

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

JANUARY-APRIL 2026

Volume 35 | Number 1

- Ανασκοπήσεις**
- 9 **Μακροχρόνια βλάβη οργάνων-στόχων σε γυναίκες με ιστορικό υπερτασικών διαταραχών της κύησης: Μία βιβλιογραφική ανασκόπηση**
A. Μαλλιώρα, A. Χιονίδου, Π. Αρβανιτίδης, Π. Ανυφαντή, A. Λαζαρίδης, B. Κορδαλής, K. Λιβογιάννης, M.-Π. Ξενιτοπούλου, Γ. Μαλλιώρα, E. Γκαλιαγκούση
- 28 **Γνωστική δυσλειτουργία σε άτομα με νεφρική νόσο και υπέρταση και συσχετιζόμενοι παράγοντες**
Δ. Καρασββίδου, A. Βαγγοπούλου, B. Θύμης, Γ. Δούμανη, I. Τσιμούλας, Δ. Σμιρλόγλου, P.Γ. Καλαϊτζίδης
- 41 **Αναδρομική μελέτη παρατήρησης των υπερτασικών διαταραχών της κύησης: Δεδομένα από ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο**
A. Μαλλιώρα, A. Λαζαρίδης, A. Φαρμάκη, A. Ρέκκας, Γ. Μαλλιώρα, B. Κορδαλής, N. Τζιόλας, B. Κώτσης, Π. Νασιάβας, E. Γκαλιαγκούση
- 47 **Λειτουργικές μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη μεταμόσχευση νεφρού**
E. Καρκαμάνη, Φ. Ιατρίδη, M. Θεοδωρακοπούλου, Π. Σαραφίδης
- 60 **Αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη γαλουχία**
M.-Π. Ξενιτοπούλου, A. Μαλλιώρα, A. Λαζαρίδης, T. Αθανασιάδου, E. Χάιδα, M. Μελιοπούλου, E. Γκαλιαγκούση
- 75 **Βιοδείκτες στην αρτηριακή υπέρταση: Μύθοι, διερεύνηση της χρησιμότητας και χαρτογράφηση μελλοντικών προοπτικών**
Σ. Δρογκάρης, Δ. Πολύζος, Π. Ηλιάκης, X. Φραγκούλης, M. Σταθουλοπούλου, E. Σιάφη, M. Κουρεμέτη, Δ. Κωνσταντινίδης, K. Τσιούφης
- Πρωτότυπες εργασίες**
- 90 **Συσχέτιση της 24ωρης καταγραφής των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης με την επαγομένη από υπέρταση βλάβη οργάνων: Η μελέτη SAFAR**
Φ. Καραχάλιας, N. Κακαλέτσης, E. Αθανασοπούλου, Π. Κανατάς, X. Δαμούλαρη, X. Βεργαδής, T. Weber, A.A. Αργύρης, A. Πρωτογέρου
- 96 **Επιπολασμός φαινοτύπων υπέρτασης σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**
B. Θυμής, K. Κυριακούλης, A. Μέντη, A. Θεοδοσιάδη, P.Γ. Καλαϊτζίδης, Π. Γεωργιανός, M.I. Κάσδαγλη, A. Κόλλιας, B. Μπενέτου, Γ. Στεργίου

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

Arterial Hypertension



Αρτηριακή Υπέρταση

Official Journal
of the Hellenic Society
of Hypertension

Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

**Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
Περίοδος 2024-2026**

Πρόεδρος : Κ. Τσιούφης
Αντιπρόεδρος : Π. Σαραφίδης
Γεν. Γραμματέας : Ρ. Καλαϊτζίδης
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

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

Σύμβουλος Σύνταξης

Π. Ζεμπεκάκης

Επίτιμοι Πρόεδροι

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

Επιμελήτρια Σύνταξης (Φιλολόγος)

Ε. Χαρίση

28ης Οκτωβρίου 107, Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 6993 431608

Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα

Λ.Α. Μιχάλης, University Studio Press

Αρμενοπούλου 32, Θεσσαλονίκη – 546 35

Σόλωνος 94, Αθήνα – 106 80

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

Αλληλογραφία για υποβολή εργασιών

Γραμματεία: Ο. Καρρά

Τηλ.: 6972 464037

e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

Υπεύθυνος Διαφήμισης

Ρ. Καλαϊτζίδης, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης

Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο

Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

Τηλ.: 6972 660275

e-mail: rigaska@gmail.com

Συνδρομή

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



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

ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

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

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

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

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

Παράδειγμα για κεφάλαιο σε βιβλίο: Ledingham JM. Hypertension and the Kidney. In: Hollemberg JA, Gerdiner BJ, 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.

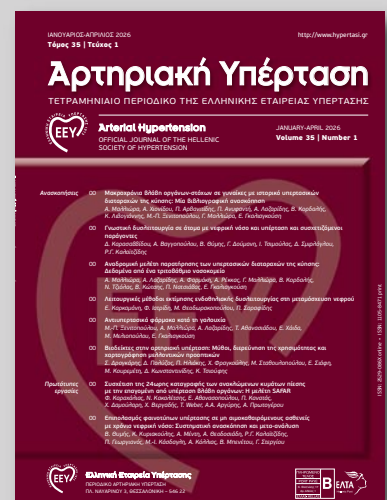
Ο βασικός αρχικός σχεδιασμός του περιοδικού διατηρήθηκε ώστε να παραπέμπει στην ιστορία του και να δείχνει τη συνέχεια και εξέλιξη. Η ανανεωμένη δομή κάθε τεύχους περιλαμβάνει τα εξής:

- ▶ 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





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 35 • Τεύχος 1

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

- 9 **Μακροχρόνια βλάβη οργάνων-στόχων σε γυναίκες με ιστορικό υπερτασικών διαταραχών της κίνησης: Μία βιβλιογραφική ανασκόπηση**
A. Μαλλιώρα, A. Χιονίδου, Π. Αρβανιτίδης, Π. Ανυφαντή, A. Λαζαρίδης, B. Κορδαλής, K. Λιβογιάννης, M.-Π. Ξενιτοπούλου, Γ. Μαλλιώρα, E. Γκαλιαγκούση
- 28 **Γνωστική δυσλειτουργία σε άτομα με νεφρική νόσο και υπέρταση και συσχετιζόμενοι παράγοντες**
Δ. Καρασαββίδου, A. Βαγγοπούλου, B. Θύμης, Γ. Δούμανη, I. Τσιμούλας, Δ. Σμιρλόγλου, P.Γ. Καλαϊτζίδης
- 41 **Αναδρομική μελέτη παρατήρησης των υπερτασικών διαταραχών της κίνησης: Δεδομένα από ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο**
A. Μαλλιώρα, A. Λαζαρίδης, A. Φαρμάκη, A. Ρέκκας, Γ. Μαλλιώρα, B. Κορδαλής, N. Τζιόλας, B. Κώτσης, Π. Νατσιάβας, E. Γκαλιαγκούση
- 47 **Λειτουργικές μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη μεταμόσχευση νεφρού**
E. Καρκαμάνη, Φ. Ιατρίδη, M. Θεοδωρακοπούλου, Π. Σαραφίδης
- 60 **Αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη γαλουχία**
M.-Π. Ξενιτοπούλου, A. Μαλλιώρα, A. Λαζαρίδης, T. Αθανασιάδου, E. Χάιδα, M. Μελιοπούλου, E. Γκαλιαγκούση
- 75 **Βιοδείκτες στην αρτηριακή υπέρταση: Μύθοι, διερεύνηση της χρησιμότητας και χαρτογράφηση μελλοντικών προοπτικών**
Σ. Δρογκάρης, Δ. Πολύζος, Π. Ηλιάκης, X. Φραγκούλης, M. Σταθουλοπούλου, E. Σιάφη, M. Κουρεμέτη, Δ. Κωνσταντινίδης, K. Τσιούφης

Πρωτότυπες εργασίες

- 90 **Συσχέτιση της 24ωρης καταγραφής των ανακλόμενων κυμάτων πίεσης με την επαγομένη από υπέρταση βλάβη οργάνων: Η μελέτη SAFAR**
Φ. Καραχάλις, N. Κακαλέτσης, E. Αθανασοπούλου, Π. Κανατάς, X. Δαμούλαρη, X. Βεργαδής, T. Weber, A.A. Αργύρης, A. Πρωτογέρου
- 96 **Επιπολασμός φαινοτύπων υπέρτασης σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**
B. Θυμής, K. Κυριακούλης, A. Μέντη, A. Θεοδοσιάδη, P.Γ. Καλαϊτζίδης, Π. Γεωργιανός, M.I. Κάσδαγλη, A. Κόλλιας, B. Μπενέτου, Γ. Στεργίου



Arterial Hypertension

Volume 35 • Number 1

Contents

Practice reviews

- 9 **Persisting patterns of target organ and vascular damage in hypertensive disorders of pregnancy: A comprehensive literature review**
A. Malliora, A. Chionidou, P. Arvanitidis, P. Anyfanti, A. Lazaridis, V. Kordalis, K. Livogiannis, M.-P. Xenitopoulou, G. Malliora, E. Gkaliagkousi
- 28 **Cognitive dysfunction in people with kidney disease compared to hypertensive individuals and associated factors**
D. Karasavvidou, A. Vaggopoulou, V. Thymis, G. Doumani, I. Tsimoulas, D. Smirloglou, R.G. Kalaitzidis
- 41 **Retrospective observational study of hypertensive disorders of pregnancy: Data from a tertiary hospital**
A. Malliora, A. Lazaridis, A. Farmaki, A. Rekkas, G. Malliora, V. Kordalis, N. Tziolas, V. Kotsis, P. Natsiavas, E. Gkaliagkousi
- 47 **Functional methods for assessing endothelial dysfunction in kidney transplantation**
E. Karkamani, F. Iatridi, M. Theodorakopoulou, P. Sarafidis
- 60 **Antihypertensive drugs during lactation**
M.-P. Xenitopoulou, A. Malliora, A. Lazaridis, T. Athanasiadou, E. Chaida, M. Meliopoulou, E. Gkaliagkousi
- 75 **Biomarkers in arterial hypertension: Debunking myths, exploring utility, and charting future perspectives**
S. Drogkaris, D. Polyzos, P. Iliakis, C. Fragkoulis, M. Stathouloupoulou, E. Siafi, M. Kouremeti, D. Konstantinidis, C. Tsioufis

Original articles

- 90 **Association of 24-hour ambulatory monitoring of pressure wave reflections with hypertension mediated organ damage: The SAFAR Study**
F. Karachalias, N. Kakaletsis, E. Athanasopoulou, P. Kanatas, C. Damoulari, C. Vergadis, T. Weber, A.A Argyris, A. Protogerou
- 96 **Phenotypes of hypertension among patients with non-dialysis chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis**
V. Thymis, K.G. Kyriakoulis, A. Menti, A. Theodosiadi, R. Kalaitzidis, P.I. Georgianos, M.I. Kasdagli, A. Kollias, V. Benetou, G.S. Stergiou



*Μακροχρόνια βλάβη οργάνων-στόχων σε γυναίκες με ιστορικό υπερτασικών διαταραχών της κύησης: Μία βιβλιογραφική ανασκόπηση

A. Μαθλιώρα¹
A. Χιονίδου¹
Π. Αρβανιτίδης¹
Π. Ανυφαντή¹
A. Λαζαρίδης¹

B. Κορδαλής¹
Κ. Λιβογιάννης¹
Μ.-Π. Ξενιτοπούλου¹
Γ. Μαθλιώρα¹
Ε. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (ΥΔΚ) επηρεάζουν σχεδόν το 10% των κυήσεων παγκοσμίως και αποτελούν σημαντική αιτία μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών παθήσεων, εν μέρει λόγω εμμένουσας μικρο- και μακροαγγειακής δυσλειτουργίας. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με τη μακροχρόνια παρουσία βλάβης οργάνων-στόχων σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ. Η αρτηριακή σκληρία, το καρδιακό remodeling και η ήπια αλβουμινουρία έχει βρεθεί ότι επιμένουν για χρόνια μετά τον τοκετό, ενώ οι μελέτες για την υποκλινική αθηροσκλήρωση δείχνουν αντιφατικά αποτελέσματα. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναφέρεται χρόνια μετά τον τοκετό, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις προεκλαμψίας πρώιμης έναρξης. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης ήπιες αλλαγές στη μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς, του δέρματος και του εγκέφαλου. Συνοψίζοντας, υπάρχουν ολόένα αυξανόμενα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι ΥΔΚ έχουν σημαντική και διαρκή επίδραση στις υποκλινικές αγγειακές αλλοιώσεις σε συγκεκριμένα όργανα, οι οποίες πιθανώς συμβάλλουν στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των γυναικών.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, αρτηριακή σκληρία, καρδιακό remodeling, ήπια αλβουμινουρία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (ΥΔΚ) επιπλέκουν έως και το 10% των κυήσεων παγκοσμίως και αποτελούν σημαντική αιτία μητρικής, εμβρυϊκής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Η υπέρταση στην κύηση ορίζεται όπως στον γενικό πληθυσμό [συστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ)

(ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg και/ή διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg], ενώ οι ΥΔΚ κατηγοριοποιούνται ως προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση (chronic hypertension, CH), υπέρταση της κύησης (gestational hypertension, GH), που περιλαμβάνει την παροδική GH και την προεκλαμψία (preeclampsia, PE), CH με συνυπάρχουσα PE και προγεννητικά μη ταξινομήσιμη υπέρταση².

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

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

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

Οι ΥΔΚ έχουν σοβαρές συνέπειες για την υγεία των γυναικών όχι μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και στη μετέπειτα ζωή τους. Συσσωρευμένα δεδομένα από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνες με ανεπίπλεκτες κησείς³. Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο, αρρυθμίες και χρόνια νεφρική νόσο⁴. Ειδικότερα, το ιστορικό προεκλαμψίας έχει συσχετιστεί με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, 3,5 φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και 71% υψηλότερο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁵.

Στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οι λειτουργικές και δομικές αλλοιώσεις του αγγειακού συστήματος σε διάφορα όργανα θεωρούνται ενδιάμεσο, υποκλινικό στάδιο που προηγείται για χρόνια της εκδήλωσης κλινικών επιπλοκών. Οι αλλοιώσεις αυτές αφορούν τόσο τη μακροόσο και τη μικροκυκλοφορία και μπορούν να αξιολογηθούν μη επεμβατικά *in vivo* με ποικίλες μεθόδους⁶. Η αυξημένη σκληρία των μεγάλων αρτηριών, η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (left ventricle, LV) (left ventricular hypertrophy, LVH) και η αλβουμινουρία αποτελούν τους πλέον αναγνωρισμένους δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων. Τα τελευταία χρόνια, οι αγγειακοί αυτοί δείκτες έχουν μελετηθεί εντατικά και θεωρούνται ενεργοί παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται προάγγελος της καρδιαγγειακής νόσου και βασικός παράγοντας στην έναρξη και εξέλιξή της⁷.

Η εις βάθος κατανόηση της μικρο- και μακροαγγειακής δυσλειτουργίας σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ μπορεί να συμβάλει στη διερεύνηση μιας πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ των ΥΔΚ και του μελλοντικά αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Υποστηρίζεται ότι οι ΥΔΚ προδιαθέτουν στην ανάπτυξη μικρο- και μακροαγγειακής δυσλειτουργίας. Κατά τη διάρκειά τους, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και το οξειδωτικό στρες, σε συνδυασμό με τη δυσλειτουργία του πλακούντα, οδηγούν σε μητρικές αγγειακές διαταραχές. Είναι αξιοσημείωτο ότι μικρο- και μακροαγγειακή δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με προεκλαμψία. Συνεπώς, η αγγειακή δυσλειτουργία

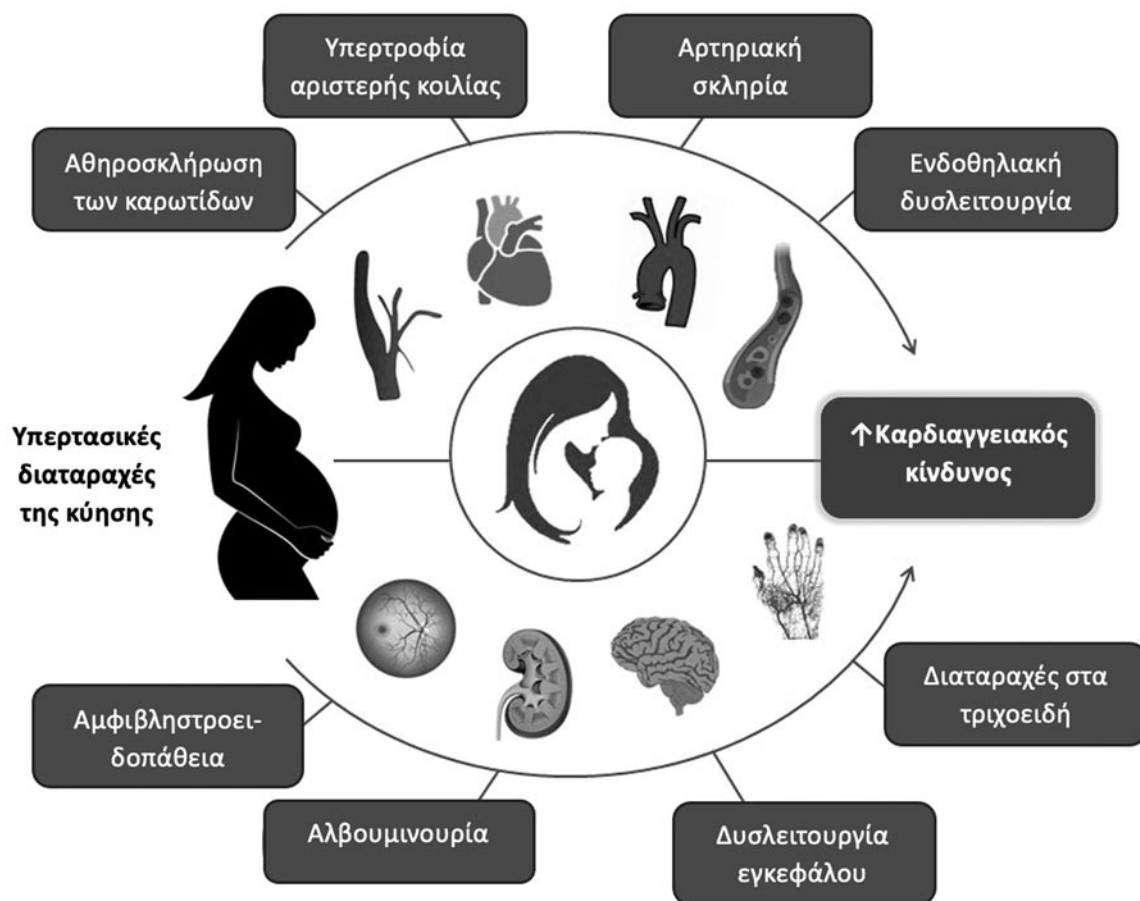
που σχετίζεται με τις ΥΔΚ μπορεί να λειτουργήσει ως έναυσμα για τον αυξημένο μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο της μητέρας, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 1².

Ωστόσο, υπάρχει η άποψη πως οι αλλοιώσεις αυτές είναι παροδικές και υποχωρούν μετά τον τοκετό. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν ανασκοπήσεις που να αξιολογούν συνολικά αν πρότυπα βλάβης στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τα αγγεία επιμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τις ΥΔΚ. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να παρουσιάσει μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τη μακροχρόνια παρουσία βλάβης οργάνων-στόχων σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ. Για τον σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed για τον εντοπισμό σχετικών άρθρων δημοσιευμένων στα αγγλικά, με χρήση των ακόλουθων ιατρικών όρων: “preclampsia”, “hypertensive disorders of pregnancy”, “gestational hypertension”, “arterial stiffness”, “left ventricular hypertrophy”, “intima-media thickness”, “retina”, “brain”, “capillary”, “microalbuminuria”, “endothelial dysfunction”. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στους Πίνακες 1 και 2.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Παρότι ορισμένες μικρές μελέτες παρατήρησης δεν ανέδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ ιστορικού ΥΔΚ και αυξημένης αρτηριακής σκληρίας⁸⁻¹¹, η πλειονότητα των ερευνών κατέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Πράγματι, σε μία μικρή μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε γυναίκες χωρίς καρδιομεταβολική νόσο, όπως σακχαρώδη διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση, όσες είχαν πρόσφατο ιστορικό προεκλαμψίας παρουσίασαν σημαντικά αυξημένη κεντρική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), ακόμη και μετά από προσαρμογή για τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ)¹². Σε προοπτική μελέτη κοόρτης, οι μετρήσεις αρτηριακής σκληρίας με το σύστημα SphygmoCor CVMS (AtCor Medical, Sydney, New South Wales, Australia) ένα έτος μετά τον τοκετό έδειξαν αυξημένη καρωτιδο-μηριαία PWV (cfPWV) και Augmentation Index (AIx) σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ, σε σύγκριση με γυναίκες με μη επιπλεγμένη κύηση. Ωστόσο, μετά την προσαρμογή για ΜΑΠ και άλλους συγγενικούς παράγοντες, η διαφορά στην PWV εξαλείφθηκε, ενώ η συσχέτιση μεταξύ AIx και ιστορικού ΥΔΚ παρέμεινε στατιστικά σημαντική, ακόμη και μετά από στάθμιση για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), φυλή, οικο-



Εικόνα 1. Οι υπεртаσικές διαταραχές της κύησης προάγουν την ανοσιακή απορρύθμιση και την παραγωγή οξειδωτικού στρες, πυροδοτώντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη μητρική αγγειακή αναδιαμόρφωση.

γενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και κάπνισμα. Αναλύσεις υποομάδων ανέδειξαν μικρή αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στην PWV όσο και στον AIx μεταξύ γυναικών με ιστορικό προεκλαμψίας και εκείνων με GH¹³. Η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας (PWV και AIx) μετά από ΥΔΚ επιβεβαιώθηκε και από μετα-ανάλυση 37 μελετών παρατήρησης¹⁴.

Όσον αφορά την προεκλαμψία, ιστορικό πρώιμης έναρξης (early-onset preeclampsia, EO-PE) έχει συσχετισθεί με αυξημένα cfPWV και AIx συγκριτικά με νορμοτασικές εγκυμοσύνες, ενώ γυναίκες με όψιμης έναρξης προεκλαμψία (late-onset preeclampsia, LO-PE) παρουσίασαν ενδιάμεσες αγγειακές μεταβολές¹⁵. Σχετικά με πιθανές διαφορές μεταξύ γυναικών με de novo προεκλαμψία και εκείνων με προεκλαμψία επί εδάφους χρόνιας υπέρτασης (superimposed PE and/or chronic hypertension, PEs/CH), πρόσφατη μελέτη ανέδειξε σημα-

ντικά υψηλότερη PWV στην ομάδα PEs/CH συγκριτικά με την ομάδα de novo προεκλαμψίας και τις μάρτυρες. Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων σχετικά με τον AIx¹⁶.

Αναφορικά με την GH, μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης με 4.212 συμμετέχουσες και δετή παρακολούθηση κατέδειξε ότι οι γυναίκες με ιστορικό GH εμφάνιζαν αυξημένη αρτηριακή σκληρία, όπως μετρήθηκε με cfPWV (Complior; Artech Medical, Pantin, France)¹⁷.

Επιπλέον, ο δείκτης αρτηριακής σκληρίας (arterial stiffness index, ASI) βρέθηκε αυξημένος σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ σε προοπτική, πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης που περιέλαβε 220.024 γυναίκες ηλικίας 40-69 ετών, με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 7 έτη και μέσο χρόνο από τον πρώτο τοκετό $31,4 \pm 10,2$ έτη. Το ιστορικό ΥΔΚ συσχετίστηκε με αυξημένο ASI μετά από προσαρμογή για την εμμηνόπαυσιακή κατάσταση και την ηλικία κατά

Πίνακας 1. Μελέτες που αξιολογούν (α) την αρτηριακή σκληρία, (β) την καρδιακή δομή και λειτουργία και (γ) την υποκλινική αθηροσκλήρωση σε γυναίκες με ιστορικό υπέρτασικών διαταραχών της κύησης.

Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάρτυρες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγκυμοσύνη	Δείκτης μαζο-αγγειακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
α. Αρτηριακή σκληρία										
Usselman CW et al. ¹²	2020	ΗΠΑ	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Υγιείς γυναίκες, μη καπνίστριες	24 (12/12)	Ομάδα με PE: 34 ± 6 έτη Ομάδα μαρτύρων: 29 ± 3 έτη	PE	1,1 ± 0,5 έτη	Περιορισμένη και κεντρική PWV	Γυναίκες με ιστορικό PE είχαν αυξημένη κεντρική αλλά όχι περιφερική PWV, ακριβώς και μετά από στάθμιση για ΜΑΠ
Ehrenthal DB et al. ¹³	2014	ΗΠΑ	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς διάγνωση χρόνιας υπέρτασης ή γνωστής υπέρτασης πριν από την κύηση	74 (41/33)	Ομάδα ΥΔΚ: 30,4 Ομάδα μαρτύρων: 32,0	PE και GH	1 έτος	cfPWV, AIx (SphygmoCor CVMS system)	Γυναίκες με προηγούμενη ΥΔΚ είχαν σημαντικά αυξημένη AIx, αλλά μη σημαντική διαφορά στην cfPWV μετά από στάθμιση για συγγενικούς παράγοντες
Orabona R et al. ¹⁵	2017	Ιταλία	Προοπτική, μονοκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και φαρμακευτικές θεραπείες	Σύνολο: 90 EO-PE: 30 LO-PE: 30 Μάρτυρες: 30	EO-PE: 38 ± 4 έτη LO-PE: 36 ± 6 έτη Μάρτυρες: 37 ± 4 έτη	EO-PE και LO-PE	6 μήνες με 4 έτη	cfPWV, AIx@75 (Vascular Explorer)	Γυναίκες με ιστορικό EO-PE είχαν σημαντικά αυξημένη cfPWV και AIx
Mahmud A et al. ⁸	2008	Ισλανδία	Μελέτη χρονιακής σταγυής	Υπερτασικές γυναίκες χωρίς θεραπεία	155 (54/101)	Ομάδα με GH: 42 ± 11 έτη Ομάδα μαρτύρων: 43 ± 8,6 έτη	GH	NA	PWV, AIx	Καμία διαφορά
Bergen NE et al. ¹⁷	2018	Ολλανδία	Προοπτική μελέτη κοόρτης βασισμένη στον πληθυσμό	Γυναίκες από έναν γενικό πληθυσμό εγκύων	Σύνολο: 4.912 Νορμιοτασικές: 4.612 GH: 205 PE: 95	Νορμιοτασικές: 30,3 ± 5,1 GH: 30,7 ± 4,9 PE: 29,6 ± 5,3	GH, PE	6 έτη	cfPWV	Η GH συσχετίστηκε με αυξημένη PWV. Καμία διαφορά για την PE.
Verardino RGS et al. ¹⁶	2025	Βραζιλία	Προοπτική μελέτη	Γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εγκυμωστική νόσο ή νεοπλασία ή θρομβοφιλία	Σύνολο: 120 De novo PE: 30 PEs/HC: 60 Μάρτυρες: 30	NG: 34,6 ± 6,2 De novo PE: 31,5 ± 6,9 PEs/HC: 38,1 ± 5,4	De novo PE, PEs/HC	3 (2-5) έτη	PWV, AIx	Οι γυναίκες με PEs/HC είχαν σημαντικά υψηλότερη PWV συγκριτικά με τις νορμιοτασικές και αυτές με de novo PE. Ο AIx δεν διέφερε μεταξύ των παραπάνω ομάδων.
Honigberg MC et al. ¹⁸	2019	Ηνωμένο Βασίλειο	Προοπτική μελέτη κοόρτης βασισμένη στον πληθυσμό	Γυναίκες από τη UK Biobank ηλικίας 40-69 ετών που ανέφεραν ≥1 προηγούμενο τοκετό	220.024 (2.808/217.216)	Ομάδα με ΥΔΚ: 52,3 ± 8,7 Ομάδα μαρτύρων: 57,4 ± 7,8	GH, PE, ελαμφιά, σύνδρομο HELLP	31,4 ± 10,2 έτη	ASI	Η ΥΔΚ συσχετίστηκε με αυξημένο ASI

συνεχίζεται

Πίνακας 1. συνέχεια

Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάρτυρες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγκατάσταση	Δείκτης μακροαγγειακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
Grand' Maison S et al. ¹⁴	2016	Καναδάς	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 72 μελετών παρατήρησης	Γυναίκες ≥ 3 μήνες μετά τον τοκετό	8.702 (3.356/5.346)	Συνολικός μέσος όρος ηλικίας που χωρίζεται γενικά από 30 μέχρι 49 έτη	PE, GH, ελάμφια	Εύρος: 3 μήνες με 40 έτη	cfPWV, AIX	Γυναίκες με προηγούμενη ΥΔΚ είχαν αυξημένη αρτηριακή σκληρία (cfPWV και AIX). Οι διαφορές ήταν πιο έντονες σε νεαρές γυναίκες.
Christensen M et al. ⁹	2016	Δανία	Μελέτη κοόρτης	Γυναίκες με προηγούμενη προελαμφψία ή νοσηρωτικές εγκυμοσύνες	42 (21/21)	PE: 40,75 ± 2,7 έτη Μάρτυρες: 40,67 ± 2,3 έτη	PE	10,28 ± 0,70 έτη	apPWV, AIX	H apPWV ήταν οριακά υψηλότερη σε γυναίκες με ιστορικό PE σε σύγκριση με γυναίκες με νοσηρωτικές κύσεις. Καμία σημαντική διαφορά στον AIX.
Cortés YI et al. ¹⁰	2019	ΗΠΑ	Μελέτη κοόρτης (από τη διαχρονική μελέτη SWAN)	Μετεμνηστωσασιακές γυναίκες ηλικίας ~60 ετών από μια πολυεθνική κοόρτη από τις ΗΠΑ	964 (104/860)	60,2 ± 2,7 έτη	PE και GH	~30+ έτη	baPWV	Καμία διαφορά
Levine LD et al. ¹¹	2022	ΗΠΑ	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες ≥10 έτη μετά τον τοκετό, κυρίως μαύρες, χωρίς ΚΑΝ ή χρόνια υπέρταση	135 (84/51)	ΥΔΚ: 35,7 (32,3-41,0) Μάρτυρες: 39,1 (33,2-42,6)	PE και GH	11-12 έτη	cfPWV, crPWV	Καμία διαφορά
Werlang A et al. ¹⁹	2023	Καναδάς	Μελέτη κοόρτης	Γυναίκες 6 μήνες έως 6 χρόνια μετά τον τοκετό	80 (40/40)	35,8 ± 3,9 έτη PE: 35,7 ± 4,5 Μάρτυρες: 35,9 ± 3,1	PE (συμπεριλαμβανομένων σφραγών, πρόθρον και υποτροπιάζουσών περιπτώσεων)	2,0 ± 1,2 έτη	cfPWV, κεντρική AII, SVR, AIX, GRC	Γυναίκες με ιστορικό PE είχαν αυξημένα cfPWV, κεντρική AII και SVR. Η EVA ήταν πιο κοινή σε γυναίκες με ιστορικό PE. Οι υποομάδες με σφραγή, πρόθρον και υποτροπιάζοντα PE παρουσίασαν χειρότερες μετρήσεις. Η PE προόθεσε 6-11 χρόνια αγγειακής ηλικίας ανάλογα με τη βαρύτητα και την υποτροπή της νόσου.
β. Δομικές και λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς										
Ferreira RM et al. ²⁶	2024	Βραζιλία	Μονοκεντρική προοπτική μελέτη	Νέες γυναίκες	118 (όχι ομάδα μαρτύρων)	29,2 ± 6,8 έτη	Προελαμφψία	12 μήνες	LVMI, RWT, διαστολική λειτουργία μέσω της αναλογίας E/E'	12 μήνες μετά τον τοκετό 29,6% των προηγούμενων προελαμφψιακών γυναικών είχε μυοκαρδιακή υπετροφία. Αυτό συσχετίστηκε σημαντικά με κεντρική παχυσσαζία.

συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια										
Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάγνητες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγγραφή στην σύνη	Δείκτης μαζο-αγγειακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
Quesada O et al. ²⁰	2024	ΗΠΑ	Μελέτη κοόρτης	Γυναίκες ισπανικής λατινοαμερικανικής καταγωγής ≥45 ετών	5.168 (724/4.444)	58,7 ± 9,7 έτη ΥΔΚ: 56,3 ± 8,2 έτη Μάγνητες: 59,2 ± 9,7 έτη	De novo ΥΔΚ: GH, PE ή εκλαμφία	≥ 10 έτη	Δείκτης μάζας LV, LVEF, RWT, ανώμαλη γεωμετρία LV, διαστολική δυσλειτουργία	Γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ είχαν χαμηλότερο LVEF, αυξημένο RWT και μεγαλύτερο ποσοστό ανώμαλης γεωμετρίας LV και διαστολικής δυσλειτουργίας. Αυτές οι αλλαγές ήταν μόνο μερικής διαμεσολαβούμενες από την παρούσα υπέρταση.
Collén AC et al. ²⁴	2015	Σουηδία	Μελέτη παρατήρησης	Μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες	105 (50/55)	63 έτη (επίπεδο 50-77)	GH ή PE	~40 έτη	LVMI, RWT, πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος/οπίσθιου τοιχώματος, Em, E/Em	Καμία διαφορά 9
Al-Nashi M et al. ²³	2016	Σουηδία	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Υγιείς γυναίκες μη καπνίστριες	31 (15/16)	Ομάδα με PE: 39,4 ± 3,6 έτη Ομάδα μαγνήτων: 41,2 ± 3,2 έτη	PE	11,2 ± 0,6 έτη	Υπερηχοκαρδιογραφικές διαστάσεις και όγκοι	Καμία διαφορά
Ghossein-Doha C et al. ²⁸	2013	Ολλανδία	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Λευκές νορμωτισιακές γυναίκες	349 (349/0)	31 ± 4 έτη	PE	6 (3-9) έτη	LVMI, διαστολική λειτουργία	Ο αυξημένος LVMI προέβλεψε ανεξάρτητα την ανάπτυξη χρόνιας υπέρτασης μέσα σε 6 χρόνια
Bergen NE et al. ¹⁷	2018	Ολλανδία	Προοπτική μελέτη κοόρτης βασισμένη στον πληθυσμό	Γυναίκες από έναν γενικό πληθυσμό εργαζομένων	Σύνολο: 4.912 Νορμωτισιακές: n = 4.612 GH: n = 205 PE: n = 95	Νορμωτισιακές: 30,3 ± 5,1 GH: 30,7 ± 4,9 PE: 29,6 ± 5,3	GH, PE	6 έτη	Διάμετρος αορτικής ρίζας, μάζα LV	Η GH συσχετίστηκε με αυξημένη διάμετρο της αορτικής ρίζας και μάζα της LV
O'Driscoll JM et al. ²⁹	2024	Ηνωμένο Βασίλειο	Μελέτη κοόρτης	Γυναίκες με πρόωγη προεκλαμψία και γυναίκες με ανεπάρκτες εγγραμμές	351 (30/321)	Ομάδα PE: 32,1 ± 5,9 έτη Ομάδα μαγνήτων: 35,6 ± 4,8 έτη	Πρόωγη PE	6 μήνες	Παράμορφωση και δυσκαμψία LA	Γυναίκες με προεκλαμψία παρουσίασαν σημαντικά μειωμένες φάσεις πλήρωσης, διάχυσης και συστολής και αυξημένη δυσκαμψία LA σε σύγκριση με τους μάρτυρες
Scantlebury DC et al. ²⁰	2015	ΗΠΑ	Μελέτη κοόρτης	Γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης ή με γενετική προδιάθεση στην υπέρταση	2.637 (427/2.210)	Ομάδα ΥΔΚ: 53,5 ± 13,1 έτη Ομάδα νορμωτισιακών: 56,0 ± 13,0 έτη	GH, PE, εκλαμφία, χρόνια υπέρταση	26 ± 14 έτη	LVMI, RWT, αναλογία E/A, χρόνος επιβράδυνσης	Γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας LV και μεγαλύτερη ποσοστό LVH, χαμηλότερες αναλογίες E/A και μεγαλύτερο μέγεθος αριστερού κόλπου

συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια										
Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάζιγες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγγραφή/σύνη	Δείκτης μακρο-αρτηριακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
Marin G. Hauge et al. ²⁷	2025	Δανία	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες ηλικίας 40-55 ετών	1.351 (679/672)	Ομάδα PE: 46 (43-51) Ομάδα μαρτύρων: 47 (43-51)	PE	15 έτη	Δείκτης μάζας LV	Γυναίκες με προηγούμενη PE παρουσιάζουν διαπλάσια συχνότητα υπερτροφίας LV
Verardino RGS et al. ¹⁶	2025	Βραζιλία	Προοπτική μελέτη	Γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακούς παθολογικούς ανδρών, εκφυλιστική νόσο ή νεοπλασία ή θρομβοφιλία	Σύνολο N = 120 De novo PE: n = 30 PEs/HC: n = 60 μάζιγες: n = 30	Ομάδα μαρτύρων: 34,6 ± 6,2 έτη Ομάδα de novo PE: 31,5 ± 6,9 έτη Ομάδα PEs/HC: 38,1 ± 5,4 έτη	De novo PE, PEs/HC	3,0 (2,0-4,0) έτη	Μάζα LV	Γυναίκες με de novo PE είχαν μεγαλύτερη μάζα LV συγκριτικά με τις μάρτυρες. Η ομάδα με PEs/HC είχε μεγαλύτερες καρδιακές διαστάσεις και επιπλοασμένη διαστολική λειτουργία.
Melchiorre K et al. ²¹	2011	Ηνωμένο Βασίλειο και Ιταλία	Προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Γυναίκες με προηγούμενες μονήρεις κηφίες	Σύνολο: 142 Πρόφιμη PE: n = 27 Όψιμη PE: n = 37 Μάρτυρες: n = 78	Πρόφιμη PE: 31 (29-36) Όψιμη PE: 33 (29-37) Μάρτυρες: 34 (29-38)	PE (κατηγοριοποιημένη σε πρόφιμη και όψιμη)	1-2 έτη	Γεωμετρία LV, συστολική/διαστολική λειτουργία, τάση τοιχώματος, ρυθμός παραμορφώσεως	Η πρόφιμη PE συσχετίστηκε με εμμένονα δυσλειτουργία/υπερτροφία LV.
Levine LD et al. ¹¹	2022	ΗΠΑ	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες ≥ 10 χρόνια μετά τον τοκετό, χωρίς μαρτυρες, χωρίς ΚΑΝ ή χρόνια υπέρταση	135 (84/51)	ΥΔΚ: 35,7 (32,3-41,0) Μάρτυρες: 39,1 (33,2-42,6)	PE και GH	11-12 έτη	Ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις	Καμία διαφορά
Mokadem MOEI et al. ²⁵	2021	Αίγυπτος	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Νορμιστασιικές γυναίκες	100 (50/50)	NA	GH	1 έτος	LVMI	Καμία διαφορά
Boardman H et al. ²²	2020	Ηνωμένο Βασίλειο	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο	173 (100/73)	Ομάδα ΥΔΚ: 42,1 ± 4,7 Ομάδα μαρτύρων: 41,0 ± 5,1	GH, πρόφιμη και όψιμη έναρξης PE	5 με 10 έτη	LVMI	Γυναίκες με προηγούμενη ΥΔΚ παρουσιάζουν αυξημένο LVMI
γ. Υποκλινική αθηροσκληρώση										
Blaauw J et al. ³¹	2006	Ολλανδία	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	Προστόκες Κανακικές γυναίκες	Σύνολο: 66 PE: n = 22 Νορμιστασιικές: n = 22 Άτοκες: n = 22	Ομάδα PE: 31 ± 4 Νορμιστασιικές: 31 ± 4 Άτοκες: 30 ± 6	Σοβαρή πρόφιμη έναρξης PE	3 με 13 μήνες (μέση τιμή: ~6,4 μήνες)	cIMT, παρουσία πλακών	Η ομάδα PE είχε σημαντικά υψηλότερο IMT καροτιδίας και μηριαίας αθηρίας ακόμα και μετά από προσαρμογή για συγγενικούς παράγοντες

συνεχίζεται

Πίνακας 1. συνέχεια										
Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάζυγες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγχομιμηση	Δείκτης μακροαγγειακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
Blaauw J et al. ³¹	2014	Ολλανδία	Μελέτη ασθενών-μαζύρων	Καρδιακές γυναίκες	33(17/16)	Ομάδα PE: 33 ± 5 έτη Ομάδα μαζύρων: 34 ± 4 έτη	Σοβαρή PE πρόφιλης έναρξης	4,7 έτη για ασθενείς 4,3 έτη για μάζυρες	IMT των καρωτιδικών και μηριαίων αρτηριών	Καμία διαφορά
Bar LC et al. ³⁴	2022	Καναδάς	Μελέτη χρονικής στημής	Γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακή ή αυτοάνοση νόσο πριν την εγκυμοσύνη ή με τρέχουσα αντιαρτηριακή αγωγή	60 (30/30)	PE: 32,0 ± 3,87 έτη Μάζυρες: 34,3 ± 3,57 έτη	PE	0,5 με 5 έτη (μέση τιμή 1,75 έτη)	FWCS cIMT φορτίο πλάκων	Καμία διαφορά
Grand' Maison S et al. ¹⁴	2016	Καναδάς	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 72 παρατηρητικών μελετών	Γυναίκες ≥3 μήνες μετά τον τοκετό	8.702 γυναίκες (3.356/5.346)	Συνολικός μέσος όρος ηλικίας: ~30-49 έτη	PE, GH, ελάμφια	3 μήνες – 40 έτη	cIMT	Γυναίκες με προηγούμενη ΥΔΚ παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο cIMT συγκριτικά με τις μάζυρες. Η αγγειακή δυσλειτουργία ήταν πιο έντονη σε νεότερες γυναίκες ή σε πιο πρόωπη φάση μετά τον τοκετό.
Aykas F et al. ³⁶	2015	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-μαζύρων	Γυναίκες χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση, νεφρική ή ΚΑΝ	45 (25/20)	Ομάδα PE: 27,44 ± 6,68 Ομάδα μαζύρων: 27,25 ± 3,61	PE	~6 έτη	cIMT	Γυναίκες με προηγούμενη προελαμψία είχαν αυξημένο cIMT συγκριτικά με τις μάζυρες
Christensen M et al. ⁹	2016	Δανία	Μελέτη κοόρτης	Γυναίκες με προηγούμενη προελαμψία ή νοσησιαστικές εγκυμοσύνες	42 (21/21)	PE: 40,75 ± 2,7 έτη Μάζυρες: 40,67 ± 2,3 έτη	PE	10,28 ± 0,70 έτη	cIMT, παρουσία πλάκων	Καμία διαφορά
Sandvik MK et al. ³²	2013	Νορβηγία	Πληθυσμιακή, παρατηρητική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακή, νεφρική, ρευματική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη	158 (89/69)	Ομάδα PE: 37,9 ± 4,2 έτη Ομάδα μαζύρων: 39,0 ± 5,3 έτη	PE	10,9 ± 1,0 έτη	IMT	Καμία διαφορά
Amor AJ et al. ³⁷	2020	Ισπανία	Διατομεακή παρατηρητική μελέτη	Γυναίκες με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη	Σύνολο: 112 T1D+/PE+: n=28 T1D+/PE-: n=28 T1D-/PE+: n=28 T1D-/PE-: n=28	44,9 ± 7,8 έτη	PE	Διήμερος: 9,8 έτη Εύρος: 6,4-14,8	CCA-IMT, παρουσία καρωτιδικών πλάκων	Η PE συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο cIMT και παρουσία καρωτιδικών πλάκων

συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια

Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/ μάρτυρες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγγραφή στην σύνη	Δείκτης μακρο-αγγειακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
Cortés YI et al. ^{10,42}	2019	ΗΠΑ	Μελέτη κοόρτης (από τη διαχρονική μελέτη SWAN)	Μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας ~60 ετών από μια πολυεθνική κοόρτη των ΗΠΑ	904 (104/800)	60,2 ± 2,7 έτη	PE και GH	~30+ έτη	cIMT, Δείκτης Καροτιδικών Πλακών	Το ιστορικό GH ή PE συσχετίστηκε με αυξημένο cIMT και φορτίο πλάκας
Mokadem MOEI et al. ⁵	2021	Αίγυπτος	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Νορμιστασινικές γυναίκες Νορμιστασινική εγκυμοσύνη	100 (50/50)	Δεν αναφέρεται	GH	1 έτος	cIMT, καροτιδικές πλάκες και στενωσιση	Καμία διαφορά
Sonaglioni A et al. ³³	2024	Ιταλία	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Γυναίκες	1.193 (583/610)	PE: 38,9 (33-49) Μάρτυρες: 38,7 (29,7-49)	PE	~ 8,5 έτη	CCA-IMT, Καροτιδικές πλάκες	Καμία διαφορά
Miller HE et al. ³⁵	2024	ΗΠΑ	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 21-55 ετών	139 (68/71)	ΥΔΚ: 40,6 ± 6,5 Μάρτυρες: 40,8 ± 5,3	PE και GH	5,7 (2-15) έτη	cIMT	Καμία διαφορά

AIx: δείκτης ενόχλησης, AIx@75: δείκτης ενόχλησης κανονικοποιημένος σε 75 σφηνιούς ανά λεπτό, AOD: διάμετρος αορτικής ρίζας, aPWV: αορτική ταχύτητα σφηνικού κύματος, ASI: δείκτης αθηρωατικής σκληρίας, AUC: επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, baPWV: ταχύτητα σφηνικού κύματος βραχίονα-αορτών, CCA-IMT: πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινής καροτίδας, cPWV: καροτιδο-μηνιαία ταχύτητα σφηνικού κύματος, cIMT: πάχος έσω-μέσου χιτώνα καροτίδας, ePWV: ταχύτητα σφηνικού κύματος καροτίδας-κεφαλικής, CVMS: σύστημα διαχείρισης καροτιδικής αθηρωατικής ταχύτητας μ-προειδικού δακτύλιου, EO-PE: πρόωμη αγγειακή γήρανση, FWCS: συνεπαφορά του σφηνικού κύματος στον όγκο πλάκας, GH: υπέρταση της κήρης, GRC: συνολικός συντελεστής ανάγλυσης, IMT: πάχος έσω μέσου χιτώνα, LA: αριστερός κόλπος, LO-PE: όψιμη αγγειακή γήρανση, LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, LVMI: δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας, NA: μη διαβητικό, PE: προεμμηνοπαυσιακή υπέρταση, PEs/HCS: προεμμηνοπαυσιακή υπέρταση ή χρόνια υπέρταση, RWT: σχετικό πάχος τοιχώματος, SD: τυπική απόκλιση, SVR: συστηματική αγγειακή αντίσταση, MAII: Μέση Αθηρωατική Πίεση, KAN: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΥΔΚ: Υπερτασικές Διαταραχές της Κήρης.

Πίνακας 2. Μελέτες που αξιολογούν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (α), την αθροιστική (β) και αθηρογενή (γ) και αθηρογενή (δ) στην τριχοειδική λειτουργία (δ) και στον εγκέφαλο (ε) σε γυναίκες με ιστορικό υπέρτασικών διαταραχών της κύησης.										
Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάτρες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγκυμοσύνη	Δείκτης μακροαγγειακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
α. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία										
Lopes van Balen VA et al. ³⁸	2018	Ολλανδία	Μελέτη χρονικής σταθμής	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΥ, ΣΔ ή νεφρικής νόσου	128 (79/49)	Ασθενείς: 35 ± 4 Μάτρες: 39 ± 4	PE	≥ 4 έτη	FMD	Γυναίκες με προηγούμενη PE είχαν χαμηλότερη FMD
Aykas F et al. ³⁹	2015	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-ματρίων	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΥ ή ΧΝΝ	45 (25/20)	Ασθενείς: 27,44 ± 6,68 Μάτρες: 27,25 ± 3,61	PE	≥ 5 έτη	FMD	Γυναίκες με προηγούμενη PE είχαν χαμηλότερη FMD
Janssen EBNI et al. ⁵³	2022	Ολλανδία	Μελέτη χρονικής σταθμής	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΥ, αυτοάνοσου νοσήματος ή ΧΝΝ	1.217 (803/414)	40,5 ± 8,6	PE	0,5-30 έτη	FMD, NGMD	Καμία διαφορά
Sandvik MK et al. ³²	2013	Νορβηγία	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΣΔ, ρευματικής, καρδιοαγγειακής ή νεφρικής νόσου	158 (89/69)	Ασθενείς: 37,9 ± 4,2 Μάτρες: 39,0 ± 5,3	PE	9-11 έτη	FMD, κυκλοφορούντες δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας	Καμία διαφορά στην FMD. Η PE συσχετίστηκε με δινομείς κυκλοφορούντες ενδοθηλιακούς δείκτες.
Harville EW et al. ⁴¹	2017	Φινλανδία	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες που είχαν τουλάχιστον μια μονήρη ζήτηση	842 (NA/NA)	Ασθενείς: 24-39 Μάτρες: 30-45	GH, PE	NA	FMD	Καμία διαφορά
Levine LD et al. ¹¹	2022	ΗΠΑ	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες ≥ 10 έτη μετά τον τοκετό	135 (84/5)	Ασθενείς: 39,1 (33,2-42,6) Μάτρες: 35,7 (32,3-41,0)	GH, PE	≥ 10 έτη	FMD	Καμία διαφορά
Yinon Y et al. ⁴⁰	2010	Καναδάς	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Μη καπνίστριες γυναίκες με ΔΜΣ < 30 kg/m ² , χωρίς προηγούμενη ΑΥ, νεφρική νόσο, ΣΔ ή χρήση από του στόματος αντιυπερτασικών διαγόνων	Σύνολο: 49 EO-PE: 15 LO-PE: 9 IUGR: 9 Μάτρες: 16	EO-PE: 34 ± 1 LO-PE: 35 ± 1 IUGR: 33 ± 2 Μάτρες: 34 ± 1	PE, IUGR χωρίς PE	0,5-2 έτη	FMD	Μόνο γυναίκες με προηγούμενη EO-PE ή IUGR είχαν μειωμένη FMD συγκριτικά με την LO-PE και τις μάρτες
Miller HE et al. ³⁵ (EPOCH)	2024	ΗΠΑ	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς προηγούμενη ΑΥ, ΣΔ, καρδιακή νόσο, ΧΝΝ, αυτοάνοση νόσο ή καρζινο	139 (68/71)	40,7	GH, PE	≥ 2 έτη	EndoPAT	Καμία διαφορά

συνεχίζεται

Πίνακας 2. συνέχεια										
Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάτρες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγγραφή στην	Δείκτης μακρο-αρτηριακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
β. Αλβουμινουρία										
Nissel H et al. ⁴⁴	1995	Σουηδία	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες 7 έτη μετά τον ποσειτό	Σύνολο: 138 GH: 49 PE: 45 Μάτρες: 44	GH: 30 PE: 45 Μάτρες: 44	GH, PE	7 έτη	αλβουμίνη σε ούρα 24ώρου	Οι ομάδες ΥΔΚ είχαν αυξημένο κίνδυνο αλβουμινουρίας
Lopes van Balen VA et al. ³⁸	2018	Ολλανδία	Μελέτη χρονικής σιγμής	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΥ, ΣΔ ή ΧΝΝ	128 (79/49)	Ασθενείς: 35 ± 4 Μάτρες: 39 ± 4	PE	≥ 4 έτη	UACR σε δείγματα ούρων 24ώρου	Καμία διαφορά
Heideima WM et al. ⁴²	2015	Ολλανδία	Αναδρομική μελέτη ασθενών-μάτρων	Γυναίκες με προηγούμενη μόνιρη εγκυμοσύνη, χωρίς ΣΔ ή αυτοάνοσες παθήσεις	120 (90/30)	Ασθενείς: 31,2 ± 3,8 Μάτρες: 31,9 ± 3,5	PE	0,5-3 έτη	UACR σε δείγματα ούρων 24ώρου	Η αλβουμινουρία ήταν πιο συχνή στην ομάδα με PE. Ο κίνδυνος αυξανόταν με τον ΔΜΣ.
Shammas AG et al. ⁴⁶	2000	Ιορδανία	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες 10 χρόνια μετά τον ποσειτό	Σύνολο: 147 PE: 47 GH: 54 Μάτρες: 46	PE: 27 GH: 32 Μάτρες: 31	GH, PE	10 έτη	αλβουμίνη σε ούρα 24ώρου	Υψηλότερος κίνδυνος αλβουμινουρίας μετά από ΥΔΚ
Shahbazian N et al. ⁴⁵	2011	Ιράν	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς προηγούμενη HTN	70 (35/35)	Ασθενείς: 25,8 ± 2,3 Μάτρες: 25,0 ± 2,1	PE	5,7 (5,2-7,3) έτη	UACR σε προηοδ δείγματα ούρων στο μέσο της ροής	Υψηλότερα ποσοστά αλβουμινουρίας στην ομάδα με προελαμφία
Kattah AG et al. ⁴³	2013	ΗΠΑ	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες από διαφορετικούς πληθυσμούς	Σύνολο: 3.015 Άτοκες: 341 Νορμισσατικές: 2.199 ΥΔΚ: 475	Άτοκες: 51 (40-63) Νορμισσατικές: 59 (50-66) ΥΔΚ: 56 (46-64)	GH, PE	5-9 έτη	UACR σε προηοδ δείγματα ούρων	Το ιστορικό ΥΔΚ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αλβουμινουρίας
Bar J et al. ⁵⁴	1999	Ισραήλ	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς προηγούμενη ΑΥ ή νεφρική νόσο	92 (48/44)	Ασθενείς: 36 ± 5 Μάτρες: 35 ± 8	PE	1 ^η 2-4 μήνες, 2 ^η 3-5 έτη	Δείγματα από μια ολονότια συλλογή ούρων 8ώρου	Υψηλότερη αλβουμινουρία στην ομάδα PE και στα δύο χρονικά σημεία
Aykas F et al. ³⁹	2015	Τουρκία	Μελέτη ασθενών-ματρώων	Γυναίκες χωρίς προηγούμενη ΑΥ ή ΧΝΝ	45 (25/20)	Ασθενείς: 27,44 ± 6,68 Μάτρες: 27,25 ± 3,61	PE	≥ 5 έτη	αλβουμίνη σε ούρα 24ώρου	Γυναίκες με προηγούμενη προελαμφία είχαν υψηλότερα ποσοστά αλβουμινουρίας

συνεχίζεται

Πίνακας 2. συνέχεια										
Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/μάζυγες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγκαθι-στροφή	Δείκτης μακρο-αγγειακής λειτουργίας	Κόρια ευρήματα
Sandvik MK et al. ⁴⁹	2013	Νορβηγία	Αναδρομιμική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΣΔ, ρευματικής νόσου, ιδιοπαθείς ΑΥ, νεφρικής νόσου ή μετά από προεγχειρητική κύηση	158 (89/69)	Ασθενείς: 37,9 ± 4,2 Μάζυγες: 39,0 ± 5,3	PE	10,9 ± 1,0 έτη	UACR	Όχι αυξημένος κίνδυνος αλβουμινοουρίας
Ei Mokadem MO et al. ²⁵	2021	Αίγυπτος	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες χωρίς εμμένουσα υπέρταση μετά τον τοκετό, ΣΔ, ΧΝΝ ή οικογενή δυσλιπιδαιμία	100 (50/50)	ΥΔΚ: 27,9 ± 5,0 Μάζυγες: 26 ± 4,3	GH, PE	1 έτος	UACR σε πρω-ινό δείγμα ούρων	Υψηλότερη αλβουμινοουρία στην ομάδα των ασθενών, ειδικά σε γυναίκες με προεγχειρητικά
Spraan J et al. ⁴⁷	2012	Ολλανδία	Μελέτη χρονικής σπινίμης	Γυναίκες με ιστορικό PE, χωρίς προηγούμενη ΑΥ, νεφρική νόσο ή ΣΔ	823 (823/0)	Δεν διευκρινίζεται	PE	4-180 μήνες	UACR σε ένα 24ωρο δείγμα ούρων	Μικροαλβουμινοουρία παρουσιά-στηκε στο 12,0% των γυναικών. Ένα μοτίβο σε σχήμα U παρατη-ρήθηκε με την πάροδο του χρόνου που ελαττώνεται έως και τους 40 μήνες και μετά αυξάνεται.
γ. Αμφιβλητρεοειδής										
Sim R et al. ⁵¹	2019	Σιγκα-πούρη	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες με μονήρεις γεννήσεις	276	33,0 ± 4,9	ΥΔΚ	5 έτη	Διάμετρος των αθηροειδών του αμφιβλητρεοει-δούς, DVA δια-στολή, DVA συ-στολή	Υψηλότερη ΣΑΠ προ της κήσης συσχετίστηκε με στενότερη διάμετρο των αθηροειδών του αμφιβλητρεοει-δούς ανεξάρτητα από τους καρδιαρ-γειακούς παράγοντες κινδύνου μετά τον τοκετό
Hoel S et al. ⁵⁰ (EARLY)	2024	Νορβηγία	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Γυναίκες 3 χρόνια μετά τον τοκετό, μονήρεις κήσεις, χωρίς προηγούμενο ΣΔ, οφθαλμολογική νόσο ή καρζικό	50 (27/23)	Ασθενείς: 37 (27-47) Μάζυγες: 38 (29-48)	GH, PE, ελζαμηνία	3 έτη	Αθηρωκός και φλεβικός κορε-σμός σε οξυγόνο, AV-διαφορά, CRAE, CRVE, AV-ανάλογια, OCTA	Καμία διαφορά
δ. Τριχοειδική λειτουργία										
Boardman H et al. ²²	2020	Ηνωμένο Βασίλειο	Μελέτη χρονικής σπινίμης	Γυναίκες 5-10 χρόνια μετά την κύηση	173 (103/70)	42 ± 5	GH, PE	5-10 έτη	Τριχοειδοσκό-πηση με βίντεο	Γυναίκες με προηγούμενη ΥΔΚ είχαν μειωμένη λειτουργική τριχο-ειδική πυκνότητα

συνεχίζεται

Πίνακας 2. συνέχεια

Μελέτη	Έτος	Χώρα	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	N (σύνολο, ασθενείς/ μάρτυρες)	Ηλικία (έτη ± SD)	Είδος ΥΔΚ	Χρόνος μετά την εγκατάσταση	Λείψαντα μακροαγγειακής λειτουργίας	Κύρια ευρήματα
ε. Εγγεφάλος	2018	Γερμανία	Μελέτη χρονικής στιγμής	Γυναίκες χωρίς σοβαρή ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος	50 (25/25)	Ασθενείς: 36,5 ± 5,7 Μάρτυρες: 35,2 ± 4,8	PE	Ασθενείς: 30,3 ± 14,7 μήνες Μάρτυρες: 34,5 ± 24,7 μήνες	Εγγεφαλικά αιμοδυναμικά και δυναμική εγγεφαλική αυτορρύθμιση χρησιμοποιώντας διακρανιακό Doppler	H CBFV στη μέση εγγεφαλική αρτηρία ήταν ελαφρώς αυξημένη σε γυναίκες με ιστορικό PE σε σύγκριση με υγιείς μητέρες. Η δυναμική εγγεφαλική αυτορρύθμιση δεν ήταν εξασθενημένη σε γυναίκες με ιστορικό PE.
Janzarik WG et al. ⁵²										AV-ανάλογα: αρτηριοφλεβική αναλογία, CBFV: ταχύτητες εγγεφαλικής αιματικής ροής, CRAE: ισοδύναμη διάμετρος της κεντρικής αμφιβληστροειδικής φλέβας, DVA: δυναμικός αναλάντης αγγείων, EO-PE: πρόοιμη ενδοφθάλμια προεκλαμψία, FMD: εξασθενημένη από το ενδοφθάλμιο αγγειοδιαστολή, GH: υπέρταση κύησης, IUGR: ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, LO-PE: όψιμη έναρξης προεκλαμψία, NGMD: διαστολή με σολαφουμένη από νιτρογλυκερίνη, OCTA: αγγειογραφία οπτικής τομογραφίας συνολής, PE: προεκλαμψία, UACR: λόγος αλβουμίνης προς κρεατίνη ούρων, AY: Αρτηριακή Υπέρταση, ΔΜΣ: Λείψαντα Μάζας Σώματος, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΥΔΚ: Υπερτασιώδες Διαταραχές της Κήσης, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος

την ένταξη, ενώ η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά από περαιτέρω στάθμιση για κάπνισμα, ΔΜΣ και σακχαρώδη διαβήτη. Όταν τα μοντέλα ταξινομήθηκαν με βάση την ηλικία και την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, οι ΥΔΚ συσχετίστηκαν σημαντικά με υψηλότερο ASI στις προεμμηνοπαυσιακές, αλλά όχι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες¹⁸.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η πρόωμη αγγειακή γήρανση (early vascular ageing, EVA), που ορίζεται ως αρτηριακή σκληρία υπερβαίνουσα τις αναμενόμενες τιμές για την ΑΠ και την ηλικία ενός ατόμου, έχει βρεθεί αυξημένη σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ. Παρατηρήθηκε μάλιστα δοσοεξαρτώμενη σχέση, με τις σοβαρές, πρώιμες ή υποτροπιάζουσες μορφές προεκλαμψίας να σχετίζονται με τις εντονότερες ανωμαλίες. Η πιθανότητα για EVA ήταν 9,23 φορές υψηλότερη σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία συγκριτικά με τις μάρτυρες και 7,87 φορές υψηλότερη σε όσες είχαν μη σοβαρή μορφή. Προηγούμενη προεκλαμψία φάνηκε να προσθέτει 6-11 χρόνια αγγειακής ηλικίας, ανάλογα με τη βαρύτητα και την υποτροπή της νόσου¹⁹.

Συνολικά, τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ΥΔΚ σχετίζονται με μακροπρόθεσμη μείωση της αρτηριακής ελαστικότητας και πρόωγη αγγειακή γήρανση.

ΚΑΡΔΙΑ

Το ιστορικό ΥΔΚ έχει συσχετιστεί με δομικές και λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς^{16, 20-22}. Παρότι ορισμένες μελέτες δεν ανέδειξαν σαφή συσχέτιση^{11, 23-25}, έχει καταδειχθεί ότι έως και 29% των γυναικών με προηγούμενη προεκλαμψία εμφανίζουν LVH στους 12 μήνες μετά τον τοκετό. Ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι στην ομάδα αυτή η περίμετρος μέσης αποτέλεσε ανεξάρτητο και ισχυρό προγνωστικό δείκτη LVH²⁶. Επιπλέον, οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης LVH σε σύγκριση με τον γενικό γυναικείο πληθυσμό, ανεξάρτητα από άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η χρόνια υπέρταση²⁷.

Σύμφωνα με μεγάλη πολυκεντρική μελέτη κοόρτης 5.168 γυναικών ισπανόφωνης/λατινοαμερικανικής καταγωγής, αρκετές δεκαετίες μετά την κύηση, γυναίκες με ιστορικό de novo ΥΔΚ, συμπεριλαμβανομένης της GH, της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας, εμφάνισαν χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης της LV (ejection fraction, EF), υψηλότερο κίνδυνο παθολογικής γεωμετρίας της LV και αυξημένο σχετικό πάχος τοιχώματος, μετά από προσαρμογή για ΑΠ και άλλους συγγυτικούς παράγοντες. Οι με-

ταβολές αυτές φάνηκαν να μεσολαβούνται μόνο εν μέρει από την παρουσία υπέρτασης κατά την παρακολούθηση²⁰.

Σε παρακολούθηση 6 ετών, γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας και αρχικά φυσιολογική ΑΠ εμφάνισαν αυξημένο δείκτη μάζας LV κατά τον έλεγχο της λοχειάς, εύρημα που προέβλεψε την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης στο μέλλον²⁸. Παράλληλα, προοπτική μελέτη στην Ολλανδία ανέδειξε αυξημένη διάμετρο αορτικής ρίζας και μάζα LV σε γυναίκες με ιστορικό GH¹⁷. Σε μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο, άτομα με ιστορικό πρόωρης προεκλαμψίας παρουσίασαν σημαντική μείωση της μηχανικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου έξι μήνες μετά τον τοκετό, ανεξάρτητα από την παρουσία υπέρτασης ή δυσλειτουργίας της κοιλίας²⁹.

Τα παραπάνω ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη στενής παρακολούθησης με υπερηχοκαρδιογράφημα στις γυναίκες αυτές. Ωστόσο, δεδομένου ότι η υπερηχοκαρδιογραφία δεν είναι πάντα άμεσα διαθέσιμη παγκοσμίως, έχει πρόσφατα προταθεί και επικυρωθεί εσωτερικά μοντέλο πρόβλεψης για το καρδιακό remodeling. Συγκεκριμένα, στο τελικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν: ηλικία, ΣΑΠ, περίμετρος μέσης, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΕΟ-ΡΕ και χρήση αντιυπερτασικής αγωγής. Το μοντέλο εμφάνισε καμπύλη ROC με AUC 0,702³⁰.

Συμπερασματικά, σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ οι καρδιακές ανωμαλίες συχνά παραμένουν μακροπρόθεσμα και μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση υπέρτασης στο μέλλον.

ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Η διεθνής βιβλιογραφία παρέχει αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης με το ιστορικό ΥΔΚ. Συγκεκριμένα, μικρή μελέτη ασθενών-μαρτύρων ανέδειξε αυξημένο καρωτιδικό και μηριαίο πάχος έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT), ευρέως χρησιμοποιούμενο δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, σε γυναίκες με ιστορικό σοβαρής ΕΟ-ΡΕ, 3 έως 13 μήνες μετά τον τοκετό, σε σύγκριση με γυναίκες με νορμοτασική κύηση³¹. Ωστόσο, σε μελέτη παρακολούθησης της ίδιας ομάδας 4-5 έτη μετά, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στο καρωτιδικό και μηριαίο IMT, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι αγγειακές αυτές μεταβολές πιθανόν να είναι παροδικές³¹. Ομοίως, αρκετές μελέτες παρατήρησης καθώς και μία μετα-ανάλυση έδειξαν ότι 5 έως 20 χρόνια μετά την κύηση, το καρωτιδικό IMT (cIMT) δεν διέφερε μεταξύ γυναικών με ιστορικό προεκλαμψίας και μαρτύρων^{9, 25, 32-35}.

Αντίθετα, σε 5ετή παρακολούθηση γυναικών με προεκλαμψία καταγράφηκε αύξηση του cIMT, η οποία συσχετίστηκε τόσο με το ιστορικό προεκλαμψίας όσο και με την παρουσία υπέρτασης κατά την παρακολούθηση³⁶. Επιπλέον, αυξημένο cIMT παρατηρήθηκε σε γυναίκες μέσης-μεγάλης ηλικίας με ιστορικό GH ή προεκλαμψίας, αρκετές δεκαετίες μετά τον τοκετό¹⁰. Τα ευρήματα αυτά ενισχύονται και από μεγάλη μετα-ανάλυση 72 μελετών με συνολικά 8.702 συμμετέχουσες, η οποία κατέδειξε αυξημένο cIMT σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ συγκριτικά με γυναίκες με μη επιπλεγμένη κύηση¹⁴. Τέλος, σε πληθυσμό ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το ιστορικό προεκλαμψίας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο cIMT³⁷.

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από το γεγονός ότι οι υποκλινικές αθηροσκληρωτικές βλάβες αντικατοπτρίζουν δομική βλάβη στο αρτηριακό τοίχωμα, η οποία απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα για να εγκατασταθεί.

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι περισσότερες μελέτες που αξιολογούν την ενδοθηλιακή λειτουργία μετά από ΥΔΚ δείχνουν ότι η ενδοθηλιοεξαρθώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) παραμένει μειωμένη για χρόνια μετά τον τοκετό.

Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, τουλάχιστον 4 χρόνια μετά τον τοκετό, γυναίκες με προηγούμενη προεκλαμψία παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη FMD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες³⁸. Παρομοίως, προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι 5 χρόνια μετά από κύηση επιπλεγμένη με προεκλαμψία, οι συμμετέχουσες είχαν χαμηλότερες τιμές FMD, οι οποίες συσχετιζόνταν με υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος και αλβουμινουρίας³⁶. Σε άλλη προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας και ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης (intrauterine growth restriction, IUGR), η FMD ήταν σημαντικά μειωμένη στις ομάδες ΕΟ-ΡΕ και IUGR σε σύγκριση με τις ομάδες LO-ΡΕ και τις μάρτυρες, χωρίς διαφοροποίηση στη ροή ανεξάρτητης διαστολής, υποδηλώνοντας ειδική διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας³⁹.

Επιπλέον, σε φινλανδική κοόρτη από τη μελέτη Cardiovascular Risk in Young Finns Study, γυναίκες με ιστορικό GH ή προεκλαμψίας είχαν χαμηλότερη FMD συγκριτικά με γυναίκες με μη επιπλεγμένες κύσεις και η διαφορά παρέμεινε σημαντική μετά από στάθμιση για ηλικία, ΔΜΣ και κάπνισμα⁴⁰. Μακροχρόνια ανάλυση από τη μελέτη EPOCH, με αγγειακές δοκιμασίες 5,7 έτη μετά τον τοκετό, κατέ-

δειξε υψηλότερη ΣΑΠ και ΔΑΠ, χαμηλότερη FMD μέσω υπερηχογραφήματος βραχιόνιας αρτηρίας και αυξημένο σκορ κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ³⁵.

Επιπλέον, μερικές μελέτες ανέδειξαν συσχέτιση της FMD με κλινικούς δείκτες σοβαρότητας της πλακουντιακής νόσου, όπως χαμηλότερο εκατοστημόριο βάρους γέννησης και πρόωρη ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, υποδηλώνοντας ότι οι σοβαρότερες επιπλοκές της κύησης μπορεί να σχετίζονται με μεγαλύτερη μακροχρόνια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία³⁹. Συνολικά, η μειωμένη FMD αποτελεί σταθερό δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε πολλές γυναίκες μετά από ΥΔΚ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις πρώιμης έναρξης ή επιπλεγμένες από IUGR.

Αντιθέτως, ορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η σχέση ΥΔΚ και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δεν είναι ομοιόμορφη. Μία νορβηγική κοόρτη, 9-11 χρόνια μετά τον τοκετό, ανέφερε παρόμοιες τιμές FMD μεταξύ γυναικών με και χωρίς ιστορικό προεκλαμψίας, παρά τις διαφορές στους κυκλοφορούντες ενδοθηλιακούς δείκτες, υποδηλώνοντας πιθανή μακροχρόνια αποκατάσταση της FMD σε κάποιες γυναίκες³². Ομοίως, σε κοόρτη των ΗΠΑ, αξιολογούμενη μια δεκαετία μετά από ΥΔΚ, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην FMD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με την ανάπτυξη υπέρτασης να φαίνεται να ευθύνεται κυρίως για μεταγενέστερες αγγειακές αλλαγές παρά για εμμένοσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία¹¹.

Συμπερασματικά, η πλειονότητα των μελετών υποδεικνύει σαφή συσχέτιση μεταξύ ΥΔΚ και μειωμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας χρόνια μετά την εγκυμοσύνη, ειδικά μετά από ΕΟ-ΡΕ, αν και σε ορισμένες μακροχρόνιες κοόρτες η επίδραση μπορεί να εξασθενήσει με την πάροδο του χρόνου.

ΗΠΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΙΑ ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ

Παρ' όλο που ορισμένες μεμονωμένες μελέτες αναφέρουν ήπιες ή μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ ΥΔΚ και μακροχρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας, η πλειονότητα των στοιχείων υποδηλώνει αυξημένο επιπολασμό ήπιας αλβουμινουρίας (ΗΑ) σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ^{41,42}.

Σε μια σουηδική κοόρτη, επτά χρόνια μετά τον τοκετό, γυναίκες με ΥΔΚ και προεκλαμψία εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά ΗΑ (20% και 14%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με 2% στις μάρτυρες. Η παρουσία ΗΑ βρέθηκε στενά συνδεδεμένη με υπέρταση κατά την παρακολούθηση⁴³. Ακόμη, σε μια μελέτη παρατήρησης με 5ετή παρακολούθηση, το 20%

των γυναικών με ιστορικό προεκλαμψίας ανέπτυξε ΗΑ, ενώ κανένας από τις μάρτυρες δεν παρουσίασε ΗΑ. Επιπλέον, ΗΑ παρατηρήθηκε σε όλες τις συμμετέχουσες που ανέπτυξαν υπέρταση⁴⁴. Σε μια ιορδανική κοόρτη, δέκα χρόνια μετά τον τοκετό, οι γυναίκες με ΥΔΚ είχαν ΗΑ σε ποσοστά 23% και 16%, αντίστοιχα, έναντι 3% στις μάρτυρες, παρά τις μη σημαντικές διαφορές σε κρεατινίνη ή ουρικό οξύ ορού⁴⁵. Ακόμη, μια προοπτική μελέτη ανέδειξε ότι, παρά την ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης τρεις μήνες μετά τον τοκετό, γυναίκες με προηγούμενες ΥΔΚ παρουσίασαν υψηλότερη ΗΑ στον έναν χρόνο, σε σχέση με γυναίκες με προηγούμενες ανεπιπλεγμένες κύσεις, παρά τα παρόμοια επίπεδα κρεατινίνης ορού³⁶. Μία μεγάλη ολλανδική μελέτη, με αξιολόγηση 823 γυναικών μετά από προεκλαμψία, ανέδειξε συνολικό επιπολασμό ΗΑ 12%⁴⁶. Μία μετα-ανάλυση επτά κοορτών επιβεβαίωσε ότι ο κίνδυνος ΗΑ είναι τέσσερις φορές αυξημένος μετά από προεκλαμψία, με έως και οκταπλάσιο κίνδυνο σε σοβαρά ή υποτροπιάζοντα περιστατικά⁴⁷.

Πιο πρόσφατα ευρήματα επεκτείνουν αυτά τα στοιχεία. Πιο συγκεκριμένα, μια βραχυπρόθεσμη προοπτική μελέτη έδειξε ότι, ακόμα και μετά την ομαλοποίηση της ΑΠ τρεις μήνες μετά τον τοκετό, γυναίκες με προηγούμενες ΥΔΚ παρουσίασαν υψηλότερη ΗΑ στον έναν χρόνο σε σχέση με γυναίκες με προηγούμενες νορμοτασικές κύσεις, παρά τα παρόμοια επίπεδα κρεατινίνης ορού²⁵.

Είναι σημαντικό ότι δεν επιβεβαίωσαν όλες οι μελέτες μια στενή συσχέτιση μεταξύ ΥΔΚ και ΗΑ. Σε μια νορβηγική μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό που αξιολογούσε τα μακροχρόνια νεφρικά αποτελέσματα 9-11 χρόνια μετά τον τοκετό, δεν υπήρχε σημαντική συνολική συσχέτιση μεταξύ ιστορικού προεκλαμψίας και ΗΑ σε μεσήλικες γυναίκες. Παρά τους καλά τεκμηριωμένους καρδιαγγειακούς και νεφρικούς κινδύνους που ακολουθούν τις ΥΔΚ, αυτή η μελέτη δεν παρατήρησε σαφή αύξηση του επιπολασμού της ΗΑ μεταξύ συμμετεχουσών με προηγούμενο ιστορικό προεκλαμψίας σε σύγκριση με τις μάρτυρες. Ωστόσο, μια ανάλυση υποομάδων αποκάλυψε ότι η ΕΟ-ΡΕ συσχετίστηκε με υψηλότερο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR), υποστηρίζοντας πιθανή σπειραματική υπερδιήθηση αντί για πρωτεϊνουρία⁴⁸.

Συνοψίζοντας, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ΥΔΚ, ιδιαίτερα η προεκλαμψία και οι φαινότυποι πρώιμης έναρξης, σχετίζονται μακροχρόνια με την εμφάνιση ΗΑ, έναν καθιερωμένο δεί-

κτη ενδοθηλιακής βλάβης και πρόωμης νεφρικής δυσλειτουργίας.

ΒΛΑΒΕΣ ΑΛΛΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕ ΥΔΚ

– Αμφιβληστροειδής

Το ιστορικό ΥΔΚ, ειδικά προεκλαμψίας, έχει συσχετισθεί με εμμένουσες μικροαγγειακές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς μετά τον τοκετό. Παρ' όλο που μερικές μελέτες αναφέρουν περιορισμένες δομικές αλλαγές μερικά χρόνια μετά τον τοκετό⁴⁹, στοιχεία από μεγαλύτερης διάρκειας παρακολούθηση δείχνουν ότι η αυξημένη ΜΑΠ πριν τον τοκετό σχετίζεται στενά με αυξημένη αγγειοσυστολή των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς πέντε χρόνια μετά τον τοκετό⁵⁰. Οι αλλαγές αυτές φαίνεται να συμβαίνουν ανεξάρτητα από παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. Framingham Risk Score). Επιπλέον, αυξημένη ΜΑΠ σχετίζεται αντίστροφα με την κεντρική αμφιβληστροειδική διάμετρο (central retinal arteriolar diameter, CRAE) σε γυναίκες με προηγούμενη ΥΔΚ, υποδηλώνοντας έντονη μικροαγγειακή έκπτωση⁴⁹. Η μικροαγγειακή αντιδραστικότητα, η οποία αναφέρεται στην ικανότητα των μικρών αγγείων, όπως αρτηρίδια, τριχοειδή και φλεβίδια, να διαστέλλονται ή να συστέλλονται σε απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα, όπως αλλαγές στην αιματική ροή, στις απαιτήσεις οξυγόνου ή σε νευρικά και μεταβολικά ερεθίσματα, φαίνεται να έχει αμβλυνθεί. Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή σε εξασθενημένους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς. Οι αμφιβληστροειδικές αυτές αλλοιώσεις ενδέχεται να αποτελούν πρόωμους βιοδείκτες συστηματικής αγγειακής βλάβης σε γυναίκες με προηγούμενη προεκλαμψία. Συνεπώς, οι μη επεμβατικές αμφιβληστροειδικές απεικονίσεις μπορούν να θεωρηθούν χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση και τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τον τοκετό.

– Τριχοειδική λειτουργία

Σε παρακολούθηση κατά τη μέση ηλικία, γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ παρουσίασαν σαφείς αλλοιώσεις στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε σύγκριση με μάρτυρες. Η τριχοειδοσκόπηση, η οποία ελέγχει την τριχοειδική μικροκυκλοφορία στην κύτη του όνυχος, κατέδειξε μειωμένη λειτουργική τριχοειδική πυκνότητα, γεγονός που αντανακλά πρόωμη τριχοειδική αραιώση ανεξάρτητα από τα τρέχοντα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Οι δομικές διαστάσεις

των τριχοειδών ήταν επίσης αλλοιωμένες, με τάση προς μειωμένη διάμετρο και λιγότερες αιματούμενες τριχοειδικές αγκύλες ανά χιλιοστό. Αυτές οι μικροαγγειακές αλλαγές δεν μπορούν να εξηγηθούν από την ηλικία, τον ΔΜΣ ή τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής, υποδηλώνοντας πιθανή κληρονομική προδιάθεση πριν από την εμφάνιση των ΥΔΚ. Επιπλέον, οι λειτουργικές δοκιμασίες αποκάλυψαν μειωμένη μικροαγγειακή ανταπόκριση μετά την πρόκληση ισχαιμίας, υποδηλώνοντας εξασθενημένη αγγειοδιασταλτική εφεδρεία. Συνολικά, τα ευρήματα από την τριχοειδοσκόπηση υποδεικνύουν εμμένουσα μικροαγγειακή αναδιαμόρφωση σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, η οποία πιθανώς συμβάλλει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτού του πληθυσμού²².

– Εγκέφαλος

Παρά τη σύνδεση της προεκλαμψίας, στην οξεία της φάση, με εξασθενημένη δυναμική εγκεφαλική αυτορρύθμιση, τα περισσότερα μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης δεν υποδηλώνουν μόνιμη βλάβη στις γυναίκες μετά ΥΔΚ.

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, η οποία συνέκρινε 25 γυναίκες με προηγούμενη σοβαρή προεκλαμψία με 25 υγιείς μάρτυρες, παρατηρήθηκε ότι η ΜΑΠ και ο ΔΜΣ ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα με ιστορικό προεκλαμψίας. Η ταχύτητα εγκεφαλικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία ήταν ελαφρώς αυξημένη σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, ενώ οι τιμές στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Η ανάλυση της συνάρτησης μεταφοράς έδειξε διατηρημένη αυτορρυθμιστική ικανότητα, με τη φάση να τείνει να είναι υψηλότερη στην ομάδα προεκλαμψίας, υποδηλώνοντας έναν πιθανό αντιροποιστικό μηχανισμό⁵¹.

Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ενώ οι ΥΔΚ μπορεί να αφήσουν ήπιες αγγειακές διαταραχές, η μακροχρόνια εγκεφαλική αυτορρύθμιση φαίνεται να είναι σε μεγάλο βαθμό άθικτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Συμπεραίνοντας, τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν ότι οι ΥΔΚ συσχετίζονται με την ανάπτυξη και την επακόλουθη εξέλιξη υποκλινικών αγγειακών αλλοιώσεων σε διάφορα όργανα-στόχους. Η πλειονότητα των ερευνών είναι μελέτες χρονικής στιγμής, όμως οι προοπτικές μελέτες κοόρτης επιβεβαιώνουν και ενισχύουν αυτή τη συσχέτιση, υπογραμι-

μίζοντας τη μακροχρόνια επίδραση των ΥΔΚ στην αγγειακή και καρδιαγγειακή λειτουργία. Η αρτηριακή σκληρία, η καρωτιδική αθηροσκλήρωση και η αλβουμινουρία έχουν μελετηθεί πιο εκτενώς σε αυτό το πλαίσιο. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν σημαντική βλάβη στη λειτουργία του ενδοθελίου και στη δομή και λειτουργία της καρδιάς, ενώ η μικροαγγειακή βλάβη σε άλλα όργανα (αμφιβληστροειδής, εγκέφαλος, δερματικό τριχοειδικό δίκτυο) παραμένει λιγότερο μελετημένη. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν δυναμικό ρόλο της μεταβολής της αγγειακής λειτουργίας και μορφολογίας στην ανάπτυξη μελλοντικών καρδιαγγειακών επιπλοκών σε γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ. Λαμβάνοντας υπόψη την αυξητική αξία της υποκλινικής αγγειακής βλάβης όσον αφορά την καρδιαγγειακή πρόγνωση, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να διερευνηθεί αν αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ευαίσθητοι δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και ως πιθανός οδηγός θεραπείας σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΥΔΚ.

SUMMARY

A. Malliora, A. Chionidou, P. Arvanitidis, P. Anyfanti, A. Lazaridis, V. Kordalis, K. Livogiannis, M.-P. Xenitopoulou, G. Malliora, E. Gkaliagkousi

Persisting patterns of target organ and vascular damage in hypertensive disorders of pregnancy: a comprehensive literature review

Arterial Hypertension 2026; 35: 9-27.

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) affect nearly 10% of pregnancies worldwide and are a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Women with a history of HDP face an increased risk of future cardiovascular diseases, partly due to persistent micro- and macrovascular dysfunction. This review summarizes current evidence on long-term presence of target-organ damage in women with a history of HDP. Arterial stiffness, cardiac remodeling and mildly increased albuminuria have been found to persist for years after childbirth, while research on subclinical atherosclerosis shows contradictory results. Endothelial dysfunction is reported years postpartum, especially in cases of early-onset preeclampsia. Emerging data indicate minor changes in the microcirculation of the retina, skin, and brain as well. In summary, there is growing evidence that HDP has a significant and lasting effect on subclinical vascular alterations in distinct organs, that likely contribute to the increased cardiovascular risk of these women.

Key-words: gestational hypertension, preeclampsia, arterial stiffness, cardiac remodeling, albuminuria, endothelial dysfunction

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022; 386(19): 1781-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>
2. Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women.' *J Hypertens* 2024; 42(7): 1109-32. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003739>
3. Tooher J, Chiu CL, Yeung K, et al. High blood pressure during pregnancy is associated with future cardiovascular disease: an observational cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(7): e002964. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002964>
4. Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(18): 2323-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.028>
5. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(2). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
6. Partalidou S, Patoulis D, Pantekidis I, et al. The cross-talk between arterial stiffness and microvascular complications in diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *J Diabetes Metab Disord* 2025; 24(2): 144. <https://doi.org/10.1007/s40200-025-01647-z>
7. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Douma S. The enigma of microvascular and macrovascular changes in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2014; 32(7): 1544. <https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000189>
8. Mahmud A, Jatou M, Chee YR, Feely J. History of gestational hypertension is associated with the metabolic syndrome and masked hypertension but not arterial stiffness in women with essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2008; 10(1): 21-6. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.07400.x>
9. Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment – Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? *Pregnancy Hypertens* 2016; 6(2): 110-4. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.04.001>
10. Cortés YI, Catov JM, Brooks M, et al. Pregnancy-related events associated with subclinical cardiovascular disease burden in late midlife: SWAN. *Atherosclerosis* 2019; 289: 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.012>
11. Levine LD, Ky B, Chirinos JA, et al. Prospective Evaluation of Cardiovascular Risk 10 Years After a Hypertensive Disorder of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(24): 2401-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.383>
12. Usselman CW, Adler TE, Coovadia Y, et al. A recent history of preeclampsia is associated with elevated central pulse wave velocity and muscle sympathetic outflow. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2020; 318(3): F581-F9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00578.2019>
13. Ehrental DB, Goldstein ND, Wu P, et al. Arterial stiffness and wave reflection 1 year after a pregnancy com-

- plicated by hypertension. *J Clin Hypertens* 2014; 16(10): 695-9. <https://doi.org/10.1111/jch.12398>
14. Grand'Maison S, Pilote L, Okano M, et al. Markers of Vascular Dysfunction After Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension* 2016; 68(6): 1447-58. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07907>
 15. Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(1): 116-23. <https://doi.org/10.1002/uog.15893>
 16. Verardino RGS, de Andrade Macedo T, Rodrigues S, et al. Long-term cardiovascular repercussions in women with previous pregnancies complicated by severe hypertensive disease. *J Hypertens*. Published online 2025. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003999>
 17. Bergen NE, Schalekamp-Timmermans S, Roos-Hesselink J, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent maternal cardiovascular health. *Eur J Epidemiol* 2018; 33(8): 763-71. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0400-1>
 18. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(22): 2743-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.052>
 19. Werlang A, Paquin A, Coutinho T. The EVA Study: Early Vascular Aging in Women With History of Preeclampsia. *J Am Heart Assoc* 2023; 12(8). <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028116>
 20. Quesada O, Kulandavelu S, Vladutiu CJ, et al. Cardiac Abnormalities in Hispanic/Latina Women with Prior de Novo Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension* 2024; 81(2): 255-63. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21248>
 21. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension* 2011; 58(4): 709-15. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176537>
 22. Boardman H, Lamata P, Lazdam M, et al. Variations in Cardiovascular Structure, Function, and Geometry in Midlife Associated with a History of Hypertensive Pregnancy. *Hypertension* 2020; 75(6): 1542-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14530>
 23. Al-Nashi M, Eriksson MJ, Östlund E, et al. Cardiac structure and function, and ventricular-arterial interaction 11 years following a pregnancy with preeclampsia. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10(4): 297-306. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.01.012>
 24. Collén AC, Johansson MC, Guron CW, et al. Cardiac structure and function is related to current blood pressure rather than to previous hypertensive pregnancy. *J Hum Hypertens* 2015; 29(11): 702-4. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.68>
 25. El Mokadem MO, Hady YAE, Yaquob SM, Fahim AS. Short term cardiovascular risk in normotensive women after hypertensive pregnancy. *Hipertens y Riesgo Vasc* 2021; 38(2): 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.09.003>
 26. Ferreira RM, Ferron FVF, Borges VTM, et al. Association of cardiovascular risk factors and myocardial hypertrophy in women with preeclampsia history. *Life Sci* 2024; 346(April). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122646>
 27. Hauge MG, Damm P, Kofoed KF, et al. Left Ventricular Hypertrophy in Women With a History of Preeclampsia. *Hypertension*. Published online 2024. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23497>
 28. Ghossein-Doha C, Peeters L, Van Heijster S, et al. Hypertension after preeclampsia is preceded by changes in cardiac structure and function. *Hypertension* 2013; 62(2): 382-90. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01319>
 29. O'Driscoll JM, McCarthy FP, Giorgione V, et al. Left Atrial Mechanics Following Preeclamptic Pregnancy. *Hypertension* 2024; 81(7): 1644-54. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22577>
 30. Mohseni-Asalhi Z, Janssen EBNJ, Delmarque J, et al. Prediction Model Based on Easily Available Markers for Aberrant Cardiac Remodeling in Women After Pregnancy. *Hypertension* 2023; 80(8): 1707-15. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19187>
 31. Blaauw J, Souwer ETD, Coffeng SM, et al. Follow up of intima-media thickness after severe early-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(12): 1309-16. <https://doi.org/10.1111/aogs.12499>
 32. Sandvik MK, Leirgul E, Nygård O, et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(6): 569.e1-569.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.024>
 33. Sonaglioni A, Bruno A, Pusca I, et al. The effect of previous history of Pre-Eclampsia on subclinical carotid atherosclerosis up to 20 years Postpartum: A systematic review and Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024; 303(July): 250-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.11.001>
 34. Barr LC, Herr JE, Héту MF, et al. Increased carotid artery stiffness after preeclampsia in a cross-sectional study of postpartum women. *Physiol Rep* 2022; 10(8): 1-13. <https://doi.org/10.14814/phy2.15276>
 35. Miller HE, Tierney S, Stefanick ML, et al. Vascular health years after a hypertensive disorder of pregnancy: The EPOCH study. *Am Heart J* 2024; 272(June): 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.03.004>
 36. Aykas F, Solak Y, Erden A, et al. Persistence of cardiovascular risk factors in women with previous preeclampsia: A long-term follow-up study. *J Investig Med* 2015; 63(4): 641-5. <https://doi.org/10.1097/JIM.000000000000189>
 37. Amor AJ, Vinagre I, Valverde M, et al. Preeclampsia is associated with increased preclinical carotid atherosclerosis in women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(1): 85-95. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz031>
 38. Lopes van Balen VA, Spaan JJ, Cornelis T, et al. Endothelial and kidney function in women with a history of preeclampsia and healthy parous controls: A case control study. *Microvasc Res* 2018; 116(October 2017): 71-6. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.11.001>

39. Yinon Y, Kingdom JCP, Odutayo A, et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: Insights into future vascular risk. *Circulation* 2010; 122(18): 1846-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948455>
40. Harville EW, Juonala M, Viikari JSA, et al. Pregnancy complications and later vascular ultrasound measures: A cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2017; 10: 171-6. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.08.001>
41. Heidema WM, Scholten RR, Lotgering FK, Spaanderman MEA. History of preeclampsia is more predictive of cardiometabolic and cardiovascular risk factors than obesity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 189-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.010>
42. Kattah AG, Asad R, Scantlebury DC, et al. Hypertension in pregnancy is a risk factor for microalbuminuria later in life. *J Clin Hypertens* 2013; 15(9): 617-23. <https://doi.org/10.1111/jch.12116>
43. Nisell H, Lintu H, Lunell NO, et al. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 1995; 102(11): 876-81. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb10874.x>
44. Shahbazian N, Shahbazian H, Ehsanpour A, et al. Hypertension and microalbuminuria 5 years after pregnancies complicated by Pre-eclampsia. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5(5): 324-7.
45. Shammass AG, Maayah JF. Hypertension and its relation to renal function 10 years after pregnancy complicated by pre-eclampsia and pregnancy induced hypertension. *Saudi Med J* 2000; 21(2): 190-2.
46. Spaan J, Peeters L, Spaanderman M. PP031. The prevalence of microalbuminuria following preeclampsia. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal* 2012; 2(3): 258-9. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.04.142>
47. Wagner S, Craici I. Hypertensive Pregnancy Disorders and Future Renal Disease. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(10). doi:10.1007/s11906-014-0484-2
48. Sandvik MK, Hallan S, Svarstad E, Vikse BE. Preeclampsia and prevalence of microalbuminuria 10 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(7): 1126-34. <https://doi.org/10.2215/CJN.10641012>
49. Hoel S, Moe K, Sugulle M, et al. Retinal oximetry and microvascular assessment after hypertensive pregnancy complications. *Acta Ophthalmol* 2024; 102(6): 653-61. <https://doi.org/10.1111/aos.16651>
50. Sim R, Aris I, Chong YS, et al. Association between antenatal blood pressure and 5-year postpartum retinal arteriolar structural and functional changes. *BMJ Open Ophthalmol* 2019; 4(1): 1-6. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2019-000355>
51. Janzarik WG, Janzarik WG, Gerber AK, et al. No long-term impairment of cerebral autoregulation after preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13(June): 171-3. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.009>

* Γνωστική δυσλειτουργία σε άτομα με νεφρική νόσο και υπέρταση και συσχετιζόμενοι παράγοντες

Δ. Καρασαββίδου¹
A. Βαγγοπούλου¹
B. Θύμης²
Γ. Δούμανη²

I. Τσιμούλας¹
Δ. Σμιρλόγλου²
P.Γ. Καλαϊτζίδης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία (ΓΝ/ΔΥΛ) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) είναι αρκετά συχνή. Η υπέρταση, η οποία είναι επίσης πολύ συχνή στη ΧΝΝ, συσχετίζεται με τη ΓΝ/ΔΥΛ. Η μελέτη μας περιγράφει τους παράγοντες που συσχετίζονται με τη ΓΝ/ΔΥΛ σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με υπερτασικά άτομα.

Σχεδιασμός μελέτης: Διατομεακή (Cross-sectional study) μελέτη. Συμμετέχοντες: 256 ασθενείς: 96 υπερτασικοί χωρίς ΧΝΝ, 52 ασθενείς με ΧΝΝ, σταδίων 1-3, 42 με ΧΝΝ σταδίου 4, 33 ασθενείς σε αιμοκάθαρση και 33 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση.

Προγνωστικοί παράγοντες: Η συνολική γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας 6 νευροψυχολογικά ερωτηματολόγια. Αποτελέσματα: Ήπια, μέτρια ή σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία, ταξινομημένη σύμφωνα με έναν σχεδιασμένο αλγόριθμο.

Αποτελέσματα: Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η συχνότητα εμφάνισης ήπιας και μέτριας ΓΝ/ΔΥΛ ήταν υψηλότερη (65%) και αυξανόταν σταδιακά κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα (28,5%). Η ηλικία, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb < 11 g/dl), ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)-CKD-EPI ($p < 0,006$) και τα επίπεδα παραθορμόνης ορού συσχετίστηκαν σημαντικά με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ στα στάδια 1-3 ΧΝΝ. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ηλικία, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (< 11 g/dl) και το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Επιπρόσθετα, σε αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας της αιμοκάθαρσης (> 24 μήνες), του Kt/V (> 1,2) και της σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η χρήση αναλόγων βιταμίνης D είχε θετικό αντίκτυπο στη γνωστική λειτουργία. Τέλος αυτή η ομάδα των ασθενών είχε 4πλάσιες πιθανότητες να εμφανίσει σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ σε σύγκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: γνωστική δυσλειτουργία, γνωστικές δοκιμασίες, ΧΝΝ, υπερτασικά άτομα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία (ΓΝ/ΔΥΛ) έχει αναγνωριστεί εδώ και καιρό ως συχνή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ)¹. Επηρεάζεται από τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου² και είναι υπερδιπλάσια σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό³.

Οι παραδοσιακοί αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, οδηγούν σε έναν 20%-40% πιο αυξημένο κίνδυνο κλινικής άνοιας⁴. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξεταστεί η συχνότητα εμφάνισης ΓΝ/ΔΥΛ σε ασθενείς με νεφρική νόσο στα

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

¹ Νεφρολογικό Τμήμα «Γ. Κατσίνης», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο», Πτολεμαΐδα 50200, Ελλάδα

² Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», Νίκαια-Πειραιάς

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης • Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» • Παπαφλέσσα 3, Νίκαια • ΤΚ 18454, Πειραιάς • E-mail: rigaska@gmail.com

διάφορα στάδια (XNN σταδίων 1-4, σταδίου 5, υπό αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση), σε σύγκριση με υπερτασικά άτομα χωρίς νεφρική νόσο και να αξιολογηθούν παράγοντες που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ΓΝ/ΔΥΛ σε αυτόν τον πληθυσμό.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε 256 ασθενείς: 96 υπερτασικά άτομα, 52 ασθενείς με XNN σταδίου 1-3, 42 ασθενείς με XNN σταδίου 4, 33 ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με αιμοκάθαρση και 33 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Τα κριτήρια ένταξης ήταν: (α) υπερτασικά άτομα με γνωστό ιστορικό υπέρτασης τουλάχιστον τα τελευταία 2 χρόνια, που λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα, (β) ασθενείς με XNN σταδίου 1-4 σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κλινικές οδηγίες των KDIGO (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney) 2024⁵, (γ) ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση για τουλάχιστον τρεις μήνες (αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση). Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση ελάμβαναν συνεδρία διάρκειας 4 ωρών, 3 φορές την εβδομάδα, χρησιμοποιώντας διάλυμα διπτανθρακικών. Οι ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση εφάρμοζαν τυπική συνεχή περιπατητική μέθοδο χρησιμοποιώντας 1,5% ή 2,5% διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση και των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση, ως προς τη μέση ηλικία, την κατανομή του φύλου, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, το μορφωτικό επίπεδο και τη μέση διάρκεια της κάθαρσης (Πίνακας 1).

Νευροψυχολογικές δοκιμασίες διεξήχθησαν σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση πριν από τη συνεδρία στα μέσα της εβδομάδας και κατά τη διάρκεια της τακτικής επίσκεψης σε ασθενείς στην περιτοναϊκή κάθαρση. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: (α) διάγνωση κατάθλιψης σύμφωνα με το ιστορικό και τις νευροψυχολογικές εξετάσεις, (β) ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου που καταγράφεται στο ιατρικό ιστορικό, (γ) χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) < 10 g/dl.

Συλλογή δεδομένων

Δημιουργήσαμε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, το ύψος, το βάρος, οι μετρήσεις της αρτηριακής πίε-

σης, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης και το μορφωτικό επίπεδο. Επιπλέον, καταγράφηκαν και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ιστορικό υπέρτασης, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα.

Ο ΣΔ διαγνώστηκε με βάση τα μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, είτε με την τρέχουσα χρήση ινσουλίνης είτε με τη λήψη ενός από του στόματος υπογλυκαιμικού παράγοντα. Το κάπνισμα ορίστηκε ως η τρέχουσα ή η προηγούμενη χρήση έναντι της μη χρήσης και το μορφωτικό επίπεδο κατηγοριοποιήθηκε ως κατώτερη έναντι ανώτερης εκπαίδευσης. Το πρώτο αντιστοιχεί σε δευτεροβάθμια εκπαίδευση, ενώ το δεύτερο αντιστοιχεί σε τριτοβάθμια εκπαίδευση. Οι εργαστηριακές τιμές για όλες τις ομάδες ελήφθησαν εντός 30 ημερών πριν από τις γνωστικές εξετάσεις. Η δόση αιμοκάθαρσης, ή η εξισορροπημένη μέτρηση του Kt/V, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επάρκειας της θεραπείας αιμοκάθαρσης⁵.

Υπολογίσαμε τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) αφού καταγράψαμε το βάρος και το ύψος για κάθε ασθενή. Ο μέσος όρος τριών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης με διάστημα τουλάχιστον 2 λεπτών μεταξύ τους καταγράφηκε ως το αντιπροσωπευτικό επίπεδο αρτηριακής πίεσης του ασθενούς. Η διαφορά μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SAP) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (DAP) ορίστηκε ως η πίεση σφυγμού (PP).

Το πρωτόκολλο της μελέτης διεξήχθη μεταξύ Ιουλίου 2024 και Νοεμβρίου 2025 και εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενημερώθηκαν και έλαβαν επίσημη συγκατάθεση.

Αξιολόγηση γνωστικής λειτουργίας

Η γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκε με τη χρήση 6 ερωτηματολογίων, τυποποιημένων για τον γενικό πληθυσμό της χώρας. Για την αξιολόγηση της εκτελεστικής και οπτικής λειτουργίας χρησιμοποιήσαμε το Clock Drawing Test⁶ για τη σφαιρική γνωστική λειτουργία το Mini Mental State Examination (MMSE)⁷ και για την εκτελεστική λειτουργία χρησιμοποιήσαμε το Instrumental Activity of Daily Living (IADL)⁸ τεστ. Για να αξιολογήσουμε την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, χρησιμοποιήσαμε το Geriatric Depression Scale (GDS)⁹, το Abbreviated Mental Test Score (AMTS)¹⁰ και το Neuropsychiatric Inventory – Clinical rating scale (NPI-C)¹¹. Ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί σε ένα από τα ψυχολογικά τεστ αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Υπερτασικοί N = 96	XNN I-III N = 52	XNN IV N = 42	AIK N = 33	ΠΚ N = 33	P ₁ value	P ₂ value
Ηλικία (έτη), μέσος όρος ± SD	53 ± 1,51	62,1 ± 12,3	64,1 ± 12,2	60,4 ± 13,8	58,6 ± 15,7	0,001	NS
Φύλο (Ανδρας/Γυναίκα) n (%)	62/35 (63,9/36,1)	37/16 (69,8/30,2)	33/14 (70,2/29,8)	17/14 (54,8/45,2)	20/13 (60,6/39,4)	NS	NS
ΔΜΣ (Kg/m ²), μέσος όρος ± SD	30,7 ± 2,1	25,8 ± 3,5	26,8 ± 5,1	25,1 ± 3,2	25,8 ± 3,5	NS	NS
SAP (mmHg)	138,2 ± 14,6	136 ± 11,8	144 ± 22,2	132 ± 21	132 ± 20	< 0,01	NS
DAP (mmHg)	83,1 ± 10,1	78,8 ± 10,9	78 ± 11,6	77,4 ± 10,6	78,7 ± 11,5	< 0,01	NS
PP (mmHg)	57,6 ± 16,8	58,7 ± 14,7	72,1 ± 11,7	51,1 ± 20,9	50,4 ± 16,5	NS	NS
Επίπεδο τριτοβάθμιας εκπαίδευσης χ, n (%)	53 (55)	18 (33)	8 (19)	3 (9)	5 (15)	0,01	NS
Υχ ΣΔ, n (%)	7 (7,2)	11 (21,2)	16 (38)	16 (48,8)	3 (9,1)	0,02	0,01
Υχ καρδιαγγειακών παθήσεων, n (%)	1 (1)	4 (7,6)	6 (14,2)	8 (24,2)	5 (15,2)	0,01	0,05
Υχ υπέρτασης, n (%)	96 (100)	41 (78)	42 (95)	29 (87)	28 (85)	0,01	NS
Κάπνισμα, n (%)	4 (4,1)	2 (3,8)	6 (12,1)	4 (12,1)	3 (9,1)	NS	NS
Διάρκεια αιμοζάθρασης (μήνες), μέσος όρος ± SD	NA	NA	NA	31,6 ± 13,6	23,9 ± 22,1	NS	NS
Φάρμακα, n (%)	NA	NA	NA	1,27 ± 0,23	2,27 ± 0,8	NA	NS
ACEi/ARBs	60 (62,5)	31 (59,6)	29 (69,4)	11 (33,3)	14 (42,2)	0,01	
CCBs	32 (33,3)	32 (61,5)	33 (78,5)	12 (36,3)	15 (45,4)	0,01	
Μονοθεραπεία CCBs©	27 (28,2)	10 (19,3)	4 (9,5)	0	0	0,05	
Μονοθεραπεία RAAS	56 (58,3)	10 (19,2)	2 (4,7)	0	0	0,05	
Ερυθροποιητίνη	0	4 (7,6)	27 (60,2)	17 (40,4)	26 (78,8)	0,01	
	1 (1)	20 (38,4)	19 (45,2)	14 (33,1)	21 (63,6)	0,01	
	12 (12,5)	3 (5,7)	21 (50)	28 (84)	22 (66)	0,01	

SD: τυπική απόκλιση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, SAP: συστολική αρτηριακή πίεση, DAP: διαστολική αρτηριακή πίεση, PP, p: πίεση σφηνιστού, Ισοβαρό σαχαρόδου διαβήτη (Hx DM), Κt/V: δείκτης επείξεως αιμοκάθαρσης, NA: μη εφαρμόσιμο, Αναπολεές ACEis: αναπολεές του μεταπεπτικού ενζύμου της αρτηριακής πίεσης, ARBs: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοταίνης II, CCBs: ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, RAAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, Ξ: Επίπεδο εκπαίδευσης, Κατώτερη ή ανώτερη εκπαίδευσης, Ισοβαρό καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης θετικής αγγειογραφίας ή/και οξείας στεφανιαίας επέμβασης bypass στεφανιαίας αρτηρίας, Μονοθεραπεία (CCBs)/ RAAS: ασθενείς έλαβαν ως μονοθεραπεία έναν παράγοντα αντιυπερτασικής αγωγής, Ανάλογο στατίνης που περιελάμβανε Ατροβαστατίνη ή Ροσουβαστατίνη, Ανάλογο βιταμίνης D που περιελάμβανε άλφα-καλσιποφερόλη ή παρακάλσιπολη. Η τιμή P₁ αντιπροσωπεύει την ανάλυση ANOVA για όλες τις ομάδες, ενώ η τιμή P₂ αντιπροσωπεύει την ανάλυση t-test μεταξύ ασθενών με AIK και ΠΚ.

Αποτελέσματα

Για τον εντοπισμό ασθενών με γνωστική δυσλειτουργία χρησιμοποιήσαμε τον αλγόριθμο ταξινόμησης γνωστικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως μη έχοντες γνωστική δυσλειτουργία (ΓΝ/ΔΥΛ), με ήπια, μέτρια και σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ, σύμφωνα με τον αλγόριθμο που βασίζεται στα κριτήρια της κλινικής Mayo για τη διάγνωση της ΓΝ/ΔΥΛ⁶⁻¹². Ο αλγόριθμος απαιτεί δεδομένα από τρεις γνωστικούς τομείς (μνήμη, εκτελεστική λειτουργία ή γλώσσα) και ταξινομεί ένα άτομο ανάλογα με τη γνωστική εξασθένηση. Η συχνότητα της γνωστικής εξασθένησης σε κάθε ομάδα εκτιμήθηκε με το MMSE τεστ, καθώς αυτή η εξέταση έχει αποδειχθεί αξιόπιστη για τον έλεγχο των ασθενών ως προς τη συνολική γνωστική τους ικανότητα¹³.

Εργαστηριακός έλεγχος

Τα δείγματα αίματος αναλύθηκαν στο βιοχημικό εργαστήριο χρησιμοποιώντας τυπικές τεχνικές αυτόματου αναλυτή κλινικής χημείας. Οι χημικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης κρεατινίνης, πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Jaffe. Το ασβέστιο ορού (Ca^{++}), ο φώσφορος ορού (PO_4^-), η ολική χοληστερόλη (T-CHOL), τα τριγλυκερίδια (TRG) και η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (LDL)-CHOL μετρήθηκαν με ενζυματική μέθοδο με Olympus AU 580 (Olympus diagnostic Hamburg). Η παραθορμόνη ορού (PTH) μετρήθηκε με την ανοσοραδιομετρική δοκιμασία του Ινστιτούτου Nichols (N-IRMA), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μετρήθηκε αμέσως μετά τη δειγματοληψία αίματος με ανοσοθολοσιμετρία (βιοχημικές αναλύσεις integra 800, Roche). Συλλογή ούρων 24 ωρών πραγματοποιήθηκε στους υπέρτασους και στους ασθενείς με XNN I-IV. Η συνολική απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα μετρήθηκε με Olympus AU 600 (Olympus diagnostic Hamburg).

Στατιστική ανάλυση

Αναλύσαμε τα δεδομένα ξεχωριστά για τις πέντε ομάδες των ασθενών: Άτομα με υπέρταση, ασθενείς με XNN 1-3, ασθενείς με XNN 4, ασθενείς σε αιμοκάθαρση και ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες για τις δυαδικές μεταβλητές και ως μέσος όρος με τυπική απόκλιση (SD) για συνεχείς μεταβλητές. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το X2 τεστ ή το Fisher τεστ για δυαδικές μεταβλητές και τη μονό-

δρομη ανάλυση διακύμανσης (One-Way Analysis Of Variance – ANOVA) για συνεχείς μεταβλητές.

Για να διερευνήσουμε εάν υπήρχε κάποια πιθανή σχέση μεταξύ του ΓΝ/ΔΥΛ και των χαρακτηριστικών των ασθενών, για κάθε ομάδα ασθενών, συγκρίναμε εάν οι ασθενείς στο υψηλότερο επίπεδο ΓΝ/ΔΥΛ, όπως αυτό ορίστηκε από καθεμία από τις τρεις δοκιμασίες (δηλ. Clock Drawing Test, MMSE, και IADL), διέφεραν σημαντικά από όλους τους άλλους ασθενείς. Για κάθε ομάδα, αρχικά πραγματοποιήσαμε μονοπαραμετρική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης για κάθε μεταβλητή. Όλες οι μεταβλητές με τιμή $p < 0,1$ στη μονοπαραμετρική ανάλυση αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μια ανάδρομη σταδιακή πολυπαραμετρική ανάλυση παλινδρόμησης. Ο λόγος πιθανοτήτων (OR) με το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίστηκε για κάθε μεταβλητή στο πολυπαραμετρικό μοντέλο και μια αμφίπλευρη τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 22 (SPSS Inc). Όλες οι τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Υπερτασικοί ασθενείς

Τα δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη συνοψίζονται στους πίνακες 1 και 2α αντίστοιχα. Οι μέσες ηλικίες, η κατανομή ανά φύλο, η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Τα υπέρτασικά άτομα ήταν νεότερα και είχαν σε μικρότερο ποσοστό ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο. Η μέση SAP ήταν υψηλότερη στους υπέρτασους και στους ασθενείς με XNN 4 σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Η μέση DAP ήταν επίσης υψηλότερη στους υπέρτασους ασθενείς από ό,τι στους ασθενείς με XNN (Πίνακας 1).

Οι υπέρτασικοί ασθενείς δεν εμφάνιζαν αναιμία ή/και δείκτες νεφρικής οστεοδυστροφίας και δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Πίνακας 2α). Επιπλέον, τα επίπεδα TRG, λευκωματουρίας και CRP ήταν σημαντικά χαμηλότερα στα υπέρτασικά άτομα (Πίνακας 2β). Μεταξύ αυτών, το 71,5% είχε φυσιολογική γνωστική λειτουργία, το 26,5% είχε ήπια και το 2% είχε μέτρια. Κανένα από τα υπέρτασικά άτομα δεν είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ σύμφωνα με το MMSE test (Πίνακας 3). Η Εικόνα 1 δείχνει

Πίνακας 2α. Βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά ασθενών που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι τιμές αντιστοιχούν σε μέσο όρο \pm τυπική απόκλιση.

	Υπερτασικοί (n = 96)	XNN 1-3 (n = 52)	XNN 4 (n = 42)	P value
Ht (%)	42,3 \pm 3,7	38,5 \pm 4,5	37,5 \pm 4	0,001
Hb (g/dl)	13,6 \pm 1,3	12,5 \pm 1,6	11,4 \pm 1,2	0,001
T-CHOL (mg/dl)	203 \pm 37,5	207 \pm 72,9	166 \pm 33	NS
TRG (mg/dL)	126 \pm 45,7	152 \pm 78,8	174 \pm 79	0,001
LDL-C (mg/dL)	53,4 \pm 13,3	52,8 \pm 15,1	42,0 \pm 10,3	NS
Ca ⁺⁺ (mg/dL)	9,7 \pm 0,4	9,6 \pm 0,5	9,4 \pm 0,5	0,001
PO ₄ ⁻ (mg/dL)	3,42 \pm 0,4	3,8 \pm 0,9	5,3 \pm 1,2	0,0001
Ca ⁺⁺ \times PO ₄ ⁻	33,7 \pm 4,8	36,1 \pm 9,6	49,4 \pm 11,9	0,001
PTH (pg/ml)	42,4 \pm 15,4	97,3 \pm 84	322,9 \pm 171,8	0,0001
sAlb (gr/dl)	4,5 \pm 0,2	3,8 \pm 0,4	4,1 \pm 0,6	0,05
CRP (mg/l)	1,9 \pm 0,6	3,5 \pm 2,3	3,5 \pm 2,7	0,001
UTPR (mg/dl)*	198 \pm 92	1700 \pm 224	1300 \pm 225	0,001
GFR-CKD-EPI (ml/min/1,7m ²)	88 \pm 2,1	54,6 \pm 2,1	17,5 \pm 6,9	0,001

Πίνακας 2β. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ομάδων ΑΙΚ και ΠΚ. Οι τιμές αντιστοιχούν σε μέσο όρο \pm τυπική απόκλιση.

	ΑΙΚ (n = 33)	ΠΚ (n = 33)	P value
Ht (%)	37,5 \pm 4	37,7 \pm 4,7	NS
Hb (g/dl)	11,4 \pm 1,2	12,1 \pm 1,7	NS
T-CHOL (mg/dl)	168 \pm 33	190 \pm 42	NS
TRG (mg/dL)	165 \pm 78	153 \pm 76	NS
LDL-C (mg/dL)	56 \pm 10,5	48,6 \pm 13,3	NS
Ca ⁺⁺ (mg/dL)	9,3 \pm 0,5	9,5 \pm 0,6	NS
PO ₄ ⁻ (mg/dL)	5,3 \pm 1,2	5,1 \pm 1,3	NS
Ca ⁺⁺ \times PO ₄ ⁻	49,1 \pm 12,1	48,6 \pm 13,2	NS
PTH (pg/ml)	306 \pm 192	191,4 \pm 107,2	<0,005
sAlb (gr/dl)	3,8 \pm 0,36	3,7 \pm 0,5	NS
CRP (mg/l)	7,42 \pm 10,8	4,4 \pm 4,8	NS

Ht: Αιματοκρίτης, Hb: Αιμοσφαιρίνη, T-CHOL : Ολική χοληστερόλη, TRG: Τριγλυκερίδια, LDL-Chol: Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, Ca⁺⁺: Ασβέστιο, PO₄⁻: Φώσφορος, PTH: Παραθορμόνη, sAlb: Αλβουμίνη ορού, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, UTPR: Ολική απέκκριση πρωτεΐνης ούρων, CKD-EPI:-GFR Υπολογιζόμενη νεφρική λειτουργία με βάση τον τύπο CKD-EPI, *Σε υπερτασικά άτομα, τα επίπεδα πρωτεΐνουρίας ήταν στα επίπεδα Α2 -μικρολευκωματινουρίας [30-300 mg/g (0,03 και 0,3 g/g)].

τα ποσοστά της γνωστικής λειτουργίας για υπερτασικούς και ασθενείς με XNN σταδίων 1-4 σύμφωνα με τον αλγόριθμο (Παράρτημα). Σε όλες τις ομάδες μελέτης δεν βρέθηκε διαφορά στη ΓΝ/ΔΥΛ μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ο Πίνακας 4 δείχνει τόσο τη μονοπαραμετρική όσο και την πολυπαραμετρική ανάλυση με τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για κάθε διαφορετική δοκιμή. Η ηλικία (MMSE p < 0,05, IADL p < 0,001), το κάπνισμα (MMSE p < 0,05, Clock-test p < 0,001, IADL p < 0,001) και ο ΣΔ (MMSE p < 0,033) συσχετίστηκαν όλα με ήπια ΓΝ/ΔΥΛ.

Ταξινομήσαμε τα υπερτασικά άτομα σε 2 ομά-

δες, σε αυτούς με PP > 60 mmHg ή PP \leq 60 mmHg σύμφωνα με τις μέσες τιμές των επιπέδων PP. Στη διμεταβλητή (bivariate) ανάλυση (Πίνακας 4) η ομάδα με PP \leq 60 mmHg είχε σημαντικά καλύτερη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς με PP > 60 mmHg (MMSE p < 0,004, Clock-test p < 0,007, IADL p < 0,05).

Τα υπερτασικά άτομα που λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου (CCBs) ως μονοθεραπεία (28,2%) εμφάνισαν καλύτερη δοκιμασία εκτελεστικής λειτουργίας (IADL) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν CCBs (IADL, δοκιμασία p < 0,006).

Πίνακας 3. Συχνότητα γνωστικής δοκιμασίας σε κάθε ομάδα.

Test γνωστικής λειτουργίας		Υπερτασικοί N = 96	XNN 1-3 N = 52	XNN 4 N = 42	ΑΙΚ N = 33	ΠΚ N = 33	P value
MMSE	Κανονική	69 (71,5%)	18 (34,8%)	17 (40,6%)	4 (12,3%)	17 (51,5%)	< 0,001
	Ήπια	25 (26,5%)	23 (44,2%)	11 (26,2%)	9 (27,2%)	7 (21,3%)	< 0,001
	Μέτρια	2 (2%)	8 (15,3%)	6 (14,2%)	5 (15,1%)	6 (18,2%)	< 0,001
	Σοβαρή	0	3 (5,7%)	8 (19%)	15 (45,4%)	3 (9)	< 0,001
Clock-test	Κανονική	84 (87,5%)	25 (48,1%)	19 (45,2%)	3 (9,1%)	22 (66,6%)	< 0,001
	Ήπια	11 (11,5%)	22 (42,3%)	9 (21,5%)	8 (24,2%)	5 (15,1%)	< 0,001
	Μέτρια	1 (1%)	0	2 (4,8%)	2 (6,1%)	0	< 0,001
	Σοβαρή	0	5 (9,6%)	12 (28,5%)	20 (60,6%)	6 (18,3%)	< 0,001
IADL	Κανονική	71 (74%)	11 (21,2%)	15 (35,7%)	8 (24,2%)	9 (27,2%)	< 0,001
	Ήπια	24 (25%)	33 (63,5%)	11 (26,2%)	13 (39,4%)	10 (30,3%)	< 0,001
	Μέτρια	1 (1%)	5 (9,5%)	14 (33,4%)	3 (9,1%)	13 (39,3%)	< 0,001
	Σοβαρή	0	3 (5,8%)	2 (4,7%)	9 (27,3%)	1 (3,2%)	< 0,001

MMSE (Mini Mental State Examination): Global cognitive function; Clock test (Clock Drawing test): executive function, visual-spatial; IADL (Instrumental Activities of Daily Living): Executive function.

Σημείωση: Για το MMSE test και το Clock Drawing test η υψηλότερη βαθμολογία είναι καλύτερη, ενώ για το IADL η υψηλότερη βαθμολογία είναι χειρότερη. Διακύμανση κλίμακας: MMSE (0-30), Clock Drawing test (0-7), IADL (9-27).

Η αξιολόγηση της γνωστικής δυσλειτουργίας έγινε με το MMSE test.

Από την άλλη πλευρά, 56 (58,3%) υπερτασικά άτομα που έλαβαν μονοθεραπεία με παράγοντες αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) δεν εμφάνισαν καλύτερη εκτελεστική λειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν παράγοντες αναστολής του RAAS (δεν παρουσιάζονται δεδομένα).

Ασθενείς με XNN σταδίων 1-4

Σε ασθενείς με XNN, η συχνότητα ήπιας και μέτριας ΓΝ/ΔΥΛ ήταν υψηλότερη (65%) και αυξανόταν σταδιακά κατά την εξέλιξη της XNN σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα (28,5%).

Σε λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης με συν-μεταβλητές για καθεμία από τις 3 ομάδες (υπερτασικοί, XNN σταδίων 1-3, σταδίου 4) και με ζητούμενο τη μέτρια έως σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ, φάνηκε ότι οι ασθενείς με XNN σταδίων 1-3 και σταδίου 4 σε σύγκριση με τους ασθενείς με υπέρταση εμφάνιζαν 2,1 και 2,3 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μέτριας έως σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με XNN σταδίων 1-3, το 34,8% είχε φυσιολογική έκβαση, το 44,2% είχε ήπια, το 15,3% είχε μέτρια ενώ το 5,7% είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ (Εικόνα 1, Πίνακας 3).

Σε αυτούς τους ασθενείς, οι παράγοντες που σχετίζονταν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ ήταν το ιστορικό ΣΔ τύπου 2 (MMSE $p < 0,04$), η ηλικία (Clock-test

$p < 0,02$), τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Clock-test $p < 0,02$), τα επίπεδα παραθορμόνης ορού (Clock-test $p < 0,001$) και η εκτιμώμενη νεφρική λειτουργία GFR-CKD-EPI (Clock-test $< 0,006$) (Πίνακας 4).

Στους ασθενείς με XNN σταδίου 4, το 40,6% είχε φυσιολογική, το 26,2% είχε ήπια, το 14,2% μέτρια και το 19% σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ (Εικόνα 1, Πίνακας 3).

Σε αυτούς τους ασθενείς η ηλικία (MMSE, $p < 0,05$) και το ιστορικό ΣΔ (MMSE, $p < 0,03$) εμφάνιζαν σημαντική συσχέτιση με τη σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ (Πίνακας 4).

Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Από τους 66 ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξω-νεφρική κάθαρση, σύμφωνα με το MMSE test το 31,9% έχει φυσιολογική, το 24,2% είχε ήπια, το 16,6% είχε μέτρια και το 27,3% είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Επίσης σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ ήταν εμφανής στο 45,4% των ασθενών σε αιμοκάθαρση έναντι του 9% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση (Εικόνα 2, Πίνακας 3). Ωστόσο, η συχνότητα του ΣΔ και το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση (Πίνακας 1).

Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PTH ορού ($322 \pm 171,8$) σε σύ-

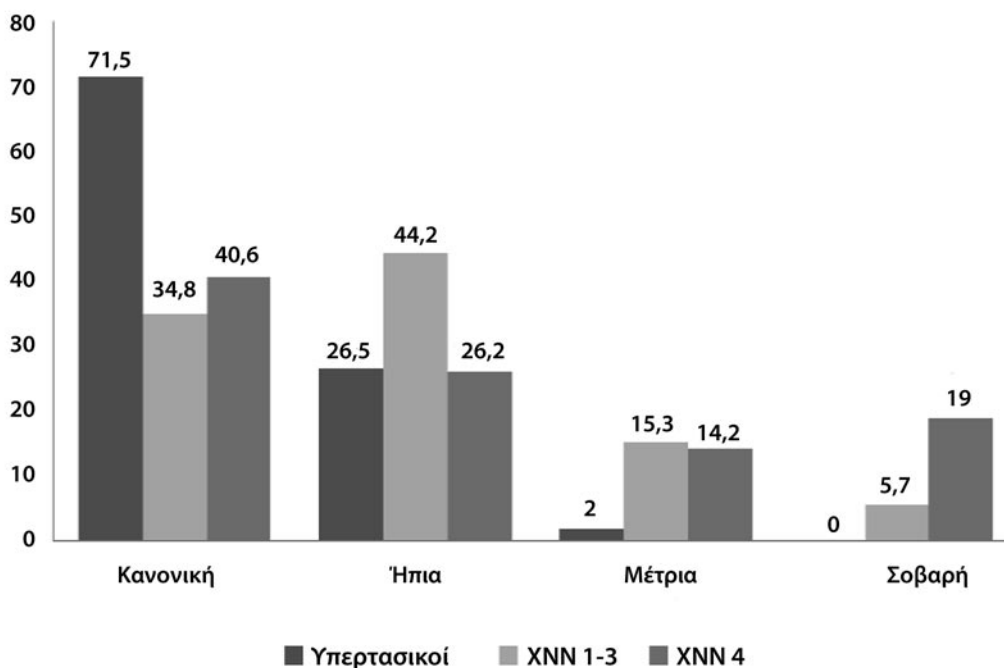
Πίνακας 4. Odds ratio του γνωστικού τεστ για κάθε ομάδα.

Test γνωστικής λειτουργίας	Παράγοντας	Μονοπαραμετρική OR (95% CI), p	Πολυπαραμετρική OR (95% CI), p
ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,008 (0,002-0,015), p < 0,01 0,554 (0,056-1,053), p < 0,03	0,006 (0,001-0,013), p < 0,05 0,480 (0,001-0,013), p < 0,05
	Κάπνισμα	0,419 (0,035-0,803), p < 0,033	NS
	ΣΔ	0,204 (0,001-0,406), p < 0,004	NS
	PP ≤ 60 mmHg	0,005 (0,001-0,009), p < 0,002	NS
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,653 (0,343-0,963), p < 0,001 0,202 (0,007-0,331), p < 0,003	0,620 (0,320-0,918), p < 0,001 0,172 (0,047-0,297), p < 0,007
	Κάπνισμα	0,483 (0,243-0,722), p < 0,001	NS
	PP ≤ 60 mmHg	0,014 (0,009-0,019), p < 0,001	0,012 (0,006-0,017), p < 0,001
IADL	ΣΔ	0,511 (0,076-0,948), p < 0,002	0,376 (0,012-0,765), p < 0,05
	Ηλικία (έτη)	0,269 (0,009-0,442), p < 0,003 0,490 (0,159-0,820), p < 0,001	0,162 (0,001-0,324), p < 0,05 NS
	Κάπνισμα	β = 0,268 (0,077-0,459), p < 0,006	β = 0,167 (0,010-0,341), p < 0,344
XNN 1-3			
MMSE	ΣΔ	0,157 (0,002-0,313), p < 0,04	NS
Clock-test	Ηλικία(έτη)	0,07 (0,001-0,013), p < 0,02	NS
	Hb < 11 (g/dl)	0,240 (0,027-0,454), p < 0,02	NS
	PTH (pg/ml)	0,002 (0,002-0,003), p < 0,001	0,002 (0,001-0,003), p < 0,001
	MDRD (ml/min/1,7m ²)	-0,004 (-0,007 - -0,001), p < 0,006	NS
IADL	ΣΔ	0,157 (0,002-0,313), p < 0,04	0,184 (0,345-0,333), p < 0,01
	PTH (pg/ml)	0,001 (0,001-0,002), p < 0,02	0,001 (0,001-0,002), p < 0,009
XNN 4			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,016 (0,004-0,027), p < 0,01	0,012 (0,001-0,025), p < 0,05
	ΣΔ	0,288 (0,023-0,553), p < 0,03	NS
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,015 (0,004-0,027), p < 0,001	0,012 (0,001-0,029), p < 0,05
	ΣΔ	0,299 (0,03-0,555), p < 0,02	NS
IADL	ΣΔ	0,251 (0,119-0,383), p < 0,001	NS
ΑΙΚ			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,007 (0,004-0,001), p < 0,001	0,09 (0,002-0,016), p < 0,01
	Hb < 11 (g/dl)	0,223 (0,123-0,324), p < 0,001	0,228 (0,007-0,449), p < 0,04
	*CKD-EPI	0,356 (0,052-0,659), p < 0,02	0,439 (0,240-0,758), p < 0,001
	ανάλογα βιταμίνης D	0,380 (0,036-0,725), p < 0,03	0,494 (0,244-0,758), p < 0,01
	ΣΔ	0,331 (0,013-0,675), p < 0,05	NS
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,007 (0,004-0,001), p < 0,001	0,09 (0,002-0,016), p < 0,01
	Hb < 11 (g/dl)	0,223 (0,123-0,324), p < 0,001	0,228 (0,007-0,449), p < 0,04
IADL	Ηλικία (έτη)	0,02 (0,001-0,004), p < 0,02	0,009 (0,003-0,016), p < 0,03
	Kt/v > 1,2	0,331 (0,596-0,066), p < 0,01	-0,279 (-0,530 - -0,021), p < 0,03
	ΣΔ	0,320 (0,015-0,625), p < 0,04	NS
ΠΚ			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,001 (0,002-0,022), p < 0,001	NS
	ΣΔ	0,500 (0,304-0,696), p < 0,001	0,515 (0,312-0,717), p < 0,001
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,012 (0,022-0,022), p < 0,01	0,009 (0,001-0,019), p < 0,05
	Hb < 11 (g/dl)	0,354 (0,05-0,656), p < 0,023	NS
	ΣΔ	0,862 (0,346-1,378), p < 0,002	0,687 (0,149-1,226), p < 0,014

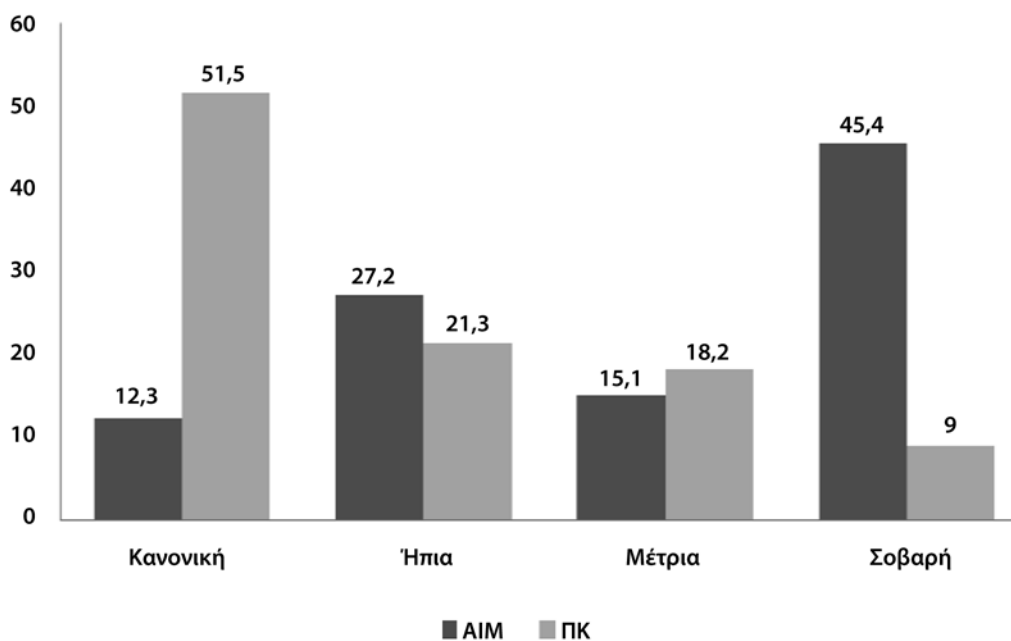
Σημείωση: Ο πίνακας περιλαμβάνει τα αποτελέσματα που είναι στατιστικά σημαντικά σε μονοπαραμετρική ή σε πολυπαραμετρική ανάλυση για κάθε γνωστικό τεστ.

Στη στατιστική ανάλυση για τους υπερτασικούς ασθενείς συμπεριλάβαμε μόνο εκείνους με ήπια μορφή ΓΝ/ΔΥΛ, επειδή κανένας από αυτούς δεν είχε σοβαρή και μόνο το 2% είχε μέτρια ΓΝ/ΔΥΛ. Για τους υπόλοιπους συμμετέχοντες συμπεριλάβαμε τη σοβαρή μορφή ΓΝ/ΔΥΛ. Στην ομάδα ΠΚ, δεν αναλύσαμε το τεστ IADL επειδή μόνο 1 ασθενής (3,2%) είχε σοβαρή μορφή ΓΝ/ΔΥΛ σύμφωνα με το τεστ.

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, *CKD-EPI: διάγκεια αιμοκάθαρσης



Εικόνα 1. Συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς και ασθενείς με XNN σύμφωνα με το MMSE test.



Εικόνα 2. Συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΑΙΚ και ΠΚ σύμφωνα με το MMSE test.

γκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση ($191,1 \pm 107,2$, $p < 0,005$). Σε σύγκριση με τους υπερτασικούς, οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση και σε περιτοναϊκή κάθαρση εμφάνιζαν 4,4 και 2,8 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο μέτριας έως σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ αντίστοιχα.

Η διμεταβλητή (bivariate) ανάλυση έδειξε ότι η ηλικία, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και το ιστορικό ΣΔ τύπου 2 ήταν παράγοντες που σχετίζονταν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ και για τις δύο ομάδες. Επιπλέον, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης και ο δείκτης Κt/V συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ μόνο

σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση που λάμβαναν ανάλογα βιταμίνης D είχαν καλύτερη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν ανάλογα βιταμίνης D (Πίνακας 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η ΓΝ/ΔΥΛ είναι ένα συχνό εύρημα τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ όσο και σε υπερτασικά άτομα. Ωστόσο, σε όλα τα στάδια εξέλιξης της ΧΝΝ, η ΓΝ/ΔΥΛ είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ενώ η συχνότητα αυξάνεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Η συσχέτιση μεταξύ αυξημένης αρτηριακής πίεσης και γνωστικής λειτουργίας είναι ευρέως γνωστή. Με την πρόοδο της ηλικίας, η συχνότητα εμφάνισης τόσο της υπέρτασης όσο και της άνοιας αυξάνεται. Ωστόσο, η υπέρταση θεωρείται παράγοντας κινδύνου για αγγειακή άνοια και νόσο Alzheimer¹⁴ ενώ η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση σχετίζεται με ακόμη μεγαλύτερη γνωστική εξασθένηση¹⁵. Δεδομένα που επικεντρώνονται στον ηλικιωμένο πληθυσμό¹⁶ έδειξαν ότι η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SAP) συσχετιζόταν με καλύτερη λεκτική ευχέρεια και μνήμη. Επιπρόσθετα, τόσο η αύξηση όσο και η μείωση της SAP συσχετιζόνταν με καλύτερες ενδείξεις στο MMSE test. Αντίθετα οι μεταβολές στην DAP δεν συσχετιζόνταν με τη γνωστική λειτουργία¹⁶. Στην δική μας μελέτη στα υπερτασικά άτομα, η ηλικία και η PP > 60 mmHg συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς με PP ≤ 60 mmHg εμφάνιζαν καλύτερη γνωστική λειτουργία. Η μελέτη SPRINT απέδειξε ότι η διατήρηση χαμηλών επιπέδων αρτηριακής πίεσης μειώνει περαιτέρω τον κίνδυνο γνωστικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία σε ασθενείς με ή χωρίς νεφρική νόσο¹⁷.

Στη μελέτη μας η ομάδα των υπερτασικών ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου (CCBs), εμφάνισε καλύτερη εκτελεστική γνωστική λειτουργία. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν¹⁸ τη θετική επίδραση των CCBs στη γνωστική δυσλειτουργία ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και την ύπαρξη μακρο- ή μικροαγγειακών αλλοιώσεων, γεγονός που υποδηλώνει νευροπροστατευτική δράση αυτής της φαρμακολογικής κατηγορίας φαρμάκων. Απαιτούνται παρεμβατικές ελεγχόμενες μελέτες για να επιβεβαιωθεί η συγκεκριμένη προστατευτική δράση των CCBs στη γνωστική εξασθένηση.

Παραδόξως, στη μελέτη μας, η θεραπεία με αναστολέα RAAS δεν είχε καμία επίδραση στη ΓΝ/ΔΥΛ (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Αυτό το εύρημα δεν συμφωνεί με τις πληροφορίες που καταδεικνύουν ότι η θεραπεία με αναστολέα RAAS μπορεί να αποτρέπει την αγγειακή άνοια¹⁹.

Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολόγησαν την άνοια ως έκβαση, σε δευτερογενή πρόληψη, σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς. Στις μελέτες Syst-Eur και Progress, η επιθετική θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση κατά 50% και 19% αντίστοιχα στη συχνότητα εμφάνισης άνοιας σε συμμετέχοντες με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου²⁰. Η μελέτη Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) συνέκρινε τη χορήγηση καντεσαρτάνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας 70-89 ετών με ιστορικό υπέρτασης, για διάστημα 44 μηνών και δεν φάνηκε να υπάρχουν διαφορές στη γνωστική λειτουργία μεταξύ των 2 ομάδων²¹. Η post hoc ανάλυση της ίδιας μελέτης εμφάνισε μικρότερη γνωστική έκπτωση μεταξύ των ασθενών με ήπια γνωστική εξασθένηση κατά την έναρξη, στην ομάδα που έλαβε την καντεσαρτάνη ($p < 0,04$). Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η συστηματική μικροαγγειακή νόσος που προκαλείται από τον διαβήτη, την υπέρταση και τους αυξημένους φλεγμονώδεις παράγοντες που εμπλέκονται τόσο στη νεφρική όσο και την εγκεφαλική αγγείωση είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός που ευθύνεται για τη γνωστική εξασθένηση²². Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες ενώ η ΓΝ/ΔΥΛ είναι εμφανής ακόμη και στα πιο πρώιμα στάδια της νεφρικής νόσου. Η μελέτη The Heart, Estrogen/Progesterone study έδειξε ότι σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, κάθε μείωση κατά 10 ml/min/1,73m² στην εκτιμώμενη νεφρική λειτουργία αντιστοιχούσε σε αύξηση περίπου 15%-25% στον κίνδυνο για εμφάνιση ΓΝ/ΔΥΛ²³.

Παρ' όλο που κανένας από τους ασθενείς μας δεν είχε ιστορικό γνωστικής δυσλειτουργίας διαπιστώσαμε ότι η μέτρια ΓΝ/ΔΥΛ ήταν συχνή στη ΧΝΝ σταδίων 1-3 (15,3%) και στη ΧΝΝ σταδίου 4 (14,2%). Σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ εμφανίστηκε στο 5,7% της ΧΝΝ 1-3 έναντι 19% της ΧΝΝ σταδίου 4, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η συχνότητα αυξάνεται με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε προηγούμενη μελέτη²⁴ σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4, το 23% είχε σοβαρή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας ενώ το 28% εμφάνιζε φτωχή βαθμολογία στην καθυστερημένη μνήμη.

Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι στη μελέτη μας, οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 είχαν 2,5 φορές

αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ (19% έναντι 9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση (Εικόνες 1, 2). Φυσικά, αυτή η παρατήρηση δεν απαντά στο ερώτημα εάν η συχνότητα των ΓΝ/ΔΥΛ μειώνεται με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, θα ήταν λογικό να αναφερθεί ότι οι ασθενείς χωρίς ΓΝ/ΔΥΛ είναι πιο πιθανό να επιλέξουν την περιτοναϊκή κάθαρση ως μέθοδο αιμοκάθαρσης.

Στους ασθενείς μας που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, η ΓΝ/ΔΥΛ ήταν εμφανής στο 68,1% αυτών (Εικόνα 2). Η συχνότητά της πιθανά να σχετίζεται με την επιλογή της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, επειδή στους ασθενείς μας σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό, η συχνότητα ήταν 4 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση (45,4% έναντι 9%).

Συγκεκριμένα, μόνο το 12,3% των ασθενών μας σε αιμοκάθαρση είχε φυσιολογική ΓΝ/ΔΥΛ σε σύγκριση με το 51,5% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση. Αντίθετα, το 45,4% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ σε σύγκριση με το 9% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες^{22,24} στις οποίες διαπιστώθηκε υψηλή συχνότητα ΓΝ/ΔΥΛ μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό. Σε παρόμοια μελέτη οι Kurella et al.² έδειξαν ότι μεταξύ 80 ασθενών σε αιμοκάθαρση, το 38% είχε σοβαρή γνωσιακή εξασθένηση στην εκτελεστική λειτουργία και το 33% σοβαρή εξασθένηση της μνήμης. Τα δεδομένα μας επιβεβαιώνουν επίσης τα αποτελέσματα της μελέτης των Muray et al.²⁵ οι οποίοι έδειξαν ότι μεταξύ 338 ατόμων μόνο το 13% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία.

Στοιχεία από τη βάση του Συστήματος Νεφρολογικών Δεδομένων των ΗΠΑ (USRDS) έδειξαν ότι τα ποσοστά άνοιας για τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση είναι 1,5 έως 2 φορές υψηλότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς με νεφρική νόσο με ισχυρή επίδραση από την ηλικία²⁶. Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης όπου η ΓΝ/ΔΥΛ σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση ήταν επίσης υψηλότερη. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δεν κατέδειξαν σημαντική διαφορά στη γνωσιακή και κινητική λειτουργία μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση και των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση με αντίστοιχη ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης²⁷.

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση θα μπο-

ρούσε πιθανώς να οφείλεται στη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την οξεία μεταβολή του ενδοαγγειακού όγκου και τη μετατόπιση των υγρών του σώματος, οδηγώντας σε πρόκληση εγκεφαλικού οιδήματος ή μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση και εγκεφαλική ισχαιμία. Η διαδικασία μπορεί να προκαλέσει σιωπηλή εγκεφαλοαγγειακή νόσο, η οποία να συμβάλει στη γνωστική εξασθένηση^{28,29}. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, μια ποικιλία βιοχημικών μεταβολών θα μπορούσε να εξηγήσει τη γνωστική έκπτωση όπως το ουραιμικό σύνδρομο σε συνδυασμό με τη μειωμένη αξιοποίηση της κυτταρικής ενέργειας, τις διαταραχές στις εξωκυττάρια και στις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών, των συσσωρεύσεων τοξινών μιας ποικιλίας ουσιών σε συνδυασμό με την κατακράτηση νατρίου και την αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση³⁰. Σε ανάλογη μελέτη³¹ διαπιστώθηκε ότι οι αλλοιώσεις της λευκής ουσίας που συσχετίζονται με γνωστική εξασθένηση και άνοια ήταν παρούσα στο 68% των ασθενών σε ασθενείς στην περιτοναϊκή κάθαρση. Επομένως, η διατήρηση σταθερής γνωστικής λειτουργίας χρησιμοποιώντας πιο ήπιες επιλογές θεραπείας αιμοκάθαρσης μπορεί να είναι πολύ σημαντική στους ασθενείς μας.

Φαίνεται ότι ένας αριθμός τροποποιησιμων παραγόντων μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία του ασθενούς κατά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb < 11g/dl) συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Η παρατήρησή μας επιβεβαιώνει προηγούμενες ενδείξεις ότι η αναιμία είναι παράγοντας κινδύνου για γνωστική εξασθένηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση^{32,33}.

Ένα επιπλέον ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι τα επίπεδα PTH συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ, και πιο συγκεκριμένα με την σφαιρική γνωστική λειτουργία και την εκτελεστική λειτουργία. Παρ' όλα αυτά, δεν βρήκαμε καμία σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα Ca^{++} ή τα επίπεδα PO_4^- στον ορό. Σε μια μελέτη που χορηγήθηκε ανθρακικό λανθάνιο ως δεσμευτικό φωσφόρου διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του λανθανίου δεν επηρέασε τη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για μια περίοδο μεγαλύτερη των 2 ετών³⁴.

Η διάρκεια της θεραπείας (> 12 μήνες) και η ποιότητα της αιμοκάθαρσης, εκφρασμένη με τον δείκτη Kt/V > 1,2, σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση

ήταν επίσης παράγοντες με σημαντική συσχέτιση με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν τα δεδομένα των Muray et al.³⁵ οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η διάρκεια της θεραπείας και το εξισορροπημένο Kt/V συσχετίστηκε με σοβαρή γνωστική εξασθένηση σε 338 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η χρήση αναλόγων βιταμίνης D είχε θετική συσχέτιση με τη ΓΝ/ΔΥΛ (Πίνακας 4). Οι πληροφορίες για ολόκληρο τον πληθυσμό σε όλα τα στάδια της νόσου είναι περιορισμένες στη βιβλιογραφία, ωστόσο η συσχέτιση έχει περιγραφεί και στον γενικό πληθυσμό³⁶. Πολλές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D είναι στην πραγματικότητα ένα νευροδραστικό στεροειδές και δρα στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, οδηγώντας σε αλλοιώσεις στη νευροχημεία του εγκεφάλου και στη βελτίωση της λειτουργίας του ενήλικου εγκεφάλου. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια, και οι ανεπάρκειές της έχουν συσχετιστεί με μια σειρά από ανεπιθύμητες εγκεφαλικές επιπτώσεις, όπως η νόσος Πάρκινσον, η νόσος Αλτσχάιμερ, η κατάθλιψη και η γνωστική παρακμή³⁷. Οι ευεργετικές επιδράσεις των αναλόγων της βιταμίνης D στη γνωστική λειτουργία δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση. Μια πιθανή εξήγηση στη μελέτη μας είναι ο περιορισμένος αριθμός ασθενών με ΓΝ/ΔΥΛ (9% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση). Οι περιορισμοί στη μελέτη μας ήταν επίσης ο μικρός αριθμός των ασθενών και ο σχεδιασμός της ως διατομεακής (cross sectional) μελέτης που υπόκειται πάντα σε υπολειμματική σύγχυση (residual confounding), η οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ωστόσο, πιστεύουμε ότι η συμπερίληψη ασθενών από όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου και από τις δύο μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, μαζί με τους υπερτασικούς ασθενείς που χρησιμοποιούνται ως ομάδα ελέγχου, επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Συνολικά, μεταξύ των υπερτασικών ατόμων, το 28,5% είχε ήπια ΓΝ/ΔΥΛ και οι ασθενείς με πίεση σφυγμού ≤ 60 mmHg ή που λάμβαναν CCBs μπορεί να έχουν καλύτερη εκτελεστική λειτουργία. Η γνωστική δυσλειτουργία εμφανίζεται στα πρώιμα στάδια των ασθενών με ΧΝΝ και η εξέλιξη της ΧΝΝ σχετίζεται με την εξέλιξη της σοβαρότητας της ΓΝ/ΔΥΛ.

Στους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ ήταν 4 φορές

λιγότερο συχνή σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση.

Τέλος, θεραπευτικές παρεμβάσεις στα πιο πρώιμα στάδια της νεφρικής νόσου, όπως ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η διόρθωση των χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης (Hb < 11g/dl), θα μπορούσαν ενδεχομένως να είναι ευεργετικές στη γνωστική λειτουργία των ασθενών. Πολλά μένουν ακόμη να μάθουμε σχετικά με την ευεργετική επίδραση των αναλόγων της βιταμίνης D στη γνωστική λειτουργία.

SUMMARY

D. Karasavidou, A. Vaggopoulou, V. Thymis, G. Doumani, I. Tsimoulas, D. Smirloglou, R.G. Kalaitzidis
Cognitive dysfunction in people with kidney disease compared to hypertensive individuals and associated factors

Arterial Hypertension 2026; 35: 28-40.

Cognitive impairment (CI) in patients with chronic kidney disease (CKD) is quite common. Hypertension, which is very common in CKD, is also associated with CI. Our study describes the factors associated with CI in patients with CKD compared to hypertensive individuals.

Study design: Cross-sectional study. Participants: 256 patients: 96 hypertensives without CKD, 52 patients with CKD, stages 1-3, 42 with CKD stage 4, 33 patients on hemodialysis and 33 patients on peritoneal dialysis.

Results: In CKD patients, the incidence of mild and moderate CI was higher (65%) and gradually increased during the progression of CKD compared to hypertensive subjects (28.5%). Age, history of diabetes mellitus (DM), low hemoglobin levels (Hb < 11 g/dl), estimated glomerular filtration rate (GFR)-CKD-EPI ($p < 0.006$) and serum parathyroid hormone levels were significantly associated with severe CI in stages 1-3 CKD. In patients undergoing hemodialysis, age, low hemoglobin levels (< 11 g/dl) and history of diabetes mellitus were associated with severe CI. Additionally, in these patients, significant associations were found between the duration of hemodialysis (> 24 months), Kt/V (> 1.2) and severe CI. In hemodialysis patients, the use of vitamin D analogs had a positive impact on cognitive function. Finally, this group of patients was 4 times more likely to develop severe CI compared to patients on peritoneal dialysis.

Key-words: cognitive dysfunction, cognitive tests, CKD, hypertensive individuals

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Teschan PE. Electroencephalographic and other neurophysiological abnormalities in uremia. *Kidney Int Suppl* 1975; 210-6.

2. Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1863-9.
3. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, et al. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 41-9.
4. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004; 35: 404-9.
5. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024; 105 (Suppl 4S): S117-S314.
6. Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 579-84.
7. Teng EL, Chui HC, Schneider LS, Metzger LE. Alzheimer's dementia: performance on the Mini-Mental State Examination. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 96-100.
8. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, et al. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1129-34.
9. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17: 37-49.
10. Schofield I, Stott DJ, Tolson D, et al. Screening for cognitive impairment in older people attending accident and emergency using the 4-item Abbreviated Mental Test. *Eur J Emerg Med* 2010; 17: 340-2.
11. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al. The Neuropsychiatric Inventory – Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 984-94.
12. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
14. Ott A, Slooter AJ, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998; 351: 1840-3.
15. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3331-9.
16. Paran E, Anson O. The dynamics of blood pressure and cognitive functioning: results from 6-year follow-up of an elderly cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 813-7.
17. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2019; 321(6): 553-61.
18. Watfa G, Rossignol P, Kearney-Schwartz A, et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *J Hypertens* 2010; 28: 2485-93.
19. Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 361-73.
20. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.
21. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70: 1858-66.
22. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, et al. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006; 37: 2633-6.
23. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 66-76.
24. Kurella TM, Xie D, Yaffe K, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 248-56.
25. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 270-8.
26. United States Renal Data System: USRDS. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2006 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End stage Renal Disease in the United States. 2010.
27. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 41-9.
28. Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, et al. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke* 1991; 22: 1508-11.
29. Hata R, Matsumoto M, Handa N, et al. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1994; 25: 408-12.
30. Nissenson AR, Marsh JT, Brown WS, et al. Central nervous system function in dialysis patients: a practical approach. *Semin Dial* 1991; 4: 115-23.
31. Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, et al. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 98-107.
32. Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, et al. Improvement of brain function in hemodialysis pa-

- tients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38: 480-6.
33. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 39: 155-63.
34. Altmann P, Barnett ME, Finn WF. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007; 71: 252-9.

* Αναδρομική μελέτη παρατήρησης των υπερτασικών διαταραχών της κύησης: Δεδομένα από ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο

A. Μαλλιώρα¹

A. Λαζαρίδης¹

A. Φαρμάκη²

A. Ρέκκας²

Γ. Μαλλιώρα¹

B. Κορδαλής¹

N. Τζιόλας¹

B. Κώτσος¹

Π. Νατσιάβας²

Ε. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (ΥΔΚ) επιπλέκουν περίπου το 10% των κύσεων παγκοσμίως και αποτελούν κύρια αιτία μητρικής, εμβρυϊκής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σκοπός της μελέτης ήταν η επιδημιολογική καταγραφή του πληθυσμού των γυναικών με ΥΔΚ που νοσηλεύονται σε τριτοβάθμιο ελληνικό νοσοκομείο. Στη μελέτη εντάχθηκαν όλες οι γυναίκες που νοσηλεύτηκαν με ΥΔΚ στο ΓΝΘ «Παπαγεωργίου» το χρονικό διάστημα 09/2012 έως 12/2024 και για τις οποίες υπήρχε διαθέσιμη ψηφιακή ιατρική πληροφορία. Δεδομένα σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών, το ατομικό τους ιστορικό, την ηλικία κύησης και την έκβαση των κύσεων αντλήθηκαν από το σύστημα ηλεκτρονικού φακέλου ασθενών του νοσοκομείου. Οι κύσεις χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού ή μετρίου κινδύνου βάσει των σχετικών ευρωπαϊκών οδηγιών, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία. Συνολικά 190 γυναίκες, μέσης ηλικίας $33,5 \pm 7,3$ ετών, νοσηλεύτηκαν με ΥΔΚ στο παραπάνω χρονικό διάστημα. 76,3% των γυναικών εμφάνισε προεκλαμψία, 17,4% υπέρταση κύησης και 3,15% σύνδρομο HELLP, ενώ 3,15% έπασχε από χρόνια υπέρταση. 26,9% των κύσεων ήταν υψηλού ή μετρίου κινδύνου (21,6% και 5,3% αντίστοιχα), ενώ 24,2% των γυναικών δεν εμφάνιζε κανέναν καταγεγραμμένο παράγοντα κινδύνου για ΥΔΚ. Η έκβαση των παραπάνω κύσεων ήταν ομαλή σε ποσοστό 24,2%, ενώ πρόωρος τοκετός σημειώθηκε στο 65,8% και εμβρυϊκός θάνατος στο 0,5%. Τέλος, φυσιολογικός τοκετός επιλέχθηκε στο 6,8% των κύσεων, ενώ στις υπόλοιπες διενεργήθηκε καισαρική τομή. Συμπερασματικά, η πλειονότητα των γυναικών που νοσηλεύτηκαν με ΥΔΚ δεν κατατάχθηκε ως κύηση υψηλού ή μετρίου κινδύνου. Μάλιστα 1 στις 4 γυναίκες που νοσηλεύτηκε δεν παρουσίαζε κανέναν καταγεγραμμένο παράγοντα κινδύνου. Επίσης, φάνηκε ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι ΥΔΚ σχετίστηκαν με μη ομαλή έκβαση, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού και της διενέργειας καισαρικής τομής. Η μελέτη αναδεικνύει την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και στενή παρακολούθηση των γυναικών με ΥΔΚ. Στο πλαίσιο αυτό η τακτική και ορθή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε όλες τις εγκύους είναι απαραίτητη.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: γυναίκες, επιδημιολογία, προεκλαμψία, τριτοβάθμιο νοσοκομείο, υπερτασικές διαταραχές κύησης

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

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

² Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Εθνικό Κέντρο Έρευνας & Τεχνολογικής Ανάπτυξης

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

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (ΥΔΚ) αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα μαιευτικά προβλήματα παγκοσμίως, καθώς συνδέονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο ή νεογνό^{1,2}. Υπολογίζεται ότι επηρεάζουν περίπου το 10% των κύσεων διεθνώς και συγκαταλέγονται στις κύριες αιτίες μητρικού θανάτου, ιδιαίτερα σε χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα³. Οι ΥΔΚ περιλαμβάνουν ένα φάσμα παθολογικών καταστάσεων που κυμαίνονται από την υπέρταση κύησης έως την προεκλαμψία, την εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP¹. Η παθοφυσιολογία τους είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ανώμαλη πλακουντοποίηση⁴.

Η υπέρταση στην εγκυμοσύνη ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg και ταξινομείται ως ήπια (ΣΑΠ/ΔΑΠ: 140-159/90-109 mmHg) ή σοβαρή (ΣΑΠ/ΔΑΠ: $\geq 160/110$ mmHg), βάσει των μετρήσεων αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο. Λαμβάνοντας υπόψη τις παθοφυσιολογικές, κλινικές και θεραπευτικές διαφορές, οι ΥΔΚ μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο διακριτούς φαινότυπους: 1) προϋπάρχουσα (χρόνια) υπέρταση, η οποία προηγείται της εγκυμοσύνης ή διαγιγνώσκεται πριν από την 20η εβδομάδα κύησης και συνήθως επιμένει για περισσότερο από 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και, ανάλογα με την αιτία, μπορεί να ταξινομηθεί ως ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής υπέρταση και 2) υπέρταση κύησης (gestational hypertension), η οποία εμφανίζεται μετά την 20ή εβδομάδα κύησης και συνήθως υποχωρεί μέσα σε 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η υπέρταση κύησης διακρίνεται περαιτέρω σε προεκλαμψία και παροδική υπέρταση¹.

Η προεκλαμψία, η πιο συχνή και κλινικά σημαντική μορφή των ΥΔΚ, χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπέρτασης μετά την 20ή εβδομάδα κύησης σε συνδυασμό με σημαντική πρωτεϊνουρία [λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (UACR) ≥ 30 mg/mmol ή αλβουμινουρία ≥ 300 mg/24ωρο] ή/και ενδείξεις βλάβης μητρικών οργάνων (οξεία νεφρική βλάβη, ηπατική βλάβη, νευρολογικές και αιματολογικές εκδηλώσεις) ή/και δυσλειτουργία μήτρας-πλακούντα, όπως καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), παθολογικά κύματα Doppler στην ομφαλική αρτηρία ή ενδομήτριος θάνατος¹. Παρά τη βελτίωση της προγεννητικής φροντίδας, η προεκλαμψία παραμένει μία από τις κύριες αιτίες πρό-

ωρου τοκετού, IUGR, αποκόλλησης πλακούντα και μητρικής θνησιμότητας⁵. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθεί σε εκλαμψία ή σύνδρομο HELLP, που συνδέονται με υψηλά ποσοστά επιπλοκών⁶.

Η επίπτωση των ΥΔΚ κυμαίνεται από 4% έως 25%⁷ και παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, την εθνικότητα και τους κοινωνικοοικονομικούς δείκτες. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η συχνότητα προεκλαμψίας κυμαίνεται από 2% έως 18%, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες μπορεί να υπερβαίνει το 10%-16%^{3,8}. Στην Ελλάδα, παρ' όλο που έχουν δημοσιευθεί ορισμένες μελέτες, τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και ετερογενή^{9,10}, καθιστώντας δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τη συχνότητα, τους παράγοντες κινδύνου και την έκβαση των κύσεων με ΥΔΚ στον ελληνικό πληθυσμό.

Η έγκαιρη αναγνώριση των γυναικών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΥΔΚ είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της πρόγνωσης. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τακτική μέτρηση αρτηριακής πίεσης σε κάθε προγεννητική επίσκεψη, λήψη λεπτομερούς ιστορικού και αξιολόγηση πρώιμων συμπτωμάτων^{11,12}. Παράλληλα, ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση βιοδεικτών, όπως ο λόγος sFlt-1/PlGF για την πρώιμη διάγνωση της προεκλαμψίας και την εκτίμηση της πρόγνωσης της^{13,14}.

Σε αυτό το πλαίσιο, η παρούσα μελέτη στοχεύει στην επιδημιολογική καταγραφή του πληθυσμού των γυναικών με ΥΔΚ που νοσηλεύονται σε τριτοβάθμιο ελληνικό νοσοκομείο.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί αναδρομική μελέτη παρατήρησης, η οποία περιλαμβάνει όλες τις γυναίκες που νοσηλεύτηκαν με ΥΔΚ στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», κατά το χρονικό διάστημα Σεπτέμβριος 2012 έως Δεκέμβριος 2024. Η επιλογή της χρονικής περιόδου βασίστηκε στη διαθεσιμότητα ψηφιακού ιατρικού φακέλου στο νοσοκομείο, ο οποίος επέτρεψε την άντληση των απαιτούμενων δεδομένων. Το πρωτόκολλο της μελέτης διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

– Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη εντάχθηκαν όλες οι γυναίκες που νοσηλεύτηκαν στο ΓΝΘ «Παπαγεωργίου» με διάγνωση ΥΔΚ (προεκλαμψία, υπέρταση κύησης, σύνδρομο

HELLP, εκλαμψία ή χρόνια υπέρταση) και για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία στον ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο του νοσοκομείου. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι γυναίκες για τις οποίες δεν υπήρχε διαθέσιμη ψηφιακή ιατρική πληροφορία ή οι οποίες νοσηλεύτηκαν για άλλη αιτία χωρίς σαφή τεκμηρίωση ΥΔΚ.

– Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα αντλήθηκαν από το σύστημα ηλεκτρονικού ιατρικού φακέλου του νοσοκομείου. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν: δημογραφικά στοιχεία της μητέρας (ηλικία), το ατομικό της ιστορικό (συννοσηρότητες, αριθμός προηγούμενων κύσεων, ΥΔΚ σε προηγούμενη κύηση), η κατηγορία ΥΔΚ (προεκλαμψία, εκλαμψία, υπέρταση κύησης, σύνδρομο HELLP, χρόνια υπέρταση), όπως αυτή είχε καταγραφεί στον ηλεκτρονικό ιατρικό φάκελο ασθενούς, η ηλικία κύησης κατά τη νοσηλεία, δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των εμβρύων και τη χρήση μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF) στην τρέχουσα κύηση, καθώς επίσης και στοιχεία για την έκβαση της κύησης (ομαλή, πρόωρος τοκετός, εμβρυϊκός θάνατος, νοσηλεία μητέρας σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ή εντατικής θεραπείας) και το είδος του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή) που διενεργήθηκε. Τέλος, αξιολογήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΥΔΚ.

– Κίνδυνος εμφάνισης ΥΔΚ

Κάθε κύηση κατατάχθηκε ως υψηλού ή μέτριου κινδύνου σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες. Πιο συγκεκριμένα, ως υψηλού κινδύνου ορίστηκε η κύηση που πληρούσε ≥ 1 από τα παρακάτω κριτήρια: ΥΔΚ σε προηγούμενη κύηση, χρόνια υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσος, ΣΔ τύπου I ή II, αυτοάνοσα νοσήματα, χρήση IVF στην τρέχουσα κύηση, ενώ ως μέτριου κινδύνου η κύηση που πληρούσε ≥ 2 από τα παρακάτω κριτήρια: πρώτος τόκος, ηλικία μητέρας ≥ 40 ετών, πολύδυμη κύηση. Τα κριτήρια του δείκτη μάζας σώματος ≥ 35 kg/m² στην πρώτη επίσκεψη, του οικογενειακού ιστορικού ΥΔΚ και του διαστήματος ≥ 10 έτη μεταξύ των κύσεων δεν χρησιμοποιήθηκαν, καθώς δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για καμία κύηση^{1,11}.

– Στατιστική ανάλυση

Οι περιγραφικές μεταβλητές (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση για τις ποσοτικές μεταβλητές και απόλυτες και σχετικές συχνότητες για τις ποιοτικές μετα-

βλητές) υπολογίστηκαν για το σύνολο του δείγματος. Η συχνότητα των διαφόρων κατηγοριών ΥΔΚ υπολογίστηκε ως ποσοστό επί του συνόλου των γυναικών που νοσηλεύτηκαν. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με χρήση του στατιστικού πακέτου R-studio (έκδοση 2021.09.0).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

– Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Συνολικά 190 γυναίκες νοσηλεύτηκαν με ΥΔΚ στο ΓΝΘ «Παπαγεωργίου» κατά το διάστημα 09/2012 έως 12/2024. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν $33,5 \pm 7,3$ έτη και η μέση ηλικία κύησης κατά τη νοσηλεία ήταν $33,4 \pm 4,3$ εβδομάδες. Αναφορικά με το ατομικό ιστορικό των γυναικών το 5,8% εμφάνιζε αρτηριακή υπέρταση, το 1,8% σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου I και το 2,1% υποθυρεοειδισμό, ενώ το 6,8% εμφάνιζε επίσης συννοδά ΣΔ κύησης. 61,1% των εγκύων ήταν πρωτοτόκες και 6,8% είχαν ιστορικό ΥΔΚ σε προηγούμενη κύηση. 9,5% των κύσεων ήταν πολύδυμες και 12,6% του συνόλου ήταν αποτέλεσμα μεθόδων IVF (Πίνακας 1).

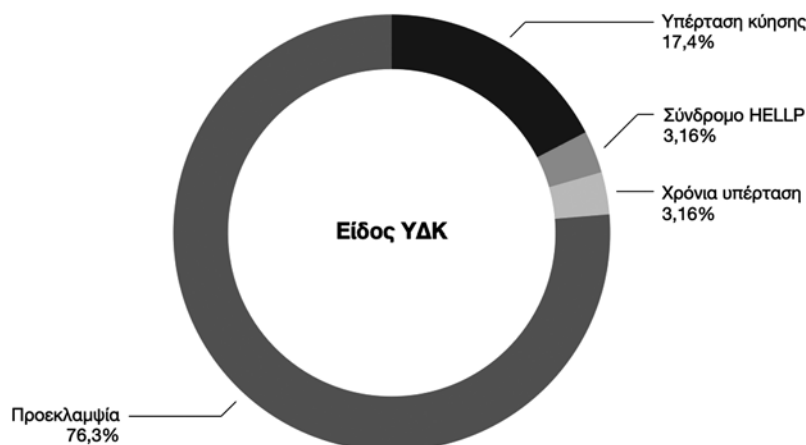
– Είδος ΥΔΚ

76,3% των γυναικών που νοσηλεύτηκαν με ΥΔΚ έπασχε από προεκλαμψία, 17,4% από υπέρταση κύησης και 3,15% από σύνδρομο HELLP, ενώ 3,15% εμφάνιζε χρόνια υπέρταση (Εικόνα 1). Η έναρξη της ΥΔΚ ήταν πρώιμη στο 43,7% των περιπτώσεων και όψιμη στο υπόλοιπο 56,3%.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού (N = 190).

Ηλικία (έτη)	33,5 \pm 7,3
Ιστορικό ΑΥ, ναι (ν, %)	11 (5,8)
Ιστορικό ΣΔ I, ναι (ν, %)	3 (1,8)
Ιστορικό υποθυρεοειδισμού, ναι (ν, %)	4 (2,1)
Ιστορικό ΥΔΚ, ναι (ν, %)	13 (6,8)
Πρώτος τόκος, ναι (ν, %)	116 (61,1)
ΣΔ κύησης, ναι (ν, %)	13 (6,8)
Ηλικία κύησης στη νοσηλεία (εβδομάδες)	33,4 \pm 4,3
Έναρξη ΥΔΚ, πρώιμη (ν, %)	83 (43,7)
Πολύδυμη κύηση, ναι (ν, %)	18 (9,5)
IVF στην τρέχουσα κύηση, ναι (ν, %)	24 (12,6)
Έκβαση κύησης, πρόωρος τοκετός (ν, %)	125 (65,8)
Μέθοδος τοκετού, ΦΤ (ν, %)	13 (6,8)

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΥΔΚ: Υπερτασικές Διαταραχές Κύησης, ΦΤ: Φυσιολογικός Τοκετός, IVF: Ιατρικά Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή



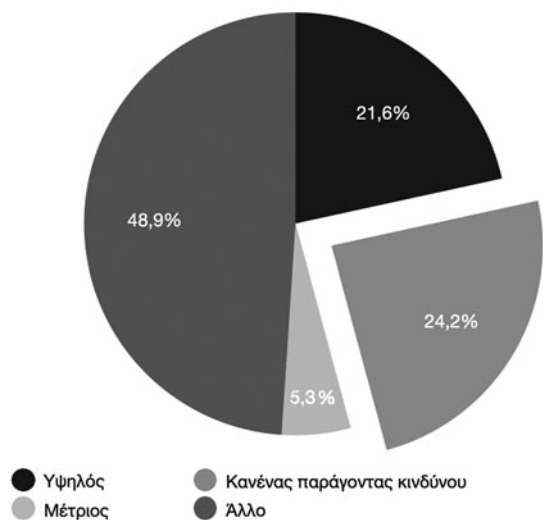
Εικόνα 1. Κατηγορίες υπεργασικών διαταραχών κύησης.

– Κίνδυνος ΥΔΚ

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα ηλεκτρονικά δεδομένα και ακολουθώντας τις σχετικές Ευρωπαϊκές οδηγίες, 26,9% των κύσεων κατατάχθηκαν ως υψηλού ή μέτριου κινδύνου (21,6 και 5,3% αντίστοιχα), ενώ 24,2% των γυναικών δεν εμφάνιζε κανέναν καταγεγραμμένο παράγοντα κινδύνου για ΥΔΚ (Εικόνα 2).

– Έκβαση κύησης

Η έκβαση των κύσεων ήταν ομαλή σε ποσοστό 24,2%, ενώ πρόωρος τοκετός σημειώθηκε στο 65,8% και εμβρυϊκός θάνατος στο 0,5%. Σε δύο μόνο περιπτώσεις η μητέρα χρειάστηκε να νοσηλευτεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή Στεφανιαία Μονάδα λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και



Εικόνα 2. Κίνδυνος εμφάνισης υπεργασικών διαταραχών κύησης.

οξέος πνευμονικού οιδήματος. Αναφορικά με το είδος του τοκετού φυσιολογικός τοκετός επιλέχθηκε μόλις στο 6,8% των κύσεων, ενώ στις υπόλοιπες διενεργήθηκε καισαρική τομή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία μελέτησε τις περιπτώσεις γυναικών με ΥΔΚ που νοσηλεύτηκαν σε τριτοβάθμιο ελληνικό νοσοκομείο σε διάστημα μεγαλύτερο της δεκαετίας. Πιο συγκεκριμένα, κατέγραψε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ατομικό ιστορικό της μητέρας, την κατηγορία ΥΔΚ, την ηλικία κύησης, τη χρήση IVF και την έκβαση της κύησης, καθώς επίσης και τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΥΔΚ.

Στην παρούσα μελέτη ο συχνότερος φαινότυπος ΥΔΚ ήταν η προεκλαμψία σε αντίθεση με την πλειοψηφία των δεδομένων που υποστηρίζουν πως η συχνότερη ΥΔΚ είναι η υπέρταση κύησης με ποσοστό 60% έως και 79,3%^{15,16}. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι ο πληθυσμός που μελετήθηκε περιελάμβανε αποκλειστικά νοσηλεύόμενες ασθενείς, για τις οποίες η ανάγκη νοσηλείας εμφανίζεται κυρίως σε περιπτώσεις προεκλαμψίας και όχι υπέρτασης κύησης.

Το ποσοστό πρόωρου τοκετού και διενέργειας καισαρικής τομής βρέθηκε να είναι υψηλό, υπογραμμίζοντας τη σημαντική επιβάρυνση που συνεπάγονται οι ΥΔΚ τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo. Τα ευρήματα της μελέτης συμβαδίζουν με τη διεθνή βιβλιογραφία που υποστηρίζει ότι οι ΥΔΚ συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού και καισαρικής τομής συγκριτικά με τον γενικό μαιευτικό πληθυσμό¹⁷. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη παρατήρησης στη Βραζιλία, το ποσο-

στό καισαρικής τομής σε γυναίκες με ΥΔΚ ανέρχεται περίπου στο 60,2%, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από τον νορμοτασικό πληθυσμό¹⁸. Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και σε αναδρομικές μελέτες, όπου ο πρόωρος τοκετός παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως και 39,4% των κύσεων που επιπλέχθηκαν από ΥΔΚ¹⁹. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν ότι οι ΥΔΚ αποτελούν κύριο παράγοντα πρόκλησης πρόωρου τοκετού και αυξημένης συχνότητας καισαρικών τομών, συμβάλλοντας καθοριστικά στη μητρική και νεογνική νοσηρότητα παγκοσμίως. Συνεπώς, η έγκαιρη διάγνωση, η στενή παρακολούθηση και ο προγραμματισμός του τοκετού με βάση τη βαρύτητα της νόσου και την ηλικία κύησης είναι απαραίτητα για τη βελτίωση της περιγεννητικής έκβασης.

Παρά το γεγονός ότι σημαντικό ποσοστό των γυναικών της παρούσας μελέτης εμφάνιζε τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ΥΔΚ, όπως είναι ο πρώτος τόκος, το ιστορικό ΥΔΚ, η χρόνια υπέρταση, η πολυδύμη κύηση και η χρήση IVF^{1,11}, μόνο 1 στις 4 κατατάχθηκαν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σε κύηση υψηλού ή μέτριου κινδύνου, ενώ 1 στις 4 δεν εμφάνιζε κανέναν παράγοντα κινδύνου για ΥΔΚ. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την ανάγκη για συστηματική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε όλες τις εγκύους και για ενίσχυση των προγραμμάτων προγεννητικού ελέγχου με συνδυασμό κλινικών και βιοχημικών δεικτών. Παράλληλα, τονίζεται η ανάγκη εκπαίδευσης του προσωπικού πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας ώστε να αναγνωρίζει εγκαίρως τις γυναίκες που χρήζουν στενότερης παρακολούθησης.

Πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί η μακρά χρονική περίοδος παρατήρησης και η χρήση ψηφιακών ιατρικών φακέλων, που επέτρεψε αξιόπιστη συλλογή δεδομένων. Η αναδρομική σχεδίαση της μελέτης και η μερική έλλειψη δεδομένων σε ορισμένες μεταβλητές αποτελούν σημαντικούς περιορισμούς. Η ατελής καταγραφή παραγόντων κινδύνου ή η μη ομοιογενής ταξινόμηση των ΥΔΚ μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ορισμένων συχνοτήτων. Επιπλέον, το δείγμα αφορά αποκλειστικά νοσηλευόμενες εγκύους σε τριτοβάθμιο ελληνικό νοσοκομείο, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων για τον ευρύτερο μαιευτικό πληθυσμό. Τέλος, παρά το γεγονός ότι η αναδρομική αυτή μελέτη εκτείνεται σε βάθος δεκαετίας ο αριθμός των συμμετεχουσών είναι σχετικά μικρός. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την πανδημία του COVID, κατά τη διάρκεια

της οποίας οι εισαγωγές στα νοσοκομεία, τουλάχιστον για τις ήπιες περιπτώσεις, περιορίστηκαν σημαντικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, η μελέτη αναδεικνύει πως ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών που νοσηλεύτηκαν με ΥΔΚ δεν είχαν χαρακτηριστεί ως υψηλού ή μέτριου κινδύνου, ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις ΥΔΚ συνδέθηκαν με πρόωρο τοκετό και διενέργεια καισαρικής τομής. Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για έγκαιρη αναγνώριση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη διαχείριση όλων των εγκύων, με στόχο τη μείωση της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας. Μελλοντικά, η έρευνα για τις ΥΔΚ θα πρέπει να επικεντρωθεί στην πρόωμη αναγνώριση και εξατομικευμένη θεραπεία των γυναικών υψηλού κινδύνου. Η χρήση συνδυαστικών βιοδεικτών, όπως ο λόγος sFlt-1/PlGF, σε συνδυασμό με κλινικά δεδομένα και αλγορίθμους τεχνητής νοημοσύνης, μπορεί να βελτιώσει τη διάγνωση και την πρόγνωση των ΥΔΚ. Τέλος, η ανάπτυξη στρατηγικών δημόσιας υγείας βασισμένων σε τεκμηριωμένα δεδομένα μπορεί να συμβάλει στη μείωση της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας.

SUMMARY

A. Malliora, A. Lazaridis, A. Farmaki, A. Rekkas, G. Malliora, V. Kordalis, N. Tziolas, V. Kotsis, P. Natsiavas, E. Gkaliagkousi

Retrospective observational study of hypertensive disorders of pregnancy: Data from a tertiary hospital

Arterial Hypertension 2026; 35: 41-46.

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) affect approximately 10% of pregnancies worldwide and remain a major contributor to maternal, fetal, and neonatal morbidity and mortality. This study aimed to describe the epidemiological characteristics of women with HDP hospitalized in a tertiary hospital in Greece. The study included all women admitted with HDP at Papageorgiou General Hospital between September 2012 and December 2024, for whom digital medical records were available. Data regarding demographic characteristics, medical history, gestational age, and pregnancy outcomes were retrieved from the hospital's electronic medical record system. Pregnancies were classified as high or moderate risk according to relevant European guidelines. A total of 190 women with a mean age of 33.5 ± 7.3 years were identified. Preeclampsia was diagnosed in 76.3% of cases, gestational hypertension in 17.4%, HELLP syndrome in 3.15%, and chronic hypertension in 3.15%. Overall, 26.9% of pregnancies were

categorized as high or moderate risk (21.6% and 5.3%, respectively), while 24.2% of women had no recorded risk factors for HDP. A favorable pregnancy outcome was observed in 24.2% of cases, whereas preterm birth occurred in 65.8% and fetal death in 0.5%. Vaginal delivery was performed only in 6.8% of pregnancies, while cesarean section was required in the majority of the cases. The findings indicate that most women hospitalized with HDP were not initially classified as high or moderate risk. These results underscore the importance of early identification, close monitoring, and systematic blood pressure measurement in all pregnant women to improve perinatal outcomes.

Key-words: epidemiology, hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, tertiary hospital, women.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women.' *J Hypertens* 2024; 42(7): 1109-32. doi: 10.1097/HJH.0000000000003739.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367(9516): 1066-74. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2014; 121(s1): 14-24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
- Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(14): 1690-702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016; 387(10022): 999-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9(1):8. doi: 10.1186/1471-2393-9-8.
- Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347(nov07 15): f6564. doi: 10.1136/bmj.f6564.
- Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376(9741): 631-44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
- Tzoumaka-Bakoula C, Lekea-Karanika V, Golding J, Thomas P. Hypertensive disorders of pregnancy in Greece. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 31(2): 127-31. doi:10.1016/0028-2243(89)90173-1.
- Anastasiadis P, Tsikouras P, Galazios G, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: risk factors and epidemiologic analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34(3): 154-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937090>
- De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J*. Published online August 29, 2025. doi:10.1093/eurheartj/ehaf193.
- Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022; 27(September 2021): 148-69. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
- Zeisler H, Llubra E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation* 2012; 125(7): 911-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.
- Mathew R, Devanesan BP, Srijana, Sreedevi NS. Prevalence of hypertensive disorders of pregnancy, associated factors and pregnancy complications in a primigravida population. *Gynecol Obstet Clin Med* 2023; 3(2): 119-23. doi: 10.1016/j.gocm.2023.01.002.
- Pradhan S, Mallick S, Barik N. Gestational hypertension and fetal outcome: A prospective study in a tertiary care centre. *Indian J Obstet Gynecol Res* 2020; 7(4): 595-9. doi: 10.18231/j.ijogr.2020.126.
- Zerihun E, Girma F, Amena N, et al. Effect of Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) on maternal and perinatal birth outcomes in Eastern Ethiopia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2025; 25(1): 606. doi: 10.1186/s12884-025-07707-9.
- Ramos Filho FL, Antunes CM de F. Hypertensive Disorders: Prevalence, Perinatal Outcomes and Cesarean Section Rates in Pregnant Women Hospitalized for Delivery. *Rev Bras Ginecol e Obs* 2020; 42(11): 690-6. doi: 10.1055/s-0040-1714134.
- Jaleta DD, Gebremedhin T, Jebena MG. Perinatal outcomes of women with hypertensive disorders of pregnancy in Jimma Medical Center, southwest Ethiopia: Retrospective cohort study. Garzon S, ed. *PLoS One* 2021; 16(8): e0256520. doi: 10.1371/journal.pone.0256520.

* Λειτουργικές μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη μεταμόσχευση νεφρού

Ε. Καρκαμάνη¹

Φ. Ιατρίδη¹

Μ. Θεοδωρακοπούλου¹

Π. Σαραφίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, ωστόσο ο κίνδυνος αυτός παραμένει υψηλότερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, λόγω της συνέργειας παραδοσιακών και μη παραδοσιακών παραγόντων. Μεταξύ αυτών, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να εμπλέκεται παθογενετικά τόσο στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου όσο και της νεφρικής δυσλειτουργίας, ενώ η βελτίωσή της συνιστά πιθανό επιπλέον όφελος της μεταμόσχευσης. Η πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης (Venous Occlusion Plethysmography, VOP) ήταν η πρώτη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγησή της, ακολουθούμενη από διάφορες λειτουργικές μεθόδους, με πιο συχνή τη διαστολή επαγόμενη από τη ροή (Flow-Mediated Dilatation, FMD). Τα διαθέσιμα δεδομένα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αναδεικνύουν βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση, ωστόσο υπάρχουν σημαντικά κενά στη βιβλιογραφία, με ελάχιστες μελέτες να αξιολογούν νέες, πιο ακριβείς τεχνικές. Για την παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εκτενής βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus για άρθρα που δημοσιεύθηκαν έως τον Δεκέμβριο του 2024. Παρουσιάζονται οι σύγχρονες λειτουργικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της μικροαγγειακής και ενδοθηλιακής λειτουργίας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, εξετάζοντας τα υπάρχοντα δεδομένα για μεταβολές τους μετά τη μεταμόσχευση και συσχετίσή τους με την παρουσία συννοσηροτήτων και την πρόγνωση των ασθενών αυτών. Οι νέες μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας προσφέρουν μία ολοκληρωμένη και σε πραγματικό χρόνο αξιολόγηση της μικροαγγειακής λειτουργίας και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρύτερα ώστε να ενισχυθούν οι γνώσεις μας σε αυτό το πεδίο.

Λέξεις-κλειδιά: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τριχοειδική λειτουργία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαστολή επαγόμενη από τη ροή, μεταμόσχευση νεφρού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδοθήλιο αποτελεί μία μονήρη στιβάδα κυττάρων που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων^{1,2}. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειακής βιολογίας και σε σημαντικές διεργασίες, όπως η ρύθμιση του αγγειακού τόνου, η αγγειακή διαπερατό-

τητα, η μετακίνηση των λευκοκυττάρων, η αιμόσταση, η αγγειογένεση, οι φλεγμονώδεις διεργασίες καθώς και οι μηχανισμοί της φυσικής και επίκτητης ανοσίας^{1,3}. Ωστόσο, τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να αναπτύξουν προφλεγμονώδη, προϊνωτική και προθρομβωτική δράση, ως αποτέλεσμα της έκκρισης διαφόρων τύπων κυτταροκινών και ιντερλευκινών^{4,5}. Στον νεφρικό ιστό, η δυσλει-

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

¹ Δ' Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Φωτεινή Ιατρίδη, MD, MSc, PhD • Κωνσταντινουπόλεως 49 • ΤΚ 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 6978995896 • E-mail: fotini.iatridi@gmail.com

τουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή της σπειροματικής διήθησης, καθώς και σε καταστροφή των τριχοειδών και απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων^{6, 7}. Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αγγειακή αναδιαμόρφωση, ενώ η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητά του αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμά της⁸. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), ενώ αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον γενικό πληθυσμό^{9, 10}. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) συνοδεύεται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση δυσμενών καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών¹¹⁻¹³. Παρά τις ισχυρές αυτές συσχετίσεις, η χρήση δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων περιορίζεται στο πεδίο της ερευνητικής δραστηριότητας και δεν έχει ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική, αναδεικνύοντας την ανάγκη περισσότερων μελετών που θα αξιολογήσουν τη συμπληρωματική αξία τέτοιων δεικτών στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, καθώς συνδέεται με βελτίωση της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης^{14, 15}. Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση¹⁶. Ωστόσο, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου παραμένει σημαντικά αυξημένος (3 έως 5 φορές) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, λόγω της συνεργικής δράσης τόσο παραδοσιακών (ΑΥ, ΣΔ, ηλικία κ.ά.) όσο και μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου^{15, 17}. Μεταξύ των τελευταίων, η αγγειακή δυσλειτουργία (που περιλαμβάνει τόσο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όσο και την αρτηριακή σκληρία) έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός. Νεότερες μελέτες έχουν επίσης αναδείξει τη δυνατότητα βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας ως ένα ακόμη πιθανό όφελος της μεταμόσχευσης νεφρού³.

Τα τελευταία χρόνια έχουν καταβληθεί σημαντικές προσπάθειες για την ανάπτυξη αξιόπιστων, πρακτικών και εύχρηστων μεθόδων εκτίμησης της

ενδοθηλιακής λειτουργίας τόσο στο μικροαγγειακό όσο και στο μακροαγγειακό δίκτυο του ανθρώπινου οργανισμού¹⁸⁻²⁰. Αρχικά, η πληθυσμογραφία μετά από φλεβική συμφόρηση (Venous Occlusion Plethysmography, VOP) αποτέλεσε τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ τα τελευταία χρόνια η μέτρηση της επαγόμενης από τη ροή διαστολής (Flow-Mediated Dilatation, FMD) του αντιβραχίου έχει καθιερωθεί ως η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος στην κλινική έρευνα¹⁸. Παράλληλα, νέες μη επεμβατικές, λειτουργικές τεχνικές, όπως η φασματοσκοπία πλησίον του υπέρυθρου φωτός (near-infrared spectroscopy, NIRS), η τριχοειδοσκόπηση δέρματος/όνυχου (nailfold capillaroscopy), η ανάλυση κοκκιδώδους αντίθεσης με λέιζερ (Laser Speckle Contrast Analysis, LASCA), καθώς και η μέτρηση διαφόρων βιοδεικτών, κερδίζουν ολοένα και περισσότερο έδαφος^{18, 21}. Το παρόν άρθρο αποτελεί μία εκτενή ανασκόπηση των σύγχρονων λειτουργικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας και ενδοθηλιακής λειτουργίας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς και των παραγόντων που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε αυτή την ομάδα ασθενών.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Οι καθιερωμένες μη επεμβατικές τεχνικές εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας έχουν εφαρμοστεί αποτελεσματικά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις αγγειακές μεταβολές μετά τη μεταμόσχευση (Πίνακες 1-2). Στις επόμενες ενότητες, παρουσιάζονται οι βασικές αρχές, τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί των μεθόδων αυτών, καθώς και τα κύρια ευρήματα της βιβλιογραφίας από τη χρήση τους σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

1. Πληθυσμογραφία μετά από φλεβική συμφόρηση

Η VOP, που αρχικά περιγράφηκε από τους Hewlett & Zwaluwenburg πριν από τουλάχιστον 90 χρόνια²², αποτέλεσε την πρώτη μέθοδο που εφαρμόστηκε για την εκτίμηση των μεταβολών της αιματικής ροής και της ενδοθηλιακής αντιδραστικότητας στον άνθρωπο¹⁸. Ωστόσο, η χρήση της στην κλινική έρευνα έχει περιοριστεί σημαντικά, κυρίως λόγω της ημιεπεμβατικής φύσης της (αρτηριακή παρακέντηση) και του σχετικά μεγάλου χρόνου που απαιτείται για

Πίνακας 1. Κύρια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των λειτουργικών μεθόδων αξιολόγησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
VOP	<ul style="list-style-type: none"> Υψηλή αναπαραγωγιμότητα και εγκυρότητα Αξιολόγηση σε ηρεμία και μετά από τοπική έγχυση αγγειοδραστικών παραγόντων Αγγειακή περιοχή: αγγεία του αντιβραχίου 	<ul style="list-style-type: none"> Ημι-επεμβατική Χρονοβόρα
FMD	<ul style="list-style-type: none"> Μέθοδος αναφοράς Οικονομική και απλή Συσχέτιση με τη στεφανιαία λειτουργία Πολλές μελέτες Αγγειακή περιοχή: βραχιόνια αρτηρία 	<ul style="list-style-type: none"> Μειωμένη αναπαραγωγιμότητα Απαιτείται καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και εμπειρία Αυστηρά πρωτόκολλα Υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ του ίδιου και διαφορετικών αξιολογητών
LDF	<ul style="list-style-type: none"> Απλή και μη επεμβατική Συνεχής μέτρηση ροής αίματος κατά τη διάρκεια άσκησης Συνδυασμός με τεστ αντιδραστικότητας Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία δέρματος 	<ul style="list-style-type: none"> Απαιτείται καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και εμπειρία Μειωμένη αναπαραγωγιμότητα (σε σύγκριση με LASCA)
LASCA	<ul style="list-style-type: none"> Απλή και μη επεμβατική Συνεχής και σε πραγματικό χρόνο μέτρηση ροής αίματος Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία δέρματος 	<ul style="list-style-type: none"> Απαιτείται καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και εμπειρία Τεχνικά σφάλματα λόγω κινήσεων
NIRS	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική και οικονομική Αξιολόγηση σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης Μέτρηση κατανάλωσης O₂ στους ιστούς Πρόσθετες μετρήσεις κατά την άσκηση Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία μυών 	<ul style="list-style-type: none"> Το πάχος του υποδόριου λίπους λειτουργεί ως παράγοντας σύγχυσης Πιθανός παράγοντας σύγχυσης: μυοσφαιρίνη
Τριχοειδοσκόπηση δέρματος/όνυχος	<ul style="list-style-type: none"> Απλή και μη επεμβατική Βιντεο-τριχοειδοσκόπηση: αξιολόγηση 3 φάσεων Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία ονυχιαίας πτυχής 	<ul style="list-style-type: none"> Απαιτείται ειδικευμένο προσωπικό και ακρίβεια
Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας	<p>Μέθοδος αραιώσης ιχνηθέτη:</p> <ul style="list-style-type: none"> Άμεση μέτρηση του όγκου του γλυκοκάλυκα Αγγειακή περιοχή: υπογλώσσια μικροκυκλοφορία <p>OPS και SDF:</p> <ul style="list-style-type: none"> Απλές και μη επεμβατικές Χρήση στο κρεβάτι ασθενή Αγγειακή περιοχή: υπογλώσσια μικροκυκλοφορία 	<p>Μέθοδος αραιώσης ιχνηθέτη:</p> <ul style="list-style-type: none"> Επεμβατική Χρονοβόρα <p>OPS και SDF:</p> <ul style="list-style-type: none"> Έμμεσες τεχνικές
PAT	<ul style="list-style-type: none"> Απλή και μη επεμβατική Ανεξάρτητη από τον χειριστή Υψηλή αναπαραγωγιμότητα Μεγάλες μελέτες αποτελεσμάτων Αγγειακή περιοχή: μικροκυκλοφορία δακτύλου 	<ul style="list-style-type: none"> Επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων Ευαισθησία των ανιχνευτών

VOP: πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης, FMD: διαστολή επαγόμενη από τη ροή, LDF: ροομετρία με λέιζερ Doppler, LASCA: ανάλυση κοκκιδώδους αντίθεσης με λέιζερ, NIRS: φασματοσκοπία πλησίον του υπέρυθρου φωτός, OPS: τεχνική απεικόνισης φάσματος με ορθογώνια πόλωση, SDF: τεχνική σκοτεινού πεδίου παράπλευρης εκπομπής, PAT: τοπομετρία περιφερικών αρτηριών

την εφαρμογή της^{23, 24} (Πίνακας 1). Η βασική αρχή της μεθόδου είναι απλή: όταν η φλεβική ροή από έναν ιστό αναστέλλεται, ενώ η αρτηριακή ροή παραμένει ανεπηρέαστη, οι μεταβολές στον όγκο του ιστού είναι άμεσα ανάλογες με τον ρυθμό της αρτηριακής εισροής^{18, 24}. Η μέθοδος απαιτεί τη χρήση αυτόματα βαθμονομημένων αισθητήρων τάσης, οι οποίοι τοποθετούνται ως δακτύλιοι γύρω από το άκρο που εξετάζεται, ενώ το αντίθετο άκρο χρησιμοποιείται ως μάρτυρας^{24, 25}. Συνήθως, εφαρμόζεται πίεση φουσκώματος 40-50 mmHg για διαστήματα

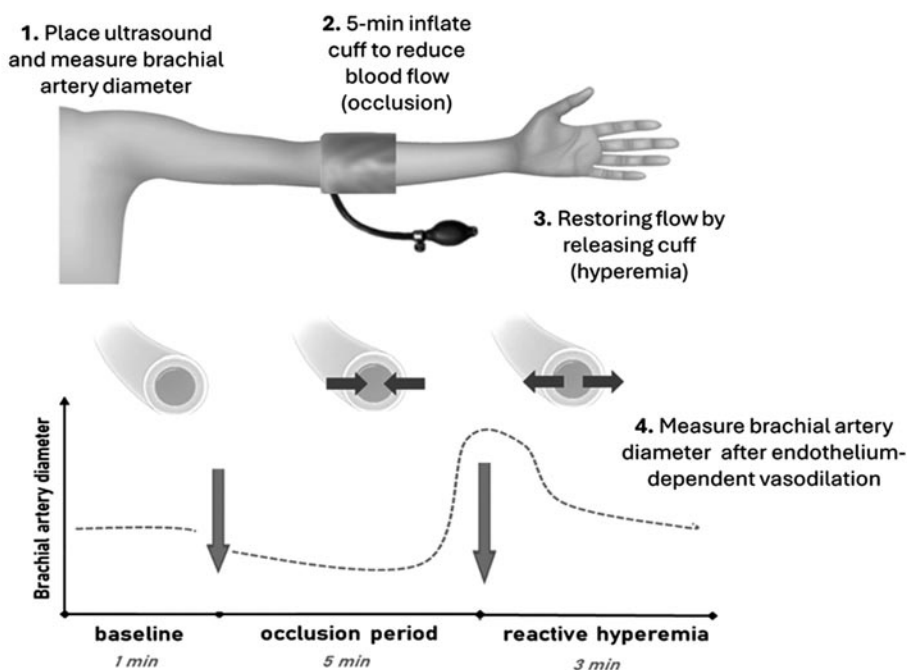
των 10 δευτερολέπτων, ακολουθούμενη από διαστήματα αποφόρτισης των 5 δευτερολέπτων²⁴⁻²⁶, και η αγγειακή λειτουργία αξιολογείται με την παρακολούθηση των μεταβολών στον όγκο του αντιβραχίου μετά από αντιδραστική υπεραιμία ή την έγχυση αγγειοδραστικών ουσιών, όπως η ακετυλοχολίνη και το νιτροπρωσσικό νάτριο^{18, 24}. Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στο αντιβράχιο αξιολογείται μέσω ενδαρτηριακής έγχυσης ενδοθηλιακών αγωνιστών όπως η ακετυλοχολίνη και η βραδυκινίνη¹⁸. Η ενδαρτηριακή έγχυση παραγό-

ντων που οδηγούν άμεσα σε χάλαση των λείων μυϊκών αγγειακών ινών (π.χ. νιτρούδη) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ανεξάρτητης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής¹⁸. Για την αντιμετώπιση των μεθοδολογικών περιορισμών που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα της βασικής ροής αίματος στο αντιβράχιο, η επίδραση της ακετυλοχολίνης μπορεί να αξιολογηθεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης του νιτρο-L-αργινίνη μεθυλεστέρα (L-NAME), ο οποίος αναστέλλει τη συνθετάση του NO και μειώνει τη βασική ροή αίματος. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την άμεση σύγκριση της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ακετυλοχολίνης υπό συνθήκες ελέγχου και αναστολής της συνθετάσης του NO, ελαχιστοποιώντας αποτελεσματικά τις παρεμβολές από τις διαφορές στη βασική αιματική ροή^{27, 28}.

Με βάση τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, υπάρχει μόνο μία μικρή κλινική μελέτη που αξιολόγησε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη χρήση της τεχνικής VOP σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 ασθενείς που αξιολογήθηκαν δύο φορές (στην αιμοκάθαρση και μετά τη μεταμόσχευση) και 8 αντίστοιχους μάρτυρες. Τα κύρια ευρήματα ήταν ότι τόσο η εξαρτώμενη όσο και η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή ήταν μειωμένες στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αλλά οι τιμές τους παρουσίασαν σημαντική βελτίωση μετά τη μεταμόσχευση²⁹.

2. Διαστολή επαγόμενη από τη ροή

Η FMD είναι μια καλά τεκμηριωμένη, απλή, οικονομική και μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε αγγεία όπως η βραχιόνια, η κερκιδική και η μηριαία αρτηρία³⁰ και αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο αξιολόγησης τόσο της εξαρτώμενης όσο και της ανεξάρτητης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής στην κλινική έρευνα^{31, 32}. Η βασική αρχή της μεθόδου στηρίζεται στην ικανότητα των αρτηριών να ανταποκρίνονται σε μηχανικά ή χημικά ερεθίσματα με αγγειοδιαστολή. Η τεχνική της FMD περιλαμβάνει τη μέτρηση με υπερηχογράφημα της διαμέτρου της αρτηρίας σε κατάσταση ηρεμίας και μετά την εφαρμογή ενός ερεθίσματος (είτε μετά από υπεραιμία λόγω άρσης της απόφραξης είτε μετά από χορήγηση φαρμάκου)³². Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή αξιολογείται κυρίως μέσω της μέτρησης της αντιδραστικής υπεραιμίας (μετά από απόφραξη της αρτηρίας διάρκειας 5 λεπτών με τη χρήση περιχειρίδας και επανααιμάτωσης διάρκειας 3 λεπτών). Η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή αξιολογείται μετά από τη χορήγηση παραγόντων που οδηγούν σε απελευθέρωση NO, όπως η νιτρογλυκερίνη (Εικόνα 1)^{27, 32}. Η FMD ορίζεται ως το ποσοστό μεταβολής της διαμέτρου της αρτηρίας σε σύγκριση με την ηρεμία. Από παθοφυσιολογικής άποψης, αντανάκλα την εξαρτώμενη από το ενδο-



Εικόνα 1. Αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την τεχνική της διαστολής επαγόμενης από τη ροή (FMD).

θήλιο ικανότητα χαλάρωσης ενός αγγείου, σε απάντηση στην αύξηση της ροής του αίματος και της τοιχωματικής τάσης, η οποία διαμεσολαβείται κυρίως από την παραγωγή NO. Αξίζει να σημειωθεί ότι η FMD του αντιβραχίου σχετίζεται στενά με την ενδοθηλιακή λειτουργία των στεφανιαίων αγγείων και αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της βιοδιαθεσιμότητας του NO σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με XNN^{21,33}. Ωστόσο, η εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη παρουσιάζει δυσκολίες, όπως σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών αλλά και του ίδιου εξεταστή, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων (Πίνακας 1)^{27, 31}. Για τον λόγο αυτό, απαιτούνται τυποποιημένα πρωτόκολλα και έμπειροι χειριστές³¹, καθώς και σωστή προετοιμασία των εξεταζόμενων, με έλεγχο φυσικών, περιβαλλοντικών και φαρμακευτικών παραγόντων, για την ελαχιστοποίηση συγχυτικών παραγόντων στη μέτρηση της αγγειακής αντιδραστικότητας^{18, 21}.

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις μελέτες που χρησιμοποιήσαν τη μέθοδο FMD για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αρκετές από αυτές μελέτησαν προοπτικά τη μικροαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς πριν και μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Στη μελέτη των Yilmaz et al., διαπιστώθηκε χαμηλότερη FMD σε 27 ασθενείς με XNN σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με σημαντική βελτίωση κατά τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού³⁴. Σε μια άλλη μελέτη που εξέτασε 22 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στους 6 και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, φάνηκε πως οι τιμές FMD στον 12ο μήνα ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τον 6ο ($p < 0,001$)³⁵. Οι Caglar et al.³⁶ εξέτασαν τη σχέση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και επιπέδων φετουίνης A σε 42 ασθενείς με XNN πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Τα επίπεδα της FMD παρουσίασαν σημαντική αύξηση μετά τη μεταμόσχευση, ενώ διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ φετουίνης A και FMD τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση³⁶. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες που ανέδειξαν τη βελτίωση της FMD μετά από μεταμόσχευση νεφρού³⁷⁻³⁹. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη, οι Yilmaz et al.³⁷ αξιολόγησαν 175 ασθενείς πριν και 180 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και διαπίστωσαν ότι τόσο η εξαρτώμενη όσο και η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή παρουσίασαν βελτίωση μετά τη μεταμόσχευση. Τέλος, σε πιο πρόσφατη μελέτη σε 60 λήπτες

νεφρικού μοσχεύματος⁴⁰, περιέγραψαν σημαντική βελτίωση της FMD 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, ενώ οι τιμές της ανεξάρτητης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής δεν μεταβλήθηκαν.

Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης σε 152 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μέση διάρκεια παρακολούθησης 6,5 έτη εξετάστηκε η σχέση της FMD στη βραχιόνια αρτηρία με τη θνησιμότητα και την επιβίωση του μοσχεύματος⁴¹. Τα χαμηλότερα επίπεδα FMD συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας, με κρίσιμο όριο το 5,36% ($p < 0,01$). Τιμές FMD κάτω από αυτό το όριο σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θανάτου [Hazard Ratio, HR 9,80, 95% confidence intervals (CI) 1,29-74,62] και αυξημένο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος ανεξαρτήτως θανάτου (HR 7,80, 95% CI 1,83-33,30)⁴¹. Τέλος, σε μία μελέτη χρονικής τομής που αξιολόγησε την FMD σε 15 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πριν και δύο ώρες μετά τη χορήγηση κυκλοσπορίνης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της FMD στη δεύτερη ώρα σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ($5,3\% \pm 3,6\%$ έναντι $9,1\% \pm 5,5\%$, $p < 0,014$), χωρίς στατιστικά σημαντικές μεταβολές στην ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή⁴².

3. Ροομετρία με λέιζερ Doppler

Η τεχνική Laser Doppler Flowmetry (LDF) επιτρέπει τη συνεχή, μη επεμβατική αξιολόγηση της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας του δέρματος, βασισμένη στη διάχυση και διάθλαση του φωτός από δέσμη λέιζερ^{18, 43}. Η μέθοδος μπορεί να συνδυαστεί με αντιδραστική υπεραιμία μετά από απόφραξη, θερμική υπεραιμία, ιοντοφόρηση σε συνδυασμό με χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών, καθώς και με μικροδιάλυση φαρμακολογικών παραγόντων, προκειμένου να εκτιμήσει την αντιδραστικότητα της μικροκυκλοφορίας του δέρματος¹⁸, ωστόσο η χαμηλή αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων και το υψηλό κόστος αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες στη χρήση της (Πίνακας 1)⁴⁴.

Μέχρι σήμερα, αν και αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο LDF για τη διερεύνηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στον γενικό πληθυσμό ασθενών με XNN, οι μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παραμένουν περιορισμένες⁴⁵⁻⁴⁷. Σε μία μελέτη χρονικής τομής σε 112 ασθενείς φάνηκε ότι οι παράμετροι της LDF, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και μετά από αντιδραστική υπεραιμία, δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών με και χωρίς τοξικότητα από κυκλοσπορίνη, η οποία είχε επιβιωθεί με βιοψία μοσχεύματος⁴⁸. Επιπλέον, σε μία

Πίνακας 2. Μελέτες που χρησιμοποίησαν την FMD για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού.

Μελέτη	Τύπος	Πληθυσμός	Παράμετροι	Αποτελέσματα
Mercanoglu et al., 2004 ⁴²	Χροניתής τομής	15 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD, NMD πριν και 2 ώρες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD των ληπτών ήταν σημαντικά χαμηλότερη έναντι των μαρτύρων πριν τη μεταμόσχευση ($9,1 \pm 5,5\%$ έναντι $15,2 \pm 7,2\%$, $p < 0,001$). Στις 2 ώρες μετά την μεταμόσχευση, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της FMD ($5,3 \pm 3,6\%$ έναντι $9,1 \pm 5,5\%$, $p < 0,014$), χωρίς σημαντικές αλλαγές στην NMD και τη βασική διάμετρο.
Yilmaz et al., 2005 ³⁴	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	27 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 23 μάρτυρες	FMD ADPN ADMA hs-CRP πριν και 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση	Τα επίπεδα ADMA και hs-CRP άρχισαν να μειώνονται από την πρώτη ημέρα μετά τη μεταμόσχευση, αλλά παρέμειναν υψηλότερα σε σχέση με αυτά των μαρτύρων. H FMD ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς και βελτιώθηκε σημαντικά την 28η ημέρα ($4,77 \pm 0,70\%$ πριν, $7,63 \pm 0,80\%$ μετά, $p < 0,001$). Αρνητική συσχέτιση μεταξύ FMD και ADMA πριν και μετά τη μεταμόσχευση ($r = -0,652$ και $r = 0,746$, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Τα επίπεδα ADPN άρχισαν να μειώνονται από την 3η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση.
Oflaz et al., 2006 ³⁵	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	22 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD πριν και 6, 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD πριν τη μεταμόσχευση ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τον 6ο και 12ο μήνα ($6 \pm 3,7\%$, $8,3 \pm 2,3\%$ και $12,1 \pm 3,6\%$ αντίστοιχα, $p < 0,001$).
Caglar et al., 2007 ³⁶	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	42 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 42 μάρτυρες	FMD, NMD hs-CRP Φετουίνης ACIMT 2 εβδομάδες πριν και 1, 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Οι τιμές FMD και NMD βελτιώθηκαν σημαντικά στους 1 και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ($4,44 \pm 0,71\%$ και $10,11 \pm 0,90\%$ σε $6,87 \pm 0,84\%$ και $11,54 \pm 0,65\%$, $p < 0,001$). Επίπεδα φετουίνης A στους 3 μήνες σημαντικά υψηλότερα από εκείνα του πρότυπου μήνα ($40,63 \pm 2,15$ έναντι $48,66 \pm 2,27$ ng/mL, $p < 0,001$). Φετινή συσχέτιση μεταξύ φετουίνης A και FMD τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση ($r = 0,531$ και $r = 0,57$, $p < 0,001$). Οι τιμές CIMT και τα επίπεδα hs-CRP μειώθηκαν σημαντικά μετά τη μεταμόσχευση.
Yilmaz et al., 2009 ³⁹	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	58 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD, NMD hs-CRP ADPN πριν και 1, 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD και η NMD βελτιώθηκαν σημαντικά 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ($5,2\%$ και $11,2\%$ σε $6,2\%$ και $12,0\%$, $p < 0,001$). Τα επίπεδα ADPN μειώθηκαν σημαντικά στους 1 και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ($p < 0,005$). Τιμές FMD και NMD ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ τα επίπεδα της ADPN και hs-CRP πριν τη μεταμόσχευση ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p < 0,001$).
Yilmaz et al., 2013 ³⁷	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	175 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD, NMD sTWEAK ADMA hs-CRP eGFR πριν και 180 μέρες μετά τη μεταμόσχευση	Βελτίωση των τιμών FMD και NMD μετά τη μεταμόσχευση ($5,2 \pm 0,7\%$ σε $6,6 \pm 0,9\%$ και $12,0 \pm 0,9\%$ σε $12,6 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$). H FMD συσχετίστηκε θετικά με το ποσοστό αύξησης των επιπέδων sTWEAK. Τα επίπεδα ADMA συσχετίστηκαν θετικά με τη μείωση της hs-CRP και αρνητικά με την αύξηση του eGFR.
Sharma et al., 2014 ⁴⁰	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	108 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 38 μάρτυρες	FMD, NMD eGFR πριν και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	H FMD σε ασθενείς με eGFR $15-60$ και <15 mL/min/1,73 m ² ήταν $12,9\%$ και $8,8\%$ (29% και 52% χαμηλότερα από τους μάρτυρες, $p = 0,05$), υποδηλώνοντας μείωση της FMD σε μεγαλύτερα επίπεδα της ΧΝΝ. 2 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, η FMD βελτιώθηκε σημαντικά ($9,1 \pm 5,9\%$ σε $15,7 \pm 6,8\%$, $p < 0,001$), ενώ η μέση NMD δεν μεταβλήθηκε. Η FMD σε ασθενείς με ΧΝΝ ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($9,1 \pm 6,5\%$ έναντι $18,3 \pm 5,7\%$, $p < 0,001$). Σε ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή, η FMD ήταν χαμηλότερη από αυτούς σε αιμοκάθαρση ($8,2 \pm 8,8\%$ έναντι $9,2 \pm 6,2\%$, $p = 0,06$).

συνεχίζεται

Πίνακας 2. συνέχεια

Μελέτη	Τύπος	Πληθυσμό	Παράμετροι	Αποτελέσματα
Junarta et al., 2020³⁸	Προοπτική (πριν-μετά τη μεταμόσχευση)	18 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 17 υγιείς μάλιστα	FMD, NMD CCA-IMT eGFR cf-PWV	Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών μαστόρων πριν τη μεταμόσχευση. Η FMD μειώθηκε (-1,52 ± 2,74%, p = 0,03), ενώ η cf-PWV (0,62 ± 1,06, p = 0,03) και η CCA-IMT αυξήθηκαν (0,35 ± 0,53, p = 0,2) στους λήπτες μοσχεύματος. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ eGFR και FMD.
Langberg et al., 2021⁴¹	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	152 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	FMD Καρδιαγγειακά συμβλήματα (follow-up 6,5 χρόνια)	Η θνησιμότητα αυξήθηκε με τιμές FMD κάτω από 5%, χωρίς επιπλέον μεταβολές με περαιτέρω μείωση (p < 0,01). Τιμή ορίου FMD ≤ 5,36% ορίστηκε ως ένδειξη ενδοθλιακής δυσλειτουργιάς και συσχέτιστηκε με θανατηφόρα έξβαση.

ADMA: ασύμμετρο διμεθυλαργινίνη, ADPN: αδιπνεαγίνη, CCA-IMT: πάχος του έσω και μέσου χιτώνα της καρωτίδας, CVD: καρδιαγγειακή νόσος, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραιματικής διήθησης, FMD: διαστολή επασφίμενη από τη ροή, hs-CRP: υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, NMD: διαστολή με νιτρογλυκερίνη, sTWEAK: διαλυτός παράγοντας επαγωγής απόπτωσης-τύπου TNF, XNN: χρόνια νεφρική νόσος

μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 1, διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος επίτευξης μέγιστης ταχύτητας ροής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα τριχοειδή κατά τη διάρκεια υπεραιμίας ήταν φυσιολογικός στην ομάδα εκείνων που υπεβλήθησαν σε συνδυασμένη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, ενώ ήταν σημαντικά παρατεταμένος στην ομάδα των ασθενών εν αναμονή μεταμόσχευσης⁴⁹.

4. Ανάδυση κοκκιώδους αντίθεσης με λείζερ

Η μέθοδος LASCA αποτελεί μια νεότερη, μη επεμβατική τεχνική βασισμένη σε λείζερ, η οποία επιτρέπει την εκτίμηση της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία του δέρματος⁵⁰. Συγκριτικά με την LDF, η τεχνική επικεντρώνεται στην παρακολούθηση των επιφανειακών μικροαγγείων του δέρματος και παρουσιάζει βελτιωμένη αναπαραγωγιμότητα όταν συνδυάζεται με λειτουργικές δοκιμασίες, όπως η αντιδραστική υπεραιμία μετά από απόφραξη και η τοπική θερμική υπεραιμία⁵⁰. Μέχρι σήμερα, η LASCA έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση^{19, 51-53}. Ωστόσο, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν εφαρμόσει τη συγκεκριμένη μέθοδο σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

5. Φασματοσκοπία πλησίον του υπέρυθρου φωτός

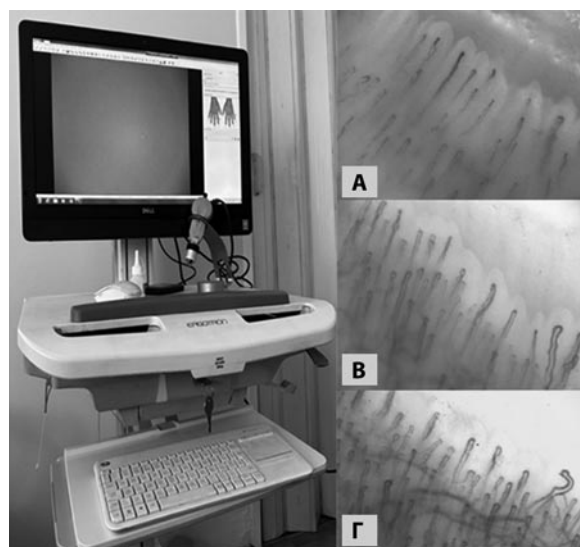
Η τεχνική NIRS αποτελεί μία μη επεμβατική, χαμηλού κόστους τεχνική, που επιτρέπει τη μέτρηση της οξυγόνωσης και της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και των σκελετικών μυών⁵⁴⁻⁵⁶. Η μέθοδος NIRS γίνεται με συσκευή που χρησιμοποιεί πηγή φωτός κοντά στο υπέρυθρο φάσμα σε συνδυασμό με κατάλληλο ανιχνευτή⁵⁶ και βασίζεται στο γεγονός ότι, κατά την εφαρμογή της, η απορρόφηση του εγγύς υπέρυθρου από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη εξαρτάται από την κατάσταση οξυγόνωσής τους⁵⁷. Η μέθοδος NIRS χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αιματικής ροής και της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας, της οξειδωτικής ικανότητας και της κατανάλωσης οξυγόνου των μυών, και μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης ή μετά από χειρισμό απόφραξης/επαναιμάτωσης⁵⁸.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο NIRS για την αξιολόγηση της λειτουργίας

της μικροκυκλοφορίας σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΑΥ, ΧΝΝ και ΣΔ⁵⁸⁻⁶⁰. Μεταξύ αυτών, μόνο μία έχει πραγματοποιηθεί σε 10 παιδιά πριν και μετά από μεταμόσχευση νεφρού και 10 υγιείς μάρτυρες, η οποία χρησιμοποίησε τη μέθοδο NIRS για την εκτίμηση του οξειδωτικού μεταβολισμού στον σκελετικό μυ κατά την άσκηση πριν και 4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Στη συγκεκριμένη μελέτη, ο ρυθμός αρχικής μείωσης της απο-οξυγόνωσης αιμοσφαιρίνης/μυοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια αρτηριακής απόφραξης μετά από άσκηση σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας, που αποτελεί δείκτη της κατανάλωσης οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, καθώς και ο χρόνος αποκατάστασης μετά την άσκηση, που αποτελεί δείκτη παροχής οξυγόνου στον μυ και αερόβιας ικανότητας, ήταν χαμηλότεροι στα παιδιά πριν από τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μετά τη μεταμόσχευση και οι δύο δείκτες βελτιώθηκαν σημαντικά ($p < 0,01$ και $p < 0,05$, αντίστοιχα) και οι τιμές τους ήταν συγκρίσιμες με αυτές της ομάδας ελέγχου⁶¹.

6. Τριχοειδοσκόπηση δέρματος/όνυχο

Στις μέρες μας, η χρήση της τριχοειδοσκόπησης για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας έχει αυξηθεί σημαντικά^{62, 63}. Η συσκευή τριχοειδοσκόπησης ανιχνεύει τα τριχοειδή στο δέρμα της άπω φάλαγγας, κοντά στη γραμμή των τελικών τριχοειδών, στο μέσο της κοίτης του νυχιού⁶². Η τριχοειδική ερήμωση ορίζεται ως η μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών ανά οπτικό πεδίο και διακρίνεται σε δομική, που αφορά σε μείωση του απόλυτου αριθμού των τριχοειδών στον ιστό, και λειτουργική, που αφορά στη μείωση των πληρούμενων τριχοειδών χωρίς μείωση του συνολικού αριθμού τους^{64, 65}. Επέκταση της μεθόδου της απλής τριχοειδοσκόπησης αποτελεί η βιντεο-τριχοειδοσκόπηση (videocapillaroscopy) και αποτελεί ασφαλή, αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδο, η οποία παρέχει άμεση εκτίμηση των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών των τριχοειδών, κατά τη διάρκεια τριών διαφορετικών φάσεων: σε κατάσταση ηρεμίας, κατά τη διάρκεια υπεραϊμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη και μετά από φλεβική συμφόρηση (Εικόνα 2)^{62, 64-66}. Η εκτίμηση της τριχοειδικής πυκνότητας κατά τη φλεβική συμφόρηση θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τον υπολογισμό του ανατομικού αριθμού των τριχοειδών, καθώς μπορεί να αποκαλύψει μη αιματούμενα τριχοειδή που δεν είναι ορατά με την απλή τριχοειδοσκόπηση. Από την άλλη πλευρά, η φάση της αντιδραστικής υπε-



Εικόνα 2. Αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας του δέρματος με βιντεο-τριχοειδοσκόπηση της τριχοειδικής αγκύλης των νυχιών. (Α) βασική πυκνότητα τριχοειδών, (Β) πυκνότητα τριχοειδών κατά την επαναπλήρωση στη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραϊμίας μετά από απόφραξη, (Γ) πυκνότητα τριχοειδών μετά από φλεβική συμφόρηση.

ραϊμίας μετά από απόφραξη αξιολογεί τη λειτουργική επαναπλήρωση των αρχικά μη αιματούμενων τριχοειδών⁶⁶.

Μέχρι στιγμής, οι μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει την τριχοειδοσκόπηση σε λίπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Οι Cheung et al. σε δύο παλαιότερες μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και συνδυασμένη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος έδειξαν σημαντική βελτίωση της μικροαγγειακής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση^{67, 68}. Μια πιο πρόσφατη συγχρονική μελέτη που συμπεριελάμβανε 6 ασθενείς με μεταμόσχευση άκρου, 12 με μεταμόσχευση νεφρού και 12 υγιείς μάρτυρες, έδειξε ότι ο αριθμός των τριχοειδών ήταν μειωμένος στους ασθενείς με μεταμόσχευση άκρου, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των μεταμοσχευμένων νεφρού και των μαρτύρων⁶⁹. Τέλος, στην προαναφερθείσα μελέτη σε 112 λίπτες νεφρικού μοσχεύματος με και χωρίς τοξικότητα από κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιώντας δυναμική τριχοειδοσκόπηση με και χωρίς ενδοφλέβια χορήγηση φθορισσείνης νατρίου (NaF), διαπίστωσαν παρόμοια επίπεδα τριχοειδικής ροής μεταξύ των ομάδων, ενώ ο χρόνος επίτευξης μέγιστης φθορίζουσας έντασης μετά τη χορήγηση NaF ήταν σημαντικά παρατεταμένος στους ασθενείς με θετική συγκριτικά με εκείνους με αρνητική βιοψία⁴⁸.

7. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλλυκας

Ο γλυκοκάλλυκας αποτελεί ένα σύνθετο δίκτυο πρωτεογλυκανών και γλυκολιπιδίων που καλύπτει την ενδοθηλιακή επιφάνεια των αγγείων και προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την άμεση επαφή με τα κυκλοφορούντα αιμοσφαίρια^{18, 70}. Η εκτίμηση του γλυκοκάλλυκα μπορεί να πραγματοποιηθεί με επεμβατικές μεθόδους, όπως η μέθοδος αραιώσης ιχνηθέτη, ή με μη επεμβατικές τεχνικές όπως η τεχνική της απεικόνισης φάσματος με ορθογώνια πόλωση (Orthogonal Polarization Spectral, OPS) και η τεχνική σκοτεινού πεδίου παράπλευρης εκπομπής (Sidestream Dark Field, SDF)^{18, 71}. Με την επεμβατική τεχνική, ο συνολικός όγκος του συστηματικού γλυκοκάλλυκα μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας έναν διαπερατό ιχνηθέτη, όπως η δεξτράνη 40 (Dextran 40), και έναν μη διαπερατό ιχνηθέτη, όπως ερυθροκύτταρα σημασμένα με φλουορεσκειΐνη^{18, 72}. Ωστόσο, οι μη επεμβατικές μέθοδοι OPS και SDF χρησιμοποιούνται ολοένα και πιο συχνά τα τελευταία χρόνια λόγω της απλότητας, της μη επεμβατικής φύσης και της ταχύτητας της διαδικασίας⁷³⁻⁷⁶. Δείκτης εκτίμησης του πάχους του γλυκοκάλλυκα είναι η περιοχή διάχυσης των ερυθρών (Perfused Boundary Region, PBR) που υπολογίζεται ως η απόσταση μεταξύ της στήλης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του αδιαπεράστου στα ερυθρά γλυκοκάλλυκα^{77, 78}. Υψηλές τιμές PBR αποτελούν έμμεσο δείκτη βλάβης ή λέπτυνσης του γλυκοκάλλυκα και, κατά συνέπεια, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου⁷⁸. Εκτός από τις λειτουργικές μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω, η μέτρηση στον ορό προϊόντων αποδόμησης του γλυκοκάλλυκα (θειική ηπαράνη, συνδεκάνη-1, υαλουρονάνη) παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση της βλάβης του γλυκοκάλλυκα⁷⁸. Σε μία συγχρονική μελέτη σε 30 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 33 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, 32 ασθενείς με XNN προ-τελικού σταδίου και 30 υγιείς μάρτυρες, οι δείκτες βλάβης του γλυκοκάλλυκα ήταν υψηλότεροι στην ομάδα αιμοκάθαρσης και ακολούθως στους ασθενείς με XNN και τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες⁷⁹. Επιπλέον, σε μία μελέτη των Liew et al.⁸⁰, η μεταμόσχευση νεφρού οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλλυκα, όπως φάνηκε από τη μείωση του PBR ($p = 0,024$) και τη μείωση των επιπέδων της συνδεκάνης-1 ($p < 0,001$) εντός τριών μηνών μετά τη μεταμόσχευση.

8. Τονομετρία περιφερικών αρτηριών

Η τονομετρία περιφερικών αρτηριών (Peripheral Arterial Tonometry – PAT) αποτελεί μια απλή, μη

επεμβατική και ανεξάρτητη από τον χειριστή τεχνική για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στην περιφερική μικροκυκλοφορία¹⁸. Η μέθοδος χρησιμοποιεί έναν πληθυσμογράφο πίεσης αέρος για την εφαρμογή ομοιόμορφης πίεσης στα άκρα των δακτύλων, μετατρέποντας αυτές τις μετρήσεις σε σήμα περιφερικού αρτηριακού τόνου⁸¹. Η τεχνική περιλαμβάνει συνεχή καταγραφή του εύρους του σφυγμικού κύματος πριν και κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας, η οποία προκαλείται μέσω φουσκώματος περιχειρίδας πάνω από τα επίπεδα της συστολικής πίεσης. Ο αντίθετος βραχίονας χρησιμοποιείται ως μάρτυρας²¹. Ο δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (Reactive Hyperemia Index, RHI), που αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας, παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη στεφανιαία μικροαγγειακή λειτουργία, αλλά μόνο μέτρια συσχέτιση με την FMD, ενώ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁸². Πρώιμα δεδομένα δείχνουν ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, όπως εκτιμάται με τη μέθοδο PAT, μπορεί να αποτελεί πρωιμότερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με την FMD⁸³. Ωστόσο, η τεχνική εμφανίζει περιορισμούς όπως ευαισθησία σε κινήσεις και επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Πίνακας 1).

Μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη χρήση της τεχνικής PAT για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε προκαταρκτική μελέτη σε 40 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (22 υπό τακρόλιμους και 18 υπό κυκλοσπορίνη) δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων⁸⁴. Επιπλέον, σε μια μελέτη 120 ληπτών, οι τιμές RHI ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους λήπτες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ ακόμη χαμηλότερες ήταν σε άτομα με ≥ 3 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁸⁵. Αντίστοιχα, σε άλλη μελέτη 142 ληπτών, οι τιμές RHI ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο⁸⁶. Επιπροσθέτως δεδομένα από μελέτη 152 ληπτών 10 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, όπου διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ της ενδοθηλιακής λειτουργίας, των επιπέδων ουρικού οξέος και των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του LnRHI και των επιπέδων ουρικού οξέος. Ωστόσο, ο LnRHI συσχετίστηκε αρνητικά με τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου μετά από προσαρμογή για το φύλο ($p < 0,05$)⁸⁷. Σε μελέτη 27 ασθενών με XNN

τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των τιμών RHI σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές, υποδεικνύοντας επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας ($p = 0,019$)⁸⁸. Τέλος, σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η θεραπεία με παρικαλσιτόλη δεν συσχετίστηκε με βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας όπως εκτιμήθηκε με τη μέθοδο PAT σε 77 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ($p = 0,33$)⁸⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μεταμόσχευση νεφρού θεωρείται η «θεραπεία εκλογής» για ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, καθώς συνοδεύεται από σημαντική βελτίωση τόσο της ποιότητας ζωής όσο και των ποσοστών επιβίωσης σε σύγκριση με άλλες μορφές υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, όπως η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση. Παρά τα οφέλη αυτά, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος υπερβαίνει κατά πολύ τον αντίστοιχο κίνδυνο από μων από τον γενικό πληθυσμό με παρόμοια ηλικία και φύλο. Ο υψηλός αυτός κίνδυνος αποδίδεται στη συνύπαρξη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως η ΑΥ, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα) και μη παραδοσιακών παραγόντων που είναι χαρακτηριστικοί στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (όπως η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η χρόνια φλεγμονή, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή σκληρία). Μεταξύ των μη παραδοσιακών παραγόντων, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε αυτόν τον πληθυσμό.

Προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν τη λειτουργία του ενδοθλίου και τη μικροκυκλοφορία σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μη επεμβατικές μεθόδους, όπως η VOP και, πιο συχνά, η FMD, έδειξαν βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση, ενώ η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα και χειρότερες εκβάσεις σχετιζόμενες με το μόσχευμα. Τα τελευταία χρόνια, καινοτόμες και μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της μικροαγγειακής λειτουργίας, όπως η NIRS, η LASCA και η βιντεο-τριχοειδοσκόπηση, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε διάφορους πληθυσμούς^{49,61}. Ωστόσο, η εφαρμογή τους σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι εξαιρετικά περιορισμένη και απαιτείται πε-

ραιτέρω έρευνα ώστε να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε τόσο πολύπλοκους πληθυσμούς όπως οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στον σχεδιασμό κατάλληλων μελετών για τη διερεύνηση της χρησιμότητας και εφαρμοσιμότητας αυτών των καινοτόμων τεχνικών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς και στη μελέτη συσχετίσεων των παραμέτρων που προκύπτουν από αυτές με σαφή καρδιαγγειακά και νεφρικά καταληκτικά σημεία. Η διεξαγωγή τέτοιων μελετών θα ενισχύσει την κατανόησή μας σχετικά με τους μηχανισμούς αγγειακής βλάβης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και θα αποσαφηνίσει τον ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών.

SUMMARY

E. Karkamani, F. Iatridi, M.P. Theodorakopoulou, P. Sarafidis

Functional methods for assessing endothelial dysfunction in kidney transplantation

Arterial Hypertension 2026; 35: 47-59.

Kidney transplant recipients (KTRs) have substantially lower risk for cardiovascular events compared to dialysis, but it remains significantly higher than that in general population, due to the synergistic action of traditional and nontraditional factors. Among them, endothelial dysfunction is suggested to be involved pathogenetically in cardiovascular and renal disease progression, with its improvement being another potential benefit of transplantation. Venous Occlusion Plethysmography (VOP) was the first technique to be used, followed by several functional methods, most commonly Flow-Mediated Dilatation (FMD). The totality of evidence in KTRs suggests the improvement of endothelial dysfunction after transplantation, but with several gaps in knowledge, including rarity of studies using novel, more accurate techniques. A comprehensive literature search was conducted in PubMed and Scopus for articles published until December 2024. This review presents the current functional methods used to evaluate microvascular and endothelial function in KTRs, discussing the existing evidence on their changes after transplantation and their associations with comorbidities and outcomes in this population. Novel methods assessing endothelial function offer a comprehensive, real-time evaluation of microvascular function and should be more widely used to enhance our understanding in this area.

Key-words: kidney transplant recipients, microvascular function, endothelial dysfunction, flow mediated vasodilatation, kidney transplantation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function, and Mechanisms. *Circulation Research* 2007; 100: 158-73.
2. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *ATVB* 2017; 37. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
3. Cardinal H, Dieudé M, Hébert MJ. Endothelial Dysfunction in Kidney Transplantation. *Front Immunol* 2018; 9: 1130.
4. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-95.
5. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics* 2020; 36: 307-321.
6. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
7. Afsar B, Afsar RE, Dagele T, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clinical Kidney Journal* 2018; 11: 295-301.
8. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 87-108.
9. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
10. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
11. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004; 17: 512-9.
12. Cardinal H, Raymond MA, Hébert MJ, Madore F. Uraemic plasma decreases the expression of ABCA1, ABCG1 and cell-cycle genes in human coronary arterial endothelial cells. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 22: 409-16.
13. Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold. *Kidney Research and Clinical Practice* 2015; 34: 76-82.
14. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International* 1996; 50: 235-42.
15. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
16. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2093-109.
17. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, et al. Kidney Transplantation Halts Cardiovascular Disease Progression in Patients with End-Stage Renal Disease. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1662-8.
18. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2011; 18: 775-89.
19. Theodorakopoulou MP, Schoina M, Sarafidis P. Assessment of Endothelial and Microvascular Function in CKD: Older and Newer Techniques, Associated Risk Factors, and Relations with Outcomes. *Am J Nephrol* 2020; 51: 931-49.
20. Theodorakopoulou MP, Dipla K, Zafeiridis A, Sarafidis P. Endothelial and microvascular function in CKD: Evaluation methods and associations with outcomes. *Eur J Clin Investigation* 2021; 51: e13557.
21. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation* 2012; 126: 753-67.
22. Hewlett AW. Method for estimating the blood flow in the arm: preliminary report. *Arch Intern Med (Chic)* 1909; III: 254.
23. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. *Journal of Hypertension* 2018; 36: 1460-7.
24. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Brit J Clinical Pharma* 2001; 52: 631-46.
25. Gliemann L, Mortensen SP, Hellsten Y. Methods for the determination of skeletal muscle blood flow: development, strengths and limitations. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118: 1081-94.
26. Battaglia S, Angus P, Chin-Dusting JP. Role of the endothelium on vasoactive agents in patients with liver cirrhosis. *J of Gastro and Hepatol* 2006; 21: 1189-93.
27. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 7-17.
28. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension: *Journal of Hypertension* 2005; 23: 233-46.
29. Passauer J, Büssemaker E, Lassig G, Gross P. Kidney transplantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with endstage renal disease. *Transplantation* 2003; 75: 1907-10.
30. Raitakari OT, Celermajer DS. Research Methods in Human Cardiovascular Pharmacology edited by Dr S. Maxwell and Prof. D. Webb Flow-mediated dilatation. *Brit J Clinical Pharma* 2000; 50: 397-404.
31. Stout M. Flow-Mediated Dilatation: A Review of Techniques and Applications. *Echocardiography* 2009; 26: 832-41.

32. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39: 257-65.
33. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology* 1995; 75: 71B-74B.
34. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. Endothelial Functions Improve with Decrease in Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels after Renal Transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 1660-6.
35. Oflaz H, Turkmen A, Turgut F, et al. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transplant Int* 2006; 19: 333-7.
36. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Endothelial Dysfunction and Fetuin A Levels Before and After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 392-7.
37. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. Soluble TWEAK plasma levels increase after renal transplantation and associate with the improvement of endothelial function. *Eur J Clin Investigation* 2013; 43: 1250-7.
38. Junarta J, Hojs N, Ramphul R, et al. Progression of endothelial dysfunction, atherosclerosis, and arterial stiffness in stable kidney transplant patients: a pilot study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 6.
39. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clinical Transplantation* 2009; 23: 241-8.
40. Sharma J, Kapoor A, Muthu R, et al. Assessment of endothelial dysfunction in Asian Indian patients with chronic kidney disease and changes following renal transplantation. *Clin Transplant* 2014; 28: 889-96.
41. Langberg NE, Jenssen TG, Haugen AJ, et al. Endothelial Dysfunction and 6-Year Risk of Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Direct* 2021; 8: e1262.
42. Mercanoglu F, Turkmen A, Kocaman O, et al. Endothelial dysfunction in renal transplant patients is closely related to serum cyclosporine levels. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 1357-60.
43. Babos L. Evaluation of microvascular reactivity with laser Doppler flowmetry in chronic kidney disease. *WJN* 2013; 2: 77.
44. Roustit M, Cracowski J-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013; 34: 373-84.
45. Seliger SL, Salimi S, Pierre V, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol* 2016; 17: 82.
46. Nemcsik J, Cseprekál O, Egresits J, et al. The role of laser Doppler flowmetry tests, serum angiotensin-2, asymmetric and symmetric dimethylarginine to predict outcome in chronic kidney disease. *Journal of Hypertension* 2017; 35: 1109-18.
47. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk. *Kidney International* 2006; 70: 157-64.
48. Bongard O, Weimer D, Lemoine R, et al. Cyclosporine toxicity in renal transplant recipients detected by nail-fold capillaroscopy with Na-fluorescein. *Kidney International* 2000; 58: 2559-63.
49. Jörneskog G, Östergren J, Tydén G, et al. Does combined kidney and pancreas transplantation reverse functional diabetic microangiopathy? *Transplant Int* 1990; 3: 167-70.
50. Tew GA, Klonizakis M, Crank H, et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvascular Research* 2011; 82: 326-32.
51. De M. Matheus AS, Clemente ELS, De Lourdes Guimarães Rodrigues M, et al. Assessment of microvascular endothelial function in type 1 diabetes using laser speckle contrast imaging. *Journal of Diabetes and its Complications* 2017; 31: 753-7.
52. Borges JP, Lopes GO, Verri V, et al. A novel effective method for the assessment of microvascular function in male patients with coronary artery disease: a pilot study using laser speckle contrast imaging. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49: e5541.
53. Alexandrou M-E, Gkaliagkousi E, Loutradis C, et al. Haemodialysis and peritoneal dialysis patients have severely impaired post-occlusive skin forearm vasodilatory response assessed with laser speckle contrast imaging. *Clinical Kidney Journal* 2021; 14: 1419-27.
54. Low DA, Jones H, Cable NT, et al. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. *Eur J Appl Physiol* 2020; 120: 1-16.
55. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage* 2012; 63: 921-35.
56. Piantadosi CA. Early development of near-infrared spectroscopy at Duke University. *J Biomed Opt* 2007; 12: 062102.
57. Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *ARTRES* 2016; 16: 25.
58. Dipla K, Triantafyllou A, Koletsos N, et al. Impaired Muscle Oxygenation and Elevated Exercise Blood Pressure in Hypertensive Patients: Links With Vascular Stiffness. *Hypertension* 2017; 70: 444-51.
59. Dipla K, Triantafyllou A, Grigoriadou I, et al. Impairments in microvascular function and skeletal muscle oxygenation in women with gestational diabetes mellitus: links to cardiovascular disease risk factors. *Diabetologia* 2017; 60: 192-201.
60. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, et al. The Role of Deconditioning in the End-Stage Renal Disease Myopathy: Physical Exercise Improves Altered Resting Muscle Oxygen Consumption. *Am J Nephrol* 2015; 41: 329-36.

61. Matsumoto N, Ichimura S, Hamaoka T, et al. Impaired Muscle Oxygen Metabolism in Uremic Children: Improved After Renal Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 2006; 48: 473-80.
62. Schoina M, Loutradis C, Memmos E, et al. Microcirculatory function deteriorates with advancing stages of chronic kidney disease independently of arterial stiffness and atherosclerosis. *Hypertens Res* 2021; 44: 179-87.
63. El Miedany Y, Ismail S, Wadie M, Hassan M. Nailfold capillaroscopy: tips and challenges. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 3629-40.
64. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad J-J, et al. Impaired Tissue Perfusion: A Pathology Common to Hypertension, Obesity, and Diabetes Mellitus. *Circulation* 2008; 118: 968-76.
65. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pырpasopoulou A, et al. Capillary Rarefaction as an Index for the Microvascular Assessment of Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 33.
66. Serné EH, Gans ROB, Ter Maaten JC, et al. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238-42.
67. Cheung AT, Cox KL, Ahlfors CE, Bry WI. Reversal of microangiopathy in long-term diabetic patients after successful simultaneous pancreas-kidney transplants. *Transplant Proc* 1993; 25: 1310-3.
68. Cheung AT, Perez RV, Basadonna GP, et al. Microangiopathy reversal in successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 493-5.
69. Sikorska D, Samborski W, Kamińska D, et al. Abnormal Nailfold Capillaries in Patients after Hand Transplantation. *JCM* 2020; 9: 3422.
70. Strisciuglio T, De Luca S, Capuano E, et al. Endothelial Dysfunction: Its Clinical Value and Methods of Assessment. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 417.
71. VanTeeffelen JWGE, Brands J, Jansen C, et al. Heparin Impairs Glycocalyx Barrier Properties and Attenuates Shear Dependent Vasodilation in Mice. *Hypertension* 2007; 50: 261-7.
72. Nieuwdorp M, Van Haefen TW, Gouverneur MCLG, et al. Loss of Endothelial Glycocalyx During Acute Hyperglycemia Coincides With Endothelial Dysfunction and Coagulation Activation In Vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480-6.
73. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2019; 23: 16.
74. Cerny V, Astapenko D, Burkovskiy I, et al. Glycocalyx in vivo measurement. *CH* 2017; 67: 499-503.
75. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, et al. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express* 2007; 15: 15101.
76. Khairoun M, De Koning EJP, Van Den Berg BM, et al. Microvascular Damage in Type 1 Diabetic Patients Is Reversed in the First Year After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 1272-81.
77. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *Journal of Applied Physiology* 2008; 104: 845-52.
78. Liew H, Roberts MA, MacGinley R, McMahon LP. Endothelial glycocalyx in health and kidney disease: Rising star or false Dawn? *Nephrology* 2017; 22: 940-6.
79. Liew H, Roberts MA, Pope A, McMahon LP. Endothelial glycocalyx damage in kidney disease correlates with uraemic toxins and endothelial dysfunction. *BMC Nephrol* 2021; 22: 21.
80. Liew H, Roberts MA, McMahon LP. Markers of the Endothelial Glycocalyx Are Improved following Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2021; 46: 581-7.
81. Hedetoft M, Olsen NV. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide* 2014; 42: 1-8.
82. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 2467-74.
83. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation* 2012; 126: 753-67.
84. Grabczewska Z, Obońska K, Adamowicz A, et al. Neither Cyclosporine nor Tacrolimus Deteriorate Endothelial Function in Renal Transplant Recipients Assessed With Reactive Hyperemia Index. *Transplantation Proceedings* 2013; 45: 1567-70.
85. Fatini C, Sticchi E, Cesari F, et al. Relationship Among Endothelial Response to Hyperemia, Bone Marrow-Derived Progenitor Cells, and Parathyroid Hormone in Renal Transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 835-41.
86. Kolonko A, Chudek J, Szotowska M, et al. Cardiovascular Risk Factors and Markers of Atherosclerosis in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2016; 48: 1543-50.
87. Dahle DO, Jenssen T, Holdaas H, et al. Uric acid and clinical correlates of endothelial function in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2014; 28: 1167-76.
88. Hobson S, Arefin S, Rahman A, et al. Indoxyl Sulphate Retention Is Associated with Microvascular Endothelial Dysfunction after Kidney Transplantation. *IJMS* 2023; 24: 3640.
89. Pihlström HK, Gatti F, Hammarström C, et al. Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transpl Int* 2017; 30: 827-40.

Αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη γαλουχία

Μ.-Π. Ξενιτοπούλου¹
A. Μαλλιώρα¹
A. Λαζαρίδης¹
T. Αθανασιάδου¹

E. Χάιδα¹
M. Μελιοπούλου¹
E. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, ενώ η επίπτωση και η σοβαρότητά τους δεν περιορίζονται στην περίοδο της κύησης, αλλά επεκτείνονται και στη λοχεία. Η αρτηριακή πίεση συνήθως παρουσιάζει χαρακτηριστική αύξηση μεταξύ της τρίτης και έκτης ημέρας μετά τον τοκετό, γεγονός που καθιστά τη μεταγεννητική παρακολούθηση κρίσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση εμμένουσας ή νέας υπέρτασης. Η επιλογή της κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής κατά τη λοχεία απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς πολλές γυναίκες θηλάζουν και το βρέφος μπορεί να εκτεθεί σε φαρμακευτικές ουσίες μέσω του μητρικού γάλακτος. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι αρκετά αντιυπερτασικά, όπως η νιφεδιπίνη, η αμλοδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η λαβεταλόλη, η μετοπρολόλη και η προπρανολόλη, εμφανίζουν χαμηλή απέκκριση στο μητρικό γάλα και θεωρούνται κατά κανόνα ασφαλή για χρήση στη γαλουχία. Αντιθέτως, φάρμακα όπως η φελοδιπίνη, η στενολόλη και η σοταλόλη σχετίζονται με έκθεση του νεογνού σε υψηλότερες σχετικές δόσεις και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ για ουσίες όπως η βισοπρολόλη, η καρβεδιλόλη και η νεπιβολόλη τα κλινικά δεδομένα παραμένουν ανεπαρκή. Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει την ανάγκη εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης, με στόχο την εξασφάλιση αποτελεσματικής ρύθμισης της μητρικής αρτηριακής πίεσης χωρίς να διακινδυνεύεται η ασφάλεια του θηλάσμου. Παρά την πρόοδο στη φαρμακοκινητική τεκμηρίωση, απαιτούνται περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες για τη βέλτιστη διαχείριση των υπερτασικών γυναικών στη λοχεία.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, αντιυπερτασικά, γαλουχία, θηλάσμος, φαρμακοκινητική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (ΥΔΚ), που αφορούν τη χρόνια αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), την υπέρταση της κύησης, την προεκλαμψία, την εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP, αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο¹. Υπολογίζεται ότι οι ΥΔΚ επιπλέκουν το 10% των κνήσεων παγκοσμίως, ενώ 10% περίπου των μητρικών θανάτων λόγω ΥΔΚ συμβαίνουν κατά την περίοδο της λοχείας^{1,2}.

Κατά τη λοχεία, φυσιολογικά, παρατηρείται άνοδος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό, ακόμη και σε γυναίκες με νορμοτασικές κνήσεις. Αυτό μπορεί να συμβαίνει

ιατρογενώς, λόγω χορήγησης κατά τον τοκετό αγγαιοδραστικών φαρμάκων και ενδοφλέβιων υγρών, μεταγίσεων αίματος ή και του φαινομένου της «αυτομετάγγισης» κάποιου όγκου αίματος από τη μήτρα στη συστηματική κυκλοφορία³. Στην περίπτωση αυτή, η ΑΠ συνήθως επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 6 ημερών⁴.

Παθολογικά, η ΑΥ στην περιγεννητική περίοδο μπορεί να οφείλεται σε ήδη υπάρχουσα υπέρταση στην κύηση (είτε χρόνια ΑΥ, είτε υπέρταση κύησης με προεκλαμψία), σε de novo προεκλαμψία, σε ιατρογενείς παράγοντες, όπως φαρμακευτική αγωγή, σε ανεπαρκή αναλγησία ή σε ψυχικό στρες². Κατά την περίοδο της λοχείας, η ΑΠ επανέρχεται εντός

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

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

φυσιολογικών ορίων στις πρώτες 6-12 εβδομάδες σε γυναίκες με υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία⁴. Εξαιρέση αποτελεί ο φαινότυπος “late postpartum hypertension” στον οποίο η ΑΥ εμφανίζεται 6 μήνες μετά τον τοκετό και παρόχεται κάποιους μήνες αργότερα. Ως αποτέλεσμα, πολλές θηλάζουσες μητέρες θα χρειαστούν αντιυπερτασική αγωγή κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Παρότι η ανάγκη για αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ στη λοχεία είναι συχνά επιτακτική, τα τεκμηριωμένα οφέλη του θηλασμού για τη μητέρα και το βρέφος καθιστούν την απόφαση συνέχισης της φαρμακευτικής αγωγής έναν συχνό προβληματισμό για τους κλινικούς γιατρούς, οι οποίοι καλούνται να ισορροπήσουν ανάμεσα στη θεραπευτική αναγκαιότητα και τη διασφάλιση του ασφαλούς θηλασμού. Μάλιστα, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Rameez et al. έδειξε πως ο θηλασμός για περισσότερο από 12 μήνες συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ αργότερα στη ζωή της γυναίκας, σε σύγκριση με τον θηλασμό για λιγότερο από 12 μήνες⁵. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη καλύτερης κατανόησης της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε θηλάζουσες μητέρες. Ωστόσο, η έρευνα σε αυτόν τον τομέα παραμένει περιορισμένη και οι κλινικές οδηγίες για τα συνιστώμενα φάρμακα είναι ακόμη σπάνιες.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να αναδείξει τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά που καθιστούν συγκεκριμένα αντιυπερτασικά φάρμακα ασφαλή κατά τη γαλουχία, να παρουσιάσει τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για τη ρύθμιση της ΑΠ στη θηλάζουσα μητέρα και να συνοψίσει τις κυριότερες κατευθυντήριες οδηγίες που διαμορφώνουν τη σύγχρονη κλινική πρακτική.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η αξιολόγηση της ασφάλειας των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά τη γαλουχία, ελλείψει ελεγχόμενων κλινικών μελετών, βασίζεται σε συνδυασμό φαρμακοκινητικών δεδομένων και αποτελεσμάτων από μελέτες παρατήρησης. Είναι γεγονός ότι η χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας προκαλεί συχνά ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στο νεογνό και το βρέφος. Γενικά τα αντιυπερτασικά φάρμακα εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις⁶. Η επίδραση που μπορεί να έχει ένα φάρμακο που λαμβάνει η μητέρα στο νεογνό κατά τη γαλουχία φαίνεται να εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, όπως η πο-

σότητα του φαρμάκου που απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, ο βαθμός της από του στόματος απορρόφησής του από το νεογνό/βρέφος και οι πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στο ίδιο το νεογνό/βρέφος⁷. Η ποσότητα του μητρικού γάλακτος, η βιοδιαθεσιμότητα και ο τρόπος κάθαρσης του φαρμάκου και τα γενικότερα χαρακτηριστικά του (π.χ. λιποφιλία, χαμηλή πρωτεϊνική δέσμευση, ηλεκτρική ουδετερότητα) αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες που επηρεάζουν τις επιπτώσεις του φαρμάκου στο νεογνό¹.

Παρότι κατά τη διάρκεια της κύησης, οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στην κυκλοφορία του εμβρύου είναι γενικά συγκρίσιμες με τα θεραπευτικά επίπεδα της μητέρας, λόγω της διαπλακουντιακής μεταφοράς, όταν η φαρμακευτική αγωγή συνεχίζεται μετά τον τοκετό και η μητέρα θηλάζει, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα του βρέφους συνήθως μειώνονται με την πάροδο του χρόνου⁸. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι, παρ' όλο που πολλά φάρμακα περνούν από το πλάσμα της μητέρας στο μητρικό γάλα, η ποσότητα του φαρμάκου που προσλαμβάνει το βρέφος είναι συνήθως μικρή και μειώνεται επιπλέον από την ικανότητα του βρέφους να μεταβολίζει και να αποβάλλει το φάρμακο. Επιπρόσθετα, η χαμηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου οδηγεί σε ακόμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα του βρέφους, παρά την παρουσία του στο μητρικό γάλα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην τυχόν παρουσία παραγόντων που αφορούν στο ίδιο το βρέφος, όπως η προωρότητα και η ύπαρξη νεφρικής νόσου, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα του βρέφους να μεταβολίζει τα φάρμακα που υπάρχουν στο μητρικό γάλα και να αυξήσουν τον κίνδυνο τοξικότητας.

Επιπλέον, στην αρχή της λοχείας, επιτρέπεται η παρακρινής μεταφορά φαρμάκων στο μητρικό γάλα, οδηγώντας σε σχετικά υψηλότερη συγκέντρωση φαρμάκου κατά τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό⁷. Με τον όρο «παρακρινής μεταφορά» περιγράφεται η διαδικασία όπου τα διάφορα μόρια μπορούν να εισέλθουν στο γάλα μέσω παρακυτταρικών ή διακυτταρικών οδών, οι οποίες επηρεάζονται από τη λειτουργική κατάσταση του μαζικού αδένου και ρυθμίζονται από ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες και πιθανώς από μηχανικούς περιορισμούς. Έτσι, το μαζικό επιθήλιο είναι διαπερατό πριν από τη γαλουχία, επιτρέποντας άμεσες παρακυτταρικές ανταλλαγές μορίων μεταξύ του διάμεσου χώρου και του κυψελιδικού αυλού και αναστέλλονται κατά τις πρώτες ημέρες της γαλουχίας μετά το κλείσιμο των στεγανών συνδέσμων (tight junctions),

γεγονός πυροδοτούμενο από ορμονικές μεταβολές. Κατά συνέπεια, εγκαθίστανται και διατηρούνται μεγάλες διαεπιθηλιακές διαβαθμίσεις συγκέντρωσης για ιόντα και μακρομόρια μεταξύ αίματος και γάλακτος με αποτέλεσμα, μετά τις πρώτες ημέρες, η μεταφορά φαρμάκων να γίνεται πλέον διακυτταρικά, μέσω μεταφορέων γλυκόζης, ιόντων, αμινοξέων και ακουαπορινών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στην πορεία, τα φάρμακα με υψηλή δέσμευση σε πρωτεΐνες του μητρικού ορού, χαμηλή λιποδιαλυτότητα, υψηλότερη οξύτητα και μεγάλο μοριακό βάρος να είναι λιγότερο πιθανό να μεταφερθούν στο μητρικό γάλα^{7, 9, 10}. Διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ίδιων των φαρμάκων μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη συγκέντρωσή τους στο μητρικό γάλα. Τα φάρμακα που παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), για παράδειγμα, είναι πιθανότερο να συσσωρευτούν στο μητρικό γάλα.

Λόγω της έλλειψης κλινικών δεδομένων, η αξιολόγηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων στο μητρικό γάλα αποδίδεται συνήθως μέσω του λόγου της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο μητρικό γάλα και στο μητρικό πλάσμα (M: P). Έτσι εκφράζεται η σχετική κατανομή ενός φαρμάκου στο μητρικό γάλα σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα της μητέρας.

Η σχετική δόση βρέφους (Relative Infant Dose – RID) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της έκθεσης του βρέφους σε ένα φάρμακο. Αντιπροσωπεύει τη δόση που λαμβάνεται μέσω του μητρικού γάλακτος σε σύγκριση με τη δόση που έλαβε η μητέρα και εκφράζεται ως ποσοστό που ισοδυναμεί με το μέγιστο ποσοστό της μητρικής δόσης (ανά κιλό βάρους της μητέρας) που λαμβάνει μέσω του μητρικού γάλακτος το βρέφος (ανά κιλό βάρους του) στη διάρκεια μιας ημέρας. Τιμές RID μικρότερες του 10% θεωρούνται γενικά ασφαλείς^{7, 8}.

Για την ασφάλεια των φαρμάκων όσον αφορά την απέκκρισή τους στο μητρικό γάλα, συστήνεται η συμβουλή της βάσης δεδομένων Drugs and Lactation Database (LactMed®)¹¹.

ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

– Νιφεδιπίνη

Η νιφεδιπίνη εκκρίνεται σε χαμηλή ποσότητα στο μητρικό γάλα, ενώ δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά που έχουν φαινομενικά εκτεθεί στη νιφεδιπίνη με δόση έως 30 mg ημερησίως που ελάμβανε η μητέρα για διάστημα έως και 6 μήνες μετά τον τοκετό¹¹. Φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των διεθνών επιστημονικών εταιρειών

[European Society of Hypertension (ESH), European Society of Cardiology (ESC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)] όσον αφορά την ασφάλεια χορήγησης της νιφεδιπίνης στη γαλουχία^{3, 12, 13}. Ευεργετική δράση φαίνεται να παρουσιάζει και στην επώδυνη αγγειοσυσπασση της θηλής/φαινόμενο Raynaud που μπορεί να εμφανιστεί στις θηλάζουσες μητέρες.

Η ασφάλεια του φαρμάκου ενδεχομένως να έγκειται στη μεγάλη σύνδεσή του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (92%-98%), αποτρέποντας την παθητική διάχυση στο μητρικό γάλα¹⁴. Δεκατρείς γυναίκες που ελάμβαναν μέση ημερήσια δόση 40 mg νιφεδιπίνης έδωσαν δείγματα μητρικού γάλακτος στις 7 ημέρες μετά τον τοκετό^{15, 16}. Η RID εκτιμήθηκε στο 0,1%. Επιπλέον, σε μία σειρά περιστατικών (case series) που περιελάμβανε 11 εγκύους, από τις οποίες οι 6 αξιολογήθηκαν για τα επίπεδα νιφεδιπίνης στο μητρικό γάλα, παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα¹⁷. Χρησιμοποιήθηκε δόση 10 mg τρεις φορές την ημέρα και τα επίπεδα μετρήθηκαν από 1 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση. Τα επίπεδα στο γάλα κυμάνθηκαν από >1 έως 10,3 ng/ml (διάμεση τιμή 3,5 ng/ml) σε 6 από τις 11 ασθενείς. Παρόμοια επίπεδα, >1 έως 9,4 ng/ml, βρέθηκαν και σε γυναίκες που είχαν διακόψει τη θεραπεία τρεις ημέρες νωρίτερα. Συμπερασματικά, οι συγκεντρώσεις νιφεδιπίνης στο μητρικό γάλα ήταν χαμηλές και θεωρήθηκε ασφαλές να χορηγηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Λίγες μεμονωμένες αναφορές περιστατικών υποστηρίζουν επίσης την άποψη αυτή^{18, 19}.

– Αμιλοδιπίνη

Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία υποστηρίζουν πως η αμιλοδιπίνη είναι ασφαλής για χορήγηση κατά τη γαλουχία¹¹, γεγονός που σχετίζεται με την υψηλή συνδεσιμότητά της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (93%)²⁰. Τριάντα μία θηλάζουσες γυναίκες που ελάμβαναν από του στόματος αμιλοδιπίνη (μέση δόση 6 mg) μία φορά την ημέρα συμμετείχαν σε κλινική μελέτη με σκοπό τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο μητρικό γάλα και στο αίμα του νεογνού²¹. Οι συγκεντρώσεις της αμιλοδιπίνης στο πλάσμα και στο μητρικό γάλα πριν από τη δόση προσδιορίστηκαν την 6η ημέρα ή αργότερα μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Οι διάμεσες τιμές των συγκεντρώσεων της αμιλοδιπίνης στο πλάσμα και στο γάλα ήταν 15,5 και 11,5 ng/mL, αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή της RID της αμιλοδιπίνης ήταν 4,2%, εντός ασφαλών ορίων. Σε μια άλλη μελέτη των Aoki et al, δείγματα πλάσματος και μητρικού γάλακτος συλλέχθηκαν από οκτώ θηλάζου-

σες μητέρες και τα εννέα νεογνά τους²². Οι μέγιστες συγκεντρώσεις αμιλοδιπίνης στο πλάσμα των μητέρων κυμάνθηκαν από 4,4 έως 14,7 ng/mL και από 6,5 έως 19,7 ng/mL στο γάλα. Η RID αντιστοιχούσε στο 3,4%. Όλες οι συγκεντρώσεις αμιλοδιπίνης στο πλάσμα των νεογνών ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (0,4 ng/mL). Γενικώς, φαίνεται από τα περιορισμένα κλινικά δεδομένα ότι η δόση της αμιλοδιπίνης είναι είτε μη ανιχνεύσιμη είτε ελάχιστα ανιχνεύσιμη στα νεογνά, χωρίς να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξή τους^{23, 24}.

– Νικαρδιπίνη

Σύμφωνα με τη βάση LactMed, πολύ μικρές ποσότητες νικαρδιπίνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα¹¹. Από τους Jarreau et al., μελετήθηκαν 10 γυναίκες που έλαβαν από του στόματος νικαρδιπίνη 4 έως 14 ημέρες μετά τον τοκετό, σε διαφορετικές δοσολογίες τόσο από του στόματος όσο και ενδοφλέβια. Εκτιμήθηκε η RID στο 0,073% με την από του στόματος δόση και RID 0,14% με την ενδοφλέβια δόση²⁵. Επιπλέον, 18 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία που έλαβαν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση νικαρδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό, εμφάνισαν διάμεση συγκέντρωση νικαρδιπίνης στο μητρικό γάλα 4,7 μg/L (μέση τιμή 6,9 μg/L, εύρος 2,3-37,7 μg/L)²⁶. Τα επίπεδα νικαρδιπίνης στο γάλα ήταν ανάλογα με τα επίπεδα στο πλάσμα της μητέρας. Η διάμεση RID ήταν 0,045% (μέση τιμή 0,08%, εύρος 0,006%-0,33%), ενισχύοντας τα δεδομένα για την ασφάλεια του φαρμάκου στη γαλουχία.

– Φελοδιπίνη

Παρ' όλο που θεωρείται σχετικά ασφαλής επιλογή λόγω μη επαρκών διαθέσιμων δεδομένων για τη φελοδιπίνη συστήνεται η χρήση εναλλακτικού φαρμάκου στις θηλάζουσες γυναίκες^{11, 16}.

– Βεραπαμίλη

Σύμφωνα με το LactMed, η βεραπαμίλη είναι απίθανο να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη, ιδιαίτερα σε εκείνα που είναι άνω των δύο μηνών¹¹. Ωστόσο, δεδομένου ότι η αντιπερτασική θεραπεία συχνά ξεκινά στην άμεση λοχεία, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αξιολόγηση της ασφάλειας της βεραπαμίλης και σε νεογνά και βρέφη κάτω των δύο μηνών⁸. Η συγκέντρωση της βεραπαμίλης στο μητρικό γάλα και στον ορό προσδιορίστηκε 3-5 ημέρες μετά τον τοκετό σε μία γυναίκα 25 ετών που ελάμβανε βεραπαμίλη 240 mg ημερησίως. Η συνολική αποβολή της στο γάλα ήταν

μικρότερη από 0,01% της χορηγούμενης δόσης²⁷ και τα επίπεδα βεραπαμίλης στο πλάσμα του νεογνού αντιστοιχούσαν σε 2,1 μg/L²⁸. Μελέτες σχετικά με την αποβολή της βεραπαμίλης στο μητρικό γάλα σε δύο μεγαλύτερα βρέφη ανέδειξαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα βεραπαμίλης στα βρέφη^{27, 29}.

Οι οδηγίες της ESH θεωρούν τη βεραπαμίλη ασφαλή για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η RID για τη βεραπαμίλη είναι <1% της προσαρμοσμένης στο βάρος δόσης που λαμβάνει η μητέρα, συνεπώς θεωρείται επιτρεπτή η χορήγησή της στη γαλουχία, παρά την αντίθετη γνώμη κάποιων κατασκευαστών^{3, 28-30}. Αξιίζει να σημειωθεί ότι η βεραπαμίλη μπορεί να προκαλέσει υπερπρολακτιναιμία και γαλακτορροια, ωστόσο η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων σε θηλάζουσες μητέρες δεν είναι γνωστή, ενώ τα επίπεδα προλακτίνης σε μια μητέρα με εγκυτεστημένη γαλουχία ενδέχεται να μην επηρεάζουν την ικανότητά της να θηλάζει³⁰.

– Διλτιαζέμη

Λόγω της υψηλής σύνδεσής της με πρωτεΐνες του ορού (70%-80%) και με χρόνο ημίσειας ζωής 3-4,5 ώρες, η διλτιαζέμη δεν θεωρείται ότι έχει κάποια σημαντική επίδραση στο νεογνό^{11, 31}, παρ' όλο που τα δεδομένα για το συγκεκριμένο φάρμακο είναι περιορισμένα. Από μια αναφορά περιστατικού μητέρας, η οποία ελάμβανε 60 mg διλτιαζέμης τέσσερις φορές ημερησίως στις 14 ημέρες μετά τον τοκετό, φάνηκε ότι τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στο γάλα ήταν 190 έως 230 μg/L περίπου 2 ώρες μετά τη δόση. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των μέγιστων επιπέδων στο γάλα αυτής της γυναίκας, για ένα αποκλειστικά θηλάζον βρέφος η RID εκτιμήθηκε ίση με 0,9%^{11, 32}.

Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας στη συνδεσιμότητα των β-αποκλειστών με τις πρωτεΐνες αλλά και τον χρόνο ημίσειας ζωής, είναι αδύνατη η καθολική σύσταση για την καταλληλότητα της χορήγησής τους κατά τη γαλουχία³³.

– Προπρανολόλη

Η προπρανολόλη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες πλάσματος (87%) και έχοντας χρόνο ημίσειας ζωής 3-6 ώρες είναι από τα φάρμακα που προτιμώνται στις θηλάζουσες γυναίκες³⁴. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα, ένα αποκλειστικά θηλάζον βρέφος εκτιμάται ότι λαμβάνει το φάρμακο σε RID λιγότερο από 0,1%-0,9%^{35, 36}.

– Μετοπρολόλη

Η μετοπρολόλη, παρά το χαμηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 10%), τη μέτρια νεφρική απέκκριση (περίπου 40%) και τον ενδιάμεσο χρόνο ημίσειας ζωής, θεωρείται ότι ενέχει σχετικά μικρό κίνδυνο συσσώρευσης στο βρέφος κατά τη γαλουχία¹¹. Σε πέντε θηλάζουσες γυναίκες που ελάμβαναν δόση 100-200 mg δύο φορές την ημέρα, τα επίπεδα του φαρμάκου στο μητρικό γάλα ήταν συνήθως <420 mcg/L ενώ ένα θηλάζον βρέφος ελάμβανε περίπου έως 0,07 mg/kg ημερησίως (σε δόση μητέρας 200 mg ημερησίως)³⁷.

– Λαβεταλόλη

Η λαβεταλόλη είναι ασφαλές φάρμακο κατά το θηλασμό, χρησιμοποιείται άλλωστε ως πρώτη επιλογή και στη θεραπεία των υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνδέεται κατά 50% με τις πρωτεΐνες πλάσματος, εμφανίζει 5% νεφρική απέκκριση και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 5,5 ώρες^{11, 38}. Σύμφωνα με τη βάση LactMed, η εκτιμώμενη μέση RID κυμαίνεται μεταξύ 0,004% και 0,07%¹¹. Ωστόσο, σε ένα πρόωρο βρέφος 26 εβδομάδων, βάρους 640 γραμμαρίων, αναπτύχθηκε φλεβοκομβική βραδυκαρδία (80-90 bpm) μετά την έναρξη σίτισης με μητρικό γάλα μέσω ρινογαστρικού καθετήρα την 8η ημέρα ζωής³⁹. Η μητέρα ελάμβανε λαβεταλόλη 300 mg δύο φορές ημερησίως από το στόμα, ενώ δεν εντοπίστηκαν άλλες αιτίες για τη βραδυκαρδία, η οποία υποχώρησε μέσα σε 24 ώρες από την αντικατάσταση του μητρικού γάλακτος με φόρμουλα. Η σοβαρή προωρότητα του βρέφους σε συνδυασμό με την αρκετά υψηλή δόση του φαρμάκου πιθανώς να επηρέασαν σημαντικά την επίδραση της λαβεταλόλης. Επιπλέον, το φάρμακο έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φαινομένου Raynaud στη θηλή του μαστού¹¹. Η ενδοφλέβια μορφή της λαβεταλόλης φαίνεται επίσης να αυξάνει τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό, φαινόμενο που δεν παρατηρείται κατά τη χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα^{40, 41}.

– Νεπιβολόλη και καρβεδιλόλη

Η νεπιβολόλη φαίνεται να παρουσιάζει μέτριο κίνδυνο συσσώρευσης στα νεογνά και τα βρέφη¹¹. Αυτό συμβαίνει διότι παρά τη μεγάλη συνδεσιμότητά της με τις πρωτεΐνες, που φτάνει έως 98%, χαρακτηρίζεται από μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (12-19 ώρες για τον ενεργό μεταβολίτη της D-νεπιβολόλη)⁴². Το ίδιο ισχύει και για την καρβεδιλόλη που παρουσιάζει 95% συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες και χρόνο ημίσειας ζωής 6-7 ώρες, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται ως φαινομενικά ασφαλές φάρμακο

για χρήση στη γαλουχία^{11, 43}. Ωστόσο, καθώς λείπουν τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση τους σε θηλάζουσες γυναίκες, συστήνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου εφόσον είναι δυνατόν.

– Βισοπρολόλη

Σε αντίθεση με τις νεπιβολόλη και καρβεδιλόλη, η βισοπρολόλη φαίνεται να αντενδείκνυται στη γαλουχία δεδομένων των φαρμακοκινητικών της χαρακτηριστικών, στα οποία περιλαμβάνεται η συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες (30%) και ο σχετικά μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής (9-12 ώρες)^{11, 44}. Στις αντενδείξεις προστίθεται η μεγάλη νεφρική της κάθαρση (50%) που θα μπορούσε να ευδωάσει τη συσσώρευση του φαρμάκου στην κυκλοφορία, ιδίως σε πρόωρα νεογνά.

Μία προοπτική μελέτη ενέταξε 11 γυναίκες που ελάμβαναν βισοπρολόλη σε μέση δόση 2,5 mg ημερησίως (εύρος 1 έως 5 mg) κατά τη διάρκεια του θηλασμού (8 αποκλειστικά θηλάζουσες)⁴⁵. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε δύο βρέφη, εκ των οποίων το ένα παρουσίασε υπηγλία και το άλλο χαμηλή πρόσληψη βάρους, με μέση ηλικία των βρεφών κατά την παρακολούθηση τους 49 μίνες. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη σε εγκύους που ελάμβαναν β-αποκλειστή ζητήθηκε από τις μητέρες να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τον θηλασμό μετά τον τοκετό και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη τους⁴⁶. Τέσσερις μητέρες ανέφεραν ότι ελάμβαναν βισοπρολόλη (ωστόσο σε μη καθορισμένες δόσεις) κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ενώ δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα βρέφη.

Η βάση LactMed δεν θεωρεί αντένδειξη τη βισοπρολόλη αν είναι απαραίτητη για τη μητέρα, ωστόσο ξεκαθαρίζεται ότι αν υπάρχει εναλλακτική επιλογή φαρμάκου προτείνεται αυτή.

– Ατενολόλη

Η ατενολόλη, με 10% συνδεσιμότητα σε πρωτεΐνες, 85% νεφρική απέκκριση και χρόνο ημίσειας ζωής 6-7 ώρες, αποτελεί φάρμακο με μεγάλες πιθανότητες συσσώρευσης στο νεογνό^{11, 47}. Αν και πιθανώς ο απομακρυσμένος χρονικά θηλασμός σε σχέση με τη λήψη της δόσης της ατενολόλης φαίνεται να έχει κάποιο μικρό όφελος στη μείωση της έκθεσης του βρέφους, ο χρόνος εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης στο γάλα είναι απρόβλεπτος, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου⁴⁸. Σε μια μελέτη παρατήρησης, από τρεις θηλάζουσες γυναίκες που ελάμβαναν ατενολόλη 1 έως 4,25 μίνες μετά τον τοκετό, εξετάστηκαν 8 δείγματα μητρικού

γάλακτος, σε διάστημα 12 έως 24 ωρών⁴⁹. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν 100 mg μία φορά την ημέρα, 25 mg δύο φορές την ημέρα και 25 mg ημερησίως. Στις γυναίκες που ελάμβαναν το φάρμακο μία φορά την ημέρα, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γάλα παρατηρήθηκαν 4 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, ενώ στη γυναίκα που το ελάμβανε δύο φορές την ημέρα, τα επίπεδα στο γάλα παρέμειναν σχετικά σταθερά. Η RID κυμάνθηκε μεταξύ 14% και 18%. Μάλιστα, κυάνωση, βραδυκαρδία και υποθερμία παρατηρήθηκαν σε ένα βρέφος 5 ημερών, πιθανότατα λόγω της ατενολόλης στο μητρικό γάλα⁵⁰. Η μητέρα ελάμβανε ατενολόλη 50 mg δύο φορές την ημέρα. Τα συμπτώματα συνεχίστηκαν έως την 8η ημέρα, οπότε και διακόπηκε ο θηλασμός.

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

– Φουροσεμίδα

Ελάχιστα φαίνεται να είναι τα δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της φουροσεμίδης στις θηλάζουσες μητέρες. Παρ' όλ' αυτά πρόκειται για φάρμακο με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (2 ώρες) και υψηλή συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (95%) και κυρίως με την αλβουμίνη⁵¹, χαρακτηριστικά που το καθιστούν πιθανά ασφαλή σε ενδεχόμενη χορήγηση.

Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες συνέκριναν τη χρήση της από του στόματος φουροσεμίδης σε δόση 20 mg για 4-5 ημέρες μετά τον τοκετό (n = 192, στην πρώτη, n = 40 στη δεύτερη) με εικονικό φάρμακο (n = 192 στην πρώτη, n = 40 στη δεύτερη) σε γυναίκες με υπέρταση κύησης και προεκλαμψία⁵² και σε γυναίκες με de novo υπέρταση μετά την κύηση⁵³. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις δυσκολίες στον θηλασμό μεταξύ των δύο ομάδων. Γενικά, φαίνεται ότι μικρές δόσεις φουροσεμίδης (20 mg) δεν επηρεάζουν τον θηλασμό, ωστόσο, λόγω της πιθανότητας ελάττωσης της γαλακτορροίας σε μεγαλύτερες δόσεις, προτείνεται η προσεκτική της χρήση επί απόλυτων ενδείξεων ή η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου¹¹.

– Υδροχλωροθειαζίδα

Η υδροχλωροθειαζίδα είναι έως και 68% συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με την αλβουμίνη⁵⁴. Όπως και η φουροσεμίδα, η υδροχλωροθειαζίδα σε μεγάλες δόσεις (έως και 50 mg που όμως δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη) μπορεί να ελαττώσει τη γαλακτορροία λόγω σχετικής αφυδάτωσης της μητέρας¹¹. Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές για τη στοχευμένη χρήση μεγάλων δόσεων υδροχλωροθειαζίδης (100

mg το πρωί και 50 mg το βράδυ, ή 50 mg πρωί και βράδυ) και άλλων θειαζιδικών διουρητικών (μπενδροφλουμεθειαζίνη) για αναστολή του θηλασμού, όπως φάνηκε σε παλαιότερες κλινικές μελέτες⁵⁵⁻⁵⁷. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση των διουρητικών αυτών σε ήδη εγκατεστημένη γαλακτορροία. Επιπλέον, άξιο αναφοράς είναι ότι σε βρέφος του οποίου η μητέρα ελάμβανε 50 mg υδροχλωροθειαζίδης καθημερινά, το φάρμακο δεν ήταν ανιχνεύσιμο στον ορό (<20 μg/L) και δεν παρατηρήθηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές⁵⁸. Συνολικά, η υδροχλωροθειαζίδα, λόγω των φαρμακευτικών χαρακτηριστικών της, θεωρείται ασφαλής για τη χορήγησή της σε θηλάζουσες μητέρες στις συνήθεις δόσεις (12,5-25 mg ημερησίως) που χρησιμοποιείται, καθώς δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα του νεογνού και δεν επιδρά δυσμενώς σε αυτό. Ωστόσο η ενδεχόμενη μείωση της ποσότητας του γάλακτος πρέπει να μας προβληματίσει και θα πρέπει η χορήγησή της να αποτελεί απόλυτη ένδειξη.

– Χλωροθαλιδόνη

Δεδομένου ότι η συγκέντρωση της χλωροθαλιδόνης στο μητρικό γάλα είναι υψηλή και ο χρόνος ημίσειας ζωής, που φτάνει τις 45-60 ώρες, μακρύνει την καθιστούν επικίνδυνη για χορήγηση σε θηλάζουσες μητέρες και ιδιαίτερος σε πρόωρα νεογνά. Ενώ τα υπόλοιπα διουρητικά μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του παραγόμενου γάλακτος, η χλωροθαλιδόνη μπορεί να καταστείλει πλήρως την παραγωγή του⁵⁹. Συγκεκριμένα, η χλωροθαλιδόνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την καταστολή της γαλακτορροίας σε δόση 200 mg από του στόματος αμέσως μετά τον τοκετό, ακολουθούμενη από 100 mg ημερησίως για 3 ημέρες, σε συνδυασμό με περιορισμό υγρών⁵⁷. Επομένως, θεωρείται μη ασφαλής επιλογή και είναι φρόνιμο να προτιμηθεί κάποιο εναλλακτικό φάρμακο.

– Ινδαπαμίδη

Όπως και τα υπόλοιπα θειαζιδικά διουρητικά, έτσι και η ινδαπαμίδη φαίνεται να μπορεί να μειώσει τη γαλακτορροία, χωρίς όμως να υπάρχουν πολλά δεδομένα για τη χρήση της κατά τη γαλουχία¹¹. Αναφέρεται ότι η χορήγησή της είναι πιθανώς συμβατή με τη γαλουχία, αλλά σαφώς προτείνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου.

ΚΑΛΙΟΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

– Σπειρονολακτόνη

Η σπειρονολακτόνη, όπως και τα υπόλοιπα διουρητικά, μπορεί θεωρητικά να προκαλέσει ελάττωση

της γαλακτόρροιας χορηγούμενη σε μεγάλες δόσεις, ωστόσο υπάρχει αμφιβολία για το αν η αποκλειστική χορήγηση συνήθων δόσεων σπειρονολακτόνης μπορεί να προκαλέσει το φαινόμενο αυτό. Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών γυναικών που ελάμβαναν σπειρονολακτόνη σε δόση 75-100 mg ημερησίως δεν αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά^{60, 61}. Μία εκ των μελετών έδειξε ότι ένα νεογνό που θηλάζει θα ελάμβανε περίπου το 0,2% της συνολικής ημερήσιας δόσης της μητέρας^{8, 60}. Για τον λόγο αυτό η χορήγησή της κατά τη γαλουχία θεωρείται ασφαλής.

– Επλερενόνη

Ελάχιστα φαίνεται να είναι τα δεδομένα στη χρήση της επλερενόνης κατά τη γαλουχία. Οι Saito et al. μελέτησαν τη συγκέντρωση της επλερενόνης στο μητρικό γάλα γυναίκας με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό που ελάμβανε επλερενόνη σε δόση 50 mg ημερησίως⁶². Εκτιμήθηκε ότι η μέγιστη ημερήσια δόση επλερενόνης για το βρέφος, με βάση τη μέγιστη συγκέντρωση επλερενόνης που ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα, ήταν 0,024 mg/kg ημερησίως, που αντιστοιχεί σε RID ίση με το 3%. Παράλληλα, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος. Ωστόσο, μέχρι τη συλλογή περισσότερων δεδομένων, συστήνεται να αποφεύγεται η χορήγηση της επλερενόνης σε θηλάζουσες γυναίκες¹¹ εφόσον υπάρχει ασφαλέστερη επιλογή.

– Αμιλορίδη

Από τις ελάχιστες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της αμιλορίδης κατά τον θηλασμό, προκύπτει ότι η χρήση της από θηλάζουσα μητέρα προκάλεσε ελαφρώς αυξημένα επίπεδα καλίου στον ορό και χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στον ορό και στα ούρα σε ένα βρέφος που θηλάζε. Συνεπώς συστήνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου^{11, 63} δεδομένου ότι οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι ελάχιστες.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ (α-MEA)

– Εναλαπρίλη

Πρόκειται για φάρμακο με 50% σύνδεση με τις πρωτεΐνες, χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες και γενικά χαμηλή από του στόματος απορρόφηση⁶⁴. Τα επίπεδα της εναλαπρίλης και του ενεργού μεταβολίτη της (εναλαπριλάτη) προσδιορίστηκαν στο μητρικό γάλα σε 5 γυναίκες που βρισκόνταν στην άμεση περίοδο μετά τον τοκετό και δεν θηλάζαν⁶⁵. Μετά από

μία εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση εναλαπρίλης στο γάλα ήταν 1,7 mcg/L (εύρος 0,54 έως 5,9 mcg/L) στις 4 έως 6 ώρες μετά τη δόση. Η εναλαπρίλη δεν ανιχνεύθηκε μετά από 4 ώρες σε 4 από τις 5 γυναίκες, ενώ οι μέγιστες τιμές εμφανίστηκαν σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της μέγιστης συγκέντρωσης στο γάλα, η εκτιμώμενη RID θα ήταν περίπου 0,16% της, με το ήμισυ αυτής ως εναλαπριλάτη. Όσον αφορά την επίδραση του φαρμάκου σε νεογνά, ανάμεσα σε τρεις θηλάζουσες γυναίκες που έλαβαν εναλαπρίλη σε δόσεις 5-10 mg ημερησίως, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες^{11, 66, 67}.

– Βεναζεπρίλη

Όπως και η εναλαπρίλη, η βεναζεπρίλη απορροφάται σε πολύ μικρές ποσότητες από του στόματος και μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της (βεναζεπριλάτη), με χρόνο ημίσειας ζωής τις 11 ώρες⁶⁸. Η υψηλή συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος τόσο της βεναζεπρίλης όσο και της βεναζεπριλάτης (96,7% και 95,3%, αντίστοιχα) ίσως διαδραματίζει ρόλο στο ευνοϊκό της προφίλ για τη χρήση κατά τη γαλουχία¹¹. Σε 9 γυναίκες που έλαβαν από του στόματος 20 mg βεναζεπρίλης ημερησίως για 3 ημέρες μετά τον τοκετό, ανιχνεύθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις στο γάλα: 0,9 mcg/L βεναζεπρίλης 1 ώρα μετά τη δόση και 2 mcg/L του ενεργού μεταβολίτη της, βεναζεπριλάτης 1,5 ώρα μετά τη δόση⁶⁹. Οι συγγραφείς εκτίμησαν ότι το βρέφος θα λάμβανε RID μικρότερη από 0,14%, κυρίως υπό μορφή βεναζεπριλάτης.

– Καπτοπρίλη

Η καπτοπρίλη θεωρείται ασφαλές φάρμακο κατά τον θηλασμό, με μικρή απορρόφηση από το νεογνό. Χαρακτηρίζεται από 25%-30% συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες και χρόνο ημιζωής 2 ώρες⁷⁰. Μια μελέτη σε 11 μητέρες που ελάμβαναν καπτοπρίλη κατά τη διάρκεια του θηλασμού έδειξε ότι η μέγιστη RID είναι μικρότερη από 0,014%^{8, 71}. Από την ίδια μελέτη, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη, ενώ σε μία μητέρα παρατηρήθηκε μείωση της γαλακτόρροιας ενόσω ελάμβανε καπτοπρίλη σε δόση 100 mg τρεις φορές ημερησίως.

– Περινδοπρίλη

Η περινδοπρίλη συμμαρξίζεται τα χαρακτηριστικά των υπόλοιπων α-MEA με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής⁷². Το μητρικό γάλα μελετήθηκε σε 10 γυναίκες

που λάμβαναν περινδοπρίλη σε δόσεις από 5-20 mg ημερησίως, τόσο για την περινδοπρίλη όσο και για τον ενεργό μεταβολίτη της, περινδοπριλάτη⁷³. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζαν. Οι RID για τις συνήθεις δόσεις κυμαίνονταν σε πολύ χαμηλά επίπεδα (για την περινδοπρίλη στο 0,0005%-0,2% και για την περινδοπριλάτη στο 0,03%-4,6%), γεγονός που καθιστά το φάρμακο ασφαλές.

– Λισινοπρίλη

Παρότι η λισινοπρίλη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες, είναι πιθανώς ασφαλής για τη χορήγηση στη γαλουχία^{11, 74, 75}. Μια μελέτη εξέτασε δείγματα μητρικού γάλακτος από πέντε γυναίκες που λάμβαναν λισινοπρίλη σε διαφορετικές δόσεις 5-20 mg ημερησίως. Οι μετρήσεις στο γάλα προσαρμόστηκαν ώστε να αντιστοιχούν σε τυπική δόση 10 mg ημερησίως και φάνηκε ότι η μέγιστη συγκέντρωση της λισινοπρίλης ήταν 0,63 mcg/L, ενώ αυτή παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο 4 ώρες μετά τη δόση. Η μέση συγκέντρωση ήταν 0,49 mcg/L, η οποία αντιστοιχεί σε RID 0,06%⁷⁶. Συνολικά, λόγω μη επαρκών δεδομένων, η λισινοπρίλη θα μπορούσε να χορηγηθεί κατά τη γαλουχία, αλλά σαφώς πρέπει να προτιμηθεί κάποιος άλλος ασφαλής α-MEA.

– Ραμιπρίλη και φοσινοπρίλη

Λόγω απουσίας δεδομένων, δεν προτιμώνται ως θεραπευτική επιλογή κατά τη γαλουχία.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II (ΑΥΑII)

Παρά την υψηλή συνδεσιμότητά τους με τις πρωτεΐνες πλάσματος (95%) οι ΑΥΑII αντενδείκνυται στη γαλουχία¹¹. Τα ελλιπή δεδομένα για την ιβεσαρτάνη και τη λοσαρτάνη, καθιστούν τα φάρμακα αυτά όχι πρώτη επιλογή για τη χρήση τους κατά τον θηλασμό⁷⁷. Λιγιστά δεδομένα φαίνεται να υπάρχουν μόνο για τον συνδυασμό της βαλσαρτάνης με τη σακουμιπριλίλη και την καντεσαρτάνη⁷⁸. Πέντε μητέρες ελάμβαναν σακουμιπριλίλη 24 mg και βαλσαρτάνη 26 mg δύο φορές ημερησίως. Παρότι στα δείγματα μητρικού γάλακτος ανιχνεύτηκαν η σακουμιπριλίλη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η βαλσαρτάνη ήταν μη ανιχνεύσιμη (<0,19 mcg/L). Ομοίως η καντεσαρτάνη δεν ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα και είναι μη ανιχνεύσιμη στο πλάσμα του νεογνού. Ωστόσο, λόγω απουσίας πολλών δεδομένων, οι ΑΥΑII θα πρέπει γενικώς να αποφεύ-

γονται κατά τη γαλουχία με την ομόφωνη γνώμη όλων των αρμόδιων φορέων.

Κατά την κύηση, αντενδείκνυται η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) καθώς μπορεί να προκαλέσει δυσπλασία των νεφρικών σωληναρίων, υποπλασία των πνευμόνων, ανωμαλίες στη διαμόρφωση του κρανίου και ανθεκτική υπόταση στο έμβρυο μέσω υποάρδευσης των εμβρυϊκών νεφρών, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ανουρία και σε ανεπαρκή ποσότητα αμνιακού υγρού στον αμνιακό σάκο⁷⁹. Φαίνεται ότι για τη χρήση των φαρμάκων αυτών στη γαλουχία, υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των φορέων. Σύμφωνα με τις οδηγίες NICE, ενώ τόσο οι α-MEA όσο και οι ΑΥΑII δεν συνιστώνται, η χρήση τους δεν αποτελεί και απόλυτη αντένδειξη¹³. Η ESH κατατάσσει τους α-MEA ως συμβατούς στη γαλουχία, ενώ προτείνει τη χρήση εναλλακτικού φαρμάκου για τους ΑΥΑ³. Τέλος, οι ΑΗΑ και ESC κατατάσσουν συγκεκριμένα τις εναλαπρίλη, καπτοπρίλη και βεναζεπρίλη ως ασφαλή φάρμακα κατά τη γαλουχία^{12, 80}.

ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ

– Μεθυλντόπα

Γενικά, πρόκειται για λιποδιαλυτό φάρμακο, με ασθενή δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο κύριος μεταβολίτης του εμφανίζει μεγαλύτερη δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε σύγκριση με το ίδιο το φάρμακο. Ωστόσο, οι ποσότητες μεθυλντόπα που λαμβάνουν τα βρέφη που θηλάζουν από μητέρες που παίρνουν αυτό το φάρμακο είναι χαμηλές και δεν αναμένεται να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες^{8, 11}. Παρά τη συχνά συνιστώμενη χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης, τα δεδομένα αλλάζουν για την περίοδο της λοχείας κυρίως λόγω της συσχέτισης λήψης του φαρμάκου με αυξημένη επίπτωση επιλόχειας κατάθλιψης¹².

Σε 3 γυναίκες που βρίσκονταν από μία έως οκτώ εβδομάδες μετά τον τοκετό, τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου και του συζεύγματος που δημιουργεί μετά από δόση 500 mg ήταν 0,2, 0,66 και 1,14 mg/L στο γάλα των τριών μητέρων⁸¹. Οι συγγραφείς εκτίμησαν ότι η δόση που λαμβάνει ένα βρέφος είναι μικρότερη από 0,2% της συνολικής δόσης της μητέρας. Σε μια αναφορά περιστατικού από τους Hauser et al., ένα θηλάζον βρέφος του οποίου η μητέρα ελάμβανε 250 mg μεθυλντόπα δύο φορές ημερησίως δεν παρουσίασε ανιχνεύσιμα επίπεδα φαρμάκου στα ούρα και δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος⁸².

Αξιίζει κι εδώ να σημειωθεί ότι η μεθυλντόπα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα και να προκαλέσει γαλακτόρροια¹¹. Ωστόσο, το επίπεδο προλακτίνης σε μια μητέρα με εγκατεστημένη γαλουχία ενδέχεται να μην επηρεάζει την ικανότητά της να θηλάζει.

ΚΥΡΙΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΕΘΝΩΝ ΦΟΡΕΩΝ

Η ESH τίθεται υπέρ της προτίμησης νιφεδιπίνης, βεραπαμίλης, καθώς και της μεθυλντόπα, πάντα όμως συνυπολογίζοντας τον κίνδυνο για επιλόχεια κατάθλιψη³. Λόγω περιορισμένων δεδομένων ασφαλείας, επί του παρόντος δεν συνιστά τη χρήση ΑΥΑΙΙ σε θηλάζουσες μητέρες. Η ESC θεωρεί κατά κύριο λόγο τους α-MEA, τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, τους β-αποκλειστές (λαβεταλόλη, μετοπρολόλη, ναδολόλη, οξπρενολόλη, προπρανολόλη, τιμολόλη) καθώς και τις φουροσεμίδη, σπειρονολακτόνη, υδροχλωροθειαζίδη συμβατούς παράγοντες με τον θηλασμό¹². Επιπλέον, ως περαιτέρω επιλογές αναφέρει τη χρήση κλονιδίνης, υδραλαζίνης και μεθυλντόπα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες NICE δεν απαγορεύουν τη χρήση α-MEA ή ΑΥΑΙΙ σε θηλάζουσες γυναίκες αν οι παράγοντες αυτοί είναι απαραίτητοι, ενώ άλλα προτεινόμενα φάρμακα αποτελούν η νιφεδιπίνη και η αμλοδιπίνη¹³.

Η Διεθνής Εταιρεία για τη μελέτη της Υπέρτασης στην κύηση (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP) και η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης (AHA) παραπέμπουν στη βάση LactMed για επικαιροποιημένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια των αντιυπερτασικών παραγόντων κατά τη γαλουχία^{83, 84}.

Ελαφρώς παρεκκλίνει από τις προαναφερθείσες συστάσεις η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης (ISH) που δίνει μεγαλύτερη έμφαση στην προτίμηση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου μακράς δράσης και την αποφυγή της ατενολόλης, της προπρανολόλης αλλά και της νιφεδιπίνης που κατά κανόνα προτιμάται από άλλους φορείς⁶.

Στην εικόνα 1 αναφέρονται τα κυρίως χρησιμοποιούμενα αντιυπερτασικά φάρμακα ανάλογα με το προφίλ ασφαλείας. Ο πίνακας 1 περιγράφει τα χαρακτηριστικά των φαρμάκων της παρούσας ανασκόπησης και τις συστάσεις για τη χρήση τους κατά τη γαλουχία.

– Γενικές οδηγίες προς τις θηλάζουσες μητέρες

Η σωστή συμβουλευτική προς τις θηλάζουσες μητέρες είναι απαραίτητη προκειμένου να μην τις απο-

τρέπει από τον θηλασμό, αλλά και να μην τις γεμίζει άγχος και ανασφάλεια. Επομένως πρέπει αρχικά να εξηγηθεί από τον θεράποντα ειδικό ότι η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής δεν αποτελεί αντένδειξη για τον θηλασμό⁸⁵. Τα περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα περνάνε στο μητρικό γάλα σε ελάχιστες ποσότητες, γεγονός που τα καθιστά ακίνδυνα για το νεογνό και απίθανο να προκληθεί κάποια κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια. Επίσης, πρέπει να γίνει κατανοητό από τη μητέρα ότι τις περισσότερες φορές η μη ένδειξη ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου στη γαλουχία από τον κατασκευαστή είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι τα φάρμακα αυτά δεν έχουν ελεγχθεί σε αντίστοιχους πληθυσμούς και όχι λόγω επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό. Τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό καλό είναι να ελέγχεται η αρτηριακή πίεση του βρέφους ειδικά όταν αυτό είναι πρόωρο με σημαντικές συννοσηρότητες. Τέλος, η θηλάζουσα μητέρα πρέπει να παρακολουθεί το βρέφος για οποιαδήποτε αλλαγή στο επίπεδο συνείδησης, υπνηλία, λήθαργο, ψυχρά άκρα και μειωμένη πρόσληψη γάλακτος. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τις προαναφερθείσες οδηγίες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα εκκρίνονται στο μητρικό γάλα, συνήθως όμως σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις³. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH, ESC, ISH, AHA και NICE φαίνεται να συγκλίνουν σε ορισμένες συστάσεις^{3, 6, 13, 83, 84}. Αν και τα διουρητικά δεν αντενδείκνυνται, ενδέχεται να σχετίζονται με μειωμένη παραγωγή γάλακτος, ιδίως όταν λαμβάνονται σε μεγάλες δόσεις. Μεταξύ των β-αποκλειστών, συστήνεται η αποφυγή της ατενολόλης ενώ η λαβεταλόλη, η μετοπρολόλη και η προπρανολόλη μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Ωστόσο, η χρήση β-αποκλειστών κατά τη γαλουχία μπορεί να συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο νεογνό. Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου φαίνεται να αποτελούν ασφαλείς επιλογές, ιδίως οι ανήκοντες στην κατηγορία των διυδροπυριδινών. Η βεραπαμίλη και η νιφεδιπίνη θεωρούνται συμβατές με τον θηλασμό. Η μεθυλντόπα είναι επίσης συμβατή με τον θηλασμό, ωστόσο πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ότι μπορεί να προκαλέσει επιλόχειο κατάθλιψη στη μητέρα. Οι ΑΥΑΙΙ αντενδείκνυνται στη γαλουχία. Τέλος, σε γυναίκες με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι α-MEA (ιδίως η καπτοπρίλη και η εναλαπρίλη) πρέπει να προτιμώνται, καθώς για αυτά τα φάρμακα υπάρχουν τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας.

Πίνακας 1. Πίνακας χαρακτηριστικών αντιυπερτασικών φαρμάκων σε σχέση με τον θηλασμό.

Κατηγορία	Φάρμακο	Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά	Σχετική δόση στο βρέφος (RID)	Ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη	Προφίλ ασφαλείας
β-Αποκλειστές – Μη καρδιο-εκλεκτικοί	Προπρανολόλη	87% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 3-6 h	<0,1%-0,9%	Σπάνια υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία	Ασφαλής
	Μετοπρολόλη	10% σύνδεση με πρωτεΐνες, νεφρική απέκκριση 40%	~0,07 mg/kg/ ημέρα	Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές επιδράσεις	Ασφαλής
	Λαβεταλόλη	50% σύνδεση, t _{1/2} 5,5 h, νεφρική απέκκριση 5%	0,004%-0,07%	Βραδυκαρδία σε πρόωρο νεογνό, Raynaud θηλής	Ασφαλής
β-Αποκλειστές – Καρδιοεκλεκτικοί	Νεμπιβολόλη	98% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 12-19 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα	–	Προτιμώνται εναλλακτικά
	Καρβεδιλόλη	95% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 6-7 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα	–	Προτιμώνται εναλλακτικά
	Βισοπρολόλη	30% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 9-12 h	Δεν προσδιορίζεται	Ήπια υπνηλία, χαμηλή πρόσληψη βάρους	Μόνο αν απαραίτητη
	Ατενολόλη	10% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 6-7 h νεφρική απέκκριση 85%	14%-18%	Βραδυκαρδία, κυάνωση, υποθερμία	Αντενδείκνυται
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	Νιφεδιπίνη	92%-98% σύνδεση με πρωτεΐνες	RID ~0,1%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Αμιλοδιπίνη	93% σύνδεση με πρωτεΐνες	RID 3,4%-4,2%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Νικαρδιπίνη	–	RID 0,045%-0,14%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Φελοδιπίνη	Χαμηλό MB	–	Θεωρητικός κίνδυνος	Ελλιπή δεδομένα
	Βεραπαμίλη	Υψηλή σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} ~5 h	RID <1%	Απρόσμενες ανεπιθύμητες απίθανες	Ασφαλής – προσοχή σε νεογνά <2 μηνών
	Διλτιαζέμη	70%-80% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 3-4,5 h	RID ~0,9%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
Διουρητικά – Θειαζιδικά	Υδροχλωρο-θειαζίδη	40%-68% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 6-15 h	Μη ανιχνεύσιμη στο νεογνό	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής – σε χαμηλές δόσεις
	Χλωροθαλιδόνη	t _{1/2} 45-60 h	Υψηλές συγκεντρώσεις	Πιθανότητα συσσώρευσης	Αποφυγή
Διουρητικά – Αγκύλης Καλιοσυντηρητικά	Φουροσεμίδη	95% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} ~2 h	Πολύ χαμηλή	Μείωση γαλουχίας σε υψηλές δόσεις	Αποφυγή σε υψηλές δόσεις
	Σπιρονολακτόνη	–	Πολύ χαμηλή	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Επλερενόνη	Υψηλή σύνδεση με πρωτεΐνες	RID ~3%	–	Πιθανόν ασφαλής
	Αμιλορίδη	–	Χαμηλή	Πιθανή υπερχαλιαϊμία, υπομαγνησισαϊμία	Επιλογή εναλλακτικού
α-MEA	Εναλαπρίλη	50% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} ~11 h, ενεργός μεταβολίτης	RID ~0,16%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Βεναζεπρίλη	96,7% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 11 ώρες	RID <0,14%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Καπτοπρίλη	25%-30% σύνδεση με πρωτεΐνες, t _{1/2} 2 ώρες	RID <0,014%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Λισινοπρίλη	0% σύνδεση με πρωτεΐνες, νεφρική απέκκριση	RID <0,06%	Περιορισμένα δεδομένα	Προτιμάται άλλο α-MEA
	Περινδοπρίλη	–	RID ~0,0005%-0,2%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Πιθανώς ασφαλής

Πίνακας 1. συνέχεια

Κατηγορία	Φάρμακο	Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά	Σχετική δόση στο βρέφος (RID)	Ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη	Προφίλ ασφαλείας
ΑΥΑΠ	Λοσαρτάνη	98% σύνδεση με πρωτεΐνες	–	–	Ελλιπή δεδομένα
	Βαλοσαρτάνη	94-97% σύνδεση με πρωτεΐνες	Πολύ χαμηλή	–	Ελλιπή δεδομένα
	Ιρβεσαρτάνη	90% σύνδεση με πρωτεΐνες	Πολύ χαμηλή	–	Ελλιπή δεδομένα
Κεντρικώς δρώντα	Μεθυλντόπα	Λιποδιαλυτή	<0,2% της συνολικής δόσης της μητέρας	–	Ασφαλής



Εικόνα 1. Συνοπτικό σχήμα αντιυπερτασικών φαρμάκων που επιτρέπονται (πράσινο), αντενδείκνυνται (κόκκινο) ή για τα οποία λόγω ελλιπών κλινικών δεδομένων συστήνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (κίτρινο) κατά τη γαλουχία.

Πίνακας 2. Οδηγίες προς θηλάζουσες μητέρες.

Στόχος συμβουλευτικής	<ul style="list-style-type: none"> • Αποφυγή αποθάρρυνσης από τον θηλασμό • Περιορισμός άγχους και ανασφάλειας της μητέρας
Θηλασμός & αντιυπερτασική αγωγή	<ul style="list-style-type: none"> • Η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν αποτελεί αντένδειξη για τον θηλασμό • Τα περισσότερα αντιυπερτασικά εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε ελάχιστες ποσότητες
Ασφάλεια για το νεογνό	<ul style="list-style-type: none"> • Οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα είναι κλινικά αμελητέες • Η εμφάνιση κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό θεωρείται εξαιρετικά απίθανη
Ερμηγεία οδηγιών κατασκευαστή	<ul style="list-style-type: none"> • Η απουσία ένδειξης από τον κατασκευαστή για χρήση στη γαλουχία συχνά αντανακλά έλλειψη δεδομένων • Δεν συνεπάγεται τεκμηριωμένο κίνδυνο για το νεογνό
Παρακολούθηση νεογνού	<ul style="list-style-type: none"> • Συνιστάται έλεγχος αρτηριακής πίεσης κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό • Αυξημένη επαγρύπνηση σε πρόωρα νεογνά ή σε νεογνά με σοβαρές συννοσηρότητες
Κλινική επαγρύπνηση της μητέρας	<ul style="list-style-type: none"> • Παρακολούθηση για μεταβολές επιπέδου συνείδησης • Υπνηλία ή λήθαργος • Ψυχρά άκρα • Μειωμένη πρόσληψη μητρικού γάλακτος

SUMMARY

M.-P. Xenitopoulou, A. Malliora, A. Lazaridis, T. Athanasiadou, E. Chaida, M. Meliopoulos, E. Gkaliagkousi

Antihypertensive drugs during lactation

Arterial Hypertension 2026; 35: 60-74.

Hypertensive disorders of pregnancy are a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality, affecting women both in pregnancy and during the postpartum period. Blood pressure typically shows a characteristic rise between the third and sixth day after delivery, making postpartum monitoring critical for the timely identification and management of persistent or new-onset hypertension. Selecting the appropriate antihypertensive therapy during the postpartum period requires special attention, as many women are breastfeeding and the infant may be exposed to medications through breast milk. Available data indicate that several antihypertensive agents, such as nifedipine, amlodipine, nicardipine, labetalol, metoprolol, and propranolol show low excretion rate into breast milk and are generally considered safe for use during lactation. Conversely, drugs such as felodipine, atenolol, and sotalol are associated with higher relative infant doses and potential adverse effects in newborns, while for agents such as bisoprolol, carvedilol, and nebivolol, clinical data remain insufficient. This review highlights the need for an individualized therapeutic approach aimed at ensuring effective control of maternal blood pressure without compromising breastfeeding safety. Despite advances in pharmacokinetic evidence, further well-designed studies are required for the optimal management of hypertensive women in the postpartum period.

Key-words: arterial hypertension, antihypertensives, lactation, breastfeeding, pharmacokinetics

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'. *J Hypertens* 2024; 42(7): 1109-32.
2. Cífková R, Johnson MR, Kahan T, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6(6): 384-93.
3. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
4. Powles K, Gandhi S. Postpartum hypertension. *Cmaj* 2017; 189(27): E913.
5. Rameez RM, Sadana D, Kaur S, et al. Association of Maternal Lactation With Diabetes and Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2(10): e1913401.
6. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6): 1334-57.
7. Nunez-Pellot C, Akers A, Običan S, et al. Lactation safety of cardiovascular medications. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2025; 55: 100552.
8. Piotrkowicz E, Skrzypczyk P, Prejbisz A, et al. Safety and Risks of Antihypertensive Medications During Breastfeeding: A Review of Current Guidelines. *J Clin Med* 2025; 14(11).
9. Truchet S, Honvo-Houéto E. Physiology of milk secretion. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 31(4): 367-84.

10. Lee KG. Lactation and drugs. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17(2): 68-71.
11. Development BMNiOChaH. Drugs and Lactation Database (LactMed®) 2006.
12. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* 2024; 45(38): 3912-4018.
13. Hypertension in adults: diagnosis and management. [Internet]. 2023 Nov 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547161/>.
14. Khan KM PJ, Patel P. Nifedipine StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [updated Updated 2025 Jul 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537052/>.
15. Taddio A, Oskamp M, Ito S, et al. Is nifedipine use during labour and breast-feeding safe for the neonate? *Clinical and Investigative Medicine* 1996
16. Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Calcium channel antagonists and lactation: an update. *J Hum Lact* 2000; 16(1): 60-4.
17. Manninen AK, Juhakoski A. Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991; 11(5): 231-6.
18. Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Hulse JD. Nifedipine transfer into human milk. *J Pediatr* 1989; 114(3): 478-80.
19. Penny WJ, Lewis MJ. Nifedipine is excreted in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36(4): 427-8.
20. Bulsara KG PP, Cassagnol M. Amlodipine Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated Updated 2024 Apr 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/>.
21. Naito T, Kubono N, Deguchi S, et al. Amlodipine passage into breast milk in lactating women with pregnancy-induced hypertension and its estimation of infant risk for breastfeeding. *J Hum Lact* 2015; 31(2): 301-6.
22. Aoki H, Ito N, Kaniwa N, et al. Low Levels of Amlodipine in Breast Milk and Plasma. *Breastfeeding Medicine* 2018; 13(9): 622-6.
23. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(2): 179-87.
24. Szucs KA, Axline SE, Rosenman MB. Maternal membranous glomerulonephritis and successful exclusive breastfeeding. *Breastfeed Med* 2010; 5(3): 123-6.
25. Jarreau PH, Beller C, Guillonnet M, Jacqz-Aigrain E. Excretion of Nicardipine in Human Milk. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2000; 4: 28-30.
26. Matsumura H, Takagi K, Seki H, et al. Placental transfer of intravenous nicardipine and disposition into breast milk during the control of hypertension in women with pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2014; 33(1): 93-101.
27. Anderson P, Bondesson U, Mattiasson I, Johansson BW. Verapamil and norverapamil in plasma and breast milk during breast feeding. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31(5): 625-7.
28. Andersen HJ. Excretion of verapamil in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(2): 279-80.
29. Miller MR, Withers R, Bhamra R, Holt DW. Verapamil and breast-feeding. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(1): 125-6.
30. Fahie S CMV. Verapamil Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025 Jan [updated 2023 Feb 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538495/>.
31. Talreja O CM. Diltiazem Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023 Aug 28 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532937/>.
32. Okada M, Inoue H, Nakamura Y, et al. Excretion of diltiazem in human milk. *N Engl J Med* 1985; 312(15): 992-3.
33. Riant P, Urien S, Albengres E, et al. High plasma protein binding as a parameter in the selection of betablockers for lactating women. *Biochem Pharmacol* 1986; 35(24): 4579-81.
34. Shahrokhi M GV. Propranolol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2023 May 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/>.
35. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14(4): 217-40.
36. Smith MT, Livingstone I, Hooper WD, et al. Propranolol, propranolol glucuronide, and naphthoxylactic acid in breast milk and plasma. *Ther Drug Monit* 1983; 5(1): 87-93.
37. Sandström B, Regårdh CG. Metoprolol excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(5): 518-9.
38. Miller M MC. Labetalol StatPearls [Internet: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2023 Jul 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534787/>.
39. Mirpuri J PH, Rhee D. What's mom on? A case of bradycardia in a premature infant on breast milk. *J Investig Med* 2008; 56: 409.
40. Barbieri C, Ferrari C, Caldara R, et al. Endocrine and metabolic effects of labetalol in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3(5): 986-91.
41. Barbieri C, Larovere MT, Mariotti G, et al. Prolactin stimulation by intravenous labetalol is mediated inside the central nervous system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16(6): 615-9.
42. Priyadarshni S CB. Nebivolol Statpearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 May 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551582/>.
43. Singh S PC. Carvedilol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 Jan 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534868/>.

44. Bazroon AA AN. Bisoprolol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2023 Aug 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551623/>.
45. De-Haan T, Hazan A, Kaduri NB, et al. Bisoprolol during breastfeeding: A prospective case series. *Neurotoxicology and Teratology* 2023; 98: 107232.
46. Freppel R, Gaboriau L, Richardson M, et al. Beta-blockers and breastfeeding: a real-life prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80(12): 1937-43.
47. Rehman B SD, Patel P. Atenolol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2024 Mar 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539844/>.
48. Eyal S, Kim JD, Anderson GD, et al. Atenolol pharmacokinetics and excretion in breast milk during the first 6 to 8 months postpartum. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(11): 1301-9.
49. Lwin EMP, Gerber C, Leggett C, et al. Estimation of Atenolol Transfer Into Milk and Infant Exposure During Its Use in Lactating Women. *J Hum Lact* 2018; 34(3): 592-9.
50. Schimmel MS, Eidelman AI, Wilschanski MA, et al. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr* 1989; 114(3): 476-8.
51. Khan TM PR, Siddiqui AH. Furosemide StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2023 May 8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499921/>.
52. Lopes Perdigao J, Lewey J, Hirshberg A, et al. Furosemide for Accelerated Recovery of Blood Pressure Postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension* 2021; 77(5): 1517-24.
53. Emeruwa UN, Azad H, Ona S, et al. Lasix for the prevention of de novo postpartum hypertension: a randomized placebo-controlled trial (LAPP Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2025; 232(1): 125.e1-e21.
54. Information NcFb. PubChem Compound Summary for CID 3639, Hydrochlorothiazide 2025 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrochlorothiazide>.
55. Reisfield DR, Paret FL. Value of a diuretic in suppressing breast engorgement. *J Med Soc N J* 1966; 63(10): 458-61.
56. Healy M. Suppressing lactation with oral diuretics. *The Lancet* 1961; 277(7190): 1353-4.
57. Reiher KH. [Suppression of lactation by stimulation of diuresis]. *Zentralbl Gynakol* 1963; 85: 188-90.
58. Miller ME, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. *J Pediatr* 1982; 101(5): 789-91.
59. Patel P PJ. Chlorthalidone StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2024 May 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553174/>.
60. Phelps DL, Karim A. Spironolactone: relationship between concentrations of dethioacetylated metabolite in human serum and milk. *J Pharm Sci* 1977; 66(8): 1203.
61. Gutgesell M, Overholt E, Boyle R. Oral bretylium tosylate use during pregnancy and subsequent breastfeeding: a case report. *Am J Perinatol* 1990; 7(2): 144-5.
62. Saito J, Mito A, Yakuwa N, et al. Eplerenone levels in maternal serum, cord blood, and breast milk during pregnancy and lactation. *Hypertens Res* 2021; 44(7): 879-81.
63. Ibrahim A, Rodan AR, Westenfelder C, Al-Rabadi L. Gitelman syndrome patient managed with amiloride during pregnancy and lactation. *BMC Nephrol* 2024; 25(1): 403.
64. PubChem Compound Summary for CID 5388962, Enalapril [November 10, 2025]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Enalapril>.
65. Redman CW, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(1): 99.
66. Huttunen K, Grönhagen-Riska C, Fyhrquist F. Enalapril treatment of a nursing with slightly impaired renal function. *Clin Nephrol* 1989; 31(5): 278.
67. Rush JE, Snyder DL, Barrish A, Hichens M. Comment on Huttunen K, Grönhagen-Riska C and Fyhrquist F, 1989. Enalapril treatment of a nursing mother with slightly impaired renal function. *Clin Nephrol* 31: 278. *Clin Nephrol* 1991; 35(5): 234.
68. Dahal SS GM. Benazepril. StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 Oct 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549885/>.
69. Organizers AotIVWCoCP, Therapeutics. Abstracts of the IV World Conference on Clinical Pharmacology & Therapeutics. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 36(1): A1-A341.
70. Marte F SP, Patel P. Captopril. StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated Updated 2024 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535386/>.
71. Devlin RG, Fleiss PM. Captopril in human blood and breast milk. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(2): 110-3.
72. Sear JW. Chapter 23 – Antihypertensive Drugs and Vasodilators. In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013. p. 405-25.
73. Leggett C, Lwin EMP, Ritchie U, et al. Perindopril in Breast Milk and Determination of Breastfed Infant Exposure: A Prospective Observational Study. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 961-7.
74. Olvera Lopez E PM, Pendela VS, et al. Lisinopril. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482230/>.
75. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med* 1988; 85(3b): 25-30.
76. Chugh J, Dai J, Datta P, Krutsch K. Investigating the Transfer of Lisinopril Into Human Milk: A Quantitative Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2025; 85(1): 84-7.
77. Patel P LM. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

- Publishing; ; [updated 2025 May 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537027/>
78. Falconi S, Okimi A, Wesley S, et al. The concentration of maternal sacubitril/valsartan transferred into human milk is negligible. *Front Public Health* 2024; 12: 1389513.
 79. Greenlees C, Delles C. RAAS inhibitors in pregnancy, breastfeeding and women of childbearing potential: a review of national and international clinical practice guidelines. *J Hum Hypertens* 2025; 39(5): 315-9.
 80. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e876-e94.
 81. White WB, Andreoli JW, Cohn RD. Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37(4): 387-90.
 82. Hauser GJ, Almog S, Tirosh M, Spirer Z. Effect of alpha-methyldopa excreted in human milk on the breast-fed infant. *Helv Paediatr Acta* 1985; 40(1): 83-6.
 83. Writing Committee M, Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2025; 82(10): e212-e316.
 84. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension* 2022; 27: 148-69.
 85. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Internet]. 25 June 2019 [cited 19 Jan 2026].

* Βιοδείκτες στην αρτηριακή υπέρταση: Μύθοι, διερεύνηση της χρησιμότητας και χαρτογράφηση μελλοντικών προοπτικών

Σ. Δρογκάρης¹

Δ. Πολύζος¹

Π. Ηλιάκης¹

Χ. Φραγκούλης¹

Μ. Σταθουλοπούλου¹

Ε. Σιάφης¹

Μ. Κουρεμέτη¹

Δ. Κωνσταντινίδης¹

Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση παραμένει ο κυριότερος αναστρέψιμος παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα. Παρά την πληθώρα των διαθέσιμων μέσων για τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, το ποσοστό μη επαρκούς ρύθμισής της παραμένει ανησυχητικά υψηλό. Ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας της αρτηριακής υπέρτασης συνέβαλε διαχρονικά στην αναζήτηση βιοδεικτών και παραμέτρων με στόχο την έγκαιρη διάγνωσή της, την αναγνώριση βλάβης σε όργανα-στόχους, τη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και την παρακολούθηση ανταπόκρισης σε αγωγή. Ο αριθμός ωστόσο βιοδεικτών με αναγνωρισμένη κλινική αξία είναι πολύ περιορισμένος. Από τις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η χρήση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, του λόγου μικρολευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, ο δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, ο δείκτης Sokolow-Lyon και τα κριτήρια Cornell. Βιοδείκτες όπως τα επίπεδα ουρικού οξέος και CRP παρουσιάζουν πολύ περιορισμένη χρήση στη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών. Παράλληλα, η κεντρική αρτηριακή πίεση και η μικρονευρογραφία εφαρμόζονται κυρίως στα πλαίσια κλινικών μελετών. Μικρές κλίμακας μελέτες με χρήση πρωτεωμικής ανάλυσης παρέχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, με την ανάδειξη πρωτεϊνικών δομών ως πιθανών βιοδεικτών. Στόχος για μελλοντική έρευνα παραμένει η αποσαφήνιση βιοδεικτών που συμβάλλουν στη διαχείριση της υπέρτασης και προσφέρουν δυνατότητα για εξατομίκευση της αντιμετώπισης του υπερτασικού ασθενούς.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, βιοδείκτες, ιατρική ακριβείας, προγνωστικός ρόλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περισσότερα από 100 έτη έχουν περάσει από τότε που στις ΗΠΑ συσχετίστηκε η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) με την αυξημένη θνητότητα. Ωστόσο, η ΑΥ παραμένει ακόμα το κύριο αίτιο θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως, καθώς και ο κύριος αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρ-

διαγγειακών νοσημάτων. Ο επιπολασμός της εκτιμάται σε 30%-45% στον γενικό πληθυσμό¹, σημειώνοντας συνεχώς ανοδική πορεία, η οποία οφείλεται αφενός στην αύξηση του μέσου όρου ηλικίας και αφετέρου στην υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση άλατος και μειωμένη σωματική δραστηριό-

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

¹ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

✉ **Αλληλόγραφια:** Σωτήριος Δρογκάρης • Ατρείδων 9 • ΤΚ 116 31, Αθήνα • Τηλ.: +30 6942203728 • E-mail: dsotiris@gmail.com

τητα. Η ΑΥ προκαλεί δυνητικά μη αναστρέψιμες βλάβες σε όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού συστήματος, του κεντρικού νευρικού συστήματος και των νεφρών. Ευθύνεται λοιπόν για 9,4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, για το 45% των θανάτων οφειλόμενων σε καρδιαγγειακά αίτια και το 51% αυτών που οφείλονται σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια². Παρά την πληθώρα των διαθέσιμων, φαρμακευτικών και μη, μέσων για την αντιμετώπισή της, το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών που δεν έχουν επιτύχει τον στόχο της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) παραμένει ανησυχητικά υψηλό. Το ποσοστό αυτό μάλιστα βαίνει αυξανόμενο λόγω και των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών που συνιστούν ακόμα χαμηλότερους στόχους^{3,4}. Η αδράνεια των ιατρών, η πολυφαρμακία και η χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στα θεραπευτικά σχήματα και τις υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις αποτελούν τα κύρια αίτια μη επίτευξης των θεραπευτικών στόχων.

Όπως είχε περιγραφεί και από τον Irvine Page, η ΑΥ αποτελεί ένα μωσαϊκό ετερογενών μηχανισμών που συμβάλλουν αφενός στην εμφάνισή της και καθορίζουν αφετέρου την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Την τελευταία δεκαετία, με την εξέλιξη των μοριακών και βιοϊατρικών επισημών, μέσω της ιατρικής ακριβείας, το ερευνητικό στόχαστρο απομακρύνεται από το “one size fits all” μοτίβο στην αντιμετώπιση της ΑΥ και επικεντρώνεται στην εξατομικευμένη ως προς τον εκάστοτε ασθενή αντιμετώπιση και σε όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν το φαινότυπο και συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΑΥ και των βλαβών σε όργανα-στόχους. Απαραίτητη προϋπόθεση στην εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας είναι η ανάδειξη βιοδεικτών ικανών να αναγνωρίζουν υγιή άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ, να μπορούν έγκαιρα να ανιχνεύουν βλάβη σε όργανα-στόχους καθώς και να προβλέπουν την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Απώτερος σκοπός παραμένει η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματικότερη θεραπεία των υπερτασικών ασθενών, οδηγώντας σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας^{5,6}.

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι τα επίπεδα της ΑΠ αποτελούν τον βασικότερο βιοδείκτη της ΑΥ, εφόσον η ΑΠ αποτελεί παγκοσμίως τον βιοδείκτη για τη διάγνωση της ΑΥ, καθώς και το μέτρο παρακολούθησης των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η μεί-

ωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας που προκύπτει από τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ είναι πλέον τεκμηριωμένη από πολλαπλές κλινικές μελέτες, όπου η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 10 mmHg μεταφράζεται σε 22% μείωση εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και σε 41% μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁷⁻¹⁴.

Ωστόσο, η αδιαμφισβήτητη χρησιμότητα των επιπέδων της ΑΠ στην πρόγνωση και διαχείριση των υπερτασικών ασθενών μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη χρήση ειδικότερων βιοδεικτών, με σκοπό την εξατομικευμένη αντιμετώπισή τους. Πολλαπλοί βιοδείκτες έχουν περιγραφεί, με στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της ΑΥ και την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οι οποίοι μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, τους κυκλοφορούντες σε βιολογικά υγρά και τις μη επεμβατικά μετρήσιμες παραμέτρους¹⁵.

Α. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΕΣ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΓΡΑ

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης – κυστατίνη C

Η τιμή της κρεατινίνης ορού και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) αποτελούν τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους βιοδείκτες στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΑΥ. Η ΑΥ και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) παρουσιάζουν αμφίδρομη σχέση, καθώς η ΑΥ μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΧΝΝ μέσω αυξημένης σπειραματικής πίεσης, ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ ταυτόχρονα η ΧΝΝ μπορεί να επιδεινώσει την ΑΥ λόγω υπερφόρτωσης όγκου και άλατος, μειωμένης διαθεσιμότητας μονοξειδίου του αζώτου που οδηγεί σε αγγειοσυστολή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με παρουσία φλεγμονής και ίνωσης¹⁶. Καθώς η κρεατινίνη ορού αποτελεί παραπροϊόν του μυϊκού καταβολισμού, επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τη μυϊκή μάζα, με αποτέλεσμα να μην παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση αλγορίθμων υπολογισμού του eGFR, με πιο διαδεδομένους τους Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) και Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) παρέχει ακριβέστερη εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες στην ΑΥ και στη διαχείριση της χρόνιας νεφρικής νόσου συνιστούν τη χρήση του CKD-EPI, καθώς

προσφέρει καλύτερη εκτίμηση του GFR, αν και η ακρίβειά του δεν διαφέρει κατά πολύ σε σχέση με τον MDRD^{17,18}. Η σχέση eGFR και καρδιαγγειακού κινδύνου έχει περιγραφεί εκτενώς. Οι άρρηνες ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m² παρουσιάζουν σχεδόν διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη δεκαετία, ενώ η μείωση του eGFR κατά τουλάχιστον 20% σε διάστημα 18 μηνών συσχετίστηκε με 2,5 φορές αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας καθώς και 1,5 φορά αύξηση της ολικής θνητότητας σε 15 έτη παρακολούθησης^{19,20}.

Ένας νεότερος βιοδείκτης, η κυστατίνη C, μία πρωτεΐνη που παράγεται από όλα τα εμπύρνα κύτταρα και μεταβολίζεται στα εγγύς σωληνάκια του νεφρώνα, φαίνεται να αποτελεί καλύτερο δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας καθώς δεν χαρακτηρίζεται από τη μεταβλητότητα που παρουσιάζει η κρεατινίνη ορού^{21,22}. Δεδομένα από τη μελέτη Heart and Soul υποστηρίζουν τη γραμμική σχέση στην αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με την αύξηση της κυστατίνης-C (αύξηση 1,19 ± 0,55 mmHg ανά 0,4 mg/L αύξηση της κυστατίνης C, P = 0,03) σε όλο το φάσμα της νεφρικής λειτουργίας, σε αντίθεση με την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) η οποία ανέδειξε συσχέτιση με την αύξηση της ΣΑΠ μόνο επί CrCl < 60 ml/min (6,4 ± 2,13 mmHg αύξηση ανά 28 mL/min μείωση της CrCl, P = 0,003)²³.

Η μέτρηση επιπέδων κυστατίνης C ορού έχει πλέον καθιερωθεί και υποστηρίζεται από πολλαπλά εργαστήρια παγκοσμίως, ωστόσο το υψηλό κόστος και η ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων, όπως η μη ειδική χρόνια φλεγμονή, καθιστούν τη χρήση της περιορισμένη. Στην κλινική πράξη ο eGFR, με όποιο τρόπο και αν υπολογιστεί, παραμένει χρήσιμος βιοδείκτης στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ στον γενικό πληθυσμό αλλά και στη διαστρωμάτωση κινδύνου στους υπερτασικούς ασθενείς²⁴.

Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων

Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (ACR) αποτελεί διαδεδομένη εξέταση εκλογής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση νεφρικής βλάβης, καθώς αποτελεί μια πιο πρακτική εναλλακτική σε σχέση με τη μέτρηση αλβουμίνης ούρων 24ώρου, διότι υπολογίζεται σε τυχαίο δείγμα ούρων, κατά προτίμηση των πρώτων πρωινών. Τόσο η μικρολευκωματινουρία (30 mg/g < ACR < 300 mg/g) όσο και η πρωτεϊνουρία (ACR > 300 mg/g) έχουν συσχετιστεί με την ΑΥ και την επίδρασή τους στο καρ-

διαγγειακό και νεφρικό σύστημα, με τη μικρολευκωματινουρία να υποδηλώνει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που μπορεί να προηγείται της εμφάνισης ΑΥ, ενώ στην πρωτεϊνουρία υπάρχει πλέον εγκατεστημένη νεφρική βλάβη. Περισσότερο ενδιαφέρον ωστόσο προκαλεί το γεγονός ότι ακόμα και σε φυσιολογικές τιμές ACR υπάρχει γραμμική συσχέτιση με την αύξηση της ΑΠ και επομένως αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ²⁵. Έτσι διαδοχικά αυξανόμενες μετρήσεις ACR θα μπορούσαν να σταθούν ως ένδειξη εφαρμογής ή εντατικοποίησης μέτρων πρόληψης της υπέρτασης, όπως η τροποποίηση υγιεινοδιαιτητικών παραγόντων και σωματικής άσκησης, σε φαινομενικά υγιείς ασθενείς²⁶. Στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζεται η μικρολευκωματινουρία ως μια από τις βασικές υποκλινικές βλάβες της υπέρτασης και συνιστάται η μέτρηση του ACR σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς.

Ουρικό οξύ

Το ουρικό οξύ (UA) συσχετίστηκε για πρώτη φορά με την ΑΥ το 1874. Ο ρόλος του παραμένει ασαφής, ενώ αρκετές πειραματικές και κλινικές μελέτες υποδεικνύουν πως αποτελεί πιθανό μεσολαβητή φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στην υπέρταση^{27,28}.

Μετα-ανάλυση 18 προοπτικών μελετών με 55.600 άτομα των Grayson et al., ανέδειξε ότι η υπερουριχαιμία προβλέπει την εμφάνιση υπέρτασης, με 13% υψηλότερο κίνδυνο ανά 1 mg/dL αύξηση του ουρικού οξέος ορού, με παρόμοια αποτελέσματα δοσο-εξαρτώμενης συσχέτισης σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση των Wang et al.^{29,30}. Αντίστοιχα δεδομένα προκύπτουν και για την εμφάνιση προϋπέρτασης σε άτομα με υπερουριχαιμία. Από κοόρτη 15.000 ασθενών, νορμοτασικοί ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος 3,9 mg/dL έως 7,76 mg/dL είχαν 17% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης προϋπέρτασης στην δετία, συγκριτικά με αυτούς με χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος³¹. Οι Kuwabara et al. ανέδειξαν επίσης πως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μετάβασης από την προϋπέρταση στην υπέρταση, μαζί με την προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος καθώς και τα υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης³².

Η συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος και της ΑΥ, καθώς και των καρδιαγγειακών επιπλοκών λόγω υπέρτασης είναι ισχυρότερη για άτομα ηλικίας

κάτω των 60 ετών σε σύγκριση με τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας³³⁻³⁵. Ο ρόλος του UA έχει ενισχυθεί από τουλάχιστον δύο μελέτες όπου η θεραπευτική παρέμβαση για τη μείωση του ουρικού οξέος μείωσε την αρτηριακή πίεση. Οι Feig et al. διαπίστωσαν ότι η χορήγηση αλλοπουρινόλης σε παχύσαρκους εφήβους οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί με ΑΥ και ουρικό οξύ ορού 6 mg/dL ή υψηλότερο, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΣΑΠ κατά 6,3 mmHg και της ΔΑΠ κατά 4,6 mmHg³⁶. Αν και τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η υπερουριχαιμία μπορεί να είναι ένας θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη της υπέρτασης, οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται από σοβαρούς περιορισμούς, ενώ δεν αναδείχθηκε αιτιολογική σχέση μεταξύ υπερουριχαιμίας και υπέρτασης σε γενετικές μελέτες μεντελικής τυχαιοποίησης³⁷. Επί του παρόντος, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μέτρηση του ουρικού οξέος σε όλους τους υπέρτατους ασθενείς αλλά δεν συνιστούν τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας.

Βιταμίνη D

Οι επιδράσεις της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν συστηματικά αντικείμενο έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Η ενεργός μορφή της 25-υδροξυ βιταμίνης D3 είναι απαραίτητη για την ομοιοστάση του ασβεστίου και των φωσφορικών ιόντων στο σώμα. Η επιδημιολογική συσχέτιση της χαμηλής βιταμίνης D3 με την υπέρταση διαπιστώθηκε πριν από περίπου 20 χρόνια και αρκετές μελέτες παρατήρησης υποστήριξαν στη συνέχεια την αντίστροφη συσχέτισή της με την αρτηριακή πίεση³⁸. Επί χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D3, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, νεφρικά σωληνάκια και τα T και B κύτταρα προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή βλάβη, όπου με τη σειρά τους οδηγούν σε αρτηριακή σκληρία, ενεργοποίηση του RAAS και αναδιαμόρφωση των ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ³⁹. Ωστόσο, μελέτες υποκατάστασης της βιταμίνης D σε υπέρτατους ασθενείς έχουν οδηγήσει σε διφορούμενα αποτελέσματα⁴⁰, καθώς παρά τα κατά τεκμήριο ισχυρά επιδημιολογικά στοιχεία, αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν όφελος από τη θεραπεία με συμπλήρωμα βιταμίνης D. Ως εκ τούτου, η τρέχουσα επιστημονική βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη μέτρηση της βιταμίνης D ως διαγνωστικού ή προγνωστικού βιοδείκτη για την υπέρταση.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης που έχει εκτενώς μελετηθεί και στην ΑΥ. Το 2003, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία δημοσίευσε τα όρια τιμών της υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP) βασιζόμενη σε μελέτες κοόρτης σε υγιείς πληθυσμούς, για τη διαστρωμάτωση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα καθιερωμένα όρια περιλαμβάνουν χαμηλό κίνδυνο (<1,0 mg/L), ενδιάμεσο κίνδυνο (1,0-3,0 mg/L) και υψηλό κίνδυνο (>3 mg/L)⁴¹, ενώ αρκετές μελέτες στην υπέρταση έχουν αναφερθεί σε αυτές τις τιμές. Μια μεγάλη κοόρτη 15.000 υγιών γυναικών μελετήθηκε επί 8 έτη και διαπιστώθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP (>3 mg/L) μαζί με αύξηση της ΑΠ ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ως εκ τούτου, η CRP είχε θετική προγνωστική αξία σε όλα τα επίπεδα της ΑΠ⁴². Μελέτη των Sesso et al. που παρακολούθησε 20.000 άτομα για 8 χρόνια, εντόπισε 5.000 άτομα που εμφάνισαν ΑΥ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες με επίπεδα CRP > 3 mg/L είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης συγκριτικά με εκείνες με χαμηλότερα επίπεδα, με δεδομένα από μεταγενέστερες μελέτες να είναι συμβατά με τα ευρήματα αυτά⁴³⁻⁴⁵. Ωστόσο, σε πρόσφατες μελέτες ασθενών μαρτύρων, διαπιστώθηκε ότι η συσχέτιση των επιπέδων CRP με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ, δε παραμένει ισχυρή μετά από προσαρμογή για το σωματικό βάρος^{46,47}, ενώ έχει τεκμηριωθεί και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία, η οποία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CRP⁴⁸. Στο πλαίσιο συσχέτισης της CRP με την εμφάνιση ΑΥ ανάλογα με τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, έχει περιγραφεί πως οι άνδρες με μειωμένη σωματική δραστηριότητα και hs-CRP > 0,11 mg/dl, διατρέχουν 1,81 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΑΥ σε σύγκριση με αυτούς με αυξημένη σωματική δραστηριότητα και χαμηλότερη CRP⁴⁹. Τα επίπεδα της CRP έχουν επίσης συσχετιστεί με την αγγειακή σκληρία, την αθηροσκλήρωση, τις βλάβες σε όργανα-στόχους και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ωστόσο υπάρχει ανάγκη για περισσότερα δεδομένα προκειμένου να κατανοηθεί η ανεξάρτητη προγνωστική επίδραση της hs-CRP στην υπέρταση, καθώς και να χαρακτηριστεί η επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων, ακόμη και στον τρόπο ζωής, στις μακροπρόθεσμες εκβάσεις της ΑΥ.

Ομοκυστεΐνη

Σχετικά με την υπερ-ομοκυστεΐναιμία (>10 μmol/L) έχει προταθεί πως μέσω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αγγειακής βλάβης, προκαλεί ΑΥ και καρδιαγγειακή νόσο⁵⁰. Μεγάλες μελέτες παρατήρησης όπως οι NHANES III και SHEP κατέδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση της ΑΥ σε άτομα με υψηλότερη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης^{51,52}, ωστόσο μεταγενέστερες μελέτες απέτυχαν να παρουσιάσουν παρόμοια ευρήματα^{53,54}. Επιπλέον, μια παρεμβατική κλινική δοκιμή που χρησιμοποίησε θεραπεία με βιταμίνη Β12 και φυλλικό οξύ για τη μείωση της ομοκυστεΐνης πλάσματος, δεν κατέδειξε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, παρά τη μείωση στη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στα 2 έτη⁵⁵. Ο ρόλος της ομοκυστεΐνης στην παθογένεια της υπέρτασης έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση και σήμερα θεωρείται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της ηλικίας και του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, με αποτέλεσμα πλέον να μην αποτελεί χρήσιμο βιοδείκτη στην πρόγνωση της ΑΥ.

Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια

Τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) είναι πολύπλοκες κυστιδικές δομές που αποβάλλονται από ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά ενδοθηλιακά κύτταρα και χρησιμεύουν ως βιοδείκτες και διαβιβαστές σήματος μεταξύ οργανικών συστημάτων⁵⁶. Διαδραματίζουν αξιολογικό ρόλο στην πήξη, τη φλεγμονή, τη λειτουργία του ενδοθηλίου και την αγγειογένεση και συνεπώς διαταράσσουν την αγγειακή ομοιοστάση, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της αγγειακής νόσου. Από τη μελέτη Framingham περιγράφηκε διαφορά στον αριθμό και στη σύνθεση των EMPs μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ατόμων. Τα EMPs που έχουν αναγνωρισθεί στην ΑΥ είναι τα CD144+ και CD32+⁵⁷, ενώ επιπλέον έχει αναδειχθεί ότι η αντιμετώπιση υπερτασικών ασθενών με αναστολείς διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II επηρεάζουν τα EMPs και αλλάζουν τα χαρακτηριστικά τους⁵⁸. Τα EMPs αποτελούν παράδειγμα νέων και υποσχόμενων βιοδεικτών, που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την παθοφυσιολογία της υπέρτασης και της αγγειακής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα δυνατή η χρήση τους στην κλινική πράξη, καθώς ο προσδιορισμός τους απαιτεί εξειδικευμένες τεχνικές με χρήση κυτταρομετρίας ροής και σήμανση της επιφάνειάς τους, ενώ επίσης τα πρωτόκολλα κατά την προετοιμασία και ανάλυση του δείγματος δεν έχουν πλήρως τυποποιηθεί.

Άλλοι κυκλοφορούντες βιοδείκτες

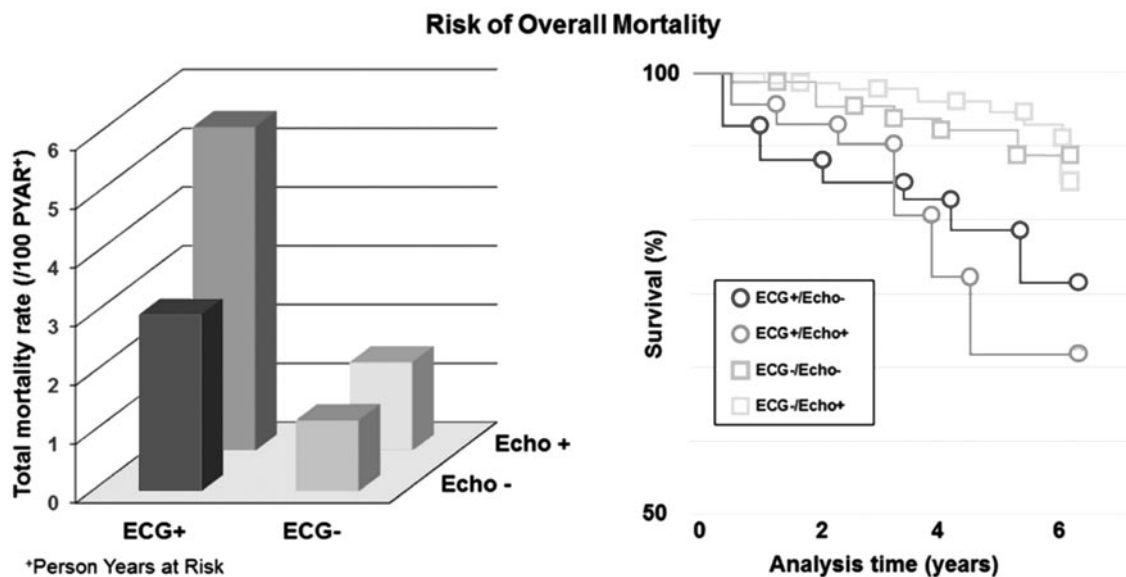
Πολλοί λοιποί βιοδείκτες σχετιζόμενοι με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και το RAAS έχουν μελετηθεί. Μερικοί από αυτούς περιλαμβάνουν τη μέτρηση κατεχολαμινών ούρων 24ώρου, τη συγκέντρωση ρενίνης πλάσματος (PRC), την αγγειοτενσίνη Α, τη συγκέντρωση αλδοστερόνης πλάσματος (PAC) και τα νατριουρητικά πεπτίδια (BNP). Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι είχαν μικρή αξία μεμονωμένα όσον αφορά την πρωτοπαθή ΑΥ. Άλλοι βιοδείκτες όπως ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), τα D-dimers, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως οι IL-1, IL-6, TNF-Α και το ινωδογόνο μελετήθηκαν από τους Wang et al. Σε 3.500 συμμετέχοντες, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση πολυτροπικού μοντέλου, ο συνδυασμός των βιοδεικτών, CRP, PAI-1 και ACR, αποδείχθηκε ότι παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την ανάπτυξη της ΑΥ, ωστόσο υπογραμμίζεται ότι κανένας από τους δείκτες φλεγμονής δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτόνομα για την πρόβλεψη εμφάνισης ΑΥ⁵⁹. Η συγκέντρωση νατρίου στο μεσοκυττάριο υγρό, η οποία επίσης σχετίζεται με την εμφάνιση ΑΥ έχει προταθεί ως βιοδείκτης για την πρωτογενή πρόληψη εμφάνισης ΑΥ, και μπορεί να υπολογιστεί μη επεμβατικά με τη χρήση μαγνητικού συντονισμού^{60,61}.

Β. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΑ ΜΕΤΡΗΣΙΜΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Υπερηχοκαρδιογραφικοί και ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να ανιχνεύσει μορφολογικές και αιμοδυναμικές αλλαγές που προκαλούνται λόγω της αρτηριακής υπέρτασης και αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Από τις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται ως επιπλέον εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου, για επαγόμενες από την υπέρταση βλάβες οργάνων-στόχων, με κύριο εκπρόσωπο την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Η υπερηχοκαρδιογραφία χαρακτηρίζεται από υψηλότερη ευαισθησία στη διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με την ηλεκτροκαρδιογραφία. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας αυξάνει δραματικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η υποστρόφη της ως αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης^{62,63}. Αξίζει να σημειωθεί, πως ενώ η ηλεκτροκαρδιογραφική και ηχοκαρδιογραφική



Εικόνα 1. Κίνδυνος θνησιμότητας σε υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, με και χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια⁶⁴.

διάγνωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας συχνά συνυπάρχουν, ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ηλεκτρική και ανατομική εικόνα υπερτροφίας μπορεί να αντικατοπτρίζουν ξεχωριστές παθοφυσιολογικές οντότητες, με διαφορετικούς μηχανισμούς αρρυθμογένεσης, γενετικές επιδράσεις και επιπτώσεις στην πρόγνωση και τη θεραπεία⁶⁴. Στην εικόνα 1 συνοψίζεται η θνησιμότητα των συνδυασμών ηλεκτρικής και ανατομικής υπερτροφίας, όπου η συνύπαρξή τους χαρακτηρίζεται και από τον μεγαλύτερο κίνδυνο.

Ο δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας (Left Ventricle Mass Index – LVMI) εκτός από τη χρήση του στη διάγνωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, όπου ορίζεται ως LVMI μεγαλύτερο των 95 g/m² σε γυναίκες και 115 g/m² σε άντρες, έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι Pendersen et al. περιέγραψαν τον σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για στεφανιαίο επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο, σε διάστημα 9 ετών, για αυξημένες τιμές LVMI (93 ± 24 g/m²)⁶⁵. Ταυτόχρονα φαίνεται πως η μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ σχετίζεται με αντίστοιχη μείωση του LVMI, ενώ αυτή η ανταπόκριση είναι πιο ισχυρή σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας⁶⁶.

Ο δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (Left Atrial Volume Index – LAVI) μεγαλύτερος από 34 ml/m² σχετίζεται με διαστολική δυσλειτουργία και αντανακλά remodelling λόγω παθοφυσιολογικών διεργασιών. Πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει την

προγνωστική του αξία για καρδιαγγειακές επιπλοκές, καρδιακή ανεπάρκεια και θνητότητα. Αυξανόμενα στοιχεία υποδεικνύουν τη δυνατότητα μείωσης του όγκου του αριστερού κόλπου ως αποτέλεσμα αντιυπερτασικής θεραπείας, ωστόσο δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν η μείωση αυτή σχετίζεται και με καλύτερη πρόγνωση⁶⁷. Αξιοσημείωτη είναι επίσης η συσχέτιση του LAVI με μειωμένη αντοχή στην κόπωση υπερτασικών ασθενών, που υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης. Η συσχέτιση αυτή ωστόσο φαίνεται πως δεν ισχύει και για νορμοτασικά άτομα⁶⁸.

Η μελέτη της ολικής παραμόρφωσης αριστεράς κοιλίας (Global Longitudinal Strain – GLS) αποτελεί επίσης ενδιαφέρον πεδίο τα τελευταία χρόνια, στη διαχείριση και πρόγνωση υπερτασικών ασθενών. Η μέθοδος αυτή μπορεί να ανιχνεύσει υποκλινική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, μετρώντας την ενδογενή παραμόρφωσή του. Η ακριβής εκτίμηση της επιρροής του αιμοδυναμικού φορτίου στην αριστερή κοιλία μπορεί να ανιχνεύσει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και υπερτασικής καρδιοπάθειας. Παρά την ύπαρξη περιορισμένων δεδομένων, μετα-άλυση 4.700 υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων περιγράφει το επηρεασμένο GLS στους υπερτασικούς ασθενείς και τη συστολική δυσλειτουργία, που δεν ανιχνεύεται από τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη⁶⁹.

Αντίστοιχα δεδομένα προκύπτουν και για ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες. Οι πιο διαδεδομέ-

νοι, ο δείκτης Sokolow-Lyon και τα κριτήρια Cornell, συνιστώνται από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ρουτίνας σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς. Η χαμηλή συνδυαστική ευαισθησία τους ωστόσο (40%-50%) παρουσιάζει σοβαρούς περιορισμούς και απαιτεί υπερηχοκαρδιογραφική συνεκτίμηση⁴.

Νεότεροι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες που έχουν προταθεί στην έγκαιρη διάγνωση και αντίχρευση της υπερτασικής καρδιοπάθειας, περιλαμβάνουν τον χρόνο κοιλιακής ενεργοποίησης (Ventricular Activation Time), την τελική δύναμη του κύματος P στην απαγωγή V1 (P-wave terminal force in V1) και τη διασπορά του κύματος P (P-wave dispersion). Τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν τη συσχέτιση των παραμέτρων αυτών με την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας σε αρχικά στάδια υπέρτασης⁷⁰⁻⁷³.

Αξίζει να σημειωθεί πως τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην ανάπτυξη αλγορίθμων με χρήση τεχνητής νοημοσύνης και μηχανικής εκμάθησης. Με χρήση δεδομένων ηλεκτροκαρδιογραφίας, πολυπληθυσμογραφίας καθώς και κοινωνικοδημογραφικών και σωματομετρικών παραμέτρων, υποστηρίζεται η έγκαιρη αναγνώριση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ, ο εντοπισμός προγνωστικών παραγόντων και η εφαρμογή εξατομικευμένης αντιμετώπισης σε υπερτασικούς ασθενείς. Αρκετά μοντέλα μηχανικής εκμάθησης έχουν εφαρμοσθεί σε μικρές ομάδες ασθενών στα πλαίσια κλινικών μελετών. Το μεγάλο εύρος τους ωστόσο σε ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια υποδηλώνει την ανάγκη για την περαιτέρω ανάπτυξή τους, με στόχο την εφαρμογή σε ευρεία κλίμακα στη διαχείριση υπερτασικών ασθενών⁷⁴.

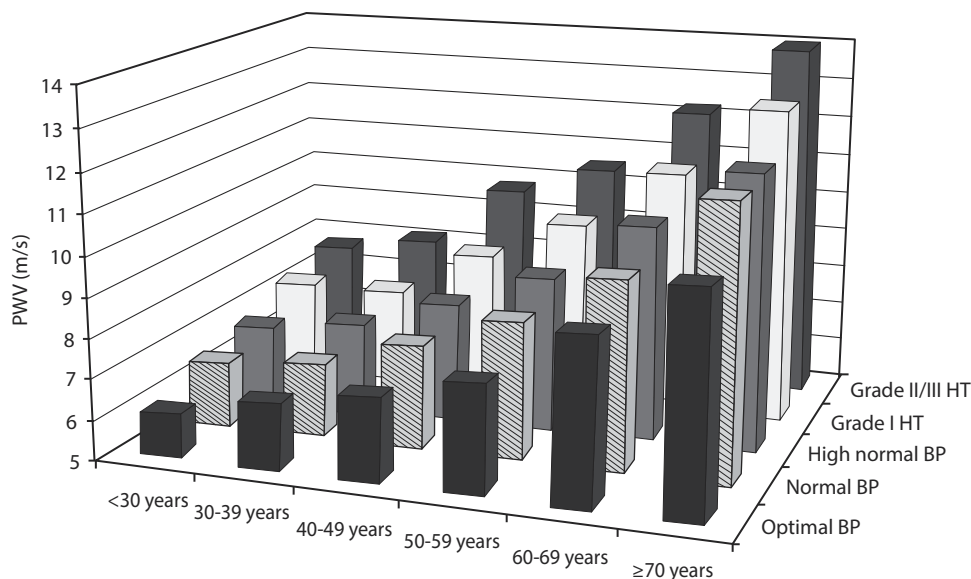
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) είναι πλέον ευρέως αποδεκτή ως πρότυπο μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας, η οποία αντικατοπτρίζει τον βαθμό αγγειακής βλάβης και αναδιαμόρφωσης^{75,76}. Το PWV αποτελεί μέτρο της ταχύτητας με την οποία ο παλμός της αρτηριακής πίεσης ταξιδεύει στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας μετά τη συστολή, π.χ., από την καρωτίδα στη μηριαία αρτηρία (cf-PWV) ή από τη βραχιόνιο αρτηρία προς το σφυρό (ba-PWV). Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει τα αυξημένα επίπεδα PWV ως πολύτιμο

βιοδείκτη, καθώς αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την αύξηση της ΣΑΠ και εμφάνιση ΑΥ^{77,78}. Λόγω της μεταβλητότητας των τιμών του PWV ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτά όρια για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακών επεισοδίων. Από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται το όριο των 10 m/s σε άτομα ηλικίας 50-60 ετών, ως δείκτης αρτηριακής σκληρίας⁴. Ωστόσο, μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε 11.000 Ευρωπαίους, παρουσίασε τιμές αναφοράς για το PWV, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 2⁷⁹. Επίσης άτομα στα οποία το PWV μειώθηκε από την αντιυπερτασική αγωγή ανεξάρτητα από τη μείωση της ΣΑΠ, παρουσίασαν μεγαλύτερη επιβίωση, σύμφωνα με υπο-ανάλυση της μελέτης SPRINT. Αυτό υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο της αρτηριακής σκληρίας ως δείκτη στόχου θεραπείας σε υπερτασικούς ασθενείς⁸⁰, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να επιτρέψει τον εντοπισμό ατόμων που χρήζουν εντατικής παρακολούθησης.

Κεντρική αρτηριακή πίεση

Η μέτρηση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης (ΠΑΠ) μέσω της βραχιόνιας αρτηρίας είναι πλέον η καθιερωμένη μέθοδος εκτίμησης των επιπέδων της ΑΠ για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και βλαβών σε όργανα-στόχους. Ωστόσο η συστολική αρτηριακή πίεση ποικίλλει σε όλο το εύρος του αρτηριακού δικτύου, ενώ η μέση και η διαστολική αρτηριακή πίεση παραμένουν σταθερές⁸¹. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν πως η μέτρηση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης (ΚΑΠ), δηλαδή της πίεσης στην αορτή, όπου ανακλάται άμεσα το αιμοδυναμικό φορτίο της αριστερής κοιλίας, αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ παρουσιάζει και διαφορετική ανταπόκριση στην αντιυπερτασική αγωγή⁸². Η ΚΑΠ είναι συνήθως χαμηλότερη από την ΠΑΠ και μπορεί να μετρηθεί επεμβατικά ή μη, ωστόσο κριτική έχει ασκηθεί στις μη επεμβατικές συσκευές μέτρησης, καθώς η βαθμονόμηση των κυματομορφών της ΠΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της ΚΑΠ, σε σύγκριση με την επεμβατική μέτρηση⁸³. Η μέτρησή της επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς, τη στάση του σώματος, την καρδιακή



Εικόνα 2. Τιμές αναφοράς για την ταχύτητα σφνγμικού κύματος (PWV): μέσες τιμές σύμφωνα με τις κατηγορίες ηλικίας και αρτηριακής πίεσης⁷⁹.

συχνότητα αλλά και τα επίπεδα της ΠΑΠ κατά τη στιγμή της μέτρησης. Πολλαπλές μελέτες έχουν περιγράψει πως η ΚΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβατά και παρουσιάζει ισχυρότερη σχέση με τις βλάβες σε όργανα-στόχους⁸⁴. Ασθενείς με μεμονωμένη κεντρική αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο 10ετή κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου⁸⁵. Σε αντίθεση όμως, οι μελέτες ANBP2 και Framingham Heart Study συμπέραναν πως η μέτρηση της ΚΑΠ δεν παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της μέτρησης της ΑΠ σε περιφερικά αγγεία^{86,87}. Διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικής αγωγής επίσης επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο την τιμή της ΚΑΠ, με πιο ισχυρούς τους αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (αΜΕΑ) και τα νιτρούδη. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II παρουσιάζουν ενδιάμεση επίδραση στην τιμή της ΚΑΠ, ενώ οι β-αποκλειστές παρουσιάζουν τη λιγότερη επίδραση μεταξύ όλων, όπως προέκυψε μεταξύ άλλων και από τις μελέτες REASON, EXPLOR και ASCOT⁸⁸. Σε αναδρομική ανάλυση 100 υπερτασικών ασθενών με καλά ρυθμιζόμενα επίπεδα ΑΠ, προέκυψε πως έως και 62% των ασθενών παρουσίαζε ΚΑΠ μεγαλύτερη από 130 mmHg, ενώ 55% παραδόξως παρουσίαζε μεγαλύτερη τιμή της ΚΑΠ έναντι της περιφερικής⁸⁹. Αντίστοιχα, έχει προταθεί πως η μη επαρκής ρύθμιση της ΚΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βλάβης σε όργανα-

στόχους και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Αν και περισσότερες μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για την τεκμηρίωση του οφέλους της απόκρισης της ΚΑΠ στη φαρμακευτική αγωγή, υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν το προγνωστικό όφελος σε ασθενείς χαμηλού προς μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου, με ρύθμιση της ΚΑΠ σε επίπεδα < 130/90 mmHg⁸².

Εξαρτώμενη από τη ροή, αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας

Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (Brachial artery flow mediated dilation, FMD) είναι ένας από τους τεκμηριωμένους βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την παροδική απόφραξη των αρτηριών του αντιβραχίου με χρήση σφνγγομανόμετρου. Αυτό οδηγεί σε μια απόκριση αγγειοδιαστολής που αυξάνει τη ροή στη βραχιόνιο αρτηρία με την απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου (NO), η οποία μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση υπερήχων υψηλής ανάλυσης^{90,91}. Έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει αναλογική σχέση μεταξύ του μεγέθους της αγγειοδιαστολής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Αν και η χρήση του FMD σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο αρτηριακής υπέρτασης είναι περιορισμένη, οι επηρεασμένες τιμές του αποτελούν μια από τις πιο πρώιμες εκδηλώσεις αγγειακής δυσλειτουργίας ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και βλάβης σε

όργανα-στόχους⁹². Θεωρείται επίσης δυνητικά αναστρέψιμος παράγοντας μετά από τροποποίηση⁹³ και για αυτό τον λόγο αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη στις αρχικές φάσεις της παθογένεσης της νόσου. Ωστόσο, παρά τα ευνοϊκά διαθέσιμα δεδομένα, ο FMD δεν έχει κερδίσει αρκετή προσοχή ως βιοδείκτης, λόγω μεθοδολογικών προβληματισμών, όπως η εξάρτηση από τον παρατηρητή, η υψηλή μεταβλητότητα και η απουσία κοινών ορίων σχετιζόμενων με την ηλικία, για έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης.

Άλλοι βιοδείκτες σχετιζόμενοι με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελούν η τονομετρία περιφερικών αρτηριών (Peripheral artery tonometry), η ροομετρία Doppler (Laser Doppler flowmetry, LDF) και η πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης (Venous occlusion plethysmography, VOP). Η χρήση τους όμως είναι αρκετά περιορισμένη και δεν έχουν αναδειχθεί σημαντικά στοιχεία για τη χρήση τους ως βιοδείκτες στη διαχείριση της ΑΥ.

MSNA

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, μέσω της ικανότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) να ενσωματώνει νευροχημικά σήματα και να ρυθμίζει διαφορικά τη συμπαθητική διέγερση οργάνων-στόχων. Πληθώρα ερευνών έχει αναδείξει τον ρόλο της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά και στην καρδιακή ανεπάρκεια, στη νεφρική δυσλειτουργία, στην παθολογική παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Η μελέτη της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος άμεσης μέτρησης της δραστηριότητας του ΣΝΣ στον άνθρωπο, ωστόσο παρουσιάζει κάποιο επεμβατικό χαρακτήρα, καθώς απαιτείται η χρήση μικροηλεκτροδίου βολφραμίου, το οποίο εισάγεται συνήθως στο περνιαίο νεύρο, καθώς και ενός δεύτερου ηλεκτροδίου γείωσης που εισάγεται υποδορίως πλησίον του πρώτου⁹⁴. Πολλαπλές κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ μέσω της μικρονευρογραφίας σε υπέρτασικούς ασθενείς, σε σύγκριση με το MSNA νορμοτασικών ασθενών, όπου τα επίπεδα της συμπαθητικής δραστηριότητας είναι ανάλογα με την αύξηση που επιφέρει στα επίπεδα της ΑΠ. Ωστόσο η αντιυπερτασική αγωγή δεν φαίνεται να επηρεά-

ζει τη συμπαθητική δραστηριότητα, καθώς ασθενείς υπό αγωγή ή χωρίς δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές του MSNA. Περισσότερο ενδιαφέρον ωστόσο προκαλεί ότι οι προ-υπερτασικοί ασθενείς, καθώς και οι ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα MSNA, όπως προκύπτει από μετα-ανάλυση 1.200 ασθενών, οπότε και το MSNA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την έγκαιρη αναγνώριση των ομάδων αυτών⁹⁵. Η συμπαθητική απονεύρωση νεφρικών αρτηριών (Renal Sympathetic Denervation – RSD), μία από τις νεότερες μεθόδους αντιμετώπισης υπέρτασης, φαίνεται πως επιδρά στη μείωση της ΑΠ, μέσω συμπαθολυτικής δράσης μεταξύ άλλων⁹⁶, που υποστηρίζεται περαιτέρω από τη μελέτη των Hering et al., οι οποίοι κατέδειξαν πως η RSD οδηγεί σε ελάττωση της τιμής του MSNA⁹⁷. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από μεταγενέστερη μελέτη των Τσιούφης και συν., όπου επίσης υποστηρίζεται πως η RSD βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο⁹⁸.

Γενετικοί βιοδείκτες – Πρωτεωμική ανάλυση

Ο προσδιορισμός γονιδιακών βιοδεικτών που σχετίζονται με την υπέρταση αποτελεί τρόπο έγκαιρης ανίχνευσης ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ. Μορφές οικογενούς αρτηριακής υπέρτασης που σχετίζονται με μονογονιδιακές μεταλλάξεις έχουν αναγνωρισθεί, είναι όμως λίγες και δεν αντικατοπτρίζονται στην πληθώρα των υπέρτασικών ασθενών⁹⁹. Από μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (GWAS studies) είναι πλέον προφανές ότι η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης είναι αποτέλεσμα πολυγενετικών παραγόντων, που δεν παρουσιάζουν τυπική μεντελιανή κληρονομικότητα¹⁰⁰. Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 25 γενετικές μεταλλάξεις και 53 μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, ωστόσο ο βαθμός επίδρασής τους στις τιμές της αρτηριακής πίεσης είναι μεταβλητός και επηρεάζεται κατά πολύ από περιβαλλοντικούς παράγοντες¹⁰¹. Δεδομένου όμως ότι η σχέση μεταξύ γονιδιώματος και φαινοτύπου αλλάζει κατά τη διάρκεια της ζωής, σύγχρονες ερευνητικές μελέτες στοχεύουν μέσω της ομικής τεχνολογίας (Omics) στην ανάδειξη μεταγραφωματικών, πρωτεωμικών και μεταβολομικών βιοδεικτών, σχετιζόμενων με την αρτηριακή υπέρταση^{102,103}.

Η πρωτεωμική ανάλυση (Proteomic Analysis/ Proteomics) αποτελεί κλάδο των ομικών τεχνολο-

γιών, που παρουσιάζουν ραγδαία ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω των τεχνολογικών εξελίξεων σε όργανα αυτοματοποιημένης ανάλυσης. Αφορά τη μελέτη του πρωτεώματος, δηλαδή του συνόλου των εκφραζόμενων πρωτεϊνών σε ένα κύτταρο, βιολογικό υγρό ή ιστό, και αποσκοπεί στην ποιοτική και ποσοτική περιγραφή των συνολικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων της δομής, λειτουργίας και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων¹⁰⁴. Καθώς το πρωτέωμα απεικονίζει το φαινότυπο, ως αποτέλεσμα όλων των παραγόντων που επηρεάζουν τη μετάφραση του γονιδιώματος, η μελέτη του πρωτεώματος αποτελεί έναν υποσχόμενο κλάδο σε ερευνητικό επίπεδο για την ανάδειξη βιοδεικτών και περαιτέρω διερεύνηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

Μια από τις πρώτες υπερτασικές διαταραχές που μελετήθηκαν με πρωτεωμική ανάλυση ήταν η προεκλαμψία. Οι Buhimschi et al. περιέγραψαν τη δυνατότητα αναγνώρισης γυναικών σε κύηση που θα παρουσιάσουν προεκλαμψία, μέσω μοναδικού πρωτεωμικού πάνελ στα ούρα που αποτελείται από τμήματα των πρωτεϊνών Serine Protease Inhibitor

A1 (SERPINA1) και αλβουμίνη, τουλάχιστον 10 εβδομάδες πριν την εμφάνιση προεκλαμψίας¹⁰⁵. Οι Martin-Lorenzo et al. περιέγραψαν τον προβλεπτικό ρόλο της Haptoglobin (Hb) και Haptoglobin Related Protein (HPR), γλυκοπρωτεϊνών που τα αυξημένα επίπεδά τους έχουν συσχετιστεί με καταστάσεις οξειδωτικού στρες, για την ανταπόκριση στην προσθήκη σπιρονολακτόνης ως τέταρτης φαρμακευτικής ουσίας σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση¹⁰⁶. Πολλαπλές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στους μηχανισμούς αγγειοσυστολής, μεταβολισμού ασβεστίου, αθηρωμάτωσης, στους ορμονικούς άξονες RAAS καθώς και καλλικρεΐνης-κινίνης, έχουν προταθεί ως προγνωστικοί βιοδείκτες στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Τέλος, σε υπερτασικούς ασθενείς ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα Kininogen-1, προδρόμου μορίου της βραδυκινίνης¹⁰⁷.

Στον Πίνακα 1, συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά από τους κύριους βιοδείκτες που αναλύθηκαν προηγουμένως, καθώς και η χρησιμότητά τους στην κλινική πράξη. Έμφαση δίνεται στο νεο-εξελισσόμενο

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά βιοδεικτών στην αρτηριακή υπέρταση και ο προγνωστικός τους ρόλος στην κλινική πράξη.

	Αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση υπέρτασης	Πρόγνωση καρδιαγγειακού κινδύνου	Πρώιμη ανίχνευση HMOD	Απόκριση της ΑΠ ύστερα από θεραπεία	Χρησιμότητα στην κλινική πράξη	
Μη επεμβατικά μετρήσιμα	LVMi		✓	✓	✓	
	LAVI		✓	✓	✓	
	GLS		✓	✓	✓	
	Κριτήρια δυναμικών Sokolow-Lyon & Cornell		✓	✓	✓	
	PWV	✓			✓	
	ΚΑΠ		✓		✓	?
	FMD	✓	✓			
MSNA	✓			✓		
Κυκλοφορούντες σε βιολογικά υγρά	eGFR	✓	✓	✓	✓	
	ACR	✓	✓	✓	✓	
	Βιταμίνη D3	×				×
	CRP	✓	?			×
	Ουρικό οξύ	✓	✓			
	Ομοζυστεΐνη	×	×			×
	EMPs	?				
	Proteomics			?		

HMOD: Hypertension Mediated Organ Damage, LVMi: δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας, LAVI: δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, GLS: Global Longitudinal Strain, PWV: Pulse Wave Velocity, CBP: Central Blood Pressure, ΚΑΠ: Κεντρική Αρτηριακή Πίεση, FMD: Flow Mediated Dilation, MSNA: Muscle Sympathetic Nerve Activity, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ACR: Albumin to Creatinine ratio, CRP: C Reactive Protein, EMPs: Endothelial Microparticles

κομμάτι της πρωτεωμικής ανάλυσης, όπου πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα από μικρής κλίμακας μελέτες, υποδεικνύουν τις αλλαγές που δύναται να επιφέρουν στον τρόπο διαχείρισης των υπερτασικών ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα επίπεδα της ΑΠ, με τους περιορισμούς τους, παραμένουν ο κύριος βιοδείκτης στη διαχείριση της ΑΥ και την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και βλαβών σε όργανα-στόχους. Παρά τον σημαντικό όγκο ερευνών, κανένας από τους άλλους βιοδείκτες δεν έχει αποδειχθεί τόσο ισχυρός όσο τα επίπεδα της ΑΠ στην κλινική πράξη. Η συμπληρωματική χρήση άλλων βιοδεικτών μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη διαστρωμάτωση του κινδύνου, ωστόσο η χρησιμότητα στην κλινική πράξη των περισσότερων βιοδεικτών που περιγράφονται δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Στόχος για μελλοντική έρευνα παραμένει η αποσαφήνιση βιοδεικτών που συμβάλλουν στη διαχείριση της υπερτασικής νόσου και προσφέρουν δυνατότητα για εξατομίκευση της θεραπείας. Με μία πιο εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση μπορούμε να έχουμε αποτελεσματικότερη προσέγγιση του υπερτασικού ασθενούς και τη δημιουργία αποδοτικότερων συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Η πρωτεωμική ανάλυση φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας στην ΑΥ. Αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα προέκυψαν από πολλαπλές κλινικές μελέτες, ωστόσο είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός μεγαλύτερης κλίμακας κλινικών μελετών για την άμεση εφαρμογή των βιοδεικτών στην κλινική πράξη.

Με στόχο την εμβάθυνση της κατανόησής μας στην παθοφυσιολογία της ΑΥ και τη βελτιστοποίηση στη στοχευμένη θεραπεία της μέσω της ιατρικής ακριβείας, η Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, συμμετέχει σε κλινικές μελέτες πρωτεωμικής ανάλυσης, σε συνεργασία με την Ερευνητική Μονάδα Πρωτεωμικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΒΕΑΑ). Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν στην ανάδειξη βιοδεικτών, ικανών να προβλέψουν την απόκριση της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς ύστερα από θεραπεία με διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, καθώς και την απόκριση της ΑΠ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συμπαθητική απονεύρωση νεφρικών αρτηριών.

SUMMARY

S. Drogkaris, D. Polyzos, P. Iliakis, C. Fragkoulis, M. Stathouloupoulou, E. Siafi, M. Kouremeti, D. Konstantinidis, C. Tsioufi

Biomarkers in arterial hypertension: Debunking myths, exploring utility, and charting future perspectives

Arterial Hypertension 2026; 35: 75-89.

Arterial hypertension remains the main reversible factor associated with increased cardiovascular mortality and morbidity. Despite the plethora of available means towards reducing blood pressure levels, the rate of inadequate control remains alarmingly high. The multifactorial nature of arterial hypertension has contributed over time to the identification of biomarkers and parameters for its early diagnosis, identification of target organ damage, cardiovascular risk stratification and response to treatment monitoring. However, the number of biomarkers with recognized clinical value is very limited. Guidelines recommend the use of glomerular filtration rate, urinary microalbumin to creatinine ratio, left ventricular mass index, left atrium volume index, Sokolow-Lyon index and Cornell criteria. Biomarkers such as uric acid and CRP levels have very limited use in the management of hypertensive patients. At the same time, central blood pressure, pulse wave velocity and microneurography are mainly used in the context of clinical studies. Small-scale studies using proteomic analysis provide encouraging results, with the emergence of protein structures as potential biomarkers. The goal for future research remains the identification of biomarkers that contribute to the management of hypertension and contribute to the individualized treatment of hypertensive patients.

Key-words: arterial hypertension, antihypertensives, lactation, breastfeeding, pharmacokinetics

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290(2): 199-206. doi: 10.1001/jama.290.2.199.
- WHO. A global brief on hypertension. World Health Organization, 2013.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310(9): 959-68. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J*

- Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
5. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(10): 591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2016.101.
 6. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2018; 122(9): 1302-15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310782.
 7. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet Lond Engl* 1997; 350(9080): 757-64. doi: 10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
 8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
 9. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, et al. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *PLoS Med* 2004; 1(1): e27. doi: 10.1371/journal.pmed.0010027.
 10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6): 743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
 11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
 12. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart Br Card Soc* 2007; 93(2): 172-6. doi: 10.1136/hrt.2006.108167.
 13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336(7659): 1475-82. doi: 10.1136/bmj.39609.449676.25.
 14. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310-5. doi: 10.1161/hc0302.102575.
 15. Pattanaik S. Biomarkers in essential hypertension. In: Ahuja SS, Castillo B, eds. *Kidney Biomarkers: Clinical Aspects and Laboratory Determination*. San Diego: Academic Press, 2020. p. 247-88.
 16. Staplin N, Herrington WG, Murgia F, et al. Determining the Relationship Between Blood Pressure, Kidney Function, and Chronic Kidney Disease: Insights From Genetic Epidemiology. *Hypertension* 2022; 79(12): 2671-81. doi: 10.1161/hypertensionaha.122.19354.
 17. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1003-9. doi: 10.2215/CJN.06870909.
 18. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Umraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, İstanbul, Türkiye, Cepni AI, Ucak Basat S, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Umraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye, Pala E, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Umraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, İstanbul, Türkiye. Comparison of MDRD and CKD-EPI Formulas for Estimating Glomerular Filtration Rate in Elderly Pre-operative Patients. *J Acad Res Med*. Published online May 29, 2018: 9-14. doi: 10.5152/jarem.2017.1429.
 19. Zhang Y, Yu Y, Zhu J, et al. Association between estimated glomerular filtration rate and 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk among community residents in Shanghai, China. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2022; 32(4): 948-56. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.007.
 20. Guo Y, Cui L, Ye P, et al. Change of Kidney Function Is Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases: Results From the Kailuan Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(21): e010596. doi: 10.1161/JAHA.118.010596.
 21. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens JASH* 2011; 5(5): 378-84. doi: 10.1016/j.jash.2011.03.003.
 22. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
 23. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens* 2006; 19(9): 939-46. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.007.
 24. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Evaluation of risk for incident hypertension using glomerular filtration rate in the normotensive general population. *J Hypertens* 2012; 30(3): 505-12. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f6a1d.
 25. Forman JP, Fisher NDL, Schopick EL, Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol JASN* 2008; 19(10): 1983-8. doi: 10.1681/ASN.2008010038.
 26. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(6): e511. doi: 10.1097/MD.0000000000000511.
 27. Scheepers LEJM, Boonen A, Dagnelie PC, et al. Uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *J Hypertens* 2017; 35(10): 1968-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000001417.
 28. Schmitz B, Brand SM. Uric acid and essential hypertension: the endothelial connection. *J Hypertens* 2016; 34(11): 2138-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000001109.
 29. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta analysis. *Arthritis Care Res* 2011; 63(1): 102-10. doi: 10.1002/acr.20344.

30. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Remuzzi G, ed. *PLoS ONE* 2014; 9(12): e114259. doi: 10.1371/journal.pone.0114259.
31. Liu L, Gu Y, Li C, et al. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study. *J Hum Hypertens* 2017; 31(2): 116-20. doi: 10.1038/jhh.2016.48.
32. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension* 2018; 71(1): 78-86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
33. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2000; 36(6): 1072-8. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
34. Viazzi F, Garneri D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2014; 24(8): 921-7. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.018.
35. Lee JJ, Ahn J, Hwang J, et al. Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin Hypertens* 2015; 21: 14. doi: 10.1186/s40885-015-0022-9.
36. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8): 924-32. doi: 10.1001/jama.300.8.924.
37. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens* 2020; 33(7): 583-94. doi: 10.1093/ajh/hpaa044.
38. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(2): 186-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.051.
39. Jeong HY, Park KM, Lee MJ, et al. Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press E BP* 2017; 15(1): 1-11. doi: 10.5049/EBP.2017.15.1.1.
40. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens* 2011; 24(3): 253-62. doi: 10.1038/ajh.2010.199.
41. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
42. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108(24): 2993-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF.
43. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290(22): 2945-51. doi: 10.1001/jama.290.22.2945.
44. Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, et al. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10): 1869-74. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.050.
45. Davey Smith G, Lawlor DA, Harbord R, et al. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 1051-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000160351.95181.d0.
46. Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, et al. Plasma Inflammatory Markers and the Risk of Developing Hypertension in Men. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(9): e001802. doi: 10.1161/JAHA.115.001802.
47. Wang L, Manson JE, Gaziano JM, et al. Circulating inflammatory and endothelial markers and risk of hypertension in white and black postmenopausal women. *Clin Chem* 2011; 57(5): 729-36. doi: 10.1373/clinchem.2010.156794.
48. Li Q, Wang Q, Xu W, et al. C-Reactive Protein Causes Adult-Onset Obesity Through Chronic Inflammatory Mechanism. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 18. doi: 10.3389/fcell.2020.00018.
49. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men. *Am J Cardiol* 2015; 115(12): 1714-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.016.
50. Schaalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker. *Adv Nutr Bethesda Md* 2012; 3(6): 755-62. doi: 10.3945/an.112.002758.
51. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156(12): 1105-13. doi: 10.1093/aje/kwf157.
52. Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997; 96(6): 1745-9. doi: 10.1161/01.cir.96.6.1745.
53. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2003; 42(6): 1100-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000101690.58391.13.
54. Bowman TS, Gaziano JM, Stampfer MJ, Sesso HD. Homocysteine and risk of developing hypertension in men. *J Hum Hypertens* 2006; 20(8): 631-4. doi: 10.1038/sj.jhh.1002052.
55. Skeete J, DiPette DJ. Relationship between homocysteine and hypertension: New data add to the debate. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2017; 19(11): 1171-2. doi: 10.1111/jch.13073.
56. Meziani F, Tesse A, Andriantsitohaina R. Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases. *Pharmacol Rep PR* 2008; 60(1): 75-84.

57. Amabile N, Cheng S, Renard JM, et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2014; 35(42): 2972-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu153.
58. Zu L, Ren C, Pan B, et al. Endothelial microparticles after antihypertensive and lipid-lowering therapy inhibit the adhesion of monocytes to endothelial cells. *Int J Cardiol* 2016; 202: 756-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.035.
59. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2007; 49(3): 432-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000256956.61872.aa.
60. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2013; 61(3): 635-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566.
61. Linz P, Santoro D, Renz W, et al. Skin sodium measured with ²³Na MRI at 7.0 T. *NMR Biomed* 2015; 28(1): 54-62. doi: 10.1002/nbm.3224.
62. De Simone G, Izzo R, Chinali M, et al. Does Information on Systolic and Diastolic Function Improve Prediction of a Cardiovascular Event by Left Ventricular Hypertrophy in Arterial Hypertension? *Hypertension* 2010; 56(1): 99-104. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150128.
63. Devereux RB. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA* 2004; 292(19): 2350. doi: 10.1001/jama.292.19.2350.
64. Aro AL, Chugh SS. Clinical Diagnosis of Electrical Versus Anatomic Left Ventricular Hypertrophy: Prognostic and Therapeutic Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9(4): e003629. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003629.
65. Pedersen LR, Kristensen AMD, Petersen SS, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy diagnosed on electrocardiogram vs echocardiography. *J Clin Hypertens* 2020; 22(9): 1647-1658. doi: 10.1111/jch.13991.
66. Kim HM, Hwang IC, Choi HM, et al. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1082008. doi: 10.3389/fcvm.2022.1082008.
67. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left Atrial Size. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(12): 2357-63. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.048.
68. Lee SE, Youn JC, Lee HS, et al. Left atrial volume index is an independent predictor of hypertensive response to exercise in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2015; 38(2): 137-42. doi: 10.1038/hr.2014.146.
69. Tadic M, Sala C, Carugo S, et al. Myocardial strain in hypertension: a meta-analysis of two-dimensional speckle tracking echocardiographic studies. *J Hypertens* 2021; 39(10): 2103-12. doi: 10.1097/HJH.0000000000002898.
70. Boles U, Almontaser I, Brown A, et al. Ventricular Activation Time as a Marker for Diastolic Dysfunction in Early Hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23(7): 781-5. doi: 10.1038/ajh.2010.58.
71. Liu G, Tamura A, Torigoe K, et al. Abnormal P-wave terminal force in lead V1 is associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in prior myocardial infarction. *Heart Vessels* 2013; 28(6): 690-5. doi: 10.1007/s00380-012-0307-9.
72. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Sotoodehnia N, et al. Electrocardiographic Deep Terminal Negativity of the P Wave in V₁ and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(6): e001387. doi: 10.1161/JAHA.114.001387.
73. Dogan A, Mehmet O, Cem N, et al. Does Impaired Left Ventricular Relaxation Affect P Wave Dispersion in Patients with Hypertension? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(3): 189-93. doi: 10.1046/j.1542-474X.2003.08304.x.
74. Martinez-Rios E, Montesinos L, Alfaro-Ponce M, Pecchia L. A review of machine learning in hypertension detection and blood pressure estimation based on clinical and physiological data. *Biomed Signal Process Control* 2021; 68: 102813. doi: 10.1016/j.bspc.2021.102813.
75. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
76. Cecelja M, Chowienzyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012; 1(4): cvd.2012.012016. doi: 10.1258/cvd.2012.012016.
77. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(14): 1377-83. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.065.
78. Koivisto T, Lyytikäinen LP, Aatola H, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension* 2018; 71(3): 451-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10368.
79. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values." *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.
80. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open* 2019; 2(10): e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.
81. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2009; 54(2): 375-383. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379.
82. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35(26): 1719-1725. doi: 10.1093/eurheartj/ehv565.

83. O'Rourke MF, Adji A. Noninvasive studies of central aortic pressure. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(1): 8-20. doi: 10.1007/s11906-011-0236-5.
84. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, et al. Pulsatile but Not Steady Component of Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in Coronary Patients. *Hypertension* 2008; 51(4): 848-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101725.
85. Chuang SY, Chang HY, Cheng HM, et al. Prevalence of Hypertension Defined by Central Blood Pressure Measured Using a Type II Device in a Nationally Representative Cohort. *Am J Hypertens* 2018; 31(3): 346-54. doi: 10.1093/ajh/hpx178.
86. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Brachial Blood Pressure But Not Carotid Arterial Waveforms Predict Cardiovascular Events in Elderly Female Hypertensives. *Hypertension* 2006; 47(4): 785-90. doi: 10.1161/01.HYP.0000209340.33592.50.
87. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121(4): 505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
88. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17(2): 118-23. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
89. Bulas J, Potočárová M, Murín J, et al. Central Systolic Hypertension in Patients with Well-Controlled Hypertension. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 8158974. doi: 10.1155/2017/8158974.
90. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74(3): 247-53. doi: 10.1136/hrt.74.3.247.
91. Patel S, Celermajer DS. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. *Pharmacol Rep PR* 2006; 58 Suppl: 3-7.
92. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 616-23. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.042.
93. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120(6): 502-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864801.
94. White DW, Shoemaker JK, Raven PB. Methods and considerations for the analysis and standardization of assessing muscle sympathetic nerve activity in humans. *Auton Neurosci Basic Clin* 2015; 193: 12-21. doi: 10.1016/j.autneu.2015.08.004.
95. Grassi G, Pisano A, Bolignano D, et al. Sympathetic Nerve Traffic Activation in Essential Hypertension and Its Correlates: Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2018; 72(2): 483-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11038.
96. Seravalle G, Dimitriadis K, Dell'Oro R, Grassi G. How to assess sympathetic nervous system activity in clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8(3): 182-8. doi: 10.2174/1574884711308030003.
97. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2013; 61(2): 457-64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.
98. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2017; 35(5): 1100-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000001262.
99. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104(4): 545-56. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00241-0.
100. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6): 937-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303647.
101. Dodoo SN, Benjamin IJ. Genomic Approaches to Hypertension. *Cardiol Clin* 2017; 35(2): 185-196. doi: 10.1016/j.ccl.2016.12.001.
102. Delles C, Carrick E, Graham D, Nicklin SA. Utilizing proteomics to understand and define hypertension: where are we and where do we go? *Expert Rev Proteomics* 2018; 15(7): 581-92. doi: 10.1080/14789450.2018.1493927.
103. Lindsey ML, Mayr M, Gomes AV, et al. Transformative Impact of Proteomics on Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(9): 852-72. doi: 10.1161/CIR.0000000000000226.
104. Aslam B, Basit M, Nisar MA, Khurshid M, Rasool MH. Proteomics: Technologies and Their Applications. *J Chromatogr Sci* 2017; 55(2): 182-96. doi: 10.1093/chromsci/bmw167.
105. Buhimschi IA, Zhao G, Funai EF, et al. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 551.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.006.
106. Martin-Lorenzo M, Martinez PJ, Baldan-Martin M, et al. Urine Haptoglobin and Haptoglobin-Related Protein Predict Response to Spironolactone in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2019; 73(4): 794-802. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.12242.
107. Πολύζος και συν. Αρτηριακή υπέρταση και ιατρική της ακριβείας – ο ρόλος της πρωτεωμικής ανάλυσης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2022, 31(1): 40-50.



*Συσχέτιση της 24ωρης καταγραφής των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης με την επαγομένη από υπέρταση βλάβη οργάνων: Η μελέτη SAFAR

Φ. Καραχάλιας^{1#}

N. Κακαλέτσος^{2#}

E. Αθανασοπούλου¹

Π. Κανατάς¹

Χ. Δαμούλαρη¹

Χ. Βεργαδής³

T. Weber⁴

A.A. Αργύρης¹

A. Πρωτογέρου¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ανακλώμενα κύματα πίεσης (ΑΚΠ), που δημιουργούνται λόγω διαβάθμισης της αγγειακής εμπέδησης και διαμέτρου κατά μήκος του αγγειακού δικτύου αποτελούν βασικό στοιχείο της καρδιαγγειακής φυσιολογίας¹. Η ανάλυση της μορφής του σφυγμικού κύματος επιτρέπει τη μη επεμβατική εκτίμησή τους μέσω δεικτών όπως ο δείκτης επαύξησης (ΑΙχ). Έχει δειχθεί ότι οι δείκτες αυτοί σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και ότι επηρεάζονται από φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ανεξάρτητα από τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ).

Παρά την αυξανόμενη κλινική σημασία τους, ο ακριβής ρόλος των ΑΚΠ στην παθοφυσιολογία της μακρο- και μικροκυκλοφορίας παραμένει ασαφής. Πρόσφατα δεδομένα από δύο συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν συσχέτιση των αυξημένων ΑΚΠ με μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας (LVM)², ενώ αντίθετα οι ενδείξεις για την επίδρασή τους στη μικροαγγειακή βλάβη (εγκέφαλος, νεφροί) είναι περιορισμένες³.

Η ανάπτυξη τεχνολογίας και μεθοδολογίας με

ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα που επιτρέπουν την 24ωρη εκτίμηση κεντρικών αιμοδυναμικών δεικτών από τη βραχιόνιο αρτηρία, έχει καταστήσει δυνατή τη μέτρηση των ΑΚΠ σε πραγματικές συνθήκες. Καθώς η 24ωρη κεντρική ΑΠ φαίνεται πιο αξιόπιστη από τη στατική μέτρηση στο ιατρείο για την αντίχνευση βλάβης οργάνων-στόχων, η αξιολόγηση των 24ωρων ΑΚΠ ίσως προσφέρει πιο ακριβή εικόνα της αγγειακής επιβάρυνσης. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο οι 24ωροι δείκτες ΑΚΠ σχετίζονται με τη βλάβη οργάνων, σε σύγκριση με τις στατικές μετρήσεις ιατρείου (τόσο με την τονομετρική όσο και με την ταλαντωσιμετρική μέθοδο) σε ένα καλά χαρακτηρισμένο δείγμα υπερτασικών. Για τον λόγο αυτό αναλύσαμε τη συσχέτιση των 24ωρων ΑΚΠ με την υπερτροφία αριστερής κοιλίας (LVH).

ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα δεδομένα προέρχονται από την προοπτική μελέτη παρατήρησης «SAFAR»⁴. Στη μελέτη εντάχθηκαν διαδοχικοί ενήλικες με επιβεβαιωμένη ή πιθανή αρτηριακή υπέρταση, οι οποίοι παραπέμφθηκαν

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

ίση συμβολή

¹ Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική & Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, ΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

² Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

³ Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

⁴ Καρδιολογική Κλινική, Klinikum Wels-Grieskirchen, Βελς, Αυστρία

✉ **Αλληλογραφία: Φώτιος Καραχάλιας, MD, MSc, PhD(c)** • Μικράς Ασίας 75 (κτήριο 16, 3ος όροφος, γραφείο 8) • ΤΚ 11527, Αθήνα • Τηλ./Φαξ: +30 210 746 2566 • E-mail: fotiskarachalias@gmail.com

στο ιατρείο μας την περίοδο 2010-2024 για εκτίμηση του καρδιαγγειακού τους κινδύνου. Αποκλείστηκαν άτομα <18 ετών, ασθενείς χωρίς φλεβοκομβικό ρυθμό, με δευτεροπαθή υπέρταση ή μη υπερτασικής αιτιολογίας LVH, καθώς και όσοι είχαν πρόσφατη αλλαγή αγωγής. Κατεγράφησαν δημογραφικά στοιχεία, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή. Η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία ορίστηκαν βάσει διεθνών κριτηρίων.

Μετρήθηκαν αρχικά οι πιέσεις στο ιατρείο σε ύπτια θέση και στη συνέχεια κατεγράφησαν οι κεντρικές κυματομορφές από την κερκιδική αρτηρία, με τη συσκευή SphygmoCor. Έτσι προέκυψαν οι δείκτες ΑΚΠ μη-επεμβατικά με την τονομετρική μέθοδο. Έπειτα έγινε 24ωρη ταυτόχρονη καταγραφή της βραχιόνιας και κεντρικής ΑΠ με τη συσκευή Mobil-O-Graph⁵. Μέσω της μεθόδου ανάλυσης του σφυγμικού κύματος προέκυψαν από τη συσκευή αυτή μη επεμβατικά οι δείκτες ΑΚΠ τόσο στατικά στο ιατρείο (1^η μέτρηση του 24ώρου στο ιατρείο) όσο και στο 24ωρο. Οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, υπολογίστηκε η LVM και ο αντίστοιχος δείκτης (LVMi). Η LVH ορίστηκε ως LVMi > 95 g/m² στις γυναίκες και > 115 g/m² στους άνδρες.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, διορθωμένη για συγχυτικούς παράγοντες, προκειμένου να εκτιμηθεί η συσχέτιση των δεικτών ΑΚΠ με την LVH.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 705 συμμετέχοντες (57,2% άνδρες, διάμεση ηλικία 54 έτη), εκ των οποίων το 50,7% ήταν υπερτασικοί. Δημογραφικά, κλινικά και αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων καθώς και τα δεδομένα από τις συσκευές SphygmoCor και Mobil-O-Graph παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις (Πίνακας 3), η πλειονότητα των δεικτών ΑΚΠ, τόσο με την τονομετρική όσο και με την ταλαντωσιμετρική μέθοδο, συσχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία LVH με εξαίρεση τις πρώτες μετρήσεις στο ιατρείο από τη συσκευή Mobil-O-Graph, οι οποίες δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Ο κερκιδικός ΑΙx εμφάνισε ισχυρότερη συσχέτιση σε σχέση με τον αορτικό ΑΙx, ενώ το 24ωρο οπίσθια ανακλώμενο κύμα πίεσης (Pb) ήταν ο πιο ισχυρός δείκτης μεταξύ των περιπατητικών παραμέτρων. Οι συσχετίσεις παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά από

πολυπαραγοντική προσαρμογή. Στα Μοντέλα 1 (προσαρμογή για ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος) και 2 (επιπλέον προσαρμογή για υπέρταση, διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα), οι σχέσεις διατηρήθηκαν, αν και με μικρότερα μεγέθη επίδρασης (Πίνακας 2, Εικόνα 1). Σημειωτέον ότι μόνο το 24ωρο Pb διατήρησε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την LVH μεταξύ των περιπατητικών παραμέτρων στα πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα (Πίνακας 2, Εικόνα 1). Αναλύσεις ευαισθησίας με τα Μοντέλα 3 (Μοντέλο 1 + μέση ΑΠ) και 4 (Μοντέλο 3 + αντιυπερτασική αγωγή) επιβεβαίωσαν τη σταθερότητα των ευρημάτων (Πίνακας 3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη παρέχει νέα και κλινικά σημαντικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη διαγνωστική και προγνωστική αξία της 24ωρης παρακολούθησης των δεικτών ΑΚΠ, και ιδιαίτερα του Pb, ως μιας εύχρηστης και ανεξάρτητης από τον χειριστή μεθόδου για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη στοχευμένη, εξατομικευμένη αξιολόγηση πρόωμης βλάβης οργάνων-στόχων σε άτομα με χαμηλό έως μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρ' όλα αυτά, απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες με μακροχρόνια καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία, ώστε να τεκμηριωθεί η κλινική αξία των 24ωρων ΑΚΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; 54(2): 375-83. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379.
2. Yofoglu LK, Karachalias F, Georgakis MK, et al. Association of Pressure Wave Reflections With Left Ventricular Mass: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2023; 80(3): e29-e42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19980.
3. Karachalias F, Yofoglu LK, Kakaletsis N, et al. Association of Augmentation Index With Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2025; 38(9): 686-96. doi: 10.1093/ajh/hpaf054.
4. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens* 2014; 32(9): 1805-14. doi: 10.1097/HJH.000000000000263.
5. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol* 2013; 169(1): 57-61. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.079.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

	N	Συνολικός πληθυσμός (n = 705)
Δημογραφικά δεδομένα		
Ηλικία (έτη)	705	54,0 (45,6-61,8)
Άρρεν φύλο (%)	663	379 (57,2%)
ΔΜΣ (kg/m ²)	695	27,8 (24,4-31,3)
Λόγος μέσης-ισχίων	672	0,91 (0,84-0,98)
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)	701	5 (0-24)
Κάπνισμα ποτέ/πρώην/νυν (%)	663	269/207/187 (40,6%/31,2%/28,2%)
Κλινικά δεδομένα		
Αρτηριακή υπέρταση (%)	663	336 (50,7%)
Δυσλιπιδαιμία (%)	663	210 (31,7%)
Σακχαρώδης διαβήτης	663	
Τύπου 1/ Τύπου 2 (%)		6 (0,9%)/35 (5,3%)
Καρδιαγγειακή νόσος (%)	663	34 (5,1%)
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (%)	660	97 (14,7%)
Εργαστηριακά δεδομένα		
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	629	95,0 (88,0-103,0)
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	640	203,0 (179,0-231,0)
LDL (mg/dL)	621	127,0 (102,0-153,0)
HDL (mg/dL)	623	51,0 (43,7-62,0)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	627	109,0 (80,0-146,0)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	585	96,4 (82,0-105,1)
Φαρμακευτική αγωγή		
Αντιπερτασική θεραπεία (%)	663	300 (45,2%)
ΑΥΑ-II (%)		182 (27,5%)
ΑΜΕΑ (%)		49 (7,4%)
Β-αποκλειστές (%)		99 (14,9%)
Διουρητικά (%)		101 (15,2%)
ΑΔΑ (%)		108 (16,3%)
Χρήση στατινών (%)	663	159 (24,0%)
Αντιδιαβητική αγωγή (%)	663	42 (6,3%)
Υπερηχογράφημα καρδιάς		
LVMi (g/m ²)	350	76,0 (65,0-92,0)
LVH	350	39 (11,1%)
Κλάσμα εξώθησης (%)	351	68 (62-73)
Δεδομένα SphygmoCor		
Κερκιδικός AIx (%)		12,5 (7,5-17,5)
Κερκιδικός AIx75 (%)		9,5 (6,0-13,5)
Αορτικός AIx (%)		31,5 (22,0-39,0)
Αορτικός AIx75 (%)		26,5 (18,0-33,0)
Αορτική ΣΑΠ (mmHg)		122,0 (111,5-131,5)
Αορτική ΔΑΠ (mmHg)		81 (74,3-88,0)
Αορτική ΜΑΠ (mmHg)		99,0 (92,0-106,8)
Καρδιακή συχνότητα (bpm)		63,5 (58,5-69,5)
Δεδομένα Mobil-O-Graph		
24-hour AIx (%)	705	27,0 (20,4-33,4)
24-hour AIx75 (%)		24,8 (19,4-31,3)
24-hour RM (%)		65,9 (62,6-68,8)
24-hour Pb (mmHg)		19,2 (16,3-22,8)
24-hour ΣΑΠ (mmHg)		126,8 (119,5-134,6)
24-hour ΔΑΠ (mmHg)		81,0 (75,0-87,2)
24-hour ΜΑΠ (mmHg)		101,9 (96,0-109,0)
24-hour καρδιακή συχνότητα (bpm)		71,9 (66,3-77,2)
1st AIx (%)		23,0 (12,0-33,0)

Πίνακας 1. Συνέχεια

	N	Συνολικός πληθυσμός (n = 705)
Δεδομένα Mobil-O-Graph	705	
1st AIx75 (%)		24,0 (12,5-32,0)
1st RM (%)		62,0 (54,0-68,0)
1st Pb (mmHg)		15,8 (11,5-21,8)
1st ΣΑΠ (mmHg)		140,0 (127,0-150,0)
1st ΔΑΠ (mmHg)		93,0 (85,0-102,0)
1st ΜΑΠ (mmHg)		114,0 (106,0-123,0)
1st καρδιακή συχνότητα (bpm)		73,0 (65,0-81,0)

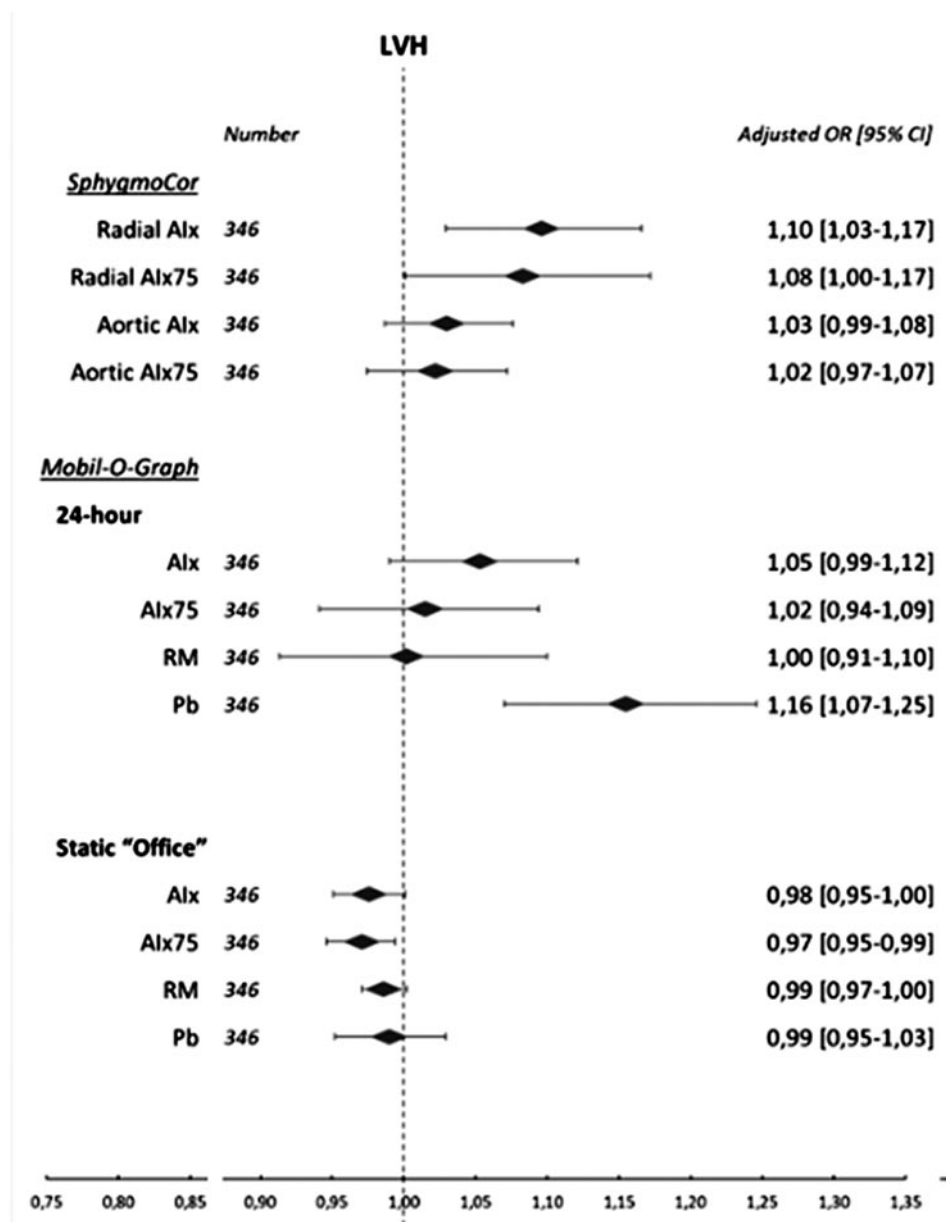
*Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά.

ΑΔΑ: Ανταγωνιστές Διαύλων Αοβεστίου, ΑΜΕΑ: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, ΑΥΑ-II: Αναστολείς Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΑΙx: δείκτης επαύξησης, ΑΙx75: δείκτης επαύξησης προσαρμοσμένος για 75bpm, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειρωματικής διήθησης, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, Mobil-O-Graph 1st: μεμονωμένες τιμές ανακλώμενων κυμάτων πίεσης που προέκυψαν με ταλαντοσιμετρική καταγραφή από τη συσκευή Mobil-O-Graph και ελήφθησαν στην αρχή της 24ωρης παρακολούθησης, Mobil-O-Graph 24-hour: μέσες τιμές 24ώρου που κατεγράφησαν με τη συσκευή Mobil-O-Graph, Pb: οπίσθια ανακλώμενο κύμα πίεσης, RM: δείκτης ανάκλασης, SphygmoCor: καταγραφές που ελήφθησαν με τονομετρία απλάνωσης χρησιμοποιώντας τη συσκευή SphygmoCor.

Πίνακας 2. Συσχέτιση ΑΚΠ με LVH.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
	aOR (95% CI)	p	aOR (95% CI)	p
SphygmoCor				
Κερκιδικός ΑΙx	1,10 (1,04-1,16)	0,001	1,10 (1,03-1,17)	0,004
Κερκιδικός ΑΙx75	1,10 (1,02-1,18)	0,016	1,08 (1,00-1,17)	0,046
Αορτικός ΑΙx	1,03 (0,99-1,07)	0,166	1,03 (0,99-1,08)	0,174
Αορτικός ΑΙx75	1,02 (0,98-1,07)	0,312	1,02 (0,97-1,07)	0,374
24-hour Mobil-O-Graph				
24-hour ΑΙx	1,06 (0,99-1,13)	0,070	1,05 (0,99-1,12)	0,100
24-hour ΑΙx75	1,01 (0,93-1,09)	0,863	1,02 (0,94-1,09)	0,701
24-hour RM	1,00 (0,92-1,10)	0,944	1,00 (0,91-1,10)	0,965
24-hour Pb	1,17 (1,09-1,26)	<0,001	1,16 (1,07-1,25)	<0,001
Στατική μέτρηση στο ιατρείο με το Mobil-O-Graph				
1st ΑΙx	0,98 (0,95-1,00)	0,070	0,98 (0,95-1,00)	0,065
1st ΑΙx75	0,97 (0,95-0,99)	0,024	0,97 (0,95-0,99)	0,028
1st RM	0,99 (0,97-1,00)	0,046	0,99 (0,97-1,00)	0,091
1st Pb	0,99 (0,95-1,03)	0,613	0,99 (0,95-1,03)	0,612

Πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, Μοντέλο 1: προσαρμογή για ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος, Μοντέλο 2: προσαρμογή για τις μεταβλητές του Μοντέλου 1 συν υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα (πακέτα-έτη), ΑΚΠ: Ανακλώμενα Κύματα Πίεσης, ΑΙx: δείκτης επαύξησης, ΑΙx75: δείκτης επαύξησης προσαρμοσμένος για 75bpm, aOR: προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοτήτων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, Mobil-O-Graph 1st: μεμονωμένες τιμές ανακλώμενων κυμάτων πίεσης που προέκυψαν με ταλαντοσιμετρική καταγραφή από τη συσκευή Mobil-O-Graph και ελήφθησαν στην αρχή της 24ωρης παρακολούθησης, Mobil-O-Graph 24-hour: μέσες τιμές 24ώρου που κατεγράφησαν με τη συσκευή Mobil-O-Graph, Pb: οπίσθια ανακλώμενο κύμα πίεσης, RM: δείκτης ανάκλασης, SphygmoCor: καταγραφές που ελήφθησαν με τονομετρία απλάνωσης χρησιμοποιώντας τη συσκευή SphygmoCor.



Εικόνα 1. Διαγράμματα δάσους των λόγων πιθανοτήτων για τη συσχέτιση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης με την υπερτροφία αριστερής κοιλίας (LVH), προσαρμογές για ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα (πακέτα-έτη), Alx: δείκτης επαύξησης, Alx75: δείκτης επαύξησης προσαρμοσμένος για 75bpm, Pb: οπίσθια ανακλώμενο κύμα πίεσης, RM: δείκτης ανάκλασης, Mobil-O-Graph 24-hour: μέσες τιμές 24ώρου που κατεγράφησαν με τη συσκευή Mobil-O-Graph, Mobil-O-Graph static "office": μεμονωμένες τιμές ανακλώμενων κυμάτων πίεσης που προέκυψαν με ταλαντωσιμετρική καταγραφή από τη συσκευή Mobil-O-Graph και ελήφθησαν στην αρχή της 24ωρης παρακολούθησης, SphygmoCor: καταγραφές που ελήφθησαν μέσω τονομετρίας απλάνωσης με τη συσκευή SphygmoCor.

Πίνακας 3. Ανάλυση ευαισθησίας της συσχέτισης των ΑΚΠ με την LVH.

	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Μοντέλο 3		Μοντέλο 4	
	OR (95% CI)	p	aOR (95% CI)	p	aOR (95% CI)	p
SphygmoCor						
Κερκιδικός ΑΙx	1,13 (1,08-1,19)	<0,001	1,09 (1,02-1,16)	0,008	1,08 (1,01-1,15)	0,017
Κερκιδικός ΑΙx75	1,14 (1,08-1,20)	<0,001	1,08 (0,98-1,18)	0,115	1,07 (0,97-1,17)	0,159
αορτικός ΑΙx	1,06 (1,02-1,10)	<0,001	1,03 (0,98-1,07)	0,224	1,02 (0,98-1,07)	0,278
αορτικός ΑΙx75	1,05 (1,02-1,09)	0,002	1,01 (0,97-1,06)	0,575	1,01 (0,97-1,06)	0,591
24-hour Mobil-O-Graph						
24-hour ΑΙx	1,10 (1,05-1,14)	<0,001	1,04 (0,98-1,11)	0,193	1,04 (0,97-1,11)	0,294
24-hour ΑΙx75	1,06 (1,02-1,11)	0,009	0,97 (0,89-1,05)	0,388	0,97 (0,89-1,05)	0,440
24-hour RM	1,09 (1,01-1,18)	0,027	1,01 (0,92-1,12)	0,786	1,02 (0,92-1,12)	0,766
24-hour Pb	1,21 (1,13-1,29)	<0,001	1,15 (1,07-1,24)	<0,001	1,15 (1,06-1,24)	<0,001
Στατική μέτρηση στο ιατρείο με το Mobil-O-Graph						
1 st ΑΙx	1,00 (0,98-1,02)	0,987	0,98 (0,95-1,00)	0,055	0,98 (0,95-1,00)	0,052
1 st ΑΙx75	0,99 (0,97-1,01)	0,414	0,97 (0,94-0,99)	0,015	0,97 (0,95-0,99)	0,021
1 st RM	0,99 (0,98-1,00)	0,168	0,99 (0,97-1,00)	0,048	0,99 (0,97-1,00)	0,057
1 st Pb	1,03 (0,99-1,07)	0,186	0,99 (0,95-1,03)	0,513	0,99 (0,95-1,03)	0,489

Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, Μοντέλο 3: προσαρμογή για τις μεταβλητές του μοντέλου 1 συν μέση αρτηριακή πίεση, Μοντέλο 4: προσαρμογή για τις μεταβλητές του Μοντέλου 3 συν αντιυπερτασική αγωγή. ΑΚΠ: ανακλώμενα κύματα πίεσης, ΑΙx: δείκτης επαύξησης, ΑΙx75: δείκτης επαύξησης προσαρμοσμένος για 75bpm, aOR: προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοτήτων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, Mobil-O-Graph 1st: μεμονωμένες τιμές ανακλώμενων κυμάτων πίεσης που προέκυψαν με ταλαντωσιμετρική καταγραφή από τη συσκευή Mobil-O-Graph και ελήφθησαν στην αρχή της 24ωρης παρακολούθησης, Mobil-O-Graph 24-hour: μέσες τιμές 24ώρου που κατεγράφησαν με τη συσκευή Mobil-O-Graph, Pb: οπίσθια ανακλώμενο κύμα πίεσης, RM: δείκτης ανάγλασης, SphygmoCor: καταγραφές που ελήφθησαν με τονομετρία απλάνωσης χρησιμοποιώντας τη συσκευή SphygmoCor.



Επιπολασμός φαινοτύπων υπέρτασης σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

B. Θυμής^{1,2}
K. Κυριακούλης^{3,4}
A. Μέντη^{3,4}
A. Θεοδοσιάδη³
P. Καλαϊτζίδης¹

Π. Γεωργιανός⁵
M.I. Κάσδαγλη²
A. Κόλλιας³
B. Μπενέτου²
Γ. Στεργίου³

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που επηρεάζει ολοένα και περισσότερους ασθενείς παγκοσμίως¹. Ανάμεσα στους πολυάριθμους σχετικούς παράγοντες κινδύνου, περίοπτη θέση καταλαμβάνει η υπέρταση². Η ευρεία χρήση μεθόδων μέτρησης της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου έχει καταδείξει τη σημαντικότητα διαφόρων φαινοτύπων της υπέρτασης σε αυτή την ομάδα ασθενών, συγκεκριμένα της συγκαλυμμένης υπέρτασης (ΣΥ), της υπέρτασης λευκής μπλούζας (ΥΛΜ), της μη νυχτερινής πτώσης της πίεσης (ΜΝΠΠ) και της νυχτερινής υπέρτασης (ΝΥ), χωρίς η συχνότητά τους να έχει απολύτως διασαφηνιστεί³. Με βάση τα παραπάνω, διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με σκοπό τον υπολογισμό του επιπολασμού αυτών των φαινοτύπων σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με XNN (XNN-ND)

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Embase προς εύ-

ρεση μελετών που αναφέρουν δεδομένα επιπολασμού ΥΛΜ, ΣΥ ή/και ΜΝΠΠ σε δείγματα ασθενών XNN-ND, από την έναρξη καταγραφής κάθε βάσης μέχρι και τις 27 Νοεμβρίου 2024. Η πρωταρχική ανάλυση είχε ως στόχο τον προσδιορισμό του επιπολασμού ΣΥ, ΥΛΜ και ΜΝΠΠ. Η δευτερογενής ανάλυση είχε ως στόχο τον υπολογισμό του επιπολασμού ΝΥ από όσες μελέτες παρείχαν σχετικά δεδομένα. Κάθε επιμέρους μετα-ανάλυση διενεργήθηκε με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ πραγματοποιήθηκαν μελέτες ευαισθησίας και μετα-παλινδρόμησης με σκοπό τη διερεύνηση ετερογένειας. Συγκεκριμένα, οι μελέτες διαχωρίστηκαν με βάση τον αριθμό συμμετεχόντων (<500 και >500) και τον τρόπο μέτρησης πίεσης εκτός ιατρείου (24ωρη καταγραφή, μετρήσεις κατ'οίκον) ενώ στις δοκιμασίες μετα-παλινδρόμησης συμπεριλήφθηκαν παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, η νεφρική λειτουργία (όπως αντικατοπτρίζεται μέσω του ρυθμού σπειραματικής διήθησης) και η ύπαρξη πρωτεϊνουρίας. Ο έλεγχος για την αξιολόγηση σφάλματος των μελετών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μιας

¹ Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδόκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

² Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

³ Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

⁴ Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

⁵ Β' Νεφρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Θυμής Βασίλειος, Ειδικευόμενος Ιατρός Νεφρολογίας • ΓΝ Νίκαιας-Πειραιά • Παπαφλέσσα 3, Νίκαια • ΤΚ 18454, Πειραιάς • Τηλ./Φαξ: +30 6948397753 • E-mail: vthimis@gmail.com

τροποποιημένης έκδοσης του Johanna Briggs Institute checklist for prevalence studies.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 668 μελέτες που ελέγχθηκαν, 67 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, με συνολικά 41.516 ασθενείς. Μετα-ανάλυση 33 μελετών στις οποίες υπήρχαν δεδομένα για ΥΛΜ (n = 26.539, μέση ηλικία 61 έτη, άρρενες 58%, 77% υπό αντιυπερτασική αγωγή) ανέδειξε επιπολασμό ΥΛΜ 10% [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (95% ΔΕ): 7,13%] με σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 98,2\%$). Επιπρόσθετα, μετα-ανάλυση 32 μελετών που περιείχαν δεδομένα ΣΥ (n = 26.322, παρόμοια βασικά χαρακτηριστικά με τις μελέτες της ανάλυσης ΥΛΜ) ανέδειξε επιπολασμό ΣΥ 21% (95% ΔΕ: 17,26% – $I^2 = 98,2\%$). Επιπλέον, μετα-ανάλυση 48 μελετών με στοιχεία συχνότητας ΜΝΙΠ (n = 22.553, μέση ηλικία 59 έτη, άρρενες 59%, 76% υπό αντιυπερτασική αγωγή) ανέδειξε επιπολασμό ΜΝΙΠ 66% (95% ΔΕ: 62,70% – $I^2 = 96,7\%$). Τέλος, ανάλυση 14 μελετών που συμπεριλάμβαναν δεδομένα ΝΥ (n = 15.701, μέση ηλικία 61 έτη, 59% άρρενες, 76% υπό αντιυπερτασική αγωγή) ανέδειξε επιπολασμό ΝΥ 58% (95% ΔΕ: 47,68% – $I^2 = 99,2\%$). Το φύλο, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η πρωτεϊνουρία δεν συσχετίστηκαν με τον επιπολασμό ΣΥ και ΥΛΜ σε δοκιμασίες μετα-παλινδρόμησης, ενώ η ηλικία σχετίστηκε θετικά με τον επιπολασμό ΥΛΜ και υπήρξε μια τάση αρνητικής συσχέτισης με τον επιπολασμό ΣΥ. Οι μελέτες ευαισθησίας δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό ΥΛΜ και ΣΥ ανάμεσα στις μελέτες που βασίστηκαν σε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και σε αυτές που βασίστηκαν σε μετρήσεις πίεσης στο σπίτι. Αντίστοιχα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετών με >500 και <500 συμμετέχοντες. Το επίπεδο σφάλματος της πλειοψηφίας των μελετών αξιολογήθηκε ως χαμηλό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κύρια ευρήματα της παρούσας μετα-ανάλυσης αποτελούν ο αυξημένος επιπολασμός ΣΥ, ΜΝΙΠ και ΝΥ και ο μικρότερος επιπολασμός ΥΛΜ σε ασθενείς με ΧΝΝ-ΝΔ. Οι παραπάνω συχνότητες διαφέρουν σε σχέση με στοιχεία προερχόμενα από τον

γενικό πληθυσμό που χαρακτηρίζονται από μικρότερη συχνότητα ΣΥ και ΜΝΙΠ και μεγαλύτερη συχνότητα ΥΛΜ^{4,5}. Η παθοφυσιολογία πίσω από την αυξημένη συχνότητα ΣΥ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, αλλά φαίνεται να συνδέεται με την ύπαρξη ΝΥ ως αποτέλεσμα διαταραχών του συμπαθητικού συστήματος και της διαχείρισης του νατρίου από τους νεφρούς³.

Βασικό πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί η συμπερίληψη μεγάλου αριθμού ασθενών που ανήκουν σε όλο το φάσμα της ΧΝΝ-ΝΔ. Αρνητικό σημείο αποτελεί η σημαντική ετερογένεια των μελετών, που μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες, με πιο καιρίο την ποικιλία μεθόδων και συσκευών μέτρησης καθώς και ορισμών της υπέρτασης ανάμεσα στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης υπογραμμίζουν τη σημασία της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου για την καλύτερη διαχείριση των ασθενών με ΧΝΝ-ΝΔ. Η χρήση αποκλειστικά μετρήσεων εντός ιατρείου μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες κλινικές αποφάσεις, ιδίως σε περιπτώσεις μη εντοπισμένης ΣΥ. Μελλοντικές μελέτες προτείνεται να σχεδιαστούν με σκοπό τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αντιυπερτασικής αγωγής, όταν αυτή καθοδηγείται με μετρήσεις εκτός ιατρείου. Επίσης, περαιτέρω διερεύνησης χρήζει η αποτελεσματικότητα της θεραπείας που στοχεύει στη ΝΥ και τη ΜΝΙΠ, δύο φαινοτύπους που ανευρίσκονται συχνά στην παραπάνω υποομάδα ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225): 709-33.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022; 12(1): 7-11.
3. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. *Circ Res* 2023; 132(8): 1050-63.
4. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39(7): 1293-302.
5. Mojon A, Ayala DE, Piñeiro L, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013; 30(1-2): 145-58.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2026

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (Webinars)

36η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
28/03/2026, 09/05/2026, 19/09/2026, 10/10/2026, 21/11/2026, 19/12/2026

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 29-31 Οκτωβρίου 2026, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

22ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 17-19 Απριλίου 2026, Ξενοδοχείο Domotel Xenia Volos, Βόλος
23ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 25-26 Σεπτεμβρίου 2026, Πνευματικό Κέντρο «Στυλιανός Ρέστης», Κέα

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

10ο σχολείο Υπέρτασης 2026, 2-5 Απριλίου 2026, 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