

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

SEPTEMBER - DECEMBER 2025

Volume 34 | Number 3

- Ανασκοπήσεις** 169 Η σχέση του δείκτη μάζας σώματος με τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης: Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης
Ι. Παπασωτηρίου, Σ. Σπηλιοπούλου, Ε. Μανιός
- 178 Εντερικό μικροβίωμα και καρδιαγγειακό σύστημα
Μ. Μαντή
- 186 Εκτίμηση της υπνικής άπνοιας με κατ' οίκον συσκευές σε υπερτασικούς ασθενείς
Ι. Ζαμάνης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Θωμόπουλος, Φ. Τατάκης, Α. Βάκκα, Κ. Κυριακούλης, Μ. Σταθουλοπούλου, Γ. Τρακαδά, Κ. Τσιούφης
- 192 Αρτηριακή υπέρταση και εντερικό μικροβίωμα
Α. Βάκκα, Κ. Κυριακούλης, Φ. Τατάκης, Π. Ηλιάκης, Κ. Παπαδομαρκάκη, Ν. Σταματάκη, Γ. Γόμπος, Μ. Σταθουλοπούλου, Θ. Κασιμίχας, Κ. Δημητριάδης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 202 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και νευροτροποποίηση στην αποφρακτική υπνική άπνοια: Παθοφυσιολογία και θεραπευτικές προεκτάσεις
Κ. Παπαδομαρκάκη, Κ. Κυριακούλης, Α. Βάκκα, Φ. Τατάκης, Γ. Γόμπος, Π. Ηλιάκης, Κ. Γρηγορίου, Α. Κασιακόγιας, Κ. Θωμόπουλος, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 211 Αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης στη χρόνια νεφρική νόσο
Φ. Ιατρίδη, Σ. Μάντη, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Π. Σαραφίδης
- 220 Δυναμική Ανάλυση Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis): Η νέα μέθοδος εκτίμησης της ενδοθηλιοεξαρτώμενης μικροαγγειακής δυσλειτουργίας του αμφιβληστροειδούς και ο ρόλος της σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
Σ. Ουζούνη, Ν. Ευαγγελίδης, Ε. Ζτρίβα, Β. Γκόλιας, Μ. Ανδρόνογλου, Χ. Σαββόπουλος, Α. Τριανταφύλλου



Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΠΛ. ΝΑΥΑΡΙΝΟΥ 3, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - 546 22

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

**Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
Περίοδος 2024-2025**

Πρόεδρος : Κ. Τσιούφης
Αντιπρόεδρος : Π. Σαραφίδης
Γεν. Γραμματέας : Ρ. Καθαϊτζίδης
Ειδ. Γραμματέας : Α. Κόλλιας
Ταμίας : Μ. Ποικιλίδου
Μέλη : Κ. Θωμόπουλος
: Δ. Κωνσταντινίδης
: Κ. Σταυρόπουλος
: Α. Τριανταφύλλου

τ. Πρόεδρος : Μ. Δούμας

Γραφείο Περιοδικού

Τηλ.: 6972 464037

e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

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

Ιδιοκτήτης – Εκδότης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Λεωφ. Βασ. Σοφίας 111, Αθήνα – 115 27

Τηλ.: (210) 64 69 358, Fax: (210) 64 00 767

Επιτροπή Σύνταξης

Πρόεδρος : Κ. Τσιούφης
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καθαϊτζίδης
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 (Φιλόλογος)

Ε. Χαρίση

28ης Οκτωβρίου 107, Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 6993 431608

Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα

Λ.Α. Μιχάλης, University Studio Press

Αρμενοπούλου 32, Θεσσαλονίκη – 546 35

Σόλωνος 94, Αθήνα – 106 80

Τηλ.: (2310) 209 637 & 209 837, Fax: (2310) 216 647

Αλληλογραφία για υποβολή εργασιών

Γραμματεία: Ο. Καρρά

Τηλ.: 6972 464037

e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

Υπεύθυνος Διαφήμισης

Ρ. Καθαϊτζίδης, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης

Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο

Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Τηλ.: 6972 660275

e-mail: rigaska@gmail.com

Συνδρομή

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



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

ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

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

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

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

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

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

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

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Εργασίες που υποβάλλονται για κρίση προς δημοσίευση στο περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση αποστέλλονται προς τη γραμματεία του περιοδικού ηλεκτρονικά στο e-mail: hypertasi.thess@gmail.com [Ολυμπία Καρρά, τηλ. & φαξ: (2310) 225 508].

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

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

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

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

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

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

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

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2025





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 34 • Τεύχος 3

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

- 169 Η σχέση του δείκτη μάζας σώματος με τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης: Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης
Ί. Παπασωτηρίου, Σ. Σπηλιοπούλου, Ε. Μανιός
- 178 Εντερικό μικροβίωμα και καρδιαγγειακό σύστημα
Μ. Μαντή
- 186 Εκτίμηση της υπνικής άπνοιας με κατ' οίκον συσκευές σε υπερτασικούς ασθενείς
Ι. Ζαμάνης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Θωμόπουλος, Φ. Τατάκης, Α. Βάκκα, Κ. Κυριακούλης, Μ. Σταθουλοπούλου, Γ. Τρακαδά, Κ. Τσιούφης
- 192 Αρτηριακή υπέρταση και εντερικό μικροβίωμα
Α. Βάκκα, Κ. Κυριακούλης, Φ. Τατάκης, Π. Ηλιάκης, Κ. Παπαδομαρκάκη, Ν. Σταματάκη, Γ. Γόμπος, Μ. Σταθουλοπούλου, Θ. Κατσιμίας, Κ. Δημητριάδης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 202 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και νευροτροποποίηση στην αποφρακτική υπνική άπνοια: Παθοφυσιολογία και θεραπευτικές προεκτάσεις
Κ. Παπαδομαρκάκη, Κ. Κυριακούλης, Α. Βάκκα, Φ. Τατάκης, Γ. Γόμπος, Π. Ηλιάκης, Κ. Γρηγορίου, Α. Κασιακόγιας, Κ. Θωμόπουλος, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 211 Αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης στη χρόνια νεφρική νόσο
Φ. Ιατρίδη, Σ. Μάντη, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Π. Σαραφίδης
- 220 Δυναμική Ανάλυση Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis): Η νέα μέθοδος εκτίμησης της ενδοθηλιοεξαρτώμενης μικροαγγειακής δυσλειτουργίας του αμφιβληστροειδούς και ο ρόλος της σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
Σ. Ουζούνη, Ν. Ευαγγελίδης, Ε. Ζτρίβα, Β. Γκόλιας, Μ. Ανδρόνογλου, Χ. Σαββόπουλος, Α. Τριανταφύλλου



Arterial Hypertension

Volume 34 • Number 3

Contents

Practice reviews

- 169 The association between Body Mass Index and Blood Pressure Variability: A systematic review of observational studies
I. Papassotiriou, S. Spiliopoulou, E. Manios
- 178 Gut microbiome and the cardiovascular system
M. Manti
- 186 Assessment of sleep apnea in hypertensive patients using home sleep apnea testing devices
I. Zamanis, D. Konstantinidis, K. Thomopoulos, F. Tatakis, A. Vakka, K. Kyriakoulis, M. Stathoulopoulou, G. Trakada, K. Tsioufis
- 192 Arterial hypertension and gut microbiome
A. Vakka, K. Kyriakoulis, F. Tatakis, P. Iliakis, K. Papadomarkaki, N. Stamataki, M. Stathoulopoulou, G. Gompos, T. Katsimichas, K. Dimitriadis, D. Konstantinidis, K. Tsioufis
- 202 Sympathetic nervous system and neuromodulation in obstructive sleep apnea: Pathophysiology and therapeutic implications
K. Papadomarkaki, K. Kyriakoulis, A. Vakka, F. Tatakis, P. Iliakis, K. Grigoriou, A. Kasiakoyas, K. Thomopoulos, D. Konstantinidis, K. Tsioufis
- 211 Aldosterone synthase inhibition in patients with chronic kidney disease
F. Iatridi, S. Manti, M. Theodorakopoulou, P. Sarafidis
- 220 Dynamic Vessel Analysis (DVA): The new method for the assessment of endothelium-dependent microvascular dysfunction of the retina and its role in patients with arterial hypertension and other cardiovascular risk factors
S. Ouzouni, N. Evangelidis, E. Ztriva, V. Gkolias, M. Andronoglou, C. Savopoulos, A. Triantafyllou



* Η σχέση του δείκτη μάζας σώματος με τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης: Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης

**Γ. Παπασωτηρίου¹
Σ. Σπηλιοπούλου¹
Ε. Μανιός¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) αποτελεί μία νέα παράμετρο με ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται να σχετίζεται ανεξάρτητα με βλάβες σε διάφορα όργανα. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί διάφοροι παράγοντες του τρόπου ζωής που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα της ΑΠ, όπως το σωματικό βάρος, η διατροφή και η φυσική δραστηριότητα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν συγκεντρωτικά στοιχεία για τη σχέση της με το σωματικό βάρος, που αποτελεί τροποποιήσιμο παράγοντα. Ως εκ τούτου, στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να εξετάσει τη σχέση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) με τη μεταβλητότητα της ΑΠ. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση με αναζήτηση σε δύο διεθνείς βάσεις δεδομένων, τη βάση της PubMed και τη βάση της Scopus. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στις αναζητήσεις των βάσεων ήταν οι εξής: "body mass index", "BMI", "obesity", "blood pressure variability" και "BPV". Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 10 μελέτες παρατήρησης, με συνολικό δείγμα 59.282 ενήλικες. Από αυτές τις μελέτες, 6 έδειξαν σημαντική σχέση του ΔΜΣ με τη μεταβλητότητα της συστολικής ΑΠ, εκ των οποίων οι δύο είχαν αθροιστικά το μεγαλύτερο δείγμα ($n = 56.031$). Έξι μελέτες παρουσίασαν αποτελέσματα για τη σχέση του ΔΜΣ με τη μεταβλητότητα της διαστολικής ΑΠ, όπου μόνο οι 3 βρήκαν σημαντική σχέση. Συμπερασματικά, φαίνεται πως ο ΔΜΣ εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη μεταβλητότητα της ΑΠ, με τα ευρήματα να είναι περισσότερο ισχυρά για τη συστολική ΑΠ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, αρτηριακή πίεση, μεταβλητότητα, δείκτης μάζας σώματος, παχυσαρκία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) αποτελεί μία παράμετρο των μετρήσεων της ΑΠ, η οποία έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών στον τομέα της αρτηριακής πίεσης και υπέρτασης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι όλο και περισσότερα ερευνητικά στοιχεία υποστηρίζουν την επίδραση της μεταβλητότητας της ΑΠ στην υγεία και το καρδιαγγειακό σύστημα^{1,2}. Η παράμετρος αυτή, που αντανακλά τις διακυμάνσεις και

τις μεταβολές της ΑΠ μεταξύ διαφορετικών διαστημάτων, είτε εντός μίας ημέρας, είτε από ημέρα σε ημέρα ή ακόμη και μεγαλύτερες χρονικές περιόδους, φαίνεται πως σε υψηλά επίπεδα λειτουργεί επιβαρυντικά¹.

Με άλλα λόγια, η υψηλή μεταβλητότητα της ΑΠ θεωρείται πως είναι μία κατάσταση που επιβαρύνει το καρδιαγγειακό και άλλα συστήματα, οδηγώντας σε βλάβες³. Η υψηλή μεταβλητότητα είναι πιθανό να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

✉ **Αλληλογραφία:** Ευστάθιος Μανιός • Βασιλίσσης Σοφίας 80 • Τ.Κ. 11528, Αθήνα • Τηλ.: 2103381483 • E-mail: stathismanios@yahoo.gr

αποτελεί την παθοφυσιολογική βάση για την ανάπτυξη περαιτέρω βλαβών, όπως αθηροσκλήρωση^{4,5}. Επίσης, η μεταβλητότητα της ΑΠ έχει συνδεθεί με πλήθος νοσογόνων καταστάσεων, όπως ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων², εγκεφαλικού επεισοδίου⁶ και νεφρικών βλαβών⁷. Μάλιστα, οι σχέσεις αυτές συνήθως είναι ανεξάρτητες από την οποιαδήποτε επίδραση της ίδιας της ΑΠ, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως η μεταβλητότητά της αποτελεί μία παράμετρο με αυτόνομη και ανεξάρτητη επίδραση στην υγεία.

Η υψηλή μεταβλητότητα της ΑΠ αποτελεί μία τροποποιήσιμη κατάσταση. Για παράδειγμα, μείωσή της παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με υπέρταση που εισάγονται σε φαρμακοθεραπεία, ειδικά σε ανταγωνιστές ασβεστίου⁸. Δεδομένης της αναπτυσσόμενης κλινικής σημασίας της μεταβλητότητας της ΑΠ, η διερεύνηση και ταυτοποίηση παραγόντων που την επηρεάζουν είναι και θα παραμείνει σημαντική. Σήμερα, υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα για τη σχέση της μεταβλητότητας της ΑΠ με παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το σωματικό βάρος, η διατροφή και η φυσική δραστηριότητα⁹⁻¹¹.

Το σωματικό βάρος και η παχυσαρκία, που συχνά αξιολογούνται μέσω του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), αποτελούν τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες τόσο για την πρωτογενή όσο και τη δευτερογενή αντιμετώπιση της υπέρτασης¹². Εξ όσων γνωρίζουν οι συγγραφείς, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που να εξετάζει τη σχέση του σωματικού βάρους και της μεταβλητότητας της ΑΠ. Για τον λόγο αυτό, στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να παραθέσει και να εξετάσει με συστηματικό τρόπο τα διαθέσιμα ερευνητικά στοιχεία της διεθνούς βιβλιογραφίας για τη σχέση του ΔΜΣ με τη μεταβλητότητα της ΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στρατηγική αναζήτησης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες και τις δηλώσεις του PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις¹³. Η αναζήτηση άρθρων, σχετικών με τους σκοπούς της ανασκόπησης, πραγματοποιήθηκε σε 2 βάσεις επιστημονικών δεδομένων, τη βάση της PubMed και τη βάση της Scopus. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στις αναζητήσεις των βάσεων ήταν οι εξής: “body mass

index”, “BMI”, “obesity”, “blood pressure variability” και “BPV”. Στην αναζήτηση δεν εφαρμόστηκαν περιορισμοί γλώσσας και ημερομηνίας δημοσίευσης.

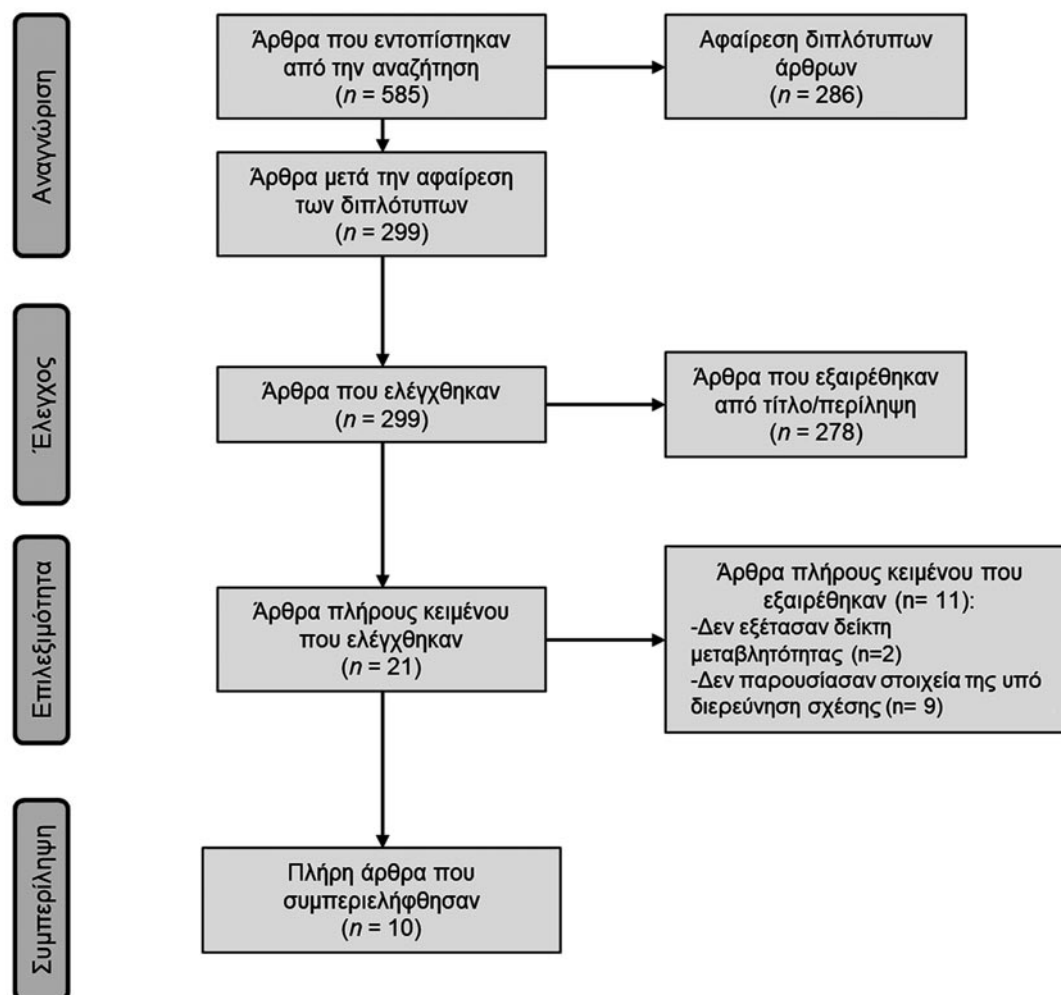
Για κάθε άρθρο πραγματοποιήθηκε αρχικά ανεξάρτητη ανασκόπηση του τίτλου και της περίληψης από δύο ερευνητές (Ι.Π. και Ε.Μ.), και δημιουργήθηκε λίστα με τα πιθανά υποψήφια άρθρα για συμπερίληψη στην ανασκόπηση. Μετά τον προσδιορισμό των υποψήφιων άρθρων από το πρώτο στάδιο της ανασκόπησης, πραγματοποιήθηκε το δεύτερο στάδιο που αφορούσε την ανασκόπηση του πλήρους κειμένου των μελετών. Στο δεύτερο στάδιο οι δύο παραπάνω ερευνητές δούλεψαν επίσης ανεξάρτητα και κατέρτισαν λίστα με τα κατάλληλα για συμπερίληψη άρθρα. Σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ των δύο ερευνητών για την καταλληλότητα κάποιου άρθρου, υπήρχε συμμετοχή τρίτου ανεξάρτητου ερευνητή με εμπειρία στην πραγματοποίηση συστηματικών ανασκοπήσεων.

Κριτήρια καταλληλότητας

Τα κριτήρια που ορίστηκαν για τη συμπερίληψη των μελετών στην ανασκόπηση ήταν: α) η μελέτη να έχει σχεδιασμό μελέτης παρατήρησης και συγκεκριμένα να αποτελεί προοπτική, αναδρομική ή συγχρονική μελέτη, β) οι συμμετέχοντες να είναι ενήλικες, γ) η μελέτη να μην περιλαμβάνει νοσηλευόμενους ή ιδρυματοποιημένους ασθενείς, δ) να παρουσιάζονται αποτελέσματα για τουλάχιστον έναν δείκτη μεταβλητότητας συστολικής αρτηριακής πίεσης. Αντιθέτως, κριτήρια αποκλεισμού ήταν: α) η γλώσσα συγγραφής του άρθρου να είναι άλλη από την αγγλική, β) μελέτες σε ζώα, γ) μελέτες περίπτωσης ή μη πρωτογενείς μελέτες.

Εξαγωγή και σύνθεση δεδομένων

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο του PRISMA, οι δύο ερευνητές (Ι.Π. και Ε.Μ.) εξέτασαν ξεχωριστά κάθε άρθρο που κρίθηκε κατάλληλο για ένταξη στην ανασκόπηση, σύμφωνα με κριτήρια που είχαν καθοριστεί πριν την έναρξη της διαδικασίας, και κατέγραψαν βασικά στοιχεία κάθε μελέτης όπως: τους συγγραφείς, το έτος δημοσίευσης, χώρα ή γεωγραφική περιοχή που κάλυψε η μελέτη, αριθμό συμμετεχόντων, αριθμό και ποσοστό ανδρών στο δείγμα, κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ, δείκτες μεταβλητότητας ΑΠ που αξιολογήθηκαν και τρόπο μέτρησης της ΑΠ. Για την ποσοτική σύνθεση των δεδομένων, καταγράφηκαν επίσης τα στατιστικά μέτρα σύγκρισης (μέσοι όροι, μέσες διαφορές ή ποσοστά) και συσχέτισης (συντελεστές b, OR ή HR).



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση και τη διαδικασία επιλογής των μελετών, επιλέχθηκαν τελικά 10 μελέτες παρατήρησης οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής (Σχήμα 1), με συνολικό δείγμα συμμετεχόντων 59.282 ενήλικες. Από τις 10 μελέτες που συμπεριελήφθησαν, οι 8 ήταν συγχρονικές μελέτες^{11, 14-20}, 1 μελέτη ήταν αναδρομική αλλά με συγχρονική ανάλυση των δεδομένων²¹ και 1 μελέτη είχε σχεδιασμό προοπτικής μελέτης κοορτής²². Τα βασικά χαρακτηριστικά κάθε μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι δείκτες μεταβλητότητας που εξετάστηκαν σε κάθε μελέτη ήταν διαφορετικοί, ενώ στο σύνολο των μελετών εντοπίστηκαν οι παρακάτω δείκτες: τυπική απόκλιση^{11,16-19,21}, σταθμισμένη τυπική απόκλιση^{14,15}, συντελεστής μεταβλητότητας¹⁸⁻²¹, μέση πραγματική μεταβλητότητα^{14,18,22} και ανεξάρτητη του μέσου όρου μεταβλητότητα²¹. Αντίστοιχα, ο δείκτης μάζας σώματος

επίσης εξετάστηκε με διαφορετικό τρόπο στις περισσότερες μελέτες. Συγκεκριμένα, 3 μελέτες χρησιμοποίησαν τον ΔΜΣ ως συνεχή μεταβλητή^{17,18,20}, 3 μελέτες χρησιμοποίησαν τον ΔΜΣ για τον διαχωρισμό των συμμετεχόντων σε μη παχύσαρκους ($<25 \text{ kg/m}^2$) και παχύσαρκους ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)^{15,16,21}, 2 μελέτες χρησιμοποίησαν τον ΔΜΣ ως κατηγορική μεταβλητή με 3 κατηγορίες: νορμοβαρείς ($<25 \text{ kg/m}^2$), υπέρβαροι ($25-29,9 \text{ kg/m}^2$), παχύσαρκοι ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)^{11, 19}, 1 μελέτη χρησιμοποίησε τα τεταρτημόρια του ΔΜΣ, όπως προέκυψαν από το δείγμα της¹⁴, ενώ 1 μελέτη χρησιμοποίησε την κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ, όπως προτείνεται για τον ασιατικό πληθυσμό: νορμοβαρείς ($<24 \text{ kg/m}^2$), υπέρβαροι ($24-28 \text{ kg/m}^2$), παχύσαρκοι ($\geq 28 \text{ kg/m}^2$)²².

Αντίστοιχα, πολλές διαφορές εντοπίστηκαν στον τρόπο με τον οποίο ελέγχθηκε η σχέση του ΔΜΣ με τους δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ. Οι περισσότε-

Πίνακας 1. Βασικά στοιχεία μελετών συστηματικής ανασκόπησης.

Συνγγραφείς/έτος	Χώρα/ Περιοχή	Σχεδιασμός	Πληθυσμός, n	Άνδρες, n (%)	Ηλικία, MO ± TA	ΔΜΣ MO ± TA ή n (%)	Δείκτες μεταβλητότητας	Μέθοδος μέτρησης ΑΠ
Abramson JL et al., 2011	Αιτάντα, ΗΠΑ	Συνγχρονική μελέτη	156 ενήλικες εθελοντές ευκολίας	54 (34,6)	43,3 ± 7,9 έτη	27,2 ± 5,4 kg/m ²	- Σταθμισμένη τυπική απόκλιση (wSD) - Μέση προγραμματική μεταβλητότητα (ARV)	24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ
Maseli A et al., 2017	Λίχτενσταϊν	Συνγχρονική μελέτη	1.999 νεαροί ενήλικες	935 (46,8%)	37 έτη*	<25: 1.202 (60,1) ≥25: 797 (39,9)	- Τυπική απόκλιση 24ορης ΑΠ - Σταθμισμένη, ως προς την 24ορη, τυπική απόκλιση ημερήσιας και νυχτερινής ΑΠ	24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ
Boubouchaitopoulou N et al., 2021	Ελλάδα	Αναδρομική μελέτη	626 ενήλικες επισκέπτες εξωτερικών ιατρείων	361 (57,7)	52,8 ± 12,0	28,2 ± 4,1 <25: (ΔΑ) ≥25: (ΔΑ)	- Τυπική απόκλιση - Συντελεστής μεταβλητότητας (CV) - Ανεξάρτητη του μέσου όρου μεταβλητότητα (VIM)	- ΑΠ ιατρείου - ΑΠ στο σπίτι - 24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ
Wali MA et al., 2021	Μόντρεάλ, Καναδάς	Συνγχρονική μελέτη	49 προ- και μετεμμηνο- παυσιακές γυναίκες	-	52,9 ± 4,0	25,4 ± 4,1	- Συντελεστής μεταβλητότητας	- Μεταξύ ημερών ΑΠ ιατρείου - 24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ
Tadic M et al., 2016	Σερβία	Συνγχρονική μελέτη	164 ασθενείς με υπέρταση άνευ θεράπειας	91 (55,5)	Νορμοβορσείς: 48 ± 7 Υπέρβοροι: 50 ± 8 Παχύσαργοι: 51 ± 7	<25: 59 (36,0) 25-29,9: 61 (37,2) ≥30: 44 (26,8)	- Τυπική απόκλιση 24ορης, ημερήσιας και νυχτερινής ΣΑΠ και ΔΑΠ - Συντελεστής μεταβλητότητας 24ορης, ημερήσιας και νυχτερινής ΣΑΠ και ΔΑΠ	24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ
Faramawi MF et al., 2014	ΗΠΑ	Συνγχρονική μελέτη	14.988 ενήλικες αντιπρο- σωπευτικού δείγματος	7.099 (47,4)	43,5 ± ΔΑ	<25: 6.175 (41,2) 25-29,9: 5.153 (34,4) ≥30: 3.660 (24,4)	- Τυπική απόκλιση ΣΑΠ	Μεταξύ ημερών ΑΠ ιατρείου
Shi J et al., 2017	Κίνα	Συνγχρονική μελέτη	86 υπερτασικοί ασθενείς με και χωρίς αποφορατική υπνική άπνοια (ΑΥΑ)	65 (75,6)	Με ΑΥΑ: 43,0 ± 8,9 Χωρίς ΑΥΑ: 51,6 ± 9,3	Με ΑΥΑ: 29,2 ± 3,0 Χωρίς ΑΥΑ: 25,5 ± 2,5	- Τυπική απόκλιση - Συντελεστής μεταβλητότητας - Μέση προγραμματική μεταβλητότητα	24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ
Mathews HF et al., 2022	Ινδία	Συνγχρονική μελέτη	100 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη	56 (56,0)	<25: 52,6 ± 11,9 ≥25: 54,0 ± 11,7	<25: 50 (50,0) ≥25: 50 (50,0)	- Τυπική απόκλιση	24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ
Chen H et al., 2018	Κίνα	Προοπτική μελέτη	41.043 ενήλικες, προσωπικό της Kailuan Corporation	31.231 (76,1)	47,6 ± 11,4	<24,0: 16.181 (39,4) 24-28: 17.202 (41,9) ≥28: 7.591 (18,5)	- Τυπική απόκλιση - Συντελεστής μεταβλητότητας - Ανεξάρτητη του μέσου όρου μεταβλητότητα - Μέση προγραμματική μεταβλητότητα	Μεταξύ ημερών ΑΠ ιατρείου
Nabe B et al., 1995	Γερμανία	Συνγχρονική μελέτη	71 ασθενείς με ΑΥΑ	68 (95,8)	Νορμοτασικοί: 51,8 ± 7,6 Υπερτασικοί: 54,6 ± 7,6	Νορμοτασικοί: 32,4 ± 4,8 Υπερτασικοί: 31,4 ± 5,3	- Τυπική απόκλιση	24ορη περιπατητική καταγραφή ΑΠ

*Διήμερος: ΔΑ: δεν αναφέρεται.

Πίνακας 2. Ευρήματα μελετών ανασκόπησης για τη σχέση του ΔΜΣ με τη μεταβλητότητα της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Συγγραφείς/έτος	Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)	Παράμετροι μεταβλητότητας συστολικής αρτηριακής πίεσης				
		SD	wSD	CV	ARV	VIM
Abramson JL et al., 2011	<24,3 kg/m ² 24,3-28,4 kg/m ² >28,4 kg/m ²		<u>24 ωρών</u> 9,6 9,3 10,0		<u>24 ωρών*</u> 8,2 8,2 9,0	
Maseli A et al., 2017	<25 kg/m ² ≥25 kg/m ² <25 kg/m ² ≥25 kg/m ²		<u>Ημέρας</u> -0,03* (-0,06, -0,009) Αναφορά <u>Νύχτας</u> -0,04* (-0,07, -0,007) Αναφορά			
Boubouchairopoulou N et al., 2021	<25 kg/m ² ≥25 kg/m ² <25 kg/m ² ≥25 kg/m ² <25 kg/m ² ≥25 kg/m ²	<u>Ιατρείου</u> Αναφορά 0,93 <u>Σπιτιού</u> Αναφορά 1,00 <u>24 ωρών</u> Αναφορά 1,03		<u>Ιατρείου</u> Αναφορά 0,93 <u>Σπιτιού</u> Αναφορά 1,00 <u>24 ωρών</u> Αναφορά 1,04		<u>Ιατρείου</u> Αναφορά 0,93 <u>Σπιτιού</u> Αναφορά 1,00 <u>24 ωρών</u> Αναφορά 1,03
Wali MA et al., 2021	ΔΜΣ (συνεχής)			<u>24 ωρών</u> -0,04 (-0,38, 0,3)		
Tadic M et al., 2016	<25 kg/m ² 25-29,9 kg/m ² ≥30 kg/m ² <25 kg/m ² 25-29,9 kg/m ² ≥30 kg/m ² <25 kg/m ² 25-29,9 kg/m ² ≥30 kg/m ²	<u>24 ωρών*</u> 16,1 ± 4,0 17,9 ± 4,5 20,2 ± 4,7 <u>Ημέρας*</u> 14,5 ± 3,9 16,2 ± 4,2 19,3 ± 5,2 <u>Νύχτας*</u> 11,8 ± 2,8 13,6 ± 3,4 15,7 ± 4,0		<u>24 ωρών*</u> 11,7 ± 2,7 12,7 ± 2,9 13,9 ± 3,7 <u>Ημέρας</u> 10,1 ± 1,6 11,1 ± 1,9 13,0 ± 2,2 <u>Νύχτας*</u> 10,1 ± 1,5 11,1 ± 1,9 11,5 ± 2,2		
Faramawi MF et al., 2014	<25 kg/m ² 25-29,9 kg/m ² ≥30 kg/m ²	<u>Μεταξύ επισκέψεων</u> Αναφορά 0,06 (0,04)* 0,25 (0,05)*				
Shi J et al., 2017	ΔΜΣ (συνεχής)	<u>Νύχτας</u> 0,17 (0,12)		<u>Νύχτας</u> 0,001 (0,001)	<u>24 ωρών</u> 0,16 (0,17)	
Mathews HF et al., 2022	<25 kg/m ² ≥25 kg/m ²	<u>24 ωρών (SD > 10 mmHg)*</u> 42 (84,0%) 48 (96,0%)				
Chen H et al., 2018	<24,0 kg/m ² 24,0-28,0 kg/m ² ≥28,0 kg/m ²				<u>Μεταξύ επισκέψεων*</u> 10,8 ± 9,1 11,3 ± 9,3 12,0 ± 9,3	
Nabe B et al., 1995	ΔΜΣ (συνεχής)	<u>24 ωρών</u> 0,099				

*Στατιστικά σημαντική διαφορά/σχέση· ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος· SD: τυτική απόκλιση· wSD: σταθμισμένη τυπική απόκλιση· CV: συντελεστής μεταβλητότητας· ARV: μέση πραγματική μεταβλητότητα· VIM: ανεξάρτητη του μέσου όρου μεταβλητότητα.

τερες μελέτες εξέτασαν τη σχέση αυτή με μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης^{11,15,17,18,20,21}. Ωστόσο, 3 μελέτες εξέτασαν τη σχέση αυτή συγκρίνοντας τις διαφορές των δεικτών μεταβλητότητας μεταξύ των ομάδων ΔΜΣ^{14,19,22} και 1 μελέτη εξέτασε τις διαφορές στη συχνότητα των ατόμων με υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ομάδων του ΔΜΣ¹⁶.

Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τη σχέση του ΔΜΣ και της μεταβλητότητας της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Οι 6 από τις 10 μελέτες που είχαν ευρήματα για τη μεταβλητότητα της ΣΑΠ έδειξαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις, είτε με τη μορφή συσχετίσεων είτε με τη μορφή διαφορών μεταξύ των κατηγοριών του ΔΜΣ^{11,14-16,19,22}. Από τις 3 μελέτες που εξέτασαν

τη σχέση του ΔΜΣ με δείκτες μεταβλητότητας της ΣΑΠ, χρησιμοποιώντας τον ΔΜΣ ως συνεχή μεταβλητή, καμία εξ αυτών δεν βρήκε σημαντικές συσχετίσεις^{17,18,20}.

Τα αντίστοιχα ευρήματα για τη μεταβλητότητα της διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) συνοψίζονται στον Πίνακα 3, όπου φαίνεται πως από τις συνολικά 6 μελέτες που είχαν αποτελέσματα για τη μεταβλητότητα της ΔΑΠ, οι 3 έδειξαν σημαντικές σχέσεις^{14,15,19}. Για κάποιες μελέτες, οι δείκτες μεταβλητότητας που αναφέρονται στον πίνακα 1 δεν εμφανίζονται στον πίνακα 2 ή 3, καθώς ενώ αναφέρεται η μελέτη ορισμένων δεικτών δεν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σχέσης με τον ΔΜΣ για όλους τους δείκτες.

Πίνακας 3. Ευρήματα μελετών ανασκόπησης για τη σχέση του ΔΜΣ με τη μεταβλητότητα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης

Συγγραφείς/έτος	Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)	Παράμετροι μεταβλητότητας διαστολικής αρτηριακής πίεσης				
		SD	wSD	CV	ARV	VIM
Abramson JL et al. 2011	<24,3 kg/m ² 24,3-28,4 kg/m ² >28,4 kg/m ²		<u>24 ωρών</u> 7,7 7,9 8,5		<u>24 ωρών*</u> 6,7 7,0 7,5	
Maseli A et al., 2017	<25 kg/m ² ≥25 kg/m ² <25 kg/m ² ≥25 kg/m ²		<u>Ημέρας</u> -0,07* (-0,10, -0,04) Αναφορά <u>Νύχτας</u> -0,07* (-0,11, -0,03) Αναφορά			
Tadic M et al., 2016	<25 kg/m ² 25-29,9 kg/m ² ≥30 kg/m ²	<u>24 ωρών*</u> 13,3 ± 3,4 14,4 ± 3,8 15,5 ± 4,4		<u>24 ωρών*</u> 16,6 ± 3,2 16,9 ± 3,6 17,4 ± 3,8		
	<25 kg/m ² 25-29,9 kg/m ² ≥30 kg/m ²	<u>Ημέρας*</u> 12,2 ± 3,1 15,0 ± 4,1 16,7 ± 4,7		<u>Ημέρας</u> 14,2 ± 2,6 17,0 ± 3,0 18,4 ± 3,4		
	<25 kg/m ² 25-29,9 kg/m ² ≥30 kg/m ²	<u>Νύχτας*</u> 9,8 ± 2,5 11,3 ± 2,9 13,3 ± 3,5		<u>Νύχτας*</u> 13,6 ± 2,6 15,3 ± 3,0 16,4 ± 3,2		
Shi J et al., 2017	ΔΜΣ (συνεχής)	<u>24 ωρών</u> 0,10 (0,07)			<u>24 ωρών</u> 0,004 (0,001)	<u>24 ωρών</u> 0,14 (0,12)
	ΔΜΣ (συνεχής)	<u>Νύχτας</u> 0,11 (0,07)				
Mathews HF et al., 2022	<25 kg/m ² ≥25 kg/m ²	<u>24 ωρών (SD > 5 mmHg)</u> 43 (86,0%) 44 (88,0%)				
Nabe B et al., 1995	ΔΜΣ (συνεχής)	<u>24 ωρών</u> 0,232				

*Στατιστικά σημαντική διαφορά/σχέση· ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος· SD: τυπική απόκλιση· wSD: σταθμισμένη τυπική απόκλιση· CV: συντελεστής μεταβλητότητας· ARV: μέση πραγματική μεταβλητότητα· VIM: ανεξάρτητη του μέσου όρου μεταβλητότητα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα ανασκόπηση, που εξέτασε τη σχέση ανάμεσα στον ΔΜΣ και τη μεταβλητότητα της ΑΠ, συγγέντωσε στοιχεία που υποδεικνύουν πως ο ΔΜΣ σχετίζεται θετικά με τη μεταβλητότητα της ΣΑΠ, αλλά πιθανώς και με τη μεταβλητότητα της ΔΑΠ. Τα στοιχεία είναι περισσότερο πειστικά για τη σχέση του ΔΜΣ με τους δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής ΑΠ, όπου συγκεκριμένα φαίνεται πως οι αυξημένες τιμές του ΔΜΣ συνυπάρχουν με αυξημένες τιμές μεταβλητότητας. Επομένως, το υπερβάλλον σωματικό βάρος και η παχυσαρκία είναι παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα μεταβλητότητας της ΣΑΠ. Από την άλλη πλευρά, τα στοιχεία για τη σχέση του ΔΜΣ με τη ΔΑΠ δεν είναι αρκετά για να αποφανθούμε με μεγάλη βεβαιότητα εάν αυτή η σχέση υφίσταται ή όχι, και υπό ποιες προϋποθέσεις.

Αξιίζει να σημειωθεί πως η μεθοδολογική ετερογένεια των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση είναι αρκετά μεγάλη και αφορά τόσο τους υπό εξέταση πληθυσμούς, όσο και τον τρόπο χρήσης του ΔΜΣ αλλά και των δεικτών μεταβλητότητας της ΑΠ. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα των μελετών που συμπεριελήφθησαν δεν έχουν όλα την ίδια βαρύτητα. Δύο μελέτες, αυτή των Faramawi et al. (2014) με δείγμα $n = 14.988$ και αυτή των Chen et al. (2018) με δείγμα $n = 41.043$, αποτελούν αυτές με μακράν μεγαλύτερα δείγματα από τις υπόλοιπες.

Αξιίζει λοιπόν να σημειωθεί πως και οι δύο αυτές μεγάλες μελέτες έδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ του ΔΜΣ με τη μεταβλητότητα της ΣΑΠ, αλλά καμία από αυτές δεν παρουσίασε ευρήματα για τη σχέση του με τη μεταβλητότητα της ΔΑΠ^{11, 22}. Επίσης, ο δείκτης μεταβλητότητας της ΣΑΠ που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των Faramawi et al. (2015) είναι η τυπική απόκλιση, ενώ στη μελέτη των Chen et al. (2018) χρησιμοποιήθηκε η μέση πραγματική μεταβλητότητα. Αμφότερες οι μελέτες αυτές αξιολόγησαν τη μεταβλητότητα της ΑΠ μέσα από επαναλαμβανόμενες επισκέψεις (visit-to-visit)^{11, 22}.

Δεδομένου ότι ο ΔΜΣ είναι ένας τροποποιησιμος παράγοντας του τρόπου ζωής, η πιθανή σχέση του με τη μεταβλητότητα της ΑΠ εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Μέχρι τώρα, η σχέση του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας με την ΑΠ είναι αρκετά γνωστή και πολύ καλά τεκμηριωμένη^{23, 24}. Ωστόσο, η έρευνα στον τομέα της ΑΠ έχει οδηγήσει στην ανεύρεση νέων διαστάσεων της ΑΠ, που φαίνεται να σχετίζονται ανεξάρτητα με σημαντικές εκβάσεις υγείας, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η θνησιμότητα²⁵.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ αποτελεί μία τέτοια διάστασή της και φαίνεται να έχει σημαντική κλινική σημασία¹. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ δρα ως ανεξάρτητος παράγοντας στο καρδιαγγειακό σύστημα και σχετίζεται με βλάβες σε όργανα-στόχους και αρκετές καρδιαγγειακές εκβάσεις, ακόμη και μετά την προσαρμογή για την επίδραση της ΑΠ^{1, 2}. Τα ευρήματα αυτά σχετικά με τη σχέση του ΔΜΣ και της παχυσαρκίας με τη μεταβλητότητα της ΑΠ δείχνουν έναν νέο πιθανό μηχανισμό επίδρασης της παχυσαρκίας στην καρδιαγγειακή υγεία. Μάλιστα, η σχέση της παχυσαρκίας με όργανα-στόχους της υπέρτασης φαίνεται να διαμεσολαβείται εν μέρει από την ΑΠ²⁶. Ως εκ τούτου, αθροίζοντας τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης με σχετικά ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, ενισχύεται το ενδεχόμενο αυτού του νέου μηχανισμού επίδρασης της παχυσαρκίας στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της μεταβλητότητας της ΑΠ.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ είναι μία δυναμική παράμετρος που μεταβάλλεται από διάστημα σε διάστημα και στις διάφορες στιγμές της ημέρας. Δεδομένου ότι η ΑΠ επηρεάζεται συχνά σε μεγάλο βαθμό από την παχυσαρκία και το σωματικό βάρος, δεν αποτελεί έκπληξη η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της μεταβλητότητας της ΑΠ. Αντίστοιχα, οι μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και της μεταβλητότητας της ΑΠ πιθανώς να είναι παρόμοιοι με τους μηχανισμούς που εξηγούν τη σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και της ΑΠ. Εικάζουμε πως ένας βασικός μηχανισμός αυτής της σχέσης είναι η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία συναντάται συχνά σε άτομα με παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, στην παχυσαρκία παρατηρείται μια μετατόπιση της κυριαρχίας από το αυτόνομο στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, με συνολική μείωση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού²⁷. Επίσης, ο λιπώδης ιστός λειτουργεί ενδοκρινικά, παράγοντας ορμόνες και προ-ορμόνες, όπως η λεπτίνη, και προφλεγμονώδεις ουσίες (π.χ. κυτοκίνες), οι οποίες επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία^{28, 29}. Αυτή η επίδραση, σε συνδυασμό με την αύξηση της σκληρότητας των αγγείων, που επίσης μπορούν να προκαλέσουν, ευνοούν την αύξηση της ΑΠ³⁰.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης υποδεικνύουν μία θετική σχέση ανάμεσα στον ΔΜΣ/παχυσαρκία και τη μεταβλητότητα της ΑΠ. Τα στοιχεία για την ύπαρξη αυτής της σχέσης είναι περισσότερο πειστικά για τη μεταβλητότητα της ΣΑΠ παρά της ΔΑΠ, για την οποία τα στοιχεία είναι λιγότερα. Η μεθοδολογική

ετερογένεια πιθανώς να εξηγεί, εν μέρει, τις διαφορές στα ευρήματα των μελετών, ενώ είναι σημαντικό να τονισθεί πως αυτή η σχέση πιθανώς να είναι μη γραμμική. Για αυτό το λόγο χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να εξετάζουν τη σχέση του ΔΜΣ με τη μεταβλητότητα της ΑΠ, με τη χρήση του ΔΜΣ όπως προτείνεται από την κατηγοριοποίηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας που περιλαμβάνει 4 κατηγορίες, ελλιποβαρή, νορμοβαρή, υπέρβαρο και παχυσαρκία^{31,32}.

SUMMARY

I. Papassotiriou, S. Spiliopoulou, E. Manios

The association between body mass index and blood pressure variability: A systematic review of observational studies

Arterial Hypertension 2025; 34: 169-177.

Blood pressure (BP) variability is a new parameter of research and clinical interest, as it appears to be associated with damage to various organs. Since now, various lifestyle factors have been identified to be associated with BP variability, such as body weight, diet and physical activity. However, there is no consolidated data on its relationship with body weight, which is a modifiable factor. Therefore, the aim of this review is to examine the relationship between body mass index (BMI) and BP variability. For this reason, a systematic review was performed by searching two main international databases, PubMed and Scopus. The search terms used in the database search engines were as follows: "body mass index", "BMI", "obesity", "blood pressure variability" and "BPV". Ten observational studies were included in this systematic review, with a total sample of 59,282 adults. Of these studies, 6 showed a significant relationship between BMI and systolic BP variability, of which 2 had the largest sample size (n = 56,031). Six studies reported results for the relationship between BMI and diastolic BP variability, with only 3 finding a significant relationship. In conclusion, BMI appears to be positively associated with BP variability, with the findings being strongest for systolic BP variability.

Key-words: hypertension, blood pressure, variability, body mass index, obesity

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(7): 1133-7.
2. Stevens SL, Wood S, Koshlaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4098.
3. Sheikh AB, Sobotka PA, Garg I, et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. *JAHA* 2023; 12(9): e029297.
4. Diaz KM, Veerabhadrapa P, Kashem MA, et al. Visit-to-visit and 24-h blood pressure variability: association with endothelial and smooth muscle function in African Americans. *J Hum Hypertens* 2013; 27(11): 671-7.
5. Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, et al. Blood Pressure Variability, Arterial Stiffness, and Arterial Remodeling: The Maastricht Study. *Hypertension* 2018; 72(4): 1002-10.
6. Yan KQ, Wu QS, Yang J. Blood Pressure Variability May Be a New Predictor for the Occurrence and Prognosis of Ischemic Stroke. *Chinese Medical Sciences Journal* 2023; 38(3): 242-9.
7. Li Y, Li D, Song Y, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure and the development of chronic kidney disease in treated general hypertensive patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020; 35(10): 1739-46.
8. Eguchi K. Effects of Antihypertensive Therapy on Blood Pressure Variability. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(10): 75.
9. Ashida T, Ono C, Sugiyama T. Effects of Short-Term Hypocaloric Diet on Sympatho-Vagal Interaction Assessed by Spectral Analysis of Heart Rate and Blood Pressure Variability during Stress Tests in Obese Hypertensive Patients. *Hypertens Res* 2007; 30(12): 1199-203.
10. de Havenon A, Falcone G, Rivier C, et al. Impact of sleep quality and physical activity on blood pressure variability. *PLoS One* 2024; 19(4): e0301631.
11. Faramawi MF, Fischbach L, Delongchamp R, et al. Obesity is associated with visit-to-visit systolic blood pressure variability in the US adults. *J Public Health* 2014; fdu098.
12. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal* 2024; 45(38): 3912-4018.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; n71.
14. Abramson JL, Lewis C, Murrah NV. Body mass index, leptin, and ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Atherosclerosis* 2011; 214(2): 456-61.
15. Maseli A, Aeschbacher S, Schoen T, et al. Healthy Lifestyle and Blood Pressure Variability in Young Adults. *American Journal of Hypertension* 2017; 30(7): 690-9.
16. Mathews HF, Kumar S, Madhu B, et al. The Ambulatory Blood Pressure Monitoring among Obese and Nonobese Diabetes Mellitus Patients. *Annals of African Medicine* 2022; 21(3): 255-61.
17. Nabe B, Lies A, Pankow W, et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm and blood pressure variability in obstructive sleep apnoea. *Journal of Sleep Research* 1995; 4(s1): 97-101.
18. Shi J, Piao J, Liu B, et al. Obstructive sleep apnea increases systolic and diastolic blood pressure variability in hypertensive patients. *Blood Pressure Monitoring* 2017; 22(4): 208-12.
19. Tadic M, Cuspidi C, Ilic I, et al. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32(4): 603-12.
20. Wali MA, Raparelli V, Pilote L, Daskalopoulou SS. Blood pressure variability in normotensive perimenopausal

- women: Non-dipping status, maximum blood pressure and arterial stiffness. *International Journal of Cardiology* 2021; 325: 149-54.
21. Boubouchairiropoulou N, Ntineri A, Kollias A, Destounis A, Stergiou GS. Blood pressure variability assessed by office, home, and ambulatory measurements: comparison, agreement, and determinants. *Hypertens Res* 2021; 44(12): 1617-24.
 22. Chen H, Zhang R, Zheng Q, et al. Impact of body mass index on long-term blood pressure variability: a cross-sectional study in a cohort of Chinese adults. *BMC Public Health* 2018; 18(1): 1193.
 23. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(5): R803-813.
 24. El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, et al. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *Int J Mol Sci* 2022; 23(20).
 25. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory Blood Pressure Measurement: What Is the International Consensus? *Hypertension* 2013; 62(6): 988-94.
 26. Papassotiriou I, Spiliopoulou S, Dragonas D, et al. The relation between body mass index and target organ damage and the mediating role of blood pressure. *Eur J Clin Nutr [Internet]* 2025[cited 2025 Mar 8]; 79: 627-34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41430-025-01573-6>
 27. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, et al. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circulation Research* 2015; 116(6): 991-1006;
 28. Hall JE, Mouton AJ, Da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovascular Research* 2021; 117(8): 1859-76.
 29. Lu SC, Akanji AO. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. *Metab Syndr Relat Disord* 2020; 18(9): 399-405.
 30. Hill MA, Yang Y, Zhang L, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism* 2021; 119: 154766.
 31. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. Switzerland: 2000; 894: i-xii, 1-253. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>
 32. WHO. Body mass index (BMI) classification. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>



Εντερικό μικροβίωμα και καρδιαγγειακό σύστημα

M. Μαντή¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το εντερικό μικροβίωμα αναδεικνύεται ως σημαντικός ρυθμιστής της καρδιαγγειακής υγείας, με πολλαπλές μελέτες να συσχετίζουν συγκεκριμένα μικροβιακά στελέχη και μεταβολίτες με παθήσεις όπως η υπέρταση, η αθηροσκλήρυνση, η καρδιακή ανεπάρκεια και η στένωση της αορτικής βαλβίδας. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αντιδράσεις, αλλαγές στη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και την παραγωγή ουσιών όπως το Ν-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Παρά την αυξανόμενη ερευνητική δραστηριότητα, η κλινική εφαρμογή παραμένει πρώιμη, ενώ απαιτούνται περαιτέρω πολυκεντρικές παρεμβατικές μελέτες.



Λέξεις-κλειδιά: εντερικό μικροβίωμα, εντερική μικροχλωρίδα, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον γαστρεντερικό σωλήνα διαβιώνει ένας εξαιρετικά σύνθετος και πολυπληθής πληθυσμός μικροοργανισμών, γνωστός ως *εντερική μικροχλωρίδα* ή *μικροβιακή χλωρίδα* (microbiota/microflora)¹. Υπολογίζεται ότι περιλαμβάνει περίπου 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς και περισσότερα από 1.000 βακτηριακά είδη, εκ των οποίων τα 160 απαντούν συχνότερα στον ανθρώπινο πληθυσμό. Οι μικροοργανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν βακτήρια, ιούς, μύκητες, πρωτόζωα και αρχαία και οι περισσότεροι διαβιούν σε συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή, ενώ κάποιοι είναι δυνητικά παθογόνοι. Τα βακτήρια αποτελούν τους κυριότερους εκπροσώπους και υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε πάνω από το 99% του μικροβιακού πληθυσμού του παχέος εντέρου². Πέραν των βακτηρίων, το ανθρώπινο έντερο φιλοξενεί και ιούς, κυρίως βακτηριοφάγους, με εκτιμώμενο αριθμό περίπου 10^{15} ³, οι οποίοι ασκούν σημαντική επίδραση στην ισορροπία και στη λειτουργία του μικροβιακού οικοσυστήματος. Παράλληλα, ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί όπως οι μύκητες και τα πρωτόζωα εντοπίζονται στον εντερικό σωλήνα, όπως επίσης και τα αρχαία. Τα τε-

λευταία είναι μονοκύτταροι προκαρυωτικοί μικροοργανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν κυρίως στη μεθανογένεση, παράγοντας μεθάνιο από την αναγωγή υδρογόνου και διοξειδίου του άνθρακα. Η δράση τους επηρεάζει τη βακτηριακή ζύμωση μέσω της αποικοδόμησης πολυσακχαριτών και της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (Short Chain Fatty Acids, SCFA), που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης⁴.

Από ταξινομικής άποψης, η ανώτατη κατηγορία είναι το φύλο (phylum), που συγκεντρώνει οργανισμούς με κοινά βασικά ανατομικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Ακολουθούν διαδοχικά οι κατηγορίες της κλάσης (class), τάξης (order), οικογένειας (family), γένους (genus) και, τέλος, του είδους (species), το οποίο περιλαμβάνει οργανισμούς ικανούς να αναπαραχθούν και να οδηγήσουν στη δημιουργία γόνιμων απογόνων⁵. Τα κυρίαρχα βακτηριακά φύλα περιλαμβάνουν τα Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria και Proteobacteria, με μικρότερη παρουσία των Fusobacteria, Tenericutes και Verrucomicrobia. Τα Firmicutes και Bacteroidetes αντιστοιχούν περίπου στο 90% της εντερικής μικροχλωρίδας. Τα Firmicutes είναι Gram-θετικά

¹ Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος, St Mark's Hospital, London, UK

✉ **Αλληλογραφία:** Μαγδαληνή Μαντή • Acton Ln, London, NW10 7NS, United Kingdom • Τηλ.: +44 20 8965 5733 • E-mail: manti.magdalini@gmail.com

βακτήρια με άκαμπτο κυτταρικό τοίχωμα και περιλαμβάνουν γένη όπως τα *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* και *Ruminococcus*⁶. Αντιθέτως, τα *Bacteroidetes* είναι Gram-αρνητικά αναερόβια και περιλαμβάνουν περισσότερα από 7.000 είδη, με κυριότερα τα *Bacteroides*, *Alistipes*, *Parabacteroides* και *Prevotella*⁷. Οι μύκητες προέρχονται κυρίως από τα φύλα *Ascomycota*, *Basidiomycota* και *Zygomycota*⁸, ενώ συχνότερο εκπρόσωπο των πρωτοζώων αποτελεί το *Blastocystis hominis*⁹.

Σε αντίθεση με τον όρο «μικροχλωρίδα», το εντερικό μικροβίωμα αναφέρεται στο σύνολο του γενετικού υλικού που φέρει αυτός ο μικροβιακός πληθυσμός¹. Ο όρος «μικροβίωμα» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2001 από την ομάδα του Lederberg¹⁰ και έκτοτε αποτέλεσε αντικείμενο εντατικής μελέτης, κυρίως στο πλαίσιο της πρωτοβουλίας Human Microbiome Project¹¹.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την παθογένεση καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η αρτηριακή υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια. Οι σχετικές αλλαγές αποδίδονται σε μία αλληλουχία παθοφυσιολογικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη δυσβίωση (η οποία ορίζεται ως κάθε διαταραχή της ομοιόστασης), τη διαταραχή της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, τη βακτηριακή αλλόθεση, καθώς και την άμεση ή έμμεση επίδραση των εντερικών μεταβολιτών στο μυοκάρδιο ή στις καρδιακές βαλβίδες.

Συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση διαφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για παράδειγμα, η υπέρταση έχει συνδεθεί με την παρουσία *Klebsiella*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Alistipes* και *Desulfovibrio*¹², ενώ η αθηροσκλήρυνση έχει συσχετισθεί με τα γένη *Collinsella*, *Streptococcus* και *Clostridiales*¹³. Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει συσχετισθεί με την παρουσία *Candida*, *Campylobacter*, *Shigella* και *Yersinia*¹⁴, ενώ η στεφανιαία νόσος με *Lactobacillales* και *Enterococcus*¹⁵.

Ο φυσιολογικός εντερικός φραγμός αποτελεί τον πρώτο αμυντικό μηχανισμό διατήρησης της ομοιόστασης και αποτελείται από μία στιβάδα βλέννης, επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος¹⁶. Σε περιπτώσεις όπου ο εντερικός φραγμός δυσλειτουργεί –όπως έχει αναφερθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο¹⁷ και αρτηριακή

υπέρταση¹⁸– παρατηρείται αυξημένη διαπερατότητα, αυξημένα επίπεδα λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και ενίσχυση της συστηματικής φλεγμονής. Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς είναι η «δυτική δίαιτα» (πλούσια σε κορεσμένα και trans λιπαρά), η οποία προκαλεί δυσβίωση και εξασθένηση του εντερικού φραγμού, επιτρέποντας τη μεταφορά LPS στην κυκλοφορία¹⁹. Ο LPS ενεργοποιεί τον υποδοχέα TLR4 (Toll-Like Receptor 4), οδηγώντας σε παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και πρόκληση αγγειοσύσπασης και υπέρτασης²⁰. Επιπλέον, η δίαιτα πλούσια σε λιπαρά προάγει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IFNγ, IL-1b), οι οποίες ενεργοποιούν την κινάση MLCK (Myosin Light Chain Kinase, κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης), με αποτέλεσμα την αποδόμηση των πρωτεϊνών σύνδεσης όπως η ZO-1 και την εμφάνιση του φαινομένου “leaky gut”²¹. Ένας επιπλέον παθοφυσιολογικός μηχανισμός σχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων των SCFA λόγω χαμηλής πρόσληψης φυτικών ινών, γεγονός που ενισχύει τις προφλεγμονώδεις διαδικασίες. Ο μηχανισμός αυτός εμπλέκεται άμεσα στην αθηροσκλήρυνση αλλά και στη δημιουργία αβεστοποιημένων βλαβών, όπως στην αορτική στένωση.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Οι επιδράσεις του εντερικού μικροβιώματος εκδηλώνονται είτε άμεσα είτε μέσω των μεταβολιτών που παράγει. Ως προς την άμεση δράση, έχει ανιχνευθεί βακτηριακό DNA σε αθηρωματικές πλάκες, γεγονός που ενισχύει τη θεωρία της βακτηριακής αλλόθεσης ως αιτιολογικού παράγοντα για τη στεφανιαία νόσο²². Ως προς τους μεταβολίτες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα SCFA και το N-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (Trimethylamine-N-oxide, TMAO). Η μειωμένη παραγωγή SCFA οδηγεί σε αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ενίσχυση της συστηματικής φλεγμονής, προδιαθέτοντας την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης²³. Από την άλλη, το TMAO έχει συνδεθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μετα-αναλύσεις^{24, 25}, αν και ορισμένες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση²⁶. Οι βασικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το TMAO συμβάλλει στην αθηροσκλήρυνση είναι τέσσερις: Πρώτον, αυξάνει τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων μέσω της επαγωγής πρωτεϊνών θερμικού σοκ HSP70 και HSP60 (Heat Shock Proteins 70 και 60) και ενεργοποιώντας τους υποδοχείς scavenger και

CD36 στα μακροφάγα, γεγονός που ενισχύει την πρόσληψη οξειδωμένης LDL (ox-LDL)²⁷. Δεύτερον, ενεργοποιεί τα μονοπάτια MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) και NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), προάγοντας την παραγωγή IL-6 (ιντερλευκίνης 6), COX-2 (Cyclooxygenase-2) και ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)²⁷, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τις TNF-α (Tumour Necrosis Factor-alpha) και IL-1b και μειώνει την IL-10. Τρίτον, αναστέλλει τον ανάστροφο μεταφορέα χοληστερόλης (RCT), οδηγώντας σε λιπιδιακή συσσώρευση²⁷. Τέταρτον, ενισχύει τη θρομβογένεση μέσω της ενεργοποίησης του ενζύμου NADPH οξειδάση, των LRR (Leucine-Rich Repeat – επανάλαμβανόμενο μοτίβο πλούσιο σε λευκίνη) και των φλεγμονωδών σωμάτων NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3), αυξάνοντας την ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων²⁸.

Σε μελέτες παρατήρησης που χρησιμοποίησαν shotgun αλληλούχιση του μικροβιώματος σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση, διαπιστώθηκε υπερχρή των γενών *Streptococcus* και *Escherichia*, καθώς και μείωση των *Bacteroides* και *Prevotella*²⁹. Επιπλέον, αναδείχθηκε αυξημένη παρουσία ειδών *Klebsiella* spp. και *Enterobacter aerogenes*, ενώ παρατηρήθηκε ταυτόχρονη μείωση βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ (τύπος SCFA), όπως τα *Roseburia intestinalis* και *Faecalibacterium*. Αναφορικά με τη **στεφανιαία νόσο**, μελέτη κοορτής ανέδειξε την υπερχρή του είδους *Enterococcus*, ενώ οι πληθυσμοί των *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* και *Eubacterium rectale* ήταν μειωμένοι³⁰.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμβολή του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεση της **υπέρτασης**, με δεδομένα τόσο από πειραματικά μοντέλα όσο και από ανθρώπινους πληθυσμούς. Οι υπέρταστικοί ασθενείς εμφανίζουν τροποποιημένη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος συγκριτικά με τους νορμοτασικούς, χαρακτηριζόμενη από μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία και διαταραχή στην αναλογία βασικών βακτηριακών φύλων, όπως μείωση των παραγωγών SCFA (π.χ. Firmicutes και Bacteroidetes) και αύξηση βακτηρίων που παράγουν δυνητικά τοξικούς μεταβολίτες³¹. Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση των SCFA στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Τα SCFA διαθέτουν αντιυπερτασικές ιδιότητες και

δρουν μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Κατ' αρχάς, καταστέλλουν τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) αναστέλλοντας την έκφραση του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE), με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή αγγειοτενσίνης II και συνεπακόλουθη αγγειοδιαστολή. Παράλληλα, το βουτυρικό οξύ ενισχύει την έκφραση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προάγοντας τη σύνθεση NO και συνεπώς την αγγειοδιαστολή. Επιπλέον, τα SCFA ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μειώνοντας τον αγγειοσυσπαστικό τόνο και την καρδιακή παροχή. Η κλινική σημασία των παραπάνω έχει τεκμηριωθεί σε τυχαioποιημένη κλινική μελέτη που έδειξε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με αυξημένα επίπεδα SCFA³², ενώ πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε τη θετική αυτή συσχέτιση³³.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος ερευνητικών δεδομένων αναδεικνύει τη συμβολή του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεση της **καρδιακής ανεπάρκειας**, τόσο κατά την ανάπτυξη όσο και στην εξέλιξή της. Σε συνθήκες καρδιακής ανεπάρκειας προκαλείται υποξία και φλεβική συμφόρηση του εντερικού τοιχώματος, ιδίως των εντερικών λαχνών. Η εντερική υποαιμάτωση συμβάλλει στη διάσπαση του εντερικού φραγμού, οδηγώντας στο φαινόμενο του «διαπερατού εντέρου» ή “leaky gut”³⁵. Το γεγονός αυτό ενισχύει την είσοδο φλεγμονωδών κυτταροκινών στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ η ιστική ισχαιμία ευνοεί την αυξημένη απορρόφηση ύδατος και νατρίου μέσω των αντιμεταφορέων νατρίου-υδρογόνου τύπου 3 (NHE-3)³⁶. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μυοκάρδιο, είτε έμμεσα, διαμέσου της συστηματικής κυκλοφορίας, είτε άμεσα οδηγώντας σε περαιτέρω μείωση του κλάσματος εξώθησης³⁷. Η ίδια μελέτη ανέδειξε την επίδραση των βακτηριακών μεταβολιτών, με αύξηση της βιοσύνθεσης του LPS και μεταβολικών παραγώγων της τρυπτοφάνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Το 2015, δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη που κατέγραψε αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου επικρατούσαν τα γένη *Shigella* και *Salmonella*¹⁴. Παράλληλα, το 2014, ο Sandek ανέλυσε με υπερηχογράφημα και ενδοσκοπικές βιοψίες τις αλλοιώσεις του

εντερικού τοιχώματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια³⁴. Επιπρόσθετα, σε μεταγενέστερες μελέτες μικροβιακής αλληλούχισης αναδείχθηκε σημαντική μείωση της εντερικής βιοποικιλότητας στους εν λόγω ασθενείς³⁸.

Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στον ρόλο του TMAO, του οποίου τα αυξημένα επίπεδα στον ορό έχουν συσχετισθεί με δυσμενέστερη πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης³⁹. Σε αναδρομική μελέτη, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις TMAO σε σύγκριση με υγιείς, καθώς και αυξημένο κίνδυνο πενταετούς θνησιμότητας⁴⁰. Παρότι διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα TMAO, δεν αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας μεταξύ των ομάδων. Αντίθετα, ευεργετική δράση φαίνεται να ασκούν τα SCFA, ιδίως το βουτυρικό, όπως προκύπτει από μελέτη παρατήρησης 16 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια και παρακολούθηση 12 μηνών⁴¹. Η κλινική βελτίωση των ασθενών συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα SCFA, ενίσχυση του πληθυσμού των *Bifidobacterium* και μείωση των παθογόνων βακτηρίων.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Σχετικά με τις βαλβιδοπάθειες, η **στένωση της αορτικής βαλβίδας** αναγνωρίζεται ως η συχνότερη βαλβιδοπάθεια παγκοσμίως⁴². Η σχέση μεταξύ αορτικής στένωσης και του γαστρεντερικού συστήματος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1958, με την παρατήρηση αιμορραγιών από αγγειοδυσπλασίες του εντέρου, γνωστό ως σύνδρομο Heyde⁴³. Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου περιλαμβάνει την επίκτητη ανεπάρκεια του παράγοντα von Willebrand (vWF), ως αποτέλεσμα της διάτμησής του κατά τη διέλευσή του από τη στενωτική αορτική βαλβίδα, γεγονός που οδηγεί σε αιμορραγική διάθεση.

Οι Goltstein κ.ά.⁴⁴ μελέτησαν τη θεραπευτική επίδραση της διαδεσμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας (TAVI) σε ασθενείς με αγγειοδυσπλασίες. Σε ασθενείς με αναιμία και αρνητικό βασικό ενδοσκοπικό έλεγχο (γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση), πραγματοποιήθηκε ενδοσκοπική κάψουλα λεπτού εντέρου και, σε περιπτώσεις διάγνωσης αγγειοδυσπλασίας, ακολούθησε TAVI. Έξι μήνες μετά, επαναληπτική κάψουλα ανέδειξε μείωση των αγγειοδυσπλασιών από 6,4 σε 2 ($p = 0,04$),

ενώ εξαφάνιση των τυπικών αγγειοδυσπλασιών παρατηρήθηκε σε έξι ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά συνοδεύτηκαν από μείωση των αναγκών για μεταγγίσεις, με πέντε στους έξι προηγουμένως μεταγγιζόμενους ασθενείς να παρουσιάζουν σταθερά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Παρά τον περιορισμένο αριθμό ασθενών και την έμμεση συσχέτιση με το μικροβίωμα, τα δεδομένα ενισχύουν την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης του άξονα «εντέρου-καρδιάς» (gut-heart axis).

Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει πιθανή εμπλοκή της δυσβίωσης στη διαδικασία αβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας^{45,46}. Η διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται πως συμβάλλει στην πρόκληση χρόνιων φλεγμονωδών διεργασιών και μεταβολικών διαταραχών που ενδέχεται να πυροδοτούν τη βαλβιδική εκφύλιση. Το μικροβίωμα μπορεί να δράσει άμεσα ή έμμεσα μέσω των μεταβολιτών του επηρεάζοντας την παθογένεια της στένωσης²³.

Η παραδοσιακή αντίληψη της στένωσης ως αποτελέσματος εκφυλιστικής διαδικασίας έχει πλέον αντικατασταθεί από την αντίληψη της ενεργού βιολογικής συμμετοχής των διάμεσων βαλβιδικών κυττάρων και οστεογενούς μεταπλασίας⁴⁷. Στο πλαίσιο αυτό, οι Curini κ.ά.⁴⁶ ανέλυσαν το μικροβίωμα της αορτικής βαλβίδας σε 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση. Κατά την εγχείρηση, η βαλβίδα διαχωρίστηκε για ανοσοϊστοχημική και γονιδιωματική ανάλυση. Τα απομονωθέντα T-λεμφοκύτταρα ήταν κατά 76% CD4 θετικά, ενώ η μικροχλωρίδα περιελάμβανε κυρίως *Bacteroides* (45,3%), *Proteobacteria* (29,6%), *Firmicutes* (14,4%), *Actinobacteriota* (7,3%) και *Euryarchaeota* (1,6%).

Εστιάζοντας στους **μικροβιακούς μεταβολίτες**, οι Kocyigit κ.ά.⁴⁸ μελέτησαν 60 ασθενείς με μετρίου-σοβαρού βαθμού στένωση, 49 με βαλβιδική σκλήρυνση και 48 υγιείς. Παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα χολίνης ($p < 0,001$) στους ασθενείς με στένωση, ενώ τα επίπεδα TMAO και βηταίνης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Σε υποανάλυση, τα υψηλά επίπεδα χολίνης συσχετίστηκαν με εντονότερη αβεστοποίηση, αυξημένη ταχύτητα ροής, παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης, νεοαγγειογένεση και ιστική αναδιάρθρωση.

Το TMAO εμπλέκεται στην αβεστοποίηση μέσω φλεγμονωδών και οστεογενετικών μηχανισμών ενεργοποιούμενων από μιτοχονδριακό στρες στα διάμεσα κύτταρα της βαλβίδας⁴⁹. Οι Rogers κ.ά.⁵⁰ έδειξαν αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης DRP1,

η οποία ρυθμίζει τη μιτοχονδριακή σχάση, σε επασβεστωμένες βαλβίδες. Η αναστολή του DRP1 RNA μείωσε την ασβεστοποίηση *in vitro*, ενώ σε ζωικά μοντέλα, η επίδραση αυτή ήταν εμφανής μόνο σε συνθήκες οξειδωτικού στρες.

Στη μελέτη του Li κ.ά. το 2022⁴⁹, τα επίπεδα TMAO βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ασβεστοποίηση συγκριτικά με υγιείς ($p < 0,001$). Το TMAO προκάλεσε ενδοπλασματικό και μιτοχονδριακό στρες και ενεργοποίηση του NF- κ B *in vitro*, ενώ η παρέμβαση με παρεμβαλλόμενο RNA αντέστρεψε τα φαινόμενα αυτά. Σε πειραματόζωα, δίαιτα πλούσια σε χολίνη αύξησε τα επίπεδα TMAO και τη διάμετρο της αορτικής βαλβίδας, ενώ η συγχορήγηση 3,3-διμεθυλ-1-βουτανολικού είχε προστατευτικό αποτέλεσμα.

Οι Guo και συνεργάτες⁵¹ έδειξαν σε προεπεμβατική ανάλυση ότι τα επίπεδα TMAO ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με αορτική στένωση (3,18 $\mu\text{mol/L}$ έναντι 1,78 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$). Σε ασθενείς με TMAO $\geq 6,91 \mu\text{mol/L}$, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, αν και η μελέτη περιελάμβανε μόνο μία μέτρηση και δεν ανέλυσε τη σύσταση του μικροβιώματος. Σε παρόμοια μελέτη από τους Bengel κ.ά.⁵², εξετάστηκε μόνο το μεταβολικό προφίλ. Αντίθετα, η πολυκεντρική μελέτη των Gasecka κ.ά.⁵³ ανέδειξε μείωση των επιπέδων TMAO και ινδοξυλικού θεικού μετά από TAVI ($p \leq 0,004$). Οι Liu και συνεργάτες⁵⁴ ανέλυσαν δείγματα κοπράνων από 119 άτομα με 16S rRNA αλληλούχιση και διαπίστωσαν ότι η β-ποικιλότητα του μικροβιώματος διέφερε σημαντικά σε ασθενείς με βαλβιδική στένωση, με ή χωρίς συνοδό στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με υγιείς και μεμονωμένα στεφανιαίους ασθενείς. Επιπλέον, η μεντελική τυχαιοποίηση από τους Jing κ.ά.⁵⁵ ανέδειξε πιθανή αιτιώδη σχέση μεταξύ της παρουσίας εντερικών οικογενειών Coriobacteriaceae, Lachnospiraceae και Oscillospiraceae με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αορτικής στένωσης. Τέλος, μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη (NCT06021535), η οποία εξετάζει τη σύσταση του μικροβιώματος σε υγιείς ενήλικες σε σύγκριση με άτομα με στένωση της αορτικής βαλβίδας.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ευρήματα μελετών αναδεικνύουν μια πιθανή προοπτική τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος για την πρόληψη και αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ειδικότερα, τα προβιοτικά συμπληρώ-

ματα (ζώντα ευεργετικά βακτήρια) έχουν συσχετιστεί με βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, μειώνοντας την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια⁵⁶. Παράλληλα, εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση: σε τυχαιοποιημένη μελέτη 12 εβδομάδων με *Lactobacillus reuteri* παρατηρήθηκε μείωση των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- α , IL-6, IL-8) σε παχύσαρκα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο⁵⁷. Παρόμοια οφέλη παρατηρούνται και με τα πρεβιοτικά, δηλαδή άπεπτες φυτικές ίνες που προάγουν ευεργετικά βακτήρια. Μετα-ανάλυση 55 τυχαιοποιημένων δοκιμών ανέδειξε ότι οι ινουλίνες θα μπορούσαν να επιφέρουν μέτρια μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων⁵⁸.

Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II σε υπερτασικούς ασθενείς χρησιμοποίησε ένα ειδικά τροποποιημένο πρεβιοτικό άμυλο (HAMSAB) που αυξάνει την παραγωγή οξικού και βουτυρικού οξέος από το έντερο, με αποτέλεσμα μια κλινικά σημαντική μείωση 6,1 mmHg στην 24ωρη συστολική πίεση⁵⁹. Από την άλλη πλευρά, στοχευμένες παρεμβάσεις για τη μείωση του TMAO αποτελούν νέο πεδίο έρευνας. Ενδεικτικά, το ανάλογο χολίνης 3,3-διμεθυλο-1-βουτανόλη (DMB) δρα ως αναστολέας της μικροβιακής παραγωγής τριμεθυλαμίνης και σε προκλινικές δοκιμές μείωσε τα επίπεδα TMAO στο πλάσμα και τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυξανόμενη κατανόηση της σχέσης μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και καρδιαγγειακών παθήσεων αναδεικνύει έναν νέο παθογενετικό άξονα με σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η δυσβίωση, οι μικροβιακοί μεταβολίτες (όπως το TMAO), καθώς και οι επαγόμενες φλεγμονώδεις αποκρίσεις συμβάλλουν ενεργά στην εξέλιξη της βαλβιδικής ασβεστοποίησης. Ωστόσο, οι διαθέσιμες μελέτες παραμένουν ετερογενείς, με περιορισμούς στο μέγεθος δείγματος και την αιτιώδη τεκμηρίωση. Η ανάγκη για καλά σχεδιασμένες, προοπτικές μελέτες που θα ενσωματώνουν την ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος, των μεταβολιτών και της κλινικής πορείας των ασθενών είναι επιτακτική, ώστε να μεταφραστούν τα παραπάνω ευρήματα σε κλινικά εργαλεία πρόγνωσης και στοχευμένων θεραπειών.

SUMMARY**M. Manti****Gut microbiome and the cardiovascular system***Arterial Hypertension* 2025; 34: 178-185.

The gut microbiome has emerged as a key regulator of cardiovascular health, with numerous studies linking specific bacterial taxa and metabolites to conditions such as hypertension, atherosclerosis, heart failure, and aortic valve stenosis. Underlying mechanisms involve inflammatory and immune pathways, disruption of intestinal barrier integrity, and the production of compounds like trimethylamine N-oxide and short-chain fatty acids. While research interest is growing, clinical translation remains in its infancy and further validation through multicentre interventional studies is essential.

Key-words: gut microbiome, gut microbiota, hypertension, cardiovascular disease

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gordon JI, Dewey KG, Mills DA, Medzhitov RM. The Human Gut Microbiota and Undernutrition. *Sci Transl Med* [Internet] 2012 Jun 6 [cited 2024 Jul 7]; 4(137). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3004347>
- Qin J, Li R, Raes J, et al; MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489(7415): 220-30.
- Duller S, Moissi-Eichinger C. Archaea in the Human Microbiome and Potential Effects on Human Infectious Disease. *Emerg Infect Dis* [Internet] 2024 [cited 2025 Feb 23]; 30(8). Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/8/24-0181_intro
- Fragiadakis GK, Wastyk HC, Robinson JL, et al. Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2020; 111(6): 1127-36.
- Seong CN, Kang JW, Lee JH, et al. Taxonomic hierarchy of the phylum Firmicutes and novel Firmicutes species originated from various environments in Korea. *J Microbiol* 2018; 56(1): 1-10.
- Gibiino G, Lopetuso LR, Scaldaferri F, et al. Exploring Bacteroidetes: Metabolic key points and immunological tricks of our gut commensals. *Digestive and Liver Disease* 2018; 50(7): 635-9.
- Huseyin CE, O'Toole PW, Cotter PD, Scanlan PD. Forgotten fungi – the gut mycobiome in human health and disease. *FEMS Microbiology Reviews* 2017; 41(4): 479-511.
- Matijašić M, Meštrović T, Čipčić Paljetak H, et al. Gut Microbiota beyond Bacteria – Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *IJMS* 2020; 21(8): 2668.
- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics – A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist* [Internet] 2001; 15(7): 8. Available from: <https://go.gale.com/ps/anonymous?id = GALE%7CA73535513>
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207-14.
- Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1): 14.
- Liu S, Zhao W, Liu X, Cheng L. Metagenomic analysis of the gut microbiome in atherosclerosis patients identify cross-cohort microbial signatures and potential therapeutic target. *The FASEB Journal* 2020; 34(11): 14166-81.
- Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 2016; 4(3): 220-7.
- Liu H, Chen X, Hu X, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome* 2019; 7(1): 68.
- König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2016; 7(10): e196.
- Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research* 2020; 127(4): 553-70.
- Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science* 2018; 132(6): 701-18.
- Wan Y, Wang F, Yuan J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut* 2019; 68(8): 1417-29.
- Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology* 2018; 100: 1-19.
- Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY. Mechanism of IL-1 β -Induced Increase in Intestinal Epithelial Tight Junction Permeability. *The Journal of Immunology* 2008; 180(8): 5653-61.
- Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(suppl. 1): 4592-8.
- Tousoulis D, Guzik T, Padro T, et al. Mechanisms, therapeutic implications, and methodological challenges of gut microbiota and cardiovascular diseases: a position paper by the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Cardiovascular Research* 2022; 118(16): 3171-82.
- Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal* 2017; 38(39): 2948-56.
- Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and

- Meta-Analysis of Prospective Studies. *JAMA* 2017; 6(7): e004947.
26. Jia J, Dou P, Gao M, et al. Assessment of Causal Direction Between Gut Microbiota-Dependent Metabolites and Cardiometabolic Health: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes* 2019; 68(9): 1747-55.
 27. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1360.
 28. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016; 165(1): 111-24.
 29. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017; 8(1): 845.
 30. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiological Genomics* 2018; 50(10): 893-903.
 31. Nakai M, Ribeiro RV, Stevens BR, et al. Essential Hypertension Is Associated With Changes in Gut Microbial Metabolic Pathways: A Multisite Analysis of Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2021; 78(3): 804-15.
 32. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, et al. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Journal of Hypertension* 2005; 23(3): 475-81.
 33. Khan K, Jovanovski E, Ho HVT, et al. The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2018; 28(1): 3-13.
 34. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, et al. Intestinal Blood Flow in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(11): 1092-102.
 35. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research* 2017; 120(7): 1183-96.
 36. Polsinelli VB, Marteau L, Shah SJ. The role of splanchnic congestion and the intestinal microenvironment in the pathogenesis of advanced heart failure. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care* 2019; 13(1): 24-30.
 37. Avlas O, Fallach R, Shainberg A, et al. Toll-Like Receptor 4 Stimulation Initiates an Inflammatory Response That Decreases Cardiomyocyte Contractility. *Antioxidants & Redox Signaling* 2011; 15(7): 1895-909.
 38. Luedde M, Winkler T, Heinsen F, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Failure* 2017; 4(3): 282-90.
 39. Salzano A, Cassambai S, Yazaki Y, et al. The Gut Axis Involvement in Heart Failure. *Heart Failure Clinics* 2020; 16(1): 23-31.
 40. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(18): 1908-14.
 41. Modrego J, Ortega-Hernández A, Goirigolzarri J, et al. Gut Microbiota and Derived Short-Chain Fatty Acids Are Linked to Evolution of Heart Failure Patients. *IJMS* 2023; 24(18): 13892.
 42. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(4): e25-197.
 43. Heyde E. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 1958; 259(4): 196.
 44. Goltstein LCMJ, Rooijackers MJP, Thierens NDE, et al. Gastrointestinal Angiodysplasia Resolution After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JAMA Netw Open* 2024; 7(10): e2442324.
 45. Nayak G, Dimitriadis K, Pyrpyris N, et al. Gut Microbiome and Its Role in Valvular Heart Disease: Not a “Gutted” Relationship. *Life* 2024; 14(4): 527.
 46. Curini L, Alushi B, Christopher MR, et al. The first taxonomic and functional characterization of human CAVD-associated microbiota. *Microb Cell* 2023; 10(2): 36-48.
 47. Alushi B, Curini L, Christopher MR, et al. Calcific Aortic Valve Disease – Natural History and Future Therapeutic Strategies. *Front Pharmacol* 2020; 11: 685.
 48. Kocyigit D, Tokgozoglul, Gurses KM, et al. Association of dietary and gut microbiota-related metabolites with calcific aortic stenosis. *Acta Cardiologica* 2021; 76(5): 544-52.
 49. Li J, Zeng Q, Xiong Z, et al. Trimethylamine N-oxide induces osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells *in vitro* and aggravates aortic valve lesions in mice. *Cardiovascular Research* 2022; 118(8): 2018-30.
 50. Rogers MA, Maldonado N, Hutcheson JD, et al. Dynamin-Related Protein 1 Inhibition Attenuates Cardiovascular Calcification in the Presence of Oxidative Stress. *Circulation Research* 2017; 121(3): 220-33.
 51. Guo Y, Xu S, Zhan H, et al. Trimethylamine N-Oxide Levels Are Associated with Severe Aortic Stenosis and Predict Long-Term Adverse Outcome. *JCM* 2023; 12(2): 407.
 52. Bengel P, Elkenani M, Beuthner BE, et al. Metabolomic Profiling in Patients with Different Hemodynamic Subtypes of Severe Aortic Valve Stenosis. *Biomolecules* 2023; 13(1): 95.
 53. Gasecka A, Gniot M, Rajewska B, et al. Transcatheter aortic valve implantation reduces plasma concentrations of TMAO and indoxyl sulfate: A prospective, multicenter cohort study. *Cardiol J* 2025; 32(2): 164-74.
 54. Liu Z, Li J, Liu H, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2019; 284: 121-8.
 55. Jing F, Zhou J, Zhang F, et al. Exploring the Relationship Between Gut Microbiota and Aortic Stenosis: Role of Inflammatory Proteins, Blood Metabolites, and Immune Cells. *Int J Med Sci* 2025; 22(8): 1750-61.
 56. Hashish R, Agha Tabari K, Swami SS, et al. The Promising Role of Probiotics in the Prevention of Cardiovas-

- cular Risk Factors and Their Implication in Reducing Coronary Artery Disease: A Literature Review. *Cureus* [Internet] 2025 [cited 2025 Jun 29]; 17(6): e86292. Available from: <https://www.cureus.com/articles/374117-the-promising-role-of-probiotics-in-the-prevention-of-cardiovascular-risk-factors-and-their-implication-in-reducing-coronary-artery-disease-a-literature-review>
57. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Tercero-Lozano M, et al. Evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* V3401 on biomarkers of inflammation and cardiovascular risk in obese adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial (PROSIR). *Clinical Nutrition* 2018; 37: S15.
58. Talukdar JR, Cooper M, Lyutvyn L, et al. The effects of inulin-type fructans on cardiovascular disease risk factors: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2024; 119(2): 496-510.
59. Jama HA, Rhys-Jones D, Nakai M, et al. Prebiotic intervention with HAMSAB in untreated essential hypertensive patients assessed in a phase II randomized trial. *Nat Cardiovasc Res* 2023; 2(1): 35-43.
60. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163(7): 1585-95.



Εκτίμηση της υπνικής άπνοιας με κατ' οίκον συσκευές σε υπερτασικούς ασθενείς

Ι. Ζαμάνης¹

Δ. Κωνσταντινίδης¹

Κ. Θωμόπουλος¹

Φ. Τατάκης¹

Α. Βάκκα¹

Κ. Κυριακούλης¹

Μ. Σταθουλοπούλου¹

Γ. Τρακαδά¹

Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΥΑ) είναι μια συχνή διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο, που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης της ανωτέρου αεροφόρου οδού. Η ΣΑΥΑ εμφανίζει ισχυρή σύνδεση με την αρτηριακή υπέρταση: περίπου το 30%-50% των υπερτασικών ασθενών παρουσιάζουν συνυπάρχουσα ΣΑΥΑ. Ιδιαίτερα στην ανθεκτική υπέρταση, η ΣΑΥΑ αναγνωρίζεται ως η συχνότερη δευτερογενής αιτία, με επιπολασμό 70%-80%.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν συμπαθητική υπερδραστηριότητα λόγω διαλείπουσας υποξίας, ενεργοποίηση του άξονα RAAS, φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οδηγώντας σε υπέρταση και απώλεια της φυσιολογικής πτώσης της πίεσης το βράδυ (non-dipping). Η ακριβής διάγνωση της ΣΑΥΑ απαιτεί κατά κανόνα νυχτερινή μελέτη ύπνου.

Η πολυυπνογραφία αποτελεί την τυπική εξέταση αναφοράς, όμως το κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητά της δημιουργούν ανάγκη για εναλλακτικές λύσεις. Οι σύγχρονες κατ' οίκον διαγνωστικές συσκευές (φορητά συστήματα μελέτης ύπνου) επιτρέπουν την εκτίμηση της ΣΑΥΑ στο φυσικό περιβάλλον του ασθενούς με επαρκή ακρίβεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μέτρια-υψηλή πιθανότητα ΣΑΥΑ.

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τη σχέση ΣΑΥΑ-υπέρτασης, τις κατηγορίες φορητών συσκευών ύπνου, την κλινική τους χρήση και ακρίβεια και συγκριτικά πλεονεκτήματα έναντι της πολυυπνογραφίας¹⁻³.



Λέξεις-κλειδιά: υπνική άπνοια, υπέρταση, φορητές συσκευές μελέτης ύπνου, πολυυπνογραφία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΥΑ) αποτελεί συχνή διαταραχή ύπνου με υψηλό επιπολασμό στους υπερτασικούς ασθενείς, ιδίως σε εκείνους με ανθεκτική υπέρταση, όπου συνυπάρχει σε ποσοστά έως και 80%. Η ΣΑΥΑ αναγνωρίζεται πλέον ως η κυριότερη δευτερογενής αιτία ανεπαρκούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης και έχει ενσωματωθεί στις

διεθνείς οδηγίες ως διακριτή οντότητα που απαιτεί διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση.

Η παθογενετική σύνδεση μεταξύ ΣΑΥΑ και υπέρτασης είναι πολυπαραγοντική. Η διαλείπουσα υποξία και οι μικρο-αφυπνίσεις κατά τον ύπνο ενεργοποιούν τον συμπαθητικό τόνο και τον άξονα ρε-νίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προκαλώντας περιφερική αγγειοσύσπαση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

¹ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Ιωάννης Ζαμάνης • Ειρήνης 105, Αγία Παρασκευή • 15342, Αθήνα • Τηλ.: 6948622582 • E-mail: ioannis.zamanis@gmail.com

τουργία και διαταραχή του κικράδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς με ΣΑΥΑ εμφανίζουν συχνά νυκτερινή υπέρταση, ενώ η παρουσία αυτών των χαρακτηριστικών στην 24ωρη καταγραφή πίεσης θα πρέπει να εγείρει την υποψία ύπαρξης υπνικής άπνοιας.

Η αντιμετώπιση της ΣΑΥΑ με συσκευές συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP) έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, ιδίως σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, μειώνοντας το 24ωρο προφίλ της πίεσης και επαναφέροντας τον φυσιολογικό κικράδιο ρυθμό.

Η πολυπνοιογραφία, αν και αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΣΑΥΑ, είναι δαπανηρή και δυσπρόσιτη για πολλούς ασθενείς. Η ανάγκη για εναλλακτικές μεθόδους οδήγησε στην ευρεία χρήση κατ' οίκον συσκευών μελέτης ύπνου (Home Sleep Apnea Testing – HSAT), οι οποίες προσφέρουν πρακτικότητα, προσβασιμότητα και επαρκή διαγνωστική ακρίβεια σε επιλεγμένους ασθενείς.

Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τον ρόλο των HSAT στην εκτίμηση της ΣΑΥΑ στους υπερτασικούς ασθενείς, παρουσιάζοντας τις διαθέσιμες τεχνολογίες, τις ενδείξεις χρήσης, τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς τους, καθώς και τις εφαρμογές τους στο πεδίο της ανθεκτικής υπέρτασης^{4,7}.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΣΑΥΑ) συμβάλλει στην εμφάνιση της υπέρτασης μέσω πολυπαραγοντικών μηχανισμών που διαταράσσουν τη φυσιολογική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Κατά τα επεισόδια άπνοιας, η πτώση του οξυγόνου και η αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα ενεργοποιούν τους περιφερικούς τασεοϋποδοχείς, με αποτέλεσμα την έντονη συμπαθητική διέγερση και αγγειοσύσπαση. Οι μεγάλες αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις αυξάνουν το μεταφορτίο, αλλά και οι επαναλαμβανόμενες νυκτερινές αφυπνίσεις οδηγούν σε μόνιμη αύξηση του συμπαθητικού τόνου ακόμη και κατά την ημέρα, συμβάλλοντας έτσι στην υπέρταση.

Παράλληλα, η υποξία ενεργοποιεί προφλεγμονώδεις οδούς και οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειώνοντας τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου. Η ΣΑΥΑ συνδέεται επίσης με αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ η υπεραλδοστεροναιμία ενδέχεται να επιδεινώνει την άπνοια μέσω οιδήματος των ανωτέρων αεραγωγών. Τα παραπάνω οδη-

γούν σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αναδιαμόρφωση αυτής.

Η θεραπεία με CPAP μειώνει τη νυκτερινή υποξία και την υπερδιέγερση του συμπαθητικού, βελτιώνοντας το προφίλ της αρτηριακής πίεσης. Αν και η μέση μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι μέτρια (2-4 mmHg), είναι κλινικά σημαντική, ειδικά όταν προστίθεται σε υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή. Η αναγνώριση της ΣΑΥΑ στους υπερτασικούς ασθενείς είναι επομένως κρίσιμη για μια ολοκληρωμένη αιτιολογική προσέγγιση της αρρυθμίας αρτηριακής υπέρτασης⁵.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

Οι μελέτες ύπνου κατατάσσονται σε κατηγορίες (τύποι I-IV) βάσει του αριθμού και του είδους των παραμέτρων που καταγράφουν (Πίνακας 1). Η πιο πλήρης μορφή είναι ο **τύπος I**, δηλαδή η εργαστηριακή πολυπνοιογραφία με συνεχή επίβλεψη. Καταγράφει ΗΕΓ, ΗΟΓ, ΗΜΓ, ροή του αέρα, αναπνευστικές κινήσεις, οξυμετρία, ΗΚΓ, θέση σώματος και ροχαλητό, επιτρέποντας συνολική ανάλυση ύπνου και αναπνοής. Θεωρείται η “gold standard” εξέταση για τη διάγνωση όλων των διαταραχών ύπνου.

Ο **τύπος II** αφορά πλήρη πολυπνοιογραφία εκτός εργαστηρίου, με παρόμοιες καταγραφές με τον τύπο I αλλά χωρίς επίβλεψη. Αν και προσφέρει θεωρητικά παρόμοια διαγνωστική δυνατότητα, χρησιμοποιείται σπάνια λόγω τεχνικών δυσκολιών και υψηλού ποσοστού αποτυχίας.

Ο **τύπος III** είναι η πιο διαδεδομένη επιλογή για κατ' οίκον διάγνωση ΣΑΥΑ. Απαιτεί τουλάχιστον τέσσερα σήματα: ροή αέρα, αναπνευστικές κινήσεις, οξυμετρία και καρδιακό ρυθμό. Συχνά καταγράφεται επίσης η θέση του σώματος και το ροχαλητό. Δεν καταγράφει EEG, οπότε δεν μπορεί να σταδιοποιήσει τον ύπνο, και ο υποναπνοϊκός δείκτης (AHI) βασίζεται στον χρόνο καταγραφής. Ο τύπος III προσφέρει ικανοποιητικό συνδυασμό απλότητας και αξιοπιστίας για τη διάγνωση ΣΑΥΑ σε υπερτασικούς ασθενείς.

Ο **τύπος IV** περιλαμβάνει απλές μονοκάναλες ή δικάναλες συσκευές, συνήθως με καταγραφή μόνο οξυμετρίας ή καρδιακού ρυθμού. Δεν υπολογίζουν απευθείας τον AHI, εκτός αν διαθέτουν εγκεκριμένο αλγόριθμο. Χρησιμοποιούνται κυρίως για προσυμπτωματικό έλεγχο και όχι για διάγνωση.

Νεότερες προσεγγίσεις όπως το **σύστημα SCOPER** αξιολογούν τις συσκευές με βάση τις καταγραφόμενες παραμέτρους (ύπνος, καρδιακή λειτουργία, κορεσμός, θέση του σώματος, προσπάθεια,

Πίνακας 1. Τύποι μελετών ύπνου.

Τύποι	Περιγραφή	Επίβλεψη	Μετρούμενες παράμετροι
Type 1	Πρότυπο πολυπνογράφημα (PSG) που πραγματοποιείται σε εργαστήριο ύπνου	Με επίβλεψη	HEG, HOG, HMG, πηγουινού, HKG, ροή αέρα, αναπνευστική προσπάθεια και κορεσμός οξυγόνου
Type 2	Φορητό πολυπνογράφημα	Χωρίς επίβλεψη	Όπως στον τύπο 1
Type 3	Καρδιοαναπνευστική πολυγραφία	Χωρίς επίβλεψη	4-6 σήματα, συμπεριλαμβανομένων HKG ή καρδιακού ρυθμού και κορεσμού οξυγόνου
Type 4	1-2 σήματα	Χωρίς επίβλεψη	Συνήθως περιλαμβάνει κορεσμό οξυγόνου ή ροή αέρα

PSG: πολυπνογραφία, HEG: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, HOG: ηλεκτροοφθαλμογράφημα, HMG: ηλεκτρομυογράφημα, HKG: ηλεκτροκαρδιογράφημα. (Reference: Portable Recording in the Assessment of Obstructive Sleep Apnea. Ferber R, Millman R, Coppel M, et al. Sleep, Volume 17, Issue 4, June 1994, Pages 378-392.)

αναπνοή), όμως η κλασική ταξινόμηση I-IV παραμένει η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη.

Συνολικά, οι κατ' οίκον μελέτες ύπνου βασίζονται κυρίως στον τύπο III. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να αξιοποιηθεί ο τύπος II, ενώ ο τύπος IV χρησιμοποιείται επικουρικά. Η επιλογή εξαρτάται από τις κλινικές ανάγκες και τη διαθεσιμότητα, με τον τύπο III να καλύπτει επαρκώς τις περισσότερες περιπτώσεις υπερτασικών ασθενών με υποψία ΣΑΥΑ^{1, 8}.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ

Η επιλογή του κατάλληλου τύπου μελέτης ύπνου –κατ' οίκον ή εργαστηριακής– πρέπει να βασίζεται σε προσεκτική κλινική αξιολόγηση. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Ύπνου (AASM), ο έλεγχος για ΣΑΥΑ αρχίζει με πλήρες ιατρικό ιστορικό και φυσική εξέταση από έμπειρο ιατρό. Συμπτώματα όπως έντονο ροχαλιτό, αναφερόμενες αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής και ημερήσια υπνηλία αυξάνουν την υποψία. Παράγοντες όπως αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, μεγάλη περίμετρος τραχήλου και ανθεκτική υπέρταση είναι ενδεικτικοί. Επιπλέον, η καταγραφή non-dipping προφίλ πίεσης σε 24ωρη καταγραφή ενισχύει την υποψία ακόμα και αν τα τυπικά συμπτώματα απουσιάζουν.

Η κατ' οίκον μελέτη (HSAT) ενδείκνυται σε ενήλικες με υψηλή πιθανότητα μέτριας-σοβαρής ΣΑΥΑ, χωρίς σοβαρές συννοσηρότητες. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να έχουν υψηλό σκορ σε ερωτηματολόγια (π.χ. STOP-Bang ≥ 3 , Epworth > 10), ροχαλιτό και παχυσαρκία. Αντίθετα, HSAT δεν ενδείκνυται σε περιπτώσεις υποψίας κεντρικής άπνοιας (π.χ. σε

καρδιακή ανεπάρκεια), σοβαρή πνευμονοπάθεια, νευρομυϊκή νόσο ή ανάγκη για καταγραφή EEG.

Η ικανότητα του ασθενούς να χειριστεί τη συσκευή αποτελεί κρίσιμο κριτήριο. Εάν υπάρχουν περιορισμοί (γνωσιακοί, κινητικοί, ηλικιακοί), ενδέχεται να προτιμηθεί εργαστηριακή μελέτη. Παρ' όλα αυτά, οι σύγχρονες συσκευές είναι φιλικές στον χρήστη και συνοδεύονται από σαφείς οδηγίες.

Ο κλινικός ιατρός οφείλει να αξιολογήσει τη συνολική πιθανότητα για ΣΑΥΑ. Η φυσική εξέταση επίσης είναι πολύ σημαντική για τη διάγνωση της. Αν η υποψία είναι πολύ πιθανή, δεν υπάρχουν αντενδείξεις και ο ασθενής μπορεί να χειριστεί τον εξοπλισμό, τότε η HSAT είναι η καλύτερη επιλογή.

Η HSAT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για προληπτικό έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων. Η διάγνωση δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε αυτοματοποιημένη ανάλυση. Τα ακατέργαστα δεδομένα της εξέτασης πρέπει να ελέγχονται από πιστοποιημένο ιατρό που εξειδικεύεται στον ύπνο, ώστε να διασφαλιστεί η ακρίβεια και η κλινική συσχέτιση.

Τέλος, είναι σημαντικό να εκπαιδευτεί ο ασθενής για τη σωστή χρήση της συσκευής και τις δυνατότητες της εξέτασης. Αν μία HSAT είναι αρνητική αλλά τα συμπτώματα επίμονα, πρέπει να επανεκτιμηθεί η ανάγκη για εργαστηριακή πολυπνογραφία^{1, 8-10}.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Οι κατ' οίκον συσκευές τύπου III έχουν αποδειχθεί αξιόπιστες για τη διάγνωση μέτριας-σοβαρής ΣΑΥΑ σε επιλεγμένους ασθενείς χωρίς σοβαρές συννοσηρότητες. Ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI) που

υπολογίζουν παρουσιάζει υψηλή συσχέτιση ($r \approx 0,9$) με εκείνον της εργαστηριακής πολυπνογραφίας (PSG), ενώ οι συσκευές τύπου IV εμφανίζουν χαμηλότερη συμφωνία ($r \approx 0,6-0,7$).

Η ευαισθησία των HSAT για διάγνωση ΣΑΥΑ με $AHI \geq 15$ ή ≥ 30 είναι υψηλή ($\sim 90\%$), ενώ η ειδικότητα κυμαίνεται μεταξύ $70\%-85\%$. Έτσι, είναι απίθανο να διαφύγει σοβαρή ΣΑΥΑ, αλλά μπορεί να υπάρξουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα που απαιτούν ιατρική αξιολόγηση. Επιπλέον, σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις ($AHI > 30$), οι HSAT συχνά υποεκτιμούν τη βαρύτητα λόγω καταγραφής του συνολικού χρόνου και όχι του πραγματικού ύπνου, καθώς και λόγω έλλειψης EEG, που καθιστά αδύνατη την ανίχνευση των αφυπνίσεων.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας για την αξιοπιστία της μεθόδου είναι η τεχνική αποτυχία γιατί σε ποσοστό $5\%-15\%$ των περιπτώσεων, μπορεί να συμβεί αποσύνδεση των αισθητήρων ή μη σωστή χρήση της συσκευής, κάτι που καθιστά έτσι τα δεδομένα μη αξιόπιστα.

Ένα βασικό μειονέκτημα είναι η αδυναμία ανίχνευσης άλλων διαταραχών ύπνου. Σύνδρομα όπως ανήσυχια πόδια, παραϋπνίες ή REM διαταραχές δεν αναγνωρίζονται, καθώς δεν καταγράφονται EEG ή EMG. Αν υπάρχει τέτοια υποψία, συνιστάται εργαστηριακή πολυπνογραφία.

Η διαφοροποίηση αποφρακτικών από κεντρικές άπνοιες είναι θεωρητικά εφικτή στις συσκευές τύπου III μέσω καταγραφής αναπνευστικής προσπάθειας, αλλά η ακρίβεια είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Για αυτό και η παρουσία κεντρικού τύπου άπνοιας αποτελεί σχετική αντένδειξη για HSAT^{8, 11}.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΛΥΠΝΟΓΡΑΦΙΑ

Η χρήση φορητών κατ' οίκον διαγνωστικών συσκευών (HSAT) για τη διερεύνηση της υπνικής άπνοιας αυξάνεται συνεχώς, κυρίως λόγω των σημαντικών πλεονεκτημάτων τους έναντι της εργαστηριακής πολυπνογραφίας. Τα πλεονεκτήματα αυτά είναι:

Οι συσκευές αυτές προσφέρουν αυξημένη άνεση. Οι ασθενείς κοιμούνται στον φυσικό τους χώρο, αποφεύγοντας το στρες και τις διαταραχές ύπνου που συχνά προκαλεί το εργαστήριο (first-night effect).

Επιτρέπουν ταχύτερη διάγνωση, μειώνοντας τις λίστες αναμονής, κάτι που είναι πολύ σημαντικό για υπερτασικούς υψηλού κινδύνου.

Η κατ' οίκον μελέτη είναι οικονομικότερη – τόσο για το σύστημα υγείας όσο και για τον ασθενή. Με-

λέτες έχουν δείξει έως και $15\%-20\%$ μείωση κόστους ανά διαγνωστικό κύκλο.

Εμφανίζουν επίσης υψηλότερη αποδοχή και ικανοποίηση (οι περισσότεροι ασθενείς δηλώνουν πως προτιμούν την κατ' οίκον εξέταση λόγω ευκολίας και ανεξαρτησίας).

Επιτρέπουν καταγραφή για πολλές νύκτες, εξομαλύνοντας πιθανές μεταβλητότητες (π.χ. φτωχός ύπνος την πρώτη νύκτα).

Παρέχουν ευελιξία σε καταστάσεις όπου η πρόσβαση σε εργαστήριο είναι δύσκολη – όπως στην πανδημία COVID-19 ή σε απομακρυσμένες περιοχές.

Η κατ' οίκον διάγνωση και θεραπεία δεν υστέρησε σε τυχαιοποιημένες μελέτες έναντι της ενδο-νοσοκομειακής.

Παρότι η εργαστηριακή πολυπνογραφία παραμένει απαραίτητη σε πολύπλοκες περιπτώσεις, η HSAT προσφέρει μια εξαιρετικά χρήσιμη, αποτελεσματική και συμφέρουσα εναλλακτική. Ιδίως στους υπερτασικούς με υψηλή κλινική υποψία για ΣΑΥΑ, η στοχευμένη χρήση των κατ' οίκον συσκευών μπορεί να επιταχύνει τη διάγνωση και τη θεραπευτική παρέμβαση, χωρίς συμβιβασμούς στην ποιότητα φροντίδας^{8, 10}.

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η ανθεκτική υπέρταση συνδέεται άρρηκτα με την υπνική άπνοια (ΣΑΥΑ). Έως και 80% των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζουν υποκείμενη ΣΑΥΑ, η οποία συχνά αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα της θεραπευτικής αποτυχίας.

Η θεραπεία με CPAP σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση οδηγεί σε κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η μελέτη HIPARCO έδειξε μείωση $3,1 \text{ mmHg}$ στη μέση 24ωρη καταγραφή. Οι διεθνείς οδηγίες συνιστούν ρητά τον έλεγχο της ΣΑΥΑ σε κάθε ασθενή με ανθεκτική υπέρταση. Η χρήση HSAT απλοποιεί τη διαδικασία, μειώνει το κόστος και ενισχύει την έγκαιρη διάγνωση. Η αναγνώριση και θεραπεία της ΣΑΥΑ σε αυτήν την ομάδα μπορεί να μετατρέψει μια δύσκολα ελεγχόμενη υπέρταση σε ρυθμιζόμενη, με θετική επίδραση στην πρόγνωση και στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο^{7, 12, 13}.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η ενσωμάτωση των κατ' οίκον διαγνωστικών συσκευών (HSAT) στη διαχείριση της υπνικής άπνοιας προσφέρει σημαντικό οικονομικό όφελος που

φθάνει στο 14% να είναι οικονομικότερη για τους ασφαλιστικούς φορείς χωρίς να υστερεί στη διαγνωστική αξία από την πολυυπνογραφία στο εργαστήριο¹¹.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Η διάγνωση της υπνικής άπνοιας εξελίσσεται ραγδαία χάρη στην ανάπτυξη νέων τεχνολογιών αλλά και τη βοήθεια της τεχνητής νοημοσύνης (AI). Wearable συσκευές όπως έξυπνα δακτυλίδια (π.χ. WatchPAT, Oura) και μικροαισθητήρες (π.χ. Sunrise) αξιοποιούν φυσιολογικά σήματα (όπως τον περιφερικό τόνο, την οξυμετρία και τις κινήσεις της κάτω γνάθου) για να εκτιμήσουν τον AHI.

Οι φορητές συσκευές πλέον εντάσσονται σε πλατφόρμες τηλεϊατρικής και συνδέονται με συστήματα ψηφιακής υγείας, διευκολύνοντας τον απομακρυσμένο έλεγχο και τη συνεχή παρακολούθηση. Η σύγχρονη CPAP τεχνολογία επίσης προσφέρει δεδομένα real-time, κλείνοντας τον κύκλο διάγνωσης και θεραπείας^{10, 14}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εκτίμηση της υπνικής άπνοιας με κατ' οίκον συσκευές στους υπερτασικούς ασθενείς αποτελεί σήμερα **βέλτιστη πρακτική** που συνδυάζει επιστημονική εγκυρότητα, πρακτικότητα και οικονομική αποδοτικότητα.

Η υπνική άπνοια και η υπέρταση συνδέονται άμεσα. Η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί συχνό αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης, ειδικά στις βαριές και ανθεκτικές περιπτώσεις, ενώ παράλληλα η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης αυξάνει τις επιπλοκές και τη βαρύτητα της ΣΑΥΑ.

Οι σύγχρονες κατ' οίκον συσκευές διάγνωσης της υπνικής άπνοιας προσφέρουν ένα αποτελεσματικό και αξιόπιστο μέσο για τον σκοπό αυτό. Έχουν αποδείξει υψηλή ευαισθησία και επαρκή ειδικότητα στην ανίχνευση της ΣΑΥΑ.

Όλοι οι ασθενείς με **ανθεκτική υπέρταση** ή/και χαρακτηριστικά όπως νυκτερινή υπέρταση, παχυσαρκία, έντονο ροχαλητό, ημερήσια κόπωση, να υποβάλλονται σε έλεγχο για ΣΑΥΑ κατά προτίμηση αρχικά με μια κατ' οίκον φορητή μελέτη ύπνου, λόγω της ευχρηστίας και της υψηλής πιθανότητας θετικού αποτελέσματος. Εφόσον η μελέτη είναι θετική, τίθεται η διάγνωση και δρομολογείται η θεραπεία. Αν είναι αρνητική αλλά η κλινική υποψία παραμένει, ο ασθενής παραπέμπεται για πολυυπνο-

γραφία στο εργαστήριο προς επιβεβαίωση, προκειμένου να μην διαφύγουν περιπτώσεις ήπιου συνδρόμου ή άλλων διαταραχών ύπνου.

Οι οικονομικές αναλύσεις στηρίζουν αυτή τη στρατηγική, δείχνοντας ότι η κατ' οίκον διάγνωση είναι **οικονομικά αποδοτική**, μειώνοντας το κόστος περίθαλψης ανά ασθενή και επιτρέποντας ευρύτερη διάγνωση στον πληθυσμό-στόχο.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις προμηνύουν ένα λαμπρό μέλλον στο οποίο η διάγνωση της υπνικής άπνοιας θα γίνεται ολοένα και **πιο αδιάκοπα και αυτοματοποιημένα**, με wearables, smartphone εφαρμογές και τεχνητή νοημοσύνη να παίζουν κυρίαρχο ρόλο.

SUMMARY

I. Zamanis, D. Konstantinidis, K. Thomopoulos, F. Tatakis, A. Vakka, K. Kyriakoulis, M. Stathoulou, G. Trakada, K. Tsioufis

Assessment of sleep apnea in hypertensive patients using home sleep apnea testing devices

Arterial Hypertension 2025; 34: 186-191.

Obstructive sleep apnea (OSA) is highly prevalent among hypertensive individuals and is considered a significant contributor to treatment-resistant hypertension. Recurrent nocturnal airway obstructions in OSA trigger pathophysiological mechanisms –sympathetic overactivity from intermittent hypoxia, activation of the renin-angiotensin system, oxidative stress, and inflammation– that promote sustained blood pressure elevation and blunt the normal nocturnal blood pressure dip. Timely identification of OSA in hypertensive patients is crucial, as untreated OSA exacerbates cardiovascular risk (including stroke, heart failure, and uncontrolled hypertension). Polysomnography in sleep laboratories is the gold-standard diagnostic test, but its cost and limited availability have led to increasing use of home sleep apnea testing (HSAT) devices. Modern HSAT devices (portable sleep monitors) can reliably diagnose moderate-to-severe OSA in the patient's home, offering greater convenience and lower health-care costs without significant loss of accuracy. This review examines the interplay between OSA and hypertension, describes categories of home sleep apnea devices and their diagnostic performance, discusses clinical use cases and limitations, compares HSAT with in-lab polysomnography, highlights the role of HSAT in resistant hypertension, evaluates cost-effectiveness, and outlines future technological developments.

Key-words: obstructive sleep apnea, hypertension, home sleep apnea testing, polysomnography, resistant hypertension, portable monitor

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosen IM, Kirsch DB, Carden KA, et al. Clinical Use of a Home Sleep Apnea Test: An Updated American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14(12): 2075-7.
2. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association / American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118(10): 1080-111.
3. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(8): 687-98.
4. Ahmed AM, Nur SM, Xiaochen Y. Association between obstructive sleep apnea and resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2023; 10: 1200952.
5. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90(1): 47-112.
6. Kwon Y, Tzeng WS, Seo J, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension; critical overview. *Clin Hypertens* 2024; 30(1): 19.
7. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens (Dallas Tex 1979)* 2011; 58(5): 811-7.
8. Braun M, Stockhoff M, Tijssen M, et al. A Systematic Review on the Technical Feasibility of Home-Polysomnography for Diagnosis of Sleep Disorders in Adults. *Curr Sleep Med Rep* 2024; 10(2): 276-88.
9. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 314(21): 2280.
10. Shiao YH, Yu CC, Yeh YC. Validation of Downloadable Mobile Snore Applications by Polysomnography (PSG). *Nat Sci Sleep* 2024; 16: 489-501.
11. Kim RD, Kapur VK, Redline-Bruch J, et al. An Economic Evaluation of Home Versus Laboratory-Based Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2015; 38(7): 1027-37.
12. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 34): S4231-43.
13. Patel AR, Patel AR, Singh S, et al. The Association of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Cureus* 2019; 11(6): e4858.
14. Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G, et al. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1238-44.



*Αρτηριακή υπέρταση και εντερικό μικροβίωμα

Α. Βάκκα¹
Κ. Κυριακούλης¹
Φ.-Π. Τατάκης¹
Π. Ηλιάκης¹
Κ. Παπαδομαρκάκη¹
Ν. Σταματάκη¹

Γ. Γόμπος¹
Μ. Σταθουλοπούλου¹
Θ. Κατσιμίχας¹
Κ. Δημητριάδης¹
Δ. Κωνσταντινίδης¹
Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και τα τελευταία χρόνια διερευνάται ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεσή της. Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει συγκεκριμένες αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας και τα επίπεδα μεταβολιτών της με την ΑΥ, όπως τη μειωμένη α-ποικιομορφία, την αυξημένη αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes και τα μειωμένα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, χωρίς όμως επί του παρόντος να έχει διευκρινιστεί πλήρως η αιτιώδης συνάφειά τους. Οι μηχανισμοί και τα συστήματα που διασυνδέουν το εντερικό μικροβίωμα με την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, η λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς και ορισμένοι μεταβολίτες της εντερικής μικροβιοκοινότητας. Παρεμβάσεις που στοχεύουν στη ρύθμιση της ΑΠ, όπως η άσκηση, ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα και η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση, έχουν ευεργετικές επιδράσεις και στο εντερικό μικροβίωμα βάσει προκλινικών μελετών. Μελλοντικές μελέτες αναμένεται να προσδιορίσουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της ΑΥ, καθώς και να εξετάσουν τον πιθανό ρόλο του εντερικού μικροβιώματος ως θεραπευτικού στόχου ή/και προγνωστικού βιοδείκτη στην ΑΥ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** εντερικό μικροβίωμα, εντερική δυσβίωση, αρτηριακή υπέρταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα και θάνατο, οδηγώντας σε 10,8 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως το 2019¹. Αν και το 34% των ενηλίκων έχει ΑΥ², η ρύθμιση της ΑΠ παραμένει σήμερα μια σημαντική πρόκληση, καθώς μόνο οι μισοί από τους ασθενείς με ΑΥ λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και μόνο το ένα τρίτο των ασθενών που λαμβάνουν κάποια αντιυπερτασική θεραπεία έχει επαρκή ρύθμιση της ΑΠ τους². Η ΑΥ, η οποία μπορεί να παραμείνει για πολλά χρόνια αδιάγνωστη ή μη καλά ρυθμισμένη, αποτελεί έναν «σιωπηλό

δολοφόνο», καθώς σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας, χρόνιας νεφρικής νόσου και αγγειακής άνοιας³.

Η ιδιοπαθής ΑΥ, στην οποία οφείλεται το μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων ΑΥ, είναι μία πολυπαραγοντική κλινική οντότητα. Συγκεκριμένα, προκαλείται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν συστήματα και μηχανισμούς που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ΑΠ, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), τα νατριουρητικά

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Αγγελική Βάκκα • Βασιλίσσης Σοφίας 108 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6979290750 • E-mail: aggvakka@outlook.com

πεπτίδια, το σύστημα ενδοθελίνης και το οξειδωτικό στρες⁴. Τα τελευταία χρόνια διερευνάται και ο ρόλος άλλων συστημάτων, όπως του ανοσοποιητικού συστήματος και του εντερικού μικροβιώματος, στην παθογένεση της ΑΥ³.

Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης είναι να παραθέσει τις αλλαγές που παρατηρούνται στο εντερικό μικροβίωμα σε ασθενείς με ΑΥ, αλλά και να αναδείξει στοιχεία που δηλώνουν αιτιώδη συνάφεια μεταξύ τους. Παράλληλα, στο άρθρο αυτό αναλύονται οι μηχανισμοί και τα συστήματα που διασυνδέουν το εντερικό μικροβίωμα με την ΑΠ, ενώ αναφέρονται και οι προκλήσεις και οι προοπτικές της έρευνας του μικροβιώματος στην ΑΥ.

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η μικροβιοκοινότητα (microbiota) ορίζεται ως το σύνολο των μικροοργανισμών που υπάρχουν σε ένα καθορισμένο περιβάλλον, ενώ το μικροβίωμα (microbiome) περιγράφει το σύνολο του γονιδιώματος όλων των μικροοργανισμών ενός συγκεκριμένου περιβάλλοντος, τα δομικά στοιχεία τους, τους μεταβολίτες τους και τις περιβαλλοντικές συνθήκες που τους επηρεάζουν⁵.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει εξελιχθεί παράλληλα προς το ανθρώπινο είδος με την ανάπτυξη ειδικών μικροβιακών κοινοτήτων που σχηματίζουν ειδικές ανατομικές φωλεές στο ανθρώπινο σώμα⁶. Η γαστρεντερική οδός διαθέτει την πιο πυκνή μικροβιακή κατανομή σε ολόκληρο τον ανθρώπινο οργανισμό. Συγκεκριμένα, το ανθρώπινο γαστρεντερικό σύστημα φιλοξενεί περισσότερους από 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, οι οποίοι είναι περισσότεροι από τον συνολικό αριθμό των ανθρώπινων κυττάρων. Αυτοί οι μικροοργανισμοί περιέχουν περίπου 100 φορές περισσότερα γονίδια από το ανθρώπινο γονιδίωμα, γεγονός που τους προσδίδει τον τίτλο του «δεύτερου ανθρώπινου γονιδιώματος»⁷.

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται κυρίως από τα εξής έξι φύλα: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* και *Fusobacteria*. Από αυτά, τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes* τυπικά αποτελούν το 90% του συνολικού βακτηριακού πληθυσμού⁵. Στο φύλο *Firmicutes* ανήκουν περισσότερα από 200 διαφορετικά γένη, όπως *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* και *Ruminococcus*. Το φύλο *Bacteroidetes* περιλαμβάνει κυρίως τα γένη *Bacteroides* και *Prevotella*, ενώ το φύλο *Actinobacteria* αντιπροσωπεύεται κυρίως από το γένος *Bifidobacterium*⁸.

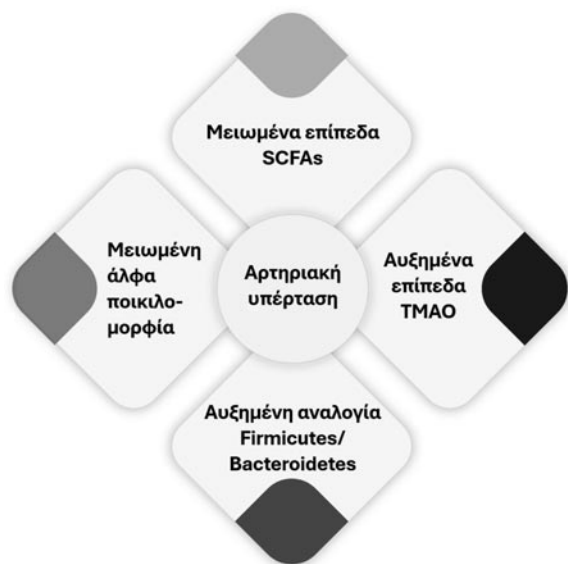
Λόγω των σημαντικών ρόλων που επιτελεί, το εντερικό μικροβίωμα θεωρείται ως το κρυφό όργανο του ανθρώπου⁹. Αναλυτικότερα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει στην πέψη και την παραγωγή προϊόντων, όπως στην παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και σύνθεση βιταμίνης K¹⁰. Ακόμη, συμμετέχει στη ρύθμιση του μεταβολισμού μέσω της μετατροπής των πρωτογενών χολικών αλάτων σε δευτερογενή χολικά αλάτα, καθώς και μέσω της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού (short chain fatty acids, SCFAs), τα οποία είναι μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος που βοηθούν στη διατήρηση του εντερικού φραγμού, εμπλέκονται σε ποικίλα μεταβολικά μονοπάτια και έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως το οξικό, το βουτυρικό και το ισοβουτυρικό¹¹. Το εντερικό μικροβίωμα επίσης μπορεί να ασκεί επιγενετική τροποποίηση, αφού ορισμένοι μεταβολίτες του συμμετέχουν στη μεθυλίωση του DNA και την τροποποίηση των ιστονών¹². Παράλληλα, ασκεί και ανοσοτροποποίηση, αφού η έκθεση σε ένα ευρύ φάσμα συμβιωτικών μικροοργανισμών οδηγεί στην ανάπτυξη ισορροπημένων ανοσοαποκρίσεων¹³. Το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει επίσης στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και αποτρέπει τον αποικισμό του εντέρου με παθογόνους μικροοργανισμούς¹⁴.

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΥΣΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η εντερική δυσβίωση ορίζεται ως η διαταραχή της εντερικής βακτηριακής ομοιόστασης¹⁵. Η αλλαγή αυτή στην ισορροπία μεταξύ συμβιωτικών και παθογόνων μικροοργανισμών που υπάρχει φυσιολογικά σε υγιείς καταστάσεις έχει συσχετιστεί με ποικίλες ασθένειες, όπως αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικές διαταραχές, νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και καρδιαγγειακές παθήσεις, στις οποίες ανήκει και η ΑΥ¹⁶. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς και προκλινικά μοντέλα με ΑΥ, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές τόσο στη σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας όσο και στα επίπεδα των μεταβολιτών της (Εικόνα 1).

Η σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας σε προκλινικά μοντέλα και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση

Αρκετές μελέτες συσχετίζουν την ύπαρξη ΑΥ με την ύπαρξη εντερικής δυσβίωσης. Η πρώτη πληθυσμιακή μελέτη κοορτής, η οποία δημοσιεύθηκε το



Εικόνα 1. Μεταβολές στη σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας και τα επίπεδα των μεταβολιτών της στην αρτηριακή υπέρταση (SCFAs: short chain fatty acids, TMAO: Trimethylamine N-oxide).

2019 και είχε 529 συμμετέχοντες ήταν η μελέτη CARDIA, η οποία ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ΑΥ και της συστολικής ΑΠ με την α-ποικιομορφία (alpha diversity), η οποία είναι η ταξονομική ποικιλομορφία εντός ενός δείγματος και περιλαμβάνει την ποικιλότητα (τον αριθμό των ειδών που υπάρχουν σε ένα δείγμα) και την ισοκατανομή (τις σχετικές αφθονίες των ειδών σε ένα δείγμα, δηλαδή το πόσο ομοιόμορφα κατανεμημένες είναι οι κοινότητες σε ένα δείγμα)^{17,18}. Η μελέτη Finns με 6.953 συμμετέχοντες κατέγραψε σημαντικές διαφορές σε ορισμένα μικροβιακά γένη (ιδίως σε εκείνα που ανήκουν στο φύλο *Firmicutes*) σε ασθενείς με ΑΥ, καθώς και αρνητική συσχέτιση μεταξύ ορισμένων ειδών *Lactobacillus* και της ΑΠ¹⁹. Οι ασθενείς με ΑΥ χαρακτηρίζονται από μικρότερο αριθμό *Bifidobacterium* και *Bacteroides thetaiotaomicron*²⁰, καθώς και από αύξηση των προφλεγμονωδών ταξονομικών ομάδων, όπως τα *Firmicutes* και τα *Proteobacteria*, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στην αύξηση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes^{21,22}. Ακόμη, σε επίπεδο γένους, σε ασθενείς με ΑΥ υπάρχει μικρότερη σχετική αφθονία του *Faecalibacterium*, ενώ μεγαλύτερη σχετική αφθονία των *Klebsiella*, *Clostridium*, *Dysgonomonas*, *Eggerthella*, *Salmonella*, *Streptococcus* και *Enterococcus*^{22,23}. Η υψηλή αφθονία των *Clostridium* και *Prevotella* έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη μεταβλητότητα ΑΠ²⁴. Αξίζει

ακόμη να σημειωθεί ότι όχι μόνο οι ασθενείς με ΑΥ αλλά και οι ασθενείς με προ-υπέρταση χαρακτηρίζονται από μικροβίωμα με μειωμένο βακτηριακό αριθμό και ποικιλομορφία σε σχέση με άτομα χωρίς ΑΥ²⁵. Επιπλέον, έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία χαρακτηρίζονται από μειωμένη α-ποικιομορφία, αυξημένη αφθονία ευκαιριακών βακτηρίων, όπως *Fusobacterium* και *Veillonella*, και μειωμένη αφθονία ωφέλιμων βακτηρίων, όπως *Faecalibacterium* και *Akkermansia* σε σχέση με έγκυες γυναίκες με φυσιολογική ΑΠ²⁶.

Η ύπαρξη εντερικής δυσβίωσης έχει επίσης περιγραφεί σε προκλινικά μοντέλα ΑΥ, όπως σε αυτόματα υπεртаσικούς επίμυς (Spontaneously Hypertensive Rats, SHR), ποντικούς υπό μακροπρόθεσμη χορήγηση αγγειοτασίνης II, Dahl αλατοευαίσθητους επίμυς, ποντικούς υπό δίαιτα υψηλή σε αλάτι και ποντικούς υπό χορήγηση δεοξυκορτικοστερόνης (DOCA) και αλατιού²⁷. Αναλυτικότερα, οι SHR και οι ποντικοί υπό χορήγηση αγγειοτασίνης II χαρακτηρίζονται από σημαντική μείωση της ποικιλομορφίας (diversity), ποικιλότητας (richness) και της κατανομής (evenness), καθώς και από αυξημένη αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes²⁸.

Οι μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση

Σχετικά με τους μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος, οι ασθενείς με ΑΥ έχουν αυξημένα επίπεδα N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (Trimethylamine N-oxide, TMAO) πλάσματος, το οποίο σχηματίζεται καθώς βακτήρια του εντέρου μεταβολίζουν τη χολίνη, την L-καρνιτίνη και τη βεταΐνη που προσλαμβάνονται με την τροφή σε πρόδρομη τριμεθυλαμίνη (TMA), η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται σε TMAO από ηπατικές φλαβινοοξειδωτικές μονοοξυγενάσες²⁹. Ακόμη, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του TMAO και της εμφάνισης ΑΥ³⁰. Επίσης, οι ασθενείς με ΑΥ χαρακτηρίζονται από μειωμένα επίπεδα SCFAs στο πλάσμα και αυξημένα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα, γεγονός που θα μπορούσε να υποδηλώνει την ύπαρξη λιγότερο αποτελεσματικής απορρόφησής τους σε ασθενείς με ΑΥ³¹.

Μεταβαίνοντας από τη συσχέτιση στην αιτιώδη συνάφεια

Εκτός από τη συνύπαρξη εντερικής δυσβίωσης και ΑΥ, ένα σημαντικό ζήτημα αποτελεί το εάν υπάρχει

αιτιώδης συνάφεια μεταξύ τους. Έτσι, forward μελέτες, reverse μελέτες, καθώς και μελέτες γενετικής μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση των βακτηρίων και των μεταβολιτών που απλώς σχετίζονται με την ΑΥ έναντι εκείνων που έχουν αιτιώδη συνάφεια με αυτή³.

Αναλυτικότερα, οι forward μελέτες είναι αμερόληπτες και στοχεύουν στον προσδιορισμό της επίδρασης ολόκληρου του μικροβιώματος σε έναν δεδομένο φαινότυπο, όπως μέσω της διενέργειας μεταμοσχεύσεων μικροβιώματος κοπράνων (fecal microbiota transplantation, FMT) σε «ελεύθερα μικροβίων» (germ-free) ζώα και σε ζώα που έχουν λάβει αντιβιοτικά, ή μέσω της συγκατοίκησης ζώων διαφορετικών φαινοτύπων. Οι reverse μελέτες είναι στοχευμένες και επιχειρούν να προσδιορίσουν τον ρόλο συγκεκριμένων βακτηρίων ή μεταβολιτών, για παράδειγμα εισάγοντας συγκεκριμένα βακτήρια σε germ-free ζώα ή σε ζώα που έχουν λάβει αντιβιοτικά³².

Μία forward μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκε FMT από νωπά κόπρανα ενός νορμοτασικού και δύο υπερτασικών ανθρώπων άνευ αντιυπερτασικής θεραπείας σε germ-free ποντικούς ανέδειξε ότι οι συγκεκριμένοι ποντικοί είχαν εντερικό μικροβίωμα παρόμοιο με εκείνο των ανθρώπων δοτών τους, ενώ οι δέκα ποντικοί που υπεβλήθησαν σε FMT από τους υπερτασικούς δότες ανέπτυξαν υψηλότερη συστολική και διαστολική ΑΠ έπειτα από 8 εβδομάδες σε σχέση με τους πέντε ποντικούς που υπεβλήθησαν σε FMT από νορμοτασικό δότη²⁵. Αντίστοιχα, θηλυκά ποντίκια που έλαβαν αντιβιοτικά και υπεβλήθησαν σε FMT από έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία εμφάνισαν αύξηση της ΑΠ κατά την κύησή τους, η οποία αυξήθηκε περαιτέρω μετά την κύηση, σε σχέση με αντίστοιχα ποντίκια που υπεβλήθησαν σε FMT από έγκυες γυναίκες με φυσιολογική ΑΠ²⁶. Παράλληλα, τα ποντίκια με την FMT από έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία εμφάνισαν αυξημένη πρωτεϊνουρία και διαταραγμένη λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς είχαν χαμηλότερα επίπεδα πρωτεϊνών των αποφρακτικών ζωνών (tight junctions) στο κόλον, όπως zonula occludens (ZO)-1, ZO-2 και claudin-4²⁶. Επίσης, Wistar Kyoto (WKY) επίμυς που έλαβαν FMT από SHR είχαν μεγαλύτερη συστολική ΑΠ κατά 26 mmHg, καθώς και αύξηση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes σε σχέση με WKY επίμυς που έλαβαν FMT από WKY επίμυς, δείχνοντας ότι η εντερική δυσβίωση μπορεί να επιδράσει απευθείας στην ΑΠ³³. Ωστόσο, μία άλλη μελέτη σε WKY και SHR

επίμυς δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές στην ΑΠ μεταξύ των επιμύων που έλαβαν FMT είτε από SHR είτε από WKY επίμυς³⁴.

Σε μελέτη κοορτής με πιθήκους *Macaca mulatta*, οι αυτόματα υπερτασικοί πίθηκοι είχαν μεγαλύτερα επίπεδα πρωτεΐνης δέσμευσης του λιποπολυσακχαρίτη-1 (lipopolysaccharide binding protein-1, LBP-1) (η οποία είναι ένας δείκτης βακτηριακής μετάθεσης), αλλά παρόμοια α- και β- ποικιλομορφία με νορμοτασικούς πιθήκους σε ηλικία 8 ετών. Ωστόσο, έπειτα από 2 έτη, τα επίπεδα LBP-1 εμφάνισαν περαιτέρω αύξηση στους υπερτασικούς πιθήκους, ενώ βρέθηκε διαφορά στις α- και β- ποικιλομορφίες μεταξύ των 2 ομάδων³⁵.

Μελέτες μεντελιανής τυχαιοποίησης πραγματοποιούνται επίσης για την κατανόηση του ρόλου του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος στην ΑΥ. Μία μελέτη τέτοιας ανάλυσης ανέδειξε ότι οι ομάδες *Clostridium innocuum*, *Eubacterium fissicatena*, *Lachnospiraceae FCS020* και *Olsenella* σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΥ, ενώ οι ομάδες *Flavonifractor*, *Parabacteroides* και *Senegalimassilia* σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ΑΥ, δείχνοντας ότι το μικροβίωμα πιθανώς εμπλέκεται στην εμφάνιση της ΑΥ³⁶. Σε αντίστοιχη μελέτη, το γένος *Victivallis* βρέθηκε να έχει ισχυρή αιτιώδη σχέση με την ΑΥ, και συγκεκριμένα κάθε αύξηση στην αφθονία του γένους *Victivallis* κατά μία μονάδα αντιστοιχούσε σε αυξημένο κίνδυνο ΑΥ κατά 8%³⁷. Μία μελέτη μεντελιανής τυχαιοποίησης δύο κατευθύνσεων ανέδειξε ότι η εντερική δυσβίωση αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης ΑΥ, αλλά και η ΑΥ προκαλεί διαταραχή της εντερικής χλωρίδας. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή σημείωσε ότι υπάρχουν ορισμένα προστατευτικά γένη (όπως *Allisonella*, *Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium* και *Senegalimassilia*) και γένη που είναι παράγοντες κινδύνου για ΑΥ (όπως *Clostridium innocuum*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Eubacterium fissicatena*, *Anaerostipes* και *Lachnospiraceae FCS020*), ενώ ανέδειξε επίσης ότι η ΑΥ οδηγεί σε αύξηση της αφθονίας των *Eubacterium xylanophilum*, *Eisenbergiella* και *Lachnospiraceae* και μείωση της αφθονίας των *Allestipes*, *Bilophila*, *Butyricimonas* και *Phascolarctobacterium*³⁸.

Επομένως, επί του παρόντος δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως το εάν η εντερική δυσβίωση αποτελεί αίτιο αύξησης της ΑΠ και/ή εάν η ΑΥ επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα με τέτοιο τρόπο που η διαταραγμένη μικροβιοκοινότητα εμπλέκεται στην επιδείνωση ή/και διατήρηση της αυξημένης ΑΠ³⁹.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΣΥΝΔΕΟΥΝ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Προκειμένου να μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε το εντερικό μικροβίωμα ως βιοδείκτη ή θεραπευτικό στόχο έναντι της ΑΥ, είναι απαραίτητο να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το εντερικό μικροβίωμα συνδέεται με την ΑΥ.

Το **Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ)** και το εντερικό μικροβίωμα διασυνδέονται μέσω ενός πολύπλοκου δικτύου επικοινωνίας, το οποίο είναι γνωστό ως «άξονας μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου»⁴⁰. Ο άξονας αυτός περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ΑΝΣ, του εντερικού νευρικού συστήματος (ΕΝΣ), του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), του πνευμονογαστρικού νεύρου, του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, του ανοσοποιητικού συστήματος και του εντερικού μικροβιώματος⁴¹. Το ΑΝΣ μπορεί να πυροδοτήσει άμεσα νευρολογικές αποκρίσεις στο έντερο, αλλά και μεσολαβεί στην επικοινωνία μεταξύ του ΕΝΣ και του ΚΝΣ. Έτσι, το ΑΝΣ μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση και τη δραστηριότητα του εντερικού μικροβιώματος, τροποποιώντας την κινητικότητα του εντέρου, την εντερική διέλευση και την έκκριση βλέννης⁵. Αντίστοιχα, το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάζει το ΑΝΣ, παράγοντας μεταβολίτες που επηρεάζουν τη λειτουργία του νευρικού συστήματος, όπως τρυπτοφάνη, σεροτονίνη, GABA και κατεχολαμίνες, καθώς και οδηγώντας σε αύξηση των κυταροκινών λόγω κυκλοφορούντων μικροβιακών προϊόντων, όπως του λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide, LPS)⁴¹. Μελέτη σε SHR συσχέτισε την αύξηση της ΑΠ με την αυξημένη εντερική διαπερατότητα και τα μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών των αποφρακτικών ζωνών, ενώ στους ίδιους ποντικούς παρατηρήθηκε αυξημένη επικοινωνία εντέρου – νευρικού συστήματος, η οποία ξεκινούσε από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και εκδηλωνόταν ως αυξημένος συμπαθητικός τόνος στο έντερο, σε σχέση με νορμοτασικούς ποντικούς⁴². Η FMT από SHR σε νορμοτασικούς επίμυς οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης νορεπινεφρίνης πλάσματος κατά 2,5 φορές, ενώ επίσης η μείωση της ΑΠ έπεται από χορήγηση pentolinium, ενός γαγγλιονικού αναστολέα, ήταν υψηλότερη σε σχέση με αυτή των νορμοτασικών επιμύων με FMT από νορμοτασικούς επίμυς⁴³.

Η εντερική δυσβίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επιβλαβή βακτήρια, προάγει τη **φλεγμονή** και αυξάνει την **εντερική διαπερατότητα**, οδηγώντας έτσι σε βακτηριακή αλλόθεση και είσοδο βακτηριακών προϊόντων, όπως του LPS, στην κυ-

κλοφορία του αίματος⁴⁴. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση συστηματικής φλεγμονής και κατ'επέκταση αγγειακής ενδοθηλιακής βλάβης, επιφέροντας έτσι αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και προκαλώντας ή επιδεινώνοντας την ΑΥ⁴⁴. Στο πλάσμα ασθενών με ΑΥ, υπάρχουν αυξημένα επίπεδα εντερικής πρωτεΐνης δέσμευσης λιπαρών οξέων (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP), LPS και zonulin, καθώς και αύξηση των T helper 17 λεμφοκυττάρων, γεγονός που δηλώνει την ύπαρξη φλεγμονής και διαταραγμένης λειτουργίας του εντερικού φραγμού σε ασθενείς με ΑΥ⁴⁵. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι και η ίδια η ΑΥ μπορεί να προκαλέσει αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και έτσι εντερική δυσβίωση, θεωρώντας ότι η σχέση ΑΥ και εντερικής δυσβίωσης είναι αμφίδρομη ή/και αλληλοενισχυόμενη⁴⁶.

Η εντερική μικροβιοκοινότητα παράγει μία **ποικιλία μεταβολιτών**, ορισμένοι από τους οποίους μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην ΑΠ. Αναλυτικότερα, τα SCFAs, όπως το βουτυρικό, το οξικό και το προπιονικό, τα οποία είναι μειωμένα στο πλάσμα ασθενών με ΑΥ, έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιυπερτασικές δράσεις⁴⁷. Συγκεκριμένα, τα SCFAs δρουν μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (G protein-coupled receptors, GPCRs), όπως GPR41 που βρίσκεται στο αγγειακό ενδοθήλιο, και GPR43 και GPR109A που βρίσκονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Ποντικοί που ήταν knockout στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες GPR41, GPR109A και GPR43/109A είχαν αυξημένη διαστολική ΑΠ, πίεση παλμού και περιφερική αγγειακή ίνωση σε σχέση με φυσικούς (wild-type) ποντικούς⁴⁸. Αντιθέτως, ο μεταβολίτης ΤΜΑΟ έχει συσχετιστεί με αύξηση της ενδοθηλιακής φλεγμονής μέσω προαγωγής της έκφρασης του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF), καθώς και με επιδείνωση της ΑΥ που διαμεσολαβείται από αγγειοτασίνη II μέσω του άξονα κίνησης του ενδοπλασματικού δικτύου όμοιας με την πρωτεϊνική κίνηση R (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) / δραστηκών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) / εξαρτώμενη από το Ca^{2+} /καλμοδουλίνη πρωτεϊνικής κίνησης II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) / φωσφολιπάσης Cβ3 (phospholipase Cβ3, PLCβ3)^{49,50}.

Επομένως, το εντερικό μικροβίωμα σχετίζεται με αλλαγές της ΑΠ μέσω ποικίλων συστημάτων και μηχανισμών, όπως μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του ανοσοποιητικού συστήματος, της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, καθώς και μέσω των μεταβολιτών της εντερικής μικροβιοκοινότητας (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2. Συστήματα και μηχανισμοί που διασυνδέουν το εντερικό μικροβίωμα με την αρτηριακή υπέρταση. Η εντερική δυσβίωση επηρεάζει το ΑΝΣ, την εντερική διαπερατότητα, το ανοσοποιητικό σύστημα και χαρακτηρίζεται από αλλαγές στους μεταβολίτες που παράγει η τροποποιημένη μικροβιοκοινότητα, οδηγώντας σε αρτηριακή υπέρταση. Η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να επιφέρει εντερική δυσβίωση μέσω του υπερενεργοποιημένου ΑΝΣ που τη χαρακτηρίζει και μέσω αλλαγών που προκαλεί στην εντερική διαπερατότητα. Επομένως, η σχέση αρτηριακής υπέρτασης και εντερικής δυσβίωσης είναι πιθανώς αμφίδρομη ή/και αλληλοενισχυόμενη.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις (όπως η ακολουθία ενός υγιεινού τρόπου ζωής), φαρμακολογικές παρεμβάσεις, καθώς και παρεμβάσεις που βασίζονται σε συσκευές [όπως η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση (renal denervation, RDN)] αποτελούν τους πυλώνες ρύθμισης της ΑΠ⁴. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν να οδηγήσουν, όχι μόνο σε αλλαγές της ΑΠ, αλλά και σε αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα.

Η άσκηση και η κατανάλωση συστατικών που απαριζούν τη μεσογειακή διατροφή φαίνεται να μειώνουν την εντερική δυσβίωση σε προκλινικά μοντέλα με ΑΥ. Αναλυτικότερα, σε μελέτη με SHR, η άσκηση οδήγησε σε μείωση της συστολικής ΑΠ, αλλά και σε αύξηση της α- και β-ποικιλομορφίας, και εμπλουτισμό της βακτηριακής μικροβιοκοινότητας με ωφέλιμα γένη, ενώ παράλληλα μείωσε την εντερική φλεγμονή και τη νευροφλεγμονή στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου στους συγκε-

κριμένους επίμυς⁵¹. Αντίστοιχα, δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες μείωσε τα επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ, την αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes της εντερικής μικροβιοκοινότητας, τα αυξημένου πάχους τοιχώματα της αριστερής κοιλίας και το ποσοστό καρδιακής ίνωσης ποντικών που ήταν υπό χορήγηση DOCA⁵². Ακόμη, SHR επίμυς που έλαβαν δίαιτα εμπλουτισμένη σε παρθένο ελαιόλαδο είχαν χαμηλότερη ΑΠ και εντερική μικροβιοκοινότητα με υψηλότερη ποικιλομορφία σε σχέση με SHR που έλαβαν τυπική δίαιτα για 12 εβδομάδες⁵³.

Επιπρόσθετα, τα αντιυπερτασικά φάρμακα επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα. Επίμυς SHR που έλαμβαναν καπτοπρίλη, η οποία είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, εμφάνισαν μείωση της ΑΠ, αύξηση της α-ποικιλομορφίας, καθώς και μείωση της εντερικής ίνωσης και αύξηση του μήκους των εντερικών λαχνών^{42,54}. Η λοσαρτάνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, οδήγησε σε μείωση της ΑΠ αλλά και σε αναστροφή της εντερικής δυσβίωσης και βελτίωση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού σε SHR επίμυς. Συγκεκριμένα, η λοσαρτάνη οδήγησε σε μείωση του υψηλού λόγου Firmicutes/Bacteroidetes, αύξηση του μειωμένου αριθμού βακτηρίων που παράγουν οξικό, μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας στο έντερο και αύξηση των επιπέδων mRNA των occludin και ZO-1 στο κόλον⁵⁵. Η υδραλαζίνη, αν και επέφερε αντίστοιχη πτώση της ΑΠ σε SHR επίμυς, δεν οδήγησε σε αντίστοιχες αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα και τον εντερικό φραγμό⁵⁵. Επιπλέον, ασθενείς που έλαμβαναν μετοπρολόλη εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ορισμένων μεταβολιτών που παράγονται από την εντερική μικροβιοκοινότητα, όπως ιππουρικού, υδροξυ-ιππουρικού και μεθυλ-ουρικού οξέος ούρων, γεγονός που δείχνει ότι η παρατεταμένη χρήση μετοπρολόλης προκαλεί αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα⁵⁶. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι και η εντερική μικροβιοκοινότητα μπορεί να τροποποιήσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως της κιναπρίλης και της αμιλοδιπίνης³. Για παράδειγμα, η εστεράση του *Corporococcus comes* αυξάνει τον καταβολισμό της κιναπρίλης, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά της⁵⁷.

Παράλληλα, τρεις μελέτες σε προκλινικά μοντέλα έχουν δείξει ευεργετικές επιδράσεις της RDN στο εντερικό μικροβίωμα. Συγκεκριμένα, η RDN οδήγησε σε μείωση της αυξημένης συστολικής ΑΠ σε επίμυς με ΑΥ προκαλούμενη από χρόνια δια-

λείπουσα υποξία, ενώ επίσης οι επίμυς αυτοί απέκτησαν παρόμοιο εντερικό μικροβίωμα ως προς τη β-ποικιλότητα με την ομάδα ελέγχου⁵⁸. Ακόμη, Sprague-Dawley επίμυς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβλήθηκαν σε RDN είχαν χαμηλότερα επίπεδα νεφρικής και εντερικής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, μείωση της αυξημένης διαπερατότητας του εντερικού φραγμού, μεγαλύτερη αφθονία και ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα νευροφλεγμονής σε σχέση με επίμυς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που δεν υποβλήθηκαν σε RDN⁵⁹. Αντίστοιχα, μελέτη σε επίμυς με καρδιακή ανεπάρκεια ανέδειξε ότι η RDN μπορεί να αντιστρέψει τις μεταβολές που επέφερε η καρδιακή ανεπάρκεια στο εντερικό μικροβίωμα. Συγκεκριμένα, οι επίμυς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε RDN εμφάνισαν μικρότερο λόγο Firmicutes/Bacteroidetes, μεγαλύτερη αφθονία *Lactobacillus* και *Alistipes*, καθώς και μικρότερη αφθονία *Bacteroides* και *Clostridium* σε σχέση με τους επίμυς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς RDN⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ, ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Πληθώρα μελετών έχει αποδείξει τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την ΑΥ, με τις περισσότερες να αναδεικνύουν μειωμένη α-ποικιλομορφία, αυξημένη αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes, μειωμένα επίπεδα SCFAs σε ασθενείς και προκλινικά μοντέλα με ΑΥ. Το εντερικό μικροβίωμα συνδέεται με την ΑΥ μέσω ποικίλων και πολύπλοκων μηχανισμών και συστημάτων, όπως το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, η λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς και ορισμένοι μεταβολίτες της εντερικής μικροβιοκοινότητας. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της αιτιώδους συνάφειας του εντερικού μικροβιώματος και της ΑΥ, καθώς και για την αναλυτική περιγραφή των μηχανισμών που διέπουν αυτή τη συνάφεια.

Οι μελλοντικές προκλινικές και κλινικές μελέτες θα πρέπει να σχεδιαστούν με ιδιαίτερη προσοχή σε βιολογικό, τεχνικό και μεθοδολογικό επίπεδο, προκειμένου να ξεπεραστούν ορισμένες συχνές προκλήσεις που υπάρχουν στην έρευνα του μικροβιώματος³². Καθώς η πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης μικροβιώματος και ξενιστή μπορεί να επιφέρει πολλούς συγχυτικούς παράγοντες, αρχικά απαιτεί-

ται η επιλογή κατάλληλων δειγμάτων, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της διατροφής, της φαρμακευτικής αγωγής και του κιρκάδιου ρυθμού στο εντερικό μικροβίωμα³. Επίσης, κρίνονται απαραίτητα ο καθορισμός ενός επαρκούς αριθμού δειγμάτων προκειμένου να επιτευχθεί υψηλότερη στατιστική ισχύς ακόμη και για τον εντοπισμό λιγότερο συχνών βακτηρίων, καθώς και η επιλογή επικυρωμένων στατιστικών μεθόδων και βιοπληροφορικών εργαλείων⁶¹.

Έτσι, η διενέργεια μελετών με πρότυπο πειραματικό σχεδιασμό και μεθοδολογία μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά στην αποσαφήνιση των σχέσεων εντερικού μικροβιώματος και ΑΥ, καθώς και να εξετάσει τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος ως βιοδείκτη εμφάνισης επιπλοκών από την ΑΥ, βιοδείκτη απόκρισης σε αντιυπερτασικές θεραπείες ή/και θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της ΑΥ^{46,62}.

SUMMARY

A. Vakka, K. Kyriakoulis, F.-P. Tatakis, P. Iliakis, K. Papadomarkaki, N. Stamataki, M. Stathouloupoulou, G. Gompos, T. Katsimichas, K. Dimitriadis, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

Arterial hypertension and gut microbiome

Arterial Hypertension 2025; 34: 192-201.

Arterial hypertension is a multifactorial disease, and the role of the gut microbiome in its pathogenesis is being currently studied. A large body of evidence has emerged during the last years that associates specific changes in the composition of the gut microbiota and the levels of its metabolites with arterial hypertension, such as reduced α -diversity, increased Firmicutes/Bacteroidetes ratio and reduced levels of short-chain fatty acids. However, their causal relationship has not been fully clarified yet. The mechanisms and systems that link the gut microbiome to blood pressure are the autonomic nervous system, the immune system, the gut barrier function, as well as certain metabolites of the gut microbiota. Interventions aimed at regulating blood pressure, such as exercise, specific antihypertensive medications, and sympathetic renal denervation, also have beneficial effects on the gut microbiome based on preclinical studies. Future studies are needed in order to determine the causal relationship between the gut microbiome and arterial hypertension, as well as examine the potential role of the gut microbiome as a therapeutic target and/or predictive biomarker in arterial hypertension.

Key-words: gut microbiome, gut dysbiosis, arterial hypertension

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray C, Aravkin A, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al; MMM Investigators. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension* 2020; 76(2): 333-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874.
3. O'Donnell JA, Zheng T, Meric G, Marques FZ. The gut microbiome and hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19(3): 153-67. doi: 10.1038/s41581-022-00654-0.
4. 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* 2024; 42(1): 194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.
5. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7(1): 135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
6. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1): 107-14. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.10.011.
7. Mahgoup EM. Gut Microbiota as a Therapeutic Target for Hypertension: Challenges and Insights for Future Clinical Applications – Gut Microbiota and Hypertension Therapy. *Curr Hypertens Rep* 2025; 27(1): 14. doi: 10.1007/S11906-025-01331-W.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-80. doi: 10.1038/nature09944.
9. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7(7): 688-93. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
10. Yan H, Chen Y, Zhu H, et al. The Relationship Among Intestinal Bacteria, Vitamin K and Response of Vitamin K Antagonist: A Review of Evidence and Potential Mechanism. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 829304. doi: 10.3389/fmed.2022.829304.
11. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24(1): 41-50. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
12. Pepke ML, Hansen SB, Limborg MT. Unraveling host regulation of gut microbiota through the epigenome-microbiome axis. *Trends Microbiol* 2024; 32(12): 1229-40. doi: 10.1016/j.tim.2024.05.006.
13. Donald K, Finlay BB. Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease. *Nat Rev Immunol* 2023; 23(11): 735-48. doi: 10.1038/s41577-023-00874-w.
14. Caballero-Flores G, Pickard JM, Núñez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21(6): 347-60. doi: 10.1038/s41579-022-00833-7.
15. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(5): 1137-50. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750.
16. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* 2022; 13: 999001. doi: 10.3389/fmicb.2022.999001.
17. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension* 2019; 73(5): 998-1006. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109.
18. Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Blanco-Pintos T, Tomás I. Critical review of 16S rRNA gene sequencing workflow in microbiome studies: From primer selection to advanced data analysis. *Mol Oral Microbiol*. 2023; 38(5): 347-99. doi: 10.1111/omi.12434.
19. Palmu J, Salosensaari A, Havulinna AS, et al. Association Between the Gut Microbiota and Blood Pressure in a Population Cohort of 6953 Individuals. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(15): e016641. doi:10.1161/jaha.120.016641/suppl_file/jah35361-sup-0001-supinfo.pdf.
20. Liu J, An N, Ma C, et al. Correlation analysis of intestinal flora with hypertension. *Exp Ther Med* 2018; 16(3): 2325-30. doi: 10.3892/etm.2018.6500.
21. Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int J Med Sci* 2019; 16(6): 872-81. doi: 10.7150/ijms.29322.
22. Cai M, Lin L, Jiang F, et al. Gut microbiota changes in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023; 25(12): 1053-68. doi: 10.1111/jch.14722.
23. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 381. doi: 10.3389/fcimb.2017.00381.
24. Dinakis E, Nakai M, Gill P, et al. Association Between the Gut Microbiome and Their Metabolites With Human Blood Pressure Variability. *Hypertension* 2022; 79(8): 1690-701. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19350.
25. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1): 14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
26. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut* 2020; 69(3): 513-22. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319101.
27. Avery EG, Bartolomeaus H, Maifeld A, et al. The Gut Microbiome in Hypertension: Recent Advances and Future Perspectives. *Circ Res* 2021; 128(7): 934-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318065.
28. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6): 1331-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
29. Zhou J, Wang D, Li B, et al. Relationship between Plasma Trimethylamine N-Oxide Levels and Renal Dysfunction in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2021; 46(4): 421-32. doi: 10.1159/000513033.
30. Ge X, Zheng L, Zhuang R, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension

- Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Adv Nutr* 2020; 11(1): 66-76. doi: 10.1093/advances/nmz064.
31. Calderón-Pérez L, Gosalbes MJ, Yuste S, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 6436. doi: 10.1038/s41598-020-63475-w.
 32. Muralitharan RR, Snelson M, Meric G, et al. Guidelines for microbiome studies in renal physiology. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2023; 325(3): F345-F362. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00072.2023>.
 33. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics* 2017; 49(2): 96-104. doi: 10.1152/physiolgenomics.00081.2016.
 34. Konopelski P, Konop M, Perlejewski K, et al. Genetically determined hypertensive phenotype affects gut microbiota composition, but not vice versa. *J Hypertens* 2021; 39(9): 1790-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000002864.
 35. Vemuri R, Ruggiero A, Whitfield JM, et al. Hypertension promotes microbial translocation and dysbiotic shifts in the fecal microbiome of non-human primates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2022; 322(3): H474-H485. doi:10.1152/ajpheart.00530.2021/asset/images/large/ajpheart.00530.2021_f006.jpeg
 36. Tian Y, Gu M, Chen D, et al. Causal Associations Between the Gut Microbiota and Hypertension-Related Traits Through Mendelian Randomization: A Cross-Sectional Cohort Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2025; 27(1): e14925. doi: 10.1111/jch.14925.
 37. Miao C, Xu X, Huang S, et al. The Causality between Gut Microbiota and Hypertension and Hypertension-related Complications: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. *Hellenic J Cardiol* 2025; 83: 38-50. doi: 10.1016/j.hjc.2024.02.002.
 38. Li Y, Fu R, Li R, et al. Causality of gut microbiome and hypertension: A bidirectional mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1167346. doi: 10.3389/fcvm.2023.1167346.
 39. Cook KL, Chappell MC. Gut dysbiosis and hypertension: is it cause or effect? *J Hypertens* 2021; 39(9): 1768-70. doi: 10.1097/HJH.0000000000002908.
 40. Peng Z, Hou T, Yang K, et al. Microecologies and Exercise: Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis for Central Nervous System Disease Intervention. *Nutrients* 2025; 17(11): 1769. doi: 10.3390/nu17111769.
 41. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, et al. Impaired Autonomic Nervous System-Microbiome Circuit in Hypertension. *Circ Res* 2019; 125(1): 104-16. doi:10.1161/circresaha.119.313965/asset/550e7dcc-7a99-4657-9858-c19c4f29a1d/assets/images/large/104fig02.jpg.
 42. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res* 2017; 120(2): 312-23. doi:10.1161/circresaha.116.309006/suppl_file/309006r2_online.pdf
 43. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitación N, et al. Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. *Front Physiol* 2019; 10: 231. doi: 10.3389/fphys.2019.00231.
 44. Yang Z, Wang Q, Liu Y, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens* 2023; 45(1): 2195135. doi: 10.1080/10641963.2023.2195135.
 45. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132(6): 701-18. doi: 10.1042/CS20180087.
 46. Al Khodor S, Reichert B, Shatat IF. The Microbiome and Blood Pressure: Can Microbes Regulate Our Blood Pressure? *Front Pediatr* 2017; 5: 138. doi: 10.3389/fped.2017.00138.
 47. Ge Y, Wang J, Wu L, Wu J. Gut microbiota: a potential new regulator of hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1333005. doi: 10.3389/fcvm.2024.1333005.
 48. Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, et al. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141(17): 1393-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081.
 49. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2020; 127(4): 553-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
 50. Jiang S, Shui Y, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol* 2021; 46: 102115. doi: 10.1016/j.redox.2021.102115.
 51. Xia WJ, Xu ML, Yu XJ, et al. Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat. *Gut Microbes* 2021; 13(1): 1-24. doi: 10.1080/19490976.2020.1854642.
 52. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation* 2017; 135(10): 964-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.
 53. Hidalgo M, Prieto I, Abriouel H, et al. Changes in Gut Microbiota Linked to a Reduction in Systolic Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats Fed an Extra Virgin Olive Oil-Enriched Diet. *Plant Foods Hum Nutr* 2018; 73(1): 1-6. doi: 10.1007/s11130-017-0650-1.
 54. Yang T, Aquino V, Lobaton GO, et al. Sustained Captopril-Induced Reduction in Blood Pressure Is Associated With Alterations in Gut-Brain Axis in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(4): e010721. doi: 10.1161/JAHA.118.010721.
 55. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol* 2020; 177(9): 2006-23. doi: 10.1111/bph.14965.
 56. Bocker CN, Velenosi T, Flaten HK, et al. Metabolomic profiling of metoprolol hypertension treatment reveals altered gut microbiota-derived urinary metabolites. *Hum Genomics* 2020; 14(1): 10. doi: 10.1186/s40246-020-00260-w.
 57. Yang T, Mei X, Tackie-Yarboi E, et al. Identification of a Gut Commensal That Compromises the Blood Pres-

- sure-Lowering Effect of Ester Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Hypertension* 2022; 79(8): 1591-1601. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18711.
58. Lu D, Wang J, Zhang H, et al. Renal denervation improves chronic intermittent hypoxia induced hypertension and cardiac fibrosis and balances gut microbiota. *Life Sci* 2020; 262: 118500. doi: 10.1016/j.lfs.2020. 118500.
59. Huo JY, Jiang WY, Lyu YT, et al. Renal Denervation Attenuates Neuroinflammation in the Brain by Regulating Gut-Brain Axis in Rats With Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 650140. doi: 10.3389/fcvm.2021. 650140.
60. Guo Z, Chen Y, Chen S, et al. Renal Denervation Mitigated Fecal Microbiota Aberrations in Rats with Chronic Heart Failure. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 1697004. doi: 10.1155/2021/1697004.
61. Qian XB, Chen T, Xu YP, et al. A guide to human microbiome research: study design, sample collection, and bioinformatics analysis. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(15): 1844-55. doi: 10.1097/CM9.0000000000000871.
62. Gao K, Wang PX, Mei X, et al. Untapped potential of gut microbiome for hypertension management. *Gut Microbes* 2024; 16(1): 2356278. doi: 10.1080/19490976. 2024.2356278.



Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και νευροτροποποίηση στην αποφρακτική υπνική άπνοια: Παθοφυσιολογία και θεραπευτικές προεκτάσεις

Κ. Παπαδομαρκάκη¹
Κ. Κυριακούλης¹
Α. Βάκκα¹
Φ. Τατάκης¹
Γ. Γόμπος¹
Π. Ηλιάκης¹

Κ. Γρηγορίου¹
Α. Κασιακόγιας¹
Κ. Θωμόπουλος¹
Δ. Κωνσταντινίδης¹
Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (obstructive sleep apnea, OSA) αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή αερισμού κατά τον ύπνο και συσχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης και με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία τόσο της αρτηριακής υπέρτασης όσο και της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής της OSA, ωστόσο η αντιυπερτασική της δράση είναι μικρή, ενώ η συμμόρφωση αποτελεί μείζον κλινικό πρόβλημα. Η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση (renal denervation, RDN) αποτελεί μια ενδεδειγμένη πλέον, εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της υπέρτασης με ενδεχόμενη επιπρόσθετη ευεργετική επίδραση στους ασθενείς με OSAS. Η ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και τα αντικρουόμενα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη περαιτέρω τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών υψηλής ποιότητας, που θα επιτρέψουν την αποσαφήνιση του θεραπευτικού ρόλου της νεφρικής απονεύρωσης και την ταυτοποίηση των ασθενών που ενδέχεται να ωφεληθούν περισσότερο από την παρέμβαση αυτή.



Λέξεις-κλειδιά: αποφρακτική υπνική άπνοια, συμπαθητική νεφρική απονεύρωση, νευροτροποποίηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSAS) αποτελεί την πλέον συχνή διαταραχή του ύπνου με επιπολασμό 9%-38% στον γενικό πληθυσμό. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πλήρους ή μερικής απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών (άπνοια και υπόπνοια, αντίστοιχα) με παράλληλη διατήρηση της αναπνευστικής προσπάθειας που οδηγούν σε δια-

ταραχή της ανταλλαγής αερίων, διακυμάνσεις της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), ηλεκτροεγκεφαλικά καταγεγραμμένες αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου¹.

Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία νυχτερινών ή ημερήσιων συμπτωμάτων σε συνδυασμό με αντικειμενικά ευρήματα μελέτης ύπνου². Προϋποθέτει την παρουσία 5 ή περισσότερων επεισοδίων

¹ Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντία Παπαδομαρκάκη • Βασ. Σοφίας 108 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6988072041 • E-mail: constance.papa@gmail.com

άπνοιας/υπόπνοιας ανά ώρα ή αφυπνίσεων σχετιζόμενων με την αναπνευστική προσπάθεια (respiratory effort-related arousals, RERAs) ανά ώρα ύπνου μαζί με υπερβολική ημερήσια υπνηλία ή μαζί με δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα: αίσθημα διακοπής του αέρα κατά τον ύπνο (choking or gasping), διακοπτόμενος ύπνος, μη αναζωογονητικός ύπνος, ημερήσια κόπωση και διαταραχή της ικανότητας συγκέντρωσης.

Το άθροισμα των άπνοιών και των υποπνοιών που καταγράφονται διαιρούμενο διά του συνόλου των ωρών ύπνου αναφέρεται ως δείκτης άπνοιών/υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (Apnea/Hypopnea Index, AHI) και χρησιμοποιείται τόσο για τη διάγνωση όσο και για την ταξινόμηση της βαρύτητας του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως ήπιο με AHI 5-14 επεισόδια/ώρα, μέτριας βαρύτητας με AHI 15-29 επεισόδια/ώρα και σοβαρό επί AHI ≥ 30 . Ο ουδός των 5 επεισοδίων ανά ώρα ύπνου καθορίστηκε βάσει επιδημιολογικών μελετών που έδειξαν ότι υπέρβαση αυτού του ορίου συσχετίζεται με κλινικά σημαντική έκπτωση των γνωσιακών και εκτελεστικών λειτουργιών, αύξηση του κινδύνου τροχαίων ατυχημάτων και εμφάνιση υπέρτασης³.

Επιδημιολογία και συννοσηρότητες

Η απουσία κοινώς αποδεκτών κριτηρίων ορισμού για την υπόπνοια αλλά και τον αριθμό των αποφρακτικών επεισοδίων που απαιτούνται ανά ώρα ύπνου ή τον βαθμό αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης που θεωρείται παθολογικός ευθύνεται για τη μεγάλη ετερογένεια που παρατηρείται τόσο ως προς τη διάγνωση και ταξινόμηση της βαρύτητας του συνδρόμου ανάμεσα σε διαφορετικά κέντρα όσο και ως προς τις επιδημιολογικές αναφορές επιπολασμού του συνδρόμου.

Ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό αναφέρεται μεταξύ 9%-38%⁴, ενώ προσβάλλει το 34% των ανδρών και το 17% των γυναικών μέσης ηλικίας με το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών να μένει αδιάγνωστο: σε μεγάλες μελέτες πληθυσμού το 86% έως και 95% των συμμετεχόντων με κλινικά σημαντική υπνική άπνοια δεν είχε διαγνωσθεί⁵.

Η υπνική άπνοια συσχετίζεται ισχυρά αλλά και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πληθώρα νοσημάτων όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, οι αρρυθμίες, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η καρδιακή ανεπάρκεια. Σχεδόν το 10% των ασθενών με ΑΥΑ παρουσιάζει πνευμονική υπέρταση, οριζόμενη ως μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ≥ 25 mmHg και πολλές μελέτες παρατήρησης

δείχνουν ότι η χρήση CPAP μειώνει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία. Η ΑΥΑ είναι εξαιρετικά συχνή στους ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ενώ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ)⁶.

Παρά το ότι δεν υπάρχουν συστάσεις για έλεγχο σε επίπεδο πληθυσμού, η εξαιρετικά υψηλή συχνότητα με την οποία απαντά η ΑΥΑ στους καρδιαγγειακούς ασθενείς σε συνδυασμό με τα ευνοϊκά αποτελέσματα που επιφέρει η θεραπεία της στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθιστά σημαντικό τον έλεγχο (screening) αυτής της ομάδας ασθενών⁵.

Παράγοντες κινδύνου

Το άρρεν φύλο, η ηλικία και η παχυσαρκία αποτελούν τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την παρουσία κρανιοπροσωπικών ανατομικών ιδιοτήτων όπως η οπισθογναθία ή η μικρογναθία, το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα και την εθνικότητα/φυλή, ενώ η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση ουσιών όπως οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή επιδεινώνουν την προϋπάρχουσα ΑΥΑ χωρίς ωστόσο να την προκαλούν⁵.

Άρρεν φύλο: Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες στον γενικό πληθυσμό συγκλίνουν στο ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου στους άνδρες είναι διπλάσιος έως τριπλάσιος σε σχέση με τις γυναίκες. Η βαρύτητα του συνδρόμου όπως αξιολογείται με τον δείκτη AHI είναι μεγαλύτερη στους άνδρες ύπερα από προσαρμογή για τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και την ηλικία, ενώ παρατηρούνται διαφορές στα ευρήματα της πολυπνοιογραφίας μεταξύ των δύο φύλων, με τους άνδρες να παρουσιάζουν συχνότερα άπνοιες (αντί για υπόπνοιες), μεγαλύτερη διάρκεια άπνοιών και σοβαρότερο βαθμό αποκορεσμού σε σχέση με τις γυναίκες. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές. Η ερμηνεία του ρόλου των ορμονών του φύλου δεν είναι πλήρως κατανοητή. Πιθανοί εμπλεκόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη διαφορετική κατανομή του σωματικού βάρους καθώς και διαφορές στην ανατομία και τη φυσιολογία των ανώτερων αεραγωγών.

Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία αποτελεί τον βασικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. Για ΔΜΣ μεταξύ 30-39,9 kg/m² ο επιπολασμός του συνδρόμου υπολογίζεται στο 44,6% για τους άνδρες και 13,5% για τις γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών έναντι 7% για τους άνδρες και 1,4% για τις γυναίκες με ΔΜΣ ≤ 25 .

Αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10% συσχετίζεται με περίπου 30% αύξηση του δείκτη ΑΗΠ. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με την αυξημένη περιμετρο μέσης και λαιμού, με την τελευταία να αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα εκδήλωσης ΑΥΑ¹.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ύπνος, υπό κανονικές συνθήκες, αποτελεί μια περίοδο χαμηλού από άποψη φυσιολογίας στρες για το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι φυσιολογικές μεταβολές στην αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία εξαρτώνται από τη φάση του ύπνου και διαμεσολαβούνται από το ΑΝΣ. Η NREM φάση (Non-Rapid Eye Movement, ύπνος μη ταχείων οφθαλμικών κινήσεων), που καταλαμβάνει το 80% του ύπνου, χαρακτηρίζεται από καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού (ΠΝΣ) και συνοδεύεται από πτώση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της μυϊκής συμπαθητικής δραστηριότητας (MSNA)⁷. Η μελέτη Sleep Heart Health Study ανέδειξε τη συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του σταδίου N3 ύπνου και την επίπτωση της υπέρτασης⁸. Αντιθέτως, κατά τη διάρκεια του φασικού REM ύπνου, τόσο η πίεση όσο και η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζουν έντονες διακυμάνσεις: διαλείποντα επεισόδια, απότομων συχνά, αυξήσεων, που διαμεσολαβούνται από το συμπαθητικό, εναλλάσσονται με βραχεία επεισόδια παρασυμπαθητικοτονίας⁹.

Οι άπνοιες και οι υπόπνοιες συμβαίνουν όταν η ανασταλτική επίδραση του ύπνου στους μυς που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό επιπροστίθεται σε έναν στενωμένο αεραγωγό. Η στένωση μπορεί να οφείλεται σε μακρογλωσσία, υπερτροφία των αμυγδαλών ή εναπόθεση λίπους στους περιφάρυγγικούς ιστούς. Η περιφάρυγγική συλλογή υγρού που παρατηρείται λόγω της κεφαλικής μετατόπισης υγρών από τα κάτω άκρα κατά τη διάρκεια του ύπνου προκαλεί επιπλέον αύξηση του όγκου των μαλακών μορίων που περιβάλλουν τον ανώτερο αεραγωγό. Η ύπτια θέση συνοδεύεται από διάταση των τραχηλικών φλεβών, συμφόρηση των βλενογόννων και οίδημα των περιφάρυγγικών μυών που αυξάνουν τη συγκλισιμότητα του φάρυγγα και οδηγούν στην εμφάνιση απνοιών/υπόπνοιών¹⁰.

Οι άπνοιες, οι υπόπνοιες και οι επακόλουθες αντισταθμιστικές υπέρπνοιες έχουν 3 άμεσες συνέπειες: 1) Διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, 2) Διαταραχή της ανταλλαγής αερίων με επεισόδια

αποκορεσμού-επανακορεσμού και διακυμάνσεις της PCO₂ και 3) Αφυπνίσεις με διατάραξη της αρχιτεκτονικής του ύπνου⁶.

Η προσπάθεια εισπνοής έναντι κλειστού αεραγωγού προκαλεί αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις που αυξάνουν τη διατοιχωματική πίεση του μυοκαρδίου και των ενδοθωρακικών αγγείων, μειώνει το προφορτίο και αυξάνει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου. Οι λεπτοτοιχωματικοί κόλποι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην αρνητική πίεση. Η διάτασή τους ενεργοποιεί μηχανικούς υποδοχείς τάσης και ιοντικούς διαύλους προδιαθέτοντας στην εμφάνιση αρρυθμιών, ιδίως κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), ενώ ταυτόχρονα επάγει την έκκριση κολπικών νευροεγερτικών πεπτιδίων προκαλώντας νυκτουρία, ένα από τα πιο συνήθη συμπτώματα της ΑΥΑ.

Στους ασθενείς με ΑΥΑ τα απνοϊκά επεισόδια, η επακόλουθη υποξία/υπερκαπνία και οι (μικρο) αφυπνίσεις προκαλούν εκσεσημασμένη αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ και περιφερική αγγειοσύσπαση με αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, συχνά η υποξία συνοδεύεται από βραδυκαρδία διαμεσολαβούμενη από το πνευμονογαστρικό που μπορεί να εκδηλωθεί ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια ασυστολίας που τερματίζονται με το πέρας της άπνοιας⁹. Το OSAS χαρακτηρίζεται από υψηλή δραστηριότητα του ΣΝΣ όχι μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης υπό συνθήκες νορμοξίας.

Η διαλείπουσα υποξία σταδιακά αυξάνει την αισθητηριακή απάντηση στην υποξαμία και προκαλεί μακροπρόθεσμη διευκόλυνση (long term facilitation) και χρόνια τονική διέγερση των χημειοποδοχέων συντηρώντας την ενεργοποίηση του συμπαθητικού και κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ασθενείς με OSAS παρουσιάζουν αυξημένη μεταβλητότητα πίεσης και μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας (HRV) η οποία διαμεσολαβείται κυρίως από το ΑΝΣ, ακόμα και απουσία άλλων καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων και ανεξαρτήτως ηλικίας και ΔΜΣ¹¹.

Οι τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου τροποποιούν την καρδιακή συχνότητα και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις ως απόκριση στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Αύξηση της πίεσης ενεργοποιεί το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων το οποίο αναστέλλει τη δραστηριότητα του ΣΝΣ με επακόλουθη πτώση της πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Σε συνθήκες χρόνιας διαλείπουσας υποξίας το σημείο ρύθ-

μησης του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων υφίσταται επαναπροσαρμογή σε υψηλότερο ουδό, με αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Σε υπερτασικούς ασθενείς με OSAS παρατηρείται σαφής εξασθένηση του αντανακλαστικού, ιδίως στο στάδιο του NREM ύπνου. Ο συνδυασμός της εξασθενημένης απόκρισης των τασεοϋποδοχέων και, κυρίως, της ενισχυμένης απόκρισης των χημειοϋποδοχέων είναι ένας πιθανός μηχανισμός που διαμεσολαβεί τη μόνιμα αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ που παρατηρείται στους ασθενείς με OSAS και προδιαθέτει στην εκδήλωση υπέρτασης⁷.

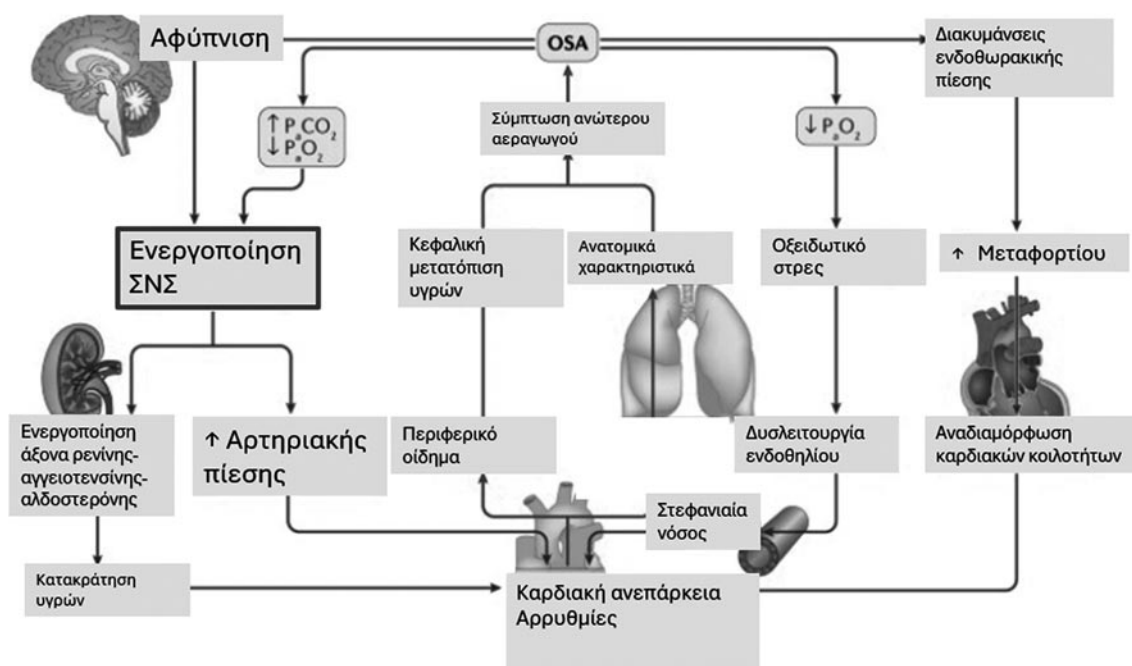
Τα παροδικά επεισόδια υποξίας-επανοξυγόνωσης ομοιάζουν με τις βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Η διαλείπουσα υποξία και η ακόλουθη ταχεία επανοξυγόνωση προκαλούν οξειδωτικό στρες με επακόλουθο τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Παράλληλα πυροδοτεί φλεγμονώδεις διεργασίες που διαμεσολαβούνται από τον NF- κ B, τον HIF-1 και την IL-8 και επάγουν τη μετανάστευση λευκών και την έκφραση μορίων προσκόλλησης. Μία μελέτη που ανέλυσε 1.300 πρωτεΐνες σε ορούς αίματος από 713 άτομα που υποβλήθηκαν σε πολυυπνογραφία, έδειξε ότι η βαρύτητα της υπνικής άπνοιας σχετιζόταν με αυξημένη έκφραση 65 πρωτεϊνών, εμπλεκόμενων κυρίως σε μονοπάτια του συ-

μπληρώματος, της πήξης, της σηματοδότησης κυταροκινών και της αιμόστασης. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η υπνική άπνοια συνοδεύεται από μία διακριτή «μοριακή υπογραφή» στον ορό, η οποία αντανακλά τις παθοφυσιολογικές διεργασίες που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της και ενδέχεται να αξιοποιηθεί τόσο για διαγνωστικούς όσο και για προγνωστικούς σκοπούς¹².

Συνοψίζοντας, μακροπρόθεσμα οι μεταβολές αυτές σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης¹³ και τη διαταραχή στη διαχείριση του ύδατος επάγουν αγγειακή αναδιαμόρφωση και επίταση της αρτηριακής σκληρίας¹⁴ συνθέτοντας το παθοφυσιολογικό μωσαϊκό της εμφάνισης υπέρτασης στο έδαφος του OSAS.

ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Υπολογίζεται ότι το 30-40% των υπερτασικών ασθενών πάσχει από OSAS, ενώ περίπου το 50% των ασθενών με OSAS εμφανίζουν υπέρταση⁷. Η επίπτωση του OSAS σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (resistant hypertension) ανέρχεται στο 60%-90% και φτάνει έως και το 95% των ασθενών με αρρυθμική υπέρταση παρά τη λήψη 5 ή περισσότερων ανιπυρετασικών φαρμάκων (refractory hypertension).



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί καρδιαγγειακής νόσου στην αποφρακτική υπνική άπνοια. Τροποποιημένο από Parati et al¹⁵.

Η εξακρίβωση μιας αιτιολογικής συσχέτισης, ανεξάρτητης από την παρουσία συγγυτικών παραγόντων, έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών, με τα περισσότερα δεδομένα πλέον να συγκλίνουν σαφώς υπέρ αυτής, ιδίως στις βαρύτερες μορφές του συνδρόμου⁹.

Ενδεικτικά, η μελέτη της Wisconsin Sleep Cohort, μια από τις περισσότερες μνημονευμένες μελέτες, έδειξε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στη βαρύτητα του OSAS, όπως αξιολογείται βάσει του δείκτη AHI και του κινδύνου ανάπτυξης υπέρτασης, ο οποίος ήταν διπλάσιος για την ομάδα των ασθενών με μέτριας βαρύτητας OSAS και σχεδόν τριπλάσιος για τους ασθενείς με AHI > 15 επεισόδια/ώρα. Η μελέτη Sleep Heart Health Study με δεδομένα από 6.132 ασθενείς ηλικίας ≥40 ετών ανέδειξε 37% μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρταση στη σοβαρή OSAS μετά από προσαρμογή για δημογραφικές και ανθρωπομετρικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένου του ΔΜΣ και της περιμέτρου μέσης και λαιμού. Η ύπαρξη ανεξάρτητης και μάλιστα δοσοεξαρτώμενης σχέσης ανάμεσα στο OSAS και την εκδήλωση υπέρτασης επιβεβαιώνεται από μια μετα-ανάλυση 7 προοπτικών μελετών, σύμφωνα με την οποία αύξηση του δείκτη AHI κατά 10 επεισόδια/ώρα συνοδεύτηκε από 17% αύξηση του κινδύνου για υπέρταση¹⁶.

Σε έναν υπερτασικό ασθενή με OSAS δεν είναι δυνατό να διευκρινισθεί εάν η OSAS αποτελεί αίτιο της υπέρτασης ή οι δύο αυτές καταστάσεις απλώς συνυπάρχουν ή εάν η OSAS τελικά δυσχεραίνει τη ρύθμιση της υπέρτασης. Εντούτοις, ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της διακύμανσης και της συμπεριφοράς της ΑΠ μπορεί να αναγνωρισθούν στον ασθενή με ΑΥΑ.

Συγκεκριμένα, **η κιρκάδια διακύμανση** της ΑΠ είναι χαρακτηριστικά επηρεασμένη στους ασθενείς με OSAS. Η ανεπαρκής πτώση της νυκτερινής πίεσης σε σχέση με την ημέρα (non-dipping) ή ακόμα και η αύξησή της (reverse-dipping) αποτελεί σύνηθες εύρημα που θα πρέπει να θέσει την υποψία OSAS ακόμα και απουσία άλλων συμπτωμάτων¹⁷. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, χαρακτηρίζει το 59,1% των ασθενών με OSAS, με τα ποσοστά να κυμαίνονται μεταξύ 36% έως 90% ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου¹⁸. Το πέρας των απνοϊκών επεισοδίων συνοδεύεται από (μικρο)αφυπνίσεις και απότομη αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και της ΑΠ που πιθανώς ερμηνεύουν και την αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων τη νύχτα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η απώλεια της φυσιολογικής κιρκάδιας διακύμανσης και νυκτερινής κατάδυσης της πίεσης συνοδεύεται αφ' εαυτής με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης⁹.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CPAP ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και αρκετές μετα-ανάλυσεις έχουν δείξει ότι η χρήση της CPAP προκαλεί μια μικρή αλλά κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με OSAS στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή, με πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 2,0-2,5 mmHg και της διαστολικής (ΔΑΠ) κατά 1,5-2,0 mmHg, ενώ σε μεγάλο ποσοστό μπορεί να αντιστρέψει το non-dipping προφίλ των ασθενών αυτών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι μια μακροπρόθεσμη μείωση της ΣΑΠ κατά 2-3 mmHg σχετίζεται με 4%-8% μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ και στεφανιαία νόσο, το κλινικό όφελος από τη χρήση της CPAP στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με OSAS υπέρτασης δεν είναι αμελητέο⁶.

Ιδίως στην ανθεκτική υπέρταση η χρήση CPAP συνοδεύεται από μεγαλύτερη πτώση της ΑΠ με μείωση της ΣΑΠ κατά 4,7-7,2 mmHg και της ΔΑΠ κατά 2,9-4,9 mmHg. Στην ανθεκτική υπέρταση έχει παρατηρηθεί γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των ωρών χρήσης της CPAP και την πτώση της ΑΠ, με πτώση της ΣΑΠ κατά 1,9 mmHg και της ΔΑΠ κατά 1,0 mmHg για κάθε επιπλέον ώρα χρήσης της CPAP¹⁹, γεγονός που υποδηλώνει ότι καλύτερη συμμόρφωση θα μπορούσε να συσχετισθεί με καλύτερο έλεγχο της ΑΠ. Η αναμενόμενη βελτίωση στην ΑΠ από τη χρήση της CPAP παρουσιάζει σημαντικές αποκλίσεις κι εξαρτάται από τη βαρύτητα της OSAS, την ΑΠ κατά την έναρξη της θεραπείας και τον βαθμό συμμόρφωσης του ασθενούς.

Διάφοροι λόγοι ερμηνεύουν την περιορισμένη αντιυπερτασική δράση της CPAP. Η σχετιζόμενη με την OSAS υπέρταση ανταποκρίνεται στη θεραπεία με CPAP όχι όμως η ιδιοπαθής, η οποία είναι εξαιρετικά συχνή τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς με OSAS. Η θεραπεία με CPAP παρεμβαίνει σε κάποιους από τους σχετιζόμενους με την OSAS ενδιάμεσους μηχανισμούς, όπως π.χ. στη δραστηριότητα του ΣΝΣ, χωρίς όμως να επηρεάζει άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην υπέρταση, όπως η παχυσαρκία ή η πρόσληψη άλατος, ενώ δεν μπορεί να αντιστρέψει την αναδιαμόρφωση της αγγειακής κοίτης

που αποτελεί επακόλουθο της χρόνιας, μη θεραπευμένης OSAS.

Επί του παρόντος η χρήση της CPAP αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της OSAS²⁰. Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της CPAP συνοδεύεται από βελτίωση της ποιότητας ζωής και της διάθεσης, ύφεση της ημερήσιας υπνηλίας και αύξηση της εργασιακής παραγωγικότητας. Η μικρή, ωστόσο, αντιυπερτασική δράση της CPAP, η δυσκολία συμμόρφωσης στη θεραπεία καθώς και η υψηλή επίπτωση ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, υποδηλώνουν επιτακτικά την ανάγκη διερεύνησης εναλλακτικών θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ

Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση τόσο της ιδιοπαθούς υπέρτασης όσο και της σχετιζόμενης με την OSAS υπέρτασης. Η τροποποίηση της δραστηριότητας αυτής έχει αποτελέσει στόχο φαρμακολογικών και μη παρεμβάσεων. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει (εκτός από την υιοθέτηση υγιεινού προτύπου ζωής) τη διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων και τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση (renal sympathetic denervation, RDN).

Οι νεφροί κατέχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της κεντρικής συμπαθητικής δραστηριότητας δρώντας ταυτόχρονα ως αποδέκτες και πομποί σημάτων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι προσαγωγές αισθητικές ίνες μέσω του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας ενισχύουν την κεντρική συμπαθητική εκροή ως απόκριση στη νεφρική βλάβη. Οι μεταγαγγλιακές απαγωγές συμπαθητικές ίνες πορεύονται στον έξω χιτώννα των νεφρικών αρτηριών. Διεγείρουν την απελευθέρωση ρενίνης μέσω της ενεργοποίησης των β1-αδρενεργικών υποδοχέων στο επίπεδο των παρασπειραματικών κυττάρων, προκαλούν αγγειοσυσπασση ρυθμίζοντας τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και τη νεφρική αιμάτωση και επάγουν τη σωληναριακή επανααρρόφηση νατρίου και νερού.

Η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση είναι μια ελάχιστα επεμβατική διαδικασία που στοχεύει στην αμφοτερόπλευρη κατάλυση των νεφρικών συμπαθητικών νευρών με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων ή υπερήχων, μέσω καθετήρων οι οποίοι εισάγονται

διαδερμικά μέσω της μηριαίας (και πρόσφατα κερκιδικής) αρτηρίας. Η ασφάλεια της μεθόδου και η αποτελεσματικότητά της στη μείωση της αρτηριακής πίεσης έχουν επαληθευτεί σε πληθώρα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με και χωρίς εικονική ομάδα. Συγκεκριμένα, η νεφρική απονεύρωση ελαττώνει τα επίπεδα της 24ωρης περιπατητικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 4-6 mmHg και 2-3 mmHg²¹, αντίστοιχα, και τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου 8-10 mmHg. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η θεραπευτική της δράση είναι συνεχής (“always-on” effect) και δεν εξαρτάται από τη συμμόρφωση του ασθενούς.

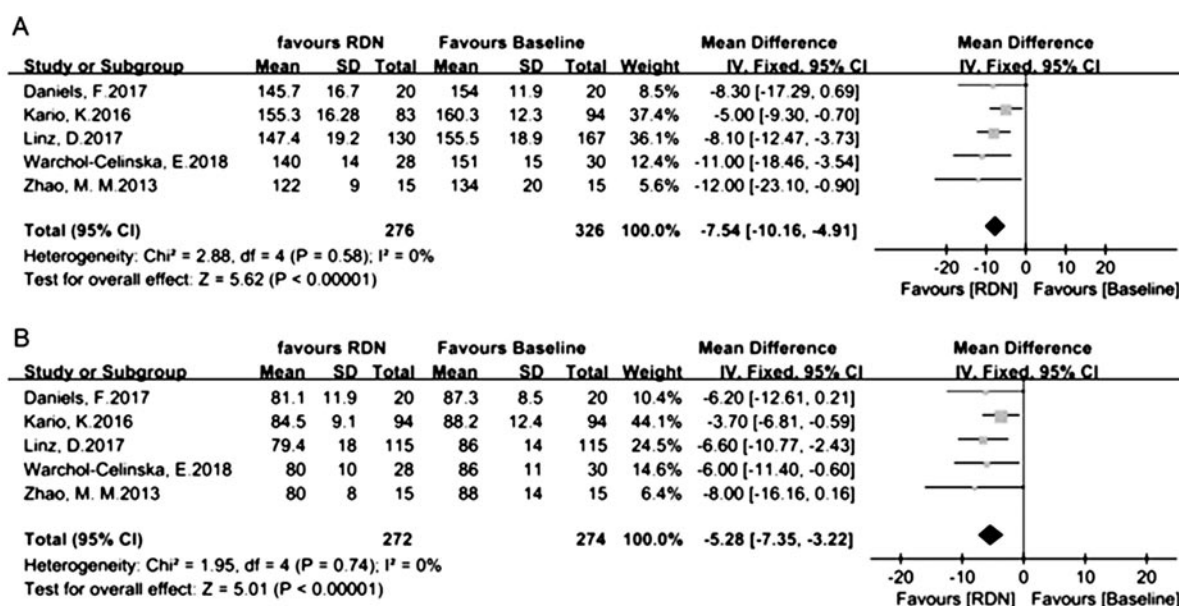
Συμπαθητική απονεύρωση και αποφρακτική υπνική άπνοια

Η αποτελεσματικότητα της απονεύρωσης στην αντιμετώπιση της υπέρτασης ασθενών με υπνική άπνοια αλλά και η επίδρασή της στις παραμέτρους του ύπνου και ιδίως στον δείκτη AHI έχει αποτελέσει αντικείμενο κλινικών μελετών με ενθαρρυντικά αν και συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Η μοναδική έως σήμερα τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη είναι αυτή των Warchol-Celińska και συν. που αξιολόγησε την επίδραση της απονεύρωσης σε 60 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια (AHI ≥ 15). Στους 3 μήνες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RDN εμφάνισαν σημαντική μείωση τόσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης (-22 mmHg έναντι -5 mmHg στην ομάδα ελέγχου) όσο και της σοβαρότητας της άπνοιας (μείωση του AHI από 39,4 σε 31,2 επεισόδια/ώρα, $p = 0,015$). Η αντιυπερτασική δράση της RDN διατηρήθηκε έως τους 6 μήνες, συνοδευόμενη από βελτίωση παραμέτρων της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (global longitudinal strain)²².

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Zhang και συν. ανέλυσε δεδομένα 460 υπερτασικών ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια από 5 κλινικές μελέτες, με διάστημα παρακολούθησης από 1 έως 6 μήνες. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο στην πίεση ιατρείου όσο και στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ασθενών που υποβλήθηκαν σε απονεύρωση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της 24ωρης συστολικής πίεσης **κατά -7,54 mmHg** (95% CI: -10,16 έως -4,91 mmHg, $I^2 = 0\%$) και της 24ωρης διαστολικής πίεσης **κατά -5,28 mmHg** (95% CI: -7,35 έως -3,22 mmHg, $I^2 = 0\%$) ενώ η μείωση της ημερήσιας (daytime SBP) και της

Πίνακας 1. Μεταβολές της 24ωρης περιπατητικής συστολικής και διαστολικής πίεσης.



νυκτερινής (nighttime SBP) συστολικής πίεσης ήταν $-7,54$ mmHg (95% CI: $-10,82$ έως $-4,57$ mmHg, $I^2 = 54\%$) και $-6,91$ mmHg (95% CI: $-10,69$ έως $-2,85$ mmHg, $I^2 = 0\%$) αντίστοιχα (Πίνακας 1).

Αναφορικά με τις παραμέτρους του ύπνου, η επίδραση της απονεύρωσης στον δείκτη AHI ήταν μη στατιστικά σημαντική (WMD: 1,88; 95%CI: $-1,47$ έως $5,23$; $I^2 = 0\%$)⁴. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με προγενέστερη μετα-ανάλυση των Shanthi και συν. η οποία βασιζόμενη σε δεδομένα 49 ασθενών ανέδειξε σημαντική μείωση του AHI μετά από συμπαθητική απονεύρωση (WMD -9.61 , 95% CI $-15,43$ έως $-3,79$, $P = 0,001$)²³. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο υψηλός τόνος του ΣΝΣ, η επακόλουθη ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης και η κατακράτηση νατρίου και νερού προάγει τη συσσώρευση περιβαρυγτικού υγρού ιδίως κατά τη διάρκεια της νύχτας, στην ύπια θέση, ευνοώντας τη σύγκλιση του ανώτερου αεραγωγού και προδιαθέτοντας σε απνοϊκά επεισόδια. Έχει προταθεί ότι η συμπαθητική απονεύρωση μπορεί να βελτιώσει τη βαρύτητα του συνδρόμου παρεμβαίνοντας στον μηχανισμό αυτό²⁴.

Ενδιαφέρον, ωστόσο, παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας μικρής προοπτικής μελέτης των Korostovtseva και συν., η οποία σε διάστημα παρακολούθησης 12-36 μηνών μετά την απονεύρωση έδειξε επιδείνωση των παραμέτρων του ύπνου. Παρατηρήθηκε αύξηση του AHI κατά μέσο όρο 9 επεισόδια/ώρα και του δείκτη αποκορεσμού (oxygen desaturation index, ODI) με διατήρηση, ωστόσο, του αντιπερτασικού αποτελέσματος της επέμβασης²⁵.

Περιορισμοί των μελετών – Μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι λιγοστές διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης τόσο στην υπέρταση όσο και στις υπνικές παραμέτρους ασθενών με ΑΥΑ παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ως προς τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, τη διάρκεια παρακολούθησης και τις μεθόδους εκτίμησης του δείκτη AHI. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μη τυχαιοποιημένες ή μικρές μελέτες παρατήρησης.

Η διενέργεια μεγαλύτερων, πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών είναι αναγκαία για την αποσαφήνιση της επίδρασης της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στους ασθενείς με ΑΥΑ και όχι μόνο. Η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση αποτελεί πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος καθώς διερευνώνται πιθανές ευεργετικές επεκτάσεις της σε πληθώρα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από εκσεσημασμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και πολλά άλλα. Οι μελέτες αυτές αναμένεται να συμβάλουν στην ταυτοποίηση των υποομάδων ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τη συγκεκριμένη παρέμβαση, επιτρέποντας την πιο στοχευμένη και αποτελεσματική εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

SUMMARY

K. Papadomarkaki, K. Kyriakoulis, A. Vakka, F. Tatakis, P. Iliakis, K. Grigoriou, A. Kasiakoyas, K. Thomopoulos, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

Sympathetic nervous system and neuromodulation in obstructive sleep apnea: Pathophysiology and therapeutic implications

Arterial Hypertension 2025; 34: 202-210.

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-related breathing disorder and is strongly associated with the development of arterial hypertension and an increased cardiovascular risk. Sympathetic nervous system (SNS) overactivity plays a central role in the pathophysiology of both arterial hypertension and OSA. Continuous positive airway pressure (CPAP) remains the first-line treatment for OSA; however, its antihypertensive effect is modest, and patient adherence constitutes a major clinical challenge. Renal sympathetic denervation (RDN) is emerging as a promising therapeutic approach for the management of hypertension, with a potential additional benefit on sleep-related parameters in patients with OSA. The heterogeneity of available studies, the small sample sizes, and the conflicting findings highlight the need for further high-quality, randomized, multicenter clinical trials. Such studies are essential to clarify the therapeutic role of RDN and to identify patient subgroups that are most likely to benefit from this intervention.

Key-words: obstructive sleep apnea, sympathetic renal denervation, neuromodulation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144(3): e56-e67.
2. Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13(7): 1061-482.
3. Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6(5): 557-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134249/>
4. Zhang J, Chen Z, Deng Y, et al. Impacts of renal denervation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2024; 28(5): 2135-41.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet] 2022; 145(18): E895-1032. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
6. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(7): 841-58.
7. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep Apnea, Hypertension and the Sympathetic Nervous System in the Adult Population. *J Clin Med* 2020; 9(2): 591.
8. Javaheri S, Zhao YY, Punjabi NM, et al. Slow-Wave Sleep Is Associated With Incident Hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Sleep* [Internet] 2017; 41(1): zsx179. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5806562/>
9. Javaheri S, Javaheri S, Somers VK, et al. Interactions of Obstructive Sleep Apnea With the Pathophysiology of Cardiovascular Disease, Part 1: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2024; 84(13): 1208. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11666391/>
10. Heuser RR, Schlaich MP, Hering D, Bertog SC. Renal Denervation Treatment and Device-Based Neuromodulation. 2nd Edition. Cham: Springer, 2024.
11. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* [Internet] 1998; 98(11): 1071-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9736593/>
12. Ambati A, Ju Y El, Lin L, et al. Proteomic biomarkers of sleep apnea. *Sleep* 2020; 43(11): zsa0086. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7686561/>
13. Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* [Internet] 2003; 16(4): 274-80. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03267-3](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03267-3)
14. Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens* [Internet] 2007; 25(1): 141-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143185/>
15. Parati G, Lombardi C, Castagna F, et al; Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure members. Heart failure and sleep disorders. *Nat Rev Cardiol* [Internet] 2016; 13(7): 389-403. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2016.71>
16. Xia W, Huang Y, Peng B, et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. *Sleep Med* [Internet] 2018; 47: 11-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945718300911?via%3Dihub>
17. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024; 45(38): 3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
18. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1367. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
19. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a random-

- ized controlled trial. *Hypertension* 2015; 65(4): 736-42. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852>
20. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation* 2017; 136(19): 1840-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.
21. Chen X, Meng J, Zhou Q, et al. Efficacy and Safety of Catheter-Based Renal Denervation for Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet] 2025; 27(6): e70080. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12143178/>
22. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension* 2018; 72(2): 381-90. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180>
23. Shantha GP, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing* [Internet] 2015; 19(1): 29-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214407/>
24. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Review* [Internet] 2022; 31(164). Available from: <https://publications.ersnet.org/content/errev/31/164/210256>
25. Korostovtseva LS, Ionov MV, Shcherbakova EA, et al. Progression of obstructive sleep apnoea after renal denervation is not associated with hypertension exaggeration. *BMC Pulm Med* 2023; 23(1): 467.



*Αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης στη χρόνια νεφρική νόσο

**Φ. Ιατρίδης¹
Σ. Μάντη¹**

**Μ. Θεοδωρακοπούλου¹
Π. Σαραφίδης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και κίνδυνο εξέλιξης της XNN προς το τελικό στάδιο, παρά την ευρεία χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2. Η υπερενεργοποίηση της οδού της αλδοστερόνης συμβάλλει στον υψηλό υπολειπόμενο καρδιονεφρικό κίνδυνο. Αν και οι στεροειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών (MRAs) είναι αποτελεσματικοί, η χρήση τους συχνά περιορίζεται λόγω ορμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών και του κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Η φινερενόνη, ένας εκλεκτικός, μη στεροειδικός MRA, ανέδειξε καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη σε ασθενείς με XNN και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), με περιορισμένη επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Γενικά, οι μη στεροειδικοί MRAs φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στη μείωση των καρδιονεφρικών εκβάσεων σε ασθενείς με πρωτεύουσα διαβητική νεφρική νόσο, αποτελώντας έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση της αναστολής του μονοπατιού της αλδοστερόνης στη XNN, ενώ ο ρόλος τους σε μη διαβητικούς ασθενείς και σε εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα λευκωματουρίας παραμένει υπό διερεύνηση. Πιο πρόσφατα, οι αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης (ASIs) έχουν αναδειχθεί ως υποσχόμενοι παράγοντες που καταστέλλουν άμεσα την παραγωγή της αλδοστερόνης. Σε αρχικές φάσεις μελετών σε ασθενείς με XNN, με ή χωρίς ΣΔ, έχει παρατηρηθεί μείωση της λευκωματουρίας και της αρτηριακής πίεσης, με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Η άμεση αναστολή της σύνθεσης της αλδοστερόνης μπορεί να αποτελέσει μία νέα, συμπληρωματική στρατηγική για τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιονεφρικού κινδύνου στη XNN. Οι εν εξελίξει μελέτες φάσης 3 θα είναι καθοριστικές για την ανάδειξη της κλινικής χρησιμότητας των ASIs και την ενσωμάτωσή τους σε μελλοντικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

 **Λέξεις-κλειδιά:** χρόνια νεφρική νόσος, αλδοστερόνη, αναστολείς συνθάσης αλδοστερόνης, λευκωματουρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

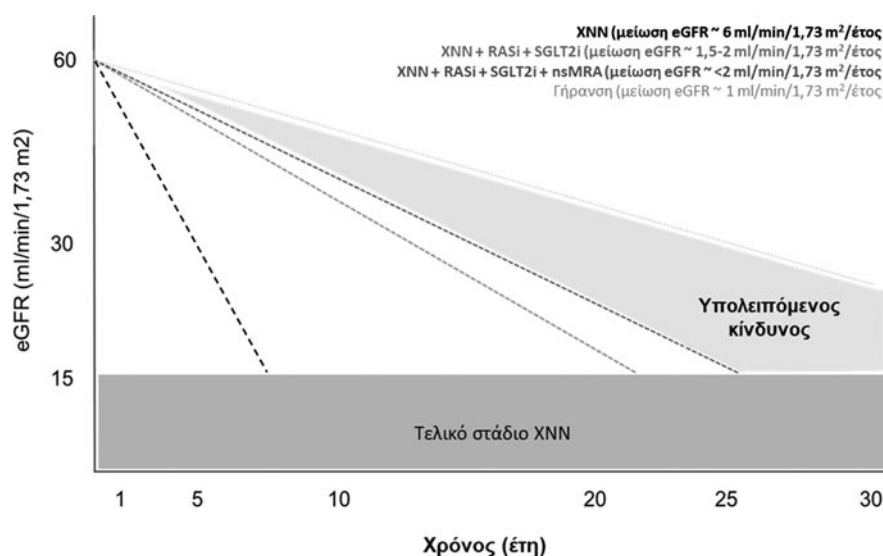
Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, που επηρεάζει πάνω από 800 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως¹, και προβλέπεται να καταστεί η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου έως το 2040². Χαρακτηρίζεται από αυξημένη καρδιαγγειακή και ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ η ανάγκη θεραπείας υποκατάστασης, όταν η νόσος εξελίσσεται και φτάνει στο τελικό στάδιο, αποτελεί σοβαρό πρόβλημα τόσο για τους ασθενείς όσο και για τα συστήματα υγείας³. Με βάση τα πα-

ραπάνω, η καθυστέρηση της εξέλιξης της XNN παραμένει βασική προτεραιότητα της δημόσιας υγείας. Επί δεκαετίες, οι διαθέσιμες νεφροπροστατευτικές θεραπείες σε άτομα με XNN περιορίζονταν σε αλλαγές του τρόπου ζωής, δηλαδή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), του σακχάρου και των λιπιδίων, σε συνδυασμό με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi) ή ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (angiotensin receptor blocker, ARB)⁴⁻⁶.

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α' Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Φωτεινή Ιατρίδης, MD, MSc, PhD • Κωνσταντίνουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 6978995896 • E-mail: fotini.iatridi@gmail.com

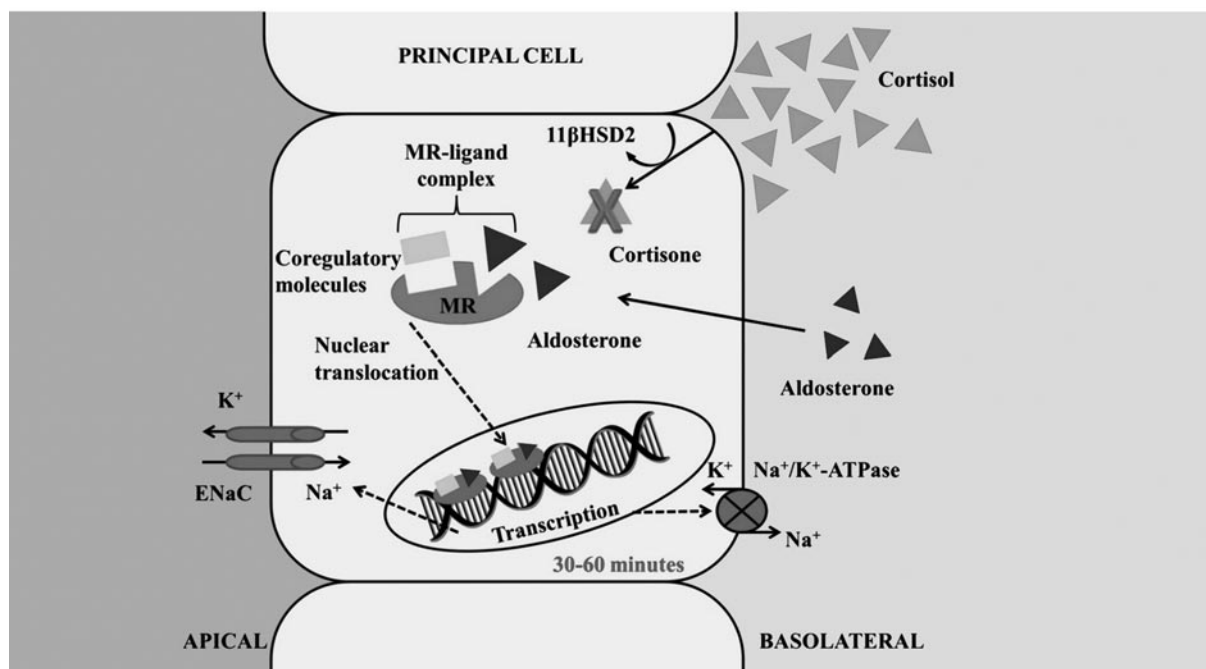


Σχήμα 1. Επίδραση της φαρμακευτικής θεραπείας στην μείωση του eGFR σε ασθενείς με ΧΝΝ. Συγκριτικά με την σταδιακή μείωση του eGFR κατά $\sim 1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ετησίως λόγω φυσιολογικής γήρανσης, ένας ασθενής με ΧΝΝ θα παρουσιάσει πιο γρήγορη απώλεια κατά $\sim 6 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ετησίως. Η προσθήκη SGLT2i και nsMRA στη θεραπεία με RASi, θα ελαχιστοποιούσαν το ρυθμό μείωσης του eGFR, σε επίπεδα $1,5\text{-}2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ετησίως. Συμπληρωματικές θεραπείες που θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικές με κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα στην διατήρηση του GFR σε ασθενείς με ΧΝΝ βρίσκονται υπό αξιολόγηση και είναι απαραίτητες για την ελάττωση του υπολειπόμενου κινδύνου. eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, nsMRA: non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, RASi: Renin-Angiotensin System inhibitors, SGLT2i: Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος.

Τα τελευταία χρόνια, μελέτες με νεφρικά κύρια καταληκτικά σημεία έχουν δείξει ότι οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2i) και οι μη στεροειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) συμβάλλουν στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΝ, με μείωση του σχετικού κινδύνου για νεφρικά συμβάματα κατά περίπου 38% και 23% αντίστοιχα⁷⁻¹⁰. Συνεπώς, το σύγχρονο θεραπευτικό μοντέλο προτείνει τη χρήση ACEi/ARB και SGLT2i ως θεραπείες πρώτης γραμμής για τη ΧΝΝ, με τους μη στεροειδικούς MRAs να χρησιμοποιούνται επικουρικά για τη μείωση της υπολειπόμενης πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο (ΔΝΝ)¹¹⁻¹³. Ωστόσο, παρά τις θεραπευτικές εξελίξεις, ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ δεν εξαλείφεται πλήρως (Σχήμα 1), και η αναζήτηση νέων θεραπειών με στόχο τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιοεμφρικού κινδύνου αποτελεί ενεργό πεδίο έρευνας. Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΠΑ), είτε με συνδυασμό ACEi και ARB, είτε με συνδυασμό ενός εκ των ACEi/ARB με αναστολέα ρενίνης, εγκαταλείφθηκε πλήρως λόγω αυξημένου κινδύνου υπερχαλαιμίας, οξείας νεφρικής

βλάβης και καρδιαγγειακού θανάτου σε μεγάλες μελέτες με ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 (ΣΔΤ2)^{14,15}. Διάφορες μεταβολικές, αιμοδυναμικές και φλεγμονώδεις οδοί ερευνώνται ως πιθανοί στόχοι για την περαιτέρω μείωση του καρδιοεμφρικού κινδύνου¹⁶. Υποσχόμενες θεραπείες υπό διερεύνηση αποτελούν οι αγωνιστές του παρόμοιου υποδοχέα με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP1RA) και άλλοι παράγοντες βασισμένοι σε ινκρετίνες, οι αναστολείς συνθάσης της αλδοστερόνης (aldosterone synthase inhibitors, ASIs), οι ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (endothelin receptor antagonists, ERA), οι ενεργοποιητές της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (soluble guanylate cyclase, sGC) και μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν φλεγμονώδεις οδούς¹⁶.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο να παρέχει μια επικαιροποιημένη σύνοψη της φυσιολογίας της αλδοστερόνης, των περιορισμών των τρεχουσών στρατηγικών αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΠΑ) στη ΧΝΝ, καθώς και των θεραπευτικών δυνατοτήτων των παραγόντων που στοχεύουν την αλδοστερόνη –και πιο συγκεκριμένα των ASIs– στη διαχείριση του υπολειπόμενου καρδιοεμφρικού κινδύνου στη ΧΝΝ.



Σχήμα 2. Επιδράσεις της αλδοστερόνης μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MR) στα κύρια κύτταρα του άπω νεφρώνα. Οι MR έχουν παρόμοια συγγένεια για την αλδοστερόνη και την κορτιζόλη. Ωστόσο, στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, το ένζυμο 11-βήτα-υδροξυστεροειδική-δεϋδρογενάση τύπου 2 (11β-HSD2) μετατρέπει την κορτιζόλη σε ανενεργό κορτιζόνη, επιτρέποντας στην αλδοστερόνη να δρά ως ο κύριος συνδέτης του MR, παρά τις πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης συστηματικά. Η αλδοστερόνη διαχέεται ελεύθερα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και συνδέεται στη θέση πρόσδεσης του MR. Το σύμπλοκο MR-αλδοστερόνης μεταναστεύει στον πυρήνα του κυττάρου και οδηγεί σε επιστράτευση ρυθμιστικών μορίων (διεγερτικών ή κατασταλτικών). Αυτό ενισχύει τη σύνθεση επιθηλιακών διαύλων νατρίου (ENaC) στην κορυφαία μεμβράνη και Na^+/K^+ -ATPase στη βασικοπλάγια μεμβράνη, προωθώντας την επαναρρόφιση νατρίου και την έκκριση καλίου. Αυτή η κλασική γενωμική απόκριση συμβαίνει τυπικά 30-60 λεπτά μετά την έκκριση ή χορήγηση αλδοστερόνης (άδεια από Alexandrou et al.²²).

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η αλδοστερόνη αποτελεί μια στεροειδή ορμόνη που παράγεται και εκκρίνεται από τη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Η παραγωγή της ρυθμίζεται κυρίως από το ΣΡΑΑ, με επιπρόσθετη ρύθμιση από τα επίπεδα καλίου και την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH)¹⁷. Η χοληστερόλη λειτουργεί ως πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση της αλδοστερόνης μέσω μιας σειράς ενζυμικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν ένζυμα του κυτοχρώματος P450, μεταξύ αυτών και τη συνθάση της αλδοστερόνης (CYP11B2)¹⁸. Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση αλδοστερόνης είναι η αγγειοτενσίνη II, η οποία παράγεται ως απόκριση σε απώλεια όγκου και νατρίου, μείωση της αιμάτωσης των νεφρών και ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)¹⁸. Η αγγειοτενσίνη II δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς (AT1R) στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης, ενεργοποιώντας ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια που ενισχύουν τη δράση της CYP11B2¹⁸.

Τα αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα καλίου επίσης διεγείρουν άμεσα την παραγωγή αλδοστερόνης, προκαλώντας εκπόλωση της μεμβράνης των κυττάρων της σπειροειδούς ζώνης. Επιπλέον, η ACTH μπορεί παροδικά να ενισχύσει τη σύνθεση αλδοστερόνης, αν και ο ρόλος της είναι ήσσονος σημασίας σε σύγκριση με την αγγειοτενσίνη II και το κάλιο¹⁸.

Η αλδοστερόνη παίζει κρίσιμο ρόλο στην ισορροπία υγρών, τη ρύθμιση της ΑΠ και την ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών¹⁹. Επιπλέον, συμμετέχει και στην επιδιόρθωση των ιστών, λειτουργώντας ως συνδέτης του πυρηνικού υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor, MR) σε διάφορους ιστούς (π.χ. καρδιά, νεφροί, ινοβλάστες), οδηγώντας σε φλεγμονή και ίνωση^{20, 21}. Οι MR εκφράζονται τόσο σε επιθηλιακά όσο και σε μη επιθηλιακά κύτταρα και δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες γονιδίων, που ρυθμίζουν κυτταρικές διεργασίες¹⁹. Στα επιθηλιακά κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (Σχήμα 2), η αλδοστερόνη ασκεί τις κλασικές της δράσεις, δηλαδή κατακράτηση νατρίου και

αποβολή καλίου και κατιόντων υδρογόνου, μέσω μεταγραφής γονιδίων διαύλων, όπως ο επιθηλιακός διάυλος νατρίου (epithelial sodium channel, ENaC), ο ανταλλάκτης $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ και διάυλοι καλίου (Renal Outer Medullary Potassium, ROMK)²². Επιπλέον, η ενεργοποίηση του MR σε μη επιθηλιακά κύτταρα –όπως τα κύτταρα του μυοκαρδίου, τα λεία μυϊκά κύτταρα, οι ινοβλάστες και τα μακροφάγα στην καρδιά, καθώς και τα μονοκύτταρα και τα μεσαγγειακά κύτταρα– επάγει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση ιστών, αλλά μπορεί επίσης να προάγει τη φλεγμονή και την ίνωση^{11,19,22}. Παρόμοιες δράσεις έχουν παρατηρηθεί και σε επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών, όπως τα ποδοκύτταρα και τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα^{11,19,22}.

Ως μέλος της οικογένειας των στεροειδών ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων, η αλδοστερόνη παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με τα γλυκοκορτικοειδή, όπως η κορτιζόλη. Και οι δύο ορμόνες αλληλεπιδρούν με τους MR και τους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς (glucocorticoid receptors, GR), οι οποίοι συχνά συνεκφράζονται στους ίδιους ιστούς²¹. Αν και η κορτιζόλη είναι ο μοναδικός συνδότης των GR, τόσο η κορτιζόλη όσο και η αλδοστερόνη έχουν υψηλή συγγένεια πρόσδεσης για τους MR. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις κορτιζόλης σε πολλούς ιστούς είναι πολύ υψηλότερες από αυτές της αλδοστερόνης^{20,21}. Ωστόσο, στα επιθηλιακά κύτταρα του άνω εσπειραμένου σωληναρίου, εκφράζεται σε αφθονία το ένζυμο 11-β-υδροξυστεροειδική-δεϋδρογενάση τύπου 2 (11βHSD2), το οποίο μετατρέπει την κορτιζόλη στην ανενεργή κορτιζόνη, καθιστώντας έτσι την αλδοστερόνη τον κύριο συνδότη των MR στα κύτταρα αυτά^{23,24}. Αντίθετα, σε άλλα κύτταρα, όπως τα ποδοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα μυοκαρδιακά κύτταρα, τα επίπεδα της 11βHSD2 είναι ελάχιστα ή ανύπαρκτα, με αποτέλεσμα η κορτιζόλη να επικρατεί ως ο κύριος συνδότης των MR^{23,24}.

ΓΕΝΩΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΓΕΝΩΜΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Η αλδοστερόνη δρα μέσω γενωμικών και μη γενωμικών οδών. Το κλασικό μοντέλο δράσης της αλδοστερόνης ακολουθεί τη γενωμική οδό, δηλαδή μετά τη διάχυσή της μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, η αλδοστερόνη συνδέεται με τον MR στο κυτταρόπλασμα και το σύμπλοκο αλδοστερόνης-MR μετακινείται στον πυρήνα, όπου ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων^{25,26}. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση και δραστηριότητα του ENaC στα επιθηλιακά κύτταρα του άνω εσπειρα-

μένου σωληναρίου, καθώς και στην παρωτίδα και το παχύ έντερο, με αποτέλεσμα την επαναρρόφηση νατρίου²⁷. Η δράση αυτή της αλδοστερόνης μέσω των MR ολοκληρώνεται σε 30-60 λεπτά μετά την έκκριση ή τη χορήγηση της ορμόνης^{25,28}.

Ωστόσο, η αλδοστερόνη έχει και μη γενωμικές δράσεις, οι οποίες είναι ταχείες δράσεις και δεν μπορούν να εξηγηθούν από την παραδοσιακή γενωμική οδό ούτε να ανασταλούν από κλασικούς αναστολείς μεταγραφής γονιδίων όπως η ακτινομυκίνη D ή οι στεροειδικοί MRAs²⁹. Οι δράσεις αυτές, οι οποίες θεωρείται ότι διαμεσολαβούνται επίσης από τους MR, στους νεφρούς περιλαμβάνουν ταχείες αλλαγές στο ενδοκυττάριο pH και την αγωγιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης για ιόντα υδρογόνου και κάλιο, πιθανόν διαμεσολαβούμενες μέσω του αντιμεταφορέα Na^+/H^+ ²⁹. Στην καρδιά, οι μη γενωμικές δράσεις σχετίζονται με ενίσχυση της δραστηριότητας του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ και της $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ ²⁹. Αντίστοιχα, η *in vitro* χορήγηση αλδοστερόνης σε λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων προκαλεί σημαντική αύξηση του ενδοκυττάρου pH μέσα σε λεπτά – μια δράση που αναστέλλεται από έναν πειραματικό αναστολέα ανοιχτού δακτυλίου, αλλά όχι από τον κλασικό στεροειδικό αναστολέα κλειστού δακτυλίου, σπιρονολακτόνη²⁹. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι ο κλασικός MR μπορεί να ευθύνεται και για τις μη γενωμικές δράσεις της αλδοστερόνης.

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΔΙΑΦΥΓΗΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Σε περίπου 10% έως 53% των ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ACEi/ARB, τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα αυξάνονται εκ νέου 6-12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ένα φαινόμενο γνωστό ως «διαφυγή αλδοστερόνης» (aldosterone breakthrough). Αυτή η επανεμφάνιση της έκκρισης αλδοστερόνης μπορεί να συμβάλλει στη συνεχιζόμενη προφλεγμονώδη και προϊνωτική δραστηριότητα σε μη επιθηλιακούς ιστούς, παρά την αναστολή του ΣΡΑ^{19,30,31}. Νέα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αλδοστερόνη, πέραν των κλασικών της ενεργειών σε επιθηλιακά κύτταρα, ασκεί επιπρόσθετες επιβλαβείς δράσεις, ιδιαίτερα στα αγγεία, τους νεφρούς και την καρδιά. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι η διαφυγή αλδοστερόνης μπορεί να αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την πρόοδο της νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με αποκλειστές του ΣΡΑ^{24,32}.

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΗΝ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ

Στεροειδικοί και μη στεροειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών

Οι πρώτοι MRAs που αναπτύχθηκαν ήταν στεροειδικοί και χρησιμοποιούνται εδώ και περισσότερα από 50 χρόνια. Σε αυτούς, συμπεριλαμβάνονται η μη εκλεκτική σπιρονολακτόνη, ο μεταβολίτης της, κανρενόνη, και η εκλεκτική επλερενόνη. Είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της ΑΠ και στη μείωση του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου³³. Η σπιρονολακτόνη (ή η επλερενόνη, εάν η πρώτη δεν είναι ανεκτή) χρησιμοποιείται εδώ και καιρό για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, ενώ οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη σπιρονολακτόνη ως το πιο αποτελεσματικό φάρμακο 4ης γραμμής στη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης⁶. Τόσο η σπιρονολακτόνη όσο και η επλερενόνη αποτελούν σύσταση Κατηγορίας I, Επιπέδου A για τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)³⁴. Σε ό,τι αφορά τη νεφροπροστασία, πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι στεροειδικοί MRAs μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα πρωτεϊνουρίας και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΝΝ σε ασθενείς με διαβητική ή μη νεφρική νόσο^{22, 35}. Ωστόσο, η χρήση τους μπορεί να περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες – κυρίως τις ορμονικές επιδράσεις και την υπερκαλιαιμία, ιδίως σε ασθενείς με ΧΝΝ^{22, 35}.

Για να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί και να βελτιωθεί το προφίλ οφέλους-κινδύνου, έχουν αναπτυχθεί την τελευταία δεκαετία μη στεροειδικοί MRAs, όπως η φινερενόνη, η εσαξερενόνη και η οσεδουρενόνη¹¹. Η φινερενόνη είναι ο καλύτερα μελετημένος και ευρύτερα διαθέσιμος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας³⁶. Σε σύγκριση με τους στεροειδικούς MRAs, η φινερενόνη παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και ισχύ για τον MR, δρα ως «παθητικός» ανταγωνιστής, δεν διεισδύει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και δεν σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τις ορμόνες του φύλου²⁰. Αξιοσημείωτο είναι ότι, ενώ οι στεροειδικοί MRAs συσσωρεύονται κυρίως στους νεφρούς, η φινερενόνη κατανέμεται ομοιόμορφα σε καρδιά και νεφρούς. Αυτό το φαρμακοκινητικό προφίλ ενδέχεται να προσφέρει πιο ευνοϊκή ισορροπία ηλεκτρολυτών και μειωμένο κίνδυνο κατακράτησης καλίου³⁷. Τα τελευταία χρόνια, οι μελέτες FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD έδειξαν ότι

η προσθήκη της φινερενόνης στη βέλτιστη καθιερωμένη αγωγή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για τα καρδιαγγειακά και νεφρικά τελικά σημεία σε ασθενείς με ΣΔτ2 και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ^{7, 8}. Και στις δύο μελέτες αναφέρθηκε αρχική μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR), ακολουθούμενη από βραδύτερο ρυθμό μείωσης στη συνέχεια, και μείωση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (urinary albumin to creatinine ratio, UACR) κατά 40%^{7, 8}. Οι αντιυπερτασικές δράσεις της φινερενόνης σε αυτές τις μεγάλες κλινικές δοκιμές ήταν μέτριες (περίπου 2-4 mmHg), συγκριτικά με τις επιδράσεις των στεροειδικών MRAs. Ωστόσο, μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ παρατηρήθηκε σε post-hoc ανάλυση υποομάδας ασθενών με ΧΝΝ και ανθεκτική υπέρταση, όπου η φινερενόνη οδήγησε σε μείωση της 24ωρης συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) κατά 7 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο³⁸.

Αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης

Οι ASIs βρίσκονται υπό ανάπτυξη για πάνω από μία δεκαετία, με στόχο τη μείωση των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης τόσο στο πλάσμα όσο και στους ιστούς, μειώνοντας έτσι τις εξαρτώμενες και μη εξαρτώμενες από τον MR δράσεις στα διάφορα όργανα-στόχους³⁹. Ωστόσο, η εξέλιξή τους έχει αντιμετωπίσει σημαντικές προκλήσεις. Ένα βασικό εμπόδιο είναι η υψηλή δομική ομοιότητα (>90%) μεταξύ του ενζύμου-στόχου, της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2), και της 11β-υδροξυλάσης (CYP11B1), η οποία είναι απαραίτητη για το τελικό στάδιο της βιοσύνθεσης της κορτιζόλης³⁹. Αυτή η ομοιότητα έχει οδηγήσει σε ανεπιθύμητη αναστολή της CYP11B1 από ASI πρώτης γενιάς, προκαλώντας διαταραχή στη σύνθεση κορτιζόλης και κλινικά σημαντική επινεφριδική ανεπάρκεια^{39, 40}. Επιπλέον, προκλήθηκε συσσώρευση πρόδρομων αλδοκορτικοειδών, όπως η 11-δεοξυκορτικοστερόνη, αντικρούοντας τις αναμενόμενες αντιυπερτασικές επιδράσεις των φαρμάκων αυτών. Πιο πρόσφατα, ωστόσο, η ανάπτυξη ASI νέας γενιάς με βελτιωμένη εκλεκτικότητα για την CYP11B2, όπως το baxdrostat, το lorundrostat και το vica-drostat, έχει αποφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε πρώιμες φάσεις κλινικών μελετών⁴¹⁻⁴³.

Κλινικές μελέτες με αναστολείς συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Υπάρχουν λίγες μελέτες που αξιολόγησαν τις φαρ-

μακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε μία ανοικτή μελέτη φάσης 1, με παράλληλες ομάδες, σε ασθενείς με διαφορετικό βαθμό νεφρικής λειτουργίας ($eGFR \geq 60$ mL/min, $eGFR$ 15-59 mL/min ή ΧΝΝ τελικού σταδίου με $eGFR < 15$ mL/min), η χορήγηση μίας δόσης 10 mg baxdrostat οδήγησε σε παρόμοιες καμπύλες χρόνου-συγκέντρωσης στο πλάσμα και φαρμακοκινητικές παραμέτρους στα ούρα και στις τρεις ομάδες, υποδηλώνοντας ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ΧΝΝ λόγω φαρμακοκινητικών διαφορών⁴⁴. Σε άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 1-2, 58 ασθενείς με ΣΔ και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ ($eGFR$ 20-75 mL/min/1,73 m² και UACR 200-3.500 mg/g) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 6:1 να λάβουν από του στόματος μία φορά ημερησίως είτε BI 690517 (vicadrostat) σε δόσεις 3, 10 ή 40 mg, είτε επλερενόνη 25-50 mg, είτε εικονικό φάρμακο, για 28 ημέρες. Το vicadrostat ήταν γενικά καλά ανεκτό (13,8% εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο), μείωσε σημαντικά τα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα (καταστολή σε όλες τις δόσεις vicadrostat, αλλά όχι επλερενόνης ή εικονικού φαρμάκου) και μείωσε την πρωτεϊνουρία (μεταβολή UACR $\geq 20\%$ παρατηρήθηκε στο 61,1%, 53,8% και 80,0% με 3, 10 και 40 mg vicadrostat, αντίστοιχα, έναντι 37,5% με το εικονικό φάρμακο)⁴⁵.

Μέχρι σήμερα, μόνο μία τυχαιοποιημένη, μελέτη φάσης 2 έχει διεξαχθεί με ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ⁴⁶. Στην πολυκεντρική αυτή μελέτη, συμμετείχαν 586 ασθενείς με ΧΝΝ και πρωτεϊνουρία ($eGFR$ 30-90 mL/min/1,73 m² και UACR 200-5.000 mg/g), που λάμβαναν μέγιστες ανεκτές δόσεις αναστολέων του ΣΡΑ και είχαν κάλιο ορού $< 4,8$ mmol/L. Ασθενείς με ένδειξη για θεραπεία με MRAs αποκλείστηκαν. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, οι συμμετέχοντες αρχικά τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε μια φάση χορήγησης εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου 8 εβδομάδων. Στη συνέχεια, τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1:1) για 14 εβδομάδες σε θεραπεία με vicadrostat μία φορά ημερησίως σε δόσεις 3, 10 ή 20 mg, ή με εικονικό φάρμακο. Οι συμμετέχοντες, οι ερευνητές και το συντονιστικό κέντρο ήταν τυφλοί ως προς την τυχαιοποιημένη αγωγή. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του UACR από τη δεύτερη τυχαιοποίηση μέχρι το τέλος της θεραπείας. Ο μέσος $eGFR$ ήταν 51,9 mL/min/1,73 m² και η διάμεση τιμή UACR ήταν 426 mg/g. Η μονοθεραπεία με vicadrostat μείωσε σημαντικά το UACR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και η μείωση

ήταν δοσοεξαρτώμενη [3% (95% CI -19 έως 17) με εικονικό φάρμακο, -22% (-36 έως -7) με vicadrostat 3 mg, -39% (-50 έως -26) με vicadrostat 10 mg, -37% (-49 έως -22) με vicadrostat 20 mg]. Η προσθήκη vicadrostat στην εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις του UACR, υποδεικνύοντας συμπληρωματικούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων οι ASIs και οι SGLT2i ελαττώνουν τον νεφρικό κίνδυνο. Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε στο 10%, 15% και 20% των ομάδων με 3 mg, 10 mg και 20 mg vicadrostat, αντίστοιχα, και στο 6% όσων έλαμβαναν εικονικό φάρμακο (με ή χωρίς εμπαγλιφλοζίνη). Ωστόσο, το 86% των περιστατικών υπερκαλιαιμίας δεν χρειάστηκε παρέμβαση. Επινεφριδική ανεπάρκεια αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ειδικού ενδιαφέροντος στο 2% των ασθενών που έλαβαν vicadrostat έναντι 1% μεταξύ όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν καταγράφηκαν θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης⁴⁶.

Κλινικές μελέτες με αναστολείς συνθάσης της αλδοστερόνης σε άλλους πληθυσμούς

Μέχρι σήμερα, οι μοναδικές μελέτες φάσης 2 που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς εκτός ΧΝΝ αφορούν ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, μελέτη BrigHTN⁴⁷ αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του baxdrostat σε 248 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν baxdrostat σε δόσεις 0,5 mg, 1 mg ή 2 mg ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ τη 12η εβδομάδα από την αρχική τιμή. Το baxdrostat οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της ΣΑΠ (-12,1 mmHg, -17,5 mmHg και -20,3 mmHg με δόσεις 0,5 mg, 1 mg και 2 mg, αντίστοιχα, έναντι -9,4 mmHg με το εικονικό φάρμακο). Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές για τις δόσεις 1 mg (-8,1 mmHg, $P = 0,003$) και 2 mg (-11,0 mmHg, $P < 0,001$) έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το baxdrostat ήταν καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή επινεφριδική ανεπάρκεια. Παροδική υπερκαλιαιμία $\geq 6,0$ mmol/L εμφανίστηκε σε 2 περιπτώσεις και υποχώρησε μετά από προσωρινή διακοπή⁴⁷. Στην παρόμοια μελέτη HALO⁴⁸, 249 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε παρόμοια σχήματα baxdrostat⁴⁸. Αν και παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις ΣΑΠ με όλες τις δόσεις (-17,0 mmHg, -16,0 mmHg και -19,8 mmHg με δόσεις 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, αντίστοιχα), η απροσδόκητα μεγάλη μείωση με το εικονικό φάρμακο

(-16,6 mmHg) εμπόδισε την εμφάνιση στατιστικά σημαντικής διαφοράς. Post-hoc αναλύσεις υποστήριξαν ότι η κακή συμμόρφωση των ασθενών μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα, καθώς διαπιστώθηκαν αποκλίσεις μεταξύ των μετρούμενων δισκίων και των επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα σε ορισμένα κέντρα. Ωστόσο, το baxdrostat παρέμεινε καλά ανεκτό, με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες⁴⁸. Τέλος, στη μελέτη Target-HTN, 167 ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κατεσταλμένη δραστηριότητα ρενίνης (plasma renin activity, PRA $\leq 1,0$ ng/mL/h) και αυξημένη αλδοστερόνη ($\geq 1,0$ ng/dL), τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή lorundrostat σε 5 διαφορετικές δόσεις⁴⁹. Οι δόσεις 50 mg και 100 mg ημερησίως μείωσαν τη ΣΑΠ κατά 9,6 mmHg και 7,8 mmHg, αντίστοιχα, μετά από 8 εβδομάδες. Σε δεύτερη υποομάδα 37 ασθενών με μη κατεσταλμένη PRA ($>1,0$ ng/mL/h), η μείωση της ΣΑΠ με 100 mg lorundrostat ήταν ακόμη μεγαλύτερη (-11,4 mmHg έναντι εικονικού φαρμάκου). Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό, με 6 περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας $\geq 6,0$ mmol/L, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν μόνο με προσαρμογή της δόσης. Δεν καταγράφηκαν περιστατικά επινεφριδικής ανεπάρκειας⁴⁹.

Κύριες μελέτες με αναστολές συνθάσης της αλδοστερόνης με νεφρολογικό ενδιαφέρον

Υπάρχουν αρκετές τρέχουσες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η μελέτη EASi-Kidney θα τυχαιοποιήσει περίπου 11.000 άτομα με ΧΝΝ, με ή χωρίς ΣΔτ2, σε θεραπεία με viciadrostat έναντι εικονικού φαρμάκου, και θα εξετάσει εάν ο συνδυασμός viciadrostat και εμπαγλιφλοζίνης μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ και της εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη⁵⁰. Επιπλέον, δύο ακόμα τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 (NCT06268873, NCT06742723) διεξάγονται σε ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση. Οι μελέτες αυτές εξετάζουν την επίδραση των ASIs στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου και τις καρδιαγγειακές εκβάσεις. Τέλος, υπάρχουν και τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν τη χρήση του baxdrostat στην ανθεκτική υπέρταση (NCT06344104, NCT06168409). Αυτές οι μελέτες αναμένεται να καθορίσουν τον θεραπευτικό ρόλο των ASIs τόσο στη νεφρική όσο και την καρδιαγγειακή προστασία, και πιθανώς να οδηγήσουν στην ενσωμάτωσή τους στις μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές για τη ΧΝΝ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την πρόοδο στη διαχείριση της ΧΝΝ, υπάρχει σημαντικός υπολειπόμενος καρδιονεφρικός κίνδυνος για τους ασθενείς που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπεία (η οποία πλέον περιλαμβάνει ACEi/ARB και SGLT2i ως θεραπείες πρώτης γραμμής). Η αλδοστερόνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, τόσο στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών, όσο και στην πρόκληση φλεγμονής και ίνωσης στους νεφρούς, την καρδιά και τα αγγεία. Το φαινόμενο της διαφυγής της αλδοστερόνης κατά τη θεραπεία με ACEi/ARB πιθανώς συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συμπληρωματικές θεραπευτικές επιλογές. Οι μη στεροειδικοί MRAs, ειδικά η φινερενόνη, έχουν δείξει ευνοϊκές νεφροπροστατευτικές και καρδιοπροστατευτικές δράσεις σε ασθενείς με ΣΔ και πρωτεϊνουρία. Ωστόσο, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (όπως εκείνοι χωρίς ΣΔ ή με μετρίως αυξημένη ή φυσιολογική λευκωματινουρία) εξακολουθεί να εμφανίζει αυξημένο υπολειπόμενο κίνδυνο. Σε αυτό το πλαίσιο, οι ASIs προσφέρουν μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την αναστολή της αλδοστερόνης, με πρώιμες κλινικές μελέτες να αναφέρουν αποτελεσματικότητα και καλή ανεκτικότητα τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς. Οι εν εξελίξει μελέτες φάσης 3 αναμένεται να αποσαφηνίσουν περαιτέρω τον ρόλο τους στην καθημερινή νεφρολογική πρακτική και πιθανώς να συμβάλουν στον επαναπροσδιορισμό του θεραπευτικού πλάνου για τη ΧΝΝ στο μέλλον.

SUMMARY

F. Iatridi, S. Manti, M.P. Theodorakopoulou, P. Sarafidis
Aldosterone synthase inhibition in patients with chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2025; 34: 211-219.

Chronic kidney disease (CKD) remains a major contributor to cardiovascular morbidity and progression to kidney failure, even with established therapies such as renin-angiotensin system inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i). Persistent activation of the aldosterone pathway has been implicated in the residual cardiorenal risk observed in these patients. Although traditional steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are effective, their clinical use is often constrained by hormonal adverse events and the risk of hyperkalemia. Non-steroidal MRAs, particularly finerenone, have demonstrated clinical benefits in patients with albuminuric diabetic kidney disease (DKD), suggesting that broader inhibition of the aldosterone pathway may be beneficial in CKD. Finerenone is a selective non-steroidal MRA with proven

cardiovascular and renal advantages in DKD, despite limited effects on blood pressure (BP). However, its utility in non-diabetic CKD patients and those with lower albuminuria levels remains unclear. Recently, aldosterone synthase inhibitors (ASIs) have emerged as a novel approach, directly targeting aldosterone production. Early clinical trials in both diabetic and non-diabetic CKD populations indicate reductions in albuminuria and BP, along with a favorable safety profile. Ongoing phase 3 trials will determine the potential of ASIs to complement existing therapies and address residual risk in CKD.

Key-words: chronic kidney disease, aldosterone, aldosterone synthase inhibitors, albuminuria, cardiovascular risk

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2019; 34: 1803-5.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet Lond Engl* 2018; 392(10159): 2052-90.
- Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R; ERA Council. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *Clin Kidney J* 2023; 16: 403-7.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
- Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int* 2014; 85: 536-46.
- 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 (ISH). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-63.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-29.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-27.
- Sarafidis P, Iatridi F, Ferro C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clin Kidney J* 2023; 16(11): 1885-907.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022; 102(5): 974-89.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105: S117-S314.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2204-13.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369(20): 1892-903.
- Nardone M, Yau K, Kugathasan L, et al. Upcoming drug targets for kidney protective effects in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2025; 40: i47-i58.
- Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8-20.
- Johnston JG, Welch AK, Cain BD, et al. Aldosterone: Renal Action and Physiological Effects. *Compr Physiol* 2023; 13(2): 4409-91. doi: 10.1002/cphy.c190043.
- Sarafidis PA, Memmos E, Alexandrou M-E, Papagianni A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des* 2018; 24(46): 5528-36.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42(2): 152-61.
- Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* 2014; 4(3): 965-94.
- Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial* 2022; 2(2): 163-82.
- Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019; 96(2): 302-19.
- Young MJ, Kanki M, Fuller PJ, Yang J. Identifying new cellular mechanisms of mineralocorticoid receptor activation in the heart. *J Hum Hypertens* 2021; 35(2): 124-30.
- Yang J, Chang CY, Safi R, et al. Identification of ligand-selective peptide antagonists of the mineralocorticoid receptor using phage display. *Mol Endocrinol* 2011; 25(1): 32-43.
- Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, et al. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 2007; 5: e012.

27. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005; 186(1): 1-20.
28. Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. *Heart Fail Rev* 2017; 22(1): 65-89.
29. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005; 26(3): 313-21.
30. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(9): 486-92.
31. Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13(1): 217-9.
32. Shrestha A, Che RC, Zhang AH. Role of Aldosterone in Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1165: 325-46.
33. Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Kanbay M, Sarafidis PA. Mineralocorticoid receptor antagonists for cardioprotection in chronic kidney disease: a step into the future. *J Hum Hypertens* 2022; 36(8): 695-704.
34. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(1): 4-131.
35. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019; 37(12): 2307-24.
36. Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18(5): 602-12.
37. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64(1): 69-78.
38. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2022; 16(2): 293-302.
39. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 36-43.
40. Amar L, Azizi M, Menard J, et al. Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010; 56(5): 831-8.
41. Azizi M, Riancho J, Amar L. Aldosterone Synthase Inhibitors: A Revival for Treatment of Renal and Cardiovascular Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(3): e557-e65.
42. Helmecki W, Hundemer GL. Targeting aldosterone to improve cardiorenal outcomes: from nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists to aldosterone synthase inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2025; 34(3): 241-6.
43. Marzano L, Merlo M, Martinelli N, et al. Efficacy and Safety of Aldosterone Synthase Inhibitors for Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review. *Hypertens* 2025; 82(4): e47-e56.
44. Freeman MW, Halvorsen YD, Bond M, et al. Results from a Phase 1 Study Assessing the Pharmacokinetics of the Aldosterone Synthase Inhibitor Baxdrostat in Participants with Varying Degrees of Renal Function. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2024; 13(4): 410-8.
45. Bornstein SR, de Zeeuw D, Heerspink HJL, et al. Aldosterone synthase inhibitor (BI 690517) therapy for people with diabetes and albuminuric chronic kidney disease: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase I trial. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(6): 2128-38.
46. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2024; 403(10424): 379-90.
47. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388(5): 395-405.
48. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2025; 393(14): 1363-74.
49. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(12): 1140-50.
50. Judge PK, Tuttle KR, Staplin N, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes in chronic kidney disease with the aldosterone synthase inhibitor vicadrostat (BI 690517): a rationale for the EASi-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2024; 40(6): 1175-86.



* Δυναμική Ανάλυση Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis): Η νέα μέθοδος εκτίμησης της ενδοθηλιοεξαρτώμε- νης μικροαγγειακής δυσλειτουργίας του αμφιβληστροειδούς και ο ρό- λος της σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

**Σ. Ουζούνη¹
Ν. Ευαγγελίδης¹
Ε. Ζτρίβα¹
Β. Γκόλιας²**

**Μ. Ανδρόνογλου¹
Χ. Σαββόπουλος¹
Α. Τριανταφύλλου¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις της μικροκυκλοφορίας παρατηρούνται σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και έχουν συσχετιστεί με παρουσία βλαβών σε όργανα-στόχους και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνησιμότητα. Μία από τις πιο εύκολες και καλά μελετημένες μικροαγγειακές κοίτες του ανθρώπινου οργανισμού αποτελούν τα μικρά αγγεία του βυθού του οφθαλμού. Η μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς –όπως αξιολογείται με τις κλασικές μεθόδους στατικής ανάλυσης των αγγείων του βυθού– είναι καλά τεκμηριωμένο ότι επηρεάζεται σε πολλές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) και της δυσλιπιδαιμίας. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί νεότερες μέθοδοι αξιολόγησης της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, με τη δυναμική ανάλυση των αγγείων (Dynamic Vessel Analysis, DVA) να κατέχει την πρωτεύουσα θέση. Η DVA είναι μία μη επεμβατική, καινοτόμος τεχνική ανάλυσης της οφθαλμικής μικροαγγειακής λειτουργίας σε αθητικό χρόνο. Πρόκειται για ένα σύστημα που περιλαμβάνει μία κάμερα βυθού, με ενσωματωμένο σύστημα διέγερσης με «φλας» φωτός, που μπορεί να απεικονίζει ψηφιακά και να καταγράφει στον χρόνο τις μεταβολές της διαμέτρου των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς, παρέχοντας πληροφορίες για την ενδοθηλιακή μικροαγγειακή λειτουργία. Η εφαρμογή της μεθόδου σε ασθενείς με ΑΥ έχει δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν διαταραγμένες λειτουργικές αγγειακές αποκρίσεις. Ακόμη, η DVA έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΣΔ, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία, όπου επίσης παρατηρούνται ελαττωμένες μικροαγγειακές αποκρίσεις σε σύγκριση με τους υγιείς. Οι λίγες μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, δείχνουν επίσης συσχέτιση της και με άλλους δείκτες ενδοθηλιακής και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και κάποιες προοπτικές μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων που αναδεικνύουν την DVA και ως προγνωστικό εργαλείο για μείζονα καρδιαγγειακά

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Κέντρο Υπέρτασης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Γενικής Ιατρικής και Έρευνας Υψηλών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Αρετή Τριανταφύλλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Αρτηριακής Υπέρτασης • Στ. Κυριακίδου 1, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ. 54636, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 6977079500 • E-mail: artriant@auth.gr

συμβάματα σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Αποτελεί, επομένως, μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο εκτίμησης της οφθαλμικής μικροαγγειακής λειτουργίας, ενώ φαίνεται ότι πιθανώς θα μπορούσε να συμβάλει στην διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο της μεθόδου DVA σε ασθενείς με ΑΥ και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, δυναμική ανάλυση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, οφθαλμός, αμφιβληστροειδική μικροκυκλοφορία, καρδιαγγειακή νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκοσμίως, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η δυσλιπιδαιμία, καθώς και η παχυσαρκία αποτελούν τους πιο καλά τεκμηριωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου². Υπάρχουν ολοένα αυξανόμενα στοιχεία ότι η δυσλειτουργία του ενδοθελίου παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων³. Σε ασθενείς με τα παραπάνω νοσήματα έχει διαπιστωθεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές των μικρών τους αγγείων⁴⁻⁶. Τα τελευταία χρόνια, η μελέτη των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και στην επαναδιαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁷⁻¹⁰. Οι μικροαγγειακές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στα διάφορα όργανα σε ασθενείς με ΑΥ συσχετίζονται με την παρουσία βλαβών οργάνων-στόχων (target organ damage, TOD)^{11,12}, με αλλοιώσεις τόσο στις μεγάλες αρτηρίες¹³⁻¹⁶ όσο και σε μικροαγγειακές κοίτες¹⁷⁻¹⁹, καθώς και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνησιμότητα^{20,21}.

Μία από τις πιο καλά μελετημένες μικροαγγειακές κοίτες του ανθρώπινου οργανισμού αποτελούν τα μικρά αγγεία του βυθού του οφθαλμού. Η απεικόνιση των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον στον τομέα της καρδιαγγειακής έρευνας, κυρίως λόγω της μοναδικής δυνατότητας της άμεσης και μη επεμβατικής παρατήρησής τους, η οποία παρουσιάζει υψηλή δομική και λειτουργική ομοιότητα με άλλα συστήματα, όπως το μυοκάρδιο και κυρίως ο εγκέφαλος²². Οι δομικές αλλοιώσεις των αγγείων του αμφιβληστροειδούς έχει διαπιστωθεί, σύμφωνα με πολλές επιδημιολογικές μελέτες, ότι συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης αθηροσκληρωτικού καρδιαγγειακού συμβάματος, ΑΥ και ΣΔ, τόσο σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο όσο και σε υγιείς^{23,24}.

Για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, στους υπερτασικούς ασθενείς, έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί ποικίλες μέθοδοι, που παρέχουν πληροφορίες τόσο για τη μορφολογία (στατικές), όσο και τη λειτουργική της κατάσταση (μέθοδοι εκτίμησης μικροαγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας). Μία από τις πλέον καθιερωμένες μεθόδους αξιολόγησης των δομικών αλλοιώσεων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς είναι η φωτογράφιση του βυθού, με ειδική κάμερα (fundus camera). Τα κύρια πλεονεκτήματα των καμερών βυθού είναι ότι είναι σχετικά εύχρηστες και οικονομικές (κάποιες μπορούν να συνδεθούν απευθείας με smartphone), δεν απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι αναγκαία η μυδρίαση²⁵. Ακόμη, με ειδικά λογισμικά μπορούν να υπολογιστούν οι διάμετροι των αγγείων του βυθού από τις εικόνες που ελήφθησαν^{26,27}. Χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης των διαμέτρων των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς με ειδικό λογισμικό, έχει φανεί ότι οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι παρούσες πολύ πρόωμα ακόμα και σε άτομα με νεοδιαγνωσμένη ΑΥ, συγκεκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) και υπέρταση λευκής μπλούζας (ΥΛΜ)^{16,19,27,28}.

Η οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography, OCT) και η αγγειογραφία με οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography angiography, OCT-A) αποτελούν επίσης δύο από τις σύγχρονες μεθόδους μελέτης του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με ΑΥ^{29,30}. Η OCT είναι μια μη επεμβατική τεχνική που απεικονίζει εγκάρσια τη δομή του αμφιβληστροειδούς και παρέχει πληροφορίες για αλλοιώσεις στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, των γαγγλιακών κυττάρων και του οπτικού νεύρου²⁹. Η OCT-A επιτρέπει, επιπλέον, την ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση του αγγειακού δικτύου (ακόμη και σε βαθύτερα αγγειακά στρώματα) του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς^{30,31}. Κύρια μειονεκτήματα της OCT-A είναι τα σφάλματα απεικόνισης και το υψηλό κόστος³⁰. Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν την προσαρμοστική οπτική

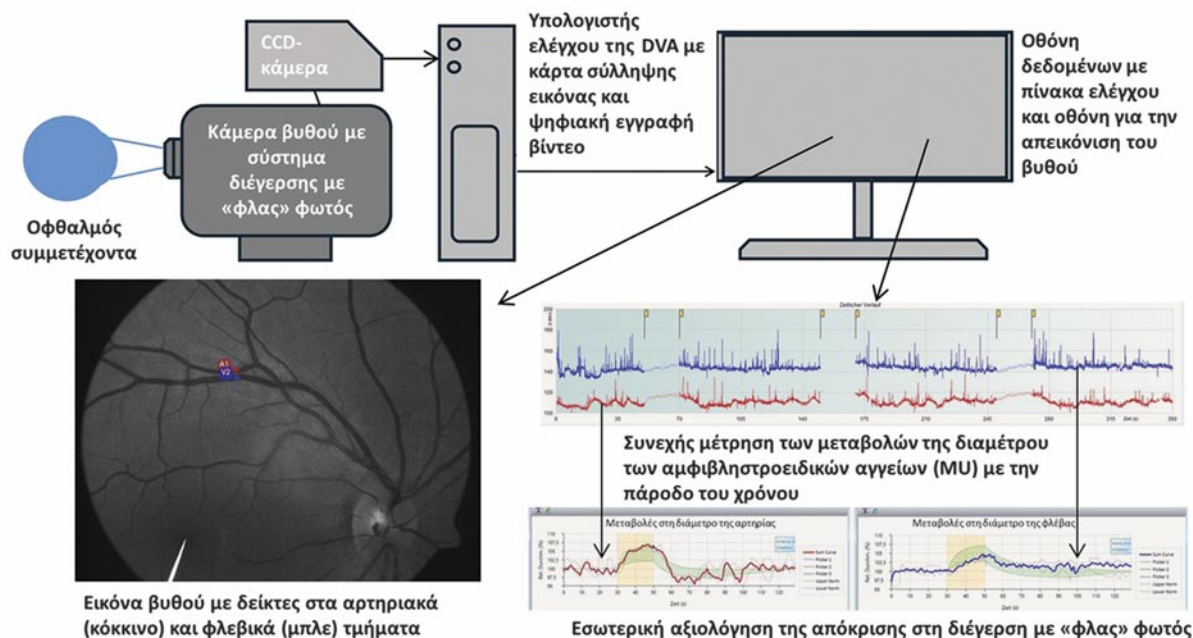
(adaptive optics, AO) και τη ροομετρία με laser doppler (laser doppler flowmetry, LDF), οι οποίες λειτουργούν ως μέθοδοι απεικόνισης του τοιχώματος των αγγείων²⁵. Το κύριο μειονέκτημα των AO είναι ότι περιορίζουν την εκτίμηση σε ένα μικρό τμήμα των αγγείων και χαρακτηρίζονται από υψηλό κόστος³², ενώ η LDF χρησιμοποιείται αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς και δεν βρίσκεται πλέον σε κυκλοφορία³⁰.

Μια από τις πιο καινοτόμες μεθόδους για την αξιολόγηση της μικροαγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η Δυναμική Ανάλυση Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis, DVA ή Retinal Vessel Analysis, RVA), η οποία επιτρέπει την απευθείας καταγραφή των αλλαγών στη διάμετρο των αγγείων κατά τη διέγερσή τους με φλας (“flicker”) φωτός, μετρώντας την αγγειακή αντιδραστικότητα στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς³³. Η μέθοδος έχει εφαρμοστεί διερευνώντας τη μικροαγγειακή λειτουργία σε πληθώρα πληθυσμιακών ομάδων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο της μεθόδου DVA στους ασθενείς με ΑΥ και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

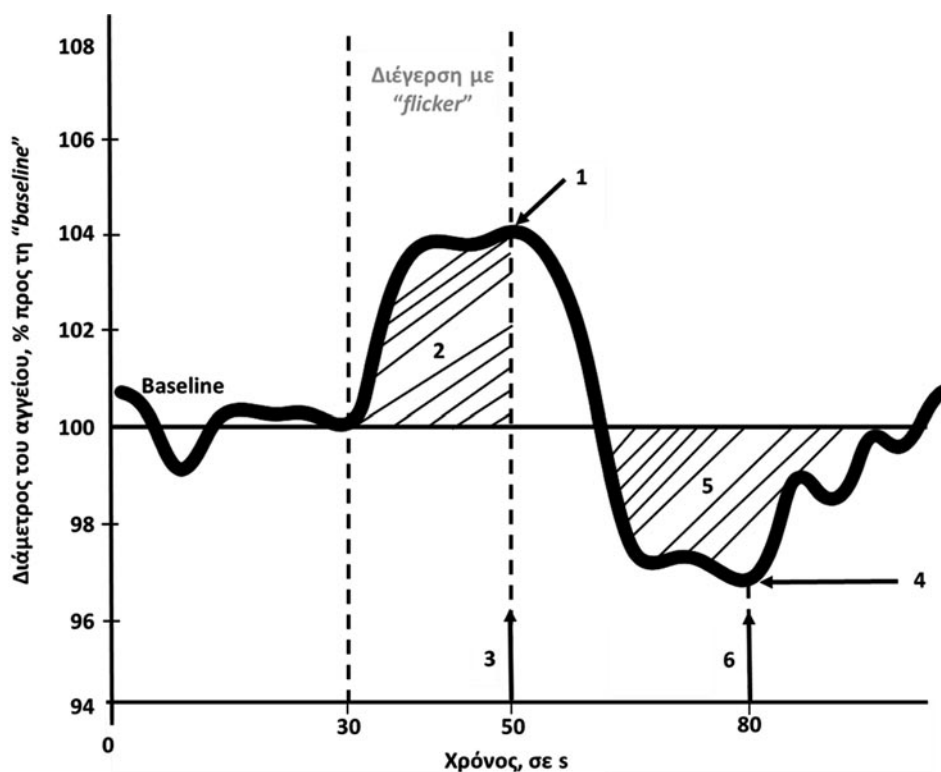
ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΤΗ DVA

Πρόκειται για ένα σύστημα που περιλαμβάνει μία κάμερα βυθού, με ενσωματωμένο σύστημα διέγερσης με «φλας» φωτός, που μπορεί να απεικονίζει ψηφιακά και καταγράφει στον χρόνο τις μεταβολές της διαμέτρου των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα 1).

Αρχικά, πραγματοποιείται μυδρίαση της κόρης και στη συνέχεια, μετά την πάροδο 10 λεπτών, αρχίζει η διαδικασία της μέτρησης. Ο εξεταζόμενος τοποθετείται καθιστός μπροστά από την κάμερα σε ένα ημιφωτεινό δωμάτιο και, καθοδηγούμενος από μία δέσμη πράσινου φωτός, καλείται να εστιάσει σε ένα σημείο αναφοράς στην κάμερα. Στη συνέχεια επιλέγεται η περιοχή συνεχούς μέτρησης των αγγείων. Πιο συγκεκριμένα επιλέγεται τμήμα μίας αρτηρίας και μίας φλέβας που βρίσκεται σε απόσταση μεταξύ 0,5-2,0 διαμέτρων του οπτικού δίσκου (συνήθεστερα στο άνω τεταρτημόριο του βυθού). Στα επιλεγμένα τμήματα γίνεται καθόλη τη διάρκεια της εξέτασης η συνεχής καταγραφή των διαμέτρων των αγγείων που λαμβάνονται αυτόματα σε ακολουθία ψηφιακών εικόνων^{35,36}.



Εικόνα 1. Γραφική αναπαράσταση πρωτοκόλλου εξέτασης DVA με χρήση φωτός “flicker”. Η κάμερα βυθού με σύστημα φωτεινής διέγερσης (“flicker”) καταγράφει την αντίδραση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Ο υπολογιστής επεξεργάζεται τις εικόνες και υπολογίζει τις μεταβολές στη διάμετρο των αρτηριών (κόκκινο) και φλεβών (μπλε) με την πάροδο του χρόνου, αξιολογώντας την αγγειακή απόκριση στο ερέθισμα φωτός. CCD: Συσκευή συζευγμένου φορτίου (Charge-coupled device), DVA: Σύστημα Δυναμικής Ανάλυσης Αγγείων (Dynamic Vessel Analyser). Η εικόνα μεταφοράστηκε στα ελληνικά και λήφθηκε μετά από άδεια από το περιοδικό *Frontiers in Aging Neuroscience* από την ανασκόπηση των Peterfi και συνεργατών³⁴.



Εικόνα 2. Παρουσιάζεται γραφικά η απεικόνιση των μεταβολών της διαμέτρου της αρτηρίας κατά την αξιολόγηση με DVA. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιπροσωπεύει τη γραμμή διαμέτρων τιμών των διαμέτρων του αγγείου. Το κάθε νούμερο (από το 1 έως το 6) αντιστοιχεί σε ένα βέλος ή σε μία παράμετρο που υπολογίζεται, όπως εξηγείται στη συνέχεια. DVA: Σύστημα Δυναμικής Ανάλυσης Αγγείων (Dynamic Vessel Analyser).

Η εξέταση περιλαμβάνει τις εξής 4 φάσεις καταγραφής:

1. Φάση ηρεμίας [Baseline 50 δευτερόλεπτα (s)]: Καταγραφή της αρχικής κατάστασης (των διαμέτρων) των αγγείων.

2. Φάση διέγερσης με φως (“flicker”, 20 s): Καταγραφή της αγγειακής απόκρισης σε δέσμη φωτός σε πραγματικό χρόνο.

3. Φάση ανάκαμψης (“recovery”, 80 s): Επιστροφή των αγγείων στο αρχικό (baseline) μέγεθος.

4. Επαναλήψεις: Οι φάσεις 2 και 3 επαναλαμβάνονται δύο φορές (συνολικά 200 s).

Οι τιμές που καταγράφονται στις διάφορες φάσεις απεικονίζονται στην Εικόνα 2.

Από την ανάλυση υπολογίζονται τρεις κύριοι δείκτες μικροαγγειακής λειτουργίας^{37,38}:

- FID_{art} : Μέγιστη διάταση αρτηρίας από τη διέγερση με φως (% επί της baseline), δηλαδή το ποσοστό αύξησης της διαμέτρου της αρτηρίας σε σχέση με την αρχική διάμετρο (μέση τιμή ηρεμίας),
- FID_{ven} : Μέγιστη διάταση φλέβας από τη διέγερση με φως (% επί της baseline), δηλαδή το ποσοστό αύξησης της διαμέτρου της φλέβας σε σχέση

με την αρχική διάμετρο (μέση τιμή ηρεμίας),

- FIC_{art} : Αρτηριακή σύσπαση στη φάση ανάκαμψης (% επί της baseline), δηλαδή το ποσοστό της μείωσης της διαμέτρου της αρτηρίας μετά το “flicker” σε σχέση με την αρχική διάμετρο (μέση τιμή ηρεμίας).

Ακόμη μπορούν να υπολογιστούν οι παρακάτω δείκτες του χρόνου απόκρισης των αγγείων^{36,39,40}:

- tMD_{art} (time to reach maximum dilation of artery): Χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της αρτηρίας σε απόκριση στη φωτεινή διέγερση (νούμερο 3 στην Εικόνα 2).
- tMC_{art} (time to reach maximum constriction of artery): Χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης σύσπασης της αρτηρίας κατά τη φάση ανάκαμψης μετά τη διέγερση (νούμερο 6 στην Εικόνα 2).
- tMD_{ven} (time to reach maximum dilation of vein): Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της φλέβας κατά τη φωτοδιέγερση.
- tMC_{ven} (time to reach maximum constriction of vein): Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης σύσπασης της φλέβας κατά τη φάση ανάκαμψης.

Επιπλέον, δύο σημαντικές παράμετροι που υπολογίζονται με τη DVA είναι η AUC_{flick} (Area under the curve), δηλαδή το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της αγγειακής απόκρισης κατά τη διάρκεια της διέγερσης με “flicker” (νούμερο 2 στην Εικόνα 2, δηλαδή η σκιασμένη περιοχή), και η AUC_{cons} που αντιστοιχεί στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη κατά τη φάση της αγγειοσύσπασης (νούμερο 5 στην Εικόνα 2)³⁶. Οι δύο αυτές μεταβλητές μπορούν να υπολογιστούν τόσο για τις αρτηρίες, όσο και για τις φλέβες³⁶. Ακόμη, από τη DVA μπορούν να υπολογιστούν και άλλοι δείκτες της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, δύο από τους οποίους είναι η οφθαλμική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (rPWV, retinal pulse wave velocity)⁴¹ και η απάντηση στο “flicker” φωτός διορθωμένη ως προς τη βασική ροή (baseline-corrected flicker response, bFR)⁴². Η bFR έχει προς το παρόν υπολογιστεί μόνο για την απάντηση των αρτηριών στο φως⁴². Η bFR υπολογίζεται ως εξής: $bFR\% = FID_{art}\% - FIC_{art}\% - width_{BL}\%$. Όπου $width_{BL}\% = \text{εύρος της βασικής διακύμανσης στο baseline}$ ⁴².

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συσκευή παρέχει επίσης τη δυνατότητα για στατική ανάλυση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς με τη λήψη εικόνων, δίνοντας στον κλινικό ιατρό τη δυνατότητα να υπολογίσει το κεντρικό ισοδύναμο αρτηριδίων αμφιβληστροειδούς (central retinal arteriolar equivalent, CRAE), το κεντρικό ισοδύναμο φλεβιδίων αμφιβληστροειδούς (central retinal venular equivalent, CRVE) και τον λόγο αρτηριδίων προς φλεβίδια αμφιβληστροειδούς (arteriovenous ratio, AVR) από τις εικόνες που λαμβάνονται⁴³.

Στη μελέτη των Pache και συνεργατών αξιολογήθηκε για πρώτη φορά η αξιοπιστία των μετρήσεων της DVA σε υγιή άτομα και σε βέλτιστες συνθήκες μέτρησης⁴⁴. Οι διάμετροι των αμφιβληστροειδικών αρτηριών και φλεβών μετρήθηκαν επανειλημμένα χωρίς να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων⁴⁴. Επιπρόσθετα, βάσει σχετικά μικρής μελέτης που διενεργήθηκε σε 277 ενήλικα υγιή άτομα (μέσης ηλικίας: 49 ± 16 έτη), έχουν προταθεί και φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων που αξιολογούνται με τη DVA⁴³.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ DVA ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ, ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η αγγειακή απάντηση στο “flicker” φως, όπως αξιολογείται από τη DVA, φαίνεται να διαμεσολαβείται από το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO)³³.

Παλαιότερα είχε διαπιστωθεί σε πειράματα σε ζώα ότι το NO εμπλέκεται στη διαστολή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς μετά από διέγερσή τους με “flicker” φωτός^{45,46}. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από την παρατήρηση ότι η αναστολή της συνθετάσης του NO (με N-νιτρο-μεθυλεστέρα της L-αργινίνης) προκαλούσε σημαντική μείωση τόσο της αγγειοδιαστολής όσο και της αιματικής ροής ως απάντηση στο ερέθισμα “flicker” φωτός^{45,46}. Σε υγιή άτομα, υποστηρίζεται ότι το NO είναι διαμεσολαβητής της αγγειακής απάντησης στο “flicker” φωτός, καθώς η αναστολή της συνθετάσης του NO οδηγεί σε μείωση της διαστολής των αμφιβληστροειδικών αγγείων μετά τη διέγερση με “flicker” φωτός^{47,48}.

Τα ευρήματα από τη DVA έχουν συσχετιστεί με άλλες παραμέτρους και βιοχημικούς δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της μικροκυκλοφορίας. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που περιέλαβε ασθενείς με ΑΥ, ΣΔ και υγιείς η FID_{art} συσχετίστηκε θετικά με την εξαρτώμενη από το ενδοθλήιο αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) ($r = 0,3$, $p = 0,044$)⁴⁹. Επιπρόσθετα, ο tMC_{art} έχει συσχετιστεί αρνητικά με το FMD ($r = -0,4546$, $p = 0,017$), στη μελέτη των Patel και συνεργατών σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη⁵⁰. Ακόμη, σε ασθενείς με ΣΔ έχει διαπιστωθεί ότι μετά από οξεία υπεργλυκαιμία προκαλείται ταυτόχρονη διαταραχή στο FMD και στις διαμέτρους των αγγείων αξιολογούμενες με τη DVA⁵¹. Επίσης, η FID_{art} έχει συσχετιστεί θετικά με τον δείκτη αντίδρασης περιφερικής ροής (RH-index, RHI), υπολογιζόμενο με το λογισμικό EndoPAT, μετά από διέγερση με “flicker” και άσκηση⁵². Όσον αφορά την εγκεφαλική μικροαγγειακή λειτουργία, καλύτερες τιμές FID_{art} έχουν συσχετιστεί θετικά με δείκτες αιμάτωσης της λευκής και φαιάς ουσίας, όπως εκτιμήθηκαν με την εφαρμογή της μεθόδου IVIM-MRI (Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging) που είναι μια ειδική τεχνική μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης (diffusion MRI) που μπορεί να μετρήσει παραμέτρους μικροκυκλοφορίας στους ιστούς του εγκεφάλου⁵³. Τέλος, η FID_{ven} σε υγιείς ενήλικες έχει συσχετιστεί αρνητικά με τη δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor, PAI-1)⁵⁴, που έχει προταθεί ως βιοχημικός δείκτης ενδοθηλιακής βλάβης⁵⁵.

Δεδομένα υποστηρίζουν ωστόσο ότι η DVA δεν παρέχει πρόσβαση αποκλειστικά στη μικροκυκλοφορία, αλλά επιπλέον και στο νευρικό και νευροαγγειακό δίκτυο του οφθαλμού³³. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει βρεθεί ότι ελαττωμένη FID_{art} σε ασθενείς με

ΣΔ συσχετίζεται με νευρικές και νευραγγειακές αλλοιώσεις αξιολογούμενες με την ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφία⁵⁶. Ακόμη, τα ευρήματα της DVA έχουν συσχετιστεί με παραμέτρους που αξιολογούνται με το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα ολικού πεδίου (full-field electroretinogram, ERG), μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της λειτουργίας των ραβδίων και των κωνίων⁵⁷. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι (ΣΔΤΙ) και νορμογλυκαιμικά άτομα η FID_{ven} συσχετίστηκε θετικά με το πάχος του στρώματος των γαγγλιακών κυττάρων (ganglion cell layer, GCL) (αυξημένο πάχος αντικατοπτρίζει υγιή νευρικά κύτταρα) αξιολογούμενο με OCT⁵⁸. Από τη μελέτη αυτή, διαπιστώθηκε ότι οι νευρωνικές και μικροαγγειακές βλάβες φαίνεται να συνυπάρχουν και να αλληλοεπηρεάζονται, με τη DVA να επιτρέπει την παροχή πληροφοριών όχι μόνο για τη μικροαγγειακή λειτουργία, αλλά εν μέρει και για το νευρικό και νευραγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς⁵⁸.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΤΗΝ ΑΥ

Η μέθοδος DVA έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΑΥ για την ανάδειξη των βλαβών της μικροκυκλοφορίας, οφειλόμενων στην ΑΥ. Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι αντίστοιχες μελέτες.

Μία από τις πρώτες μελέτες που διενεργήθηκε σε ασθενείς με ΑΥ ήταν αυτή των Nagel και συνεργατών, όπου διαπιστώθηκε η σημαντικά μειωμένη αντίδραση υπερτασικών ασθενών στο “flicker” φωτός σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς εθελοντές [$bFR = 2,2 \pm 2,5\%$ (SD), έναντι $bFR = 6,4 \pm 2,7\%$]⁴². Στη μελέτη των Shokr και συνεργατών, διερευνήθηκαν οι διαφορές στη λειτουργία των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς μεταξύ υγιών ατόμων και νεοδιαγνωσμένων ατόμων με ΑΥ, που δεν εμφάνιζαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα ή μεταβολικό νόσημα. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με ΑΥ σταδίου 1 εμφάνισαν υψηλότερες τιμές tMC_{art} ($p = 0,0003$) και χαμηλότερες τιμές FID_{art} ($p = 0,0007$), συγκριτικά με τους νορμοτασικούς⁴⁰. Σε μελέτη 37 ασθενών με ΑΥ και 41 νορμοτασικών, διαπιστώθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με ΑΥ εμφανίζουν μειωμένες FID_{art} και FID_{ven} συγκριτικά με τους νορμοτασικούς⁶⁰. Στους παραπάνω ασθενείς με ΑΥ, η FID_{art} συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της c-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του παράγοντα νέκρωσης όγκων- α ⁶⁰. Ακόμη, σε μελέτη που κατέταξε τους ασθενείς σε έξι ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της ΑΠ τους (βλέπε Πίνακα 1: μελέτη

Shokr και συν., 2021), οι ασθενείς με τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ≥ 140 ή/και 90 mmHg (ΑΥ σταδίου Ι κατά ESC/ESH) παρουσίασαν ελαττωμένες τιμές FID_{art} και FIC_{art} συγκριτικά με εκείνους με τιμές συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ): 130 έως 139 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ): $80-89$ mmHg³⁹. Επίσης, σε άλλη μελέτη, το rPWV αξιολογούμενο με DVA, βρέθηκε αυξημένο σε νέους ασθενείς με ΑΥ συγκριτικά ακόμα και με ηλικιωμένα υγιή άτομα⁴¹. Τέλος στη μελέτη AFRICA-PREDICT, που συμπεριλήφθηκαν 147 ασθενείς με ΣΥ (διάμεσης ηλικίας: $24,3 \pm 3,0$) και 742 νορμοτασικοί (διάμεσης ηλικίας: $24,4 \pm 3,1$), δεν βρέθηκε διαφορά στις FID_{art} , FID_{ven} , FIC_{art} μεταξύ των ομάδων⁵⁹. Πιθανώς, η μη εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις παραμέτρους της DVA μεταξύ των δύο ομάδων να οφείλεται στη μικρή ηλικία των συμμετεχόντων⁵⁹.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΑΥ ΚΥΗΣΗΣ

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε νορμοτασικές εγκύους με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), εγκύους με ΑΥ με ή χωρίς αυξημένο ΔΜΣ και νορμοτασικές γυναίκες, διαπιστώθηκαν μειωμένες FID_{art} και FID_{ven} στις εγκύους με ΑΥ συγκριτικά με τις δύο άλλες ομάδες της μελέτης⁶¹. Ακόμη, σε εγκύους με προεκλαμψία, έχουν παρατηρηθεί ελαττωμένες τιμές FIC_{art} συγκριτικά με γυναίκες με φυσιολογική κύηση και νορμοτασικές μη εγκύους⁶². Οι ελαττωμένες τιμές FIC_{art} φαίνεται ότι διατηρούνται και την περίοδο μετά τον τοκετό (για διάστημα μεγαλύτερο των δέκα εβδομάδων)⁶².

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Στη μελέτη των Twerenbold και συνεργατών, 38 ασθενείς με ΑΥ τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: ομάδα προπόνησης υψηλής έντασης διαλειμματικού τύπου (ΗΠΤ) και ομάδα ελέγχου με συνήθεις οδηγίες φυσικής δραστηριότητας. Στην ομάδα ΗΠΤ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της FID_{art} (πριν: $2,40 \pm 0,98\%$, μετά: $3,19 \pm 1,31\%$, $p < 0,001$), ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν υπήρξαν αλλαγές⁶³. Σε ένα οφθαλμολογικό κέντρο σύγκριναν τις παραμέτρους της DVA σε μία μικρή ομάδα από 11 υπερτασικούς με διαστολική υπέρταση, πριν και μετά από 18 μήνες αντιυπερτασικής αγωγής. Η λήψη της αγωγής αναφέρεται να μην βελτίωσε τις DVA παραμέτρους, ωστόσο τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση μελετών Δυναμικής Ανάλυσης Αγγείων του αμφιβληστροειδούς (Dynamic Vessel Analysis) σε ασθενείς με ΑΥ.

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Αποτελέσματα DVA
Shokr & συν., 2021 ³⁹	XΣ	358 άτομα 6 ομάδες (3 & 3) φυσιολογική-υψηλή φυσιολογική-ΑΥ σταδίου I σύμφωνα με τις οδηγίες ESC/ESH 2018 ή ACC/AHA 2017	FID_{art} : ↓, FIC_{art} : ↓ σε ΑΥ βαθμού 1 κατά ESC/ESH συγκριτικά με ACC/AHA TMD tMC_{art} , tMD_{ven} , tMC_{ven} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ
Peregud-Pogorzelska & συν., 2020 ¹²	Αναδρομική	36 ΑΥ (Διαγνωσμένοι υπό αγωγή) vs. 28 NT	FID_{art} : ↓ σε ΑΥ vs. NT, FID_{ven} : ΜΣΣΔ
Ramoshaba & συν., 2020 ⁵⁹	XΣ	742 NT vs. 147 ΣΥ, ηλικία 20-30 ετών	FID_{art} , FIC_{art} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ
Shokr & συν., 2020 ⁴⁰	XΣ	201 άτομα χωρίς αντιυπερτασική αγωγή/4 ομάδες (ιδανική φυσιολογική-φυσιολογική-υψηλή φυσιολογική-ΑΥ σταδίου I) με ESC/ESH2018	FID_{art} : ↓, tMD_{art} : ↑, tMC_{art} : ↑ ΑΥ σταδίου I vs. των άλλων δύο ομάδων FID_{ven} , FIC_{art} , TMD_{ven} , tMC_{ven} : ΜΣΣΔ
Machalińska & συν., 2018 ⁶⁰	XΣ	37 ΑΥ (μ. διάρκεια νόσου: $9,9 \pm 5,7$ έτη) vs. 41 NT	FID_{art} : ↓, FID_{ven} : ↓ σε ΑΥ vs. NT
Pemp & συν., 2009 ⁴⁹	XΣ	20 NT vs. 40 ΑΥ ± δυσλιπιδαιμία vs. 20 ΣΔΤΙ	FID_{art} : ↓, FID_{ven} : ↓ σε ΑΥ/ΣΔ vs. NT
Μελέτες που χρησιμοποιήσαν τη DVA σε ασθενείς με ΑΥ και αξιολόγησαν τη bFR και το rPWV			
Nagel & συν., 2004 ⁴²	XΣ	15 ΑΥ (χωρίς αγωγή) vs. 30 NT	bFR: ↓, FIDart: ↓ σε ΑΥ vs. NT, FIC_{art} : ΜΜΣΔ
Kotliar & συν., 2012 ⁴¹	XΣ	12 ΑΥ-μ. 33 ετών vs. 12 NT-μ. 63 ετών (πραγματικές μετρήσεις) vs. 12 NT-μ. 25,5 ετών & 12 NT-μ. 68,5 ετών (μετρήσεις βάσει AI)	↑rPWV ΑΥ vs. NT (επιβεβαιωμένες μετρήσεις) ηλικομενών & όλων των νεαρών NT
Μελέτες για την εφαρμογή της DVA σε ΑΥ κύησης			
Sharifzad & συν., 2021 ⁶¹	Προοπτική	25 έγκυες με ΑΥ ± ↑ ΔΜΣ, 29 NT έγκυες με κφ ΔΜΣ, 33 μη έγκυες NT	FID_{art} , FID_{ven} : ↓ σε ΑΥ vs. των άλλων δύο ομάδων
Brückmann & συν., 2015 ⁶²	Προοπτική	34 προεγκυμνία, 45 κφ κύηση, 22 μη έγκυες	FID_{art} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ FIC_{art} : ↓ σε προεγκυμνία vs. των άλλων ομάδων
Παρεμβατικές μελέτες εφαρμογής της DVA σε ασθενείς με ΑΥ			
Twerenbold & συν., 2023 ⁶³	Τυχαιοποιημένη-παρεμβασής 8 εβδομάδων	38 ΑΥ (υπό αγωγή), 19 HIIT (3 X/εβδομάδα) vs. 19 συνήθεις οδηγίες σωματικής άσκησης	FID_{art} : ↑ μετά την παρέμβαση μόνο στην ομάδα του HIIT, FID_{ven} , FIC_{art} : ΜΣΣΔ
Nagel & συν., 2006 ⁶⁴	Προοπτική	9 ΑΥ (νεοδιαγνωσμένοι) vs. 11 NT, Εκτίμηση πρσ (0) και 18 μήνες (18) υπό αντιυπερτασική αγωγή	FID_{art} , FID_{ven} : ΜΣΣΔ στους 0 και 18 μήνες* Στην ομάδα ΑΥ αρτηριακή συστολή ΜΑΠ (↓) με FID_{art} (↑)

†: Αυξημένο, ↓: Ελαττωμένο, AI: Ατομικό Ιστορικό, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, Κφ: κατά φύση, ΜΣΣΔ: Μη Στατιστικά Σημαντική Διαφορά, μ.: μέσος (medium), NT: Νορμοτασικοί, ΣΔΤΙ: Σαχαρώδης Διαβήτης Τύπου I, ΣΥ: Συνεχώς Αλκοολική Υπέρταση, ΧΣ: Χρόνιας Σπληνίτις, ACC: Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, ΑHA: Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, bFR: Απόκριση στο "flicker" φωτός διορθωμένη ως προς τη βασική φωτ., ESC: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας, ESH: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας, FIC_{art}: Αρτηριακή σύσταση στη φάση ανάκαμψης, FID_{art} : Μέγιστη διάταση αρτηρίας από τη διέγερση, FID_{ven} : Μέγιστη διάταση φλέβας από τη διέγερση, FMD: Εξαρθρώμενη από τη φωτ. διαστολή, HIIT: Διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης, rPWV: Ταχύτητα σφαιρικού κύματος στον οφθαλμό, tMD_{art} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της αρτηρίας, tMC_{art} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης σύστασης της αρτηρίας, tMD_{ven} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης διάτασης της φλέβας, tMC_{ven} : Χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης σύστασης της φλέβας, Vs.: versus (έναντι), * Η ΑΠ δεν μειώθηκε καθόλου στην ομάδα με ΑΥ παρά την αντιυπερτασική αγωγή, ** Μεγιστοί ερευνήτες αμφισβητούν την αξία του παραπάνω δείκτη

με επιφύλαξη, καθώς οι ασθενείς με ΑΥ όχι μόνο δεν μείωσαν τη ΔΑΠ, αλλά στον επανέλεγχο είχαν υψηλότερα επίπεδα. Η μόνη σημαντική συσχέτιση στην παραπάνω ομάδα ήταν ότι η πτώση της μέσης ΑΠ συνοδεύτηκε από βελτίωση (αύξηση) της FID_{art} ⁶⁴.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ DVA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

– Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και προ-διαβήτη

Είναι καλά τεκμηριωμένο, τόσο σε ασθενείς με ΣΔΤΙ όσο και ΣΔ τύπου ΙΙ (ΣΔΤΙΙ), ότι η μικροαγγειακή λειτουργία του αμφιβληστροειδούς αξιολογούμενη με τη DVA είναι επηρεασμένη συγκριτικά με τα νορμογλυκαιμικά άτομα, με τα άτομα με ΣΔ να παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές FID_{art} και FID_{ven} ^{49,65-68}. Σε ασθενείς με ΣΔ οι ελαττωμένες μικροαγγειακές αποκρίσεις στη DVA έχουν συσχετιστεί με την παρουσία και σοβαρότητα διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ)^{65,66}. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί ότι η μειωμένη FID_{art} που παρατηρείται σε ασθενείς με ΔΑ παρουσιάζει βελτίωση μετά από ισομετρική άσκηση⁶⁹. Η χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων και συμπληρωμάτων φαίνεται ότι στις περισσότερες μελέτες δεν έχει επίδραση στην αγγειακή απόκριση του αμφιβληστροειδούς αξιολογούμενη με τη DVA σε άτομα με ΣΔ⁷⁰⁻⁷³. Επιπλέον, οι FID_{art} ⁷⁴ και FID_{ven} ⁷⁵ διαπιστώνονται μειωμένες και σε ασθενείς με προδιαβήτη.

– Σε ασθενείς με παχυσαρκία

Σύμφωνα με δεδομένα από μετα-ανάλυση δώδεκα μελετών, φαίνεται ότι ο αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με την παρουσία αλλοιώσεων στα μικρά αγγεία του αμφιβληστροειδούς, εκτιμωμένων με τη μέτρηση των CRAE και CRVE⁷⁶. Η χρήση της DVA έχει επεκταθεί σε άτομα με παχυσαρκία, παρ' όλο που ο αριθμός των μελετών που έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο αυτή σε πληθυσμούς με παχυσαρκία παραμένει περιορισμένος. Στη μελέτη των Kotliar και συνεργατών που συμπεριέλαβε 46 άτομα με παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$) έναντι 46 υγιών μαρτύρων, διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα των ατόμων με παχυσαρκία οι FID_{art} και FID_{ven} ήταν μειωμένες συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων⁷⁷. Ακόμη, ελαττωμένες τιμές των FID_{art} και bFR σε άτομα με παχυσαρκία έχουν βρεθεί και στη μελέτη των Patel και συνεργατών⁷⁸. Τέλος, αντίστοιχα επηρεασμένη έχει διαπιστωθεί η FID_{art} και σε παιδιά με παχυσαρκία, στον ίδιο μάλλον βαθμό με παιδιά που έπασχαν από ΣΔΤΙ⁷⁹.

– Σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση και δυσλιπιδαιμία

Οι Nagele και συνεργάτες αξιολόγησαν τη μικροαγγειακή λειτουργία με DVA σε μελέτη 67 ασθενών με υπερχοληστερολαιμία, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, και σε 78 υγιείς μάρτυρες. Η FID_{art} ήταν ελαττωμένη στους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία³⁸. Παράλληλα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της FID_{art} ($\beta = -0,25$, $p = 0,007$)³⁸. Ακόμη, η DVA έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της μικροαγγειακής λειτουργίας μετά τη θεραπεία με στατίνες⁸⁰, με αναστολείς PCSK9, με αφαίρεση λιποπρωτεϊνών, μετά την οποία καταδεικνύεται βελτίωση των FID_{art} ^{81,82} και FID_{ven} ⁸¹⁻⁸³, η οποία όμως δεν διατηρείται μακροπρόθεσμα⁸¹.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ DVA ΜΕ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΑ-ΣΤΟΧΟΥΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ευρήματα της DVA έχουν συσχετιστεί με βλάβες σε όργανα-στόχους, καθώς και με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη των Peregud-Pogorzelska και συνεργατών, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε θετικά με τη FID_{art} ($r = 0,310$, $p = 0,007$), ενώ η διάμετρος της αριστερής κοιλίας στο τέλος της διαστολής συσχετίστηκε αρνητικά με τη FID_{art} ($r = 0,260$, $p = 0,02$) και τη FID_{ven} ($r = -0,270$, $p = 0,02$) σε ασθενείς με ΑΥ¹². Σε μελέτη της ομάδας του Heitmar οι τιμές της FID_{art} σε άτομα με ΣΔ συσχετίστηκαν θετικά με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR)⁸⁴. Δεδομένα από τη μελέτη Maastricht καταδεικνύουν ότι η ελαττωμένη FID_{art} σχετίζεται με ελαττωμένη καρωτιδική διατασιμότητα [αξιολογούμενη με τον δείκτη DC (διατασιμότητα της καρωτίδας, carotid distensibility)], σε ασθενείς με ΣΔΤΙΙ⁸⁵. Ακόμη, ευρήματα από την ίδια μελέτη δείχνουν ότι η ελαττωμένη FID_{art} σχετίζεται με την παρουσία μικροαλβουμινουρίας, σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης (γενικός πληθυσμός), με τη συσχέτιση να είναι ισχυρότερη όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο σε ασθενείς με ΣΔΤΙΙ⁸⁶.

Η DVA ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η DVA έχει παράλληλα χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικό εργαλείο στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε

ασθενείς με ΣΝ και συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ελαττωμένες τιμές FID_{art} σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζονται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια καθώς και αυξημένη πιθανότητα θανάτου, σύμφωνα με προοπτική μελέτη 242 ασθενών με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 8,6 (6,0-9,1) έτη⁸⁷. Ακόμη, σε προοπτική μελέτη με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 9,3 (8,1-10,0) έτη, σε 253 άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($eGFR \geq 90$ mL/λεπτό/1,73 m²), διαπιστώθηκε ότι οι ελαττωμένες FID_{art} σχετίζονται με σταδιακή επίπωση του $eGFR$ ⁸⁸. Σε προοπτική μελέτη των Lim και συνεργατών, με διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους, σε 276 ασθενείς με ΣΔ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ που είχαν μικρότερες τιμές FID_{art} και FID_{vein} παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης της ΔΑ⁸⁹. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η DVA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί πιθανώς στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όμως μεγαλύτερες και περισσότερες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της πρόγνωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μικροκυκλοφορία του οφθαλμού, αξιολογούμενη με τις κλασικές μεθόδους στατικής ανάλυσης του βυθού, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι είναι επηρεασμένη σε πολλές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων της ΑΥ, του ΣΔ, της δυσλιπιδαιμίας και της παχυσαρκίας. Ωστόσο νεότερες μέθοδοι μελέτης της οφθαλμικής μικροκυκλοφορίας έχουν αναπτυχθεί πλέον με με ξεχωριστό ρόλο, μεταξύ αυτών, να διαδραματίζει η DVA. Η DVA είναι μια καινοτόμος, μη επεμβατική τεχνική ανάλυσης της οφθαλμικής μικροαγγειακής λειτουργίας σε πραγματικό χρόνο, που έχει εφαρμοστεί προς το παρόν σε μικρό αριθμό μελετών, με ενθαρρυντικά ωστόσο αποτελέσματα. Τα ευρήματα της DVA έχουν συσχετιστεί με παραμέτρους της μακρο- και μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΔ. Ωστόσο, μελέτες που αξιολογούν ενδελεχώς τη μικροκυκλοφορία με τη χρήση διαφορετικών τεχνικών ταυτόχρονα σε πολλαπλά αγγειακά «παράθυρα» μαζί με τη DVA δεν έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς με ΑΥ. Ακόμη, τα έως τώρα δεδομένα από τις λίγες διαθέσιμες προοπτικές μελέτες δεί-

χνουν ότι οι μειωμένες τιμές της FID_{art} σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Απαιτούνται, ωστόσο, μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί κατά πόσο η DVA μπορεί να αποτελέσει ένα αξιόπιστο και κλινικά χρήσιμο εργαλείο για την επαναδιαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρόβλεψη μείζονων συμβαμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών, ή ακόμη και σε υγιείς. Η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην οφθαλμική μικροκυκλοφορία επίσης δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς, χωρίς επομένως να είναι δυνατό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το εάν μπορεί να τη βελτιώσει όπως θα αναμενόταν. Αντίθετα, όσον αφορά την επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην αμφιβληστροειδική μικροκυκλοφορία, φαίνεται ότι παρατηρείται βελτίωση κάποιων παραμέτρων που αξιολογούνται με τη DVA, αντανakλώντας τη δυναμική, την προοπτική και την ευαισθησία της υποσχόμενης αυτής μεθόδου.

SUMMARY

S. Ouzouni, N. Evangelidis, E. Ztriva, V. Gkolias, M. Andronoglou, C. Savopoulos, A. Triantafyllou

Dynamic Vessel Analysis (DVA): A novel method for the assessment of endothelium-dependent microvascular dysfunction of the retina and its role in patients with arterial hypertension and other cardiovascular risk factors

Arterial Hypertension 2025; 34: 220-231.

There is evidence of structural and functional alterations in the microcirculation of patients with cardiovascular disease, which have been associated with target organ damage and increased cardiovascular risk and mortality. It is well documented that retinal microcirculation – as assessed by classical methods of static analysis of retinal vessels – is impaired in many conditions, including hypertension, diabetes mellitus (DM), and dyslipidemia. Over the past few years, novel methods for the assessment of retinal microcirculation have been developed, with Dynamic Vessel Analysis (DVA) emerging as a leading technique. DVA is a non-invasive, innovative technique for the analysis of retinal microvascular function in real time. It is based on a fundus camera that digitally records and calculates the diameters of the vessels after a light stimulus (“flicker”), as it provides access to the retinal endothelial microvascular function. The application of the method in patients with hypertension has demonstrated impaired functional vascular responses in this population. However, the studies that have been developed in this

population are limited and have few participants. Furthermore, DVA has been applied to patients with DM, obesity, and dyslipidemia, where reduced microvascular responses are also observed compared to healthy individuals. The few studies conducted to date also show a correlation with several markers of endothelial and microvascular dysfunction. Notably, DVA has also emerged as a prognostic tool for the occurrence of cardiovascular events in people with cardiovascular disease, but only in small sample prospective studies. DVA is, therefore, a promising method for the evaluation of retinal microvascular function, and it appears that it could potentially ameliorate cardiovascular risk stratification in patients with cardiovascular disease. The aim of this review is to summarize the role of DVA in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors.

Key-words: hypertension, dynamic vessel analysis, retinal microcirculation, cardiovascular disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(25): 2982-3021.
- Bays HE, Taub PR, Epstein E, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol* 2021; 5: 100149.
- Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014; 2014(3): 291-308.
- Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(11): 85.
- Horton WB, Barrett EJ. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev* 2021; 42(1): 29-55.
- Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 345-79.
- Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. *J Hypertens* 2017; 35(5): 914-21.
- Rizzoni D, Porteri E, Boari GEM, et al. Prognostic Significance of Small-Artery Structure in Hypertension. *Circulation* 2003; 108(18): 2230-5.
- Struijker-Boudier HAJ, Rosei AE, Bruneval P, et al. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2007; 28(23): 2834-40.
- Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104(6): 735-40.
- Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11(4 Pt 1): 430-8.
- Peregud-Pogorzelska M, Zielska M, Kawa MP, et al. Association between Light-Induced Dynamic Dilation of Retinal Vessels and Echocardiographic Parameters of the Left Ventricular Function in Hypertensive Patients. *Medicina (B Aires)* 2020; 56(12): 704.
- Liu CS, Pi-Sunyer FX, Li CI, et al. Albuminuria is strongly associated with arterial stiffness, especially in diabetic or hypertensive subjects—A population-based study (Taichung Community Health Study, TCHS). *Atherosclerosis* 2010; 211(1): 315-21.
- Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al. Non-invasive Assessment of Myocardial Perfusion in Different Blood Pressure Phenotypes and Its Association With Arterial Stiffness Indices. *Am J Hypertens* 2019; 32(6): 557-63.
- Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension* 2022; 79(3): 479-90.
- Triantafyllou A, Anyfanti P, Gavrilaki E, et al. Association between retinal vessel caliber and arterial stiffness in a population comprised of normotensive to early-stage hypertensive individuals. *Am J Hypertens* 2014; 27(12): 1472-8.
- Lin C jin, Huang Q xia, Lin F, Zhu P li. Association of microalbuminuria and retinal vessel in population with essential hypertension in Fujian coastal area. *J Hypertens* 2018; 36: e198.
- Triantafyllou GA, Triantafyllou A, Zafeiridis AS, et al. Association of Cerebral Oxygenation During Exercise With Target Organ Damage in Middle-Aged Hypertensive and Normotensive Individuals. *Am J Hypertens* 2022; 35(7): 664-71.
- Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(8): 542-9.
- Hong Z, Jiang Y, Liu P, Zhang L. Association of microalbuminuria and adverse outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2021; 53(11): 2311-9.
- Lee SJV, Goh YQ, Rojas-Carabali W, et al. Association between retinal vessels caliber and systemic health: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol* 2025; 70(2): 184-99.
- Yuan Y, Dong M, Wen S, et al. Retinal microcirculation: A window into systemic circulation and metabolic disease. *Exp Eye Res* 2024; 242: 109885.
- Triantafyllou A, Anyfanti P, Koletsos N, et al. Clinical Significance of Altered Vascular Morphology and Function in Normotension. *Curr Hypertens Rep* 2023; 25(10): 287-97.
- Hanssen H, Streese L, Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res* 2022; 91: 101095.
- Szulc U, Dąbrowska E, Pieczyński J, et al. How to measure retinal microperfusion in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2021; 30(1): 4-19.
- García-Sierra R, López-Lifante VM, Isusquiza García E, et al. Automated Systems for Calculating Arteriovenous Ratio in Retinographies: A Scoping Review. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(11).
- Manikis GC, Sakalis V, Zabulis X, et al. An image analysis framework for the early assessment of hypertensive

- retinopathy signs. In: *2011 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. IEEE, 2011. pp. 1-6.
28. Triantafyllou A, Doulas M, Anyfanti P, Get 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.
 29. Bursali Ö, Altıntaş Ö, Ağır A, et al. Optical coherence tomography measurements in patients with systemic hypertension. *Scott Med J* 2021; 66(3): 115-21.
 30. Rizzoni D, Mengozzi A, Masi S, et al. New Noninvasive Methods to Evaluate Microvascular Structure and Function. *Hypertension* 2022; 79(5): 874-86.
 31. Tan W, Yao X, Le TT, et al. The Application of Optical Coherence Tomography Angiography in Systemic Hypertension: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 778330.
 32. Bakker E, Dikland FA, van Bakel R, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: a systematic review of vascular biomarkers. *Surv Ophthalmol* 2022; 67(2): 369-87.
 33. Lim M, Sasongko MB, Ikram MK, et al. Systemic associations of dynamic retinal vessel analysis: a review of current literature. *Microcirculation* 2013; 20(3): 257-68.
 34. Peterfi A, Pinaffi-Langley ACDC, Szarvas Z, et al. Dynamic retinal vessel analysis: flickering a light into the brain. *Front Aging Neurosci* 2025; 16: 1517368. doi: 10.3389/fnagi.2024.1517368.
 35. Peterfi A, Pinaffi-Langley AC da C, Szarvas Z, et al. Dynamic retinal vessel analysis: flickering a light into the brain. *Front Aging Neurosci* 2025; 16.
 36. Smith W, Kotliar KE, Lammertyn L, et al. Retinal vessel caliber and caliber responses in true normotensive black and white adults: The African-PREDICT study. *Microvasc Res* 2020; 128: 103937.
 37. Nägele MP, Raemy Y, Kreysing L, et al. Improvement of retinal microvascular function after initiation of lipid-lowering therapy with PCSK9 inhibitors - An observational study. *J Clin Lipidol* 2025; 19(4): 982-9.
 38. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, et al. Retinal microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12(6): 1523-1531.e2.
 39. Shokr H, Gherghel D. European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension versus the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on the cut-off values for early hypertension: a microvascular perspective. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3473.
 40. Shokr H, Dias IHK, Gherghel D. Microvascular function and oxidative stress in adult individuals with early onset of cardiovascular disease. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4881.
 41. Kotliar KE, Lanzl IM, Hanssen H, et al. Does Increased Blood Pressure Rather Than Aging Influence Retinal Pulse Wave Velocity? *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(4): 2119.
 42. Nagel E. Age, Blood Pressure, and Vessel Diameter as Factors Influencing the Arterial Retinal Flicker Response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(5): 1486-92.
 43. Streese L, Lona G, Wagner J, et al. Normative data and standard operating procedures for static and dynamic retinal vessel analysis as biomarker for cardiovascular risk. *Sci Rep* 2021; 11(1): 14136.
 44. Pache M, Nagel E, Flammer J. Reproduzierbarkeit der Messungen mit dem Retinal Vessel Analyzer unter Optimalbedingungen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2002; 219(7): 523-7.
 45. Buerk DG, Riva CE, Cranstoun SD. Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvasc Res* 1996; 52(1): 13-26.
 46. Kondo M, Wang L, Bill A. The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(3): 232-5.
 47. Dorner GT, Garhofer G, Kiss B, et al. Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(2): H631-6.
 48. Petersen L, Bek T. Diameter Changes of Retinal Arterioles During Acute Hypoxia *In Vivo* are Modified by the Inhibition of Nitric Oxide and Prostaglandin Synthesis. *Curr Eye Res* 2015; 40(7): 737-43.
 49. Pemp B, Weigert G, Karl K, et al. Correlation of flicker-induced and flow-mediated vasodilatation in patients with endothelial dysfunction and healthy volunteers. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1536-41.
 50. Patel SR, Bellary S, Qin L, et al. Abnormal Retinal Vascular Reactivity in Individuals with Impaired Glucose Tolerance: A Preliminary Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(9): 5102.
 51. Chittari MV, McTernan P, Bawazeer N, et al. Impact of acute hyperglycaemia on endothelial function and retinal vascular reactivity in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28(4): 450-4.
 52. Baier JM, Funck KL, Petersen L, et al. Retinal vessel reactivity is not attenuated in patients with type 2 diabetes compared with matched controls and is associated with peripheral endothelial function in controls. *J Diabetes Complications* 2019; 33(9): 641-7.
 53. van Dinther M, Voorter PHM, Schram MT, et al. Retinal microvascular function is associated with the cerebral microcirculation as determined by intravoxel incoherent motion MRI. *J Neurol Sci* 2022; 440: 120359.
 54. Jacobs A, Pieters M, Smith W, Schutte AE. Retinal vasodilatory responses are inversely associated with plasminogen activator inhibitor-1: The African-PREDICT study. *Microvasc Res* 2021 Sep; 137: 104180.
 55. Morrow GB, Whyte CS, Mutch NJ. A Serpin With a Finger in Many PAIs: PAI-1's Central Function in Thromboinflammation and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8.
 56. Lecleire-Collet A, Audo I, Aout M, et al. Evaluation of retinal function and flicker light-induced retinal vascular response in normotensive patients with diabetes without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(6): 2861-7.
 57. Luu CD, Szental JA, Lee SY, et al. Correlation between retinal oscillatory potentials and retinal vascular caliber in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(1): 482-6.
 58. Pemp B, Palkovits S, Sacu S, et al. Associations of retinal neurovascular dysfunction with inner retinal layer thickness in non-proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(12): 3761-71.

59. Ramoshaba NE, Huisman HW, Lammertyn L, et al. Retinal microvasculature and masked hypertension in young adults: the African-PREDICT study. *Hypertension Research* 2020; 43(11): 1231-8.
60. Machalińska A, Pius-Sadowska E, Babiak K, et al. Correlation between Flicker-Induced Retinal Vessel Vasodilatation and Plasma Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients. *Curr Eye Res* 2018; 43(1): 128-34.
61. Sharifzad M, Schmidl D, Werkmeister RM, et al. Retinal vessel diameters, flicker-induced retinal vasodilation and retinal oxygen saturation in high- and low-risk pregnancy. *Acta Ophthalmol* 2021; 99(6): 628-36.
62. Brückmann A, Seeliger C, Lehmann T, et al. Altered Retinal Flicker Response Indicates Microvascular Dysfunction in Women With Preeclampsia. *Hypertension* 2015; 66(4): 900-5.
63. Twerenbold S, Hauser C, Gander J, et al. Short-term high-intensity interval training improves micro- but not macrovascular function in hypertensive patients. *Scand J Med Sci Sports* 2023; 33(7): 1231-41.
64. Nagel E, Vilser W, Fink A, et al. Blood Pressure Effects on Retinal Vessel Diameter and Flicker Response: A 1.5-Year Follow-Up. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(4): 560-5.
65. Mandecka A, Dawczynski J, Blum M, et al. Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(12): 3048-52.
66. Nguyen TT, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Flicker light-induced retinal vasodilation in diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2075-80.
67. Sacconi R, Casaluci M, Borrelli E, et al. Multimodal Imaging Assessment of Vascular and Neurodegenerative Retinal Alterations in Type 1 Diabetic Patients without Fundoscopic Signs of Diabetic Retinopathy. *J Clin Med* 2019; 8(9).
68. Heitmar R, Lip GYH, Ryder RE, Blann AD. Retinal vessel diameters and reactivity in diabetes mellitus and/or cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 56.
69. Bek T, Hajari J, Jeppesen P. Interaction between flicker-induced vasodilatation and pressure autoregulation in early retinopathy of type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(5): 763-9.
70. Schmidl D, Howorka K, Szegedi S, et al. A pilot study to assess the effect of a three-month vitamin supplementation containing L-methylfolate on systemic homocysteine plasma concentrations and retinal blood flow in patients with diabetes. *Mol Vis* 2020; 26: 326-33.
71. Mehlsen J, Jeppesen P, Erlandsen M, et al. Lack of effect of short-term treatment with amlodipine and lisinopril on retinal autoregulation in normotensive patients with type 1 diabetes and mild diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(8): 764-8.
72. Tilma KK, Bek T. Dilatation of Retinal Arterioles Induced by Topical Dorzolamide for One Week Is Impaired in Patients with Type 1 Diabetes and Mild Retinopathy. *Ophthalmologica* 2020; 243(3): 236-42.
73. Polska E, Kolodjaschna J, Berisha F, et al. C-peptide does not affect ocular blood flow in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2034-8.
74. Sörensen BM, Houben AJHM, Berendschot TTJM, et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Circulation* 2016; 134(18): 1339-52.
75. Lott MEJ, Slocumb JE, Shivkumar V, et al. Impaired retinal vasodilator responses in prediabetes and type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(6): e462-9.
76. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, et al. Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(2): e52708.
77. Kotliar KE, Lanzl IM, Schmidt-Trucksäss A, et al. Dynamic retinal vessel response to flicker in obesity: A methodological approach. *Microvasc Res* 2011; 81(1): 123-8.
78. Patel SR, Bellary S, Karimzad S, Gherghel D. Overweight status is associated with extensive signs of microvascular dysfunction and cardiovascular risk. *Sci Rep* 2016; 6: 32282.
79. Schiel R, Vilser W, Kovar F, et al. Retinal vessel response to flicker light in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and overweight or obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(3): 358-64.
80. Terai N, Spoerl E, Fischer S, et al. Statins affect ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(6): e500-4.
81. Reimann M, Julius U, Bornstein SR, et al. Regular lipoprotein apheresis maintains residual cardiovascular and microvascular function in patients with advanced atherosclerotic disease. *Atheroscler Suppl* 2013; 14(1): 135-41.
82. Terai N, Julius U, Hausteine M, et al. The effect of low-density lipoprotein apheresis on ocular microcirculation in patients with hypercholesterolaemia: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(3): 401-4.
83. Reimann M, Prieur S, Lippold B, et al. Retinal vessel analysis in hypercholesterolemic patients before and after LDL apheresis. *Atheroscler Suppl* 2009; 10(5): 39-43.
84. Heitmar R, Varma C, De P, et al. The relationship of systemic markers of renal function and vascular function with retinal blood vessel responses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(11): 2257-65.
85. van der Heide FCT, Zhou TL, Henry RMA, et al. Carotid stiffness is associated with retinal microvascular dysfunction-The Maastricht study. *Microcirculation* 2021; 28(6): e12702.
86. Martens RJH, Houben AJHM, Kooman JP, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria: the Maastricht Study. *J Hypertens* 2018; 36(5): 1178-87.
87. Theuerle JD, Al-Fiadh AH, Amirul Islam FM, et al. Impaired retinal microvascular function predicts long-term adverse events in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2021; 117(8): 1949-57.
88. Theuerle JD, Al-Fiadh AH, Wong E, et al. Retinal microvascular function predicts chronic kidney disease in patients with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2022; 341: 63-70.
89. Lim LS, Ling LH, Ong PG, et al. Dynamic responses in retinal vessel caliber with flicker light stimulation and risk of diabetic retinopathy and its progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2017; 58(5): 2449.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2024-2025

✓ 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

35η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
22/02/2025, 29/03/2025, 26/04/2025, 31/05/2025, 18/10/2025, 13/12/2025

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

25ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 6-8 Νοεμβρίου 2025, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

19ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 7-8 Σεπτεμβρίου 2024, Λευκάδα

20ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 2-4 Μαΐου 2025, Lucy Hotel, Καβάλα

21ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 26-28 Σεπτεμβρίου 2025, Spetses Hotel, Σπέτσες

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

9ο Σχολείο Υπέρτασης, 10-13 Απριλίου 2025, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

Πληροφορίες:

► Γραμματεία ΕΕΥ, Αθήνα, Τηλ.: 210-6469358, 210-6400767
E-mail: gramatia.hypertasi@gmail.com

► Γραμματεία ΕΕΥ, Θεσσαλονίκη, Κιν: 6972 464037
E-mail: hypertasi.thess@gmail.com