβης οργάνων-στόχων (Εικόνα 1)^{8,9}.

Συμμετοχή της φυσικής ανοσίας στην παθογένεση της υπέρτασης

Ο ρόλος των ουδετεροφίλων

Τα ουδετερόφιλα είναι τα πλέον πολυάριθμα κύτταρα της φυσικής ανοσίας και αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων¹⁰. Ασκούν τη δράση τους μέσω τριών κυρίως μηχανισμών, της φαγοκυττάρωσης, της αποκοκκίωσης και της απελευθέρωσης των εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών παγίδων (NETs).

Οι NETs αποτελούν εξωκυττάρους σχηματισμούς από δίκτυα χρωματίνης πάνω στα οποία βρίσκονται προσκολλημένες πρωτεΐνες προερχόμενες από τα κοκκία και το κυτταρόπλασμα των ουδετεροφίλων, όπως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η ελαστάση και οι κιτρουλλινωμένες ιστόνες (CitH3)^{11,12}. Συνιστούν έναν από τους κύριους μηχανισμούς φλεγμονής που επιστρατεύουν τα ουδετερόφιλα σε απάντηση ενός μεγάλου αριθμού ερεθισμάτων¹³. Παρά το γεγονός ότι οι NETs αποτελούν έναν κατεξοχήν προστατευτικό μηχανισμό του οργανισμού με μικροβιοκτόνο δράση¹⁴, τα τελευταία χρόνια έχει



Εικόνα 1. Ο ρόλος της ανοσίας στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης.

φάνει ότι η ενεργή υπερβολική παραγωγή NETs (NETωση) μπορεί να έχει βλαπτική επίδραση στον οργανισμό αυξάνοντας την προφλεγμονώδη απόκριση. Ως αποτέλεσμα, έχει φανεί ότι οι NETs εμπλέκονται ενεργά στην παθοφυσιολογία ποικίλων νοσημάτων με φλεγμονώδες υπόβαθρο, όπως τα αυτοάνοσα και τα καρδιαγγειακά νοσήματα^{14,15}.

Παρά το γεγονός ότι η χρόνια υποκλινική φλεγμονή αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ένας σημαντικός μηχανισμός στην παθογένεση της ΑΥ, επί του παρόντος, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ. Σε μία πειραματική μελέτη σε μοντέλο υπερτασικών ποντικών (SHRs) φάνηκε ότι τα επίπεδα των NETs στο αγγειακό τοίχωμα είναι σημαντικά αυξημένα και προάγουν τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων μέσω του μονοπατιού Akt/CDKN1b/TK1. Μάλιστα, το φαινόμενο αυτό συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένα επίπεδα συστολικής, διαστολικής και μέσης ΑΠ¹⁶. Σε μία άλλη κλινική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα NETs ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΑΥ έναντι ασθενών με ήπια ΑΥ και υγιών μαρτύρων, ενώ χαρακτηριστικά τα επίπεδά τους αυξάνουν υπό την επίδραση φλεγμονωδών κυτταροκινών. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι τα NETs των ασθενών με μέτρια προς σοβαρή υπέρταση σχετίζονται με ελάττωση του χρόνου πήξης και αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και ινώδους, καθώς και με μία σημαντική κυτταροτοξική επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προάγοντας με αυτό τον τρόπο έναν ισχυρό προθρομβωτικό φαινότυπο¹⁷. Σε μία πιο πρόσφατη δημοσίευση από τη δική μας ομάδα φάνηκε ότι οι NETs είναι σημαντικά αυξημένες σε νεοδιαγνωσθέντες, μη θεραπευόμενους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Πιο σημαντικά, φάνηκε ότι το πλάσμα των υπερτασικών ασθενών επάγει τη NETωση σε υγιή ουδετερόφιλα και ότι οι εν λόγω παραχθείσες NETs εκφράζουν ενεργό ιστικό παράγοντα (TF) με θρομβωτικό δυναμικό και σχετίζονται με την εμφάνιση ίνωσης στο τοίχωμα των αγγείων. Ακόμη, φάνηκε ότι *in vitro* η αγγειοτενσίνη II (AngII) επάγει τη NETωση σε υγιή ουδετερόφιλα. Αντίθετα, τα επίπεδα NETs είναι σημαντικά ελαττωμένα σε υπερτασικούς ασθενείς που έχουν λάβει αντιυπερτασική θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της AngII (ARBs) και το πλάσμα των εν λόγω θεραπευόμενων υπερτασικών ασθενών δεν επάγει στον ίδιο βαθμό τη NETωση και τον TF. Συμπερασματικά, στην εν λόγω μελέτη, προτάθηκε το μονοπάτι AngII-NETs-TF,

ως ένας σημαντικός καταρράκτης στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της θρομβοφλεγμονής στην ιδιοπαθή ΑΥ¹⁸.

Ο ρόλος του HMGB1

Ο HMGB1 είναι μια μη ιστονική πυρηνική πρωτεΐνη, η βασική λειτουργία της οποίας έγκειται στη διατήρηση της χρωματινικής δομής και στη ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων^{19,20}. Ωστόσο, υπό συνθήκες στρες ο HMGB1 μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και μετατρέπεται σε DAMP, με αποτέλεσμα να μετατρέπεται σε έναν ισχυρό προφλεγμονώδη παράγοντα^{20,21}. Ειδικότερα, πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα του HMGB1 διεγείρουν τους υποδοχείς τύπου Toll (TLRs), ιδιαίτερα τους TLR-2 και TLR-4, καθώς και τον υποδοχέα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, με αποτέλεσμα να εκκινούν μια ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση που χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση πολυάριθμων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Μάλιστα, ένας ισχυρός μηχανισμός που έχει φανεί ότι ενεργοποιείται από την αλληλεπίδραση του HMGB1 με τους TLRs και συμβάλλει στη φλεγμονώδη απάντηση είναι η παραγωγή NETs. Σε ένα πειραματικό μοντέλο ΑΥ και πιο συγκεκριμένα επαγόμενης από την AngII φλεγμονής σε σωληναριο-επιθηλιακά κύτταρα ποντικών, φάνηκε ότι η AngII αυξάνει τη σύνθεση HMGB1, TLR-4 και προφλεγμονωδών κυτταροκινών [παράγον νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και ιντερλευκίνη-1β (IL-1β)], όπως αυτή εκφράστηκε με την αύξηση της παραγωγής των αντίστοιχων επιπέδων mRNA, ενώ η αναστολή του υποδοχέα της AngII με λοσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγραφής και μετάφρασης των συγκεκριμένων μορίων. Επίσης, η χορήγηση TLR-4 siRNA ή αντι-HMGB1 πριν την έκθεση στην AngII ελάττωσε τη διαμεσολαβούμενη από την AngII φλεγμονή²². Τέλος, σε μία κλινική μελέτη διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα του HMGB1 είναι αυξημένα σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα, ενώ ελαττώνονται μετά από τη χορήγηση ARBs²³. Ωστόσο, επί του παρόντος, απουσιάζουν περαιτέρω κλινικά δεδομένα για τον ακριβή ρόλο που κατέχει ο HMGB1 στην παθογένεια της υπέρτασης.

Ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων

Τα δενδριτικά κύτταρα είναι εξειδικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και λειτουργούν ως

γέφυρα μεταξύ της φυσικής και επίκτητης ανοσίας, ενεργοποιώντας τα Τ λεμφοκύτταρα και τη ρύθμιση των φλεγμονωδών αποκρίσεων²⁴. Αρκετά πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει τη σημασία των δενδριτικών κυττάρων στην εμφάνιση ΑΥ ως απάντηση στην παραγωγή AngII. Επιπρόσθετα, έχουν ανιχνευθεί πολλαπλοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα δενδριτικά κύτταρα επηρεάζουν την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και κατ' επέκταση την εμφάνιση ΑΥ²⁵⁻²⁷. Αξιοσημείωτα, σε μοντέλα ποντικών έχει φανεί ότι το αλάτι εισέρχεται στα δενδριτικά κύτταρα μέσω διαύλων ευαίσθητων στην αμιλοριδία και προάγει την ενεργοποίησή τους, προκαλώντας την παραγωγή ελεύθερων τοξικών ριζών και προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Όταν τα ενεργοποιημένα αυτά δενδριτικά κύτταρα μεταφέρονται σε υγιή ποντίκια, τότε, υπό την επίδραση της AngII, ενεργοποιούν Τ λεμφοκύτταρα και τα ωθούν προς την παραγωγή IL-17A, ιντερφερόνης-γ (INF-γ) και TNF-α, φαινόμενα που συνδέονται με αύξηση της συστολικής, διαστολικής και μέσης ΑΠ²⁸. Επίσης, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο υποδοχέας τύπου 1 της AngII (AT1R) φαίνεται να επηρεάζει τη διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων. Μάλιστα, η διαγραφή του AT1R οδηγεί σε δενδριτικά κύτταρα με χαμηλότερα επίπεδα παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών, υποδηλώνοντας μια κρίσιμη αλληλεπίδραση μεταξύ των δενδριτικών κυττάρων και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης²⁹.

Ο ρόλος των μονοκυττάρων – μακροφάγων

Τα μονοκύτταρα είναι εξειδικευμένα κύτταρα που διευκολύνουν τη φαγοκυττάρωση ενδοκυττάρων βακτηρίων και μορίων προερχόμενων από τον ξενιστή, παράγοντας προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και προάγοντας τη στρατολόγηση λοιπών ανοσιακών κυττάρων³⁰. Τα μονοκύτταρα καθώς εισέρχονται στους ιστούς διαφοροποιούνται σε μακροφάγα ασκώντας περαιτέρω φλεγμονώδη δράση³¹. Ο κρίσιμος ρόλος των μακροφάγων στην ΑΥ έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα μεταφοράς σπληνικών κυττάρων από υπέρτασικούς σε νορμοτασικούς ποντικούς όπου παρατηρείται διήθηση των αρτηριακών τοιχωμάτων από μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα πάχυνση του έσω χιτώνα, στένωση του αγγειακού αυλού, αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και τελικά εμφάνιση ΑΥ³². Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τα μακροφάγα προάγουν την παραγωγή της 12/15-λιποξυγενάσης, ενός ενζύμου που ενισχύει την αγγειοσυσπαστική δράση της AngII κι επομένως συμβάλλει στην εμφάνιση επαγόμενης

από την AngII υπέρτασης³³. Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι ποντικοί με συγγενή έλλειψη του παράγοντα διέγερσης των αποικιών μακροφάγων κι επομένως σημαντικά ελαττωμένους πληθυσμούς μονοκυττάρων και μακροφάγων παρουσιάζουν σε μικρότερο βαθμό ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή αναδιαμόρφωση, μειωμένη σύσπαση των αγγείων ως απάντηση στην AngII ή τη χορήγηση άλατος καθώς και περιορισμένη αύξηση της ΑΠ³⁴.

Συμμετοχή της επίκτητης ανοσίας στην παθογένεση της υπέρτασης

Ο ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων

Πληθώρα πειραματικών και κλινικών δεδομένων τα τελευταία χρόνια έχει αναδείξει τον ρόλο της επίκτητης ανοσίας, μέσω τόσο των Τ όσο και των Β λεμφοκυττάρων, στην παθογένεση και τη συντήρηση της ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί πως τα Τ λεμφοκύτταρα (CD4⁺, CD8⁺, γδΤ), ενεργοποιούνται ως απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα, μεταξύ των οποίων κυρίαρχο ρόλο κατέχει η AngII, αλλά και απευθείας από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας με αποτέλεσμα να μεταναστεύουν και να διηθούν τα όργανα-στόχους. Ταυτόχρονα, τα Τ λεμφοκύτταρα εκφράζουν έναν ισχυρό προ-φλεγμονώδη φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή πολυάριθμων κυτταροκινών. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επάγουν ισχυρά το οξειδωτικό στρες, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και κατ' επέκταση αγγειακής βλάβης^{6,35}. Μεταξύ των κυτταροκινών που κατέχουν ενεργό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης είναι οι IL-17A και IL-6, η INF-γ και ο TNF-α⁵.

Η IL-17A αποτελεί από τις πιο πρώιμα και καλά αναγνωρισμένες κυτταροκίνες που παράγεται κυρίως από τα CD4⁺ (Th17) κύτταρα και κατέχει μείζονα ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης μέσω της πρόκλησης αγγειακής δυσλειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί πειραματικά ότι η IL-17A προκαλεί σημαντική ελάττωση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής κι εμφάνιση υπέρτασης μέσω ενεργοποίησης του συστήματος της RhoA/Rho-kinase³⁶. Ταυτόχρονα, η έλλειψη της IL-17A προστατεύει έναντι αύξησης της ΑΠ και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε πειραματικά μοντέλα ποντικών στους οποίους εγχύθηκε AngII, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η αγγειακή λειτουργία³⁷. Παρομοίως, η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της IL-17A ή του υποδοχέα της έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ΑΠ και τη μείωση της

αγγειακής και νεφρικής φλεγμονής³⁸, φαινόμενα που έχουν καταστήσει την IL-17A έναν ελκυστικό θεραπευτικό στόχο στην αντιμετώπιση της υπέρτασης. Τέλος, κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα IL-17A τόσο σε υπέρτατικούς όσο και ασθενείς με προ-υπέρταση^{39,40}.

Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη με σημαντικές φλεγμονώδεις δράσεις, η οποία εμπλέκεται στην παθογένεση της ΑΥ μέσω ποικίλων μηχανισμών. Ένας από αυτούς, φαίνεται να είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, καθώς πολυάριθμα δεδομένα επιβεβαιώνουν την αύξηση των επιπέδων της IL-6 και τη συμμετοχή της σε μοντέλα επαγόμενης από την AngII υπέρτασης, ενώ ταυτόχρονα η λειτουργική απώλεια της IL-6 συνοδεύεται από άμβλυνση ή και εξαφάνιση της υπέρτασης απάντησης^{41,42}. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί πως η διαγραφή του γονιδίου της IL-6 μπορεί να αποτρέψει τη δραστηριότητα της οδού JAK2/ STAT3, οδηγώντας σε σημαντικά ελαττωμένη ΑΠ⁴³. Επιπρόσθετα, σε κλινικό επίπεδο, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας IL-6 έχουν συσχετιστεί θετικά με την ΑΠ⁴⁴ και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV)⁴⁵. Τέλος, έχει υποστηριχθεί ότι η υπομεθυλίωση του υποδοχέα του γονιδίου της IL-6 συνδέεται στενά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ιδιοπαθούς ΑΥ⁴⁶.

Μια ακόμη προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ μέσω ανοσοεπαγόμενων αποκρίσεων είναι η IFN- γ ⁴⁷. Χαρακτηριστικά, πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η IFN- γ προκαλεί αύξηση της ΑΠ ως απάντηση στην έγχυση AngII⁴⁸. Πιο συγκεκριμένα, σε μία πρόσφατη μελέτη επαγόμενης από την AngII υπέρτασης φάνηκε ότι η δράση της IFN- γ συνδέεται με αυξημένη κατακράτηση νατρίου από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και προοδευτική αύξηση της ΑΠ⁴⁹, ενώ αντίθετα η απουσία IFN- γ συνοδεύεται από ηπιότερη αύξηση της ΑΠ⁵⁰. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η υπερέκφραση του υποδοχέα αλατοκορτικοειδών των T λεμφοκυττάρων αυξάνει σημαντικά την παραγωγή IFN- γ , γεγονός που συνδέεται με την άνοδο της ΑΠ, ανάπτυξη υπέρτασης και εγκατάσταση βλάβης οργάνων-στόχων⁵¹.

Ο TNF- α αποτελεί μείζονα προφλεγμονώδη κυτταροκίνη τα επίπεδα της οποίας έχουν βρεθεί αυξημένα σε υπέρτατικούς ασθενείς⁵², ωστόσο η συμμετοχή του στην παθογένεση της ΑΥ δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έγχυση TNF- α σε νορμοτασικούς ποντικούς ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και οδηγεί σε μεσολαβούμενη από την AngII αύξη-

ση της ΑΠ, φαινόμενα τα οποία εξαφανίζονται με την απουσία του TNF- α ⁵³⁻⁵⁵. Τέλος, έχει φανεί ότι η χορήγηση αντισωμάτων έναντι του TNF- α προλαμβάνει την εμφάνιση υπέρτασης ή οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της ΑΠ μέχρι τα νορμοτασικά επίπεδα⁵⁵.

Ο ρόλος των B λεμφοκυττάρων

Τα B λεμφοκύτταρα κατέχουν κριτικό ρόλο στην επίκτητη ανοσία δεδομένης της ικανότητάς τους να ανιχνεύουν τα αντιγόνα και να παράγουν αντισώματα. Δεδομένα τόσο από πειραματικές όσο και από κλινικές μελέτες καταδεικνύουν τη συμμετοχή τους στην παθογένεση της ΑΥ. Πιο αναλυτικά, σε πειραματικά μοντέλα επαγόμενης από την AngII υπέρτασης, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του αριθμού των B λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων, γεγονός που συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή των κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων και σημαντική συσσώρευση αυτών στο τοίχωμα της αορτής. Ταυτόχρονα, σε μοντέλα ποντικών νοκ-άουτ με απουσία του υποδοχέα ενεργοποίησης των B λεμφοκυττάρων (BAFF-R/-) και ουσιαστικά ελάττωση των ώριμων B λεμφοκυττάρων, δεν διαπιστώνεται αύξηση της IgG. Το γεγονός αυτό συνοδεύεται από ελάττωση της ίνωσης, της αρτηριακής σκληρίας, της αγγειοσπαστικής απάντησης στην AngII και κατ'επέκταση πτώση της ΑΠ, φαινόμενα τα οποία αντιστρέφονται με τη μεταφορά B ενεργών λεμφοκυττάρων^{56,57}. Παρομοίως, σε γενετικά μοντέλα έλλειψης B λεμφοκυττάρων παρατηρείται σημαντική ελάττωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ⁵⁸. Σε κλινικό επίπεδο, εκτός των αυξημένων επιπέδων ανοσοσφαιρινών που έχουν διαπιστωθεί σε υπέρτατικούς ασθενείς ήδη από τη δεκαετία του 1970, έχει παρατηρηθεί πως η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (rituximab, bortezomib) που στοχεύει στην ελάττωση των B λεμφοκυττάρων και των πλασματοκυττάρων, συνοδεύεται από μειωμένη ιστική λεμφοκυτταρική διήθηση και σημαντική ελάττωση της επαγόμενης από την AngII υπέρτασης⁵⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρ'όλο που η αιτιολογία της ΑΥ είναι πολυπαράγοντική και πολύπλοκη, η χρόνια υποκλινική φλεγμονή, που προκαλείται και διατηρείται από την υπέρμετρη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, έχει αναδειχθεί ως ένας νέος βασικός παράγοντας στην παθογένεση της νόσου. Τόσο η φυσική όσο και η επίκτητη ανοσία εμπλέκονται ενεργά στα παθογενετικά μονοπάτια της ΑΥ. Λαμ-

βάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην ΑΥ αλλά και στη βλάβη οργάνων-στόχων, πιθανώς η στοχευμένη καταστολή της ενεργοποιημένης ανοσιακής απάντησης σε διάφορα στάδια να αποτελέσει μελλοντικά μία σημαντική θεραπευτική επιλογή. Νέες μελέτες απαιτούνται, στο πλαίσιο της ιατρικής ακρίβειας στη θεραπεία της ΑΥ και των λοιπών καρδιαγγειακών νοσημάτων, προκειμένου να διερευνηθεί εις βάθος ο ρόλος της εξειδικευμένης ανοσοκαταστολής.

SUMMARY

A. Malliora, A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, P. Anyfanti, V. Kotsis, E. Gkaliagkousi

The role of immunity in arterial hypertension

Arterial Hypertension 2024; 33: 28-35.

Arterial hypertension is worldwide a major factor of cardiovascular morbidity and mortality. Given its high prevalence and the residual cardiovascular risk that even well-controlled hypertensive patients experience, there has been a great research interest over the years in investigating the complicated pathophysiology of hypertension. Recently, numerous studies have highlighted the involvement of immunity, both innate and adaptive, in the pathophysiology of hypertension and the induction of hypertension-mediated organ damage. More specifically, in the environment of hypertension, the production of intra- or extracellular molecules increases excessively. These molecules act as damage-associated molecular patterns (DAMPs), leading to significant inflammatory responses through either the direct stimulation of the cells of the innate immunity or the subsequent activation of adaptive immunity. As a result, an environment of chronic subclinical inflammation is established that leads to additional vascular damage, increased blood pressure, and further release of DAMPs, resulting to a vicious cycle of inflammation and HMOD.

Key-words: hypertension, innate immunity, inflammation, neutrophils, neutrophil extracellular traps

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398(10304): 957-80.
- Mancia G, Kreutz 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 1;41(12): 1874-2071.
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27(11): 1327-37.
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018; 14(S2): 49.
- Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(3): 21.
- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215(2): 719-9.
- Idris-Khodja N, Mian MOR, Paradis P, Schiffrin EL. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *Eur Heart J* 2014; 35(19): 1238-44.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(8): 517-32.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circ Res.* 2015; 116(6): 1022-33.
- Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol* 2018; 9.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science (80-)* 2004; 303(5663): 1532-5.
- Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2010; 191(3): 677-91.
- Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood* 2019; 133(20): 2178-85.
- Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol.* Published online 2020: 1-18.
- Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res* 2020; 126: 1228-41.
- Fang X, Ma L, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular traps accelerate vascular smooth muscle cell proliferation via Akt/CDKN1b/TK1 accompanying with the occurrence of hypertension. *J Hypertens* 2022; 40(10): 2045-57.
- Li J, Tong D, Song B, et al. Inflammatory cytokines induce neutrophil extracellular traps interaction with activated platelets and endothelial cells exacerbate coagulation in moderate and severe essential hypertension. *J Hypertens* 2022; 40(11): 2219-29.
- Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension. *JCI Insight* 2021; 6(18).
- Yang H, Wang H, Chavan SS, Andersson U. High mobility group box protein 1 (HMGB1): The prototypical endogenous danger molecule. *Mol Med* 2015; 21: S6-S12.
- Wahid A, Chen W, Wang X, Tang X. High-mobility group box 1 serves as an inflammation driver of cardiovascular

- disease. *Biomed Pharmacother* 2021; 139: 111555.
21. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med* 2022; 54(2): 91-102.
 22. Nair AR, Ebenezer PJ, Saini Y, Francis J. Angiotensin II-induced hypertensive renal inflammation is mediated through HMGB1-TLR4 signaling in rat tubulo-epithelial cells. *Exp Cell Res* 2015; 335(2): 238-47.
 23. Li FJ, Zhang CL, Luo XJ, Peng J, Yang TL. Involvement of the MiR-181b-5p/HMGB1 pathway in ang II-induced phenotypic transformation of smooth muscle cells in hypertension. *Aging Dis* 2019; 10(2): 231-48.
 24. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018; 154(1): 3-20.
 25. Hevia D, Araos P, Prado C, et al. Myeloid CD11c + Antigen-Presenting Cells Ablation Prevents Hypertension in Response to Angiotensin II Plus High-Salt Diet. *Hypertension* 2018; 71(4): 709-18.
 26. Lu X, Rudemiller NP, Privratsky JR, et al. Classical Dendritic Cells Mediate Hypertension by Promoting Renal Oxidative Stress and Fluid Retention. *Hypertension* 2020; 75(1): 131-8.
 27. Zhang RM, McNerney KP, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Immunity and Hypertension. *Acta Physiol* 2021; 231(1).
 28. Barbaro NR, Foss JD, Kryshlta DO, et al. Dendritic Cell Amiloride-Sensitive Channels Mediate Sodium-Induced Inflammation and Hypertension. *Cell Rep* 2017; 21(4): 1009-20.
 29. Nahmod K, Gentilini C, Vermeulen M, et al. Impaired Function of Dendritic Cells Deficient in Angiotensin II Type 1 Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334(3): 854-62.
 30. Serbina NV., Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-Mediated Defense Against Microbial Pathogens. *Annu Rev Immunol* 2008; 26(1): 421-52.
 31. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity *Cell* 2006; 124(4): 783-801.
 32. Olsen F. Transfer of arterial hypertension by splenic cells from DOCA-salt hypertensive and renal hypertensive rats to normotensive recipients. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect C Immunol* 1980; 88C(1-6): 1-6.
 33. Kriska T, Herrnreiter A, Pfister SL, Adebesein A, Falck JR, Campbell WB. Macrophage 12(S)-HETE Enhances Angiotensin II-Induced Contraction by a BLT2 (Leukotriene B 4 Type-2 Receptor) and TP (Thromboxane Receptor)-Mediated Mechanism in Murine Arteries. *Hypertension* 2022; 79(1): 104-14.
 34. Ko EA, Amiri F, Pandey NR, et al. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Circ Physiol* 2007; 292(4): H1789-H1795.
 35. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(9): 68.
 36. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res* 2013; 97(4): 696-704.
 37. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 Promotes Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction. *Hypertension* 2010; 55(2): 500-7.
 38. Saleh MA, Norlander AE, Madhur MS. Inhibition of Interleukin-17A, But Not Interleukin-17F, Signaling Lowers Blood Pressure, and Reduces End-Organ Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertension. *JACC Basic to Transl Sci* 2016; 1(7): 606-16.
 39. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, et al. Activation of Human T Cells in Hypertension. *Hypertension* 2016; 68(1): 123-32.
 40. Yao W, Sun Y, Wang X, Niu K. Elevated Serum Level of Interleukin 17 in a Population With Prehypertension. *J Clin Hypertens* 2015; 17(10): 770-4.
 41. Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin 6 Underlies Angiotensin II-Induced Hypertension and Chronic Renal Damage. *Hypertension* 2012; 59(1): 136-44.
 42. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Circ Physiol* 2006; 290(3): H935-H940.
 43. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battad JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Physiol* 2016; 311(3): F555-F561.
 44. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood Pressure and Inflammation in Apparently Healthy Men. *Hypertension* 2001; 38(3): 399-403.
 45. Mahmud A, Feely J. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension. *Hypertension* 2005; 46(5): 1118-22.
 46. Mao S, Sun J, Gu T, Zhu F, Yin F, Zhang L. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. *J Hum Hypertens* 2017; 31(8): 530-6.
 47. Benson LN, Liu Y, Deck K, Mora C, Mu S. IFN- γ Contributes to the Immune Mechanisms of Hypertension. *Kidney360* 2022; 3(12): 2164-73.
 48. Saleh MA, McMaster WG, Wu J, et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J Clin Invest* 2015; 125(3): 1189-202.
 49. Benson LN, Liu Y, Wang X, et al. The IFN γ -PDL1 Pathway Enhances CD8T-DCT Interaction to Promote Hypertension. *Circ Res* 2022; 130(10): 1550-64.
 50. Kamat N V., Thabet SR, Xiao L, et al. Renal Transporter Activation During Angiotensin-II Hypertension is Blunted in Interferon- γ $-/-$ and Interleukin-17A $-/-$ Mice. *Hypertension* 2015; 65(3): 569-76.
 51. Sun X-N, Li C, Liu Y, et al. T-Cell Mineralocorticoid Receptor Controls Blood Pressure by Regulating Interferon-Gamma. *Circ Res* 2017; 120(10): 1584-97.
 52. Puzkarska A, Niklas A, Głuszek J, Lipski D, Niklas K. The concentration of tumor necrosis factor in the blood serum and in the urine and selected early organ damages in patients with primary systemic arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(22): e15773.
 53. Sriramula S, Haque M, Majid DSA, Francis J. Involvement of Tumor Necrosis Factor- α in Angiotensin II-Mediated Effects on Salt Appetite, Hypertension, and Cardiac Hypertrophy. *Hypertension* 2008; 51(5): 1345-51.
 54. Huang B, Cheng Y, Usa K, et al. Renal Tumor Necrosis Factor α Contributes to Hypertension in Dahl Salt-Sen-

- sitive Rats. *Sci Rep* 2016; 6(1): 21960.
55. Korim WS, Elsaafien K, Bassar JR, Setiadi A, May CN, Yao ST. In renovascular hypertension, TNF- α type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc Res* 2019; 115(6): 1092-101.
56. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, et al. Obligatory Role for B Cells in the Development of Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Hypertension* 2015; 66(5): 1023-33.
57. Taylor EB, Barati MT, Powell DW, Turbeville HR, Ryan MJ. Plasma Cell Depletion Attenuates Hypertension in an Experimental Model of Autoimmune Disease. *Hypertension* 2018; 71(4): 719-28.
58. Dingwell LS, Shikatani EA, Besla R, et al. B-Cell Deficiency Lowers Blood Pressure in Mice. *Hypertension* 2019; 73(3): 561-70.



Αντιμετώπιση υπέρτασης 2023: Τι νεότερο στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης;

Κώστας Γ. Θωμόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα νεότερα δεδομένα στις οδηγίες του 2023 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης αφορούν στην 1) καλύτερη οριοθέτηση των στόχων της αρτηριακής πίεσης υπό θεραπεία ανά ηλικιακή ομάδα, 2) μεγαλύτερη βαρύτητα εφαρμογής των υγειονομιακών μέτρων από όλους, 3) αναβάθμιση του ρόλου των β-αποκλειστών στη θεραπευτική φάρετρα, 4) εμπειριστωμένη βάση ενδείξεων διαχείριση της υπέρτασης σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως αυτοί με ανθεκτική υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, και 5) διατύπωση ένδειξης IIB για τη συμπαθητική νεφρική απονεύρωση.

Key-words: κατευθυντήριες οδηγίες, υπέρταση, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, στόχοι αρτηριακής πίεσης, πρωτογενής πρόληψη, δευτερογενής πρόληψη

Κάθε φορά που παρουσιάζονται νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης υπάρχει έντονο ενδιαφέρον από την ιατρική κοινότητα. Το ενδιαφέρον απορρέει από τη θεματολογία των οδηγιών που αφορά σε 1) έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου που συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, 2) ένα μεγάλο μέρος των ιατρών που αντιμετωπίζουν σε καθημερινή βάση την υπέρταση και 3) ένα σημαντικό τμήμα του γενικού πληθυσμού που είναι φορέας αυτού του παράγοντα κινδύνου.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν ιστορικά έναν ελιγκρινή (όχι πάντα) συμβιβασμό ανάμεσα στους συγγραφείς και ο στόχος είναι η αποτύπωση των ενδείξεων με βάση τις κλινικές μελέτες και την προσωπική εμπειρική γνώση των συγγραφέων. Οι συγγραφείς των οδηγιών, ετεροκαθοριζόμενοι, θεωρούνται ιατροί με ειδική γνώση (κλινική ή/και ερευνητική) στην υπέρταση. Στις οδηγίες του 2023, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας δεν έλαβε μέρος, όπως παραδοσιακά έκανε από το 2003 μέχρι το 2018, γιατί δεν ευδοχώθηκε προκαταρκτική συμφωνία ανάμεσα στους εκπροσώπους της και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης. Έτσι λοιπόν, η Ευρω-

παϊκή Εταιρεία Υπέρτασης από μόνη της ανέλαβε να φέρει σε πέρας το όλο εγχείρημα συγγραφής και έκδοσης των νέων οδηγιών.

Σε σχέση με προηγούμενες εκδόσεις των οδηγιών υπέρτασης, η παρούσα έκδοση έχει επιπρόσθετα χαρακτηριστικά. Οι συγγραφείς είναι σαφώς περισσότεροι σε σχέση με τις παλαιότερες εκδόσεις και όλα τα εδάφια των οδηγιών παραθέτουν πιο αναλυτική και λεπτομερή συζήτηση που στοιχειοθετεί τις προτεινόμενες συστάσεις. Επίσης, η βαθμίδα ένδειξης έγινε πιο απλή και δεν υπάρχει διαβάθμιση της ένδειξης II σε a ή b. Για να αποδοθεί επίπεδο τεκμηρίωσης A, βασική προϋπόθεση είναι ότι οι ενδείξεις οφείλουν να προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες ή μετα-αναλύσεις με σκληρά καταληκτικά σημεία. Για παράδειγμα, αν και υπάρχουν πολλές μελέτες που στηρίζουν την αποτελεσματικότητα της νεφρικής απονεύρωσης στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, εντούτοις δεν υπάρχει μελέτη με σκληρά καταληκτικά σημεία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι συστάσεις για τη νεφρική απονεύρωση να έχουν μέγιστο επίπεδο τεκμηρίωσης το B.

Δεν αλλάζει κάτι σχετικά με τη μέτρηση της αρ-

τηριακής πίεσης, αλλά γίνεται περισσότερο αναλυτική συζήτηση για τη σωστή μέτρησή της τόσο στο ιατρείο όσο και στο σπίτι. Οι μετρήσεις εκτός ιατρείου διατηρούν τον ίδιο χαρακτήρα που είχαν και στις προηγούμενες οδηγίες του 2018. Στο εδάφιο του υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου δίνεται μεγάλη σημασία και πραγματικά αποτελεί απαράβατο βήμα που πρέπει κάποιος ιατρός να ακολουθεί όταν θέλει να διαχειριστεί την υπέρταση διαφορετικών ασθενών. Σε γενικές γραμμές, η διαχείριση της υπέρτασης βασίζεται στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε σχέση με τη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης πρωτεύοντα ρόλο έχουν οι υγιεινο-διαιτητικές παρεμβάσεις που θα πρέπει να εφαρμόζονται *απαρέγκλιτα* σε όλους τους ασθενείς με υπέρταση και σε αυτούς σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης (π.χ. υπέρταση της λευκής μπλούζας ή συγκεκαλυμμένη υπέρταση). Επίσης, δεδομένης της μεγάλης αξίας του καρδιαγγειακού κινδύνου, οι νέες οδηγίες υποστηρίζουν ότι το σύνολο των παραγόντων κινδύνου (π.χ. υπερχοληστερολαιμία, διαβήτης) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά πέραν της υπέρτασης.

Σχετικά με τα φάρμακα, η θεραπεία αρχίζει άμεσα στους χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς με αρτηριακή πίεση $> 150/95$ mmHg, ενώ σε υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο η έναρξη αγωγής σηματοδοτείται σε τιμές $> 140/90$ mmHg. Ο στόχος της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να είναι $< 140/80$ mmHg, ενώ πολλοί ασθενείς μπορούν να θεραπεύονται με στόχο το $< 130/80$ mmHg με προϋπόθεση ότι δεν ανακύπτουν παρενέργειες που σχετίζονται με την πιο επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η στοχοθέτηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε περισσότερο ή λιγότερο επιθετικό στόχο εξαρτάται από το πόσο ευάλωτος (συνολικά) είναι ο ασθενής και όχι τόσο από την ηλικία. Η μεγαλύτερη ηλικία σαφέστατα θα μπορούσε να «είναι ικανοποιημένη», άρα σχετικά ασφαλής, με τους πιο συντηρητικούς στόχους μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι οδηγίες αποτυπώνουν με σαφήνεια ότι δεν θα πρέπει να στοχεύουμε σε μείωση της συστολικής ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω του 120 ή 70 mmHg, αντίστοιχα. Για πρώτη φορά όμως περιγράφεται ότι αν η αρτηριακή πίεση **ακούσια** μειωθεί σε επίπεδα $< 120/70$ mmHg, χωρίς να υπάρχουν συμπτώματα παρενεργειών, τότε δεν κάνουμε προσπάθεια μείωσης των φαρμάκων που έχουμε χορηγήσει.

Μια επιπρόσθετη σημαντική σύσταση των νέων οδηγιών είναι ότι σε ηλικιωμένους με μεμονωμένη συστολική υπέρταση ο στόχος μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να είναι περαιτέρω πιο συντηρητικός. Εφόσον, έχουμε επιτύχει μείωση της συστολικής < 150 mmHg δεν έχουμε λόγο (με βάση τις ενδείξεις) να στοχεύουμε σε περισσότερο μειωμένες τιμές. Βέβαια, εφόσον η κλινική κατάσταση του εξεταζόμενου είναι πολύ καλή θα μπορούσε να επιχειρηθεί περαιτέρω μείωση δεδομένου ότι οι μειώσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθεστώς μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, αναμένεται να είναι χαμηλές.

Στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης με τις 4 διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια ουσιαστική διαφοροποίηση. Οι β-αποκλειστές εδραιώνουν όμως έναν σημαντικό ρόλο ως πρώτης επιλογής φάρμακο στην αντιμετώπιση της υπέρτασης (υπό προϋποθέσεις). Η έναρξη της θεραπείας γίνεται με 2 φάρμακα στους περισσότερους υπερτασικούς και η όλη λογική χορήγησης των φαρμάκων δεν αλλάζει σε σχέση με την προηγούμενη έκδοση των οδηγιών. Η μόνη αλλαγή είναι ότι αυτή τη φορά, υπάρχει μια αναβαθμισμένη σύσταση της αύξησης της έντασης του διπλού συνδυασμού στις μέγιστες δόσεις πριν γίνει μετάβαση στον τριπλό συνδυασμό. Βέβαια, αυτή η σύσταση, όπως και όλες οι συστάσεις των οδηγιών θα πρέπει να περνούν από την εμπειρική αξιολόγηση κάθε γιατρού ξεχωριστά. Άλλωστε, οι οδηγίες επισημαίνουν με μεγάλη σαφήνεια, ότι ο κάθε γιατρός ξεχωριστά με βάση το κλινικό του κριτήριο και τον ασθενή που έχει απέναντί του, μπορεί να αποφασίσει εάν μια σύσταση θα είναι ευεργετική ή/και ασφαλής για κάποιον ασθενή και εάν η ίδια σύσταση θα είναι αναποτελεσματική ή/και επιβλαβής για κάποιον άλλο.

Οι νέες οδηγίες επισημαίνουν ότι η υπέρταση θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί **και** με τη βοήθεια επεμβατικής θεραπείας (νεφρική απονεύρωση). Δίνεται λοιπόν το πλαίσιο της εφαρμογής της συμπαθητικής απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών κυρίως σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση (αλλά όχι μόνο σε αυτούς). Αν και η ένδειξη αυτή είναι επιστημονικά έγκυρη (IIb), εντούτοις θα χρειαστούν κάποια λίγα ή περισσότερα χρόνια για την εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

Στο μακροσκελές κείμενο των οδηγιών περιλαμβάνονται επίσης πιο ειδικές συστάσεις για την υπέρταση 1) στην κύηση, 2) στα παιδιά και 3) σε ασθενείς με νεοπλασίες. Τέλος, διαφοροποιήσεις σε σχέ-

ση με τις προηγούμενες οδηγίες αφορούν στην αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια νεφρική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή ή στεφανιαίο νόσο.

Κάποια Συμπεράσματα

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης το 2023, παραμένει μια πολύ δύσκολη τέχνη, ανεξάρτητα από την έκδοση νέων οδηγιών. Μην ξεχνάμε ότι όλοι μας, τάχα, προσπαθούμε να θεραπεύσουμε και στο τέλος οι περισσότεροι εξεταζόμενοί μας παραμένουν αθεράπευτοι.

Οι νέες οδηγίες βοηθούν τους «τεχνίτες και λιγότερο τεχνίτες ιατρούς» να εφαρμόζουν την εμπειρική τους γνώση για να επιτυγχάνουν τη βέλτιστη ρύθμιση της υπέρτασης με τιμές μείωσης της αρτηριακής πίεσης μέσα στους κλινικά αποδεκτούς στόχους, χωρίς παρενέργειες. Οι υπέρτασικοί, είναι ετερογενής ομάδα εξεταζόμενων και ο καθένας από αυτούς έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που καθορίζουν τις κλινικές αποφάσεις. Το νέο κείμενο των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης είναι τουλάχιστον αποδεκτό για την εκπαίδευση των ιατρών που αντιμετωπίζουν ασθενείς με υπέρταση και ενδεχομένως να είναι κλινικά χρήσιμο.

SUMMARY

Costas Thomopoulos

Hypertension management in 2023: What is new in the European Society of Hypertension guidelines

Arterial Hypertension 2024; 33: 36-38.

The 2023 European Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension include new items related to 1) a better description of blood pressure targets under antihypertensive treatment by age group, 2) lifestyle changes, 3) the new role of beta blockers in hypertension algorithms, 4) new evidence for special groups of patients such as those with resistant hypertension, chronic kidney disease or heart failure, and 5) renal sympathetic denervation.

Key-words: guidelines; hypertension; blood pressure measurement; blood pressure targets; primary prevention; secondary prevention

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.

Η επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση και τους άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες

A. Κατσιμάρδου^{1,2}
P. Καλαϊτζίδης³

M. Δούμας²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT2) πέραν της τεκμηριωμένης αντιδιαβητικής και καρδιονεφροπροστατευτικής τους δράσης ασκούν και άλλες πλειοτροπικές δράσεις στην αρτηριακή πίεση, στο σωματικό βάρος και στα λιπίδια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης ποικίλλει αναλόγως του υποκείμενου νοσήματος, το σωματικό βάρος ελαττώνεται κατά περίπου 1-2 kg, ενώ αναφορικά με τα λιπίδια, παρατηρείται ελάττωση στα τριγλυκερίδια και αύξηση στις τιμές της ολικής χοληστερόλης και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υψηλής πυκνότητας (HDL), αν και οι παρατηρούμενες αυτές μεταβολές είναι μικρές και πιθανόν άνευ κλινικής σημασίας. Ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία των άνωθεν φαινομένων. Στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης πιστεύεται ότι συμβάλλουν η νατριούρηση, η ωσμωτική διούρηση, η απώλεια του σωματικού βάρους, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, η μείωση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος και η ελάττωση του ουρικού οξέος. Στην ελάττωση του σωματικού βάρους πέραν της απώλειας θερμίδων λόγω της γλυκοζουρικής τους δράσης φαίνεται να συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί, όπως αυτός της φαιάς λιπογένεσης, ενώ αναφορικά με τα λιπίδια οι μηχανισμοί δεν έχουν εξακριβωθεί.

Key-words: Αρτηριακή υπέρταση, SGLT2 αναστολείς, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος

Οι συμμεταφορείς γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (sodium glucose cotransporters type 2, SGLT2) εδράζονται στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου συμμετέχοντας στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης στον οργανισμό¹. Υπό φυσιολογικές συνθήκες διηθούνται καθημερινά 180 γραμμάρια γλυκόζης στον νεφρό, τα οποία ωστόσο επαναρροφώνται κατά 90% από τους SGLT2 υποδοχείς, ενώ ταυτόχρονα με τη γλυκόζη επαναρροφάται και το 65% του διηθούμενου νατρίου². Στις περιπτώσεις που η γλυκόζη πλάσματος υπερβεί τα 180 mg/dl, που αποτελεί και τη νεφρική ουδό επαναρρόφησης γλυκόζης, παρατηρείται γλυκοζουρία λόγω κορεσμού των υποδοχέων. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) υπάρχει αφενός μεν αύξηση

του νεφρικού ουδού επαναρρόφησης γλυκόζης, ενώ πιστεύεται πως υπάρχει και αυξημένη έκφραση των SGLT2 υποδοχέων, αν και τα μέχρι τώρα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα^{3,4}. Η αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης και νατρίου έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη προσφορά Na στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας και τη συνεπακόλουθη καταστολή του μηχανισμού της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης με την πρόκληση αγγειοδιαστολής στο προσαγωγό αρτηρίδιο⁵. Αυτός είναι και ο βασικός προτεινόμενος μηχανισμός για την εμφάνιση της νεφρικής υπερδιήθησης που είναι γνωστό πως χαρακτηρίζει τα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η γλυκοζουρική δράση των γλιφλοζιτών είναι

¹ Β' Παθολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

³ Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Αλεξάνδρα Κατσιμάρδου, MD, PhD, • Β' Παθολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Λεωφ. Παναγιώτη Κανελλόπουλου • Τ.Κ. 11525, Αθήνα • Τηλ.: 6978098908 • E-mail: akatsimardou97@gmail.com

γνωστή εδώ και δεκαετίες, ωστόσο την τελευταία δεκαετία εγκρίθηκε η χορήγηση αυτών κατ' αρχάς σε ασθενείς με ΣΔ, αλλά και σε άλλες κατηγορίες ασθενών στη συνέχεια. Πλέον οι SGLT2 αναστολείς εκτός των ασθενών με ΣΔ2 χορηγούνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως του κλάσματος εξώθησης και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ. Πέραν όμως της τεκμηριωμένης καρδιονεφροπροστατευτικής τους δράσης, οι SGLT2 αναστολείς έχουν και άλλες πλειοτροπικές δράσεις, καθώς φαίνεται πως επιδρούν στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ), στο σωματικό βάρος, στα λιπίδια, στο ουρικό οξύ, στον αιματοκρίτη και στην ηπατική στεάτωση. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στην αρτηριακή πίεση, στο σωματικό βάρος και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος

Ήδη από τις πρώτες μελέτες φάνηκε πως οι SGLT2 αναστολείς επέφεραν ελάττωση στην αρτηριακή πίεση και στο σωματικό βάρος των ασθενών. Ειδικότερα, μία από τις πρώτες μετα-αναλύσεις που έγιναν πάνω στο συγκεκριμένο θέμα αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΔ2 έδειξε πως τα φάρμακα αυτά επέφεραν ελάττωση στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) κατά 4 (95% CI: -4,4 με -3,5) mmHg και 1,6 (95% CI: -1,9 με -1,3) mmHg, αντίστοιχα. Η παρατηρούμενη αυτή ελάττωση ήταν εμφανής ανεξαρτήτως του τύπου της μελέτης και της ουσίας που χορηγήθηκε. Στην ίδια μετα-ανάλυση το σωματικό βάρος των ασθενών ελαττώθηκε κατά 1,9 (95% CI: -2,5 με -1,2) kg⁶. Σε μία άλλη πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύου όπου αξιολογήθηκε η επίδραση όλων των διαθέσιμων αντιδιαβητικών φαρμάκων στην αρτηριακή πίεση των διαβητικών ασθενών φάνηκε πως οι SGLT2 αναστολείς ελαττώνουν τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ κατά -2,89 (95% CI: -3,37 με -2,40) mmHg και -1,44 (95% CI: -1,68 με -1,2) mmHg, αντίστοιχα, ενώ μεταξύ των φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας την ισχυρότερη αντιυπερτασική δράση φάνηκε να έχουν η καναγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη ως προς τη ΣΑΠ και η εμπαγλιφλοζίνη, η νταπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη ως προς τη ΔΑΠ. Σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων οι SGLT2 αναστολείς είχαν την ισχυρότερη αντιυπερτασική δράση. Ως προς την επίδρασή τους στο σωματικό βάρος, παρατηρήθηκε ελάττωση

κατά 1,85 (95% CI: -2,13 με -1,58) kg έναντι της ομάδας ελέγχου, ενώ μόνο τα ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) φάνηκε να επιφέρουν μεγαλύτερη επίδραση στο σωματικό βάρος, σε σχέση με τις λοιπές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων⁷.

Οι SGLT2 αναστολείς επιφέρουν στατιστικά σημαντική ελάττωση και στην 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση διαβητικών ασθενών. Συγκεκριμένα, φάνηκε να ελαττώνουν την 24ωρη περιπατητική ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά 3,62 (95% CI: -4,29 με -2,94) mmHg και 1,7 (95% CI: -2,13 με -1,26) mmHg, αντίστοιχα. Η ελάττωση της ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν -4,32 (95% CI: -5,06 με -3,57) mmHg και -2,03 (95% CI: -2,53 με -1,53) mmHg, και κατά τη διάρκεια της νύχτας -2,62 (95% CI: -3,46 με -1,78) mmHg και -1,39 (95% CI: -1,96 με -0,81) mmHg, αντίστοιχα. Από την ίδια μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε επίσης πως το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα στη διάρκεια του 24ώρου ήταν παρόμοιο ανεξαρτήτως της δόσης του SGLT2 αναστολέα (χαμηλή ή πλήρης δοσολογία) και συγκρίσιμο με αυτό της χορήγησης χαμηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης⁸.

Η μελέτη EMPA-REG BP αξιολόγησε την επίδραση της χορήγησης εμπαγλιφλοζίνης για 12 εβδομάδες στην ΑΠ διαβητικών ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου 1. Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση στις τιμές της 24ωρης ΣΑΠ (-3,44 mmHg, 95% CI: -4,78 με -2,09 για τα 10 mg νταπαγλιφλοζίνης, -4,16 mmHg, 95% CI: -5,5 με -2,83 για τα 25 mg νταπαγλιφλοζίνης) και ΔΑΠ (-1,36 mmHg, 95% CI: -2,15 με -0,56 για τα 10 mg νταπαγλιφλοζίνης, -1,72 mmHg, 95% CI: -2,51 με -0,93 για τα 25 mg νταπαγλιφλοζίνης)⁹. Ομοίως, η χορήγηση 10 mg νταπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔ2 και τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ 140-165 mmHg και 85-105 mmHg, αντίστοιχα, επέφερε ελάττωση στη ΣΑΠ κατά 4,28 (CI: -6,54 με -2,02) mmHg. Η ελάττωση της ΣΑΠ ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που λάμβαναν β-αποκλειστή ή αποκλειστή διαύλων ασβεστίου σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά¹⁰.

Ως γνωστόν οι SGLT2 αναστολείς χορηγούνται πλέον σε κατηγορίες ασθενών ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ. Πρόσφατη μετα-ανάλυση διερεύνησε την επίδραση αυτών σε διάφορους καρδιομεταβολικούς παράγοντες σε ασθενείς χωρίς ΣΔ. Εκ των συμπεριλαμβανομένων μελετών στη μετα-ανάλυση οι 3 αφορούσαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Υπήρξε στατιστικά σημαντική ελάττωση, αν και σε

μικρότερο βαθμό, στο σωματικό βάρος των ασθενών [-1,21 (95% CI: -1,82 με -0,61) kg] και τη ΣΑΠ [-1,9 (95% CI: -3,69 με -0,11) mmHg], όχι όμως και στη ΔΑΠ¹¹.

Ομοίως, από δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης που αφορούσε αποκλειστικά ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε πως οι SGLT2 αναστολείς επιφέρουν μια οριακή ελάττωση στη ΣΑΠ των ασθενών [-1,68 (95% CI: -2,7 με -0,66) mmHg] χωρίς ωστόσο να επιφέρουν μεταβολές σημαντικές στη ΔΑΠ, ενώ η καρδιακή συχνότητα των ασθενών παρέμεινε αμετάβλητη από τη χρήση των φαρμάκων αυτών. Από την ίδια μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε απώλεια βάρους της τάξης των -1,36 (95% CI: -1,68 με -1,03) kg και στατιστικά σημαντική αύξηση στην τιμή του αιματοκρίτη [1,63 (95% CI: 0,63 με 2,62) %]¹².

Παρότι η υπογλυκαιμική δράση των SGLT2 αναστολέων φθίνει καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) ελαττώνεται, η παρατηρούμενη πτώση της ΑΠ παραμένει και πιθανόν να ενισχύεται παράλληλα με την πτώση του GFR. Αναλυτικότερα, δεδομένα μιας ομαδοποιημένης ανάλυσης μελετών φάσης III έδειξαν πως η χρήση της εμπαγλιφλοζίνης στη δοσολογία των 25 mg για 24 εβδομάδες σε ασθενείς με ΣΔ2 επέφερε σημαντική ελάττωση στη ΣΑΠ ανεξαρτήτως του GFR, με τη μεγαλύτερη ελάττωση να παρατηρείται στους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα GFR. Ομοίως η ελάττωση στο σωματικό βάρος ήταν εμφανής σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ¹³.

Τα ανωτέρω δεδομένα σε συνδυασμό και με τα αποτελέσματα άλλων μελετών αναφορικά με την επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση διαφόρων πληθυσμιακών κατηγοριών περιγράφονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 1.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης

Ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την παρατηρούμενη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης από τους SGLT2 αναστολείς. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η νατριούρηση, η ωσμωτική διούρηση με τη συνεπακόλουθη σύμπτυξη του εξωκυττάριου όγκου, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, η μείωση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος και της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η απώλεια βάρους και, τέλος, η μείωση του ουρικού οξέος στο πλάσμα (Εικόνα 1).

Οι SGLT2 αναστολείς αναστέλλοντας την επαναρρόφηση γλυκόζης και νατρίου οδηγούν στην εμφάνιση γλυκοζουρίας, νατριούρησης και ωσμωτικής διούρησης. Η αυξημένη προσφορά νατρίου στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας επαναφέρει τον μηχανισμό της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης προκαλώντας αγγειοσύσπαση στο προσαγωγό αρτηρίδιο, ενώ ταυτόχρονα πιστεύεται πως λόγω της αναστολής της έκκρισης ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής προκαλείται και αγγειοδιαστολή στο απαγωγό αρτηρίδιο, έχοντας ως τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της υπερδιήθησης, την ελάττωση της ενδοσπειραματικής πίεσης διήθησης και την άμβλυνση των φλεγμονωδών και ινωτικών εργασιών που συντελούνται στον νεφρό των διαβητικών ασθενών¹⁴. Κλινικό αποτέλεσμα αυτού του φαινομένου είναι η παρατηρούμενη αρχική πτώση στο GFR κατά την έναρξη της φαρμακοθεραπείας, η οποία ωστόσο είναι πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή των φαρμάκων αυτών, προσομοιάζοντας τις μεταβολές στο GFR που παρατηρούνται κατά την έναρξη λήψης αποκλειστών του ΣΡΑΑ¹⁵.

Στη νατριουρητική δράση των φαρμάκων αυτών φαίνεται να συμμετέχει και η αναστολή του ανταλλαγέα νατρίου/υδρογόνου 3 από τους SGLT2 αναστολείς¹⁶. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν πως η παρατηρούμενη αυτή νατριούρηση είναι παροδική και σταδιακά ελαττούμενη, πιθανόν στο πλαίσιο επαναρρόφησης του διηθούμενου νατρίου σε κατωφερέστερα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου. Αναλυτικότερα, από μελέτη που διενεργήθηκε σε νορμοτασικούς μη διαβητικούς εθελοντές 180 λεπτά μετά τη λήψη μίας δόσης εμπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε αύξηση της κλασματικής απέκκρισης νατρίου κατά 35,6%. Έναν μήνα μετά τη λήψη του φαρμάκου, ωστόσο, το ποσοστό της κλασματικής απέκκρισης του νατρίου παρέμεινε αυξημένο μόνο κατά 8%. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αύξηση στη συγκέντρωση της ρενίνης και αλδοστερόνης πλάσματος έναν μήνα μετά τη λήψη της αγωγής στο πλαίσιο της ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ, ωστόσο από τα δεδομένα εικοσιτετράωρων καταγραφών της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ κατά 5 mmHg και 2 mmHg, αντίστοιχα¹⁷. Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό και με την αντιυπερτασική δράση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με χαμηλό eGFR, όπου τα φάρμακα αυτά δεν έχουν ικανοποιητική νατριουρητική και υπογλυκαιμική δράση, υποδηλώνουν την ύπαρξη και άλλων μηχανισμών στην

Πίνακας 1. Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση.

Συγγραφέας/ Μελέτη/Τύπος μελέτης	Πληθυσμός μελέτης	N	Μέτρηση ΑΠ	Συγκρινόμενες φαρμακευτικές ουσίες	Διάρκεια μελέτης	Μεταβολή στη ΣΑΠ/ΔΑΠ
Μη διαβητικοί ασθενείς						
Zanchi et al [28] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Νορμοτασικοί μη διαβητικοί ασθενείς	39	24ωρη ΑΠ	10 mg εμπαγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	1 μήνας	Μεταβολή σε 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: Εμπαγλιφλοζίνη: -5/-2 Ομάδα ελέγχου: 3/2 Μεταβολή σε ημερήσια 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: Εμπαγλιφλοζίνη: -4/-1 Ομάδα ελέγχου: 1/1 Μεταβολή σε νυκτερινή ΣΑΠ/ΔΑΠ: Εμπαγλιφλοζίνη: -6/-4 Ομάδα ελέγχου: 5/1
Teo et al [11] Μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς μη διαβητικοί	5.233	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου	12 w – 18 m	Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -1,9/0,27
Ασθενείς με ΣΔ και ΑΥ						
Kario et al [29] Μελέτη SACRA Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 υπό αγωγή με ΑΤ1 αποκλειστή και αρρυθμιστή νυκτερινή ΑΥ	132	24ωρη ΑΠ	10 mg εμπαγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	12 w	Διαφορά μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: -7,7/-2,9 (p<0,05) Ημερήσια ΣΑΠ/ΔΑΠ: -9,5/-3,9 (p<0,05) Νυκτερινή ΣΑΠ/ΔΑΠ: -4,3/-1,6 (p>0,05)
Kario et al [30] Μελέτη SHIFT-J Τυχαιοποιημένη ανοιχτή κλινική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και αρρυθμιστή ΑΥ υπό σταθερή αντιυπερτασική αγωγή	84	ΑΠ ιατρείου και κατ' οίκον	100 mg καναγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	8 w	Ελάττωση στη νυκτερινή ΑΠ: Καναγλιφλοζίνη: -5,23 Ομάδα ελέγχου: -1,04 (p=0,078) Ελάττωση στην απογευματινή ΣΑΠ: Καναγλιφλοζίνη: -8,7 Ομάδα ελέγχου: 2,4 (p=0,012)
Ferdinand et al [31] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και αρρυθμιστή ΑΥ μαύρης φυλής	150	ΑΠ ιατρείου 24ωρη ΑΠ	25 mg εμπαγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	24 w	Διαφορά μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: 24ωρη ΣΑΠ: -8,39 ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου: -7,43/-4,25
Tikkanen et al [9] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και ΑΥ σταδίου 1	825	ΑΠ ιατρείου 24ωρη ΑΠ	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg έναντι ομάδας ελέγχου	12 w	Μεταβολή σε 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -3,44/-1,36 με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης, -4,16/-1,72 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου έναντι ομάδας ελέγχου: -3,92/-1,93 με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης, -4,8/-1,89 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης
Ασθενείς με ΣΔ Papadopoulou et al [20] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2	85	24ωρη ΑΠ	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	12 w	24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: Νταπαγλιφλοζίνη: -5,8/-2,2 Ομάδα ελέγχου: -0,1/0,1 Κεντρική 24ωρη ΣΑΠ: Νταπαγλιφλοζίνη: -4,1 Ομάδα ελέγχου: -0,7
Kario et al [32] Μελέτη LUSCAR Πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2	47	ΑΠ ιατρείου και κατ' οίκον	Λουσεογλιφλοζίνη 2,5 mg	12 w	Μεταβολή στη πρωινή ΣΑΠ/ΔΑΠ κατ' οίκον: -5,2/-2,5 Μεταβολή στην απογευματινή ΣΑΠ/ΔΑΠ κατ' οίκον: -5,5/-2,9
Saito et al [33] Μελέτη PROTECT Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2	232	ΑΠ ιατρείου	Ιπραγλιφλοζίνη 50-100 mg έναντι ομάδας ελέγχου	24 μήνες	Διαφορά στη ΣΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -3,6 mmHg (-6,2 έως -1 mmHg)
Baker et al [6] Μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με ΣΔ2	12.960	ΑΠ ιατρείου	Καναγλιφλοζίνη Νταπαγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη Ιπραγλιφλοζίνη Ρεμογλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου (21 μελέτες) ή άλλης αντιδιαβητικής αγωγής (6 μελέτες)	3-52 w	Μέση διαφορά σε ΣΑΠ/ΔΑΠ: -4/-1,6

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Tsapas et al [7] Μετα-ανάλυση 204 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με ΣΔ2	165.639	ΑΠ ιατρείου	SGLT2 αναστολείς έναντι ομάδας ελέγχου	>24 w	Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -2,89/-1,44
Georgianos et al [8] Μετα-ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με ΣΔ2	2.381	24ωρη ΑΠ	Νταπαγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη Καναγλιφλοζίνη Ερτουγλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου (5 μελέτες) και χαμηλής δόσης υδροχλωροθεια- ζιδης (2 μελέτες)	4-12 w	Διαφορά σε 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -3,62/-1,7 Διαφορά σε ημερήσια ΣΑΠ/ΔΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -4,32/-2,03 Διαφορά μεταξύ νυκτερινής ΣΑΠ/ΔΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -2,62/-1,39
Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο						
Ye et al [34] Μελέτη CREDESCENCE Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή πολυ- κεντρική μελέτη	Ασθενείς 2 με ΣΔ και XNN (eGFR 30-90 ml/min/1,73 m ² και UACR 300-5.000 mg /dl)	4.401	ΑΠ ιατρείου	100 mg καναγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	2,6 έτη	Διαφορά μεταξύ καναγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: ΣΑΠ ιατρείου: -3,3 (p=0,84)
Provenzano et al [35] Μελέτη DAPA-CKD Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη	Ασθενείς με XNN (eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² και UACR 200-5.000 mg/dl)	4.304	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	2,4 έτη	Διαφορά μεταξύ νταπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: ΣΑΠ ιατρείου: -2,9 mmHg
Mayne et al [36] Μελέτη EMPA- KIDNEY Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη	Ασθενείς με XNN (eGFR 20-45 ml/min/1,73 m ² ή 45-90 ml/min/ 1,73 m ² και UACR 200 mg /dl)	6.609	ΑΠ ιατρείου	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	2 έτη	Διαφορά μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου: -2,6/-0,5
Barnett et al [37] Μελέτη EMPAREG RENAAL Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και XNN σταδίου 2 και 3	290 με σταδίου 2 XNN, 374 με σταδίου 3 XNN, 74 με XNN σταδίου 4	ΑΠ ιατρείου	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg έναντι ομάδας ελέγχου	52 w	Με XNN σταδίου 2: Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -3,3/-2,7 με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης, -7,8/-4,5 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης Με XNN σταδίου 3: Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -4,3/-1,5 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης Με XNN σταδίου 4: Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -11,2/-4,3 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης
Kinguchi et al [38] Μελέτη Y-AIDA Προοπτική πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2, eGFR ≥45 ml/min/1,73 m ² και UACR ≥30 mg/g κρεατινίνης	86	ΑΠ κατ' οίκον	10 mg	24 w	Μεταβολή πρωινής ΣΑΠ/ΔΑΠ: -8,32/-4,18, p=0.001 Μεταβολή απογευματινής ΣΑΠ/ΔΑΠ: -9,57/-4,48, p=0.001 Μεταβολή νυκτερινής ΣΑΠ/ΔΑΠ: -2,38/-1,17, p<0.05
Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια						
Li et al [12] Μετα-ανάλυση 16 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο (8 μελέτες) διατηρημένο (4 μελέτες) ή οποιοδήποτε (4 μελέτες) κλάσμα εξώθησης	7.696	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη Καναγλιφλοζίνη Λουσεογλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου	6 w - 26,2 m	Στατιστικά σημαντική ελάττωση της ΣΑΠ κατά -1,68 με τη χρήση SGLT2i
Chatur et al [39] Μελέτη DELIVER Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Συμπτωματική ΚΑ με KE>40% και πρόσφατη νοσηλεία εντός 30 ημερών για ΑΠ	654	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	1 μήνας	Ομάδα ελέγχου: +1,4 mmHg Νταπαγλιφλοζίνη: +0,2 mmHg Διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων: -1,3 mmHg (-3,6 έως 0,9)

ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

Η επίδραση των SGLT2 αναστολέων στο ενδοθήλιο έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών στους ασθενείς με ΣΔ. Δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης μελετών στις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (Flow-Mediated Dilatation, FMD) έδειξαν βελτίωση στις τιμές της FMD, επιβεβαιώνοντας την ευνοϊκή επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στο ενδοθήλιο [αύξηση της FMD κατά 1,66% (95% CI: 0,56 με 2,76, $I^2 = 28\%$, $p = 0,003$)]¹⁸. Ταυτόχρονα, αρκετά δεδομένα δείχνουν πως οι SGLT2 αναστολείς επιδρούν θετικά και στην αρτηριακή σκληρία, ελαττώνοντας την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος^{19,20}.

Τέλος, από πειραματικά δεδομένα φαίνεται πως οι SGLT2 αναστολείς επιδρούν και στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, παρέχοντας μία άλλη εκδοχή για την εξήγηση της αντιυπερτασικής τους δράσης. Από μελέτες σε πειραματόζωα φάνηκε πως η χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης ελάττωσε τη συγκέντρωση της τυροσινικής υδροξυλάσης στον νεφρικό ιστό και τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης, επιφέροντας κλινικά αποτελέσματα όμοια με αυτά της χημικής συμπαθητικής απονεύρωσης²¹.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ελάττωσης του σωματικού βάρους με τους SGLT2 αναστολείς

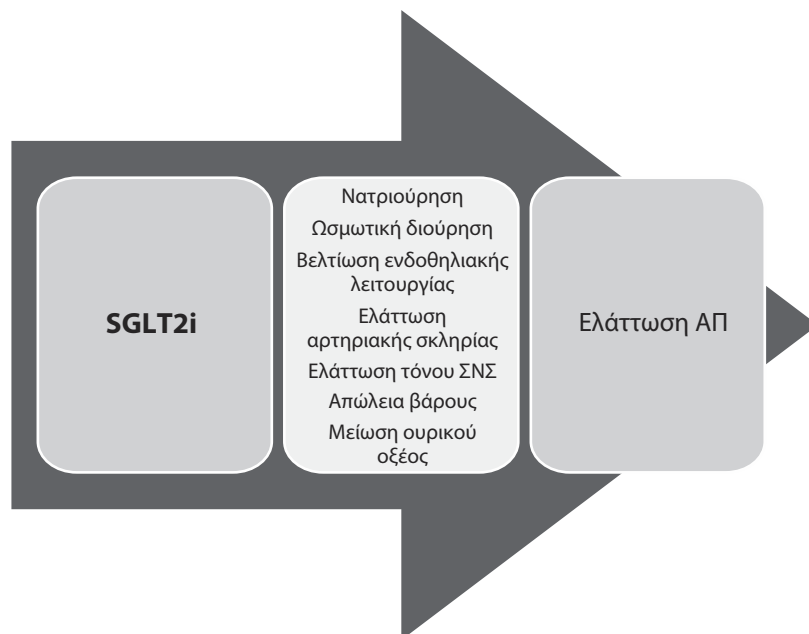
Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, οι SGLT2 ανα-

στολείς επιφέρουν ελάττωση στο σωματικό βάρος των ασθενών κατά περίπου 1-2 κιλά. Η επαγόμενη από τους SGLT2 αναστολείς γλυκοζουρία αντιστοιχεί σε απώλεια κατά προσέγγιση 240-320 θερμίδων/ημέρα. Το σωματικό βάρος σταθεροποιείται μετά τους πρώτους μήνες παρά τη συνεχιζόμενη γλυκοζουρία, πιθανόν στα πλαίσια αντισταθμιστικής υπερφαγίας και μεγαλύτερης κατανάλωσης θερμίδων²².

Βραχυπρόθεσμα η συστολή του εξωκντάρριου όγκου λόγω της ωσμωτικής διούρησης επίσης συμβάλλει στην ελάττωση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, τα 2/3 της παρατηρούμενης ελάττωσης στο ΒΣ οφείλονται σε απώλειες από τον λιπώδη ιστό, με μικρή υπεροχή των απωλειών από το σπλαχνικό έναντι του υποδόριου λίπους²³. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν πως οι SGLT2 αναστολείς επιδρούν στον λιπώδη ιστό και με άλλους μηχανισμούς. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως η χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης αύξησε τη συγκέντρωση της τυροσινικής υδροξυλάσης και της νορεπινεφρίνης στον λιπώδη ιστό, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μία στατιστικά μη σημαντική αύξηση στην έκφραση της πρωτεΐνης αποσύζευξης Ucp1 και του μεταγραφικού παράγοντα Pgc-1a, στο πλαίσιο φαιάς λιπογένεσης²⁴.

Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στα λιπίδια

Δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης 48 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν πως η χορήγηση των



Εικόνα 1. Προτεινόμενοι μηχανισμοί ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης από τους SGLT2 αναστολείς.

SGLT2 αναστολέων επιφέρει ελάττωση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($-0,10$ mmol/L, 95% CI: $-0,13$ με $-0,07$) και αύξηση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ($0,09$ mmol/L, 95% CI: $0,05$ με $0,13$), της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) ($0,10$ mmol/L, 95% CI: $0,07$ με $0,12$) και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) ($0,06$ mmol/L, 95% CI: $0,05$ με $0,08$), χωρίς ωστόσο να επηρεάζει τον λόγο LDL προς HDL. Η μεγαλύτερη αύξηση της LDL παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της καναγλιφλοζίνης (περίπου 5 mg/dl) και η μεγαλύτερη αύξηση της ολικής χοληστερόλης με την εμπαγλιφλοζίνη ($4,25$ mg/dl)²⁵. Τα αίτια αυτών των μεταβολών δεν είναι επακριβώς εξακριβωμένα. Μεταξύ των διαφόρων υποθέσεων, πιθανολογείται πως υπάρχει αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα του ενζύμου 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνένζυμο Α αναγωγάση, χαμηλή έκφραση του LDL υποδοχέα στο ηπατικό παρέγχυμα και ελαττωμένη πρόσληψη της LDL από τα ηπατοκύτταρα²⁶. Ταυτόχρονα ωστόσο φαίνεται πως επάγονται και ποιοτικές μεταβολές στην LDL χοληστερόλη. Η χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με ΣΔ2, παρότι δεν μετέβαλε τα ολικά επίπεδα της LDL χοληστερόλης, ελάττωσε τη συγκέντρωση των μικρών πυκνών αθηρογόνων LDL σωματιδίων κατά 20% και αύξησε τη συγκέντρωση των μεγαλύτερων LDL σωματιδίων κατά 18%. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και στην υποομάδα αυτών στους οποίους παρατηρήθηκε αύξηση στη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης²⁷. Οι άνωθεν μεταβολές, ωστόσο, δεν μεταφράζονται σε καρδιαγγειακό όφελος ή κίνδυνο σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, καθώς περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για αυτό τον σκοπό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, οι SGLT2 αναστολείς ελαττώνουν την ΑΠ σε διαβητικούς και μη ασθενείς σε διαφορετικό βαθμό αναλόγως του υποκείμενου νοσήματος, ελαττώνουν το σωματικό βάρος μέσω ελάττωσης του σπλαχνικού και υποδόριου λίπους, ενώ φαίνεται πως η επίδρασή τους στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών είναι μικρή και πιθανόν άνευ κλινικής σημασίας. Τα μεταβολικά τους οφέλη δεν μπορούν να ερμηνευτούν μόνο διαμέσου της επαγόμενης γλυκοζουρίας-νατριούρησης, ενώ ο αντιυπερτασικός μηχανισμός των SGLT2 αναστολέων είναι πολυπαραγοντικός. Ωστόσο, περαιτέρω δεδομένα είναι αναγκαία για την εξακρίβωση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

SUMMARY

A. Katsimardou, M. Doumas, R. Kalaitzidis

The impact of SGLT2 inhibitors on blood pressure and other cardiometabolic factors

Arterial Hypertension 2024; 33: 39-47.

Beyond their established hypoglycemic, cardioprotective and nephroprotective properties, sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2) inhibitors exert other pleiotropic actions on blood pressure, body weight and lipid metabolism. Blood pressure reduction varies based on the background history, body weight reduction is between 1 to 2 kg, while regarding lipid metabolism, a reduction in triglycerides and an increase in total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) has been reported, although these alterations are small and possibly clinically insignificant. Various pathophysiologic mechanisms have been proposed to explain the abovementioned pleiotropic actions of SGLT2 inhibitors. Natriuresis, osmotic diuresis, body weight reduction, amelioration of endothelial dysfunction and arterial stiffness, sympathetic tone decrease, and uric acid reduction are among those that have been suggested for blood pressure reduction. Apart from glycosuria and calorie loss, other mechanisms seem to contribute to body weight reduction, such as the being of white adipose tissue, while the mechanisms involved in lipid metabolism alterations have not been clearly determined.

Key-words: Arterial hypertension, SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of Human Sodium Glucose Transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733-94.
2. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422-34.
3. Srinivasan Sridhar V, Ambinathan JPN, Kretzler M, et al. Renal SGLT mRNA expression in human health and disease: a study in two cohorts. *Am J Physiol Physiol* 2019; 317: F1224-F1230.
4. Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. *J Biol Chem* 2017; 292: 5335-48.
5. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17: 319-34.
6. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 262-75.e9.
7. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative

- efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-24.
8. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019; 42: 693-700.
 9. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertension. *Diabetes Care* 2014; 38: 420-8.
 10. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 211-20.
 11. Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019463.
 12. Li M, Yi T, Fan F, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 139.
 13. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018; 93: 231-44.
 14. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386: 2024-34.
 15. Meraz-Muñoz AY, Weinstein J, Wald R. eGFR Decline after SGLT2 Inhibitor Initiation: The Tortoise and the Hare Reimagined. *Kidney360* 2021; 2: 1042-7.
 16. Onishi A, Fu Y, Patel R, et al. A role for tubular Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 319: F712-F728.
 17. Zanchi A, Burnier M, Muller M-E, et al. Acute and Chronic Effects of SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Renal Oxygenation and Blood Pressure Control in Nondiabetic Normotensive Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016173.
 18. Patoulias D, Papadopoulos C, Kassimis G, et al. Meta-Analysis Addressing the Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Flow-Mediated Dilation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The American journal of cardiology* 2022; 165: 133-5.
 19. Patoulias D, Papadopoulos C, Kassimis G, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Med* 2022; 27: 433-9.
 20. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens* 2021; 39: 749-58.
 21. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic to Transl Sci* 2020; 5: 169-79.
 22. Horie I, Abiru N, Hongo R, et al. Increased sugar intake as a form of compensatory hyperphagia in patients with type 2 diabetes under dapagliflozin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 135: 178-84.
 23. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
 24. Matthews JR, Herat LY, Magno AL, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoexcitation in White Adipose Tissue: A Novel Mechanism for Beiging. *Biomedicines* 2020; 8: 514.
 25. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 160: 105068.
 26. Lingli X, Wenzhang X. Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: A mechanism review. *Life Sci* 2022; 300: 120543.
 27. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 8.
 28. Zanchi A, Pruijm M, Muller M-E, et al. Twenty-Four Hour Blood Pressure Response to Empagliflozin and Its Determinants in Normotensive Non-diabetic Subjects. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 854230.
 29. Kario K, Okada K, Kato M, et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension. *Circulation* 2019; 139: 2089-97.
 30. Kario K, Hoshida S, Okawara Y, et al. Effect of canagliflozin on nocturnal home blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The SHIFT-J study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2018; 20: 1527-35.
 31. Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, et al. Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation* 2019; 139: 2098-109.
 32. Kario K, Okada K, Murata M, et al. Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2020; 22: 1585-93.
 33. Saito Y, Tanaka A, Imai T, et al. Long-term effects of ipragliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes: insights from the randomized PROTECT trial. *Hypertension Research* 2024; 47: 168-76.
 34. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, et al. Blood Pressure Effects of Canagliflozin and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2021; 143: 1735-49.

35. Provenzano M, Toto RD, Vart P, et al. POS-255 Effect of Dapagliflozin on blood pressure in patients with CKD: a pre-specified analysis from DAPA-CKD. *Kidney Int Rep* 2022; 7: S112.
36. Mayne KJ, Staplin N, Keane DF, et al. Effects of Empagliflozin on Fluid Overload, Weight and Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2023 Dec 12. doi: 10.1681/ASN.0000000000000271. Online ahead of print.
37. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 369-84.
38. Kinguchi S, Wakui H, Ito Y, et al. Improved home BP profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study). *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 110.
39. Chatur S, Cunningham JW, Vaduganathan M, et al. Renal and blood pressure effects of dapagliflozin in recently hospitalized patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1170-5.

Ε. Φυλάκη
Β. Λιακόπουλος

Π. Ζεμπεκιάκης
Μ. Ποικιλίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από τα πρώιμα κιάλια στάδια της πανδημίας η επιστημονική κοινότητα ήρθε αντιμέτωπη με τις σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές που προκαλεί ο ιός SARS-COV-2, ιδιαίτερα στην οξεία φάση της νόσου. Πέρα, όμως, από την άμεση καρδιοτοξικότητα, χαρακτηριστικό γνώρισμα του ιού είναι η επιβλαβής δράση που ασκεί στο ενδοθήλιο, είτε μέσω άμεσης προσβολής των ενδοθηλιακών κυττάρων, είτε έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης μονοπατιών σηματοδότησης στο πλαίσιο της συστηματικής φλεγμονής που προκαλεί. Απότοκος της εμμένουσας ενδοθηλίτιδας, μετά την αποδρομή της νόσου, είναι η ανάπτυξη αρτηριακής σκλήρωσης, η οποία είναι ενδεικτική της πρόωρης γήρανσης του αγγειακού δέντρου (“vascular ageing”). Λαμβάνοντας υπόψη τα εκατομμύρια ασθενών που ανέρρωσαν από την COVID-19, η αποσαφήνιση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της στην καρδιαγγειακή υγεία, όπως αυτή εκφράζεται με την εκτίμηση των δεικτών αρτηριακής σκλήρωσης, θα συμβάλει καταλυτικά στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε παγκόσμιο επίπεδο.

 **Key-words:** COVID-19, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αρτηριακή σκλήρωση, μακροχρόνιες επιδράσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το στέλεχος SARS-COV-2 της ομάδας των κορονοϊών αναφέρθηκε για 1^η φορά, ως αιτιολογικός, λοιμογόνος παράγοντας βαριάς μορφής πνευμονίας και, ακολούθως, οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, τον Δεκέμβριο του 2019^{1,2}, ενώ τον Μάρτιο του επόμενου έτους (2020) η νόσος που προκαλεί (COVID-19) χαρακτηρίστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως πανδημία.

Έως σήμερα έχουν καταγραφεί παγκοσμίως περίπου 700 εκατομμύρια κρούσματα της COVID-19, καθώς και 7 εκατομμύρια θάνατοι. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τη χώρα μας αφορούν σε περισσότερες από 6 εκατομμύρια περιπτώσεις νόσησης και 37 χιλιάδες θανάτους (www.worldmeters.info). Ωστόσο, ο μεγάλος αριθμός των ασθενών που επέζησαν της οξείας φάσης της νόσου καθιστά προφανή την ανάγκη μελέτης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές αυτής, προκειμένου, στη συνέχεια, να γίνει προσπά-

θεια πρόληψής τους, αλλά και διερεύνηση πιθανών θεραπευτικών επιλογών.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΗΝ COVID-19

Παρότι ο ιός SARS-COV-2 μεταφέρεται αερογενώς και το αναπνευστικό σύστημα είναι το πρώτο που προσβάλλεται, υπάρχουν πια αρκετά δεδομένα πως προκαλεί μια πολυσυστηματική νόσο, η οποία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το καρδιαγγειακό σύστημα³. Το ενδοθήλιο αποτελεί την «Αχίλλειο πτέρνα» όσων προσβάλλονται από τον ιό⁴, αφού αναγνωρίζεται ως παράγοντας «κλειδί» στην παθογένεση της βλάβης των οργάνων-στόχων⁵⁻⁸. Από τη νεκροτομική εξέταση ασθενών που απεβίωσαν λόγω της COVID-19 προέκυψαν ευρήματα συμβατά με φλεγμονή του ενδοθηλίου και του περιαγγειακού χώρου⁹⁻¹¹, ιστοπαθολογική, δηλαδή, εικόνα ομοιάζουσα με αγγειίτιδα (*Kawasaki-like-syndrome*)¹². Παράλληλα, παρατηρήθηκε μικρο- και μακροαγγειακή θρόμβωση σε αρτηρίες και αρτηριόλια, φλέβες και

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

✉ **Αλληλογραφία:** Φυλάκη Ειρήνη • Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση Α' Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ • Στίλβωνος Κυριακίδου 1 • Τ.Κ. 546 36 Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310999620 • Κιν.: 6936609209 • E-Mail: flakiei@gmail.com

φλεβίδια, ακόμη και σε επίπεδο τριχοειδών, στο σύνολο του οργανισμού^{13,14}. Η παρατηρούμενη ενδοθηλίτιδα μπορεί να αποδοθεί είτε σε άμεση (μέσω του υποδοχέα ACE-2)¹⁴, είτε σε έμμεση (μέσω του καταρράκτη των κυτταροκινών στο πλαίσιο της λοίμωξης)^{15,16} βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Από πολύ νωρίς στην πορεία της πανδημίας αναγνωρίστηκε ο ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme II) ως ο λειτουργικός υποδοχέας που διευκολύνει την είσοδο του SARS-COV-2 στα κύτταρα του ξενιστή^{8,17,18}. Πρόκειται για μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη, με σημαίνοντα ρόλο στη λειτουργία του Συστήματος Ρενίνης-Αγγιοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΠΑΑ / Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS), οι πολυμορφισμοί της οποίας, καθώς και ο ρυθμός έκφρασής της οδηγούν σε διαφορετικού βαθμού συγγένεια και σύνδεση με την πρωτεΐνη-«ακίδα» (spike-protein) του ιού, και κατ' επέκταση, σε ποικίλη κλινική βαρύτητα της COVID-19^{17,19}. Σε νεκροτομικό υλικό διαπιστώθηκε ετερογενής έκφραση του ACE2 στους διάφορους ιστούς, με τα υψηλότερα επίπεδα να εντοπίζονται στο ενδοθήλιο των αγγείων¹⁹ και των πνευμόνων²⁰. Μερικά ερευνητών, ωστόσο, εκφράζει την άποψη πως η παραγωγή του ACE2 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν είναι τόσο σημαντική, υποστηρίζοντας πως η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου είναι άμεση, επί του φλεγμονώδους υποστρώματος, ενώ για την είσοδο του ιού εντός του κυτταροπλάσματος είναι απαραίτητη η συμβολή άλλων υποδοχέων (π.χ. Neupilin-1, SR-B1, CD147)^{11,21}.

Μετά την ενδοκύτωση των ιικών σωματιδίων (ή τμημάτων αυτών, όπως συμβαίνει π.χ. στα ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού και του ήπατος^{14,22}), το RNA του ιού αναγνωρίζεται μέσω του συστήματος της ενδογενούς ανοσιακής απόκρισης. Ακολουθεί ενεργοποίηση μονοπατιών σηματοδότησης, μέσω των οποίων διεγείρεται η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF- α , η IL-6 και η IFN- γ ¹⁷. Η παρατηρούμενη παθολογική απόκριση της ιντερφερόνης (καθυστερημένη απόκριση, με συνοδό «παράδοξη» υπερφλεγμονώδη αντίδραση) οδηγεί σε συσσώρευση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων²³. Όμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχει και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στο πλαίσιο της COVID-19. Σε σοβαρές μορφές της νόσου ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα C3a, τα οποία σηματοδοτούν τη χημειοταξία CD16⁺ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων²⁴ και την ενεργοποίηση προθρομβωτικών μορίων («ανοσοθρόμβωση», immunothrombosis²⁵).

Παράλληλα, παρατηρείται διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, η οποία οδηγεί σε εκσεσημασμένη παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), απελευθέρωση του μιτοχονδριακού DNA, εμφάνιση οξειδωτικού stress^{7,26}, διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας των κυττάρων και, τελικά, ενορχηστρωμένη έκφραση γονιδιακών τόπων που σχετίζονται με τη φλεγμονή, διαιωνίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη δυσλειτουργία και γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων²⁷. Επιπλέον ποσότητα ROS παράγεται μετά από ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης, ένζυμο το οποίο παίζει καταλυτικό ρόλο στη διάσπαση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου στο ενδοθήλιο (endothelial nitric oxide synthase, eNOs)²⁶. Σε συνδυασμό με τη μειωμένη έκφραση του γονιδίου της eNOs, ελαττώνεται σημαντικά η βιοδιαθεσιμότητα του NO στο ενδοθήλιο. Τα γηρασμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, τελικά, αποπίπτουν, χωρίς να υπάρχει επαρκής χρόνος αναγέννησης αυτών, αφού στο πλαίσιο της COVID-19 ο ρυθμός αποκόλλησής τους είναι μεγαλύτερος. Καταλήγουμε έτσι σε απογύμνωση του αγγειακού αυλού από το ενδοθηλίό του, με περαιτέρω μείωση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου²⁸ και τελικό αποτέλεσμα την περιορισμένη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος⁷.

ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ COVID-19

Ο όρος «γλυκοκάλυκας» αποδίδεται στο προστατευτικό στρώμα γλυκοπρωτεϊνών που επικαλύπτει το αγγειακό ενδοθήλιο και παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης σε επίπεδο τριχοειδών, ελέγχοντας τις φλεγμονώδεις διαδικασίες²⁹. Η προσβολή από τον ιό SARS-COV-2 φαίνεται να σχετίζεται με λέπτυνση του στρώματος του γλυκοκάλυκα^{29,30}. Η περαιτέρω αποδόμησή του διαταράσσει τη σταθερότητα των στενών διακυτταρικών συνδέσεων στο ενδοθήλιο¹⁹, αποκαλύπτοντας τα υπενδοθηλιακά δομικά στοιχεία προς την κυκλοφορία του αίματος και ενεργοποιώντας, στη συνέχεια, τους καταρράκτες της πήξης και της φλεγμονής³¹.

Έχουν παρατηρηθεί, επίσης, αλλαγές και στη σύνθεση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ως επακόλουθες της COVID-19. Αυτές αφορούν κυρίως σε αντικατάσταση των ινών ελαστίνης από άκαμπτες ίνες κολλαγόνου³², αλλά και σε παράλληλη αύξηση των επιπέδων των μεταλλοπρωτεϊναιών στον εξωκυττάριο χώρο^{33,34}. Αυτές οι δομικές μεταβολές οδηγούν σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση

(adverse remodeling) του αγγειακού τοιχώματος, καθώς και μειωμένη ευενδοτικότητα (compliance) αυτού, αρχικά των μεγάλων ελαστικών αρτηριών, όπως η αορτή, και στη συνέχεια ολόκληρου του αγγειακού δικτύου⁷.

Αγγειακή δυσλειτουργία, στο πλαίσιο της λοίμωξης από τον SARS-COV-2, προκαλείται και με έμμεσο τρόπο, απότοκος της νευροτοξικής δράσης του ιού. Στο πρώιμο στάδιο της νόσου αναφέρεται δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων, σε διάφορα σημεία του αορτικού τόξου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή αντίληψη της τάσης του αγγειακού τοιχώματος και ως εκ τούτου τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης^{32,35}. Αποδίδεται, επίσης, στη δράση του ιού η εμφάνιση δυσαντονομίας, η ενεργοποίηση, δηλαδή, του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ), η οποία οδηγεί σε υπεραντιδραστικότητα των αδρενεργικών υποδοχέων και, ακολούθως, σε διαταραχή ρύθμισης του αγγειακού τόνου³⁴.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ COVID-19 ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ

Ήδη από το 2015 οι *Corrales-Medina και συν.* αναφέρουν αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν λόγω βακτηριακής πνευμονίας, στην επανεκτίμησή τους μετά από 10 έτη (10-year follow-up)³⁶. Υπάρχουν δεδομένα πως το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που προσβλήθηκαν από ιογενείς λοιμώξεις (CMV, Ebola, Dengue virus)^{19,25}. Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αποδίδεται στη «θρομβοφλεγμονή» που αναπτύσσεται στις περιπτώσεις αυτές, η οποία λαμβάνει χαρακτηριστικά υποκλινικής, χρόνιας φλεγμονής, ομοιάζουσας με αυτή που παρατηρείται στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, τα ανοσολογικά νοσήματα (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) και την αθηροσκλήρωση⁷. Στην COVID-19 αυτή η «θρομβοφλεγμονή» είναι συστηματική, εκδηλώνεται δηλαδή ως πολυοργανική αγγειίτιδα^{14,37}.

Βάσει των δομικών αλλά και λειτουργικών μεταβολών που προκαλεί ο ιός SARS-COV-2, τόσο στο αγγειακό τοίχωμα, όσο και στον περιαγγειακό χώρο, προκύπτει εύλογα το συμπέρασμα πως η COVID-19 συνδέεται, μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών οδών, με την εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας και, πιθανώς, την επιδείνωση ήδη υπάρχουσας^{33,34}. Αυτή, λοιπόν, η διαπίστωση αποτέλεσε το έναυσμα για διάφορες ερευνητικές ομάδες προκειμένου να μελετήσουν τις βραχυπρόθεσμες αλλά και μακροπρόθεσμες συνέπειες της νόσου στη λειτουρ-

γικότητα του αγγειακού δέντρου.

Μία από τις πρώτες εργασίες που δημοσιεύθηκαν σχετικά με την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας μετά την οξεία φάση της νόσου ήταν αυτή των *Ratchford και συν.*³⁸, τον Δεκέμβριο του 2021 – 1 έτος μετά την ανακοίνωση του πρώτου κρούσματος της COVID-19. Πρόκειται για μια μικρή σειρά ασθενών, στην οποία αναδείχθηκε διαταραχή της αγγειακής λειτουργικότητας σε νεαρούς ενήλικες με θετική PCR (Polymerase Chain Reaction) για τον SARS-COV-2, 3-4 εβδομάδων νωρίτερα. Η αγγειακή δυσλειτουργία αποτυπώθηκε με περιορισμό της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής μέσω ροής (Flow-Mediated Dilation, FMD), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία αποτελούνταν από ενήλικες οι οποίοι δεν είχαν έως τότε θετικοποιηθεί ποτέ στον ιό.

Η σκυτάλη παραδόθηκε στην *R. Szeghy* και τους συνεργάτες της στο Πολιτειακό Πανεπιστήμιο της Βόρειας Καρολίνας³⁹. Στρατολόγησαν 15 νεαρούς ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν νοσήσει 3-4 εβδομάδες πριν τη διεξαγωγή της μελέτης. Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου καταγράφηκε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, όπως αυτή εκφράζεται με τον Δείκτη Ενίσχυσης των Ανακλώμενων Κυμάτων (Augmentation Index, AIx) και τη σκληρία του τοιχώματος της καρωτίδας (carotid stiffness). Οι ίδιοι ασθενείς εκτιμήθηκαν ξανά 2-6 μήνες μετά τη νόσηση⁴⁰. Από τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας που μετρήθηκαν αυτή τη φορά μόνο η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος στον καρωτιδο-μηριαίο άξονα (carotid-femoral Pulse Wave Velocity, cfPWV) παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε περίοδο 6 μηνών από τη νόσηση. Η βελτίωση αυτή συσχετίστηκε θετικά με τη μείωση των επιπέδων του μορίου προσκόλλησης VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), το οποίο αποτελεί δείκτη της ενδοθηλιακής φλεγμονής. Η παραμονή στα ίδια επίπεδα των άλλων δεικτών της αρτηριακής σκληρίας, όπως είναι η PWV στον καρωτιδο-μηριαίο άξονα (carotid-radial PWV, crPWV) και ο AIx, φαίνεται πως αντανάκλα την ετερογένεια του αγγειακού δικτύου.

Στη συνέχεια, μία ελληνική ερευνητική ομάδα⁴¹, από το Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», επανεκτίμησε ασθενείς που είχαν προηγουμένως νοσήσει από COVID-19, θέλοντας να συγκρίνει τα αποτελέσματα με δύο ομάδες ελέγχου: η πρώτη αποτελούνταν από ενήλικες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η δεύτερη περιελάμβανε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης. Όσοι συμπεριελήφθησαν στις ομάδες ελέγχου είχαν αρνητική PCR για τον SARS-

COVID-2. Τέσσερις μήνες μετά η cfPWV παρέμεινε αυξημένη και η FMD περιορισμένη σε όσους είχαν νοσήσει, χωρίς, όμως, ο βαθμός αύξησης των τιμών τους να σχετίζεται με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή). Θετική συσχέτιση, ωστόσο, παρατηρήθηκε με την παρουσία εμμένουσας συμπτωματολογίας (σύνδρομο long-COVID), κυρίως όσον αφορά συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Σκόπιμο είναι να αναφερθεί πως οι τιμές των δύο δεικτών αρτηριακής σκληρίας που προαναφέρθηκαν δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των post-COVID και των υπερτασικών ασθενών. Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως η COVID-19 και η αρτηριακή υπέρταση είναι δυνατόν να προκαλέσουν μικροαγγειακή βλάβη με παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Οι *Jud και συν.* θέλησαν κι εκείνοι να συγκρίνουν την αρτηριακή σκληρία σε ενήλικες που νοσηλεύθηκαν λόγω της COVID-19 όχι μόνο με την αρτηριακή σκληρία σε μια ομάδα υγιών εθελοντών, αλλά και σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο⁴². Τόσο οι τιμές της PWV, όσο και του Aix ήταν αυξημένες στους post-COVID ασθενείς σε σχέση με την ομάδα των υγιών ενηλίκων, όμως δεν διέφεραν σημαντικά από την ομάδα όσων έπασχαν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Παράλληλα, στους post-COVID ασθενείς παρατηρήθηκαν αλλαγές της δομής των τριχοειδών (αυξημένες διακλαδώσεις, μεταβολή της διαμέτρου τους και επιμήκυνσή τους), εύρημα συμβατό με μικροαγγειοπάθεια. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί πως είχε προηγηθεί η δημοσίευση, από τους ίδιους ερευνητές, της περίπτωσης (case report) μιας 24χρονης ασθενούς, με ελεύθερο ατομικό ιστορικό, στην οποία εφαρμόστηκε συσκευή 24ωρης καταγραφής (Mobil-O-Graph) αρχικά κατά την οξεία φάση της νόσου και ακολούθως μετά από 6 εβδομάδες. Και τις δύο φορές οι τιμές PWV που καταγράφηκαν βρισκόνταν εντός των φυσιολογικών ορίων, η διαφορά, ωστόσο, μεταξύ τους (0,3m/sec) θέτει την υπόνοια πως η COVID-19 επηρεάζει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου και, κατ' επέκταση, των αγγείων σε πρώιμο στάδιο ακόμη και σε νεαρούς, υγιείς, κατά τα άλλα, ενήλικες.

Μόλις τον Μάρτιο του 2023 δημοσιεύθηκε μία εργασία κατά την οποία εκτιμήθηκε η αρτηριακή σκληρία post-COVID ασθενών για τους οποίους, όμως, υπήρχαν τα αντίστοιχα δεδομένα πριν από την έναρξη της πανδημίας⁴³. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν ήταν, ως επί το πλείστον, νεαροί

ενήλικες, χωρίς συννοσηρότητες, οι οποίοι εκδήλωσαν μια ήπια μορφή της νόσου. Συγκρίνοντας τα δεδομένα από τις δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους, πριν από τη νόσηση και 2-3 μήνες μετά την παρέλευσή της, παρατηρήθηκε αύξηση της cfPWV, του Aix75 και των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, ανάλογη με την ηλικία του εκάστοτε ασθενούς, καθώς και με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη λοίμωξη. Αξιοσημείωτη, και μάλλον παράδοξη, είναι η περαιτέρω επιδείνωση της αρτηριακής σκληρίας που καταγράφηκε με την πάροδο του χρόνου μετά την αποδρομή της COVID-19. Η εξέλιξη αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στην πυροδότηση, από τον ιό, κάποιας αυτοάνοσης αντίδρασης και στην αδυναμία περιορισμού της στη συνέχεια, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει και το υπόβαθρο για την εμφάνιση του long-COVID συνδρόμου στη συνέχεια.

Αυτή η ανοδική πορεία των δεικτών αρτηριακής σκληρίας φαίνεται να ανατρέπεται εν μέρει προϊόντος του χρόνου, σύμφωνα με μια μελέτη παρατήρησης διάρκειας 1 έτους³². Ο *L. Zanoli και οι συν.* εργάτες του διαπίστωσαν πως, παρότι αρχικά (12-24 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη) οι τιμές της PWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία (aPWV, brPWV, αντίστοιχα) ήταν αυξημένες, στη συνέχεια (25-48 εβδομάδες μετά) ακολούθησαν πτωτική τάση, με ταυτόχρονη βελτίωση της διατασιμότητας του τοιχώματος της καρωτίδας. Ωστόσο, η aPWV παρέμεινε αυξημένη, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, για όσους νόσησαν σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, έως και το τέλος της μελέτης.

Η μοναδική, έως τώρα, μελέτη με μερικώς αντικρουόμενα αποτελέσματα ήταν αυτή της *Nandaneva και συν.*⁴⁴, στην οποία ως αρχική υπόθεση τέθηκε η διαταραχή της μικρο- και μακροκυκλοφορίας σε όσους προσβλήθηκαν από τον SARS-COV-2. Η υπόθεση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε, παρά μόνο για τους ασθενείς εκείνους οι οποίοι ανέφεραν συμπτώματα της νόσου παρόντα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών από τη στιγμή που αρνητικοποιήθηκαν (σύνδρομο long-COVID). Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς οι τιμές των δεικτών αρτηριακής σκληρίας στην περιφέρεια ήταν παρόμοιες με εκείνες των υγιών ενηλίκων. Επιπλέον, και στις δύο ομάδες ασθενών, ασυμπτωματικών και μη, η λειτουργικότητα των αγγείων του εγκεφάλου, καθώς και οι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας στην αορτή (κεντρική αρτηριακή σκληρία) παρέμειναν εντός των φυσιολογικών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι πλέον καθολικά αποδεκτό πως η COVID-19 αποτελεί μία πολυσυστηματική φλεγμονώδη νόσο, η οποία προκαλεί πρόωρη γήρανση και σκληρία των αγγειακών τοιχωμάτων, μέσω ποικίλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η ενδοθηλιακή φλεγμονή και δυσλειτουργία που τη χαρακτηρίζουν μεταπίπτουν σε χρονιότητα ακόμη και σε νέους, υγιείς ενήλικες, οι οποίοι εκδήλωσαν ήπια νόσο. Η εκτίμηση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας, η οποία αποτελεί τον πλέον ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών νοσημάτων, αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των κλινικών γιατρών προκειμένου για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μακροπρόθεσμα, την πρόληψη των επιπλοκών, αλλά και τη διερεύνηση πιθανών θεραπευτικών επιλογών.

SUMMARY

Fylaki E, Zempekakis P, Pikilidou M, Liakopoulos V, Pikilidou M.

The effects of COVID-19 on the vasculature

Arterial Hypertension 2024; 33: 48-53.

TFrom the very early days of the pandemic, the scientific community was confronted with the serious cardiovascular complications caused by the SARS-CoV-2 virus, especially in the acute phase of the disease. However, apart from the direct cardiotoxicity, a characteristic feature of the virus is its deleterious effect on the endothelium, either through a direct attack on the endothelial cells, or indirectly, through the activation of inflammatory signaling pathways in the context of systemic inflammation. The consequence of persistent endothelitis, after the disease subsides, is the development of arterial stiffness, which is indicative of premature aging of the vascular tree ("vascular ageing"). Given the millions of patients who have recovered from COVID-19, elucidating its long-term effects on cardiovascular health, as expressed by the assessment of arterial stiffness markers, will contribute the most to the global cardiovascular risk stratification.

Key-words: COVID-19, endothelial dysfunction, arterial stiffness, long-term outcomes

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet] 2020; 395(10223): 507-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 2019: 1648-55.
- Gladka MM, Maack C. The endothelium as Achilles' heel in COVID-19 patients. *Cardiovasc Res* 2020; 116(14): E195-7.
- Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ, Matthias PN. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 2020; 314(2020): 58-62.
- Kaur S, Tripathi DM, Yadav A. The Enigma of Endothelium in COVID-19. *Front Physiol* 2020; 11(August): 1-7.
- Saeed S, Mancina G. Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship. *J Clin Hypertens* 2021; 23(6): 1099-103.
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is covid-19 an endothelial disease? a comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9(5).
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41(32): 3038-44.
- Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines* 2022; 10(4).
- Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 164(January): 69-82.
- Aquino M. An Outbreak of Severe Kawasaki-Like Disease at the Italian Epicentre of the SARS-CoV-2 Epidemic: An Observational Cohort Study. *Pediatrics* 2021; 148(Supplement 3): S74-S74.
- Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet] 2020; 50(3): 512-24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02266-6>
- Varga Z et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Ann Oncol* 2020;395(April):1417-1418. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet] 2020; 395(10229): 1033-4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021; 93(1): 250-6.
- Fodor A, Tiperciuc B, Login C, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19 – Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021(Dic).
- Jinbo L, Jie C, Hongyu W. Arterial function should be focused in the follow-up treatment of COVID-19 mild patients. *J Cardiovasc Med Cardiol* 2021; 8: 021-2.
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin* 2023; 44(4): 695-709.
- Chua RL, Lukassen S, Trump S, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*

- [Internet] 2020; 38(8): 970-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4>
21. Mone P, Gambardella J, Wang X, Jankauskas SS, Matarese A, Santulli G. Mir-24 targets the transmembrane glycoprotein neuropilin-1 in human brain microvascular endothelial cells. *Non-coding RNA* 2021; 7(1): 1-10.
 22. Kondo Y, Larabee JL, Gao L, et al. L-SIGN is a receptor on liver sinusoidal endothelial cells for SARS-CoV-2 virus. *JCI Insight* 2021; 6(14): 1-15.
 23. Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *J Virol* 2012; 86(6): 2900-10.
 24. Georg P, Astaburuaga-García R, Bonaguro L et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell* 2022; 185(3): 493-512. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000768266500001>
 25. Levy JH, Iba T, Gardiner EE. Endothelial Injury in COVID-19 and Acute Infections: Putting the Pieces of the Puzzle Together. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; (May): 1774-6.
 26. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress. *Front Physiol* 2021; 11 (January): 1-27.
 27. Costa TJ, Potje SR, Fraga-Silva TFC, et al. Mitochondrial DNA and TLR9 activation contribute to SARS-COV-2 induced endothelial cell damage. *Vascul Pharmacol* 2022; 142 (January).
 28. Six I, Guillaume N, Jacob V, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022; 23(11).
 29. Zha D, Fu M, Qian Y. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage and Potential Targeted Therapy in COVID-19. *Cells* 2022; 11(12).
 30. Okada H, Yoshida S, Hara A, Ogura S, Tomita H. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection. *Microcirculation* 2021; 28(3): 1-7.
 31. Wang M, Hao H, Leeper N, Zhu L. Recent Highlights of ATVB Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arter Thromb Vasc Biol* 2018; 11(1): 509-33. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310367.
 32. Zanolli L, Gaudio A, Mikhailidis DP, et al. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted in the Long-Term. *Circ Res* 2022; 130(9): 1276-85.
 33. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005; 112(14): 2193-200.
 34. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med* 2021; 1-7.
 35. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, et al. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci* 2021; 15(June): 1-14.
 36. Corrales-Medina, Vicente, F Alvarez, Karina, N Weissfeld, LIsa A et al. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2015; 313(3): 264-74. doi:10.1001/jama.2014.18229.
 37. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci* 2020; 258 (January).
 38. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2021; 320(1): H404-H410. doi:10.1152/AJPHEART.00897.2020.
 39. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol* 2022; 107(7): 694-707.
 40. Szeghy RE, Province VM, et al. Six-month longitudinal tracking of arterial stiffness and blood pressure in young adults following SARS-CoV-2 infection. *J Appl Physiol* 2022; 132(5): 1297-309.
 41. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(11): 1916-26.
 42. Jud P, Gressenberger P, Muster V, et al. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Inflammatory Vasculopathy After SARS-CoV-2 Infection – A Cross-Sectional Study. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8 (October): 1-14.
 43. Podrug M, Koren P, Dražić Maras E, et al. Long-Term Adverse Effects of Mild COVID-19 Disease on Arterial Stiffness, and Systemic and Central Hemodynamics: A Pre-Post Study. *J Clin Med* 2023; 12(6): 1-14.
 44. Nandadeva D, Young BE, Stephens BY, et al. Blunted peripheral but not cerebral vasodilator function in young otherwise healthy adults with persistent symptoms following COVID-19. *Am J Physiol – Hear Circ Physiol* 2021; 321(3): H479-84.



* Νυχτερινή αρτηριακή πίεση με συσκευές μέτρησης στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή: συσχέτιση και συμφωνία σε εφήβους και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

A. Θεοδοσιάδη¹
E. Βακάλη^{1,2}
E. Καρυίδου³
A. Ευαγγελίου⁵
A. Βαζαίου⁶
M. Δούμας³

A. Κόλλιας¹
A. Δεστούνης¹
K. Τσιρουκίδου⁴
A. Μέντη¹
I. Ζωγράφου³
Γ. Στεργίου¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά τον νυχτερινό ύπνο παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ενήλικες σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ¹. Η σημασία της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ με τη χρήση 24ωρης καταγραφής έχει επιβεβαιωθεί και στα παιδιά, ιδίως όταν συνυπάρχουν συννοσηρότητες όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)². Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα σπιτιού νέας τεχνολογίας που παρέχουν τη δυνατότητα για αυτόματες μετρήσεις ΑΠ κατά τον νυχτερινό ύπνο, και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική επιλογή της κλασικής 24ωρης καταγραφής. Πρόσφατες μελέτες στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό έδειξαν ότι οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι εφικτές, καλύτερα ανεκτές σε σχέση με την 24ωρη κα-

ταγραφή, ενώ παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές και συγκρίσιμες συσχετίσεις με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης σε όργανα-στόχους συγκριτικά με τη μέθοδο αναφοράς (24ωρη καταγραφή)^{3,4}. Ωστόσο, στα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ1 δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ με συσκευές μέτρησης ΑΠ στο σπίτι. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της νυχτερινής ΑΠ με συσκευές μέτρησης στο σπίτι ή με 24ωρη καταγραφή σε εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν έφηβοι και νέοι ενήλικες ηλικίας 12-30 ετών με ΣΔ1, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ με πιστοποιημένα ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα βραχίονα με κατάλληλη περιχειρίδα (Microlife WatchBPO3) κατά τη

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

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

²Ενδοκρινολογικό Τμήμα – Αύξησης και Ανάπτυξης, ΓΝΠ «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

³B' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

⁴Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

⁵B' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

⁶A' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

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

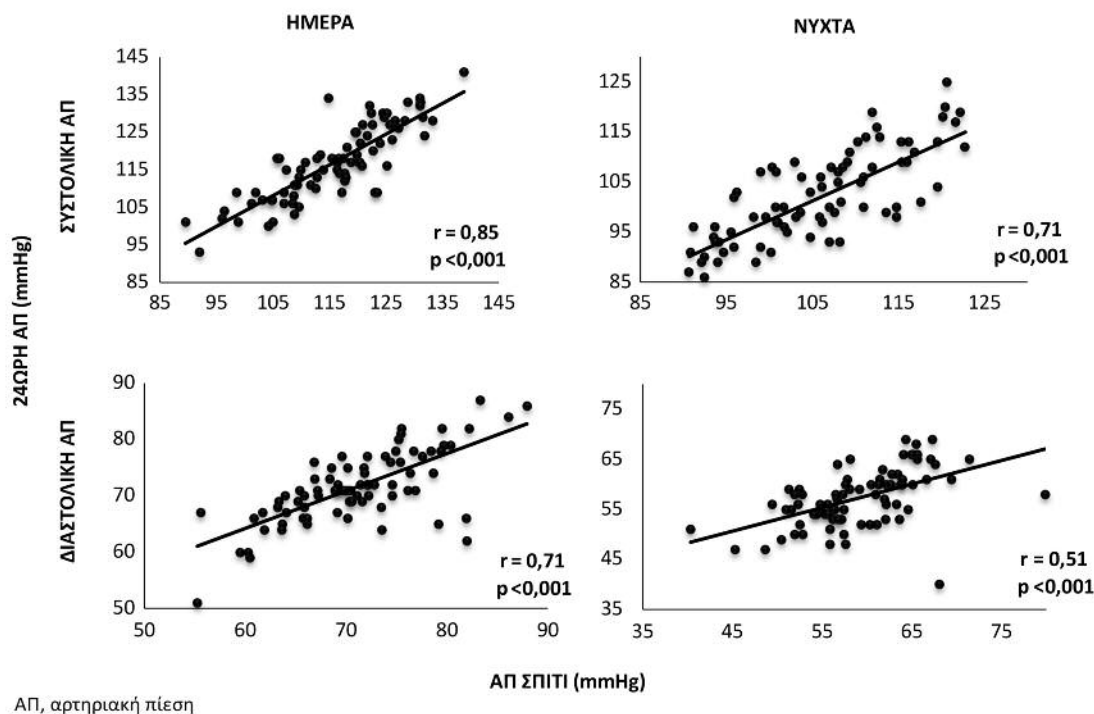
διάρκεια συνηθισμένης ημέρας (σχολείο ή δουλειά). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με μεσοδιάστημα 20 λεπτών για 24 ώρες (απαραίτητες τουλάχιστον 20 και 7 έγκυρες μετρήσεις στη διάρκεια της ημέρας και νύχτας αντίστοιχα). Η διάκριση σε ημέρα και νύχτα βασίστηκε στις αναφερόμενες ώρες ύπνου των συμμετεχόντων. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν και μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι (πιστοποιημένα ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα βραχίονα Microlife WatchBPHome-N) για διάστημα 7 ημερών με διπλές μετρήσεις πρωί και απόγευμα και με 3 ωριαίες μετρήσεις/νύχτα για 3 νύχτες. Για τις νυχτερινές μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι οι συμμετέχοντες και οι κηδεμόνες τους (για τους ανήλικους συμμετέχοντες) εκπαιδεύτηκαν να ενεργοποιούν τη λειτουργία νυχτερινής καταγραφής ΑΠ πραγματοποιώντας μια μέτρηση ακριβώς πριν τον νυχτερινό ύπνο. Στη συνέχεια, 3 αυτόματες νυχτερινές μετρήσεις ΑΠ, με μεσοδιάστημα 60 λεπτών, πραγματοποιούνταν 2 ώρες μετά τη χειροκίνητα ενεργοποιούμενη μέτρηση για 3 βράδια (απαραίτητες τουλάχιστον 3 έγκυρες μετρήσεις). Τέλος, αξιολογήθηκαν και οι δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων [δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI), πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας και βολβού (IMT),

λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης (ACR) σε 2 διαφορετικά πρωινά δείγματα ούρων].

Για τον ορισμό της υπέρτασης για τους συμμετέχοντες κάτω των 16 ετών ορίστηκε η 95^η εκατοστιαία θέση για το φύλο και το ύψος τους, ενώ για τους συμμετέχοντες από 16 και άνω χρησιμοποιήθηκαν τα αντίστοιχα όρια που προτείνονται για τους ενήλικες (24ωρη συστολική ΑΠ ≥ 130 mmHg ή/και διαστολική ≥ 80 mmHg)⁵. Ως non-dippers χαρακτηρίστηκαν άτομα με νυχτερινή πτώση συστολικής ή/και διαστολικής ΑΠ $< 10\%$ σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλύθηκαν δεδομένα από 78 άτομα (άνδρες 59%, μέση ηλικία 21 ± 5 έτη, δείκτης μάζας σώματος $24 \pm 3,7$ kg/m², HbA1c $7,4 \pm 1,0\%$, διάρκεια ΣΔ1 $11,5 \pm 6$ έτη, 24ωρη συστολική/διαστολική ΑΠ $112 \pm 10/67 \pm 6$ mmHg). Ο αριθμός έγκυρων μετρήσεων στην 24ωρη καταγραφή ήταν $46 \pm 7/24 \pm 6$ (ημέρα/νύχτα) και στο σπίτι $23 \pm 4/8 \pm 2$ αντίστοιχα ($p < 0,001$ για συγκρίσεις με 24ωρη καταγραφή). Βρέθηκε ότι η ΑΠ ημέρας στο σπίτι δεν διέφερε από την ΑΠ ημέρας στην 24ωρη καταγραφή [διαφορά (95% όρια αξιοπιστίας) για συστολική/διαστολική ΑΠ $-1,1 \pm 5,7$ ($-2,4, 0,2$)/ $0,5 \pm 5,1$ ($-1,6, 0,7$)



Γράφημα 1. Συσχετίσεις ΑΠ 24ωρης καταγραφής με μετρήσεις στο σπίτι σε εφήβους και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

mmHg, $p=NS/NS$], ενώ η νυχτερινή συστολική ΑΠ στο σπίτι ήταν υψηλότερη [διαφορά (95% όρια αξιοπιστίας) $3,9 \pm 7,1$ (2,4, 5,6)/ $1,8 \pm 5,9$ (0,5, 3,2) mmHg, $p < 0,001/NS$]. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή και στο σπίτι (Γράφημα 1).

Διαπιστώθηκε καλή συμφωνία μεταξύ 24ωρης καταγραφής και μετρήσεων στο σπίτι για τη διάγνωση ατόμων με αυξημένη νυχτερινή ΑΠ (ανώτερο τεταρτημόριο κατανομής) (83%/85%; $\kappa=0,56/0,59$ συστολική/διαστολική ΑΠ). Τέλος, παρατηρήθηκε 56% συμφωνία ($\kappa=0,21$, $p=0,02$) μεταξύ της 24ωρης καταγραφής και των μετρήσεων στο σπίτι στην ανεύρεση των non-dippers (28% έναντι 62% αντίστοιχα).

Για την αξιολόγηση των δεικτών βλάβης οργάνων-στόχων, 67 άτομα είχαν διαθέσιμα δεδομένα για LVMI, 51 για IMT και 73 για ACR. Η νυχτερινή συστολική ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή και στις μετρήσεις στο σπίτι φάνηκε να συσχετίζεται με τους δείκτες LVMI ($r=0,36/0,32$, $p < 0,05$) και IMT ($r=0,35/0,40$, $p < 0,05$), ενώ ο λόγος ACR με την HbA1c ($r=0,27$, $p < 0,05$) και αντίστροφα με τη νυχτερινή πτώση της συστολικής ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή ($r=-0,23$, $p < 0,05$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε νεαρά άτομα με ΣΔ1 η αξία της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ είναι αδιαμφισβήτητη και ο προσδιορισμός της με συσκευές μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι είναι εφικτός. Η νυχτερινή ΑΠ στο σπίτι παρέχει συγκρίσιμες τιμές και ισχυρή συσχέτιση με την

24ωρη καταγραφή, ενώ και οι 2 εκτιμήσεις συσχετίζονται σημαντικά με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων. Οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν ικανοποιητική διαγνωστική συμφωνία στον εντοπισμό ατόμων με αυξημένη νυχτερινή ΑΠ και μέτρια συμφωνία στην διάγνωση των non-dippers. Συνεπώς, τα πρώιμα αυτά δεδομένα δείχνουν ότι το καινοτόμο πιεσόμετρο σπιτιού μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστη εναλλακτική της 24ωρης καταγραφής για τον προσδιορισμό της νυχτερινής ΑΠ σε άτομα με ΣΔ1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 3-10.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et. al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887-920.
3. Zeniodi ME, Ntineri A, Kollias A, et.al. Home and ambulatory blood pressure monitoring in children, adolescents and young adults: comparison, diagnostic agreement and association with preclinical organ damage. *J Hypertens* 2020; 38: 1047-55.
4. Stambolliu E, Kollias A, Bountzona I, et. al. Nighttime Home Blood Pressure in Children: Association with Ambulatory Blood Pressure and Preclinical Organ Damage. *Hypertension* 2021; 77: 1877-85.
5. Mancia G, Kreutz 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.



* Συσχέτιση νυκτερινής υπέρτασης και non-dipping με τον δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας

Δ. Δραγώνας
N. Τσούτσουρα
X. Γκόγκα
E. Μανιός

Σ. Σπηλιοπούλου
E. Ζωγράφου
A. Δημητρίου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ευρεία χρήση της 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) έχει επιτρέψει την μέτρηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ΑΠ ακολουθεί έναν κυκλάδιο ρυθμό που χαρακτηρίζεται από πτώση 10% έως 20% κατά τη διάρκεια του ύπνου συγκριτικά με την ΑΠ ημέρας (dippers). Τα άτομα που δεν επιδεικνύουν αυτό το μοτίβο (νυκτερινή πτώση της ΑΠ μικρότερη του 10%) ορίζονται ως non-dippers¹. Οι ασθενείς που ανήκουν στην προαναφερθείσα ομάδα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ασυμπτωματικών βλαβών σε όργανα-στόχους (TOD) και καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με τους dippers¹. Ωστόσο, μία άλλη παράμετρος της 24ωρης καταγραφής ΑΠ, η νυκτερινή υπέρταση (νυκτερινή ΑΠ \geq 120/70 mmHg), φαίνεται να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ασυμπτωματικών TOD και δυσμενέστερη καρδιαγγειακή έκβαση, συγκριτικά με το non-dipping μοτίβο, σε υπερτασικούς ασθενείς².

Παράλληλα με τη μέτρηση της νυκτερινής ΑΠ, η 24ωρη καταγραφή ΑΠ μας επιτρέπει τη διάγνωση και άλλων φαινότυπων ΑΠ, όπως είναι η υπέρταση λευκής μπλούζας (WCH), η οποία χαρακτηρίζεται

από αυξημένη ΑΠ ιατρείου και φυσιολογική ΑΠ εκτός ιατρείου³. Είναι πλέον βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο πως η WCH δεν αποτελεί καλός φαινόμενο, αλλά μία κατάσταση ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ αυτού των νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών⁴. Ωστόσο, η δυνητικά επιζήμια επίδραση του non-dipping μοτίβου ή της νυκτερινής υπέρτασης στην ασυμπτωματική TOD δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως σε ασθενείς με WCH. Στόχος της μελέτης μας ήταν να διερευνήσει την συσχέτιση του non-dipping μοτίβου και της νυκτερινής υπέρτασης με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) σε άτομα με WCH.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Μια διαδοχική σειρά 1.405 ατόμων, τα οποία παραπέμφθηκαν για αξιολόγηση διαταραχών της ΑΠ ιατρείου στο Ιατρείο Υπέρτασης της Κλινικής μας, υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, 24ωρη καταγραφή ΑΠ και σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Συνολικά 387 άτομα εμφάνισαν WCH, με αυξημένες τιμές ΑΠ ιατρείου (\geq 140/90 mmHg) και φυσιολογικές τιμές μέσης ΑΠ 24ώρου ($<$ 130/80 mmHg). Ο υπό μελέτη πληθυσμός κατηγοριοποιήθηκε σε dippers (πτώση νυκτερινής ΑΠ 10%-20%

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

✉ **Αλληλογραφία:** Δραγώνας Δαμιανός • Ιατρείο Υπέρτασης, Θεραπευτική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα» • Τηλ.: 2103381483 • E-mail: therapist@hosp-alexandra.gr

σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ) και non-dippers (πτώση νυκτερινής ΑΠ <10% σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ) καθώς και σε ομάδα με νυκτερινής υπέρταση ($\geq 120/70$ mmHg) και ομάδα με νυκτερινή φυσιολογική ΑΠ (<120/70 mmHg). Οι μετρήσεις της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής ΑΠ πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης⁵. Επίσης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη διδιάστατη ηχοκαρδιογραφική εξέταση M-mode και έγχρωμης ροής Doppler. Ο LVMI υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Devereux σύμφωνα με το Penn Convention Protocol. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν independent-samples t-test, chi-square test και linear regression.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ποσοστά των non-dippers και νυκτερινής υπέρτασης στον πληθυσμό ατόμων με WCH ήταν 49% και 28% αντιστοίχως. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ dippers και non-dippers καθώς και μεταξύ αυτών με νυκτερινή υπέρταση και χωρίς νυκτερινή υπέρταση όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου. Τα άτομα με νυκτερινή υπέρταση παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ημερήσιας και νυκτερινής ΑΠ συγκριτικά με εκείνα που είχαν φυσιολογική νυκτερινή ΑΠ. Οι non-dippers είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές νυκτερινής ΑΠ και χαμηλότερες τιμές ημερήσιας ΑΠ συγκριτικά με τους dippers. Ο LVMI ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερος στους non-dippers συγκριτικά με τους dippers, ενώ τα άτομα με νυκτερινή υπέρταση δεν διέφεραν από εκείνα με φυσιολογική νυκτερινή ΑΠ. Οι μεταβλητές που συμπεριελήφθησαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ήταν: η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η 24ωρη διαστολική ΑΠ και οι non-dippers. Η πολυπαραγοντική γραμμική παλίνδρομη ανάλυση ανέδειξε στατιστικώς σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση του LVMI με τους παρακάτω παράγοντες: ηλικία ($B=5,760$, $p<0,001$), φύλο ($B=10,941$, $p<0,001$), δείκτη μάζας σώματος ($B=0,685$, $p=0,014$), 24ωρη διαστολική ΑΠ ($B=-6,634$, $p=0,011$) και non-dippers ($B=8,415$, $p=0,001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι σε άτομα με WCH το non-dipping μοτίβο σχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με αύξηση του LVMI, ανεξάρτητα από δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου και την ΑΠ ιατρείου. Αντιθέτως, σε ασθενείς με WCH, η νυκτερινή υπέρταση δεν σχετίζεται με ανάπτυξη ασυμπτωματικών TOD και πιο συγκεκριμένα τον LVMI. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η προγνωστική αξία του non-dipping και της νυκτερινής υπέρτασης δεν είναι η ίδια σε άτομα με WCH και σε υπερτασικούς ασθενείς. Σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης μας, είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο ότι σε υπερτασικούς ασθενείς η νυκτερινή υπέρταση έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από το non-dipping μοτίβο όσον αφορά την ανάπτυξη TOD και την καρδιαγγειακή έκβαση. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ ατόμων με WCH και υπερτασικών ασθενών μπορεί να οφείλονται εν μέρει στο γεγονός ότι τα άτομα με WCH μπορεί να παρουσιάζουν μικρή πτώση της νυκτερινής ΑΠ συγκριτικά με την ημερήσια ΑΠ ακόμα και με 24ωρες καταγραφές ΑΠ εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ την ίδια στιγμή οι τιμές νυκτερινής ΑΠ είναι οριακά παθολογικές. Ωστόσο, προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και σκληρά καταληκτικά σημεία απαιτούνται προς επιβεβαίωση των ευρημάτων μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: 42-4.
2. Cuspidi C, Sala C, Valerio C, et al. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 2012; 25: 869-75.
3. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. White coat hypertension: Pathophysiological and clinical aspects: Excellence award for Hypertension Research 2020. *Hypertension* 2021; 78: 1677-88.
4. Cohen JB, Lotito M, Trivedi U, et al. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019; 170: 853-62.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.



*Μελέτη της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση

A. Λαζαρίδης¹
A. Τριανταφύλλου¹
I. Ζαρίφης¹
M. Δούμας³

Π. Ανυφαντή²
A. Μαλλιώρα¹
K. Μαστρογιάννης¹
E. Γκαλιαγκούση¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) αποτελεί έναν φαινότυπο υπέρτασης, ο οποίος χαρακτηρίζεται από φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου και υψηλή ΑΠ εκτός ιατρείου, όπως αυτή προκύπτει από τις μετρήσεις κατ' οίκον (HBPM) ή την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM)¹. Ο επιπολασμός της ΣΥ αγγίζει το 15% των υπερτασικών ασθενών, ενώ είναι ακόμη μεγαλύτερος σε συγκεκριμένες ομάδες, όπως είναι οι καπνιστές, νέοι άνδρες, αγχώδη άτομα, καθώς και τα άτομα με αυξημένη φυσική δραστηριότητα¹. Ο φαινότυπος αυτός συσχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βλάβης οργάνων-στόχων^{2,3} και καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴. Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΥ εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος μάλιστα θεωρείται εφάμιλλος των ασθενών με αληθή υπέρταση, επί του παρόντος, δεν είναι πλήρως γνωστοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στο δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ του συγκεκριμένου φαινοτύπου.

Πέρα από την καλά αναγνωρισμένη σημασία των υψηλών μέσων τιμών ΑΠ, ένας από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που φαίνεται να εξηγεί τη σύνδεση της υπέρτασης με τη βλάβη οργάνων-στόχων, αλλά και τη δυσμενή καρδιαγγειακή έκβα-

ση, είναι η μεταβλητότητα της ΑΠ (BPV). Ως BPV ορίζεται το φυσιολογικό φαινόμενο των διακυμάνσεων που παρουσιάζει η ΑΠ συναρτήσει του χρόνου. Βάσει αυτού, η BPV διακρίνεται σε τέσσερις κατηγορίες, την εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη, τη βραχυπρόθεσμη, τη μεσοπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα⁵. Η βραχυπρόθεσμη BPV εκφράζει τις διακυμάνσεις της ΑΠ που παρατηρούνται σε διάστημα ενός 24ώρου, καθώς και τη διαφορά που παρατηρείται ανάμεσα στις τιμές ημέρας και νύχτας, συμπεριλαμβανομένης της νυχτερινής κατάδυσης της ΑΠ και της πρωινής ανόδου. Η βραχυπρόθεσμη BPV υπολογίζεται με τη βοήθεια των συσκευών ABPM, οι οποίες επιτρέπουν τον διαλείποντα προσδιορισμό της ΑΠ ανά τακτά χρονικά διαστήματα 15-30 λεπτών, σε περιπατητικές συνθήκες⁵. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα δεδομένα έχουν αναδείξει τη σημασία της βραχυπρόθεσμης BPV καθώς έχει φανεί ότι σχετίζεται ανεξάρτητα με την εμφάνιση, την εξέλιξη και τη βαρύτητα της καρδιακής, νεφρικής και αγγειακής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων της υπερωφίας της αριστερής κοιλίας, της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και της νεφρικής ανεπάρκειας⁵. Πιο σημαντικά, έχει αποδειχθεί ότι η βραχυπρόθεσμη BPV αποτελεί σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα καρδιαγγειακής

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

¹Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

²Β' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

³Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας ΑΠΘ • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός - Νέα Ευκαρπία • ΤΚ 56429, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • E-mail: eugalant@yahoo.com

νοσηρότητας και θνητότητας ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα της ΑΠ⁵. Παρά τη σημασία που έχει η βραχυπρόθεσμη BPV, επί του παρόντος, τα δεδομένα που υπάρχουν στους ασθενείς με ΣΥ είναι περιορισμένα. Βάσει αυτών, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της περιφερικής (βραχιόνιας) ΑΠ σε ασθενείς με ΣΥ και η σύγκρισή της με τη μεταβλητότητα της ΑΠ νορμοτασικών εθελοντών και ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενη ιδιοπαθή, αληθή υπέρταση (ΑΥ).

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν υπερτασικοί ασθενείς από το Κέντρο Αριστείας για την Υπέρταση του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», καθώς και υγιείς νορμοτασικοί εθελοντές. Σε όλους τους συμμετέχοντες, έγινε καταγραφή των βασικών δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του ιατρικού ιστορικού, ενώ επίσης διενεργήθηκε κοινός εργαστηριακός έλεγχος. Επιπλέον, όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου και σε ABPM, χρησιμοποιώντας τη συσκευή Spacelabs (Spacelabs Medical, Issequah, Washington, USA) ή Mobil-O-graph NG (IEM, Stolberg, Germany) για τη διάγνωση της υπέρτασης και τον καθορισμό των φαινοτύπων σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες¹.

Η μεταβλητότητα της περιφερικής ΑΠ κατά τη διάρκεια ολόκληρου του 24ώρου και των αντίστοιχων περιόδων ημέρας και νύχτας υπολογίστηκε από τα αντίστοιχα προφίλ της ABPM. Πιο συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε ειδικό λογισμικό σε συνεργασία με το Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (Ηράκλειο, Ελλάδα), το οποίο χρησιμοποιώντας τα πρωτογενή δεδομένα από την ABPM υπολογίζει αυτόματα τη μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV) της περιφερικής συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ), καθώς επίσης και τη σταθμισμένη τυπική απόκλιση (wSD) της 24ωρης ΣΑΠ.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη γλώσσα προγραμματισμού R και το Rstudio (έκδοση 2021.09.0). Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως συχνότητες. Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος), ανάλογα με τον τύπο της κατανομής. Για να προσδιοριστεί η κανονικότητα της κατανομής σχεδιάστηκαν ιστογράμματα και

συνυπολογίστηκε το αποτέλεσμα του Shapiro-Wilk τεστ. Για συγκρίσεις μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε το τεστ chi-square. Για τον προσδιορισμό των διαφορών μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το t-test για παραμετρικές και το Mann-Whitney τεστ για τις μη παραμετρικές μεταβλητές. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων ομάδων (> 2) χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα η δοκιμασία ANOVA και το Kruskal-Wallis τεστ. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% ($\alpha=0,05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά εντάχθηκαν 514 άτομα ($46,1 \pm 11,2$ έτη, 58,6% άνδρες), εκ των οποίων 151 νορμοτασικοί εθελοντές, 269 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ιδιοπαθή ΑΥ άνευ φαρμακευτικής αγωγής και 94 ασθενείς με ΣΥ. Με εξαίρεση το φύλο (53,6% vs 31,6% vs 51,1%, $p < 0,001$) οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του δείκτη μάζας σώματος και του καπνίσματος. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς τις βασικές εργαστηριακές παραμέτρους. Όπως αναμενόταν, οι τρεις ομάδες διέφεραν ως προς τις τιμές ΑΠ ιατρείου και της ABPM (Πίνακας 1). Αναφορικά με τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της περιφερικής ΑΠ, όλες οι παράμετροι που μελετήθηκαν (ARV 24ώρου, ημέρας και νύχτας για τη ΣΑΠ και ΔΑΠ, καθώς και wSD της 24ωρης ΣΑΠ) διέφεραν μεταξύ των τριών φαινοτύπων υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΣΥ παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένες τιμές σε όλες τις παραμέτρους σε σχέση με τους νορμοτασικούς εθελοντές ($p \leq 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις εκτός από $p < 0,05$ για ARV ημερήσιας ΔΑΠ και ARV νυκτερινής ΣΑΠ). Αντίθετα, όλες οι παράμετροι των ARV και η wSD δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών με ΑΥ και ΣΥ (Πίνακας 2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της περιφερικής ΑΠ σε ασθενείς με ΣΥ και συγκρίθηκε με αυτή των ασθενών με ΑΥ και υγιών νορμοτασικών εθελοντών. Ως αποτέλεσμα, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΣΥ παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένη ARV 24ώρου, ημέρας και νύχτας για τη ΣΑΠ και ΔΑΠ και σημαντικά αυξημένη wSD 24ώρου για τη ΣΑΠ, έναντι των υγιών εθελοντών. Αξιοσημείωτα, οι παράμετροι αυτές της

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

	Νορμοτασικοί (n=151)	Αληθώς υπερτασικοί (n=269)	Συγκαλυμμένοι υπερτασικοί (n=94)	p-value
Ηλικία (έτη)	46,2±11,4	45,8±10,9	46,7±11,9	0,805
Φύλο (θήλυ, %)	81 (53,6)	84 (31,2)	48 (51,1)	<0,001
Κάπνισμα (ναι, %)	64 (42,4)	104 (38,7)	46 (51,1)	0,065
ΔΜΣ (kg/m ²)	27,4±4,67	28,3±4,49	27,3±4,5	0,090
Γλυκόζη (mg/dL)	87,4±10,2	89,4±10,4	88,5±13,3	0,216
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	204±39,8	212±39,6	209±27,5	0,524
HDL (mg/dL)	47,4±8,7	46,4±11,9	50±13,6	0,274
LDL (mg/dl)	136±35,2	136±34,7	133±28,7	0,727
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	112±61,3	122±65,8	110±61,4	0,194
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	119±9,95	149±13,6*	128±8,06*	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	76,6±7,11	96,1±9,99*	81,7±6,22*	<0,001
ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	115±8,09	141±11,5*	132±7,74*	<0,001
ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	73,1±6,1	91,2±9,72*	84,2±6,3*	<0,001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) για συνεχόμενες μεταβλητές ή αριθμός (ποσοστό) για κατηγορικές μεταβλητές.

ΔΜΣ – Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ – Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ – Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, LDL – Low density lipoprotein – Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

*p ≤ 0,001 για τις συγκρίσεις με τους νορμοτασικούς.

Οι πολλαπλές συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με one-way ANOVA με post hoc διόρθωση Bonferroni.

Πίνακας 2. Σύγκριση παραμέτρων της μεταβλητότητας της περιφερικής ΑΠ μεταξύ αληθώς υπερτασικών, συγκαλυμμένων υπερτασικών και νορμοτασικών.

	Νορμοτασικοί (n=151)	Αληθώς υπερτασικοί (n=269)	Συγκαλυμμένοι υπερτασικοί (n=94)	p-value
ARV 24ωρης ΣΑΠ	8,35 (2,1)	9,64 (2,96)**	9,71 (2,95)**	<0,001
ARV 24ωρης ΔΑΠ	7,12 (2,85)	9,37 (2,49)**	8,08 (2,18)**	<0,001
ARV ημερήσιας ΣΑΠ	8,69 (2,46)	9,89 (3,46)**	9,96 (3,36)**	<0,001
ARV ημερήσιας ΔΑΠ	7,24 (2,61)	9,09 (2,7)**	8,21 (2,62)*	<0,001
ARV νυχτερινής ΣΑΠ	7,58 (2,85)	9,25 (4,27)**	8,68 (3,92)*	<0,001
ARV νυχτερινής ΔΑΠ	6,55 (2,74)	7,57 (3,85)**	7,62 (2,78)**	<0,001
wSD 24ωρης ΣΑΠ	10,0 (3,28)	12,8 (4,8)**	12,7 (5,6)**	<0,001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) για συνεχόμενες μεταβλητές ή αριθμός (ποσοστό) για κατηγορικές μεταβλητές.

ΣΑΠ – Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ – Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ARV – Μέση Πραγματική Μεταβλητότητα (Average Real Variability), wSD – Σταθμισμένη τυπική απόκλιση (weighted Standard Deviation)

*p<0,05 για τις συγκρίσεις με τους νορμοτασικούς, **p≤0,001 για τις συγκρίσεις με τους νορμοτασικούς

Οι πολλαπλές συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με one-way ANOVA με post hoc διόρθωση Bonferroni.

βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών με ΣΥ και αυτών με ΑΥ. Λαμβάνοντας υπόψη τη στενή σχέση της BPV με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία που μπορεί να έχει η αυξημένη βραχυ-

πρόθεσμη μεταβλητότητα της περιφερικής ΑΠ στην παθοφυσιολογία και το δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ που παρουσιάζουν οι ασθενείς με το φαινότυπο της ΣΥ. Τα ευρήματα αυτά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, Kreutz 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. *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
2. Cuspidi C, Facchetti R, Quarti-Treviso F, et al. Incident Left Ventricular Hypertrophy in Masked Hypertension. *Hypertension* 2019; 74(1): 56-62.
3. Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, et al. Divergent Retinal Vascular Abnormalities in Normotensive Persons and Patients With Never-Treated, Masked, White Coat Hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26(3): 318-25.
4. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(20): 2159-69.
5. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management – A European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 2023; 41(4): 527-44.




Η νέτωση σχετίζεται ισχυρά με τη νυκτερινή πίεση στην ιδιοπαθή υπέρταση

Α. Μαθλιώρα¹
Π. Ανυφαντή¹
Β. Παπαδόπουλος²
Ε. Γαβριηλίδης²
Β. Κώτσης¹
Ε. Γκαλιαγκούση¹

Α. Λαζαρίδης¹
Α.-Μ. Νάτση²
Χ. Αντωνιάδου²
Κ. Μαστρογιάννης¹
Ι. Ζαρίφης¹
Π. Σκένδρος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νυκτερινή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) συνδέεται ισχυρά και ανεξάρτητα με τη βλάβη στα όργανα-στόχους και τα καρδιαγγειακά συμβάματα στους υπέρτασικούς ασθενείς. Μάλιστα, η προγνωστική της σημασία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα υπερέχει των άλλων παραμέτρων της ΑΠ. Τα τελευταία χρόνια, έχει αναδειχθεί ο ρόλος της φυσικής ανοσίας και ιδιαίτερα των ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων (NETs) στο θρομβωτικό και φλεγμονώδες περιβάλλον της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, τα δεδομένα όσον αφορά τη σχέση των NETs με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι ελάχιστα. Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν νεοδιαγνωσθέντες, μη θεραπευόμενοι ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ (UHTs) και υγιή, νορμοτασικά άτομα (NTs). Η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ έγινε με τη συσκευή Mobil-O-Graph. Τα επίπεδα των NETs στο πλάσμα, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος μυελοϋπεροξειδάσης (MPO)-DNA προσδιορίστηκαν με ELISA. Συνολικά μελετήθηκαν 139 άτομα, 99 UHTs και 40 NTs. Τα επίπεδα MPO-DNA συσχετίστηκαν θετικά με τις περισσότερες παραμέτρους της ΑΠ. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η ΑΥ αυτή καθ' εαυτή ήταν ο πιο ισχυρός παράγοντας που προβλέπει το φορτίο της NETωσης ($p < 0,001$). Μεταξύ των επιμέρους παραμέτρων της ΑΠ, η περιφερική συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) νύχτας αποτέλεσε τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα ($F: 5,937$, $p = 0,016$) που προβλέπει την επαγόμενη από την υπέρταση NETωση (Optimal Scaling ANOVA, $p = 0,002$). Συμπερασματικά, σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων υπέρτασικών ασθενών, οι NETs σχετίζονται ισχυρά και θετικά με την ΑΠ. Αξιοσημείωτα, η νυκτερινή ΑΠ αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα που προβλέπει τη NETωση σε πρώιμα στάδια υπέρτασης, τονίζοντας τη σημασία της νυκτερινής ΑΠ στη μεσοθαβούμενη από την υπέρταση NETωση και εν γένει την αγγειακή βλάβη.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, φλεγμονή, ουδετεροφιλικές εξωκυττάρια παγίδες, νυκτερινή αρτηριακή πίεση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας και αναπηρίας¹. Η σχέση αυτή είναι πιο ισχυρή στην περίπτωση της νυκτερινής υπέρτασης, η οποία συνδέεται στενά και ανεξάρτητα με τη βλάβη στα όργανα-στό-

χους και τα καρδιαγγειακά συμβάματα στους υπέρτασικούς ασθενείς². Μάλιστα, πληθώρα δεδομένων επιβεβαιώνει την προγνωστική σημασία της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) καθώς έχει φανεί ότι προβλέπει πιο ισχυρά τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα συγκριτικά με την ΑΠ ιατρείου,

¹Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

²Α' Παθολογική Κλινική και Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

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

την ΑΠ ημέρας και 24ώρου^{3,4}.

Είναι γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό των υπερτασικών ασθενών εμφανίζει υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο παρά τη λήψη συνδυασμένης αντιυπερτασικής θεραπείας και τη μέγιστη συμμόρφωση σε αυτή^{1,5}. Το φαινόμενο αυτό υποδηλώνει έντονα την ύπαρξη άλλων υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Στο πλαίσιο αυτό, την τελευταία δεκαετία έχει αναδειχθεί σημαντικά ο ρόλος της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής, που προάγεται και επιδεινώνεται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ως ένας βασικός συντελεστής στην παθογένεση της βλάβης οργάνων-στόχων, τόσο σε πειραματικά όσο και σε κλινικά μοντέλα υπέρτασης^{6,7}.

Τα ουδετερόφιλα αποτελούν κύρια κύτταρα της φυσικής ανοσίας και της ανοσιακής απόκρισης⁸. Όταν διεγερθούν, στην προσπάθεια καταπολέμησης λοιμωδών παραγόντων, τα ουδετερόφιλα ενεργοποιούν έναν αμυντικό μηχανισμό ο οποίος συνίσταται στην απελευθέρωση των ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων (NETs)^{9,10}. Οι NETs είναι ένα δίκτυο εξωκυττάρων ινών που αποτελείται κυρίως από DNA και κιτρουλλινωμένη ιστόνη 3 (CitH3), οι οποίες απελευθερώνονται σε συνδυασμό με άλλες κυτταρικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO), της ελαστάσης και της καθεψίνης G¹¹. Αν και οι NETs έχουν κατεξοχήν προστατευτικό ρόλο, έχει φανεί ότι σε περιπτώσεις που παράγονται υπερβολικά (NETωση), έχουν σημαντικές οξειδωτικές, θρομβωτικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες ικανές να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη, θρόμβωση και αθηροσκλήρωση^{12,13}, με αποτέλεσμα να εμπλέκονται ουσιαστικά στην παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών και των καρδιαγγειακών νοσημάτων¹⁴.

Παρά την αυξανόμενη σημασία της NETωσης στην παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου, επί του παρόντος τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στην υπέρταση είναι ελάχιστα¹⁵. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την ομάδα μας σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς θεραπεία, διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα NETs συγκριτικά με τους νορμοτασικούς μάρτυρες και προτάθηκε μία πιθανή παθογενετική οδός που θα μπορούσε να συνδέσει τον σχηματισμό NETs με τη θρομβοφλεγμονή και την ανάπτυξη υπέρτασης¹⁶. Ωστόσο, εκτός από αυτή την παρατήρηση, επί του παρόντος δεν είναι γνωστό ποιες παράμετροι της περιφερικής και κεντρικής ΑΠ, συ-

μπεριλαμβανομένων της ΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας, σχετίζονται με την παραγωγή NETs.

Με αυτά τα δεδομένα πραγματοποιήσαμε την παρούσα μελέτη προκειμένου να διερευνήσουμε τη σχέση των NETs με την υπέρταση σε μια ομάδα νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση (UHTs). Για τον σκοπό αυτό, μετρήσαμε τα επίπεδα MPO-DNA στο πλάσμα σε UHTs και τα συγκρίναμε με τα επίπεδα υγιών, νορμοτασικών ατόμων (NTs). Επίσης, διενεργήθηκε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM) προκειμένου να υπολογιστούν οι περιφερικές και κεντρικές τιμές της ΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν προοπτικά 99 UHTs και 40 NTs. Οι υπερτασικοί ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: (i) ηλικία ≥ 18 ετών, (ii) απουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης, (iii) απουσία κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής νόσου, λοιμώδους, φλεγμονώδους ή νεοπλασματικής νόσου ή άλλων σημαντικών συννοσηροτήτων, (iv) μη χρήση αντιυπερτασικού ή οποιουδήποτε άλλου καρδιαγγειακού φαρμάκου.

Μέτρηση της ΑΠ ιατρείου

Η ΑΠ ιατρείου μετρήθηκε σε καθιστή θέση χρησιμοποιώντας πιστοποιημένο πιεσόμετρο βραχίονα (Microlife Exact BP, Microlife AG, Widnau, Ελβετία), σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης¹.

Μέτρηση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ

Η ABPM πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την πιστοποιημένη συσκευή Mobil-O-Graph-NG (IEM, Stolberg, Γερμανία). Η συσκευή ρυθμίστηκε να λαμβάνει τιμές ΑΠ κάθε 20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας (07:00-22:59) και κάθε 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νυχτερινής περιόδου (23:00-06:59), οι οποίες αναδιαμορφώθηκαν περαιτέρω σύμφωνα με τις πραγματικές ώρες ύπνου του κάθε συμμετέχοντα. Η ανάλυση παρείχε τις μέσες τιμές περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) 24ώρου, ημέρας και νύχτας. Η υπέρταση ορίστηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης ως ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και περιφερική ΑΠ ημέρας $\geq 135/85$ mmHg¹.

Εργαστηριακές μετρήσεις

Σε όλους τους συμμετέχοντες προσδιορίστηκαν υπό συνθήκες νηστείας 12 ώρου τα παρακάτω: γλυκόζη πλάσματος, λιπιδαιμικό προφίλ, ουρικό οξύ, κάλιο, νάτριο, νεφρική λειτουργία και υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP). Η δευτεροπαθής υπέρταση (μόνο σε ασθενείς με υψηλή υποψία) αποκλείστηκε με τη χρήση των ενδεδειγμένων εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων.

Σύμπλεγμα μυελοϋπεροξειδάσης (MPO)/DNA

Ως δείκτης NETωσης χρησιμοποιήθηκε το σύμπλεγμα MPO-DNA, το οποίο μετρήθηκε σε πλάσμα EDTA (Cell Death Detection ELISA Kit, 11544675001, Merck, Kenilworth, New Jersey, USA)¹⁷.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics, έκδοση 26.0.0.0, για Windows. Για τον εντοπισμό πιθανών συγχυτικών παραγόντων, συγκρίναμε όλες τις διακριτές και συνεχείς μεταβλητές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων χρησιμοποιώντας είτε το Pearson χ^2 είτε το Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Σε περίπτωση παραβίασης της ομοσκεδαστικότητας σύμφωνα με το Levene τεστ, πραγματοποιήθηκε επιπλέον το τεστ Mann-Whitney U. Ο μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho χρησιμοποιήθηκε για συσχετίσεις μεταξύ MPO-DNA και των παραμέτρων ενδιαφέροντος. Οι μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν εφαρμόζοντας βέλτιστη κλιμάκωση μαζί με διακριτοποίηση στις μέγιστες επιτρεπόμενες ομάδες, παλινδρόμηση κορυφογραμμής, τεκμαρτή εκτίμηση υποκατάστατων τιμών και 10-πλάσια διασταυρούμενη επικύρωση μέσω της διαδικασίας SPSS CATREG. Για να αποφευχθεί η πολυσυγγραμμικότητα, το όριο ανοχής ορίστηκε στο 0,4. Ο υπολογισμός των υποκατάστατων τιμών για ελλείπουσες τιμές δεν υπερέβη το ποσοστό 10%. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0,05$. Όλες οι αριθμητικές τιμές δίνονται με τουλάχιστον δύο σημαντικά ψηφία. Οι μέσοι όροι συνοδεύονται από τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Συνολικά εντάχθηκαν στη μελέτη 139 άτομα, 99 UHTs (μέση ηλικία $48,9 \pm 8,34$ έτη) και 40 NTs (μέση ηλικία $47,4 \pm 7,38$ έτη) συνταιριασμένοι ως προς την ηλικία, το φύλο, την αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχύων και το κάπνισμα. Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Δεν βρέθηκαν διαφορές στις περισσότερες δημογραφικές παραμέτρους εκτός από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) που ήταν σημαντικά υψηλότερος στους UHTs σε σύγκριση με τους NTs ($p=0,002$). Ομοίως, δεν βρέθηκαν διαφορές στις περισσότερες εργαστηριακές παραμέτρους, εκτός από την αιμοσφαιρίνη ($p=0,044$), το ουρικό οξύ ($p=0,046$) και την hs-CRP ($p=0,025$) που ήταν σημαντικά υψηλότερα στους UHTs συγκριτικά με τους NTs. Επιπλέον, τα επίπεδα MPO-DNA πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερα στους UHTs σε σύγκριση με τους NTs ($p<0,001$). Τέλος, η ΑΠ ιατρείου και όλες οι περιπατητικές παράμετροι της περιφερικής και κεντρικής ΑΠ, συμπεριλαμβανομένων των ΣΑΠ και ΔΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας, ήταν σημαντικά υψηλότερες στους UHTs συγκριτικά με τους NTs ($p<0,001$) (Πίνακας 1).

Συσχέτιση των NETs με παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, το σύμπλεγμα MPO-DNA συσχετίστηκε σημαντικά με τις περισσότερες παραμέτρους της ΑΠ, εκτός από τη ΣΑΠ ιατρείου, την κεντρική ΣΑΠ 24ώρου, την κεντρική ΣΑΠ ημέρας και νύχτας (Πίνακας 2).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση (μετά από στάθμιση για τον ΔΜΣ, την αιμοσφαιρίνη, το ουρικό οξύ και τη hs-CRP), η υπέρταση αυτή καθαυτή παρέμεινε ο πιο ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας που προβλέπει την παραγωγή NETs. Στη συνέχεια, προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω ποια παράμετρος της ΑΠ έχει τη σημαντικότερη συσχέτιση, διαπιστώθηκε ότι η περιφερική ΣΑΠ νύχτας ($F: 5,937$, $p=0,016$) αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα που προβλέπει τη μεσολαβούμενη από την υπέρταση παραγωγή NETs (Optimal scaling ANOVA, $p=0,028$) (Πίνακας 3).

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	UHTs (n=99)	NTs (n=40)	p
<i>Δημογραφικές παράμετροι</i>			
Άρρεν φύλο, n (%)	53 / 99 (53,5)	19 / 40 (47,5)	0,519
Ηλικία (έτη)	48,9 ± 8,34	47,4 ± 7,38	0,308
ΔΜΣ (kg/m ²)	29,5 ± 5,1	26,4 ± 4,4	0,002
Λόγος περιμέτρου μέσης/ισχύων (cm)	0,94 ± 0,08	0,91 ± 0,08	0,079
Κάπνισμα, ναι, n (%)	51 / 99 (51,5)	17 / 40 (42,5)	0,336
<i>Εργαστηριακές παράμετροι</i>			
Λευκά αιμοσφαίρια (x10 ³ /μl)	6,86 ± 1,7	6,30 ± 1,6	0,087
Ουδετερόφιλα (%)	58,5 ± 7,9	56,8 ± 8,5	0,243
Λεμφοκύτταρα (%)	31,3 ± 7,5	32,1 ± 7,5	0,563
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,4 ± 1,4	13,8 ± 2,0	0,044
Αιματοκρίτης (%)	43,2 ± 3,7	41,8 ± 6,2	0,112
Αιμοπετάλια (x10 ³ /μl)	247,1 ± 56,0	242,7 ± 63,5	0,688
Γλυκόζη (mg/dl)	88,4 ± 8,5	87,0 ± 7,3	0,375
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,86 ± 0,23	0,80 ± 0,14	0,141
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,46 ± 1,36	4,94 ± 1,17	0,046
Κάλιο (mEq/L)	4,42 ± 0,41	4,33 ± 0,33	0,190
Νάτριο (mEq/L)	140,2 ± 2,2	139,7 ± 2,3	0,291
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	210,0 ± 35,6	200,6 ± 40,3	0,179
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	117,4 ± 54,4	107,7 ± 48,8	0,315
HDL (mg/dl)	47,9 ± 13,1	49,2 ± 9,9	0,566
LDL (mg/dl)	140,0 ± 30,2	129,5 ± 35,0	0,082
hs-CRP (mg/L)	0,41 ± 0,60	0,19 ± 0,19	0,025
<i>Επίπεδα NETs στο πλάσμα</i>			
MPO-DNA (αυθαίρετες μονάδες)	0,053 ± 0,057	0,032 ± 0,010	<0,001
<i>Παράμετροι αρτηριακής πίεσης</i>			
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	148,1 ± 17,2	120,4 ± 9,4	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	95,5 ± 12,1	76,1 ± 7,9	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	142,9 ± 12,4	117,1 ± 6,4	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	93,5 ± 9,4	76,0 ± 4,9	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	146,4 ± 11,6	120,0 ± 7,0	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	96,6 ± 9,2	78,8 ± 4,8	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	131,9 ± 17,0	109,1 ± 8,0	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	83,4 ± 12,0	68,8 ± 7,9	<0,001
Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	138,9 ± 13,7	117,7 ± 8,9	<0,001
Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	95,3 ± 9,6	77,1 ± 5,0	<0,001
Κεντρική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	140,9 ± 12,8	119,1 ± 9,0	<0,001
Κεντρική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	98,7 ± 9,3	80,0 ± 5,0	<0,001
Κεντρική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	130,5 ± 22,8	114,5 ± 10,9	<0,001
Κεντρική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	85,1 ± 12,8	69,9 ± 7,8	<0,001

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως: μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, HDL: High Density Lipoprotein (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), hsCRP: high-sensitivity C-Reactive Protein (υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL: Low Density Lipoprotein (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), MPO: myeloperoxidase (μυελοϋπεροξειδάση), NETs: Neutrophil Extracellular Traps (ουδετεροφιλικές εξωκντάρειες παγίδες), NTs: νορμοτασικοί μάρτυρες, UHTs: νεοδιαγνωσμένοι, μη θεραπευόμενοι υπερτασικοί ασθενείς.

Πίνακας 2. Μονοπαράγοντική συσχέτιση μεταξύ MPO-DNA και παραμέτρων της αρτηριακής πίεσης.

	p
Υπέρταση	<0,001
ΣΑΠ ιατρείου	0,051
ΔΑΠ ιατρείου	0,017
Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας	0,005
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας	0,010
Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου	0,176
Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου	0,001
Κεντρική ΣΑΠ ημέρας	0,083
Κεντρική ΔΑΠ ημέρας	0,001
Κεντρική ΣΑΠ νύχτας	0,822
Κεντρική ΔΑΠ νύχτας	0,020

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση; MPO: myeloperoxidase (μυελοϋπεροξειδάση)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μελέτη διερευνήσαμε για πρώτη φορά τη σχέση των NETs και πιο συγκεκριμένα του συμπλέγματος MPO-DNA με τις παραμέτρους της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένων της ΑΠ ιατρείου και των παραμέτρων της περιπατητικής περιφερικής

και κεντρικής ΑΠ σε μια ομάδα νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ.

Ως αποτέλεσμα, δείξαμε ότι τα επίπεδα MPO-DNA συσχετίζονται θετικά με την ΑΠ. Αξιοσημείωτα, η υπέρταση αποτέλεσε τον πιο σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα που προβλέπει το φορτίο της ΝΕΤωσης. Το παραπάνω εύρημα έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς καταδεικνύεται για πρώτη φορά το γεγονός ότι η υψηλή ΑΠ αυτή καθαυτή είναι ο ισχυρότερος παράγοντας που ευθύνεται για την αύξηση των NETs. Μάλιστα, τα παραπάνω αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ένα κλινικό περιβάλλον ενός ομοιογενούς πληθυσμού ασθενών με πρόσφατη έναρξη ιδιοπαθούς υπέρτασης χωρίς θεραπεία, καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή επιπλοκές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν περαιτέρω την ΑΠ και τα επίπεδα των NETs. Μέχρι στιγμής, τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στο υπεραστικό μικροπεριβάλλον και τη σχέση τους με την ΑΠ είναι πολύ περιορισμένα. Σε μια προκαταρκτική κλινική μελέτη των Hofbauer T. και συνεργατών φάνηκε ότι οι NETs, όπως ανιχνεύονται από μια φθορίζουσα χρωστική, συσχετίζονται θετικά με την περιφερική ΑΠ σε μια ομάδα ασθενών με στεφανιαία νόσο αλλά όχι αμιγώς υπεραστικών. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ήδη φαρμακευτική θερα-

Πίνακας 3. Ποδυπαράγοντική συσχέτιση μεταξύ MPO-DNA και παραμέτρων της αρτηριακής πίεσης.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	p	Συμμεταβλητές				ANOVA p για την εξαρτημένη μεταβλητή (MPO-DNA)
		ΔΜΣ	Αιμοσφαιρίνη	Ουρικό οξύ	hs-CRP	
				p		p
Υπέρταση	0,032	0,295	0,299	0,018	0,370	<0,001
ΣΑΠ ιατρείου	0,161	0,298	0,444	0,018	0,433	0,163
ΔΑΠ ιατρείου	0,178	0,251	0,350	0,019	0,368	0,158
Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου	0,014	0,298	0,369	0,017	0,388	0,064
Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου	0,026	0,761	0,910	0,083	0,585	0,292
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας	0,008	0,292	0,358	0,018	0,370	0,132
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας	0,377	0,239	0,420	0,017	0,392	0,201
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας	0,002	0,377	0,524	0,033	0,412	0,016
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας	0,006	0,407	0,480	0,035	0,376	0,035
Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου	0,009	0,379	0,464	0,035	0,478	0,043
Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου	0,151	0,244	0,397	0,016	0,395	0,151
Κεντρική ΣΑΠ ημέρας	0,005	0,400	0,430	0,029	0,465	0,029
Κεντρική ΔΑΠ ημέρας	0,255	0,259	0,393	0,018	0,390	0,176
Κεντρική ΣΑΠ νύχτας	0,064	0,332	0,488	0,023	0,450	0,117
Κεντρική ΔΑΠ νύχτας	0,002	0,372	0,483	0,037	0,369	0,023

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, hs-CRP: high-sensitivity C-Reactive Protein (υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), MPO: myeloperoxidase (μυελοϋπεροξειδάση).

πεία¹⁵. Πέραν αυτών των αποτελεσμάτων, σε μία προηγούμενη μελέτη μας δείξαμε ότι συγκριτικά με νορμοτασικούς μάρτυρες, οι ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση υπέρτασης που δεν λαμβάνουν θεραπεία παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων NETs, τα οποία σχετίζονται με υψηλή θρομβογόνο δραστηριότητα. Επιπλέον, δείξαμε ότι το πλάσμα των συγκεκριμένων υπέρτασικών, όταν επωάζεται με ουδετερόφιλα νορμοτασικών ατόμων, είναι σε θέση να δημιουργήσει NETs που φέρουν ιστικό παράγοντα με σημαντική θρομβωτική και ινωτική δράση, ενώ η αντιυπερτασική θεραπεία καταργεί το παραπάνω αποτέλεσμα, οδηγώντας επιπλέον σε σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα NETs. Ως εκ τούτου, προτείνουμε έναν πιθανό παθογενετικό ρόλο των NETs στην ιδιοπαθή υπέρταση, μέσω της θρομβοφλεγμονής¹⁶.

Στη συνέχεια, σε μια προσπάθεια να διευκρινιστεί ποια επιμέρους παράμετρος της ΑΠ έχει τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία, διαπιστώσαμε ότι η περιφερική ΣΑΠ νύχτας ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της μεσολαβούμενης από την υπέρταση ΝΕΤωσης. Η σημασία της νυχτερινής ΑΠ στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου αναδεικνύεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Στην πραγματικότητα, πολυάριθμα δεδομένα έχουν τεκμηριώσει ότι η νυχτερινή ΑΠ σχετίζεται στενά και ανεξάρτητα με τις βλάβες στα όργανα-στόχους, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη μελλοντική καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους υπέρτασικούς ασθενείς και μάλιστα η προγνωστική της αξία υπερβαίνει αυτή της ΑΠ ιατρείου, της ΑΠ 24ώρου και ημέρας^{3,4,18}. Επίσης, σε πρωιμότερα στάδια, η νυχτερινή ΑΠ έχει συσχετιστεί με υποκλινική βλάβη οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της σιωπηλής εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, της υπετροφίας της αριστερής κοιλίας και της αλβουμινουρίας^{19,20}. Συνεπώς, με βάση τα παραπάνω, το εύρημα της ισχυρής προγνωστικής αξίας της νυχτερινής πίεσης στην παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποτελέσει μία υπόθεση για την παθογενετική σχέση μεταξύ της νυχτερινής υπέρτασης και της αγγειακής βλάβης μέσω της ΝΕΤωσης. Η υπόθεση αυτή θα μπορούσε να ισχυροποιηθεί περαιτέρω λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η νυχτερινή πίεση επιδρά σημαντικά στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στους δείκτες φλεγμονής, δύο κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς αγγειακής βλάβης των NETs^{21,22,23}. Ωστόσο, κατά πόσο η νυχτερινή πίεση επάγει πραγματικά τη ΝΕΤωση, μένει να διευκρινιστεί σε μελλοντικές μελέτες.

ματικά τη ΝΕΤωση, μένει να διευκρινιστεί σε μελλοντικές μελέτες.

Συμπερασματικά, σε μια ομάδα νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων υπέρτασικών ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ δείξαμε για πρώτη φορά ότι τα επίπεδα MPO-DNA συνδέονται σημαντικά με την ΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου και των περισσότερων παραμέτρων της περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής ΑΠ. Μάλιστα η υπέρταση, αυτή καθαυτή αποτέλεσε τον πιο ισχυρό παράγοντα ΝΕΤωσης, γεγονός που επιβεβαιώνει την ισχυρή σύνδεση μεταξύ υπέρτασης και ΝΕΤωσης από τα πρώιμα υποκλινικά στάδια. Αξιοσημείωτα, η περιφερική ΣΑΠ νύχτας αποτέλεσε τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα που μπορεί να προβλέψει τη ΝΕΤωση, αναδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο τη σημασία της νυχτερινής ΑΠ στη ΝΕΤωση και πιθανώς στην υπέρτασική αγγειακή βλάβη.

SUMMARY

A. Malliora, A. Lazaridis, P. Anyfanti, A.-M. Natsi, V. Papadopoulos, C. Antoniadou, E. Gavriilidis, K. Mastrogiannis, V. Kotsis, P. Skendros, E. Gkaliagkousi.

Netosis is strongly related with nighttime blood pressure in a cohort of newly diagnosed, treatment naïve hypertensive patients

Arterial Hypertension 2024; 33: 63-69.

Nighttime blood pressure (BP) is strongly and independently associated with target organ damage and cardiovascular events in hypertensive patients. In fact, its prognostic significance for future cardiovascular events exceeds that of other BP parameters. Over the last years, emphasis has been given on the role of innate immunity and especially neutrophil extracellular traps (NETs) in the thrombotic and inflammatory environment of cardiovascular disease. However, evidence regarding the association of NETs with hypertension is scarce. We recruited newly diagnosed, untreated patients with essential hypertension (UHTs) and healthy, normotensive individuals (NTs). Ambulatory BP monitoring was performed by using the Mobil-O-Graph device. Plasma levels of NETs including myeloperoxidase (MPO)-DNA complex were measured with ELISA. A total of 139 individuals including 99 UHTs and 40 NTs were included in the study. MPO-DNA levels were positively associated with most BP parameters. In multivariate analysis, hypertension was the strongest independent prognostic factor of NETs' burden ($p < 0.001$). Among the individual BP parameters, peripheral nighttime systolic BP (SBP) was the strongest factor ($F: 5.937$; $p = 0.016$) that predicts hypertension mediated NETosis

(Optimal Scaling ANOVA, $p=0.002$). In conclusion, in a cohort of newly diagnosed, untreated hypertensive patients NETs are strongly and positively associated with BP. Remarkably, nighttime BP is the strongest factor that predicts NETosis in the early stages of hypertension, highlighting that importance of nighttime BP in hypertension mediated NETosis and further vascular damage.

Key-words: hypertension, inflammation, neutrophil extracellular traps, nocturnal blood pressure

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mancia G, Kreutz 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. *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
- O'Flynn AM, Dolan E, Curtin RJ, O'Brien E, Perry IJ, Kearney PM. Night-time blood pressure and target organ damage: A comparative analysis of absolute blood pressure and dipping status. *J Hypertens* 2015; 33(11): 2257-64.
- Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020; 142(19): 1810-20.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57(1): 3-10.
- Lieb W, Enserro DM, Sullivan LM, Vasan RS. Residual cardiovascular risk in individuals on blood pressure-lowering treatment. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(11): 1-10.
- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215(2): 719.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(8): 517-32.
- Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol* 2020; 108(1): 377-96.
- McCarthy CG, Saha P, Golonka RM, Wenceslau CF, Joe B, Vijay-Kumar M. Innate immune cells and hypertension: Neutrophils and neutrophil extracellular traps (nets). *Compr Physiol* 2021; 11(2): 1575-89.
- Block H, Rossaint J, Zarbock A. The Fatal Circle of NETs and NET-Associated DAMPs Contributing to Organ Dysfunction. *Cells* 2022; 11(12): 1919.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* (80-) 2004; 303(5663): 1532-5.
- Qi H, Yang S, Zhang L. Endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front Immunol* 2017; 8: 928.
- Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res* 2017; 120(4): 736-43.
- Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells* 2020; 9(1): 1-17.
- Hofbauer T, Scherz T, Müller J, et al. Arterial hypertension enhances neutrophil extracellular trap formation via an angiotensin-II-dependent pathway. *Atherosclerosis* 2017; 263(2017): e67-8.
- Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension. *JCI Insight* 2021; 6(18).
- Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2012; 122(7): 2661-71.
- Anyfanti P, Malliora A, Chionidou A, Mastrogiannis K, Lazaridis A, Gkaliagkousi E. Clinical Significance of Nocturnal Hypertension and Nighttime Blood Pressure Dipping in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2023; 26(2): 69-80.
- Henskens LHG, Van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, De Leeuw PW, Lodder J. Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population. *Hypertension* 2008; 51(1): 62-8.
- Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Nighttime home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage. *Hypertension* 2012; 60(4): 921-8.
- Konrad T, Franke S, Schneider F, Bär F, Vetter G, Winkler K. Nocturnal blood pressure but not insulin resistance influences endothelial function in treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2011; 25(1): 18-24.
- Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: A comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11): 2039-43.
- Turak O, Özcan F, Tok D, et al. Serum Uric Acid, Inflammation, and Nondipping Circadian Pattern in Essential Hypertension. *J Clin Hypertens* 2013; 15(1): 7-13.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2023-2024

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (Webinars)

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

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

16ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Σπέτσες

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

✓ 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