

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

MAY - AUGUST 2022

Volume 31 | Number 2

Διακεκριμένοι
επιστήμονες

83 George L. Bakris

Επίκαιρα άρθρα

85 Reassessment of blood pressure goals: Should a single value or range be the goal?
V.D. Salvador, G.L. Bakris90 Ο ρόλος της μελατονίνης στη χρόνια νεφρική νόσο και στους σχετιζόμενους
παράγοντες κινδύνουΠ. Θεοφίλης, Α. Βορδώνη, Π. Παπαποστόλου, Α. Καμπουρέλλη, Ν. Βόλης,
Ε. Ξανθοπούλου, Κ. Καπετανάκου, Π. Μαρινάκη, Ρ. Καλαϊτζίδης

Ανασκοπήσεις

97 Νυκτερινή αρτηριακή πίεση και ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων
σε παιδιά και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1Α.Γ. Θεοδοσιάδη, Α. Κόλλης, Ι. Μπουντζώνα, Έ. Βακάκη, Κ. Κυριακούλης,
Α. Βαζαίου, Γ.Σ. Στεργίου105 Ο ρόλος των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2/SGLT2
στην αρτηριακή υπέρταση και στην καρδιακή ανεπάρκεια

Χ. Γράσσο, Κ. Λιόδη, Α. Πιτταράς

111 Πλειοτροπικοί μηχανισμοί δράσης των αναστολέων SGLT2
στην αθηροσκλήρυνση και στη χρόνια νεφρική νόσοΠ. Θεοφίλης, Α. Βορδώνη, Π. Παπαποστόλου, Α. Καμπουρέλλη, Ν. Βόλης,
Ε. Ξανθοπούλου, Γ. Βλαχοπάνος, Μ. Κουκουλάκη, Π. Μαρινάκη, Ρ. ΚαλαϊτζίδηςΠρωτότυπες
εργασίες122 Blood pressure target attainment according to the recent cardiovascular
prevention guidelines issued by the European Society of CardiologyF. Barkas, A.-D. Koutsogianni, P. Adamidis, G. Anastasiou,
E. Liberopoulos, G. Liamis126 Μελέτη της φυσικής ανοσίας και των ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων
σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείςΑ. Λαζαρίδης, Α. Χρυσανθοπούλου, Ε. Γαβριηλάκη, Ε.-Ε. Κοραβού, Ν. Κολέτσος,
Π. Σκένδρος, Ε. ΓκαλιαγκούσηΕνδιαφέρουσα
περίπτωση129 Ασθενής με σύνδρομο ορθοστατικής υπότασης και υπέρτασης κατακλίσεως
Σ. Κασσωτάκης, Μ. Μαρκέτου

Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
ΠΛ. ΝΑΥΑΡΙΝΟΥ 3, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - 546 22

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

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

Ιδιοκτήτης – Εκδότης
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 111, Αθήνα – 115 27
Τηλ.: (210) 64 69 358, Fax: (210) 64 00 767

**Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
Περίοδος 2020-2022**

Πρόεδρος : Θ. Μακρής
Αντιπρόεδρος : Μ. Δούμας
Γεν. Γραμματέας : Δ. Παπαδόπουλος
Ειδ. Γραμματέας : Β. Κατσή
Ταμίας : Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Α. Κόλλιας
: Ε. Μανιός
: Μ. Ποικιλίδου
: Β. Ράπτης

Προηγούμενος
Πρόεδρος : Π. Ζεμπεκάκης

Γραφεία Περιοδικού

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

Επιτροπή Σύνταξης

Πρόεδρος : Θ. Μακρής
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καθαϊτζίδης
Υπεύθυνοι Σύνταξης : Δ. Παπαδόπουλος
: Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Α. Πρωτογέρου
: Ι. Ζαρίφης
: Μ. Ποικιλίδου

Σύμβουλος Σύνταξης

Π. Ζεμπεκάκης

Επίτιμοι Πρόεδροι

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

Επιμελήτρια Σύνταξης (Φιλόλογος)

Ε. Χαρίση
28ης Οκτωβρίου 107, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 6993 431608

Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα

Λ.Α. Μιχάλης, University Studio Press
Αρμενοπούλου 32, Θεσσαλονίκη – 546 35
Σόλωνος 94, Αθήνα – 106 80
Τηλ.: (2310) 209 637 & 209 837, Fax: (2310) 216 647

Αλληλογραφία για υποβολή εργασιών

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

Υπεύθυνος Διαφήμισης

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

Συνδρομή

Δωρεάν για 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 ενοτήτων κ.ά.).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

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

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

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

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

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

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

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

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

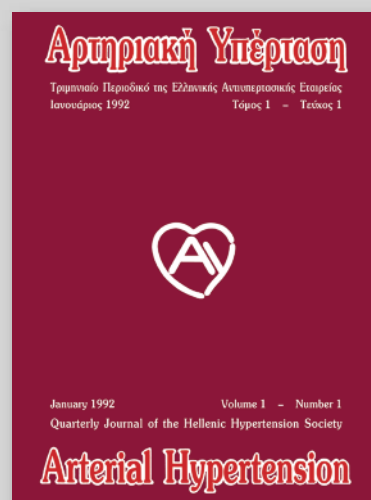
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης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

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

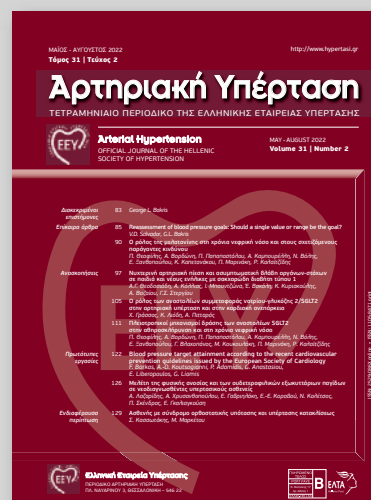
Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2022





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 31 • Τεύχος 2

Περιεχόμενα

Διακεκριμένοι επιστήμονες	83	George L. Bakris
Επίκαιρα άρθρα	85	Reassessment of blood pressure goals: Should a single value or range be the goal? V.D. Salvador, G.L. Bakris
	90	Ο ρόλος της μελατονίνης στη χρόνια νεφρική νόσο και στους σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου Π. Θεοφίλης, Α. Βορδώνη, Π. Παπαποστόλου, Α. Καμπουρέλλη, Ν. Βόλης, Ε. Ξανθοπούλου, Κ. Καπετανάκου, Π. Μαρινάκη, Ρ. Καλαϊτζίδης
Ανασκοπήσεις	97	Νυχτερινή αρτηριακή πίεση και ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων σε παιδιά και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 Α.Γ. Θεοδοσιάδη, Α. Κόλλιας, Ι. Μπουντζώνα, Έ. Βακάλη, Κ. Κυριακούλης, Α. Βαζαίου, Γ.Σ. Στεργίου
	105	Ο ρόλος των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2/SGLT2 στην αρτηριακή υπέρταση και στην καρδιακή ανεπάρκεια Χ. Γράσσο, Κ. Λιόδη, Α. Πιτταράς
	111	Πληιτροπικοί μηχανισμοί δράσης των αναστολέων SGLT2 στην αθηροσκλήρυνση και στη χρόνια νεφρική νόσο Π. Θεοφίλης, Α. Βορδώνη, Π. Παπαποστόλου, Α. Καμπουρέλλη, Ν. Βόλης, Ε. Ξανθοπούλου, Γ. Βλαχοπάνος, Μ. Κουκουλάκη, Π. Μαρινάκη, Ρ. Καλαϊτζίδης
Πρωτότυπες εργασίες	122	Blood pressure target attainment according to the recent cardiovascular prevention guidelines issued by the European Society of Cardiology F. Barkas, A.-D. Koutsogianni, P. Adamidis, G. Anastasiou, E. Liberopoulos, G. Liamis
	126	Μελέτη της φυσικής ανοσίας και των ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς Α. Λαζαρίδης, Α. Χρυσανθοπούλου, Ε. Γαβριηλάκη, Ε.-Ε. Κοραβού, Ν. Κολέτσος, Π. Σκένδρος, Ε. Γκαλιαγκούση
Ενδιαφέρουσα περίπτωση	129	Ασθενής με σύνδρομο ορθοστατικής υπότασης και υπέρτασης κατακλίσεως Σ. Κασσωτάκης, Μ. Μαρκέτου



Arterial Hypertension

Volume 31 • Number 2

Contents

<i>Distinguished scientists</i>	83	<i>G.L. Bakris</i>
<i>Hot topics</i>	85	Reassessment of blood pressure goals: Should a single value or range be the goal? <i>V.D. Salvador, G.L. Bakris</i>
	90	The role of melatonin in chronic kidney disease and the related risk factors <i>P. Theofilis, A. Bordoni, P. Papapostolou A. Kampourelli, N. Volis, E. Xanthopoulou, K. Kapetanakou, P. Marinaki, R. Kalaitzidis</i>
<i>Practice reviews</i>	97	Nocturnal blood pressure and asymptomatic target organ damage in children and young adults with type 1 diabetes <i>A.G. Theodosiadi, A. Kollias, I. Bountzona, E. Vakali, K. Kyriakoulis, A. Vazaiou, G.S. Stergiou</i>
	105	The role of SGLT2 inhibitors in hypertension and heart failure <i>C. Grassos, K. Liodi, A. Pittaras</i>
	111	Pleiotropic mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in atherosclerosis and chronic kidney disease <i>P. Theofilis, A. Vordoni, P. Papapostolou A. Kampourelli, N. Volis, E. Xanthopoulou, G. Vlachopoulos, M. Koukoulaki, P. Marinaki, R. Kalaitzidis</i>
<i>Original articles</i>	122	Blood pressure target attainment according to the recent cardiovascular prevention guidelines issued by the European Society of Cardiology <i>F. Barkas, A.-D. Koutsogianni, P. Adamidis, G. Anastasiou, E. Liberopoulos, G. Liamis</i>
	126	Newly diagnosed hypertensive patients <i>A. Lazaridis, A. Chrysanthopoulou, E. Gavriilaki, E.-E. Koravou, N. Koletsos, P. Skendros, E. Gkaliagkousi</i>
<i>Case studies</i>	129	A difficult case of a patient with orthostatic hypotension and supine hypertension <i>S. Kassotakis, M. Marketou</i>



George L. Bakris

MD, F.A.H.A., F.A.S.N.

Dr. Bakris is a Nephrologist / Certified Hypertension Specialist trained at the Mayo Clinic and the University of Chicago Medicine. He is a Professor of Medicine and Director of the Am. Heart Assoc. Comprehensive Hypertension Center at the University of Chicago Medicine. He has published over 900 peer-reviewed articles and book chapters in the areas of diabetic kidney disease, hypertension, and nephropathy progression. He is the Editor or Co-Editor of 23 books in the areas of Diabetic Kidney Disease Progression and Hypertension. Additionally, he is the Co-Editor of the 3rd and new 4 edition of Hypertension: A Companion to Braunwald's: The Heart. He has served on the Cardiorenal Advisory Board of the FDA and consultant to CMS. He chaired the first National Kidney Foundation Consensus report on blood pressure and its impact on kidney disease progression. He has also served on many national guideline committees, including The Joint National Committee JNC 7 executive committee

and writing group, the American Diabetes Association (ADA) Clinical Practice Guideline Committee, and the National Kidney Foundation (K-DOQI), Blood Pressure and Diabetes Guideline committees. He chaired the ADA Blood Pressure Consensus Report (2016) and served on the ACC/AHA writing committee on the Resistant Hypertension Consensus report (2016-2017). Dr. Bakris is the past president of the American College of Clinical Pharmacology (2000) and the American Society of Hypertension (ASH) (2010-2012). He is the recipient of the Irvine Page – Alva Bradley Lifetime Achievement Award-Am Heart Assoc. BP Council (2019) and National Kidney Foundation of Illinois Lifetime Service Award (2020). He serves on more than 15 editorial boards and is the current Editor-in-Chief of Am J Nephrology, Editor-in-Chief- UpToDate, Nephrology section, Hypertension Section Editor UpToDate, and Assoc. Editor of Diabetes Care and Am. Heart J. Plus.

Reassessment of blood pressure goals: Should a single value or range be the goal?

**Vincent D. Salvador, MD and
George L. Bakris, MD,
Department of Medicine, AHA Comprehensive
Hypertension Center
Section of Endocrinology, Diabetes, and
Metabolism
University of Chicago Medicine, Chicago, IL USA**

ABSTRACT

Previous hypertension guidelines recommended a single blood pressure (BP) goal or value as a treatment target. For years, there has been contentious debate on the ideal BP threshold, and this continues to be a moving target. The lack of a recommended lower limit of efficacy and safety may offset the intended incremental cardiovascular risk reduction proposed by some due to treatment-related adverse events and discontinuation, especially in older and frail people. Evidence from randomized controlled trials, post hoc analyses, and meta-analyses have brought to light that a specific target range of BP appears more pragmatic and clinically relevant than reliance on a single BP threshold value. A risk-based blood pressure target range should maximize incremental benefits in the appropriate patient population while avoiding over- and under-treatment. This evidence-based approach can maximize the time-in-target BP control rate, which has significant prognostic importance. BP treatment should be focused on time in the target range contingent on age, comorbidities including vascular stiffness, and level of cardiovascular risk rather than a single target value. This should be the future of guideline goals and analytical assessments.

 **Key-words:** Hypertension, guidelines, targets, outcomes, variability

The approach to hypertension management has been refined through the years and is still evolving, albeit slower. Blood pressure (BP) guidelines from their inception have focused on a single cut-off value to be the goal for diagnosis and treatment. Over the past 40 years, the BP target goal has been reduced from less than 140/90 mmHg to less than 130/80 mmHg.¹ All previous cardiovascular and renal outcomes studies support this revision based on reduced cardiovascular event rates and slowing kidney disease progression.² Two notable exceptions are the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial and the

Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)^{3,4}. Both these trials proposit a BP of <120/80 mmHg. However, this needs to be taken into context of the trial cohorts and how BP was measured and thus, can't be compared to other trials using different BP measurement methodology⁵ but even then, the overall average BP for the intensively treated group was above 120 mmHg over most of the study duration. Thus, static values as goals, regardless of the methodology used, do not reflect dynamic lifestyle changes that occur daily in people. Moreover, they do not consider physiological changes with aging, progressive stiffness of arteries over

✉ **Correspondence:** George Bakris, MD, Professor of Medicine University of Chicago Medicine • 5841 S Maryland Ave. MC 1027 Chicago, IL 60637 • Tel: 773-702-7936 • Fax: 773-834-0486 • Mail: gbakris@uchicago.edu

time, and the presence of concomitant diseases.

The importance of vascular stiffness is also not accounted for when assessing BP goals and the validity of measurements, especially in those with pulse pressures over 70 who are generally older. It is well known that increased vascular stiffness is associated with isolated systolic hypertension, increased BP variability, and a greater likelihood of masked hypertension field^{6,7}. These factors contribute to increased cardiovascular morbidity and mortality that a single BP measurement cannot accurately assess. Moreover, these are individuals where lowering BP to <120 mmHg is impossible due to reduced cognitive functioning, dizziness, and somnolence⁸. These factors are better characterized by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).⁹ However, what cannot be practically evaluated on a day-to-day basis is the time-in-target range (TTR).

Recent studies have examined TTR and indicate that those with a higher percentage of time within the BP range have reduced all-cause mortality and lower cardiovascular events^{10,11}. However, TTR relies on a specific BP range rather than a single threshold value. One primary reason for the absence of a BP range to describe a goal is that there are no outcome trials that delineate a range and validate the cardiovascular outcomes. However, based on available data, it can be argued that BP ranges around the central value within one standard deviation are consistent with lower event rates than a single value.

We highlight the similarities and differences between the American and European hypertension guidelines and review the evidence to support using a BP range within one standard deviation of the mean rather than a single threshold goal for better assessment of cardiovascular and kidney disease outcomes.

The American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) and European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (ESC/ESH) guidelines share a common ground in tangible ways¹². The importance of a standardized BP measurement technique and the utility of home BP monitoring and ABPM are emphasized across the guidelines. The recommendation for using beta-blockers specifically for those with compelling indications such as angina, post-myocardial infarction, heart failure, and atrial fibrillation is consistent with the guidelines. Lifestyle modification remains emphasized by various professional societies involved in the guideline development as the base of all BP-

lowering therapy.¹² The similarities between the guidelines focus on a compelling body of evidence supporting such recommendations based on the strength of scientific studies. Nonetheless, there are discordant points between the policies where the respective expert panels interpreted the same data differently.

The significant differences between the guidelines are far from trivial to ignore. The areas of contention on the threshold for diagnosis and treatment have far-reaching repercussions in achieving hypertension control and its potential complications. The ACC/AHA defines the diagnosis of hypertension at a lower threshold value of 130/80 mmHg compared to 140/90 mmHg in the ESC/ESH. Meanwhile, the recommended initial treatment strategy involving a single-pill combination is strongly recommended by the ESC/ESH but with the provisional condition by ACC/AHA only for those with 20/10 mmHg above goal. Therapeutic BP target is more nuanced, i.e., considering patients' age and comorbidities, in the ESC/ESH guidelines compared to a "one-size-fits-all" BP target in the ACC/AHA.^{1,13} When the guidelines don't meet eye-to-eye, the divergence in the recommendations raises questions on what could have been the underlying justification for such differences.

One distinguishing feature of the ESC/ESH guidelines is the tailored BP target goal based on an individual's cardiovascular risk. Some specific BP ranges have been suggested depending on accompanying cardiovascular risk factors.¹³ The underlying concept is that the risk for cardiovascular events is cumulative from the various predisposing factors at play. For instance, patients with high-normal BP, defined by ESC/ESH guidelines as 130/85 to 139/89 mmHg, are recommended to have pharmacologic treatment initiated only if their cardiovascular risk is very high such as those with established coronary artery disease (CAD).¹³ This recommendation is supported by meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs) that demonstrated risk reduction in stroke in those treated with BP-lowering medications for those with normal and high-normal BP (120-139/80-89 mmHg) accompanied with very high cardiovascular risk only. There were no reduced cardiovascular events in patients with low or moderate cardiovascular risk.¹⁴ Thus, the total cardiovascular risk matters in treatment decisions as the absolute risk reduction is more significant for those at higher baseline risk.¹⁵

A rigid BP target for hypertension treatment ig-

nores that cardiovascular risk runs a spectrum based on the individual's predisposing conditions. The therapeutic benefit and risk have to be balanced by achieving an "optimal" BP target range that provides more significant risk reduction while minimizing treatment intolerance.¹² One has to be cognizant of identifying the sweet spot for reducing the risk of cardiovascular events in individuals who are also at high risk of adverse events from too aggressive BP lowering. As previously demonstrated in a meta-analysis, reduction in systolic BP (SBP) below 130 mmHg was associated with more significant treatment discontinuation but a minor absolute risk reduction of cardiovascular events.¹⁶

Aside from the burden of adverse effects in an attempt to achieve a lower target BP threshold, another critical consideration in proposing a target BP range is avoiding wide BP variability. Though BP variability as a therapeutic target remains an open question that warrants clinical outcome studies, emerging evidence has suggested that wide BP variability beyond one standard deviation of a mean between 130 and 140 mmHg could contribute to stroke, cardiovascular mortality, and worsening renal function.¹⁷⁻¹⁹ It has been hypothesized that wide BP variability facilitates oscillatory shear stress in the endothelium, leading to atherosclerosis and loss of glomerular autoregulation.²⁰

The concept of "the lower, the better" has reinforced the practice of focusing on a single threshold BP target. This oversimplification ignores the phenomenon of BP variability over time. A single BP threshold does not reflect the actual BP load over time which could be better tracked by monitoring the therapeutic BP range. Rather than adhering to a fixed threshold value, a more prudent and clinically relevant approach targets an optimal therapeutic range between 120 and <140 mmHg. In a multiethnic retrospective study by Gomadam and colleagues, this concept was illustrated where the presence of diabetes changed the CV and renal disease progression risk.

Contrary to previous studies, the benefit of very low BPs, i.e., less than 120 mmHg systolic, was detrimental concerning CV risk in those with diabetes but not those without diabetes.²¹ This is corroborated by a longitudinal study using an extensive database of about 700,000 US Veterans with almost 15 million BP readings during 12 years of follow-up. The lowest risk of all-cause mortality was evident in those with SBP maintained within the 120 to <140 mmHg range.¹¹

Identifying a target BP range appears to be a more judicious approach in hypertension treatment from an efficacy and safety standpoint. A one-size-fits-all approach to a single BP target goal may inadvertently contribute to the J-curve phenomenon where increased cardiovascular mortality occurs above and below a specific BP range.²² Thus, it is critical to focus on absolute risk reduction rather than a population approach of relative risk and balance the magnitude of absolute benefits expected for a given cardiovascular risk status and the potential burden of side effects that usually result in treatment termination. As demonstrated in a meta-analysis that quantified the benefits and risks of BP lowering, there was a significant trend in progressively increasing risk of treatment-associated adverse effects when there was lower achieved SBP.¹⁶ This situation supports identifying a well-defined BP range rather than targeting a single BP cut-off value.

After years of adhering to a traditional single BP cut-off value for diagnosis, the quest for an optimal BP target range remains elusive. Nonetheless, the ESC/ESH guidelines are making some giant leaps forward in shifting the treatment paradigm for hypertension in the right direction. While the ACC/AHA has a universal BP threshold, i.e., <130/80 mmHg, irrespective of age and comorbidities, the ESC/ESH provides specific BP ranges contingent on the demographic and clinical conditions of the patient. For instance, among patients older than 65 years or with CKD (defined as eGFR <60 mL/min/1.73 m²), the recommended target BP goal lies between 130 to <140 / 70 to 79 mmHg.¹³ Aiming for a lower BP threshold for very old patients poses significant risks of adverse treatment events that could lead to treatment discontinuation, especially for the frail population excluded from clinical trials. While this has been achieved in individuals over the age of 75, they were generally healthy with good vascular compliance for their age.²³

Focusing on the older age group with poor vascular compliance, we have excellent data that support this point. Older individuals with a wide pulse pressure of >70 mmHg in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) who could not tolerate BP reduction to <140 mmHg systolic had a significant risk reduction in CV events if their BP level could be brought below 160 mmHg systolic.⁸ Conversely, very old individuals (mean age 82 years) with pulse pressures <70 mmHg in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) showed propor-

tional cardiovascular benefits of reducing SBP to target levels in the 140-150 mmHg range.²⁴ As a caveat, close BP monitoring for this subgroup of patients is highly recommended.

Incorporating the latest evidence to date, the recently published iteration of the 2021 ESC guidelines on cardiovascular prevention is long-awaited progress. It recommends a stepwise approach of initially lowering BP <140/90 mmHg for all groups with an eventual goal of attaining a lower optimal target BP range, if tolerated, based on the patient's age and presence of diabetes, CKD, CAD, and stroke/TIA. For hypertensive patients (18-69 years), the ultimate target SBP range is 120-130 mmHg in the presence of diabetes, CAD, and stroke, and 130 to less than 140 mmHg if with CKD. Among older individuals (>= 70 years), the target BP range has been proposed at 130 to less than 140 mmHg for all clinical scenarios if tolerated.²⁵

The older paradigm of reducing cardiovascular events by lowering BP to an absolute cut-off value has begun to shift into a risk-based target BP range that considers the patient's context. Regardless of the severity of hypertension, lowering BP to a specific threshold range confers clinical benefits.²⁶ A review of the totality of evidence based on a trial-level meta-analysis demonstrates a similar proportional reduction in the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality across various high-risk patient subgroups with underlying comorbidities, irrespective of baseline BP. The commensurate benefits of BP reduction have remained consistent with baseline SBP <130 mmHg, arguing in favor of target SBP <130 mmHg.²⁷ However, there was a lack of net benefit for renal outcomes when SBP is lowered to <130 mmHg as described in a previous meta-analysis.^{27,28}

Clinicians have debated the critical question of how far to go in lowering BP. In clinical practice, the cost of reducing cardiovascular events aggressively has to be weighed carefully with the potential risks of adverse events that could lead to treatment discontinuation. The optimal threshold range for BP treatment should be based on age, cardiovascular risk, other concomitant medical conditions, tolerability, and, very importantly, how BP is measured. Current practice guidelines are evolving towards a more personalized treatment paradigm. The conventional threshold for BP treatment has been ripe for a change for a long time.

REFERENCES

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138: e426-e83.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
3. Cushman WC, Evans GW et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
4. Wright JT, Jr., Williamson JD et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
5. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC et al. Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension* 2018; 71: 848-57.
6. Tatasciore A, Di Nicola M, Tommasi R et al. From short-term blood pressure variability to atherosclerosis: Relative roles of vascular stiffness and endothelial dysfunction. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22: 1218-27.
7. Nakano H, Shiina K, Takahashi T et al. Mediation of Arterial Stiffness for Hyperuricemia-Related Decline of Cardiac Systolic Function in Healthy Men. *Circ Rep* 2021; 3: 227-33.
8. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
9. Omboni S, Arystan A, Benczur B. Ambulatory monitoring of central arterial pressure, wave reflections, and arterial stiffness in patients at cardiovascular risk. *J Hum Hypertens* 2022; 36: 352-63.
10. Fatani N, Dixon DL, Van Tassel BW, et al. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1290-9.
11. Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R. Time in Therapeutic Range, as a Determinant of All-Cause Mortality in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.
12. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3018-26.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 2150-60.
15. Collaboration TBPLTT. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014; 384: 591-8.

16. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 1451-63.
17. Sood MM, Akbari A, Manuel DG et al. Longitudinal Blood Pressure in Late-Stage Chronic Kidney Disease and the Risk of End-Stage Kidney Disease or Mortality (Best Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Study). *Hypertension* 2017; 70: 1210-8.
18. Clark D, 3rd, Nicholls SJ, St John J et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 437-43.
19. Wang J, Shi X, Ma C et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35: 10-7.
20. Loutzenhiser R, Griffin KA, Bidani AK. Systolic blood pressure as the trigger for the renal myogenic response: protective or autoregulatory? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 41-9.
21. Gomadam P, Shah A, Qureshi W et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease mortality in persons with or without diabetes mellitus. *J Hypertens* 2018; 36: 85-92.
22. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012; 59: 14-21.
23. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2673-82.
24. 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: 1887-98.
25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337.
26. Ott C, Schmieder RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney Int* 2022; 101: 36-46.
27. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67.
28. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435-43.

Ο ρόλος της μελατονίνης στη χρόνια νεφρική νόσο και στους σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου

**Π. Θεοφίλης
Π. Παπαποστόλου
Ν. Βόλης
Κ. Καπετανάκου
Ρ. Καλαϊτζίδης**

**Α. Βορδώνη
Α. Καμπουρέλλη
Ε. Ξανθοπούλου
Π. Μαρινάκη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξανόμενη συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), ως συνέπεια του υψηλού επιπολασμού της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), δικαιολογεί την ανάγκη ανάπτυξης πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Η μελατονίνη, η κύρια κιρκαδική ορμόνη, που παράγεται από την επίφυση, διαθέτει αρκετούς πλειοτροπικούς μηχανισμούς δράσης που μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις, καθώς οι υποδοχείς της βρίσκονται σε διάφορα όργανα ή/και συστήματα οργάνων. Επιπρόσθετα, η μελατονίνη αντιπροσωπεύει μια ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση για την ίδια τη ΧΝΝ και τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτήν. Σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζουμε τα πιο πρόσφατα πειραματικά και κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μελατονίνης στη βελτίωση της παθοφυσιολογίας της ΧΝΝ ακολουθούμενα και από την επίδρασή της ως θεραπευτικής παρέμβασης στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και του ΣΔ 2 σε ασθενείς με ΧΝΝ.

 **Key-words:** χρόνια νεφρική νόσος, μελατονίνη, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί μια οντότητα με αυξανόμενο επιπολασμό και χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα¹. Η επίπτωση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου επίσης αναμένεται να αυξηθεί². Αυτές οι επιδημιολογικές τάσεις της ΧΝΝ καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων με στόχο την πρόληψη ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ, μέσω του ελέγχου των μειζόνων παραγόντων κινδύνου, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ₂) και της αρτηριακής υπέρτασης. Σε αυτή την κατεύθυνση κινούνται νέες θεραπείες όπως οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 και οι 2^{ης} γενιάς ανταγωνιστές της αλδοστερόνης όπως η φινερενόνη³.

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται κυρίως στην επίφυση αλλά και στην πλειοψηφία των ιστών. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η μελατονίνη επηρεάζει αρκετούς παράγοντες κινδύνου αλλά και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην επιδείνωση της νεφρικής νόσου. Σε αυτή την ανασκόπηση εστιάζουμε στον ρόλο που διαδραματίζει η μελατονίνη σε αυτές τις παθολογικές καταστάσεις και στη θεραπεία τους.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

Η μελατονίνη είναι μια αμφίφυλη ινδολαμίνη που προέρχεται από τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης. Είναι η πιο αντιπροσωπευτική ορμόνη που λειτουργεί με τους ρυθμούς του ήλιου. Η έκκρισή της ξεκινάει φυσιολογικά νωρίς το βράδυ μετά τη δύση του

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

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» • Mail: rigaska@gmail.com

ήλιου. Η παραγωγή της στο επίπεδο της επίφυσης βασίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα. Τα εγγενή φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες στον υπερχιασματικό πυρήνα που συγχρονίζεται απόλυτα με τον κύκλο φωτός/σκοταδιού και οδηγεί στη σύνθεση της μελατονίνης μέσω μετατροπής της τρυπτοφάνης^{4,5}. Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η νορεπινεφρίνη μέσω της δράσης της στους $\alpha 1\beta$ και $\beta 1$ αδρενεργικούς υποδοχείς, αυξάνοντας το κυκλικό AMP (cyclic adenosine monophosphate) και το ενδοκυττάριο ασβέστιο⁶.

Η έκκριση της μελατονίνης στο αίμα και στο εγκεφαλονοτιαίο υγρό οδηγεί στη διάχυτη βιοδιαθεσιμότητα της στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στους περιφερικούς ιστούς. Παρά το γεγονός πως η επίφυση αποτελεί το κύριο μέρος σύνθεσης της μελατονίνης, ένζυμα που συσχετίζονται με αυτή τη διαδικασία έχουν εντοπιστεί σε διάφορους ιστούς και είδη κυττάρων, υποδεικνύοντας την ύπαρξη εξωεπιφυσιακής σύνθεσης μελατονίνης.

Η φυσιολογία και παθοφυσιολογία της μελατονίνης είναι περίπλοκη και δεν έχει πλήρως κατανοηθεί.

Περίσσεια μελατονίνης παρατηρείται στα μιτοχόνδρια και δικαιολογεί τις αντιοξειδωτικές ιδιότητές της, οι οποίες εκλύονται μέσω της αλληλεπίδρασης του δακτυλίου ινδόλης με τις δραστικές ρίζες οξυγόνου και αζώτου και παράγουν αντιοξειδωτικούς μεταβολίτες⁷.

Οι έμμεσες αντιοξειδωτικές δράσεις εξαρτώνται από τη δράση της στους υποδοχείς 1 και 2 της μελατονίνης οι οποίοι είναι ειδικοί υψηλής συγγένειας συζευγμένοι με την πρωτεΐνη G υποδοχείς και βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και σε πολλά συστήματα οργάνων. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί στην παραγωγή αντιοξειδωτικών ουσιών όπως το υπεροξειδίο της δισμουτάσης, την καταλάση και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Η μελατονίνη προάγει αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω της ενεργοποίησης του Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2) και της αναστολής των μονοπατιών του NF- κ B (nuclear factor-kappaB) και του φλεγμονοσώματος NLRP3 [(nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor-3)]^{8,9}. Αυτές οι επιπρόσθετες ιδιότητες της μελατονίνης βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία¹⁰, η οποία επηρεάζεται από φλεγμονώδη ερεθίσματα¹¹. Όπως φάνηκε πρόσφατα, η γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να καταπολεμηθεί από τη μελα-

τονίνη μέσω του ελέγχου της δραστηριότητας των τελομερών¹².

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η χρησιμοποίηση της μελατονίνης ως θεραπευτικού εργαλείου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, με τη συμμετοχή αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών¹³. Πέραν αυτών, η αλληλεπίδραση της μελατονίνης με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η καταστολή του συμπαθητικού και η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελούν επιπρόσθετους μηχανισμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης¹⁴⁻¹⁷.

Αρκετές μελέτες ανέδειξαν τη δράση της μελατονίνης στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νυχτερινής υπέρτασης, που ως γνωστό συσχετίζεται με μια πιο δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση¹⁸. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη ΧΝΝ όπου δεν παρατηρείται πτώση της πίεσης κατά τις νυχτερινές ώρες (non-dipping) σε μεγάλο ποσοστό ασθενών¹⁹⁻²¹. Η νυχτερινή έκκριση της μελατονίνης στα ούρα είναι επηρεασμένη σε non-dippers ασθενείς (σε ασθενείς που δεν κατακρημνίζουν την πίεση το βράδυ) και συσχετίζεται αντίστροφα με την αύξηση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης, υποδεικνύοντας τον ρόλο της στον κιρκάδιο ρυθμό και κατ'επέκταση στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης²²⁻²⁴.

Σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς θεραπεία, έχει δοκιμαστεί η χορήγηση της μελατονίνης τις βραδινές ώρες και οδήγησε, μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας, σε μείωση της νυχτερινής συστολικής και διαστολικής πίεσης κατά 4 mmHg και 6 mmHg αντίστοιχα²⁵. Η αποτελεσματικότητα της μελατονίνης στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας έχει επίσης μελετηθεί. Σε μια μελέτη των Rechciński και συνεργατών, παρατηρήθηκε πτώση της ημερήσιας και της βραδινής αρτηριακής πίεσης μετά από χορήγηση μελατονίνης 5 mg το βράδυ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και non-dipping υπέρταση²⁶. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε επίσης σημαντικά με τη χορήγηση μελατονίνης 5mg μετά από 2 μηνών θεραπεία, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο²⁷. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, η χορήγηση μελατονίνης σε ασθενείς με $\Sigma\Delta_2$ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου οδήγησε σε σημαντική πτώση της μέσης και της συστολικής αρτηριακής πίεσης με ή χωρίς στεφανιαία νόσο^{28,29}. Αυτές οι μελέτες μπορεί να έχουν σημαντικές κλινικές προεκτάσεις καθώς μια μείωση της αρ-

τηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας με τη μελατονίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μια αξιολογική προσέγγιση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση³⁰. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε είναι σταθερή παρά τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν, γεγονός που συσχετίζεται μάλλον με τη δυσλειτουργία της νευροδιαβίβασης στο επίπεδο της επίφυσης στο πλαίσιο της γήρανσης³¹. Επιβεβαιώνοντας έτσι τα γνωστά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αρτηριακή υπέρταση και η ΧΝΝ είναι καταστάσεις που σχετίζονται με πρόωγη γήρανση.

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ο ΣΔ₂ αποτελεί τον βασικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ και προϋποθέτει άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση. Παρά τις νέες εντυπωσιακές θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν σήμερα ο γλυκαιμικός έλεγχος απέχει από το να είναι επαρκής³². Η μελατονίνη, μέσω της δράσης της στους υποδοχείς MT1 και MT2 στα β-κύτταρα του παγκρέατος, αποτρέπει την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα καθώς μειώνει το κυκλικό AMP και το κυκλικό GMP, βελτιώνοντας την ανάρρωση και την επιβίωση των κυττάρων³³. Δημιουργεί έτσι μια κατάσταση αναγκαία για την ινσουλινοευσθησία κατά τη διάρκεια της ημέρας³⁴. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η μειωμένη έκκριση μελατονίνης αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και επιδείνωσης του ΣΔ₂^{35,36}. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί πως το χρονοδιάγραμμα των γευμάτων παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης, όπως στην περίπτωση των εργαζόμενων τις νυχτερινές ώρες (αυξημένη συγκέντρωση μελατονίνης) ή σε χρήστες μελατονίνης που λαμβάνουν το γεύμα τους κατά τις ώρες της αυξημένης βιοδιαθεσιμότητας της μελατονίνης. Η συγκεκριμένη υπόθεση επιβεβαιώθηκε και από μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 845 Ισπανούς που κατανάλωναν γεύματα αργά τη νύχτα³⁷. Διενεργήθηκε δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης 4 ώρες ή 1 ώρα πριν τον νυχτερινό ύπνο, προσομοιάζοντας ένα πρώιμο ή καθυστερημένο γεύμα, αντίστοιχα. Η μελατονίνη ορού ήταν σημαντικά αυξημένη στη δεύτερη ομάδα, όπου παρατηρήθηκε αυξημένη γλυκόζη και μειωμένη δραστηριότητα ινσουλίνης. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, φαίνεται ότι η αποφυγή καθυστερημένων νυχτερινών γευμάτων θα μπορούσε να βελτιώσει την ινσουλινοευσθησία και το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών. Πα-

ρόμοιες συστάσεις θα μπορούσαν να γίνουν και για τα πολύ πρωινά γεύματα, καθώς και αυτές οι ώρες αποτελούν μια ακόμα κατάσταση αυξημένης συγκέντρωσης μελατονίνης³⁸.

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

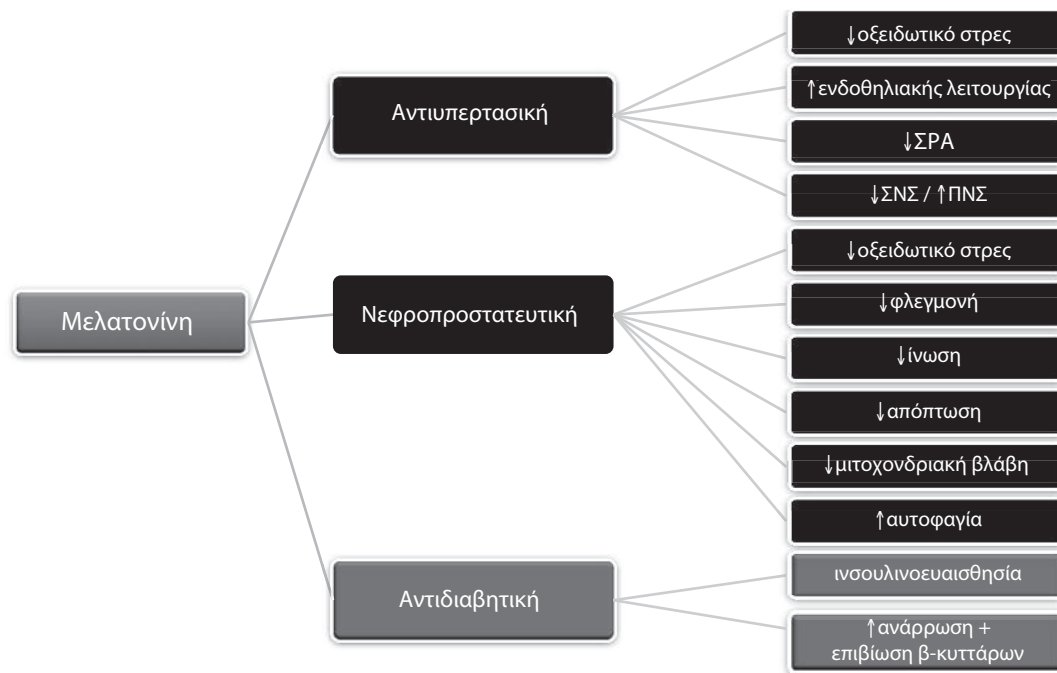
Οι πλειοτροπικές ιδιότητες της μελατονίνης επεκτείνονται και στη λειτουργία των νεφρών, πέρα από τους παράγοντες κινδύνου για την επιδείνωση της ΧΝΝ. Πληθώρα προκλινικών μελετών διενεργήθηκε σε μοντέλα νεφρικής νόσου για να μελετηθούν τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στη νεφροπροστατευτική δράση της μελατονίνης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Παρά την ύπαρξη δεδομένων σε πειραματικές μελέτες, η σημασία της μελατονίνης στη ΧΝΝ δεν έχει διευκρινισθεί εκτενώς σε κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, η χορήγηση μελατονίνης ενίσχυσε την απάντηση στην ερυθροποιητίνη μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της, βελτιώνοντας την αναιμία της ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή 60 ασθενών με διαβητική νεφρική νόσο, η βραδινή χορήγηση μελατονίνης στη δοσολογία των 10 mg οδήγησε σε βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ και των δεικτών του οξειδωτικού στρες³⁹. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και σε διαβητικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξω-νεφρική κάθαρση, παράλληλα με μια επιπρόσθετη μείωση στους δείκτες φλεγμονής⁴⁰. Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που έγινε σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που έλαβαν μελατονίνη ή εικονικό φάρμακο ανέδειξε μείωση του NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) και διαφόρων δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες⁴¹. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν τον ρόλο της μελατονίνης στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου και στις μείζονες καρδιονεφρικές εκβάσεις σε άτομα με ΧΝΝ. Καθώς η ΧΝΝ είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πρόωγη γήρανση, ο ρόλος της μελατονίνης στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ και η δράση της με την ηλικία πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Επιπρόσθετα, πρέπει να δοκιμαστεί η συγχορήγηση της μελατονίνης με φιλικό οξύ διότι η μελατονίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴².

Αναφορικά με τις μελλοντικές προεκτάσεις της θεραπείας με μελατονίνη στη ΧΝΝ, ο συνδυασμός της με βλαστοκύτταρα είναι πολλά υποσχόμενος. Σε μια πρώιμη μελέτη, η θεραπεία των εκτεθειμένων σε ουραιμικές τοξίνες βλαστοκυττάρων με με-

Πίνακας 1. Σύνοψη προκλινικών μελετών της νεφροπροστατευτικής δράσης της μελατονίνης

Μελέτη	Προζωινικό μοντέλο	Εμπλεκόμενο μονοπάτι	Μηχανισμός νεφροπροστασίας
Hajam et al. (43)	Wistar μύες με ΣΔ	ΔΑ	Αντιοξειδωτικό
Yoon et al. (44)	P-cresol-θεραπευόμενα HPTEC Balb/c επίμυες με XNN	miR-4516/SIAH3/PINK1	Βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας
Aouichat et al. (45)	Zucker διαβητικοί μύες	IRE1α/JNK	↓ στρες ενδοπλασματικού δικτύου Αντι-αποπτωτικό Αντι-ινωτικό
Yoon et al. (46)	P-cresol-θεραπευόμενα HPTEC	miR-4516/ITGA9	Αναστολή της αναδιαμόρφωσης της ακτίνης Πρόληψη της αναδιοργάνωσης του κυτταροσκελετού Αντιοξειδωτικό
Han et al. (47)	Θεραπευόμενα με γλυκόζη HPTEC	PrP/TGF-β/Smad	Αντι-ινωτικό ↓ EndMT
Wei et al. (48)	db/db μύες Θεραπευόμενα με γλυκόζη SV40 MES13 κύτταρα	TLR4 TGF-β1/Smad3	Αντιφλεγμονώδες Αντι-ινωτικό
Li et al. (49)	TGF-β1-θεραπευόμενα NRK-49F κύτταρα	miR-21-5p/PDEN miR-21-5p/Spry1	Αντι-ινωτικό
Kim et al. (50)	TGF-β1-θεραπευόμενα NRK-49F κύτταρα	TGF-β1	Αντιοξειδωτικό Αντι-ινωτικό
Fan et al. (51)	db/db μύες	NF-κB TGF-β1/Smad3	Αντιφλεγμονώδες Αντι-ινωτικό
Ebaid et al. (52)	Wistar μύες με ΣΔ	ΔΑ	Αντιοξειδωτικό
Li et al. (53)	Wild type μύες με ΣΔ	AMPK/PGC1α	Αντι-αποπτωτικό Αντι-ινωτικό
Liu et al. (54)	Sprague-Dawley μύες με ΣΔ	miR-497/ROCK	↓ EndMT
Ji et al. (55)	Επαγόμενη από-αγγειογενή II ποδοκυτταροπάθεια	JAK/STAT	Αντιφλεγμονώδες Αντι-αποπτωτικό

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΔΑ: δεν αναφέρεται, HPTEC: human proximal tubular epithelial cell, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, SIAH3: Seven in absentia homolog 3, PINK1: Phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced kinase 1, IRE1α: phosphoinositol-requiring enzyme 1α, JNK: c-jun amino terminal kinase, ITGA9: Integrin subunit alpha 9, PrP: Prion protein, TGF: Transforming growth factor, EndMT: Endothelial-to-mesenchymal transition, TLR: Toll-like receptor, AMPK: 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase, PGC1α: Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-α, ROCK: Rho-associated kinase, JAK: janus kinase, STAT: Signal transducer and activator of transcription



Εικόνα 1. Μηχανισμοί δράσης της μελατονίνης στη χρόνια νεφρική νόσο και στους παράγοντες κινδύνου. ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ΣΝΣ: συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ΠΝΣ: παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

λατονίνη επιβράδυνε τη γήρανσή τους, λόγω μειωμένου οξειδωτικού στρες και αυξημένης αυτοφαγίας⁵⁶. Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν τις αντιγηραντικές ιδιότητες της μελατονίνης στα βλαστοκύτταρα, με τη χορήγηση του συνδυασμού μελατονίνης-βλαστοκυττάρων να βελτιώνει σημαντικά τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας, οξειδωτικού στρες, ίνωσης και αυτοφαγίας, παράλληλα με τη μείωση της επερχόμενης σπειρωματοσκλήρυνσης⁵⁷⁻⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έρευνα για τη μελατονίνη έχει προσφέρει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τον ρόλο της στις καρδιομεταβολικές και νεφρικές παθήσεις. Μέσω των πλειοτροπικών μηχανισμών δράσης της, η μελατονίνη μπορεί να βελτιώσει την αρτηριακή πίεση, τον γλυκαιμικό έλεγχο και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ωστόσο, είναι αναγκαία η περαιτέρω κατανόηση της πολύπλοκης φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας της. Παράλληλα, ο συνδυασμός της μελατονίνης με τα βλαστοκύτταρα χρήζει επιπρόσθετης τεκμηρίωσης σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο πριν την ενσωμάτωσή του στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου. Φαίνεται πως ο αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτικός και αντιγηραντικός μηχανισμός δράσης της συγκεκριμένης ορμόνης είναι σημαντικός στην αντιμετώπιση αυτών των παθολογικών καταστάσεων. Τέλος, η κατανόηση της

ενδογενούς έκκρισης μελατονίνης στους διάφορους ιστούς μπορεί να οδηγήσει στη βέλτιστη αξιοποίησή της ως θεραπευτικού εργαλείου.

SUMMARY

P. Theofilis, A. Vordoni, P. Papapostolou A. Kampourelli, N. Volis, E. Xanthopoulou, K. Kapetanakou, P. Marinaki, R. Kalaitzidis

The role of melatonin in chronic kidney disease and the related risk factors

Arterial Hypertension 2022; 31: 90-96.

The increasing incidence of chronic kidney disease (CKD), as a consequence of the high prevalence of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (T2DM), justifies the need for developing effective treatment approaches. Melatonin, the primary circadian hormone, produced by the epiphysis, has several pleiotropic mechanisms of action that can have significant effects on several pathological conditions, since its receptors are situated across various organ systems. Furthermore, melatonin may represent an appealing treatment approach of CKD and its associated risk factors. In this review we present the latest experimental and clinical data that support the effectiveness of melatonin in improving the pathophysiology of CKD, followed by its effect as a therapeutic agent in arterial hypertension and T2DM in CKD patients.

Key-words: chronic kidney disease, melatonin, arterial hypertension, diabetes melitus

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2021; 143(11): 1157-72.
- McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, et al. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(1): 127-35.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6): 474-84.
- Canteras NS, Ribeiro-Barbosa ER, Goto M, et al. The retinohypothalamic tract: comparison of axonal projection patterns from four major targets. *Brain Res Rev* 2011; 65(2): 150-83.
- Maronde E, Wicht H, Tasken K, et al. CREB phosphorylation and melatonin biosynthesis in the rat pineal gland: involvement of cyclic AMP dependent protein kinase type II. *J Pineal Res* 1999; 27(3): 170-82.
- Klein DC, Schaad NL, Namboodiri MA, et al. Regulation of pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Biochem Soc Trans* 1992; 20(2): 299-304.
- Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(11): 1088.
- Su ZD, Wei XB, Fu YB, et al. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial injury by inhibiting inflammation and pyroptosis in cardiomyocytes. *Ann Transl Med* 2021; 9(5): 413.
- Zhao Z, Wang X, Zhang R, et al. Melatonin attenuates smoking-induced atherosclerosis by activating the Nrf2 pathway via NLRP3 inflammasomes in endothelial cells. *Aging* 2021; 13(8): 11363-80.
- Li P, Xie C, Zhong J, et al. Melatonin Attenuates ox-LDL-Induced Endothelial Dysfunction by Reducing ER Stress and Inhibiting JNK/Mff Signaling. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 5589612.
- Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines* 2021; 9(7): 781.
- Xie Y, Lou D, Zhang D. Melatonin Alleviates Age-Associated Endothelial Injury of Atherosclerosis via Regulating Telomere Function. *J Inflamm Res* 2021; 14: 6799-812.
- Hung MW, Kravtsov GM, Lau CF, et al. Melatonin ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in rats with chronic intermittent hypoxia. *J Pineal Res* 2013; 55(3): 247-56.
- Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res* 2019; 42(6): 761-8.
- Brusco LI, Garcia-Bonacho M, Esquifino AI, Cardinali DP. Diurnal rhythms in norepinephrine and acetylcholine synthesis of sympathetic ganglia, heart and adrenals of aging rats: effect of melatonin. *J Auton Nerv Syst* 1998; 74(1): 49-61.
- Haduch A, Bromek E, Wojcikowski J, et al. Melatonin Supports CYP2D-Mediated Serotonin Synthesis in the Brain. *Drug Metab Dispos* 2016; 44(3): 445-52.
- Xia CM, Shao CH, Xin L, et al. Effects of melatonin on blood pressure in stress-induced hypertension in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(10): 1258-64.
- Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, et al. Increased nighttime blood pressure or nondipping profile for prediction of cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens* 2011; 25(5): 281-93.
- Mojon A, Ayala DE, Pineiro 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.
- Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension* 2009; 53(1): 20-7.
- Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, et al. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11): 2301-7.
- Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12(1): 19-24.
- Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Nocturnal urinary melatonin excretion is associated with non-dipper pattern in elderly hypertensives. *Hypertens Res* 2013; 36(8): 736-40.
- Obayashi K, Saeki K, Tone N, Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEI-JO-KYO cohort. *Hypertens Res* 2014; 37(10): 908-13.
- Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43(2): 192-7.
- Rechcinski T, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res* 2010; 33(1): 56-61.
- Kozirog M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2011; 50(3): 261-6.
- Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, et al. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019; 38(1): 191-6.
- Bazyar H, Zare Javid A, Bavi Behbahani H, et al. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials* 2021; 22(1): 231.
- Simko F, Reiter RJ, Paulis L. Melatonin as a rational alternative in the conservative treatment of resistant hypertension. *Hypertens Res* 2019; 42(11): 1828-31.
- Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scientific*

- World Journal* 2012; 2012: 640389.
32. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 2021; 384(23): 2219-28.
 33. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 23(1): 471.
 34. Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gomez-Abellan P, et al. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep* 2014; 37(10): 1715-9.
 35. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol* 2013; 178(2): 231-8.
 36. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013; 309(13): 1388-96.
 37. Garaulet M, Lopez-Minguez J, Dashti HS, et al. Interplay of Dinner Timing and MTNR1B Type 2 Diabetes Risk Variant on Glucose Tolerance and Insulin Secretion: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care* 2022; 45(3): 512-9.
 38. Stothard ER, Ritchie HK, Birks BR, et al. Early Morning Food Intake as a Risk Factor for Metabolic Dysregulation. *Nutrients* 2020; 12(3): 756.
 39. Satari M, Bahmani F, Reiner Z, et al. Metabolic and Anti-inflammatory Response to Melatonin Administration in Patients with Diabetic Nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2021; 1(1): 22-30.
 40. Ostadmohammadi V, Soleimani A, Bahmani F, et al. The Effects of Melatonin Supplementation on Parameters of Mental Health, Glycemic Control, Markers of Cardiometabolic Risk, and Oxidative Stress in Diabetic Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Ren Nutr* 2020; 30(3): 242-50.
 41. Panah F, Ghorbanhaghjo A, Argani H, et al. The effect of oral melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in transplant patients: A double-blind, randomized controlled trial. *Transpl Immunol* 2019; 57: 101241.
 42. Baydas G, Gursu MF, Cikim G, et al. Effects of pinealectomy on the levels and the circadian rhythm of plasma homocysteine in rats. *Journal of pineal research*. 2002; 33(3): 151-5.
 43. Hajam YA, Rai S, Pandi-Perumal SR, et al. Co-administration of Melatonin and Insulin Improves Diabetes-Induced Impairment of Rat Kidney Function. *Neuroendocrinology* 2022; 112(8): 807-822.
 44. Yoon YM, Go G, Yoon S, et al. Melatonin Treatment Improves Renal Fibrosis via miR-4516/SIAH3/PINK1. *Axis Cells* 2021; 10(7): 1682.
 45. Aouichat S, Navarro-Alarcon M, Alarcon-Guijo P, et al. Melatonin Improves Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated IRE1alpha Pathway in Zucker Diabetic Fatty Rat. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 8; 14(3): 232.
 46. Yoon YM, Go G, Yun CW, et al. Melatonin Suppresses Renal Cortical Fibrosis by Inhibiting Cytoskeleton Reorganization and Mitochondrial Dysfunction through Regulation of miR-4516. *Int J Mol Sci* 2020; 27; 21(15): 5323.
 47. Han YS, Yoon YM, Go G, et al. Melatonin Protects Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells Against High Glucose-Mediated Fibrosis via the Cellular Prion Protein-TGF-beta-Smad Signaling Axis. *Int J Med Sci* 2020; 17(9): 1235-45.
 48. Wei J, Wang Y, Qi X, et al. Melatonin ameliorates hyperglycaemia-induced renal inflammation by inhibiting the activation of TLR4 and TGF-beta1/Smad3 signalling pathway. *Am J Transl Res* 2020; 12(5): 1584-99.
 49. Li N, Wang Z, Gao F, et al. Melatonin ameliorates renal fibroblast-myofibroblast transdifferentiation and renal fibrosis through miR-21-5p regulation. *J Cell Mol Med* 2020; 24(10): 5615-28.
 50. Kim JY, Park JH, Jeon EJ, et al. Melatonin Prevents Transforming Growth Factor-beta1-Stimulated Transdifferentiation of Renal Interstitial Fibroblasts to Myofibroblasts by Suppressing Reactive Oxygen Species-Dependent Mechanisms. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(1): 39.
 51. Fan Z, Qi X, Yang W, et al. Melatonin Ameliorates Renal Fibrosis Through the Inhibition of NF-kappaB and TGF-beta1/Smad3 Pathways in db/db Diabetic Mice. *Arch Med Res* 2020; 51(6): 524-34.
 52. Ebaid H, Bashandy SAE, Abdel-Mageed AM, et al. Folic acid and melatonin mitigate diabetic nephropathy in rats via inhibition of oxidative stress. *Nutr Metab (Lond)* 2020; 17: 6.
 53. Li J, Li N, Yan S, et al. Melatonin attenuates renal fibrosis in diabetic mice by activating the AMPK/PGC1alpha signaling pathway and rescuing mitochondrial function. *Mol Med Rep* 2019; 19(2): 1318-30.
 54. Liu F, Zhang S, Xu R, et al. Melatonin Attenuates Endothelial-to-Mesenchymal Transition of Glomerular Endothelial Cells via Regulating miR-497/ROCK in Diabetic Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(5): 1425-36.
 55. Ji ZZ, Xu YC. Melatonin protects podocytes from angiotensin II-induced injury in an in vitro diabetic nephropathy model. *Mol Med Rep* 2016; 14(1): 920-6.
 56. Yun SP, Han YS, Lee JH, et al. Melatonin Rescues Mesenchymal Stem Cells from Senescence Induced by the Uremic Toxin p-Cresol via Inhibiting mTOR-Dependent Autophagy. *Biomol Ther (Seoul)* 2018; 26(4): 389-98.
 57. Rashed LA, Elattar S, Eltablawy N, et al. Mesenchymal stem cells pretreated with melatonin ameliorate kidney functions in a rat model of diabetic nephropathy. *Biochem Cell Biol* 2018; 96(5): 564-71.
 58. Saberi K, Pasbakhsh P, Omidi A, et al. Melatonin preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes their engraftment and improves renal regeneration in a rat model of chronic kidney disease. *J Mol Histol* 2019; 50(2): 129-40.
 59. Yea JH, Yoon YM, Lee JH, et al. Exosomes isolated from melatonin-stimulated mesenchymal stem cells improve kidney function by regulating inflammation and fibrosis in a chronic kidney disease mouse model. *J Tissue Eng* 2021; 12: 20417314211059624.
 60. Yang CC, Sung PH, Chen KH, et al. Valsartan- and melatonin-supported adipose-derived mesenchymal stem cells preserve renal function in chronic kidney disease rat through upregulation of prion protein participated in promoting PI3K-Akt-mTOR signaling and cell proliferation. *Biomed Pharmacother* 2022; 146: 112551.

*Νυχτερινή αρτηριακή πίεση και ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων σε παιδιά και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

**Α.Γ. Θεοδοσιάδη¹
Ι. Μπουντζώνα¹
Κ. Κυριακούλης¹
Γ.Σ. Στεργίου¹**

**Α. Κόλλιας¹
Έ. Βακάλη²
Α. Βαζαίου³**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατέχει κεντρικό ρόλο στην αξιόπιστη διάγνωση της υπέρτασης. Στους ενήλικες η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ έχει δυσμενή καρδιαγγειακή προγνωστική αξία, ενώ σε νεότερες ηλικίες, ιδίως στα παιδιά με συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, σχετίζεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) τα περισσότερα δημοσιευμένα δεδομένα αφορούν στη συσχέτιση της νυχτερινής ΑΠ με τη μικροθρομβωτική αιτιολογία, ενώ οι αναφορές για άλλους δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων είναι περιορισμένες. Παρά τον κεντρικό ρόλο της 24ωρης καταγραφής στην αξιολόγηση της ΑΠ, θέματα σχετικά με τη διαθεσιμότητά της, το κόστος της και την αποδοχή της από τους ασθενείς αποτελούν εμπόδια για την ευρεία εφαρμογή της. Πρόσφατες μελέτες σε ενήλικες αλλά και σε γενικό παιδιατρικό πληθυσμό έδειξαν ότι οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι με καινοτόμα πιεσόμετρα που επιτρέπουν αυτόματες μετρήσεις κατά τον ύπνο συγκριτικά με κλασική 24ωρη καταγραφή παρέχουν καλή συμφωνία στη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και παρόμοια συσχέτιση με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα κυριότερα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα σε παιδιά και νέους ενήλικες με ΣΔ1 σχετικά με τον ρόλο της νυχτερινής ΑΠ και τη σχέση της με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων αλλά και την προοπτική εκτίμησής της με καινοτόμες τεχνολογίες.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, νυχτερινή αρτηριακή πίεση, 24ωρη καταγραφή, μικροαλβουμινουρία, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, αθηρωμάτωση καρωτίδων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) είναι μια από τις πιο συχνές χρόνιες παθήσεις στα παιδιά και τους εφήβους και σχετίζεται με σημαντική αύξηση της θνητότητας, ως αποτέλεσμα των μακρο-

χρόνιων επιπλοκών του¹. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την πρόοδο των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών των ασθενών με ΣΔ1^{2,3}. Ο έλεγχος της ΑΠ μειώνει τη θνητότητα όχι μόνο στον γενικό πληθυσμό αλλά και σε ασθενείς με ΣΔ1^{4,5}.

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα. ²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα. ³Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Καθηγητής Παθολογίας-Υπέρτασης • Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7 • Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία» • Μεσογείων 152, Αθήνα 11527 • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: gstergi@med.uoa.gr

Στα παιδιά η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ θεωρείται απαραίτητη για την ακριβή διάγνωση της υπέρτασης^{6,7}. Τα στοιχεία σχετικά με την κλινική εφαρμογή των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένα. Αυτό σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η μέθοδος των μετρήσεων στο σπίτι δεν επέτρεπε την αξιολόγηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου, έκαναν τη χρησιμότητά της να παραμένει αμφιλεγόμενη^{8,9,10}. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς η ΑΠ κατά τον νυχτερινό ύπνο φαίνεται να φέρει ιδιαίτερη προγνωστική αξία και θεωρείται μοναδικό πλεονέκτημα της 24ωρης καταγραφής επί του παρόντος^{11,12}.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα κυριότερα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την

1. Αξία της 24ωρης καταγραφής ΑΠ στην αξιόπιστη διάγνωση της υπέρτασης και την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ σε ΣΔ1
2. Καρδιαγγειακή και νεφρική κλινική και προγνωστική αξία της νυχτερινής ΑΠ
3. Προοπτική εκτίμησης νυχτερινής ΑΠ με συσκευές νέας τεχνολογίας για το σπίτι που πραγματοποιούν αυτόματες μετρήσεις ΑΠ κατά τον ύπνο

Ρόλος της 24ωρης καταγραφής στην αξιολόγηση της υπέρτασης και της ημερήσιας διακύμανσης της ΑΠ

Εκτιμάται ότι περίπου 2%-3,5% των παιδιών και εφήβων παγκοσμίως έχουν αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ή υψηλή-φυσιολογική ΑΠ^{13,14}. Η συχνότητα των φαινομένων της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους στη βιβλιογραφία ποικίλλει από 1%-44%¹³⁻¹⁶ και 6%-10%, αντίστοιχα, κατόπιν αξιολόγησης με 24ωρη καταγραφή ΑΠ^{13,14,17,18}. Επιπλέον, παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο, παχυσαρκία και άλλης αιτιολογίας δευτεροπαθή υπέρταση παρουσιάζουν σε αυξημένη συχνότητα συγκαλυμμένη υπέρταση και κατά συνέπεια βλάβες σε όργανα-στόχους¹⁹. Στα νεαρά άτομα με ΣΔ1 ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης κυμαίνεται από 4%-30%^{14,20}.

Φυσιολογικά, η ΑΠ παρουσιάζει κιρκάδιο ρυθμό και κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου παρατηρείται μία πτώση της τάξεως του 10%-20%²¹. Ο επιστημονικός όρος “dipper”, χαρακτηρίζει το άτομο που παρουσιάζει ικανοποιητική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου (πτώση >10% σε σχέση με τη μέση τιμή ΑΠ ημέρας), ενώ ο “non-dip-

per” χαρακτηρίζει το άτομο που δεν παρουσιάζει ικανοποιητική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου (πτώση <10% σε σχέση με τη μέση τιμή ΑΠ ημέρας)²². Στον παιδιατρικό πληθυσμό με ιδιοπαθή υπέρταση φαίνεται ότι το φαινόμενο του “non-dipping” είναι συχνό καθώς παρουσιάζεται σε ποσοστό περίπου 50%²³. Έχει βρεθεί επιπλέον ότι το ποσοστό του φαινομένου του “non-dipping” μεταξύ των παιδιών με ΣΔ1 φτάνει το 49%².

Οι παράγοντες που εμπλέκονται στον επηρεασμένο κιρκάδιο ρυθμό της ΑΠ σε άτομα με ΣΔ1 δεν είναι πλήρως γνωστοί και η παθογένεση του φαινομένου μπορεί να είναι πολυπαραγοντική. Πιθανώς κάποιου είδους αυτόνομη νευροπάθεια να σχετίζεται με μειωμένη νυχτερινή πτώση της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας²⁴.

Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιάτρων, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ στα παιδιά κατέχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση της ΑΥ, καθώς συγκριτικά με τις μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο έχει καλύτερη επαναληψιμότητα, συσχετίζεται καλύτερα με βλάβες οργάνων-στόχων και προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη μελλοντική ΑΠ του εξεταζόμενου¹³. Παράλληλα, επιτρέπει την αναγνώριση των φαινοτύπων υπέρτασης λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένης υπέρτασης ενώ παρέχει πληροφορίες για τη συμπεριφορά της ΑΠ στη διάρκεια της ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας καθώς και στον ύπνο¹³. Συνεπώς η χρήση αυτής της μεθόδου καθίσταται ολοένα και πιο επιβεβλημένη στην αξιολόγηση της ΑΠ στα παιδιά.

Πολλές μελέτες με αντικείμενο τη νυχτερινή ΑΠ αναδεικνύουν τη στενή συσχέτισή της τόσο με βλάβες σε όργανα στόχους όσο και τα καρδιαγγειακά συμβλήματα^{11,25,26}, με αποτέλεσμα να έχει αναδειχθεί σε σημαντική προγνωστική παράμετρο καρδιαγγειακού κινδύνου στους ενήλικες¹².

Η σημασία της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ έχει φανεί και στα παιδιά, ιδίως σε αυτά με συννοσηρότητες όπως ο ΣΔ1, η νεφρική νόσος και η αποφρακτική υπνική άπνοια, με την 24ωρη καταγραφή ΑΠ να αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγησή της^{7,13,14}.

Νυχτερινή ΑΠ και βλάβη οργάνων-στόχων σε άτομα με ΣΔ1

1. Νεφροί

Στον ΣΔ1, η μικροαλβουμνουρία θεωρείται πρόωμη εκδήλωση νεφροπάθειας και δείκτης αυξημένου

καρδιαγγειακού κινδύνου^{28,29}. Ως αλβουμινουρία, ορίζεται η αποβολή αλβουμίνης στα ούρα σε ποσότητα μεγαλύτερη από 30 mg/24ωρο ή >20 mg/min στο 24ωρο ή σε χρονομετρημένη συλλογή ή ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης >30 mg/g. Αν δεν ληφθούν τα κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα, περίπου το 80% των ατόμων με ΣΔ1 με παρατεταμένη μικροαλβουμινουρία θα αναπτύξει τελικά πρωτεϊνουρία (αποβολή αλβουμίνης στα ούρα σε ποσότητα μεγαλύτερη από 300 mg/24ωρο)²⁷⁻²⁹. Η υπέρταση είναι ίσως ο ισχυρότερος τροποποιησιμος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας και σχετίζεται στενά με αυτήν ίσως ακόμα και περισσότερο από ότι ο βαθμός γλυκαιμικής ρύθμισης²⁷⁻²⁹.

Οι Lurbe και συν. διεξήγαγαν την πρώτη προοπτική μελέτη σε παιδιά και νέους ενήλικες με ΣΔ1, η οποία ανέδειξε την προγνωστική αξία της νυχτερινής συστολικής ΑΠ στην εμφάνιση και εξέλιξη της μικροαλβουμινουρίας³⁰. Μια ακόμη προοπτική μελέτη, σε 509 εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1 ανέδειξε τη συσχέτιση ανάμεσα στη νυχτερινή υπέρταση και το φαινόμενο του “non-dipping” με αυξημένη νεφρική απέκκριση αλβουμίνης (AER)³¹.

Δύο συγχρονικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 έδειξαν ότι η νυχτερινή υπέρταση σχετίζεται με την ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας^{32,33}, ενώ μία πολυκεντρική συγχρονική μελέτη σε περίπου 2.000 διαβητικά παιδιά από τους Dost και συν. ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο φαινόμενο του “non-dipping” και την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας³⁴.

Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη από τους Lovshin και συν. με 98 εφήβους με ΣΔ1 σημείωσε την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ αύξησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), στο πλαίσιο υπερδιήθησης, και της ύπαρξης του φαινομένου του “non-dipping”³⁵.

Τέλος, μία 10ετής προοπτική μελέτη 40 εφήβων και νέων ενηλίκων με ΣΔ1 και φυσιολογική απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα συσχέτισε το φαινόμενο του “non-dipping” με εκτεταμένες μορφολογικές αλλοιώσεις στον νεφρό (παχύτερη βασική μεμβράνη και αύξηση μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας ανά σπείραμα) και με μακροχρόνια αύξηση του eGFR³⁶.

II. Καρδιά

Η καρδιά αποτελεί βασικό όργανο-στόχο της ΑΥ τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά¹³. Η προσβολή της καρδιάς αντικατοπτρίζεται κατά κύριο λόγο στην υπερχωφία της αριστερής κοιλίας μέσω αύξησης του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI), η οποία συνδέεται ισχυρά με αυξημένο καρ-

διαγγειακό κίνδυνο^{37,38}. Η επίπτωση της υπερχωφίας στα παιδιά με διαγνωσμένη ΑΥ, στη διεθνή βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 12%-64%³⁹.

Σε μία μετα-ανάλυση από τους Kollias και συν. φάνηκε ότι στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό η νυχτερινή ΑΠ συσχετίζεται στενά με αύξηση του δείκτη LVMI⁴⁰.

Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας έχουν συσχετιστεί με αυξημένο δείκτη LVMI⁴¹. Μία συγχρονική μελέτη από τους Karavanaki και συν. σε 48 νορμοτασικούς και νορμοαλβουμινουρικούς έφηβους με ΣΔ1 σημείωσε τη συσχέτιση ανάμεσα στο φαινόμενο του “non-dipping” και τον αυξημένο δείκτη LVMI⁴². Επιπλέον, το φαινόμενο του “non-dipping” σχετίστηκε και με πρόωπη έκπτωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας⁴².

III. Αθηρωμάτωση καρωτίδων

Οι πρώιμες αθηρωματικές αλλαγές σε ενδοθηλιακό επίπεδο ξεκινούν από την παιδική ηλικία και εξελίσσονται γρηγορότερα παρουσία παραγόντων κινδύνου, με τις επιπλοκές τους να εμφανίζονται συνήθως στην ενήλικη ζωή⁴³. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση είναι η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία⁴⁴. Το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT) αντιπροσωπεύει έναν υπερηχογραφικό δείκτη αγγειακής βλάβης και προβλέπει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στον ενήλικο πληθυσμό⁴⁵. Ωστόσο, στα παιδιά και στους εφήβους αυτός ο δείκτης είναι λιγότερο μελετημένος και η χρήση του στην κλινική πράξη καθίσταται προβληματική⁴⁶.

Τα τελευταία χρόνια η μέτρηση του δείκτη IMT στα παιδιά και τους εφήβους έχει αποκτήσει ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι πρώιμες βλάβες των αγγείων υπάρχουν ήδη σε παιδιά και εφήβους με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση και η χρόνια νεφρική νόσος⁴⁶⁻⁴⁸. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 εμφανίζουν 2 έως 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό⁴⁹.

Τρεις συγχρονικές μελέτες έδειξαν ότι ο δείκτης IMT στα παιδιά με αυξημένη ΑΠ ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τα νορμοτασικά παιδιά ίδιας ηλικίας^{45,47,50}, ενώ μία συγχρονική μελέτη από τους Urbina και συν. έδειξε ότι ο δείκτης IMT είναι αυξημένος σε παιδιά με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁵¹.

Μια συγχρονική μελέτη από τους Lee και συν. έδειξε ότι η νυχτερινή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένες τιμές του δείκτη IMT σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1⁵² ενώ μία μελέτη ασθενών μαρτύρων από τους Atabek και συν. σε πληθυσμό 159 παιδιών και νέων ενηλίκων με ΣΔ1, έδειξε ότι η νυχτερινή υπέρταση και το φαινόμενο του “non-dipping” σχετίζονται με αυξημένες τιμές του δείκτη IMT σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1⁴³.

IV. Αρτηριακή σκληρία

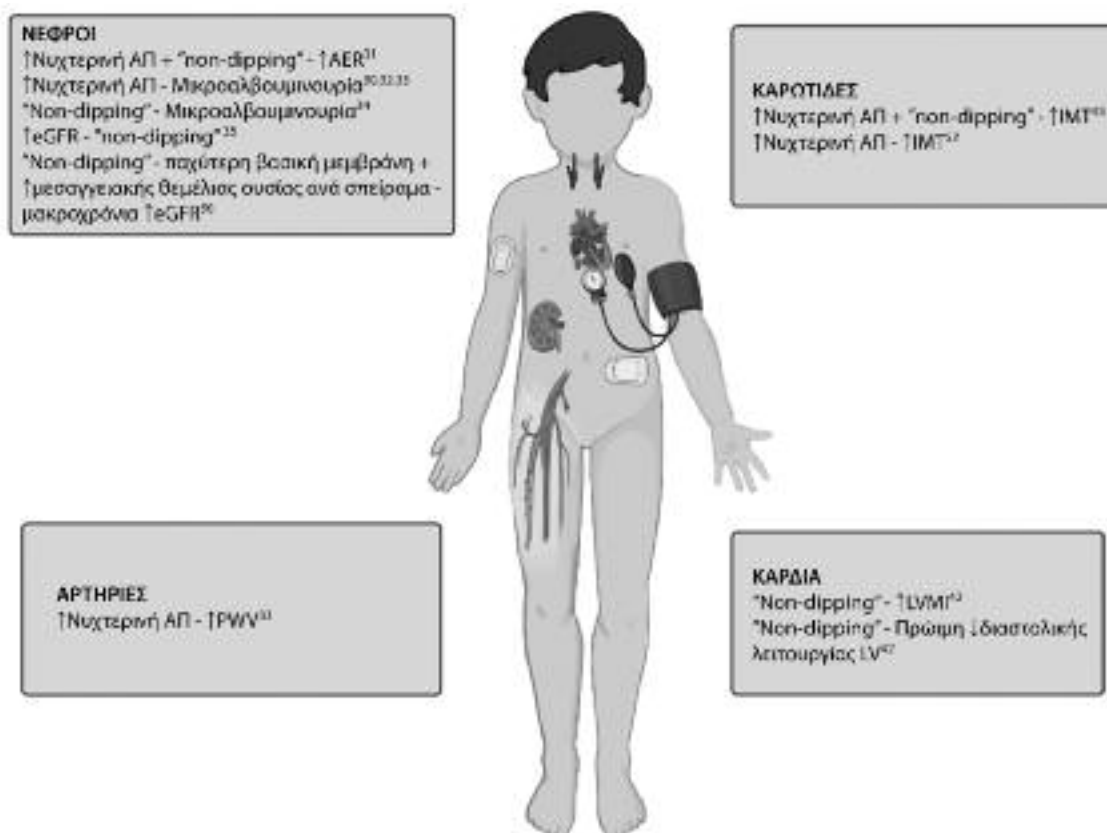
Η σκλήρυνση των μεγάλων αρτηριών, που σχετίζεται τόσο με την ηλικία, όσο και με την αυξημένη ΑΠ, οδηγεί με την πάροδο της ηλικίας σε αυξημένη πίεση σφυγμού και κατά συνέπεια σε αυξημένη ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος⁵³. Η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδος για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας θεωρείται η μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) και συγκεκριμένα η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης

σφυγμικού κύματος⁵⁴.

Ο δείκτης PWV στα παιδιά παρουσιάζει μία αύξηση προοιούσης της ηλικίας, η οποία ξεκινάει ήδη από την ηλικία των 6 ετών⁵⁵. Μελέτες καταδεικνύουν ότι οι λειτουργικές μεταβολές στα μεγάλα αγγεία είναι πρώιμο εύρημα στην παιδική ηλικία και κυρίως σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και χρόνια νεφρική νόσο^{56,57}.

Όσον αφορά στη σχέση του δείκτη PWV με την ΑΠ στην παιδική ηλικία, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Στις προοπτικές μελέτες Bogalusa Heart Study και Cardiovascular Risk in Young Finns Study φάνηκε ότι η ΑΠ στην παιδική ηλικία συσχετίζεται με τον δείκτη PWV στην ενήλικη ζωή, εν αντιθέσει με τα ευρήματα της μελέτης κοόρτης Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)⁵⁸⁻⁶⁰.

Η συγχρονική μελέτη από τους Lurbe και συν. ανέδειξε την προοδευτική αύξηση του δείκτη PWV από τα νορμοτασικά παιδιά και εφήβους, στα παιδιά με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ και τελικά σε εκείνα με αρτηριακή υπέρταση⁶¹.



Σχήμα 1. ΑΠ = αρτηριακή πίεση, AER = ρυθμός νεφρικής απέκκρισης αλβουμίνης, GFR = ρυθμός σπειραματικής διήθησης, IMT = πάχος έσω-μέσου χιτώνα, PWV = ταχύτητα σφυγμικού κύματος, LVMI = δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, LV = αριστερή κοιλία (Biorender.com)

Δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων από τις Ηνωμένες Πολιτείες σε εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1, σημείωσαν ότι τα άτομα με ΣΔ1 είχαν υψηλότερες τιμές του δείκτη PWV από ό,τι τα υγιή^{62,63}.

Τέλος, το 2020 η συγχρονική μελέτη από τους Gourgari και συν. σε παιδιά ηλικίας 12-21 ετών με ΣΔ1, ανέδειξε τη συσχέτιση ανάμεσα στη νυχτερινή ΑΠ με την καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος³³.

Νέες προοπτικές στην αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ

Η 24ωρη καταγραφή ΑΠ αποτελεί μέχρι τώρα τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ¹⁵. Παρ' όλο που οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι αποτελούν αξιόπιστη εναλλακτική για τη διάγνωση των φαινομένων της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης, η νυχτερινή καταγραφή της ΑΠ αποτελεί μοναδικό πλεονέκτημα της 24ωρης καταγραφής¹².

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί καινούριας τεχνολογίας ηλεκτρονικά αυτόματα πιεσόμετρα σπιτιού, τα οποία παρέχουν τη δυνατότητα για αυτόματη καταγραφή της ΑΠ κατά τον νυχτερινό ύπνο^{25,64,65}. Πρόσφατες μελέτες στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό έδειξαν ότι οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι εφικτές και παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα με την 24ωρη καταγραφή όσον αφορά στη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης, την αναγνώριση των “non-dippers” και τη συσχέτιση με ασυμπτωματική βλάβη σε όργανα-στόχους^{10,66-68}.

Στα παιδιά και στους εφήβους με ΣΔ1 ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ με συσκευές μέτρησης ΑΠ στο σπίτι. Όλα τα διαθέσιμα στοιχεία για τη νυχτερινή ΑΠ στα παιδιά προέρχονται από μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 24ωρης καταγραφής.

Η χρησιμότητα των νυχτερινών μετρήσεων στο σπίτι έγκειται στο ότι αποτελεί μία μέθοδο απλή, εύκολη στη χρήση από τους ασθενείς, χαμηλού κόστους, πιο ευρείας διαθεσιμότητας και καλύτερα ανεκτή σε σχέση με την 24ωρη καταγραφή. Τα χαρακτηριστικά αυτά σε συνδυασμό με δεδομένα που θα επιβεβαιώσουν την κλινική της χρησιμότητα θα μπορούσαν να καταστήσουν τη μέθοδο αυτή ως μια εξίσου αξιόπιστη εναλλακτική της 24ωρης καταγραφής για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ τόσο στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό όσο και σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως τα άτομα με ΣΔ1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 η συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης σχετίζεται με σημαντική αύξηση των επιπλοκών. Η νυχτερινή ΑΠ αξιολογούμενη με 24ωρη καταγραφή είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων σε ενήλικες με υπέρταση και σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1.

Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση της 24ωρης καταγραφής σε παιδιά και νέους ενήλικες με ΣΔ1, τεκμηριώνουν τη συσχέτιση της νυχτερινής ΑΠ και του φαινομένου “non-dipping” με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχων, κυρίως τη λευκοματουρία (Σχήμα 1). Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων και διερεύνηση δεικτών βλάβης άλλων οργάνων-στόχων. Επιπλέον, είναι χρήσιμο να διερευνηθεί η κλινική αξία και χρησιμότητα της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ σε παιδιά με ΣΔ1 με συσκευές μικρού κόστους για το σπίτι, τόσο στη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης όσο και στη συσχέτισή της με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων.

SUMMARY

A.G. Theodosiadi, A. Kollias, I. Bountzona, E. Vakali, K. Kyriakoulis, A. Vazaiou, G.S. Stergiou

Nocturnal blood pressure and asymptomatic target organ damage in children and young adults with type 1 diabetes

Arterial Hypertension 2022; 31: 97-104.

Ambulatory blood pressure monitoring is indispensable for the accurate diagnosis of hypertension in young individuals. Increased nocturnal blood pressure (BP) carries an adverse cardiovascular prognostic value in adults, while at younger ages, especially in children with comorbidities such as diabetes mellitus, is associated with the asymptomatic target organ damage. In patients with type 1 diabetes (T1D) the main literature data refer to the association between nocturnal BP and microalbuminuria. However, there is limited evidence on the association of nocturnal BP with other indices of asymptomatic target organ damage. Despite the important role of ambulatory BP monitoring, issues related to its availability, cost, and acceptance by patients –especially for repeated assessments– are obstacles to its wide application. Recent studies in both adults and general pediatric population have shown that home BP monitoring with innovative devices that allow automated measurements during sleep provides similar results to classic 24-hour ambulatory BP monitoring in terms of diagnosis of nocturnal hypertension

and similar correlation with preclinical target organ damage. This review aims to summarize the main available literature data in children and young adults with T1D regarding the role of nocturnal BP and its relationship with asymptomatic target organ damage and provide future perspectives with innovative technologies.

Key-words: arterial hypertension, diabetes mellitus type 1, nocturnal hypertension, 24 ambulatory blood pressure, microalbuminuria, left ventricular mass index, carotid intima-media thickness

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Saygili S, Canpolat N, Cakir A, et al. Factors influencing blood pressure and microalbuminuria in children with type 1 diabetes mellitus: salt or sugar? *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1267-1276. doi: 10.1007/s00467-020-04526-2. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32211992.
2. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Prevalence of target Organ damage in treated hypertensive patients: different impact of clinic and ambulatory blood pressure control. *J Hypertension* 2000; 18(6): 803-9.
3. Vazeou A, Stergiou GS. Methods for Measuring Blood Pressure and Applications to Diabetes. *Biomarkers in Diabetes Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*, 2022, p. 1-21. Springer International Publishing https://doi.org/10.1007/978-3-030-81303-1_37-1
4. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-47.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1719-42.
7. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: Recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 52: 433-51.
8. Stergiou GS, Karpettas N, Kapoyiannis A, Stefanidis CJ, Vazeou A. Home blood pressure monitoring in children and adolescents: a systematic review. *J Hypertens* 2009; 27: 1941-7.
9. Stergiou G, Vazeou A, Stefanidis C. American Heart Association's statement that 'In children ambulatory blood pressure is superior to home' not proven. *Hypertension* 2008; 52: e145.
10. Stergiou G, Stambolliu E, Bountzona I, et al. Home blood pressure monitoring in children and adolescents: systematic review of evidence on clinical utility. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21: 64 doi: 10.1007/s11906-019-0967-2.
11. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55-61.
12. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31:1731-68.
13. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140: 20171904.
14. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887-920.
15. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007; 150: 491-7.
16. Lurbe E, Torro MI, Alvarez J. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: coming of age? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 143-9.
17. Stergiou G, Nasothimiou E, Giovas P, Kapoyiannis A, Vazeou A. Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 1556-62.
18. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45: 493-8.
19. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al. CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:137-44.
20. Vazeou A, Tittel SR, Birkebaek NH, et al. The Importance of Office Blood Pressure Measurement Frequency and Methodology in Evaluating the Prevalence of Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The SWEET International Database. *Diabetes Care* 2022; 45: 1462-1471.
21. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; i: 795-97.
22. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; ii: 397.
23. Valent-Moric B, Zigman T, Zaja-Franulovic O, Malenica M, Cuk M. The importance of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 59-64.
24. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 578-84.
25. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of nighttime home blood pressure with night-time ambulatory

- blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35: 442-52.
26. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-29.
 27. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
 28. Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF, Donaghue KM. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2072-7.
 29. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 1995; 311: 973-7.
 30. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797-805.
 31. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1173-81.
 32. Stergiou GS, Alamara C, Drakatos A, Stefanidis CJ, Vazeou A. Prediction of albuminuria by different blood pressure measurement methods in type 1 diabetes: a pilot study. *Hypertens Res* 2009; 32: 680-4.
 33. Gourgari E, Mete M, Dimatulac M, Cogen F, Brady T. Blood pressure during sleep is associated with arterial stiffness and urine microalbumin to creatinine ratio in youth with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020 34: 107678. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107678. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32718559; PMCID: PMC8893963.
 34. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, et al. DPV Science Initiative. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 720-5.
 35. Lovshin JA, Škrčić M, Bjornstad P, et al. Hyperfiltration, urinary albumin excretion, and ambulatory blood pressure in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314: F667-F674. doi: 10.1152/ajprenal.00400.2017. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29357443; PMCID: PMC5966760.
 36. Torbjörnsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB. Nondipping and its relation to glomerulopathy and hyperfiltration in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 510-6. doi: 10.2337/diacare.27.2.510. PMID: 14747237.
 37. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-324.
 38. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953-2041.
 39. Sethna CB, Leisman DE. Left Ventricular Hypertrophy in Children with Hypertension: in Search of a Definition. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 65.
 40. Kollias A, Dafni M, Poulidakis E, Ntineri A, Stergiou GS. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014; 32: 2315-31.
 41. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002, 105: 1387-93.
 42. Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, Tsouvalas E, Karayianni C. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 289-96. doi: 10.1007/BF03346360. PMID: 18475045.
 43. Atabek ME, Akyürek N, Eklioglu BS, Alp H. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: an independent predictor of carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 51-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.007. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24157221.
 44. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation* 2004; 109: III15-9.
 45. Lande Marc B, Carson Nancy L, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness. *Hypertension* 2006; 48: 40-4.
 46. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents recommendations for standard assessment for clinical research a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919-50.
 47. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013; 62: 550-6.
 48. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, et al. Carotid Intima-Media Thickness in Children with CKD: Results from the CKiD Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1930-7.
 49. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
 50. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003; 111: 61-6.

51. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009; 119: 2913-9.
52. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Won Yang S, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2180-5.
53. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
54. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert Consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
55. Thurn D, Doyon A, Sozeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, et al. 4C Study Consortium. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the Vicorder device and modifying factors. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1480-8.
56. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 250-7.
57. Sinha MD, Keehn L, Milne L, Sofocleous P, Chowienczyk PJ. Decreased arterial elasticity in children with non-dialysis chronic kidney disease is related to blood pressure and not to glomerular filtration rate. *Hypertension* 2015; 66: 809-15.
58. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 541-6.
59. Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JSA, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005; 112: 1486-93.
60. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure does not predict aortic stiffness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *J Hypertens* 2003; 21: 321-6.
61. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, Alvarez J, Fernandez-Fornoso JA, Redon J. Blood Pressure and Obesity Exert Independent Influences on Pulse Wave Velocity in Youth. *Hypertension* 2012; 60: 550-5.
62. Lieberman R, Wadwa RP, Nguyen N, et al. The association between vitamin D and vascular stiffness in adolescents with and without type 1 diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e77272. doi: 10.1371/journal.pone.0077272. PMID: 24204786; PMCID: PMC3812200.
63. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010; 156: 731-7.
64. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, Poulidakis E, Evagelou I, Tzamouranis D. Assessment of the diurnal blood pressure profile and detection of non-dippers based on home or ambulatory monitoring. *Am J Hypertens* 2012; 25: 974-8.
65. Asayama K, Fujiwara T, Hoshida S, et al. International Expert Group of Nocturnal Home Blood Pressure. Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application. *J Hypertens* 2019; 37: 905-16.
66. Stergiou GS, Bountzouza I, Alamara C, Vazeou A, Kollias A, Ntineri A. Reproducibility of office and out-of-office blood pressure measurements in children: implications for clinical practice and research. *Hypertension* 2021; 77: 993-1000. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16531.
67. Stergiou GS, Givas PP, Kollias A, Rarra VC, Papagiannis J, Georgakopoulos D, et al. Relationship of home blood pressure with target-organ damage in children and adolescents. *Hypertens Res* 2011; 34: 640-4. doi: 10.1038/hr.2011.10.
68. Zeniodi ME, Ntineri A, Kollias A, et al. Home and ambulatory blood pressure monitoring in children, adolescents and young adults: comparison, diagnostic agreement and association with preclinical organ damage. *J Hypertens* 2020; 38: 1047-55. doi: 10.1097/HJH.0000000000002396.

Ο ρόλος των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου- γλυκόζης 2/SGLT2 στην αρτηριακή υπέρταση και στην καρδιακή ανεπάρκεια

Χ. Γράσσο¹ Κ. Λιόδη¹ Α. Πιτταράς¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συνδέεται με την αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών σε αυτή. Μετά την ανακάλυψη του ρόλου του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) στην ομοιοστασία της γλυκόζης, η αναστολή του αποτελεί έναν νέο υπογλυκαιμικό μηχανισμό και έχει γίνει ελκυστικός θεραπευτικός στόχος. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές στον σακχαρώδη διαβήτη όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και ο καρδιαγγειακός θάνατος εμφανίζονται 3-4 φορές περισσότερο στον διαβητικό ασθενή και οι μελέτες που σχεδιάστηκαν κατέδειξαν τη χρησιμότητά τους στην καρδιαγγειακή προστασία. Στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σε διαβητικούς αλλά και μη, αποτελούν πρώτη επιλογή για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και τη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και έμμεσα ήπια αντιυπερτασική δράση.

 **Λέξεις-κλειδιά:** συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακή προστασία, υπέρταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) είναι μια πρωτεΐνη χαμηλής συγγένειας, που εκφράζεται στο αρχικό τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και είναι υπεύθυνη για την επαναρρόφηση της μεγαλύτερης ποσότητας γλυκόζης (80%-90%) στο επίπεδο του σπειράματος¹. Οι αναστολείς SGLT2 θεωρούνται ως μια νέα κλάση υπογλυκαιμικής αγωγής, η οποία οδηγεί σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω της αυξημένης γλυκοζουρίας.^{2,3}

Εκτός από την κύρια δράση στην επαναρρόφηση της γλυκόζης, οι SGLT2 αναστολείς εμποδίζουν την επαναρρόφηση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται με τους SGLT2i θα μπορούσε να είναι

συνδυασμένο αποτέλεσμα της χρόνιας νατριουρητικής, καθώς επίσης και της ωσμωτικής διούρησης. Έτσι, η αυξημένη απέκκριση νατρίου στα ούρα επάγει τη μείωση του δραστικού όγκου αίματος, οδηγώντας σε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Σε πρόσφατη μελέτη υπογραμμίστηκε το πιθανό άμεσο νατριουρητικό αποτέλεσμα αυτής της τάξης φαρμάκων⁴. Άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι συμμετέχουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω της χρήσης των SGLT2i, συμπεριλαμβάνουν την αναδιαμόρφωση (remodeling) των νεφρών, τη μείωση της αρτηριακής σκληρίας, την ελάττωση του σωματικού βάρους και τη βελτίωση της σωματικής σύνθεσης με μείωση της λιπώδους μάζας.¹ Τέλος, η μείωση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς επίσης και της δραστηριότητας του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης,

¹Τμήμα Προληπτικής Καρδιολογίας – Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ» ²Υπερτασικό Ιατρείο Ασκληπιείο Βούλας

✉ **Αλληλογραφία:** Χάρης Γράσσο, Επιστημονικός Συνεργάτης Καρδιολόγος – Υπερτασικό Ιατρείο Ασκληπιείο Βούλας • Διός 7 Μελίσσια Αττικής • Τηλ.: 6932416496 • E-mail: harigrass@yahoo.gr

μέσω αύξησης της μεταφοράς του νατρίου στην πυκνή κηλίδα στο επίπεδο του νεφρού, αποτελούν δύο καθοριστικούς παράγοντες ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης.^{5,6}

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μια σειρά μελετών έδειξε πως οι SGLT2 αναστολείς μπορούν να προσφέρουν αξιοσημείωτη καρδιαγγειακή προστασία, επιφέροντας μείωση στους καρδιαγγειακούς θανάτους και παράλληλα επιφέροντας ελάττωση του κινδύνου νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια.^{7,8} Μια από τις σταθερότερες μη υπογλυκαιμικές δράσεις των αναστολέων των SGLT2 είναι η μείωση των επιπέδων της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, ένας μηχανισμός που αδιαμφισβήτητα διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην επίτευξη καρδιαγγειακού οφέλους αυτής της νέας τάξης φαρμάκων. Θα πρέπει ακόμη να σημειωθεί πως η ανασκόπηση μιας σειράς μελετών σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανέδειξε μια μείωση της τάξεως των 4-10 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης.^{9,10}

Ένας αριθμός προγενέστερων μελετών ανέδειξε πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να ελαττώσει αξιοσημείωτα τους δείκτες καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας. Η μελέτη των Tikkanen και συν. διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης στην αρτηριακή πίεση χρησιμοποιώντας την 24ωρη συνεχή περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε περισσότερους από 800 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι ήταν νορμοτασικοί ή είχαν υπέρταση σταδίου 1. Παρατηρήθηκε σε μια σημαντική ελάττωση της συστολικής, καθώς επίσης και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή κατά 4/2 mmHg, σε σχέση με την ομάδα του placebo στο σκέλος των 25 mg της εμπαγλιφλοζίνης.¹¹ Επιπροσθέτως, οι Clar και συν. υπέδειξαν πως η νταπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση, που κυμαινόταν από -1,3 έως -7,2 mmHg σε ασθενείς που ελάμβαναν 10 mg, ενώ οι Rosenstock και συν. ανέφεραν μια μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε απάντηση στη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη, που κυμαινόταν από -0,9 mmHg με τα 50 mg ημερησίως έως -4,9 mmHg με 300 mg ημερησίως (σε σύγκριση με το -1,3 mmHg με το placebo και -0,8 mmHg με τη σιταγλιπίνη αντίστοιχα).^{12,13}

Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση 27 τυχαιοποιημέ-

νων κλινικών μελετών (RCTs) κατέδειξε πως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι SGLT2 αναστολείς μειώνουν τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 4 mmHg (95% CI, -4,4 έως -3,5) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 1,6 mmHg (95% CI, -1,9 έως -1,3).¹⁴ Επίσης, οι Baker και συν. δημοσίευσαν μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, διπλά-τυφλών, placebo-ελεγχόμενων μελετών, συμπεριλαμβάνοντας 2.098 ασθενείς, συλλέγοντας πληροφορίες για τα αποτελέσματα των αναστολέων των SGLT2 στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Σε αυτή τη μετανάλυση, οι αναστολείς SGLT2 μείωσαν αξιοσημείωτα τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή κατά 3,76 mmHg (95% CI, -4,23 έως -2,34, $I^2=0,99$) και κατά 1,83 mmHg (95% CI, -2,35 έως -1,31, $I^2=0,76$) αντιστοίχως, ενώ επήλθαν αξιοσημείωτες μειώσεις στην ημερήσια και -σε μικρότερο βαθμό- στη νυκτερινή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η ανάλυση μάλιστα των αποτελεσμάτων της ανωτέρω μελέτης ανέδειξε πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή είναι ημερήσιο φαινόμενο-ιδιότητα αυτής της τάξης φαρμάκων.¹⁵

Ωστόσο, σε μια μετα-ανάλυση 43 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και 22.528 ασθενείς από τον Mazidi και συν. αναφέρθηκε σημαντική μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση μετά από θεραπεία με SGLT2 αναστολείς [σταθμισμένη διαφορά μέσης τιμής -2,46 mm Hg (95% CI -2,86 έως -2,06)], ενώ το αντίστοιχο αποτέλεσμα στη διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν -1,46 mm Hg (95% CI -1,82 έως -1,09).¹⁶ Επιπλέον, στη μετα-ανάλυση των Γεωργιανός και Agarwal, όπου εμπεριέχονται επτά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες -δύο εκ των οποίων με χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης ως συγκριτικού φαρμάκου- συγκρίθηκαν οι SGLT2 αναστολείς με το placebo, αναφορικά με τα δεδομένα της 24ωρης συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Στην μετα-ανάλυση αυτή αναφέρθηκε πως η αλλαγή από το baseline στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ των SGLT2 αναστολέων και του placebo ήταν -3,62 mmHg (95% CI -4,23, -2,94) και στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση -συμπεριλαμβανομένων των πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών- ήταν -1,70 mmHg (95% CI -2,13, -1,26).¹⁷

Η αξιοσημείωτη πτώση της αρτηριακής πίεσης, πιθανά συμμετέχει στην καρδιαγγειακή προστασία που φάνηκε στις μελέτες των νέων αυτών αντιδια-

βητικών φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας (CVOT) της κατηγορίας ήταν η EMPA-REG OUTCOME. Σε αυτή τη μελέτη λοιπόν, συμμετείχαν 7,020 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD). Η ανωτέρω μελέτη κατέδειξε πως η εμπαγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo ως προς τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Η μελέτη κατέδειξε μάλιστα μια μείωση της τάξεως του 14% στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR, 0,86; 95% CI, 0,74–0,99), κυρίως οδηγούμενο από την κατά 38% μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου (HR, 0,62; 95% CI, 0,49–0,77).¹⁸ Η εμπαγλιφλοζίνη είχε ακόμη ένα ουδέτερο αποτέλεσμα στο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και ως αποτέλεσμα η ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης θεωρείται ευρέως πως θα μπορούσε να αποδοθεί κυρίως στην μείωση των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια (HR, 0,65; 95% CI, 0,50–0,85). Επιπλέον, μειώθηκαν τόσο η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας όσο και οι νοσηλείες από όλες τις αιτίες μεταξύ των ασθενών με και άνευ καρδιακής ανεπάρκειας στο baseline.^{19,20}

Από την άλλη πλευρά, η μελέτη CANVAS έδειξε πως η καναγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, η επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συνέβη σε 26,9 συμμετέχοντες ανά 1.000 ασθενοέτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι των 31,5 συμμετεχόντων ανά 1.000 ασθενοέτη στην ομάδα του placebo.²¹ Παράλληλα, η καναγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο των νοσηλείων από καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο κατά 22% (HR, 0,78; 95% CI, 0,67–0,91). Το όφελος της καναγλιφλοζίνης εμφανίζεται να είναι όμοιο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης (HFrEF) και σε εκείνους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).

Επίσης, σε σύγκριση με το placebo πάντοτε, η καναγλιφλοζίνη ελάττωσε το πρωτογενές καταλη-

κτικό σημείο, τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και την πρόοδο στην αλβουμινουρία σε αμφοτέρους τις ομάδες σύγκρισης. Η μείωση που παρατηρήθηκε στον καρδιαγγειακό θάνατο ή στις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζονται να είναι μεγαλύτερες μεταξύ εκείνων με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας [hazard ratio (HR) 0,61, 95% confidence interval (CI) 0,46–0,80], έναντι εκείνων άνευ ιστορικού καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,87, 95% CI 0,72–1,06).^{22–24}

Η DECLARE-TIMI 58 μελέτη θεωρείται ως η μεγαλύτερη CVOT μελέτη ασφάλειας, με βάση τον χρόνο και τον αριθμό των ασθενών. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της νταπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παράλληλα εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράλληλους κινδύνους. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο για την νταπαγλιφλοζίνη έναντι του placebo ήταν 8,8% vs. 9,4% (HR 0,93, 95% CI 0,84–1,03). Η νταπαγλιφλοζίνη δείχτηκε πως είναι ανώτερη στη μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου των νοσηλείων από καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο κατά 17% (HR, 0,83; 95% CI, 0,73–0,95)²⁵, ενώ ήταν και μη κατώτερη (αλλά συγχρόνως και μη ανώτερη) στη μείωση του σημείου των μειζόνων καταληκτικών σημείων (MACE) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (60% των ασθενών δεν πάσχει από εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο). Υπήρξε ακόμη ένα ωφέλιμο αποτέλεσμα στα νεφρικά συμβλήματα.

Μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η νταπαγλιφλοζίνη μείωσε τις νοσηλείες από καρδιακή ανεπάρκεια, την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, καθώς και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Ωστόσο, αυτός ο πληθυσμός αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης. Πάντως, είναι σπουδαίο να σημειωθεί πως οι μελέτες CANVAS PROGRAM και DECLARE-TIMI 58 συμπεριέλαβαν ασθενείς με και χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο – ASCVD (30% στην CANVAS και 60% στην DECLARE δεν έχει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο).²⁶

Η μελέτη DAPA-HF αποτέλεσε την πρώτη μελέτη που έδειξε πως η νταπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη του placebo στην πρόληψη του καρδιαγγειακού θανάτου και στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ή άνευ σακχαρώδους διαβήτη. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσει

την νταπαγλιφλοζίνη έναντι του placebo σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, των νοσηλειών από καρδιακή ανεπάρκεια ή επείγουσα επίσκεψη λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας απαντά σε 16,3% των ασθενών στο σκέλος της νταπαγλιφλοζίνης, σε σύγκριση με το 21,2% στην ομάδα του placebo [HR (95%CI) 0,74 (0,65–0,85), $p < 0,001$], ήτοι 26% μείωση του σχετικού κινδύνου.²⁷ Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι η μείωση σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, ανεξαρτήτως της ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη ή όχι. Για ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η νταπαγλιφλοζίνη ήταν ωφέλιμη, καθώς συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά, το όφελος ήταν σταθερό μεταξύ όλου του ηλικιακού φάσματος, σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, μεταξύ του εύρους των baseline λειτουργικών δοκιμασιών και ανεξαρτήτως της θεραπείας υποβάθρου της HFrEF, εμπεριέχοντας τις νεότερες και περισσότερο προηγμένες θεραπείες (ARNI/ICD/CRT).²⁸

Η μελέτη EMPEROR-Reduced έδειξε πως η εμπαγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo στην βελτίωση των συμβάντων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μεταξύ ασθενών με συμπτωματικά σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (HFrEF EF $\leq 40\%$), πάνω από τη βασική θεραπεία υποβάθρου, όπως αυτή προτείνεται από τη θεραπευτική αγωγή των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ανεξαρτήτως της παρουσίας του σακχαρώδους διαβήτη. Όπως και στην DAPA-HF, η πλειοψηφία των ασθενών (50,2%) δεν έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη είχαν κατά μέσο όρο σοβαρότερου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια έναντι εκείνων της DAPA-HF, με ένα μέσο κλάσμα εξώθησης 27% έναντι 31%, έναν μέσο όρο επιπέδων NT-proBNP 1.907 έναντι 1.437, ενώ περισσότερο ποσοστό από 70% των ασθενών της EMPEROR-Reduced είχε ένα κλάσμα εξώθησης στο 30% ή λιγότερο.

Έτσι, όπως στην DAPA-HF, η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου και οι νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σημαντικά λιγότερες στο σκέλος της εμπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με το placebo (19,4% vs. 24,7%, HR 0,75, 95% CI, 0,65 to 0,86, $P < 0,001$). Το όφελος μάλιστα επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης στις νοσηλείες από καρδιακή ανεπάρ-

κεια, ενώ υπήρξε ακόμη ορατό όφελος στα νεφρικά συμβάματα. Η ανωτέρω μελέτη εμπεριέχει όμοια ευρήματα με την DAPA-HF για την νταπαγλιφλοζίνη.

Όσον αφορά στη μελέτη CREDENCE, καταδείχθηκε πως η καναγλιφλοζίνη είναι ανώτερη του placebo ως προς τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και τη μείωση των ανεπιθύμητων νεφρικών συμβαμάτων, μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσει το αποτέλεσμα της καναγλιφλοζίνης στα νεφρικά συμβάντα μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του γεγονότος πως η καναγλιφλοζίνη παρέχει ουσιαστικό συγκριτικό όφελος. Έτσι, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, η τελικού σταδίου νεφρική νόσος (ESRD), ο διπλασιασμός των επιπέδων κρεατινίνης, νεφρικός καθώς και καρδιαγγειακός θάνατος για την καναγλιφλοζίνη έναντι του placebo ήταν 43,2 vs. 61,2 ανά 1000 ασθενείς-έτη ($p = 0,00001$).

Η καναγλιφλοζίνη επίσης μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών και είναι άκρως σημαντικό πως τα οφέλη διαπιστώθηκε πως δεν συσχετίζονταν με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) αναφοράς. Ένα όμοιο προστατευτικό αποτέλεσμα στα νεφρικά συμβάντα διαπιστώθηκε με την εμπαγλιφλοζίνη στην EMPA-REG OUTCOME, αλλά η CREDENCE ήταν ειδικώς σχεδιασμένη για να ενταχθούν εξαρχής ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και όχι ασθενείς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως συνέβη στην EMPA-REG OUTCOME.^{30,31}

Πρόσφατα η μελέτη EMPEROR-PRESERVED, με την εμπαγλιφλοζίνη σε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, κατάφερε να πετύχει και τα τρία προκαθορισμένα κριτήρια και να μειώσει τον καρδιαγγειακό θάνατο, νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, διαβητικούς και μη, και στη συνέχεια με την αντίστοιχη μελέτη DELIVER της νταπαγλιφλοζίνης αναφέρθηκαν παρόμοια αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν μια ομάδα θεραπευτικών αγωγών με πολυεπίπεδα οφέλη, καθώς αυτά τα αντιδιαβητικά φάρμακα δεν βελτιώνουν μόνο τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά ακόμη καταδεικνύεται η επίδρασή τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

παρέχοντας καρδιαγγειακή προστασία. Επιπρόσθετα καταδεικνύεται ότι δεν περιορίζονται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως αλλά και σε μια πολύ πιο δύσκολη ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως που στην πλειονότητα αποτελούν οι υπέρτασικοί ασθενείς.

SUMMARY

C. Grassos, K. Liodi, A. Pittaras

The role of SGLT2 inhibitors in hypertension and heart failure

Arterial Hypertension 2022; 31: 105-110.

SGLT2 inhibitors are a class of medications with unprecedented benefits, as these novel antidiabetic agents not only improve glycemic control but also have a demonstrated impact on reducing cardiovascular risk factors and reduced also deaths and heart failure hospitalisations, in pts with heart failure and reduced ejection fraction. Suffice to say that an important unanswered question remains whether the benefits of SGLT2 inhibitors is present in patients with HFpEF. At the moment the Emperor Preserved EF trial shows also benefit to reduced cardiovascular deaths and hospitalization for heart failure in pts with and without diabetes.

There are two ongoing SGLT2 inhibitor trials designed to investigate the safety and efficacy of SGLT2 inhibitors in HFpEF patients, DELIVER randomized patients to dapagliflozin or placebo and finally DEFINE randomized patients to dapagliflozin or placebo. These studies are expected to be completed in 2022–2023 and redefine the frontiers between SGLT2 inhibitors and HFpEF.

Key-words: heart failure, SGLT2 inhibitors, hypertension

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- DeFronzo RA, Norton L, Abdul Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2016; 13: 11-26.
- Plosker GL Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014; 74: 807-24 PMID: 24831734.
- Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs* 2014; 74: 2191-209 PMID: 5389049.
- Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class? *J Hypertens* 2015; 33: 2185-97.
- Majewski C, Bakris GL. Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Mar; 38(3): 429-30.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA SU): 52 week results from a randomised, double blind, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57 PMID: 28605608.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28 PMID: 26378978.
- Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 330-9 PMID: 24631482.
- Škrtić M, Cherney DZI. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 96-103.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al.; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420-8.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2: e001007.
- Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Group CDS. Dose ranging effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, as add on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1232-8.
- Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752-72.
- Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Dixon. Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24 Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta Analysis. *Journal of the American Heart Association* 6(5) May 2017 DOI: 10.1161/JAHA.117.005686.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017 May 25; 6(6): e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
- Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019 Apr; 42(4): 693-700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Worerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa150472.
- Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial *Circulation* 2019; 138: 1384-95.

20. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2017; 137: 405-7.
21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
22. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function: Data From the CANVAS Program. *Circulation* 2018; 138: 1537-50.
23. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 138: 458-68.
24. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al., on behalf of the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137: 323-34.
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
26. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-17.
27. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2020; 141: 100-11.
28. Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020; 141: 90-9.
29. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
30. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2019; 380: 2295-306.
31. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. *Diabetes* 2019; 68: 248-57.
32. Emperor Preserved, Stefan Anker et al. NEJM 14 October 2021, 3385-1451-1461

*Πλειοτροπικοί μηχανισμοί δράσης των αναστολέων SGLT2 στην αθηροσκλήρυνση και στη χρόνια νεφρική νόσο

**Π. Θεοφίλης
Π. Παπαποστόλου
Ν. Βόλης
Γ. Βλαχοπάνος
Π. Μαρινάκη**

**Α. Βορδώνη
Α. Καμπουρέλλη
Ε. Ξανθοπούλου
Μ. Κουκουλάκη
Ρ. Καλαϊτζίδης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές οι οποίες εμφανίζονται παρά τον επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες για τη δημιουργία νέων φαρμάκων που στοχεύουν στην περίπλοκη παθοφυσιολογία που συνοδεύει αυτές τις επιπλοκές. Σε αυτή την ανασκόπηση, παρουσιάζουμε τα σημαντικότερα ευρήματα και τα τελευταία δεδομένα της χορήγησης των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2-HbA1cX) στον ΣΔ2, στην αθηροσκλήρυνση και την χρόνια νεφρική νόσο. Λόγω της αυξημένης γλυκοζουρίας, οι SGLT2 αναστολείς είναι αποτελεσματικοί, ως επιπρόσθετη θεραπεία ή μονοθεραπεία, στη μείωση της γλυκόζης και στη βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών έχουν αναδείξει τις πλειοτροπικές τους δράσεις που αφορούν κυρίως την αυτοφαγία, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την ίνωση και την απόπτωση. Στις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες οι SGLT2 αναστολείς πέρα από τον σημαντικό ρόλο τους στον σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν και μία σημαντική μείωση της εμφάνισης ή και της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη του σακχαρώδους διαβήτη. Παράλληλα, με τη χρήση τους διαπιστώνεται και μια σημαντική μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και τεκμηρίωσης. Συμπερασματικά, οι SGLT2 αναστολείς, με τις πλειοτροπικές ιδιότητές τους, σε συνδυασμό με άλλες νέες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, μειώνουν σημαντικά την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και της αθηροσκλήρυνσης.

Λέξεις-κλειδιά: SGLT2 αναστολείς, σακχαρώδης διαβήτης, αθηροσκλήρυνση, χρόνια νεφρική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις δυτικές κοινωνίες ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί μια αναδυόμενη πανδημία, με σημαντικές επιπλοκές όπως η αθηροσκλήρυνση, η χρόνια νεφρική νόσος, τα ηπατικά νοσήματα, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νευροπάθεια. Οι παραδοσιακές θεραπείες στόχευαν στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνουν

σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σήμερα, η πρόσφατη πρόοδος στη φαρμακοθεραπεία του ΣΔ2 στοχεύει στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας αλλά και στην αναστροφή ή βελτίωση των περίπλοκων πολλαπλών επιπλοκών του. Σε αυτή την κατεύθυνση, οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2-i) είναι μια νέα κατηγο-

*Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδόκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδόκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

• E-mail: rigaska@gmail.com

ρία φαρμάκων για τους ασθενείς με ΣΔ2. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης, εστιάζουμε στην ευεργετική δράση των SGLT2 αναστολέων πέραν της υπογλυκαιμικής τους δράσης, στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και της νεφρικής νόσου.

Οι SGLT2 αναστολείς στη θεραπεία του ΣΔ

Οι SGLT1 και SGLT2 μεταφορείς, που εντοπίζονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, είναι σημαντικοί ρυθμιστές της ομοιόστασης της γλυκόζης λόγω της δράσης τους στην επαναρρόφιση του μεγαλύτερου ποσοστού της γλυκόζης που διηθείται στο σπείραμα. Το 90% της επαναρρόφισης πραγματοποιείται από τους SGLT2 μεταφορείς^{1,2}. Η γλυκόζη στη συνέχεια ελευθερώνεται στην κυκλοφορία μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (glucose transporters, GLUTs) που εντοπίζονται στην επιθηλιακή στιβάδα του εγγύς σωληναρίου¹. Σε ασθενείς με ΣΔ, έχει αναφερθεί η υπερέκφραση των γονιδίων των GLUTs, που προκαλούν την αύξηση των SGLT2 μεταφορέων και, συνεπώς, αυξημένη επαναρρόφιση³. Οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά φαίνεται πως συνδέονται με τη συνυπάρχουσα υπεργλυκαιμία³.

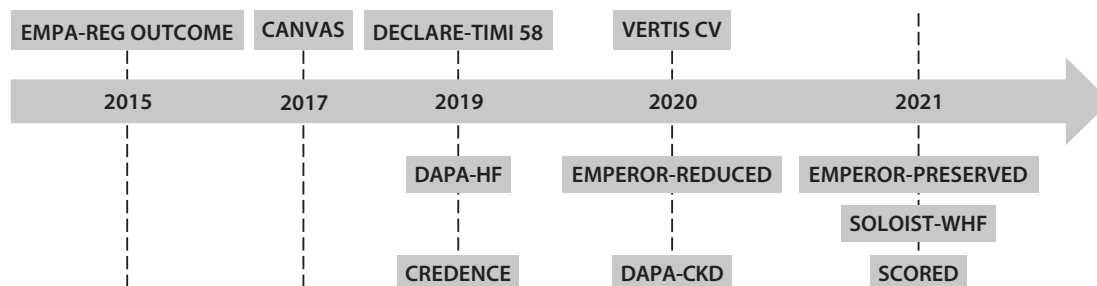
Στον ΣΔ, η σημασία της αναστολής των SGLT μεταφορέων φάνηκε αρχικά το 1987, με τη χρησιμοποίηση του μη ειδικού SGLT1 και SGLT2 αναστολέα φλοριζίνης⁴. Σε ένα πειραματικό μοντέλο ΣΔ2, η χορήγησή του οδήγησε σε βελτίωση της υπεργλυκαιμίας και αυξημένη γλυκοζουρία. Ωστόσο, οι συνυπάρχουσες επιπλοκές με την αναστολή των SGLT1 μεταφορέων στο έντερο, με κυριότερη τη διάρροια λόγω δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης⁵, αποτελούσαν έναν σημαντικό περιορισμό. Παράλληλα, η υδρόλυση της φλοριζίνης σε φλορετίνη, η οποία αναστέλλει τον GLUT1, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη πρόσληψη της γλυ-

κόζης σε διάφορους ιστούς⁶. Αυτές οι δυσκολίες ξεπεράστηκαν με την εφεύρεση εκλεκτικών SGLT2 αναστολέων, όπως η νταπαγλιφλοζίνη⁷, η καναγλιφλοζίνη⁸, η εμπαγλιφλοζίνη⁹ και η ερτουγλιφλοζίνη¹⁰. Έχουν μελετηθεί και άλλα μόρια της συγκεκριμένης κατηγορίας (ιπραγλιφλοζίνη, τοφογλιφλοζίνη, λουσεογλιφλοζίνη) σε μικρότερο βαθμό.

Όσον αφορά την υπογλυκαιμική τους δράση, όλοι οι εγκεκριμένοι παράγοντες έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στις αντίστοιχες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η δράση τους στον γλυκαιμικό έλεγχο έχει επιβεβαιωθεί είτε ως μονοθεραπεία¹¹⁻¹⁴, ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα όπως η μετφορμίνη¹⁵⁻¹⁸, η πιογλιταζόνη¹⁹⁻²¹, οι αγωνιστές του GLP1 υποδοχέα^{22,23}, οι αναστολείς της διπεπτιδυλο-πεπτιδάσης 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4)²⁴⁻²⁷ και η ινσουλίνη²⁸⁻³¹. Οι SGLT2 αναστολείς είναι εξίσου αποτελεσματικοί με τα περισσότερα αντιδιαβητικά σκευάσματα αναφορικά με τον γλυκαιμικό έλεγχο (32-34), με μοναδική ίσως εξαίρεση τους αγωνιστές του GLP1 υποδοχέα^{35,36}. Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση³⁷, φάνηκε ότι η τιτλοποίηση της δοσολογίας των SGLT2 αναστολέων μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, ενώ η χρήση ενός SGLT2 αναστολέα σε ασθενείς με υψηλές τιμές HbA1c μπορεί να επιφέρει ένα μεγαλύτερο όφελος³⁸.

Πλειοτροπικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων

Πέραν της υπογλυκαιμικής τους δράσης, έχουν αναφερθεί σημαντικές πλειοτροπικές δράσεις με τη χρήση των SGLT2 αναστολέων. Με βάση τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων των μεγάλων κλινικών μελετών, η αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης με τη χορήγηση των SGLT2 ανα-



Εικόνα 1. Πλειοτροπικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων στην αθηροσκλήρυνση και στους νεφρούς.

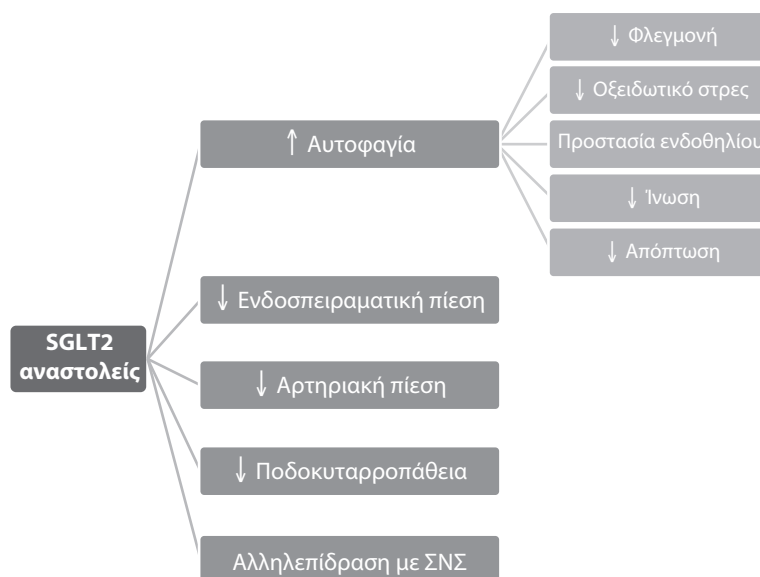
ATP: adenosine triphosphate, NHE: sodium-hydrogen exchanger, VSMC: vascular smooth muscle cells, SNS: sympathetic nervous system

στολέων οδήγησε σε επανεκτίμηση του πιθανού μηχανισμού δράσης τους^{39,40}. Έτσι, η δράση των SGLT2 αναστολέων στην ερυθροποίηση διερευνήθηκε περαιτέρω σε μια υπομελέτη της EMPA-HEART CardioLink-6 τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης. Σε αυτήν τη μελέτη φάνηκε αύξηση στην ερυθροποιητίνη, στην αιμοσφαιρίνη και στον αιματοκρίτη 6 μήνες μετά την τυχαιοποίηση⁴¹, με πιθανούς μηχανισμούς την παρέμβαση στην δράση παραγόντων επαγόμενων από υποξία (hypoxia-inducible factors, HIFs)⁴², στη βελτίωση του μονοπατιού της σιρτουίνης-1/AMPK και στην αναστολή του μονοπατιού Akt/mTORC1^{43,44}. Βασικό αποτέλεσμα της χορήγησης των SGLT2 αναστολέων είναι η επαναφορά της αυτοφαγίας, η μείωση του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και η αύξηση της κάθαρσης των κατεστραμμένων οργανιδίων και υπολεμμάτων από τα λυσοσώματα. Με βάση αυτήν την πρόσφατη υπόθεση, η αναστολή των SGLT2 μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια θρεπτικών συστατικών στα ούρα και χαμηλότερη διανομή γλυκόζης στους ιστούς, επηρεάζοντας την ισορροπία των προαναφερθέντων μονοπατιών. Όντως, φαίνεται πως η σπειραματική έκφραση του SGLT2 είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκφρασης της σιρτουίνης 1⁴⁵, ενώ η χορήγηση SGLT2 αναστολέων οδήγησε σε ευόδωση του μονοπατιού σιρτουίνης-1/AMPK σε άλλα όργανα⁴⁶⁻⁴⁹, παράλληλα με την αναστολή του μονοπατιού Akt/mTOR⁵⁰.

Η επαναφορά της αυτοφαγίας με τους SGLT2

μπορεί να ευθύνεται και για τη μείωση του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Πίνακας 1). Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις των SGLT2-ι έχουν φανεί σε πειραματικά μοντέλα νεφρικής νόσου^{51,52}, με συμμετοχή βασικών φλεγμονωδών μηχανισμών όπως το φλεγμονόσωμα NLRP3 και ο πυρηνικός παράγοντας κΒ. Προχωρώντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες⁵³, οι SGLT2 αναστολείς βελτίωσαν τη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξέος και μείωσαν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων πιθανότατα λόγω της βελτίωσης της ερυθροποίησης⁵⁴, της αύξησης του AMPK⁵⁵, της αυξημένης ενεργοποίησης του μονοπατιού Akt/ενδοθηλιακής NO συνθάσης⁵⁶, της ενεργοποίησης των καναλιών καλίου και της πρωτεϊνικής κινάσης-G⁵⁷. Επιπρόσθετα σε πειραματικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση αρκετών βιοδεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και βελτιωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή⁵⁸. Ωστόσο, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για τη δράση των SGLT2 αναστολέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού.

Η ίνωση είναι ένας ακόμα σημαντικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην πρόοδο και στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων⁷²⁻⁷⁴. Στο επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας, η χορήγηση SGLT2 αναστολέων (εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη) οδήγησε σε μείωση της διάμεσης και της σπειραματικής ίνωσης^{52,60}. Τέλος, αντιπροπο-



Εικόνα 2. Χρονολόγιο των σημαντικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών των SGLT2 αναστολέων.

γκρι ανοικτό: μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων, γκρι σκούρο: μελέτες σε πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια, μανύρο χρώμα: μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια νεφρική νόσο

τικά αποτελέσματα έχουν περιγραφεί μετά από χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης σε πειραματικό μοντέλο διαβητικής νεφροπάθειας, με μείωση του λόγου BAX/B-κυτταρικού λεμφώματος-2⁵⁹.

Οι αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων

Η αθηροσκληρόωση είναι μια εξελικτική παθολογική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από άσηπτη φλεγμονή⁷⁵, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁵³, εναπόθεση λιπιδίων και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, καταλήγοντας τελικά σε καταστροφικές επιπλοκές και συμβάματα όπως μεταξύ άλλων έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο πλειοτροπικός μηχανισμός δράσης των SGLT2 αναστολέων περιλαμβάνει σημαντικές αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις. Αρκετά μονοπάτια μεταβάλλονται μετά από την αναστολή των SGLT2 μεταφορέων, συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής⁷⁶, του οξειδωτικού stress⁷⁷, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁷⁶ και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων⁷⁸. Ο περιορισμός της ανάπτυξης και της μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων μέσω της οξυγενάσης της αίμης θα μπορούσε επίσης να εμπλέκεται στις αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις των συγκεκριμένων φαρμάκων^{79,80}. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι η εμπαγλιφλοζίνη φαίνεται πως αυξάνει τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης B^{81,82}, μια πιθανή επιβλαβής ιδιότητα. Όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία, παρά το γεγονός ότι πειραματικές μελέτες ανέδειξαν βελτίωση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας^{83,84}, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης δεν αναφέρουν βελτίωση στη στεφανιαία εφεδρεία ροής μετά από χορήγηση SGLT2-αναστολέων⁸⁵.

Οι μεγάλες κλινικές μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων, παρά το γεγονός ότι εντόπισαν σημαντικές μειώσεις στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και βελτίωση στις νεφρικές εκβάσεις, δεν διαπίστωσαν μείωση στα ισχαιμικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε μια post hoc ανάλυση των μελετών της καναγλιφλοζίνης δεν παρατηρήθηκε μείωση στην επίπτωση του εμφράγματος μυοκαρδίου⁸⁶. Στη μελέτη EMPA-REG outcome, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τα θανατηφόρα και μη εμφράγματα μυοκαρδίου σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο, χωρίς ωστόσο να μειώνονται τα ποσοστά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁸⁷. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης DECLARE-TIMI 58, οι ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου είχαν

αυξημένο κίνδυνο επόμενου ισχαιμικού συμβάματος, ο οποίος μειώθηκε με τη χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο⁸⁸. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών, τα δεδομένα στον πραγματικό κόσμο αναδεικνύουν μειωμένη επίπτωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και των εμφραγμάτων μυοκαρδίου μετά από την χορήγηση των SGLT2 αναστολέων⁸⁹. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα των μεταanalύσεων είναι αντιφατικά όσον αφορά τη μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων^{90,91}.

Οι νεφρικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων

Ο ΣΔ αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα που οδηγεί σε χρόνια νεφρική νόσο (XNN)⁹². Καθώς αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα, κρίνεται επιτακτική η μείωση αυτού του επιπρόσθετου κινδύνου⁹³. Οι SGLT2 αναστολείς έχουν μελετηθεί εκτενώς σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο αναφορικά με την επίδρασή τους στους νεφρούς (Πίνακας 1). Έχουν περιγραφεί πολλαπλοί μηχανισμοί σχετικά με τις νεφροπροστατευτικές τους ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των ενδοπείραματικών πιέσεων (προσπειραματική αγγειοσύσπαση και μεταπειραματική αγγειοδιαστολή)⁹⁴, των μεταβολών στα μονοπάτια της φλεγμονής⁵¹, του οξειδωτικού στρες⁵², της ίνωσης⁶⁰ και της απόπτωσης⁵⁹. Επιπρόσθετα, πρόσφατα φάνηκε σε πειραματικό μοντέλο διαβητικής νεφροπάθειας πως η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει την ποδοκυτταροπάθεια⁹⁵. Πέρα από τις προαναφερθείσες ευεργετικές δράσεις, οι SGLT2 αναστολείς συμβάλλουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της υδατικής κατάστασης, ενώ πιθανολογείται η αλληλεπίδρασή τους και με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα⁹⁶.

Πρώιμα δεδομένα αναφορικά με τις νεφροπροστατευτικές ιδιότητες των SGLT2 δημοσιεύτηκαν και από τη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, η οποία στρατολόγησε ασθενείς με ΣΔ2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ερευνητές παρατήρησαν μια σημαντική μείωση του σύνθετου νεφρολογικού καταληκτικού σημείου, της εμφάνισης ή επιδείνωσης της νεφρικής νόσου και του τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας⁶². Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και στις επακόλουθες μελέτες CANVAS⁶⁷, DECLARE-TIMI 58⁶³ και VERTIS CV⁶⁵.

Τις κλινικές μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων ακολούθησαν κλινικές μελέτες νεφρικών εκβάσεων, αρχίζοντας με την μελέτη CREDENCE στην οποία παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση του σύνθετου

Πίνακας 1. Νεφροπροστατευτικές δράσεις των SGLT2-ι σε προκλινικές και κλινικές μελέτες

Προκλινικές μελέτες				
Μελέτη	SGLT2-ι	Πειραματικό μοντέλο	Ευρήματα	Δράση
Pirkbauer et al (51)	Εμπαγλιφλοζίνη	Κύτταρα εγγύς σωληναρίου	↓ Lysyl oxidase, NOV, PTX3	Αντιοξειδωτική Αντιφλεγμονώδης Αντιανοσιτική
Elkazzaz et al (59)	Νταπαγλιφλοζίνη	Διαβητική νεφροπάθεια	↓ TNF-α, PTX3, BAX ↑ B-cell lymphoma-2	Αντιφλεγμονώδης Ανταποτοπική
Castoldi et al (60)	Εμπαγλιφλοζίνη	Νεφροπάθεια από κυζωλοπορίνη	↓ Κολλαγόνο-1 and -4 ↓ διήθηση μονοκυττάρων/μακροφάγων	Αντιανοσιτική Αντιφλεγμονώδης
Ali et al (52)	Καναγλιφλοζίνη	XNN	↓ SODM, καταλάση, glutathione reductase ↓ IL-6, IL-1β, TNF-α	Αντιοξειδωτική Αντιφλεγμονώδης
Birnbaum et al (61)	Νταπαγλιφλοζίνη	Διαβητική νεφροπάθεια	↓ Διάμεσης φλεγμονής και ίνωσης ↓ κολλαγόνο-1 και -3 ↓ ενεργοποίηση NLRP3 φλεγμονοσώματος	Αντιανοσιτική Αντιφλεγμονώδης
Κλινικές μελέτες				
Μελέτη	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Ευρήματα	
EMPA-REG OUTCOME (62)	ΣΔ2 και ανξήμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg or 25 mg OD vs. placebo	Μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης/επιδείνωσης νεφροπάθειας (39%), διαπλάσσιμου κρεατινίνης ορού (44%) και ανάγκης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (55%).	
DECLARE-TIMI 58 (63)	ΣΔ2 και ανξήμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (σταθερή μείωση eGFR ≥40% σε eGFR <60 ml/min/1,73m ² , ESKD, νεφρικός θάνατος) κατά 47%.	
CANVAS (64)	ΣΔ2 με αθηροσκληρωτική νόσο ή πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου	Καναγλιφλοζίνη 100 mg or 300 mg vs. placebo	Επιβράδυνση της πρόοδου της αλβουμινουρίας κατά 27% και μείωση στο ΣΝΚΣ (40% μείωση του eGFR, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή νεφρικός θάνατος) κατά 40%.	
VERTIS CV (65)	ΣΔ2 και αθηροσκληρωτική νόσος	Εξουγλιφλοζίνη 5 mg or 15 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (σταθερή μείωση eGFR ≥40%, ESKD, ή νεφρικός θάνατος) κατά 34%.	
DAPA-CKD (66)	XNN + Αλβουμινουρία	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (πτώση eGFR ≥50%, ESKD, ή νεφρικός θάνατος) κατά 44%.	
CREDENCE (67)	ΣΔ2 + XNN + Αλβουμινουρία	Καναγλιφλοζίνη 100 mg vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (ESKD, διαπλάσσιμος κρεατινίνης ορού ή νεφρικός θάνατος) κατά 34%.	
SCORED (68)	ΣΔ2 + XNN + ανξήμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος	Σοταγλιφλοζίνη 200 mg vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (πτώση του eGFR ≥50%, ESKD, μεταμόσχευση νεφρού) κατά 29%.	
EMPEROR-REDUCED (69)	HFrEF κλάσης II-IV	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (ESKD ή σταθερή μείωση του eGFR ≥40%) κατά 50%.	
EMPEROR-PRESERVED (70)	HF κλάσης II-IV με KEAK>40%	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Καμία διαφορά στη θνητότητα ή στο σύνθετο νεφρολογικό καταληπτικό σημείο.	
DAPA-HF (71)	HFrEF κλάσης II-IV	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μη σημαντική 29% μείωση στο ΣΝΚΣ (πτώση eGFR ≥50%, ESKD ή νεφρικός θάνατος).	

SGLT2-ι: sodium-glucose transport protein-2 inhibitors, IL: interleukin, NLR: Nod-Like Receptor family pyrin domain containing, NOV: nephroblastoma overexpressed, PTX: pentraxin, TNF: tumor necrosis factor, SODM: superoxide dismutase, ΣΔ2: σαχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΣΝΚΣ: σύνθετο νεφρολογικό καταληπτικό σημείο, HF: heart failure, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESKD: end-stage kidney disease, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, KEAK: κλάση εξώθησης αριστερής κοιλίας

καταληκτικού σημείου που αφορά την εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ, του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού ή του θανάτου από καρδιαγγειακά ή άλλα αίτια σε ασθενείς που ελάμβαναν καναγλιφλοζίνη⁶⁷. Σημαντικά είναι τα ευρήματα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη. Αρχικά, τα παρατηρούμενα οφέλη ήταν ανεξάρτητα από τις βασικές τιμές της νεφρικής λειτουργίας⁹⁷ και παρέμειναν σταθερά σε όλο το φάσμα των σταδίων της νεφρικής νόσου^{98,99}, με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στις υποομάδες με το χαμηλότερο eGFR, παρά τη συχνή αρχικά μείωσή του¹⁰⁰. Επιπρόσθετα οι ερευνητές εντόπισαν και τις παράπλευρες δράσεις των SGLT2 αναστολέων όπως η μειωμένη επίπτωση της αναιμίας¹⁰¹ και η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης¹⁰². Μετά τη μελέτη CREDENCE, η μελέτη DAPA-CKD συμπεριέλαβε ασθενείς με ΧΝΝ, όπου διαπιστώθηκε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου (μείωση eGFR $\geq 50\%$, τελικό στάδιο νεφρικής νόσου ή θάνατος από καρδιαγγειακά/νεφρολογικά αίτια) σε ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη (66), ανεξάρτως της ύπαρξης ΣΔ ή της αιτιολογίας της ΧΝΝ¹⁰³. Η νταπαγλιφλοζίνη επίσης οδήγησε σε επιβράδυνση της μείωσης του eGFR σε διαβητικούς ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές HbA1c και αυξημένο λόγο αλβουμίνης / κρεατινίνης ούρων (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)^{104,105}. Επιπλέον, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η μείωση των βιοδεικτών που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου συνηγορούν σε μια ευνοϊκή δράση της χορήγησης της νταπαγλιφλοζίνης¹⁰⁶. Οι αναλύσεις της μελέτης αποκάλυψαν μια μείωση της εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας¹⁰⁷ και μια μείωση της ολικής θνητότητας λόγω λοιμώξεων ή/και κακοηθειών¹⁰⁸, ενώ η νεφρική προστασία παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με υποβόσκουσα IgA σπειραματονεφρίτιδα¹⁰⁹. Τέλος, στη μελέτη SCORED σε ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ, η χρήση σοταγλιφλοζίνης οδήγησε σε 29% μείωση του σύνθετου νεφρολογικού καταληκτικού σημείου παράλληλα με 26% μείωση στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας ή της νοσηλείας/επίσκεψης για καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁸.

Σημαντικά συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν από τις μελέτες των SGLT2-αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενός σημαντικού προδιαθεσικού παράγοντα στην ανάπτυξη νεφρικής δυσλειτουργίας. Στην μελέτη EMPEROR-REDUCED η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης συσχετίστηκε με μια επιβράδυνση της μείωσης του eGFR καθώς

και με χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων⁶⁹. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη DAPA-HF με τη χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης⁷¹. Με την πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης EMPEROR-PRESERVED, πραγματοποιήθηκε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων των 2 μελετών της EMPEROR. Παρ' όλο που και οι δύο μελέτες διαπίστωσαν επιβραδυνόμενη μείωση του eGFR με την χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στα σοβαρά νεφρικά συμβλήματα στην μελέτη EMPEROR-PRESERVED¹¹⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αναστολείς των SGLT2 μεταφορέων, οι οποίοι αρχικά σχεδιάστηκαν για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ2, αποτελούν μια πολύ ενδιαφέρονσα και ασφαλή θεραπευτική επιλογή σε αρκετές άλλες κλινικές καταστάσεις λόγω των πλειοτροπικών μηχανισμών δράσης τους. Μία πληθώρα δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχει τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ενώ επίσης πιθανολογείται και η αντιαθηροσκληρωτική τους δράση. Η χορήγηση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, παράλληλα με άλλους νέους παράγοντες όπως η φινερενόνη (αναστολέας του υποδοχέα των αλλατοκορτικοειδών), δύναται να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της εμφάνισης ή της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Τέτοιου είδους θεραπευτικές παρεμβάσεις αποτελούν τον ιδανικότερο σήμερα τρόπο για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο ή με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου.

SUMMARY

P. Theofilis, A. Vordoni, P. Papapostolou A. Kampourelli, N. Volis, E. Xanthopoulou, G. Vlachopoulos, M. Koukoulaki, R. Kalaitzidis

Pleiotropic mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in atherosclerosis and chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2022; 31: 111-121.

Type 2 diabetes mellitus (DM 2) is accompanied by serious complications that occur despite adequate glycemic control. In the most recent years, efforts have been made to develop new drugs aimed at the complex pathophysiology that accompanies these complications. In this review, we present the most important findings and the latest data on the administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-HbA1cX) in DM 2, atherosclerosis and chronic kidney

disease. Due to their action and increased glucosuria, SGLT2 inhibitors are effective, as adjunctive therapy or monotherapy, in lowering glucose and improving glycosylated hemoglobin.

The results of experimental studies have also highlighted their pleiotropic actions that mainly concern autophagy, inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, fibrosis and apoptosis.

In randomized clinical trials, SGLT2 inhibitors in addition to their important role in diabetes mellitus show a significant reduction in the incidence or progression of chronic kidney disease, regardless of the presence of diabetes mellitus. Concurrently, with their use, a significant reduction of ischemic events is found, which needs further investigation and documentation. In conclusion, SGLT2 inhibitors, due to their pleiotropic properties, in combination with other new drug interventions, significantly reduce the progression of chronic kidney disease and atherosclerosis.

Key-words: SGLT2 inhibitors; diabetes; atherosclerosis, chronic kidney disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney international* 2009; 75(12): 1272-7.
2. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+) / glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney international Supplement* 2007; (106): S27-35.
3. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54(12): 3427-34.
4. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *The Journal of clinical investigation* 1987; 79(5): 1510-5.
5. Wright EM. I. Glucose galactose malabsorption. *The American journal of physiology* 1998; 275(5): G879-82.
6. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Current opinion in investigational drugs* 2007; 8(4): 285-92.
7. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of medicinal chemistry* 2008; 51(5): 1145-9.
8. Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicinal chemistry* 2010; 53(17): 6355-60.
9. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012; 14(1): 83-90.
10. Mascitti V, Maurer TS, Robinson RP, et al. Discovery of a clinical candidate from the structurally unique dioxabicyclo[3.2.1]octane class of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors. *Journal of medicinal chemistry* 2011; 54(8): 2952-60.
11. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes care* 2010; 33(10): 2217-24.
12. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013; 15(4): 372-82.
13. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2013; 1(3): 208-19.
14. Aronson R, Frias J, Goldman A, et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(6): 1453-60.
15. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9733): 2223-33.
16. Yang T, Lu M, Ma L, et al. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology* 2015; 71(11): 1325-32.
17. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 2014; 37(6): 1650-9.
18. Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(3): 520-9.
19. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes care* 2012; 35(7): 1473-8.
20. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(5): 467-77.
21. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(2): 147-58.
22. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; 7(5): 356-67.
23. Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, et al. Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1

- Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2019; 10(3): 951-63.
24. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes care* 2014; 37(3): 740-50.
 25. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; 18(8): 812-9.
 26. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes care* 2017; 40(2): 201-9.
 27. Miller S, Krumins T, Zhou H, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2018; 9(1): 253-68.
 28. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study G. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(2): 124-36.
 29. Inagaki N, Harashima S, Maruyama N, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology* 2016; 15: 89.
 30. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015; 17(10): 936-48.
 31. Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021; 23(7): 1640-51.
 32. Gebrie D, Getnet D, Manyazewal T. Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 2021; 11(1): 137.
 33. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(1): 113-20.
 34. Cho YK, Kim YJ, Kang YM, et al. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Journal of diabetes investigation* 2018; 9(4): 882-92.
 35. Inoue H, Tamaki Y, Kashiwara Y, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2019; 85(2): 393-402.
 36. Lingvay I, Capehorn MS, Catarig AM, et al. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020; 1; 105(12): e4593-e4604.
 37. Shi FH, Li H, Shen L, et al. High-dose sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors are superior in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021; 23(9): 2125-36.
 38. Uhrig JL, Page SO, Mishriky BM, et al. Should Baseline Hemoglobin A1c or Dose of SGLT-2i Guide Treatment With SGLT-2i Versus DPP-4i in People With Type 2 Diabetes? A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of clinical pharmacology* 2020; 60(8): 980-91.
 39. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes care* 2018; 41(2): 356-63.
 40. Li J, Woodward M, Perkovic V, et al. Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC Heart failure* 2020; 8(1): 57-66.
 41. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2020; 141(8): 704-7.
 42. Solak Y, Cetiner M, Siriopol D, et al. Novel Masters of Erythropoiesis: Hypoxia Inducible Factors and Recent Advances in Anemia of Renal Disease. *Blood purification* 2016; 42(2): 160-7.
 43. Hsu YJ, Hsu SC, Hsu CP, et al. Sirtuin 1 protects the aging heart from contractile dysfunction mediated through the inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in cardiac-specific Sirtuin 1 knockout mouse model. *International journal of cardiology* 2017; 228: 543-52.
 44. Sciarretta S, Volpe M, Sadoshima J. Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease. *Circulation research* 2014; 114(3): 549-64.
 45. Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, et al. High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. *Scientific reports* 2018; 8(1): 6791.
 46. Lee JY, Lee M, Lee JY, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Ameliorates High-Fat Diet-Induced Metabolic Changes by Upregulating Energy Expenditure through Activation of the AMPK/SIRT1 Pathway. *Diabetes & metabolism journal* 2021; 45(6): 921-932.
 47. Yang X, Liu Q, Li Y, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1alpha signalling pathway. *Adipocyte* 2020; 9(1): 484-94.
 48. Ying Y, Jiang C, Zhang M, et al. Phloretin protects against cardiac damage and remodeling via restoring SIRT1 and anti-inflammatory effects in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(9): 2822-35.

49. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Scientific reports* 2018; 8(1): 5276.
50. Osataphan S, Macchi C, Singhal G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *JCI insight* 2019 7; 4(5): e123130.
51. Pirklbauer M, Sallaberger S, Staudinger P, et al. Empagliflozin Inhibits IL-1 β -Mediated Inflammatory Response in Human Proximal Tubular Cells. *International journal of molecular sciences* 2021; 11; 22(10): 5089.
52. Ali BH, Al Salam S, Al Suleimani Y, et al. Effects of the SGLT-2 Inhibitor Canagliflozin on Adenine-Induced Chronic Kidney Disease in Rats. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 2019; 52(1): 27-39.
53. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines* 2021; 6; 9(7): 781.
54. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation* 2019; 139(17): 1985-7.
55. Moustafa Ahmed Y, Shehata Messiha BA, El-Sayed El-Daly M, Abo-Saif AA. Effects of ticagrelor, empagliflozin and tamoxifen against experimentally-induced vascular reactivity defects in rats in vivo and in vitro. *Pharmacological reports: PR* 2019; 71(6): 1034-43.
56. Nakao M, Shimizu I, Katsuumi G, et al. Empagliflozin maintains capillarization and improves cardiac function in a murine model of left ventricular pressure overload. *Scientific reports* 2021; 11(1): 18384.
57. Li H, Shin SE, Seo MS, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life sciences* 2018; 197: 46-55.
58. Alshnbari AS, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2020; 11(9): 1947-63.
59. Elkazzaz SK, Khodeer DM, El Fayoumi HM, Moustafa YM. Role of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors dapagliflozin on diabetic nephropathy in rats; Inflammation, angiogenesis and apoptosis. *Life sciences* 2021; 280: 119018.
60. Castoldi G, Carletti R, Ippolito S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition prevents renal fibrosis in cyclosporine nephropathy. *Acta diabetologica* 2021; 58(8): 1059-70.
61. Birnbaum Y, Chen H, Tran D, et al. Ticagrelor and Dapagliflozin Have Additive Effects in Ameliorating Diabetic Nephropathy in Mice with Type-2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular drugs and therapy* 2021. doi: 10.1007/s10557-021-07222
62. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375(4): 323-34.
63. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; 7(8): 606-17.
64. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2017; 377(7): 644-57.
65. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERITAS CV trial. *Diabetologia* 2021; 64(6): 1256-67.
66. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2020; 383(15): 1436-46.
67. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine* 2019; 380(24): 2295-306.
68. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2021; 384(2): 129-39.
69. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2020; 383(15): 1413-24.
70. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2021; 14;385(16): 1451-1461.
71. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143(4): 298-309.
72. Oikonomou E, Karlis D, Tsalamadris S, et al. Galectin-3 and Arterial Stiffness in Patients with Heart Failure: A Pilot Study. *Current vascular pharmacology* 2019; 17(4): 396-400.
73. Panizo S, Martinez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(1).
74. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1611-25 e12.
75. Oikonomou E, Leopoulou M, Theofilis P, et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 2020; 309: 16-26.
76. Xu J, Kitada M, Ogura Y, Liu H, Koya D. Dapagliflozin Restores Impaired Autophagy and Suppresses Inflammation in High Glucose-Treated HK-2 Cells. *Cells* 2021; 10;10(6):1457.
77. Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cellular physiology and biochemistry: international journal*

- of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology 2019; 53(5): 865-86.
78. Kohlmorgen C, Gerfer S, Feldmann K, et al. Dapagliflozin reduces thrombin generation and platelet activation: implications for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2021; 64(8): 1834-49.
 79. Behnammanesh G, Durante GL, Khanna YP, Peyton KJ, Durante W. Canagliflozin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration: Role of heme oxygenase-1. *Redox biology* 2020; 32: 101527.
 80. Takahashi H, Nomiya T, Terawaki Y, et al. Combined treatment with DPP-4 inhibitor linagliptin and SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates neointima formation after vascular injury in diabetic mice. *Biochemistry and biophysics reports* 2019; 18: 100640.
 81. Rau M, Thiele K, Korbinian Hartmann NU, et al. Effects of empagliflozin on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes: data from a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2021; 330: 8-13.
 82. Sanchez-Garcia A, Simental-Mendia M, Millan-Alanis JM, Simental-Mendia LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacological research* 2020; 160: 105068.
 83. Adingupu DD, Gopel SO, Gronros J, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob(-/-) mice. *Cardiovascular diabetology* 2019; 18(1): 16.
 84. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic to translational science* 2019; 4(5): 575-91.
 85. Jurgens M, Schou M, Hasbak P, et al. Effects of Empagliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The SIMPLE Trial. *Journal of the American Heart Association* 2021; 10(15): e020418.
 86. Yu J, Li J, Leaver PJ, et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Cardiovascular research* 2022; 16;118(4):1103-1114.
 87. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPAREG OUTCOME trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2020; 8(12): 949-59.
 88. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139(22): 2516-27.
 89. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(23): 2628-39.
 90. Ye G, Wang S, Peng D. Effects of SGLT2 Inhibitor on Ischemic Events Stemming From Atherosclerotic Coronary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2021; 77(6): 787-95.
 91. Mascolo A, Scavone C, Scisciola L, et al. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: a systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *Pharmacological research* 2021; 105836.
 92. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology* 2016; 12(2): 73-81.
 93. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351(13): 1296-305.
 94. Thomson SC, Vallon V. Effects of SGLT2 inhibitor and dietary NaCl on glomerular hemodynamics assessed by micropuncture in diabetic rats. *American journal of physiology Renal physiology* 2021; 320(5): F761-F71.
 95. Klimontov VV, Korbut AI, Taskaeva IS, et al. Empagliflozin alleviates podocytopathy and enhances glomerular nephrin expression in db/db diabetic mice. *World journal of diabetes* . 2020; 11(12): 596-610.
 96. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, et al. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *International journal of molecular sciences* 2021; 23; 22(9): 4441.
 97. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, et al. Evaluating the Effects of Canagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease According to Baseline HbA1c, Including Those With HbA1c <7%: Results From the CREDENCE Trial. *Circulation* 2020; 141(5): 407-10.
 98. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2020; 31(5): 1128-39.
 99. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m(2): Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2020; 15(12): 1705-14.
 100. Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney international* 2021; 99(4): 999-1009.
 101. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2020; 8(11): 903-14.
 102. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, et al. Blood Pressure Effects of Canagliflozin and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Insights From the CREDENCE Trial. *Circulation* 2021; 143(18): 1735-49.
 103. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2021; 9(1): 22-31.

104. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2021; 9(11): 743-54.
105. Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2021; 9(11): 755-66.
106. Sen T, Li J, Neuen BL, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia* 2022; 64(10): 2147-2158.
107. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, et al. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney international* 2022; 101(1): 174-184.
108. Heerspink HJL, Sjoström CD, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *European heart journal* 2021; 42(13): 1216-27.
109. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney international* 2021; 100(1): 215-24.
110. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2021; 4; 385(16): 1531-1533.



*Blood pressure target attainment according to the recent cardiovascular prevention guidelines issued by the European Society of Cardiology

F. Barkas^{1,2}
P. Adamidis¹
E. Liberopoulos³

A.-D. Koutsogianni¹
G. Anastasiou¹
G. Liamis¹

SUMMARY

Introduction: New cardiovascular prevention guidelines have recently been issued by the European Society of Cardiology (ESC). **Purpose:** To record blood pressure (BP) target attainment according to the recent ESC cardiovascular prevention guidelines. **Methods:** A retrospective observational study involving 1,334 dyslipidemic patients followed-up for ≥ 3 years at the Outpatient Lipid Clinic in University General Hospital of Ioannina, Greece. BP target attainment was recorded. ESC 2021 guidelines recommend a general target of BP $<140/80$ mmHg and individual targets of: i) diastolic BP <80 mmHg in all patients and ii) systolic BP 120-130 mmHg in patients 18-69 years of age without chronic kidney disease, or systolic BP 130-140 mmHg in patients 18-69 years of age with chronic kidney disease, or in those ≥ 70 years of age. **Results:** Among the 1,334 subjects, 935 [45% men, 68 (60-75 years old)] were diagnosed with hypertension and received antihypertensive treatment. Of those, 40% were ≥ 70 years old, 19% were diagnosed with chronic kidney disease, 24% with atherosclerotic cardiovascular disease and 23% with type 2 diabetes. Of those, 75% were receiving an angiotensin receptor blocker, 52% a thiazide diuretic, 52% a calcium channel blocker, 37% a beta-blocker, 13% an angiotensin converting enzyme inhibitor, 6% an aldosterone receptor blocker and 2% a centrally acting antihypertensive drug. Half of subjects had BP $<140/80$ mmHg, but only 21% achieved the individualized BP targets. **Conclusions:** A considerable proportion of hypertensive patients do not achieve target BP values.

 **Key-words:** blood pressure, target, treatment

INTRODUCTION

A plethora of observational and genetic epidemiological studies, along with randomized clinical trials (RCTs) have shown that hypertension is a major cause of cardiovascular disease (CVD), accounting

for 9.4 million deaths and 7% of global disability adjusted life-years.¹⁻³ The risk of death from either coronary artery disease or stroke increases linearly from blood pressure (BP) levels as low as 90 mmHg systolic and 75 mmHg diastolic upward, whereas the

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

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece • ² Department of Hygiene & Epidemiology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece • ³ 1st Propaedeutic Department of Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

✉ **Corresponding Author:** George Liamis, MD, PhD Professor of Internal Medicine • Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece • E-mail: gliamis@uoi.gr

absolute benefit of reducing systolic BP (SBP) depends on the cardiovascular risk and the absolute SBP reduction.^{1,4} Despite the available effective blood-pressure lowering therapies, a significant proportion of the hypertensive patients fail to control their BP levels in clinical practice.⁵⁻⁷ In addition, the guidelines for the management of arterial hypertension have been revised during the last decade, due to tolerability and safety considerations concerning the lower BP limits.^{1,8-10}

In this context, the aim of the present study was to record the rates of BP target attainment according to the cardiovascular prevention guidelines recently issued by the European Society of Cardiology (ESC) in 2021.

METHODS

This was a retrospective study including 1,334 consecutive adult patients with dyslipidemia who attended the Outpatient Lipid Clinic of the University Hospital of Ioannina in Greece for ≥ 3 years (from 1999 to 2015).¹¹

All study participants were Caucasians of Hellenic origin. A complete assessment of their clinical and laboratory profile was performed at the baseline visit, after 6 months and at the most recent visit. Office BP measurements were based on ESC/European Society of Hypertension (ESH) guidelines and performed with a validated upper-arm cuff BP measurement device and an appropriate cuff size. Study participants were diagnosed with hypertension according to ESC/ESH guidelines or in case of concomitant antihypertensive treatment.¹

For the present analysis, we recorded subjects' BP target attainment according to the recent ESC 2021 guidelines at their most recent visit.¹ These recommend a general target of BP $<140/80$ mmHg and individual targets of: i) diastolic BP <80 mmHg in all patients and ii) systolic BP 120-130 mmHg in patients 18-69 years of age without chronic kidney disease, or systolic BP 130-140 mmHg in patients 18-69 years of age with chronic kidney disease, or in those ≥ 70 years of age.

Statistical analysis

Continuous variables were tested for normality by the Kolmogorov-Smirnov test and logarithmic transformations were performed if necessary. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) and median [interquartile range (IQR)] for parametric

Table 1. Subjects' characteristics

Variables	
Sex (male), %	45
Age, years	60 (52-67)
Age ≥ 70 years old, %	40
Atherosclerotic cardiovascular disease, %	24
Coronary heart disease, %	11
Stroke, %	11
Peripheral artery disease, %	3
Aortic abdominal aneurysm, %	1
Atrial fibrillation, %	1
Heart failure, %	1
Type 2 diabetes mellitus, %	23
Weight status	
Normal weight, %	17
Overweight, %	50
Obesity, %	33
Chronic kidney disease, %	19
Metabolic syndrome, %	52
Smoking	
Non-smokers, %	68
Former smokers, %	16
Smokers, %	16
Fasting plasma glucose, mg/dL	98 (90-109)
Body mass index, kg/m ²	28.7 (26.2-31.9)
Waist, cm	100 (93-107)
Systolic blood pressure, mmHg	130 (123-138)
Diastolic blood pressure, mmHg	78 (72-84)
Estimated glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	67.2 (89.6-78.5)
Total cholesterol, mg/dL	171 (149-193)
Triglycerides, mg/dL	111 (85-151)
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	52 (44-61)
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	92 (75-111)
Concomitant treatment	
Lipid lowering therapy, %	93
Glucose lowering therapy, %	23
Antiplatelet therapy, %	40

Variables are expressed as median (interquartile range), unless percentages are shown

and non-parametric data, respectively. For categorical values, frequency counts and percentages were applied. Dependent sample t-test, parametric or non-parametric, was performed to compare the change of the variable of interest within the same group. Two-tailed significance was defined as $p < 0.05$. Analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v21.0 software (SPSS IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

RESULTS

Among the 1,334 subjects, 935 [45% men, 68 (60-75 years old)] were diagnosed with hypertension and received antihypertensive treatment. As shown in Table 1, 40% of those were ≥ 70 years old, 24% were diagnosed with atherosclerotic cardiovascular disease, 23% with type 2 diabetes and 19% with chronic kidney disease.

As far as the subjects' antihypertensive therapy is concerned, 75% were receiving an angiotensin receptor blocker (ARB), 52% a thiazide diuretic, 52% a calcium channel blocker (CCB), 37% a beta-blocker, 13% an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi), 6% an aldosterone receptor blocker and 2% a centrally acting antihypertensive drug. The majority of the study participants received dual (37%) or triple combination (28%). Only 21% of the study participants were on antihypertensive monotherapy and 14% were treated with ≥ 4 blood pressure-lowering drugs.

During their 6-year follow-up, subjects' SBP declined from 144 (130-160) mmHg to 130 (123-138) mmHg ($p < 0.05$), and DBP from 90 (80-96) mmHg to 78 (72-84) mmHg ($p < 0.05$). Half of subjects had BP $< 140/80$ mmHg, but only 21% achieved the individualized BP targets. Specifically, 19% of the patients 18-69 years of age without chronic kidney disease had optimal BP levels, whereas 12% of those with chronic kidney disease and 32% of the elderly achieved the proposed BP targets.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, our study is the first to evaluate the rates of BP target attainment according to the recent ESC cardiovascular prevention guidelines. Nevertheless, our results showing low rates of BP target attainment in clinical practice are in line with previously published studies.^{5,6} An analysis of data from medical databases derived from 7,092 treated hypertensive adult outpatients in three excellence hypertension centers demonstrated a similar treatment pattern to ours.⁵ ARB/ACEi were the cornerstone antihypertensive therapy (77%) followed by calcium channel blockers (27%), beta-blockers (36%) and diuretics (13%), whereas the prescription rate of combination therapies was 51%. Only 20% of the study participants achieved optimal BP levels according to the ESC/ESH 2018 guidelines.⁵ Likewise, another cohort ($n=5,308$) has recently demonstrated low attainment rates of the BP targets recommended by the American (ACC/AHA,

2017), European (ESC/ESH, 2018), United Kingdom (NICE, 2019), and International Society of Hypertension (ISH, 2020) guidelines.⁶ In that study, 28.4% of the antihypertensive drugs were prescribed as a combination therapy, whereas the most frequently used antihypertensive drugs were ARB/ACEi (31.4%), calcium channel blockers (CCBs) (17.5%) and beta-blockers (15.4%).⁶ Although the rate of NICE 2019 BP target ($< 140/90$ mmHg or $< 150/90$ mmHg for the patients ≥ 80 years of age) attainment was 65.6%, the corresponding stricter BP targets were lower (39.5%, ACC/AHA 2017; 43%, ESC/ESH 2018; and 40.8%, ISH 2020).⁶ Therefore, 'stricter' BP targets seem difficult to be achieved in clinical practice, as already noticed in the case of the individualized BP targets in our study.

There are several reasons that might account for this poor goal achievement in clinical practice. Although we were unable to identify any potential risk factor accounting for low BP target attainment in our study, a post-hoc analysis of the SPRINT trial has previously shown that patients' older age, higher SBP, underlying chronic kidney disease, higher number of antihypertensive drugs and moderate cognitive impairment were associated with failure to achieve the intensive SBP target.⁷ Patients' compliance with treatment also merits a major role. Thus, patient education and the availability of fixed-dose combinations; might improve their adherence.¹¹

The current study has some limitations. First, the present study relied on office-based BP measurements. Thus, no data on white-coat or masked hypertension was available. Second, due to the retrospective design of our study, we were unable to obtain complete information regarding factors associated with BP target attainment, such as physical activity, some cardiometabolic risk factors, and diet. Finally, our data were collected before the announcement of the current ESC 2021 guidelines (1999-2015).

CONCLUSIONS

The present study shows that a considerable proportion of hypertensive patients do not achieve the proposed BP targets recommended recently by the ESC. Considering the fact that hypertension is a modifiable cardiovascular risk factor, continued efforts to optimize BP control by confronting any potential risk factors and improving patients' compliance are imperative in everyday clinical practice.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Φ. Μπάρκας, Α.-Δ. Κουτσογιάννη, Π. Αδαμίδης, Γ. Αναστασίου, Ε. Λυμπερόπουλος, Γ. Λιάμης

Επίτευξη των στόχων αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες καρδιαγγειακής πρόληψης της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Arterial Hypertension 2022; 31: 122-125.

Εισαγωγή: Πρόσφατα ανακοινώθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC). **Σκοπός:** Η καταγραφή του ποσοστού επίτευξης των προτεινόμενων στόχων της αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες καρδιαγγειακής πρόληψης ESC 2021. **Μέθοδοι:** Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, στην οποία συμμετείχαν διαδοχικοί ενήλικες ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που παρακολούθηθηκαν για ≥ 3 χρόνια στο εξωτερικό Ιατρείο Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων και Παχυσαρκίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Καταγράφηκε το ποσοστό επίτευξης των στόχων της αντιυπερτασικής αγωγής. Οι πρόσφατες οδηγίες ESC 2021 προτείνουν τον γενικό στόχο ως ΑΠ $<140/80$ mmHg και τους εξατομικευμένους στόχους ως εξής: i) διαστολική ΑΠ <80 mmHg σε όλους τους ασθενείς και ii) συστολική ΑΠ 120-130 mmHg σε ασθενείς 18-69 ετών χωρίς χρόνια νεφρική νόσο ή συστολική ΑΠ 130-140 mmHg σε ασθενείς 18-69 ετών με χρόνια νεφρική νόσο ή σε εκείνους με ηλικία ≥ 70 ετών. **Αποτελέσματα:** Από τους 1,334 ασθενείς, 935 [45% άνδρες, 68 (60-75 ετών)] ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Από αυτούς, 40% είχαν ηλικία ≥ 70 ετών, το 19% είχε διαγνωσθεί με χρόνια νεφρική νόσο, το 24% με καρδιαγγειακή νόσο και το 23% με σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά το είδος των αντιυπερτασικών φαρμάκων, το 75% των ασθενών ελάμβανε έναν αναστολέα των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης, το 52% ένα θειαζιδικό διουρητικό, το 52% έναν ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, το 37% έναν β-αποκλειστή, το 13% έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, το 6% έναν αναστολέα του υποδοχέα της αλδοστερόνης και το 2% έναν κεντρικώς δρών αντιυπερτασικό φάρμακο. Οι μισοί ασθενείς είχαν ΑΠ $<140/80$ mmHg, αλλά μόνο το 21% είχε πετύχει τους εξατομικευμένους στόχους της αντιυπερτασικής αγωγής. **Συμπεράσματα:** Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν επιτυγχάνει τους στόχους της αντιυπερτασικής αγωγής στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή πίεση, στόχοι, θεραπεία

REFERENCES

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227-337.
2. Tzoulaki I, Elliott P, Kontis V, Ezzati M. Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. *Circulation* 2016; 133(23): 2314-33.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-13.
4. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957-67.
5. Tocci G, Presta V, Ferri C, Redon J, Volpe M. Blood Pressure Targets Achievement According to 2018 ESC/ESH Guidelines in Three European Excellence Centers for Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020; 27(1): 51-9.
6. Bhagavathula AS, Shah SM, Suliman A, Oulhaj A, Aburawi EH. Hypertension Control and Guideline-Recommended Target Blood Pressure Goal Achievement at an Early Stage of Hypertension in the UAE. *J Clin Med* 2021; 11(1): 47.
7. Wang KM, Stedman MR, Chertow GM, Chang TI. Factors Associated With Failure to Achieve the Intensive Blood Pressure Target in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Hypertension* 2020; 76(6): 1725-33.
8. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol* 2020; 5(9): 1011-8.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159-219.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-104.
11. Barkas F, Liberopoulos E, Klouras E, Liontos A, Elisaf M. Attainment of multifactorial treatment targets among the elderly in a lipid clinic. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12(3): 239-45.



*Μελέτη της φυσικής ανοσίας και των ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς

A. Λαζαρίδης¹
E. Γαβριηλάκη³
N. Κολέτσος¹
E. Γκαλιαγκούση¹

A. Χρυσανθοπούλου²
E.-E. Κοραβού³
Π. Σκένδρος^{2,4}

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μείζονα, τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και κύρια αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας. Η παθογένεσή της είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση ποικίλων συστημάτων, με κυρίαρχο τον ρόλο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης II-αλδοστερόνης¹. Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί ο ρόλος της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής ως βασικού παθογενετικού μηχανισμού της ΑΥ. Στο πλαίσιο αυτό έχει διαπιστωθεί ότι στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ δρουν πολυάριθμοι φλεγμονώδεις μηχανισμοί (π.χ. παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών, ενεργοποίηση ουδετεροφίλων, οξειδωτικό στρες), οι οποίοι προάγονται και συντηρούνται από την υπέρμετρη δραστηριότητα του ανοσιακού συστήματος². Πιο συγκεκριμένα, στο υπερτασικό περιβάλλον, έχει φανεί ότι συγκεκριμένα ερεθίσματα (π.χ. αγγειοτενσίνη II, αλδοστερόνη) προάγουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) οδηγώντας σε ιστική βλάβη και απελευθέρωση ενδο- και εξωκυττάρων μορίων όπως ο παράγοντας «υψηλής κινητικότητας ομάδας κουτί-1 (HMGB1)» που ανήκει στα «μορια-

κά μοτίβα σχετιζόμενα με βλάβη (DAMPs)». Τα DAMPs με τη σειρά τους ενεργοποιούν την ανοσιακή απάντηση και τη φλεγμονώδη απόκριση δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο ιστικής βλάβης και φλεγμονής³.

Η φυσική ανοσία και οι μεσολαβητές της, συμπεριλαμβανομένων των ουδετεροφίλων, κατέχουν εξέχοντα ρόλο ως πρώτη γραμμή άμυνας της ανοσιακής απάντησης. Τα ουδετερόφιλα όταν διεγερθούν παράγουν τις εξωκυττάρειες ουδετεροφιλικές παγίδες (NETs), οι οποίες αποτελούν δίκτυα χρωματίνης από ελεύθερο DNA και ιστόνες [κιτρουλινωμένες ιστόνες (CitH3)], πάνω στα οποία βρίσκονται προσκολλημένες πρωτεΐνες των κοκκίων και του κυτταροπλάσματος όπως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO). Οι NETs συνιστούν έναν μηχανισμό (νέτωση) με ισχυρές προ-φλεγμονώδεις και προ-θρομβωτικές ιδιότητες⁴. Παρομοίως, έχει φανεί ότι ο HMGB1 ενεργοποιεί τη φυσική ανοσία κι ασκεί ισχυρή προ-φλεγμονώδη δράση επάγοντας την απελευθέρωση NETs από τα ουδετερόφιλα, γεγονός το οποίο υπογραμμίζει έναν νέο μηχανισμό διαμέσου του οποίου μπορεί να συμμετάσχει στις μεσολαβούμενες από τα ουδετερόφιλα φλεγμονώδεις αποκρίσεις⁵.

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

¹ Γ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη • ²Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη • ³Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης, Γενικό Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη • ⁴Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

✉ **Αλληλογραφία:** Λαζαρίδης Αντώνιος, Επιμελητής Β' Εσωτερικής Παθολογίας, Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ • Περιφερειακή οδός – Νέα Ευκαρπία • Τηλ.: 2313323178 • E-mail: panbiol@hotmail.com

Επί του παρόντος, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τον ρόλο των NETs και του HMGB1 στην ιδιοπαθή ΑΥ. Για τον σκοπό αυτό, μετρήθηκαν τα επίπεδα NETs και HMGB1 σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς αγωγή (UHTs) έναντι νορμοτασικών υγιών εθελοντών (NTs) και συσχετίστηκαν μεταξύ τους. Επίσης, μελετήθηκε η επίδραση πλάσματος UHTs σε υγιή ουδετερόφιλα για τη δυνατότητα επαγωγής νέκρωσης. Τέλος, στους UHTs μετρήθηκαν τα επίπεδα NETs προ και μετά χορήγησης αντιυπερτασικής θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων I αγγειοτενσίνης II (ARBs).

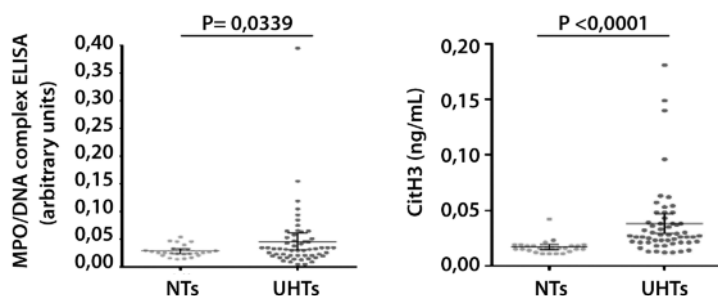
ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο προσδιορισμός των NETs (συμπλέγματα MPO/DNA και CitH3) σε όλο τον πληθυσμό έγινε σε EDTA πλάσμα και του HMGB1 σε ορό αίματος με τη χρήση της μεθόδου ELISA. Επίσης, ουδετερόφιλα υγιή-μάρτυρες επωάστηκαν με πλάσμα που προήλθε από τους υπερτασικούς ασθενείς και η πο-

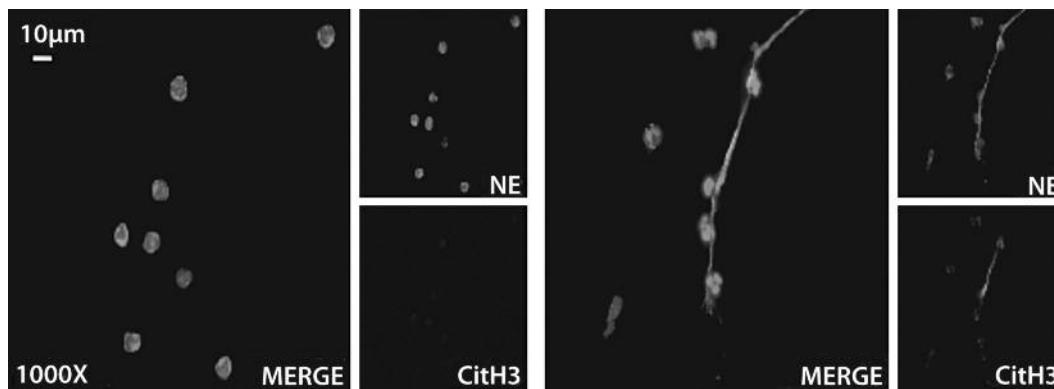
σοστιαία απελευθέρωση NETs από τα υγιή ουδετερόφιλα εκτιμήθηκε με ανοσοφθορισμό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

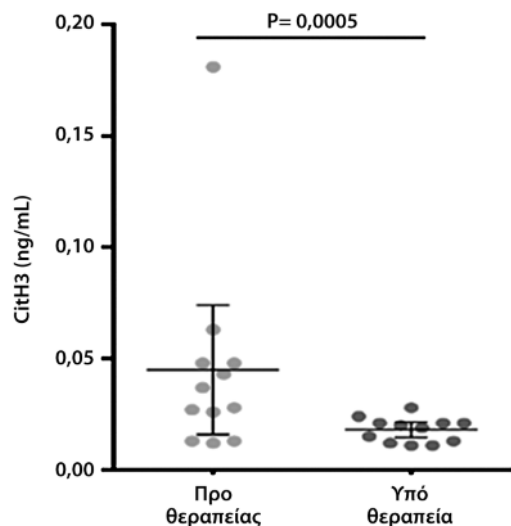
Συνολικά μελετήθηκαν 55 UHTs και 26 NTs σταθμισμένοι ως προς ηλικία και φύλο. Τα επίπεδα των NETs (MPO/DNA, CitH3) ήταν σημαντικά υψηλότερα στους UHTs έναντι των NTs ($p < 0,03$ και $p < 0,0001$ αντίστοιχα, Εικόνα 1). Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι το πλάσμα UHTs, όταν επωάζεται με υγιή ουδετερόφιλα, επάγει σημαντικά την παραγωγή NETs από αυτά (Εικόνα 2). Επίσης, σε μια υποομάδα 12 UHTs, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα CitH3 ήταν σημαντικά χαμηλότερα μετά από θεραπεία με ARBs έναντι προ έναρξης θεραπείας (Εικόνα 3). Τέλος, τα επίπεδα HMGB1 ήταν σημαντικά υψηλότερα σε μια υποομάδα 34 UHTs έναντι 16 NTs ($p = 0,001$, Εικόνα 4). Ωστόσο, τα NETs δεν παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με το HMGB1 στην υποομάδα αυτή ($p = \text{NS}$).



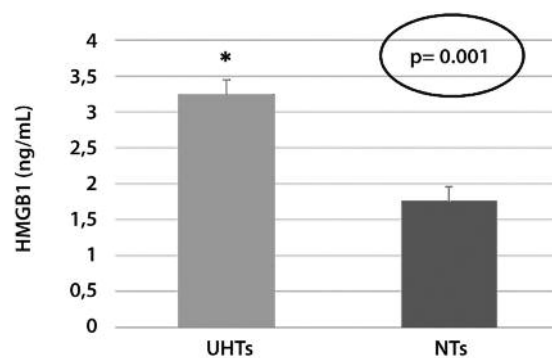
Εικόνα 1. Σύγκριση των επιπέδων της μυελοϋπεροξειδάσης/DNA (MPO/DNA) και των κυτρουλλινωμένων ιστονών (CitH3) σε μη θεραπευόμενους νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (UHTs) έναντι νορμοτασικών υγιών εθελοντών (NTs).



Εικόνα 2. Μελέτη ανοσοφθορισμού. Αριστερά απεικονίζονται υγιή ουδετερόφιλα-μάρτυρες. Δεξιά απεικονίζεται η αυξημένη έκφραση εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών παγίδων (NETs) όταν τα υγιή ουδετερόφιλα επωάζονται με πλάσμα υπερτασικών ασθενών.



Εικόνα 3. Σύγκριση των επιπέδων των κυτρουλλινωμένων ιστονών (CitH3) σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση προ και μετά θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων I αγγειοτενσίνης II.



Εικόνα 4. Σύγκριση των επιπέδων του παράγοντα υψηλής κινητικότητας ομάδας κοντί-1 (HMGB1) σε μη θεραπευόμενους νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (UHTs) έναντι νορμοτασικών υγιών εθελοντών (NTs).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα NETs είναι σημαντικά αυξημένα στους μη θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς νορμοτασικούς εθελοντές. Πιο σημαντικά, το πλάσμα υπερτασικών μπορεί να επάγει ισχυρή νέτωση όταν επωάζεται με υγιή ουδετερόφιλα ενώ τα επίπεδα NETs ελαττώνονται σημαντικά με την αντιυπερτασική θεραπεία. Ακόμη, ο HMGB1 είναι εξίσου σημαντικά αυξημένος σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς, ωστόσο δεν συσχετίζεται με τα NETs. Με την παρούσα εργασία επιβεβαιώνουμε την ενεργοποίηση του ανοσιακού μηχανισμού με την παρουσία νέτωσης ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια της ΑΥ καθώς και τη δυσμενή επίδραση που έχει η νέτωση σε υγιή κύτταρα. Περαιτέρω, αναδεικνύουμε τα αυξημένα επίπεδα του HMGB1 που αποτελεί έναν δυναμικά σημαντικό, ισχυρό μεσολαβητή της ανοσιακά επαγόμενης φλεγμονώδους απάντησης, με άγνωστο επί του παρόντος ρόλο στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Oparil S, Acelayado MC, Bakris G, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim* 2018; 4: 18014.
2. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(8): 517-32.
3. Gisele F, Bomfim FLR, Carneiro FS. Are the innate and adaptive immune systems setting hypertension on fire? *Pharmacol Res* 2017; 117: 377-93.
4. Boeltz S, Amini P, Anders HJ, et al. To NET or not to NET: current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ* 2019; 26(3): 395-408.
5. Tadie JM, Bae HB, Jiang S, et al. HMGB1 promotes neutrophil extracellular trap formation through interactions with Toll-like receptor 4. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304(5): 8-12.

Ασθενής με σύνδρομο ορθοστατικής υπότασης και υπέρτασης κατακλίσεως

Σ. Κασσωτάκης Μ. Μαρκέτου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συνύπαρξη ορθοστατικής υπότασης και υπέρτασης κατακλίσεως αποτελεί ένα δύσκολο θεραπευτικό πρόβλημα του οποίου η φαρμακευτική αγωγή που βελτιώνει το ένα φαινόμενο επιδεινώνει το άλλο. Το κλινικό περιστατικό μας αφορά μια ασθενή με γνωστή αρτηριακή υπέρταση καλά ρυθμιζόμενη η οποία μετά από χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης εμφάνισε εκσεσημασμένη ορθοστατική υπόταση η οποία της περιόριζε τη δραστηριότητά της δραματικά. Παράλληλα εμφάνισε και απορρύθμιση της αρτηριακής της πίεσης στην κατάκλιση για τη ρύθμιση της οποίας χρειάστηκαν να γίνουν πολλές τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή. Η αιτιολογία του συνδρόμου ποικίλλει αλλά στην προκειμένη περίπτωση πιθανολογείται κάκωση των γαγγλίων του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την επέμβαση. Στη βελτίωση της κλινικής της κατάστασης σημαντικό ρόλο έπαιξαν τα υγιεινοδιαietητικά μέτρα ενώ απόλυτη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης της ασθενούς δεν έγινε ποτέ εφικτή.

Λέξεις-κλειδιά: ορθοστατική υπόταση, υπέρταση κατακλίσεως

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Γυναίκα ασθενής 77 έτων, παραπέμφθηκε στην κλινική μας για προγραμματισμένο στεφανιογραφικό έλεγχο. Από το ατομικό της αναμνηστικό αναφέρεται μόνο αρτηριακή υπέρταση, χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, και χειρουργική επιδιόρθωση κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου προ 6μήνου. Η ασθενής από 5μήνου αναφέρει δύσπνοια, προκαρδια δυσφορία και τάση για λιποθυμία σε μικρή προσπάθεια. Παράλληλα αναφέρεται αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση με αναφερόμενες πρωινές και βραδινές πιέσεις έως και 200/80 mmHg. Η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε ήταν ατενολόλη 50 mg και συνδυασμό φουροσεμίδης/αμιλοριδής 20/2,5 mg καθημερινά. Η ασθενής είχε υποβληθεί σε δοκιμασία κόπωσης στην οποία ανέφερε αναπαραγωγή των συμπτωμάτων της στο δεύτερο λεπτό άσκησης με πρωτόκολλο Bruce με συνοδό πτώση της αρτηριακής πίεσης έως 65/45 mmHg.

Πραγματοποιήθηκε στεφανιογραφικός έλεγχος για να αποκλεισθεί σημαντική στεφανιαία νόσος η οποία να προκαλεί σε μεγάλο βαθμό ισχαιμία που

με τη σειρά της να οδηγεί σε αιμοδυναμική κατάρριψη της ασθενούς κατά την άσκηση. Ωστόσο η στεφανιογραφία δεν ανέδειξε αθηρωματική νόσο των στεφανιαίων αγγείων αλλά στεφανιαία αγγεία χωρίς αθηρωματική νόσο (Εικόνα 1).

Η ασθενής προσήλθε στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία λόγω επιμονής της συμπτωματολογίας της και λόγω αρρύθμισης αρτηριακής πίεσης. Από τη φυσική εξέταση δεν ανευρέθησαν παθολογικά ευρήματα. Η αρτηριακή πίεση της ασθενούς στην καθιστή θέση ήταν 150/90 mmHg, 76 bpm και σε ύπτια θέση 165/91 mmHg με 70 bpm. Στην ασθενή πραγ-



Εικόνα 1. Η στεφανιογραφία της ασθενούς ανέδειξε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.

ματοποιήθηκε δοκιμασία ορθόστασης. Στην όρθια θέση στο 1ο λεπτό η αρτηριακή πίεση ήταν 140/90 mmHg, 77 bpm, στο 2ο λεπτό ήταν 100/50 mmHg, 80 bpm ενώ στο 3ο λεπτό έφτανε σε επίπεδο 80/45 mmHg με συνοδό ζάλη και με καρδιακή συχνότητα 83b pm. Κατά την εξέταση διαπιστώθηκε ανεπάρκεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος καθώς ο λόγος της φλεβοκομβικής αρρυθμίας ήταν 1,1 (μέγιστο δια το ελάχιστο R-R διάστημα που είναι φυσιολογικά μεγαλύτερο από 1,2) και αντίστοιχα η αναλογία των καρδιακών συχνοτήτων μετά από χειρισμό Valsalva ήταν 1,1 (μέγιστη καρδιακή συχνότητα μετά από χειρισμό Valsalva διαιρούμενη με την ελάχιστη καρδιακή συχνότητα μέσα σε 30 δευτερόλεπτα από τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα που είναι φυσιολογικά μεγαλύτερη από 1,4).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο η γενική αίματος, η ηπατική, η νεφρική και η θυρεοειδική λειτουργία ήταν φυσιολογικά και δεν αναδείχθηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Από το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα διαπιστώθηκε καλή συστολική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας με κλάσμα εξώθησης 60%, συγκεντρική υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας και ενδείξεις διαστολικής δυσλειτουργίας με E/e=12. Τοποθετήθηκε Holter 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής που δεν ανέδειξε σημαντικές παύσεις ή σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμογένεση. Στην ασθενή έγινε διακοπή και της ατενολόλης και του διουρητικού. Ετέθη σε φθοριοϋδροκορτιζόνη 0,1 mg δύο φορές την ημέρα και μανιπιδίνη 10 mg την ημέρα ενώ εδόθησαν οδηγίες για καλή ενυδάτωση, ασκήσεις ορθόστασης, κάλτσες συμπίεσης για αυξημένη φλεβική επιστροφή και νυκτερινή κατάκλιση σε 45°. Ωστόσο η ασθενής είχε επιδείνωση της ορθοστατικής υπότασης. Έγινε αλλαγή της φλουοροκορτιζόνης σε μιδοδρίνη 2,5 mg και έναρξη καπτοπρίλης 25 mg πριν τη νυκτερινή κατάκλιση. Παρατηρήθηκε βελτίωση της υπότασης αλλά επιδείνωση της υπέρτασης κατάκλισης. Ακολούθως διακόπηκε η μιδοδρίνη, έγινε επανέναρξη φλουοροκορτιζόνης και αύξηση καπτοπρίλης στα 50 mg. Η ασθενής είχε βελτίωση της υπέρτασης κατάκλισης αλλά χωρίς να πιάνει τους θεραπευτικούς στόχους.

Σε επανεκτίμηση στο ιατρείο μετά από 7ήμερη καταγραφή αρτηριακής πίεσης στο σπίτι οι πρωινές πιέσεις της ασθενούς ήταν κατά μέσο όρο 155/88 mmHg ενώ ο μέσος όρος 145/86 mmHg. Η ασθενής αποφάσισε να ακολουθήσει καλύτερα τις οδηγίες του τρόπου ζωής ενώ παράλληλα τέθηκε σε μανιπιδίνη 10 mg, χορήγηση νιτροδών διαδερμικά κατά

Πίνακας 1. Μέσες τιμές αρτηριακής πίεσης κατά την 24ωρη καταγραφή

Αρτηριακή Πίεση	
Μέση 24-ωρη	139 / 88 mmHg
Μέση πίεση κατά τη διάρκεια της νυκτερινής κατάκλισης	143 / 89 mmHg
Μέση πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας	113 / 74 mmHg

τη διάρκεια της νύκτας και διεκόπη η φλουοροκορτιζόνη για να ελεγχθεί καλύτερα η υπέρταση. Η ασθενής παρέμεινε σε καπτοπρίλη 25 mg νωρίς το απόγευμα και μανιπιδίνη 10 mg. Ετέθη σε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης όπου οι τιμές παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η ασθενής παραμένει σε αυτή την αγωγή με σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας της χωρίς ωστόσο να είναι εντελώς ασυμπτωματική ενώ αναφέρει ορθοστατική υπόταση έως 80/57 mmHg.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ορθοστατική υπόταση αποτελεί μία εξουθενωτική κατάσταση που είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένα άτομα. Η ανάπτυξη της σχετίζεται με την ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), η οποία ευθύνεται για την φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στην όρθια θέση. Επιπλέον της ορθοστατικής υπότασης, όταν συνυπάρχει υπέρταση κατά την κατάκλιση, η διαχείριση των ασθενών γίνεται ακόμα πιο περίπλοκη καθώς η φαρμακευτική αγωγή για τη μία κατάσταση επιδεινώνει τα συμπτώματα που δημιουργεί η άλλη. Το Σύνδρομο Ορθοστατικής Υπότασης με Υπέρταση Κατάκλισης (ΣΟΟΥΚ) αποτελεί, λοιπόν, ένα θεραπευτικό δίλημμα, καθώς η θεραπεία της υπέρτασης κατάκλισης ευθύνεται για τον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και συμπτώματα κατά την άσκηση και η θεραπεία της ορθοστατικής υπότασης, ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης της αρτηριακής πίεσης, ιδίως τις νυκτερινές ώρες, προκαλώντας πλειάδα επιπλοκών τόσο άμεσων (π.χ. ΑΕΕ) όσο και χρόνιων (συγκεντρική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, στεφανιαία νόσο κ.λπ.).

Η ομοιότητα της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης εξαρτάται από την ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα του τόξου του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχών που περιλαμβάνει αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς, προσαγωγή και απαγωγή νεύρα του ΑΝΣ, το αγγειοκινητικό κέντρο καθώς και τα όργανα-στόχους (καρδιά, αρτηριόλια, φλέβες).

Όταν ένα άτομο στέκεται, συγκεντρώνεται φυσιολογικά το 10%-15% του όγκου αίματος στα κάτω άκρα. Έτσι, δευτερογενώς, ελαττώνεται η φλεβική επιστροφή, η καρδιακή παροχή και η αρτηριακή πίεση. Η πτώση στην αρτηριακή πίεση, ενεργοποιεί τα σερβίλλο-δοχεία με επακόλουθη αύξηση του αντανάκλαστικού των τασεοϋποδοχέων, αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και καταστολή του παρασυμπαθητικού. Με αυτόν τον τρόπο, οδηγούμαστε αντιρροπιστικά σε περιφερική αγγειοσύσπαση, αύξηση της καρδιακής συχνότητας και συσταλτικότητας. Φυσιολογικά στην όρθια θέση υπάρχει μία μικρή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, μία μικρή αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και μία μέτρια αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Ως ορθοστατική υπόταση ορίζεται η πτώση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20 mmHg ή της αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg μετά από παραμονή σε όρθια θέση για 3 λεπτά. Η ορθοστατική υπόταση αποτελεί μία συχνή κατάσταση, με τον επιπολασμό της να κυμαίνεται από 7% σε υγιή ηλικιωμένα άτομα με ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση, έως και 30% σε ασθενείς άνω των 75 ετών με συστηματική νόσο. Τα κύρια αίτια της ορθοστατικής υπότασης χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: Δυσαντονομία (ανεπάρκεια του ANΣ), υποογκαιμία και παρενέργειες φαρμάκων.

Η νευρογενής ορθοστατική υπόταση μπορεί να οφείλεται σε πρωτοπαθή δυσαντονομία, με κύρια αίτια της την μεμονωμένη ανεπάρκεια του ANΣ, ατροφία πολλαπλών συστημάτων και τη νόσο του Parkinson. Τα δευτεροπαθή αίτια μπορεί να είναι γενετικά, κληρονομικά (π.χ. οικογενής δυσαντονομία κ.ά.), μεταβολικά (σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, χρόνια νεφρική νόσος, χρόνια ηπατική νόσος, επαγόμενη από αλκοόλ, έλλειψη B12), φλεγμονώδη (Guillain-Barre, αγγειίτιδες), λοιμώδη, παρaneoπλασματικά, τραυματικά (όπως στην περίπτωση της ασθενούς μας) κ.ά.

Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να οφείλεται σε υποογκαιμία όπως στην περίπτωση της αναιμίας, σε εκσεσημασμένη αγγειοδιαστολή (μαστοκυττάρωση, καρκινοειδές) και μεγάλη συγκέντρωση αίματος στα κάτω άκρα (π.χ. κιρσοί).

Τα φάρμακα που προκαλούν ορθοστατική υπόταση είναι εκείνα που δρουν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, αυτά που προκαλούν περιφερική νευροπάθεια και τα αγγειοδιασταλτικά.

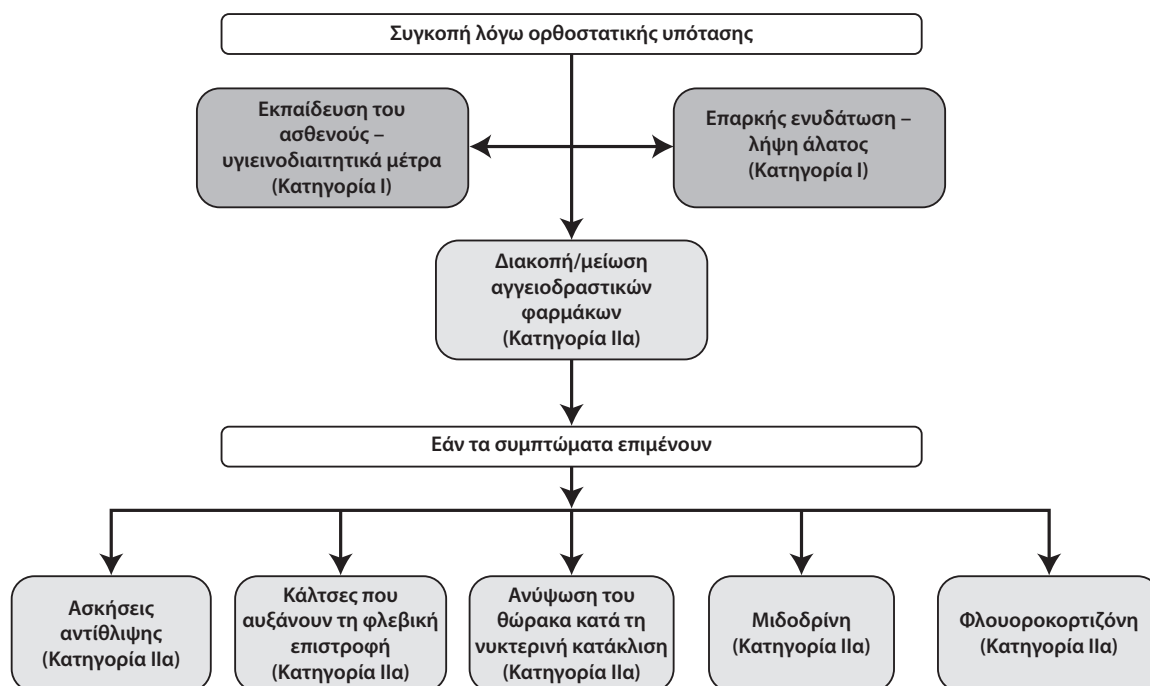
Παρ' όλο που τα περισσότερα αίτια ΟΥ είναι μη νευρογενή, πρέπει ο κλινικός ιατρός να τα έχει

υπόψη του μέχρι αυτά να αποκλειστούν. Συμπτώματα που θα προσανατολίσουν προς δυσαντονομία είναι η έναρξη των συμπτωμάτων μετά από καταστάσεις που πυροδοτούν το ANΣ όπως η άσκηση, ένα μεγάλο γεύμα, αυξημένες θερμοκρασίες, ο βήχας. Κατά τη λήψη ιστορικού είναι σημαντική η αναζήτηση δυσλειτουργιών του ANΣ: ανιδρωσία, υπεριδρωσία, ακράτεια ούρων, κοπράνων, στυτική δυσλειτουργία κ.λπ. Αν υπάρχει υποψία πως το αίτιο του συνδρόμου ΟΥΥΚ είναι η ανεπάρκεια του ANΣ, τότε υπάρχουν δοκιμασίες, π.χ. Shirmer test ή head-up tilt table test, και εργαστηριακός έλεγχος που σε συνδυασμό με μια νευρολογική εξέταση θα επιβεβαιώσουν ή θα αποκλείσουν το αίτιο της δυσαντονομίας.

Σε πρώτη φάση φαίνεται παράδοξο ότι ασθενείς που έχουν ορθοστατική υπόταση μπορεί να έχουν υπέρταση κατάκλισης.^{1,2} Σε μια μελέτη 117 ασθενών με σοβαρή δυσαντονομία η υπέρταση κατάκλισης υπήρχε στο 56% αυτών.³ Μια πιθανή εξήγηση της υπέρτασης κατακλίσεως είναι ότι υπάρχουν διαταραχές στη φυσιολογική λειτουργία των τασεοϋποδοχέων, διαταραχή στη φυσιολογική νυκτερινή νατριούρηση, ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος από τη σχετική υποογκαιμία καθώς και υπερνεύρωση των μετασυναπτικών αδρενεργικών υποδοχέων.^{1,4}

Για τη θεραπεία της συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης προτείνεται ο αλγόριθμος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη συγκοπή λόγω ορθοστατικής υπέρτασης (Εικόνα 2). Όπως παρατηρεί κανείς ιδιαίτερα βαρύτητα έχουν τα υγιεινοδιατροφικά μέτρα. Από φαρμακευτικής άποψης καλό είναι να αποφεύγονται τα διουρητικά και να προτιμώνται αντιυπερτασικά που κρατούν λίγες ώρες.

Σε όλους τους ασθενείς δίνονται οδηγίες να αποφεύγουν την ξαφνική έγερση, την παρατεταμένη ορθοστασία, τα ζεστά ντους, τις καταστάσεις υπεραερισμού, το στρες κατά την αφόδευση, την εξαντλητική φυσική άσκηση, τα μεγάλα γεύματα (ιδιαίτερα αυτά με πολλούς κατεργασμένους υδατάνθρακες). Επίσης χρειάζεται καλή ενυδάτωση του οργανισμού ενώ γυμναστική με ενδυνάμωση των μυών των ποδιών μπορεί να βοηθήσει σημαντικά.⁶ Επίσης κατά τη διάρκεια της ημέρας συμβουλεύουμε τους ασθενείς να αποφεύγουν την κατάκλιση και να προτιμούν την καθιστή θέση. Επίσης σημαντική θέση έχουν οι κάλτσες κάτω άκρων με αυξανόμενη πίεση. Κατά τη διάρκεια της νύχτας η κατάκλιση πρέπει να γίνεται με ανέγερση του θώρακα στις 45° διότι αυτό βοηθά τη μείωση της ορθόστασης το πρωί καθώς και την απέκκριση νατρίου. Επίσης η νυκτε-



Εικόνα 2. Αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης ασθενούς με συγκοπικά επεισόδια λόγω ορθοστατικής υπότασης σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες.

ρινή διαδερμική χρήση νιτρογλυκερίνης βοηθά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τις βραδυνές ώρες χωρίς να επιδεινώνει την ορθόσταση το πρωί.

Σε πολλές περιπτώσεις απαιτείται μείωση αντιπερτασικής αγωγής. Η μιδοδρίνη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την υπόταση μπορεί σπάνια να κάνει ακόμα δυσκολότερη την υπέρταση ή ακόμα να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα.^{7,8} Το μεγάλο θεραπευτικό δίλημμα σχετίζεται με το ερώτημα τι πρόγνωση έχει η υπέρταση σε αυτούς τους ασθενείς και μέχρι που πρέπει να θεραπεύεται.

Τα φάρμακα που προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή όπως οι αναστολείς των α-υποδοχέων και οι μη διυδροπυριδίνες από τους αναστολείς ασβεστίου θεωρείται ότι επιτείνουν το πρόβλημα. Από την άλλη πλευρά τα φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και οι β-αποκλειστές με ενδογενή συμπαθομιμητική δράση μπορεί να βοηθήσουν.

SUMMARY

S. Kassotakis, M. Marketou

A difficult case of a patient with orthostatic hypotension and supine hypertension

Arterial Hypertension 2022; 31: 129-133.

Coexistent supine hypertension and orthostatic

hypotension pose a particular therapeutic challenge, as treatment of one aspect of the condition may worsen the other. The syndrome may have multiple aetiologies, variable course, and diverse outcomes. We present a case of a 77 old woman with the chief complaint of dizziness and chest discomfort on slight effort. On physical examination no relevant abnormalities were noted aside from high blood pressure. The supine BP was 160/90 mm Hg and, after three minutes of standing, it decreased to 80/45 mm Hg with associated dizziness.

Her symptoms were initiated shortly after a lumbar spine surgery. Treatment with manipidine, captopril and transdermal nitroglycerine was initiated. Orthostatic symptoms were improved but blood pressure control was unsatisfactory. More studies are needed to show which treatment tailored at this condition may improve the blood pressure control and patient symptoms.

Key-words: orthostatic hypotension, supine hypertension

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lagi A, Rossi A, Comelli A, Rosati E, Cencetti S, FADOI Hypertension Group. Postural hypotension in hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12(5-6): 340-4.
2. Biaggioni I, Robertson RM. Hypertension in orthostatic hypotension and autonomic dysfunction. *Cardiol Clin* 2002 May; 20(2): 291-301.
3. Shannon J, Jordan J, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension* 1997 Nov; 30(5): 1062-7.

4. Wilcox CS, Puritz R, Lightman SL, Bannister R, Aminoff MJ. Plasma volume regulation in patients with progressive autonomic failure during changes in salt intake or posture. *J Lab Clin Med* 1984 Sep; 104(3): 331-9.
5. Brignole M, Moya A, de Lange F.J. et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39: 1883-948.
6. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002 Apr 1; 112(5): 355-60.
7. Chaimberg K H, Travis K W. Supine hypertension during general anesthesia in a patient taking midodrine. *Anesth Analg* 2002;95:1196-1197.
8. Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of antihypertensive medications. *Drugs Aging* 2005;22:55-68.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2021-2022

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

32η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
15/10/2022, 19/11/2022

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

14ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 9-11 Δεκεμβρίου 2022, Ξενοδοχείο "Limneon", Καστοριά

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

32η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
22/01/2022, 19/02/2022, 19/3/2022, 07/05/2022

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Διημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, 16-17 Ιουνίου 2022, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, στα πλαίσια του 31^{ου} Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Υπέρτασης 2022 (ESH 2022), Αθήνα

✓ 6ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ολοκληρωμένο 4ήμερο πρόγραμμα εκπαίδευσης – Υπέρταση: Θεωρία και κλινική εφαρμογή
Εκπαίδευση σε μικρές ομάδες (30 ώρες, 50% διαλέξεις, 50% συζήτηση, τεχνικές αλληλεπίδρασης)
31 Μαρτίου – 3 Απριλίου 2022 – Διεξαγωγή διαδικτυακή

Πληροφορίες:

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