

# Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



## Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

JANUARY - APRIL 2022

Volume 31 | Number 1

- |                           |    |   |
|---------------------------|----|---|
| Διακεκριμένοι επιστήμονες | 10 | <i>Peter M. Nilsson</i>   |
| Επίκαιρα άρθρα            | 11 | <b>Beneficial effects on blood pressure and central hemodynamics of newer anti-glycaemic drugs – An update 2022</b><br><i>P. M. Nilsson</i>   |
|                           | 15 | <b>Η πρώτη επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στους δείκτες παραμόρφωσης και στις ιστικές ταχύτητες Doppler της διαστολικής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης</b><br><i>Σ. Μαραγκουδάκης, Μ. Μαρκέτου, Β. Κατσή, Μ. Μαμαλουκάκη, Κ. Τσιούφης, Γ. Κοχιαδάκης</i>  |
| Ανασκοπήσεις              | 22 | <b>Κλινική παρουσίαση και διαγνωστική προσέγγιση φαιοχρωμοκυτώματος: Παρουσίαση περιπτώσεων και ανασκόπηση βιβλιογραφίας</b><br><i>Π. Ανυφαντή, Α. Λαζαρίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Κ. Τάσιος, Δ. Βασιλάκου, Α. Κυριαζίδου, Φ. Αρουσιδής, Ό. Παυλίδου, Ε. Παπουτσοπούλου, Β. Κώτσης, Α. Τριανταφύλλου, Ι. Ζαρίφης, Σ. Δούμα, Ε. Γκαλιαγκούση</i>                              |
|                           | 31 | <b>Συσχέτιση ανακλώμενων κυμάτων πίεσης και μάζας αριστερής κοιλίας: δεδομένα από 24ωρη περιπατητική καταγραφή – μελέτη SAFAR</b><br><i>Δ. Μουζιούρας, Φ. Καραχάλιας, Λ. Γτόφογλου, Π.Π. Σφηκάκης, Α.Δ. Πρωτογέρου, Α.Α. Αργύρης</i>  |
|                           | 40 | <b>Αρτηριακή υπέρταση και ιστρική της ακριβείας – Ο ρόλος της πρωτεωμικής ανάλυσης</b><br><i>Δ. Πολύζος, Σ. Δρογκάρης, Δ. Κωνσταντινίδης, Μ. Μακρυδάκης, Α. Βλάχου, Α. Μήλιου, Φ. Τατάκης, Π. Ηλιάκης, Κ. Θωμόπουλος, Δ. Βλαχάκος, Κ. Τσιούφης</i>  |
|                           | 51 | <b>Ασταθής υπέρταση</b><br><i>Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος, Χ. Γράσσο, Μ. Βέλλιου, Α. Φώτσαλη, Θ. Αναστασίου, Θ. Λύτρα, Ε. Μιχαλάκη, Ι. Μπαρμπετσέας</i>   |
| Πρωτότυπες εργασίες       | 60 | <b>Στρατηγική θεραπείας και ρύθμιση της υπέρτασης σε ασθενείς υπό αγωγή με βάση την ολμεσαρτάνη: μη παρεμβατική μελέτη "Family" στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Ελλάδα</b><br><i>Α. Κόλλιας, Γ. Κατσιμαγκλής, Α. Μαστροκωστόπουλος, Γ.Σ. Στεργίου; Εκ μέρους των ερευνητών της μελέτης "Family"</i>   |
|                           | 66 | <b>Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην περιπατητική ή στατική αρτηριακή σκληρία: Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών</b><br><i>Δ. Πατουλιός, Μ. Μαυρίδου, Κ. Ιμπριάδος, Κ. Κουτσαμπασόπουλος, Α. Κασιμάρδου, Κ. Σταυρόπουλος, Φ. Σίσκος, Α. Φώλα, Κ. Χρήστου, Ν. Χατζηπαπά, Α. Μπούλμπου, Ε. Τζίτζη, Μ. Τουμπουρλέκα, Ε. Λιάζου, Χ. Παπαδόπουλος, Μ. Δούμας</i> |
| Ενδιαφέρουσα περίπτωση    | 70 | <b>Δευτεροπαθής υπέρταση</b><br><i>Ε. Μιχαηλίδης, Ι. Ζαρίφης</i>  |

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

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

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

**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

**Ιδιοκτήτης – Εκδότης**

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

**Επιτροπή Σύνταξης**

Πρόεδρος : Θ. Μακρής  
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καλαϊτζίδης  
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. Καλαϊτζίδης, 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 ενότητων κ.ά.).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

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

Παράδειγμα για σύγγραμμα ή μονογραφία: MacMahon FE. Management of essential hypertension. The new individualized. London: 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](mailto: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,

**Τ**ο 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 1

## Περιεχόμενα

- Διακεκριμένοι επιστήμονες**  
**Επίκαιρα άρθρα**
- 10 *Peter M. Nilsson*
- 11 **Beneficial effects on blood pressure and central hemodynamics of newer anti-glycaemic drugs – An update 2022**  
*P.M. Nilsson*
- 15 **Η πρώιμη επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στους δείκτες παραμόρφωσης και στις ιστικές ταχύτητες Doppler της διαστολικής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης**  
*Σ. Μαραγκουδάκης, Μ. Μαρκέτου, Β. Κατσή, Μ. Μαμαλουκάκη, Κ. Τσιούφης, Γ. Κοχιαδάκης*
- Ανασκοπήσεις**
- 22 **Κλινική παρουσίαση και διαγνωστική προσέγγιση φαιοχρωμοκυτώματος: Παρουσίαση περιπτώσεων και ανασκόπηση βιβλιογραφίας**  
*Π. Ανυφαντή, Α. Λαζαρίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Κ. Τάσιος, Δ. Βασιλάκου, Α. Κυριαζίδου, Φ. Αρουσιδης, Ό. Παυλίδου, Ε. Παπουτσοπούλου, Β. Κώτσης, Α. Τριανταφύλλου, Ι. Ζαρίφης, Σ. Δούμα, Ε. Γκαλιαγκούση*
- 31 **Συσχέτιση ανακλώμενων κυμάτων πίεσης και μάζας αριστερής κοιλίας: δεδομένα από 24ωρη περιπατητική καταγραφή – μελέτη SAFAR**  
*Δ. Μουζιούρας, Φ. Καραχάλιας, Λ. Γιόφογλου, Π.Π. Σφηκιάκης, Α.Δ. Πρωτογέρου, Α.Α. Αργύρης*
- 40 **Αρτηριακή υπέρταση και ιατρική της ακριβείας – Ο ρόλος της πρωτεωμικής ανάλυσης**  
*Δ. Πολύζος, Σ. Δρογκάρης, Δ. Κωνσταντινίδης, Μ. Μακρυδάκης, Α. Βλάχου, Α. Μήλιου, Φ. Τατάκης, Π. Ηλιάκης, Κ. Θωμόπουλος, Δ. Βλαχάκος, Κ. Τσιούφης*
- 51 **Ασταθής υπέρταση**  
*Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος, Χ. Γράσσο, Μ. Βέλλιου, Α. Φώτσαλη, Θ. Αναστασίου, Θ. Λύτρα, Ε. Μιχαλάκη, Ι. Μπαρμπετσέας*
- Πρωτότυπες εργασίες**
- 60 **Στρατηγική θεραπείας και ρύθμιση της υπέρτασης σε ασθενείς υπό αγωγή με βάση την ολμεσαρτάνη: μη παρεμβατική μελέτη “Family” στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Ελλάδα**  
*Α. Κόλλιας, Γ. Κατσιμαγκλής, Α. Μαστροκωστόπουλος, Γ.Σ. Στεργίου; Εκ μέρους των ερευνητών της μελέτης “Family”*
- 66 **Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην περιπατητική ή στατική αρτηριακή σκληρία: Μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών**  
*Δ. Πατουλιάς, Μ. Μαυρίδου, Κ. Ιμπριάτος, Κ. Κουτσαμπασόπουλος, Α. Κατσιμάρδου, Κ. Σταυρόπουλος, Φ. Σίσκος, Α. Φώλα, Κ. Χρήστου, Ν. Χατζηπαπά, Α. Μπούλμπου, Ε. Τζίτζη, Μ. Τουμπουρλέκα, Ε. Λιάζου, Χ. Παπαδόπουλος, Μ. Δούμας*
- Ενδιαφέρουσα περίπτωση**
- 70 **Δευτεροπαθής υπέρταση**  
*Ε. Μιχαηλίδης, Ι. Ζαρίφης*



# Arterial Hypertension

Volume 31 • Number 1

## Contents

- Distinguished scientists*
- 10 *Peter M. Nilsson*
- Hot topics*
- 11 **Beneficial effects on blood pressure and central hemodynamics of newer anti-glycaemic drugs – An update 2022**  
*P.M. Nilsson*
- 15 **The early effect of dapagliflozin on strain and tissue Doppler parameters of diastolic function in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction**  
*S. Maragkoudakis, M. Marketou, V. Katsi, A. Patrianakos, L. Tsigkriki, M. Mamaloukaki, K. Tsioufis, G. Kochiadakis, F. Parthenakis*
- Practice reviews*
- 22 **Clinical presentation and diagnostic evaluation of pheochromocytoma: series and literature review**  
*P. Anyfanti, A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, K. Tasios, D. Vasilakou, A. Kyriazidou, F. Aroutsidis, O. Pavlidou, E. Papoutsopoulou, V. Kotsis, A. Triantafyllou, I. Zarifis, S. Douma, E. Gkaliagkousi*
- 31 **Association of pressure wave reflections and left ventricular mass: data derived from 24hr blood pressure monitoring – the SAFAR study**  
*D. Mouziouras, F. Karachalias, L. Yofoglu, P.P. Sfikakis, A.D. Protogerou, A.A. Argyris*
- 40 **Hypertension and precision medicine – the role of proteomics**  
*D. Polyzos, S. Drogkaris, D. Konstantinidis, M. Makridakis, A. Vlahou, A. Miliou, F. Tatakis, P. Iliakis, C. Thomopoulos, D. Vlahakos, C. Tsioufis*
- 51 **Labile hypertension**  
*E. Sanidas, D. Papadopoulos, C. Grassos, M. Velliou, A. Fotsali, T. Anastasiou, T. Lytra, E. Mihalaki, J. Barbetseas*
- Original articles*
- 60 **Therapeutic approach for hypertension management and control in patients receiving olmesartan-based treatment: The ‘Family’ non-interventional study in primary care in Greece**  
*A. Kollias, G. Katsimagklis, A. Mastrokostopoulos, G. Stergiou*
- 66 **Effect of SGLT-2 inhibitors on arterial stiffness under static or ambulatory conditions: a meta-analysis of randomized controlled trials**  
*D. Patoulas, M. Mavridou, K. Imprialos, K. Koutsampasopoulos, A. Katsimardou, K. Stavropoulos, F. Siskos, A. Fola, K. Christou, N. Chatzipappa, A. Boulmpou, E. Tzitzzi, M. Toumpourleka, E. Liazou, C. Papadopoulos, M. Doumas*
- Case studies*
- 70 **Secondary hypertension**  
*E. Michailidis, I. Zarifis*



**Peter M. Nilsson**

– Professor of Clinical Cardiovascular Research  
at the Lund University in Sweden

Peter M. Nilsson is a Professor of Clinical Cardiovascular Research at the Lund University in Sweden. His main area of expertise is cardiovascular and metabolic risk mechanisms. This is especially relevant for studies related to the Early Vascular Aging (EVA) syndrome – a cardiovascular risk syndrome based mainly on the combination of increased arterial stiffness (pulse wave velocity), impaired glucose metabolism, telomere length shortening, and early signs of atherosclerosis (intima media thickness in art. carotis). Another field of interest is the gene-environment interactions behind the development of obesity and type 2 diabetes, but also the study of patients with type 1 diabetes of long duration but escaping major complications (PROLONG study). He has served as Secretary for the European Society of

Hypertension (ESH) and Chair for the Regional Advisory Group (RAG) Europe of the International Society of Hypertension (ISH). Nilsson was Director of a strategic research program for national and international excellence in epidemiological research 2010-2019, linking the Lund and Uppsala universities called “Epidemiology for Health” (EpiHealth), with a long-term financial support by the Swedish Government. Dr Nilsson has a longstanding experience as PI for large-scale population-based screening studies focusing on cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes, now also in families at risk (Malmö Offspring Study). He has published more than 520 full papers and 140 reviews in peer-reviewed medical journals in English. H-index: 102. e-mail contact: [Peter.Nilsson@med.lu.se](mailto:Peter.Nilsson@med.lu.se)

# Beneficial effects on blood pressure and central hemodynamics of newer anti-glycaemic drugs – An update 2022

**Peter M. Nilsson, MD, PhD,  
Professor, Lund University, Sweden**

## ABSTRACT

Newer glucose-lowering drugs for the treatment of type 2 diabetes have been introduced in recent years, such as the SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists/analogues, with their well-documented clinical benefits from large trials. These drugs are able to reduce both macro- and microvascular events in patients with type 2 diabetes and to prevent worsening of diabetic nephropathy. One important aspect of these new drugs is the ability to lower blood pressure and to improve central hemodynamics, including arterial stiffness of the aorta. In the updated review, the evidence for these effects is discussed for each drug class separately and in combination. In the future there may come new opportunities for fixed drug combinations to improve cost-effectiveness and compliance of diabetes treatment when antihypertensive, lipid-lowering and glucose-lowering drugs are combined. Such preparations must be carefully designed and tested before a wider use, at least for some categories of patients with type 2 diabetes. As control of hypertension is of great importance for patients with diabetes in general, the combination of traditional antihypertensive drugs (i.e. blockers of the renin-angiotensin system) with newer glucose-lowering drugs that may also lower blood pressure could prove to be a successful and very useful combination.

**Key-words:** SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists/analogues, blood pressure type 2 diabetes antihypertensive drugs Combination therapy

The emergence of newer glucose-lowering drugs for the treatment of type 2 diabetes (T2D) has provided rich opportunities for not only control of cardiovascular risk but also reduction of morbidity and mortality based on results from large clinical trials. Both the sodium glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors and the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists/analogues (RA) have shown impressive effects on prevention on both macrovascular and microvascular endpoints<sup>1-4</sup>, including slowing the progression of diabetic nephropathy<sup>5</sup>. Still the mechanistic explanations for these clinical benefits are not well understood, as they go beyond the effects of traditional control of hyperglycaemia. Among the pleiotropic effects of these newer drugs, also the blood pressure (BP) lowering properties have been observed<sup>6,7</sup>, both

based on observations from conventional office blood pressure measurements and by use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). In addition, also beneficial effects on central hemodynamics and aortic stiffness have been reported<sup>8</sup>. These findings will here be briefly reviewed and discussed. Such effects are of great clinical importance as hypertension is a common and important cardiovascular and renal risk factor in most T2D patients<sup>9</sup>, often complicated by special features linked to diabetes such as masked hypertension<sup>10</sup>, orthostatic reactions upon standing<sup>11</sup>, or even resistant hypertension<sup>12</sup>.

## SGLT-2 inhibitors

This is a class of drugs with a number of effects that may contribute to BP lowering, as well as an improvement of central hemodynamics, including the

✉ **Correspondence:** Peter M. Nilsson, MD, PhD, Professor, Lund University, Department of Clinical Sciences • Jan Waldenströms gata 15, floor 5, Skane University Hospital • S-20502 Malmö, Sweden • Mail: peter.nilsson@med.lu.se



lowering of aortic pulse wave velocity (aoPWV) as a marker of arterial stiffness. Among these contributing mechanisms are noted weight reduction<sup>13</sup>, increased natriuresis<sup>13</sup> and vascular relaxation<sup>14</sup>. The increased natriuresis is combined with increased glucosuria, one of the very hallmarks of this class of drugs leading to reduced hyperglycaemia.

Already the first large-scale intervention study (EMPA-REG) in 2015 could document lowering of office BP (a few mmHg) by use of the SGLT-2 inhibitor empagliflozine versus placebo in patients with T2D and previous cardiovascular events<sup>15</sup>. No reflex increase of heart rate was noted. That was later followed by a study showing similar BP lowering effects based on 24-h ABPM, with or without background antihypertensive drug medication such as hydrochlorothiazide<sup>16</sup>. Also other SGLT-2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, etc.) have later on shown similar effects that go in parallel with weight reduction.

In one study, treatment with dapagliflozin significantly reduced ambulatory, brachial and central BP levels and aoPWV in DM2 patients versus placebo<sup>17</sup>.

More recently a meta-analysis could show that SGLT-2 inhibitor treatment leads to an average reduction of systolic/diastolic BP 3.62/1.70 mmHg in 24-h ambulatory BP. This BP-lowering effect remains unmodified regardless of the dose of SGLT-2 inhibitor used and is comparable with the BP-lowering efficacy of low-dose hydrochlorothiazide<sup>18</sup>, i.e. a mild diuretic effect.

In cases of resistant hypertension, SGLT-2 inhibitors have been added for better BP control<sup>19</sup>, a new way to achieve this goal when previously the addition of an aldosterone antagonist was recommended (spironolactone, eplerenone), which still is a useful alternative in patients with resistant hypertension.

A beneficial effect on arterial stiffness and aoPWV has been documented by use of SGLT-2 inhibition<sup>20,21</sup> in both patients with type 1 and type 2 diabetes, even if sometimes surrogate markers and not a direct measurement of aoPWV was used. The reduction of arterial stiffness could be secondary to a lowering of BP, but it could be speculated that also other, more direct effects on the arterial wall could be present, for example improvement of endothelial dysfunction<sup>22</sup>.

It is noteworthy that the rapidly occurring preventive effect on congestive heart failure of SGLT2 inhibition in clinical trials (after a few weeks) could most likely be explained by a reduction of arterial stiffness and normalization of the reflex wave that impacts on cardiac function, a mechanism called ventriculo-arterial coupling (VAC)<sup>23</sup>. This provides an-

other argument in favor of using SGLT-2 inhibitors for prevention of heart failure in many cardiovascular risk patients, irrespective of diabetes status, as increased arterial (aortic) stiffness is a very common phenomenon in such individuals.

The SGLT-2 inhibitors are well tolerated in general, but some adverse effects may affect a few patients like urinary tract infection and dermatitis caused by candida infection. Other more rare side effects are normoglycaemic ketoacidosis and worsening of peripheral artery disease (in one study), etc<sup>24</sup>.

### GLP-1 receptor agonists/analogues

These drugs increase the activity of glucagon-like peptide 1 (GLP-1), a secreted incretin from the gastrointestinal mucosa, and thereby facilitating insulin secretion from pancreatic beta-cells. One of the main effects is weight reduction<sup>25</sup> that can sometimes be substantial with more recent incretin-active drugs such as tirzepatide that combines GLP-1 and gastric inhibitory peptide (GIP), another incretin secreted from the gastrointestinal mucosa<sup>26</sup>. There is even a triple drug combination with the two incretin-active drugs plus glucagon that may further reduce body weight<sup>27</sup>. This weight reduction is mainly caused by a reduction of gastric emptying and increased satiety due to central nervous effects<sup>28</sup>.

Besides weight loss that promotes BP reduction<sup>29</sup> these injectable drugs also improve vascular relaxation and are supposed to prevent atherosclerosis, an effect also achieved with newer oral preparations<sup>30</sup>. The slowing of atherosclerosis could be linked to beneficial effects on chronic inflammation in the vascular wall<sup>31</sup>. Secondary to vasodilatation an increase of heart rate has been noticed, but this is still debated whether it can increase cardiovascular risk or not. Taken together, the benefits achieved for reduction of cardiovascular disease manifestations in clinical studies overshadow the untoward effect of a slight increase in heart rate.

Among side effects of GLP-1 receptor agonists/analogues (RA) are noticed most importantly nausea and vomiting that may affect up to one third of all patients, at least during initiation of the drug therapy. In most cases such initial side effects will disappear after some time. In a few cases also pancreatitis has been encountered, but the risk seems to be very low.

### Combination therapy

As many subjects with the metabolic syndrome have hyperglycaemia linked to insulin resistance and ab-

dominal obesity they are prone to develop different states of pre-diabetes or even overt T2D, when these new classes of glucose lowering drugs may prove to be useful, often in combination with first-line drug metformin according to current guidelines<sup>32</sup>. Other useful combinations could be with blockers of the renin-angiotensin system<sup>33</sup>, or even a combination of SGLT-2 inhibitors with GLP-1 RA drugs<sup>32</sup>. A recent randomized study reported that a 12-month treatment with GLP-1 RA, SGLT-2 inhibitor, and their combination, showed a greater improvement of vascular markers and effective cardiac work than insulin treatment in T2D. The combined therapy as second line was superior to either insulin or GLP-1 RA and SGLT-2 inhibitor prescribed separately<sup>34</sup>.

This way of thinking paves the way for a fixed drug combination (FDC) in patients with T2D, when also a statin and antihypertensive drugs can be added. Such fixed combinations based on a statin, antihypertensive drugs and aspirin (PolyPill, PolyCaps) have recently been shown to be efficient based on a meta-analysis<sup>36</sup>. The addition of one or more glucose-lowering drugs<sup>37</sup> to such a FDC could become a more cost-effective way in the future to help many T2D patients due to the simplification of treatment and improved compliance.

## Conclusions

The newer glucose-lowering drugs for T2D (i.e. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 RA) have contributed to our understanding of how to improve prevention of macro- and micro-vascular complications in these patients. Among the beneficial effects of these drugs also BP-lowering and improvement of central hemodynamics can be of great importance to explain the reduction of cardiovascular events. For the SGLT-2 inhibitors there is increased natriuresis and weight loss, and for the GLP-1 RA drugs there is most of all weight loss but also improvement of endothelial function. However, still the exact mechanisms behind the hemodynamic changes of the two classes of drugs are not fully known. As hypertension poses a substantial risk for these patients, the use of anti-hypertensive drugs in combination with these newer glucose-lowering drugs may prove to be important for BP control, normalization of central hemodynamics and lowering of the BP-dependent risk. In the future it is expected that more fixed drug combinations will be used and this may involve also these two promising classes of drugs to treat T2D patients and lower their cardiovascular and renal risk.

## REFERENCES

1. 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.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-22.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-44.
4. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1): 46-52.
5. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 22-31.
6. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res* 2018; 122(10): 1439-59.
7. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, et al. Blood Pressure-Lowering Effect of Newer Antihyperglycemic Agents (SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21(2): 123-37.
8. Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2018 Dec 4; 2018: 1232583.
9. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension* 2021 Nov; 78(5): 1197-205. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981. Epub 2021 Oct 4.
10. Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(7): 1258-64.
11. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(11): 1294-309.
12. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014; 28(4): 213-7.
13. Cho YK, Kim YJ, Jung CH. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors on Weight Reduction in Overweight and Obese Populations without Diabetes: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Obes Metab Syndr* 2021 Dec 13. doi: 10.7570/jomes21061. Epub ahead of print.
14. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2098-107.
15. 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(3): 420-8.
16. Mancina G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension* 2016; 68(6): 1355-64.
  17. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens* 2021; 39(4): 749-58.
  18. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction with SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation with Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019; 42(4): 693-700.
  19. Alqudsi M, Velez JCQ, Navarrete J. Medical management of resistant hypertension: the role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). *Curr Opin Cardiol* 2021; 36(4): 420-8.
  20. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 44.
  21. Katakami N, Mita T, Yoshii H, Shiraiwa T, Yasuda T, Okada Y, et al. UTOPIA study investigators. Effect of tofogliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: prespecified sub-analysis of the prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative UTOPIA trial. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 4.
  22. Lamacchia O, Sorrentino MR. Diabetes Mellitus, Arterial Stiffness and Cardiovascular Disease: Clinical Implications and the Influence of SGLT2i. *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19(2): 233-40.
  23. Saeed S, Holm H, Nilsson PM. Ventricular-arterial coupling: definition, pathophysiology and therapeutic targets in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021; 19(8): 753-61.
  24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-57.
  25. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther* 2021; 38(6): 2821-39.
  26. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6): 503-15.
  27. Bossart M, Wagner M, Elvert R, Evers A, Hübschle T, Kloeckener T, et al. Effects on weight loss and glycemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist. *Cell Metab* 2021 Dec 14: S1550-4131(21)00624-0.
  28. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221(1): T1-16.
  29. Goud A, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. *Current hypertension reports* 2016; 18(2): 16.
  30. Saraiva JFK, Franco D. Oral GLP-1 analogue: perspectives and impact on atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 235.
  31. Gallego-Colon E, Wojakowski W, Francuz T. Incretin drugs as modulators of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2018; 278: 29-38.
  32. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal* 2020; 41(2): 255-323.
  33. Tian B, Deng Y, Cai Y, Han M, Xu G. Efficacy and safety of Combination Therapy with Sodium-glucose Transporter 2 Inhibitors and Renin-Angiotensin System Blockers in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Feb 19: gfab048.
  34. Doumas M, Imprialos K, Stavropoulos K, Reklou A, Sachinidis A, Athyros VG. Combination of SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Potential Benefits in Surrogate and Hard Endpoints. *Curr Pharm Des* 2018; 24(17): 1879-86.
  35. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, Birba D, Kalogeris A, Kousathana F, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(9): e015716.
  36. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398(10306): 1133-46.
  37. Böhm AK, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS One* 2021; 16(5): e0250993.

# Η πρώιμη επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στους δείκτες παραμόρφωσης και στις ιστικές ταχύτητες Doppler της διαστολικής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

**Σ. Μαραγκουδάκης<sup>1</sup>**  
**Μ. Μαρκέτου<sup>2</sup>**  
**Β. Κατσή<sup>3</sup>**

**Μ. Μαμαλουκάκη<sup>1</sup>**  
**Κ. Τσιούφης<sup>3</sup>**  
**Γ. Κοχιαδάκης<sup>2</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης παραμένει ένα δύσκολο πρόβλημα λόγω του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας. Η δαπαγλιφλοζίνη, ένας αναστολέας του συμμεταφορέα-2 νάτριου-γλυκόζης (SGLT2i) μείωσε τα ποσοστά καρδιακού θανάτου και επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη DAPA-HF, όταν προστίθεται στη συνιστώμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπεία. Η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία μπορεί να εξηγήσει τη βελτίωση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα ο λόγος της πρώιμης διαστολικής διαμυτροειδικής ροής προς τον συνολικό ρυθμό παραμόρφωσης στην πρώιμη φάση πλήρωσης της διαστολής (E/SRE) μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος δείκτης απάντησης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

**Εισαγωγή:** Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) παραμένει ένα δύσκολο πρόβλημα λόγω του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας. Η μελέτη PARADIGM με τη νέα κατηγορία φαρμάκων –τους αναστολείς υποδοχών αγγειοτενσίνης/αναστολείς νεπριλυσίνης (ARNIs)– κατάφερε να αλλάξει την τρέχουσα αντίληψη για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας μειώνοντας την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα καθώς και τις νοσηλείες σε σύγκριση με την εναλλακτική. Μια άλλη καινοτομία στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η δαπαγλιφλοζίνη, ένας αναστολέας του συμμεταφορέα-2 νάτριου-γλυκόζης (SGLT2i) που μείωσε τα ποσοστά καρδιακού θανάτου και επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στη δοκιμή DAPA-HF, όταν προστίθεται στη συνιστώμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπεία. Μια πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε την ισχύ της δαπαγλιφλοζίνης όσον αφορά τη θνησιμότητα και την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, σε ασθενείς που λάμβαναν ARNI και σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

**Υλικό και μέθοδοι:** Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη 30 ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με EF < 35% (ηλικίας 65 ± 10 ετών). Συμπεριλάβαμε διαβητικούς (2TDM) ασθενείς NYHA II–III, που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με ARNI, β-αναστολέα και ανταγωνιστή υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (MRA). Η δαπαγλιφλοζίνη προστέθηκε στη θεραπεία τους.

**Αποτελέσματα:** Η ηχοκαρδιογραφική μελέτη αποκάλυψε βελτίωση τόσο των ταχυτήτων ιστικού Doppler όσο και των παραμέτρων διαστολικής παραμόρφωσης από την προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη θεραπεία ΚΑ.

**Συμπεράσματα:** Η επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία μπορεί να εξηγήσει την βελτίωση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Συγκεκριμένα, ο λόγος της πρώιμης διαστολικής διαμυτροειδικής ροής προς τον συνολικό ρυθμό παραμόρφωσης στην πρώιμη φάση πλήρωσης της διαστολής (E/SRE) μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος δείκτης απάντησης στη θεραπεία της ΚΑ.



**Key-words:** καρδιακή ανεπάρκεια, δαπαγλιφλοζίνη, διαστολική λειτουργία

<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Χανίων <sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου <sup>3</sup>1<sup>η</sup> Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Σπυρίδων Μαραγκουδάκης, Καρδιολογική Κλινική Χανίων • Mail: smaragoudakis79@hotmail.com

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>rEF</sub>) η πιο συνηθισμένη τελική έκβαση στις κλινικές μελέτες είναι ο καρδιαγγειακός θάνατος και η αύξηση του ποσοστού νοσηλειών. Τα τελευταία χρόνια νέοι οριζόντες έχουν εγκαινιαστεί με την εισαγωγή του αναστολέα συμ-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2i) και των αναστολέων υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNIs) στη θεραπεία ΚΑ.

Πρώτα απ' όλα, η μελέτη PARADIGM HF έδειξε ότι ο συνδυασμός σακουμιπριζίλης/βαλσαρτάνης είναι πιο αποτελεσματικός στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλειών λόγω ΚΑ σε σχέση με την εναλαπριζίλη<sup>1-6</sup> και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία αναβάθμισε το επίπεδο σύστασής της σε συμπτωματικούς ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ≤ 35% υπό θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, β-αναστολέα και MRA στην κατηγορία Ι<sup>7</sup>.

Η δαπαγλιφλοζίνη κατάφερε επίσης να μειώσει τον καρδιαγγειακό θάνατο και την επιδείνωση του λειτουργικού σταδίου των ασθενών με HF<sub>rEF</sub> στη δοκιμή DAPA-HF. Εκτός από το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο, η βαθμολογία του ερωτηματολογίου καρδιομυοπάθειας του Κάνσας Σίτι (KCCQ) χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της επίδρασης του SGLT2i στα συμπτώματα, σωματική λειτουργία και ποιότητα ζωής των ασθενών. Η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης λοιπόν, στη θεραπεία των ασθενών με HF<sub>rEF</sub> όχι μόνο βελτίωσε τη συμπτωματολογία των ασθενών αλλά και σημαντικά λιγότεροι ασθενείς παρουσίασαν κλινική επιδείνωση ή είχαν ανάγκη από εντατικοποίηση της θεραπείας<sup>8</sup>. Υποθέσαμε ότι αυτή η ευεργετική δράση του SGLT2i μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην επίδρασή του στη διαστολική λειτουργία.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη 30 συμπτωματικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με EF < 35% (ηλικίας 65 ± 10 ετών). Συμπεριέλαβε διαβητικούς (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 – 2TDM) ασθενείς NYHA II–III, που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ARNI, β-αναστολέα και ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (MRA). Σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να είναι σταθεροί χωρίς ανάγκη εντατικοποίησης της θεραπείας τους τις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν από την εγγραφή. Η κλινική εξέ-

ταση και η πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη και στις 30 ημέρες μετά την προσθήκη του SGLT2i στη θεραπεία. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση. Το πρωτόκολλο μελέτης συμμορφώνεται με τις ηθικές κατευθυντήριες οδηγίες της Διακήρυξης του 1975 του Ελσίνκι.

## Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Η 2D υπερηχοκαρδιογραφία και οι μετρήσεις Doppler χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν η ταχεία πρωτοδιαστολική πλήρωση της ΑΚ(κύμα Ε) και η όψιμη (κύμα Α) ταχύτητα πλήρωσης, ο λόγος τους Ε/Α, ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος Ε (DTE) καθώς και οι ιστικές ταχύτητες Doppler Ε' και ο λόγος (Ε/Ε'). Χρησιμοποιήθηκε και το σύστημα διαδιάστατης παρακολούθησης κηλίδων (STE) με ρυθμό 50-85 Hz για την εκτίμηση του μέγιστου πρώιμου και όψιμου διαστολικού ρυθμού παραμόρφωσης (SRE και SRL). Χρησιμοποιήθηκαν όλες οι κορυφαίες λήψεις.

## Στατιστική ανάλυση

Μέση ± τυπική απόκλιση (SD) χρησιμοποιήθηκε για συνεχείς μεταβλητές ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η συχνότητα (%). Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή t-test συζευγμένων δειγμάτων ή η συζευγμένη δοκιμή Wilcoxon για την αξιολόγηση της προσθήκης δαπαγλιφλοζίνης στη θεραπεία ΚΑ.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τριάντα συμπτωματικοί ασθενείς με μέση ηλικία 62 ± 9 έτη (20 άνδρες και 10 γυναίκες) εντάχθηκαν στη μελέτη μας. Το 60% από αυτούς περιέγραφε NYHA II συμπτώματα και το 40% NYHA III, και οι δύο ομάδες ήταν υπό θεραπεία με βαλσαρτάνη/σακουμιπριζίλη, β-αναστολέα, MRA. Η δαπαγλιφλοζίνη 10 mg προστέθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία για τους διαβητικούς ασθενείς τύπου II αλλά και ως νέα θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα χαρακτηριστικά των εγγεγραμμένων ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα Ι.

Μετά από 30 ημέρες θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη, η αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά και βελτιώθηκαν οι ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι της διαστολικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, DTE, Ε/Α, τα Ε/Ε' βελτιώθηκαν (7,5 ± 1,50, -0,300

**Πίνακας Ι.** Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Characteristics	Results
Age	65 ±10
Males/females, n (%)	20/10 (66/34%)
NYHA class, n (%):	
NYHA II	18 (60)
NYHA IV	12 (40)
Ischemic cardiomyopathy, n (%)	20 (67)
LVEF (%)	32.1 ±2.5
Diabetes, n (%)	30 (100)
Hypertension, n (%)	20 (67)
Atrial fibrillation, n (%)	10 (33)
Treatment, n (%):	
ARNIs	30 (100)
Beta-blockers	30 (100)
MRAs	30 (100)
Ivabradine	8 (29)
Digoxin	10 (33)
Antidiabetic treatment	30 (100)
Antiplatelets	20 (67)
Anticoagulants	10 (33)
ICD	24 (80)
CRT	5 (17)
Diuretics	30 (100)

±0,0316, -1,97 ±0,176 αντίστοιχα). Οι δείκτες διαστολικής παραμόρφωσης επηρεάστηκαν επίσης από τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης, SRE (0,0850 ± 0,00867), E/SRE (-44,0 ±3,35) και SRE/SRL (0,200 ±0,0189). Μεταξύ αυτών των δεικτών οι E/E', E/SRE και SRE/SRL ανταποκρίθηκαν περισσότερο στη θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη με μέγεθος επίδρασης Cohen's d -2,04, -2,48 και 2,03 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα ΙΙ.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν τα στοιχεία ότι ο SGLT2i βελτιώνει τόσο τους κλασικούς ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες όσο και τους δείκτες παραμόρφωσης διαστολικής λειτουργικότητας και αυτό το αποτέλεσμα σημειώνεται αρκετά γρήγορα. Ο λόγος της ταχύτητας ταχείας πρωτοδιαστολικής πλήρωσης προς τη συνολική διαστολική παραμόρφωση στην

πρώιμη φάση πλήρωσης (E/SRE) φαίνεται να συσχετίζεται καλά με τις ενδοκοιλιακές πιέσεις της αριστερής κοιλίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με HFpEF<sup>9-11</sup>. Πρέπει να τονίσουμε ότι η βελτίωση της διαστολικής λειτουργικότητας παρατηρήθηκε 30 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη και επομένως μπορεί να θεωρηθεί ως ένας πρώιμος δείκτης βελτίωσης και επάρκειας της θεραπείας εκτός από το BNP. Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία στους διαβητικούς ασθενείς είναι μια διαδικασία που συμβαίνει σταδιακά. Αρχικά, παρατηρείται μια πρώιμη φάση χωρίς συμπτώματα κατά τη διάρκεια της οποίας, η αριστερή κοιλία υφίσταται υπερτροφία και αναπτύσσεται διαστολική δυσλειτουργία ενώ στη συνέχεια κατά το όψιμο στάδιο λαμβάνουν χώρα μεταβολές στη μικροκυκλοφορία, το μέγεθος της αριστερής κοιλίας αυξάνεται και παρουσιάζεται έκπτωση της συστολικής λειτουργικότητας<sup>12</sup>. Η πορεία των αλλαγών αυτών επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως την υπέρταση, στεφανιαία νόσο, παχυσαρκία και ηλικία<sup>13</sup>. Στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο (HFpEF) η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι αυτή που ανιχνεύεται πρώτη<sup>14</sup>, η οποία σχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>15,16</sup>. Αρκετές μελέτες για τον ΣΔ υποδεικνύουν ότι η αρχική αλλαγή στην πορεία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι η διαστολική δυσλειτουργία. Οι Ernande et al. ανέφερε ότι το 47% των ασυμπτωματικών ασθενών με 2TDM και διατηρημένο LVEF υπό ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης έχουν εξασθενημένη διαστολική λειτουργία<sup>17</sup>. Κατά συνέπεια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΔ δεν πρέπει να επικεντρωνόμαστε μόνο στη συστολική λειτουργία και το κλάσμα εξώθησης αλλά και τη διαστολική λειτουργικότητα.

Έτσι, χρειαζόμαστε εφικτές παραμέτρους για την πρώιμη ανίχνευση των προαναφερθεισών αλλαγών που θα περιγράφουν επίσης και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς μας όπως τα συμπτώματα και την ικανότητα για άσκηση. Αυτές μπορεί να είναι οι υπερηχογραφικοί δείκτες της διαστολικής λειτουργίας και η συνολική παραμόρφωση και, όπως οι Oikonomou et al. αποδεικνύουν, και οι δύο δείκτες συσχετίζονται καλά με την ικανότητα άσκησης, την ποιότητα ζωής και τη φυσική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>17,18</sup>. Επιπλέον, ο διαβήτης που δεν ελέγχεται καλά προκαλεί όχι μόνο πρώιμη διαστολική αλλά και συστολική δυσλειτουργία, και μπορεί να συνυπάρχουν μειω-

**Πίνακας II.** Οι τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και οι υπερηχογραφικοί δείκτες στο σημείο αναφοράς και στις 30 μέρες με τη χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης

Parameters	Baseline	30 days of therapy	Mean difference	P-value
Systolic BP	121 ±9.16	114 ±9.60	-7.00 ±0.648	< 0.001
Diastolic BP	65.4 ±11.6	59.6 ±10.3	-5.50 ±0.667	< 0.001
DTE [ms]	124 ±9.61	130 ±10.35	7.5 ±1.50	< 0.001
E/A	1.55 ±0.237	1.29 ±0.156	-0.300 ±0.0316	< 0.001
E/E'	12.4 ±1.66	10.4 ±1.33	-1.97 ±0.176	< 0.001
SRE [s <sup>-1</sup> ]	0.698 ±0.0894	0.775 ±0.0894	0.0850 ±0.00867	< 0.001
E/SRE [cm]	255.0 ±22.9	210.0 ±24.9	-44.0 ±3.35	< 0.001
SRE/SRL	0.824 ±0.0645	1.033 ±0.1302	0.200 ±0.0189	< 0.001

A – late diastolic mitral flow velocity, BP – blood pressure, DTE – deceleration time of E, E – peak early diastolic mitral flow velocity, E' – mitral annulus early diastolic velocity, SRE – global peak early diastolic rate, SRL – global peak late diastolic rate.

μένες τιμές GLS με διαταραχές διαστολικών παραμέτρων και, πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με GLS < 18,9% είχαν χειρότερη έκβαση<sup>19,20</sup>. Έτσι, η χρήση επιπλέον παραμέτρων για την έγκαιρη ανίχνευση των προαναφερόμενων αλλοιώσεων φαίνεται να είναι υποχρεωτική.

Η μελέτη EMPA-REG OUTCOME διερεύνησε τον ρόλο του SGLT2i (εμπαγλιφλοζίνη), σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, και έδειξε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι η επιβάρυνση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας μειώνεται αλλά η επίδρασή τους στη διαστολική λειτουργία παραμένει *terra incognita*<sup>21</sup>. Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας αποτελεσματικός αντιδιαβητικός παράγοντας που επιτυγχάνει μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ως μονοθεραπείας (-0,68% με 1 mg, -0,72% με 2,5 mg, -0,82% με 5 mg) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (+0,02%, p < 0,0001), ενώ παράλληλα περαιτέρω μείωση επιτυγχάνεται σε συνδυασμό με μετφορμίνη (-0,67% με 2,5 mg, -0,70% με 5 mg και -0,84% με 10 mg) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,30%, όλα p < 0,001). Η δαπαγλιφλοζίνη φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερα ποσοστά διακοπής της αγωγής καθώς και σε χαμηλότερη συχνότητα προσθήκης φαρμάκων διάσωσης<sup>22</sup>. Σε ασθενείς χωρίς αγωγή με επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) 9%, η μείωση των επιπέδων

HbA1c ήταν συγκρίσιμη με τη μετφορμίνη-XR [(-1,45%)-1,44% αντίστοιχα]<sup>23</sup>. Η δαπαγλιφλοζίνη έχει μελετηθεί εκτεταμένα ως συμπληρωματική θεραπεία. Μια μετα-ανάλυση δοκιμών συμπεριλαμβανομένης της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg ως μέρος διπλής ή τριπλής αντιδιαβητικής αγωγής μείωσε τη HbA1c κατά -0,54%<sup>24</sup>. Αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος και χαμηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης φαίνεται να ενισχύουν την ομαλή διαστολική λειτουργία.

Η μελέτη DECLARE-TIMI 58, η οποία συμπεριέλαβε 17.160 ασθενείς, αποκάλυψε ότι η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε τον καρδιαγγειακό θάνατο (CVD) και τις εισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στο νοσοκομείο κατά 4,9% και 5,8% αντίστοιχα και επίσης έδειξε μη κατώτερη εναντίον εικονικού φαρμάκου σχετικά με τις κύριες καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>25</sup>. Αυτή η καρδιοπροστατευτική επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης πιθανότατα οφείλεται στον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, του ενδοαγγειακού όγκου του πλάσματος και της αρτηριακής ακαμψίας<sup>26</sup>.

Επιπλέον, δύο άλλοι μηχανισμοί εμπλέκονται στον καρδιοπροστατευτικό ρόλο του φαρμάκου. Φαίνεται ότι η παραγωγή σωματιδίων κετόνης λόγω της θεραπείας με SGLT2i έχει αντιαρρυθμική δράση και, μέσω της αναστολής του μυοκαρδιακού ανταλλαγέα Na<sup>+</sup> /H<sup>+</sup>, μειώνει την ενδοκυττάρια

συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ , η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε δευτερογενή μείωση της ενδοκυτταρικής και μιτοχονδριακής συγκέντρωσης<sup>26</sup>. Οι SGLT2i σχετίζονται με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση και στην πραγματικότητα φαίνεται ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να μειώσουν κατά 3-5 mmHg τη μέση αρτηριακή πίεση όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία<sup>27</sup>. Αυτή η επίδραση κυρίως αποδίδεται στην ωσμωτική διούρηση. Οι SGLT2i δρουν στο εγγύς σπειροειδές σωληνάριο, αναστέλλουν την επαναρόφηση της γλυκόζης και ενισχύουν την απέκκριση της ακολουθούμενη από νατριούρηση<sup>28</sup>. Επιπλέον, η δαπαγλιφλοζίνη αυξάνει τη νατριούρηση σε σύζευξη με τα διουρητικά αγγύλης κατά 36%. Οι θειαζίδες και οι SGLT2i μπορούν επίσης να δρουν συνεργικά και η επίδρασή τους φαίνεται να είναι ευεργετική στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης δεν ακολουθείται από αύξηση του καρδιακού ρυθμού και φαίνεται ότι η αντανακλαστική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS) δεν διεγείρεται. Οι SGLT2i μέσω ενός ασαφούς μηχανισμού διορθώνουν την υπερδραστηριότητα του SNS κατά τη διάρκεια του ύπνου και επιφέρουν αποκατάσταση του φυσιολογικού κωκαδικού ρυθμού αρτηριακής πίεσης<sup>29</sup>. Οι Solomon et al. αναφέρουν ότι η βελτίωση της διαστολικής απόδοσης εξαρτάται από τον αυστηρό έλεγχο της συστολικής αρτηριακής πίεσης<sup>30</sup>. Στην πραγματικότητα, ανάμεσα σε 228 ασθενείς, πιο εμφανής βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας σημειώθηκε σε αυτούς που πέτυχαν χαμηλότερα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης<sup>30</sup>.

Η παχυσαρκία είναι μια άλλη πολύ γνωστή αιτία έκπτωσης της διαστολικής λειτουργίας. Ο λιπώδης ιστός στην κοιλιακή χώρα που μετρήθηκε με αξονική τομογραφία φαίνεται να συσχετίζεται καλά με τις υπερηχογραφικές παραμέτρους της διαστολικής λειτουργίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΔ<sup>31,32</sup>. Η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα με τη χορήγηση του SGLT2i, ακολουθείται από απώλεια θερμίδων. Για αυτό οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει απώλεια βάρους 2-3 kg σε ασθενείς με ΣΔ με αγωγή με SGLT2i. Αν και θεωρήθηκε ότι αυτή η απώλεια βάρους ήταν το αποτέλεσμα της ωσμωτικής διούρησης, αποσαφηνίστηκε ότι συνοδεύεται από μείωση του σωματικού λίπους<sup>33,34</sup>.

Έτσι, οι SGLT2i μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων HbA1c και της απώλειας βάρους φαίνεται να ασκούν σημαντικό ρόλο στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, καθώς και των δεικτών διαστολικής λειτουργίας. Πιο συγκεκρι-

μετά, η δαπαγλιφλοζίνη σύμφωνα με τα ευρήματά μας βελτιώνει τη διαστολική λειτουργικότητα και εμπλέκεται στην υποχώρηση του περιοριστικού σήματος πλήρωσης. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας, οι Verma et al. αναφέρουν ότι η χορήγηση 10 mg εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔ2 και καρδιαγγειακή νόσο μείωσε τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) καθώς και το E'<sup>35</sup>. Οι Matsutani et al. αξιολόγησαν την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία και διαπίστωσαν ότι τόσο το LVMI όσο και το E/E' βελτιώθηκαν. Η μελέτη μας, εκτός από τους κλασικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας, χρησιμοποίησε και τον λόγο E/SRE ως πιο ακριβή δείκτη. Η δαπαγλιφλοζίνη κατάφερε να μειώσει τον λόγο E/E', ο οποίος είναι ένας από τους κλασικούς δείκτες πίεσεων πλήρωσης καθώς επίσης και τους δείκτες διαστολικής παραμόρφωσης. Ο λόγος E/SRE μάλιστα θεωρείται πιο ακριβής δείκτης από το E/E' όσον αφορά τις πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας καθώς και πιο ακριβής προγνωστικός παράγοντας ασθενών με HFrEF<sup>36-38</sup>. Επιπλέον, η μελέτη μας αξιολόγησε τον αντίκτυπο της συγχορήγησης βαλσαρτάνης/σακουμιπιτρίλης και δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία. Πρόσφατη μελέτη σε DAPA HF ασθενείς διερεύνησε την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου καθώς και της νοσηλείας λόγω ΚΑ σε 2 ομάδες ασθενών, εκείνων που έπαιρναν βαλσαρτάνη/σακουμιπιτρίλη και σε όσους δεν λάμβαναν αγωγή. Η δαπαγλιφλοζίνη ήταν παρόμοια αποτελεσματική και στις δύο ομάδες, και το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στη μείωση του όγκου ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες<sup>4</sup>. Αν και θα μπορούσαμε να περιμένουμε κάποιο βαθμό επίκαλυψης στον μηχανισμό δράσης, η έλλειψη αλληλεπίδρασης υποδηλώνει έναν ξεχωριστό καρδιοπροστατευτικό μηχανισμό<sup>4</sup>. Στη μελέτη μας οι ασθενείς ανέχθηκαν καλά τη συγχορήγηση και των δύο φαρμάκων και η βελτίωση των συμπτωμάτων συνάδει με τη βελτίωση των υπερηχογραφικών δεικτών της διαστολικής λειτουργίας. Η μελέτη μας επικεντρώθηκε στην επίδραση της βαλσαρτάνης/σακουμιπιτρίλης και της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία και υποστηρίζει τον κεντρικό ρόλο του 2D-STE υπερήχου για την αξιολόγηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος αποτελεί περιορισμό της μελέτης μας. Ωστόσο, τα αποτελέσματά μας είναι ξεκάθαρα και μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη διεξαγωγή μεγαλύτερων δοκιμών σχετικά με τους νέους θερα-



πεντικούς παράγοντες της καρδιακής ανεπάρκειας, της βαλσαορτάνης/σακουμπιτρούλης και της δαπαγλιφλοζίνης.

Συμπερασματικά, σε αυτήν τη μελέτη οι κλασικές παράμετροι διαστολικής λειτουργικότητας καθώς και οι παράμετροι διαστολικής παραμόρφωσης βελτιώθηκαν άμεσα μετά την έναρξη της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη. Ο λόγος της ταχύτητας της πρώιμης ταχείας διαστολικής πλήρωσης προς τον ρυθμικό διαστολική παραμόρφωσης (E/SRE) μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστος δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία της ΚΑ. Ωστόσο, ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα αποσαφηνίσει την ακριβή παθοφυσιολογική επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στη διαστολική λειτουργία των ασθενών με HFrEF. Τα αποτελέσματά μας είναι συνεπή με το αποτέλεσμα μεγαλύτερων δοκιμών που υποδηλώνει ότι η χρήση των ARNI και SGLT2i στο HFrEF φαίνεται να είναι ευεργετική τόσο στη νοσηρότητα, θνησιμότητα όσο και την ποιότητα ζωής.

## SUMMARY

S. Maragkoudakis, M. Marketou, V. Katsi, M. Mamaloukaki, K. Tsioufis, G. Kochiadakis

**The early effect of dapagliflozin on strain and tissue Doppler parameters of diastolic function in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction**

*Arterial Hypertension* 2022; 31: 15-21.

Heart failure with reduced ejection fraction remains a challenging problem due to its high mortality rate. Dapagliflozin, a sodium-glucose transporter-2 inhibitor (SGLT2i), decreased the rates of cardiac death and worsening of heart failure in the DAPA-HF trial, when added in other guideline recommended therapy. Dapagliflozin impact on diastolic function may explain the symptom amelioration and the improvement of quality of life. And more specifically, the ratio of early diastolic transmitral flow velocity to global strain rate at the early filling phase of diastole (E/SRE) may be considered a reliable index of HF therapy responders.

Key-words: heart failure, dapagliflozin, diastolic function

## REFERENCES

- Rosignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; 393: 1034-44.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 811-8.
- Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction: a prespecified analysis of DAPA-HF. *Circulation* 2020; 142: 1623-32.
- Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020 Oct 19. doi: 10.1007/s10557-020-07099-2.
- Seferovic MP, Ponikowski P, Anker S, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169-86.
- Kosiborod MN, Jhund PS, 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.
- Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007; 115: 1376-83.
- Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, et al. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler E/E'. *Echocardiography* 2012; 29: 404-10.
- Chan YH, Lee HF, Wu LS, et al. Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts outcomes in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 79-85.
- Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 151-60.
- Venskutonyte L, Jarnert C, Ryden L, Kjellstrom B. Longitudinal development of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 3092-7.
- Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 132.
- Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1937-48.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
- Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1268-75.

18. Oikonomou E, Tousoulis D. Myocardial performance versus exercise tolerance: what matters the most in patients with heart failure? *Hellenic J Cardiol* 2018; 59: 336-7.
19. Sharma GV, Woods PA, Lambrew CT, et al. Evaluation of a noninvasive system for determining left ventricular filling pressure. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2084-8.
20. Tanaka H, Hirata KI. Potential impact of SGLT2 inhibitors on left ventricular diastolic function in patients with diabetes mellitus. *Heart Fail Rev* 2018; 23: 439-44.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
22. Bailey C, Iqbal N, T'joen C, List J. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low dose range. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 951-9.
23. Parikh S, Wilding J, Jabbour S, Hardy E. Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 186-98.
24. Filippatos T, Liberopoulos E, Elisaf M. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6: 29-41.
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-57.
26. Papakitsou I, Vougiouklakis G, Elisaf M, Filippatos T. Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol* 2019; 11: 133-43.
27. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, et al. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: 347-56.
28. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014; 5: 355-66.
29. Wilcox CS. Antihypertensive and renal mechanisms of SGLT2 (sodium-glucose linked transporter 2) inhibitors. *Hypertension* 2020; 75: 894-901.
30. Solomon SD, Verma A, Desai A, et al. Intensive control of hypertension to evaluate efficacy in diastolic dysfunction I. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension* 2010; 55: 241-8.
31. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 324-31.
32. Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 38.
33. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C; Investigators E-RHHS. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 691-700.
34. Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 365-72.
35. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 132.
36. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007; 115: 1376-83.
37. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, et al. Speckle tracking global strain rate  $E/E'$  predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler  $E/E'$ . *Echocardiography* 2012; 29: 404-10.
38. Chan YH, Lee HF, Wu LS, et al. Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts outcomes in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 79-85.



# Κλινική παρουσίαση και διαγνωστική προσέγγιση φαιοχρωμοκυττώματος: Παρουσίαση περιπτώσεων και ανασκόπηση βιβλιογραφίας

**Π. Ανυφαντή<sup>1</sup>**  
**A. Λαζαρίδης<sup>1</sup>**  
**K. Μαστρογιάννης<sup>1</sup>**  
**K. Τάσιος<sup>1</sup>**  
**Δ. Βασιλάκου<sup>1</sup>**  
**A. Κυριαζίδου<sup>1</sup>**  
**Φ. Αρoutsίδης<sup>1</sup>**

**Ό. Παυλίδου<sup>1</sup>**  
**E. Παπουτσοπούλου<sup>1</sup>**  
**B. Κώτσης<sup>1</sup>**  
**A. Τριανταφύλλου<sup>1</sup>**  
**I. Ζαρίφης<sup>2</sup>**  
**Σ. Δούμα<sup>1</sup>**  
**E. Γκαλιαγκούση<sup>1</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φαιοχρωμοκύττωμα αποτελεί σπάνιο όγκο που συχνά διαλάθει της προσοχής κυρίως λόγω της ποικιλομορφίας των κλινικών του εκφάνσεων, οι οποίες μπορεί να εκδηλώνονται με εντελώς άτυπα σημεία και συμπτώματα έως καταστροφικές για τη ζωή επιπλοκές. Η έγκαιρη διάγνωση είναι εξαιρετικά σημαντική, όχι μόνο γιατί αποτελεί μία δυνητικά ιάσιμη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης, αλλά και γιατί συχνά συνδυάζεται με οικογενή σύνδρομο, κακοήθεια ή μεταστατική νόσο, και προϋποθέτει την εξοικείωση των ιατρών με τις κλινικές του εκδηλώσεις και τα διαγνωστικά στάδια προσέγγισης. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστεί μία σειρά πρόσφατων περιπτώσεων που αντιμετωπίστηκαν στο κέντρο μας, με έμφαση στις κλινικές εκδηλώσεις και τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών. Επιπλέον, παρατίθεται σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν στις κλινικές ενδείξεις διερεύνησης και τη διαγνωστική προσέγγιση του φαιοχρωμοκυττώματος.

**Λέξεις-κλειδιά:** φαιοχρωμοκύττωμα, αρτηριακή υπέρταση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, κλινική εικόνα, διαγνωστική προσέγγιση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φαιοχρωμοκυττώματα αποτελούν νευροενδοκρινείς όγκους που παράγουν κατεχολαμίνες και εξορμούνται από τα χρωμαφινικά κύτταρα των εμβρυονικών νευρικών ακρολοφιών, τα οποία εξελίσσονται σε μυελό των επινεφριδίων και αυτόνομα νευρικά γάγγλια. Οι όγκοι που εξορμούνται από χρωμαφινικό ιστό εκτός των επινεφριδίων αναφέρονται ως εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμοκυττώματα ή παραγαγ-

γλιώματα, όρος ο οποίος επίσης χρησιμοποιείται και για όγκους που προέρχονται από παρασυμπαθητικό ιστό της κεφαλής και του λαιμού και οι οποίοι συνήθως δεν παράγουν κατεχολαμίνες<sup>1</sup>. Περίπου 80%-85% των φαιοχρωμοκυττωμάτων προέρχεται από τον μυελό των επινεφριδίων, ενώ το υπόλοιπο 10%-15% από εξωεπινεφριδικό ιστό<sup>2</sup>. Το φαιοχρωμοκύττωμα αποτελεί σπάνιο όγκο με εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση 2-8 περιστατικά/ 1.000.000 άτομα

<sup>1</sup>Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη <sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Παπαγεωργίου, Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας • 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 991 533, Fax: +30 2310 991 534 • E-mail address: panyfan@hotmail.com

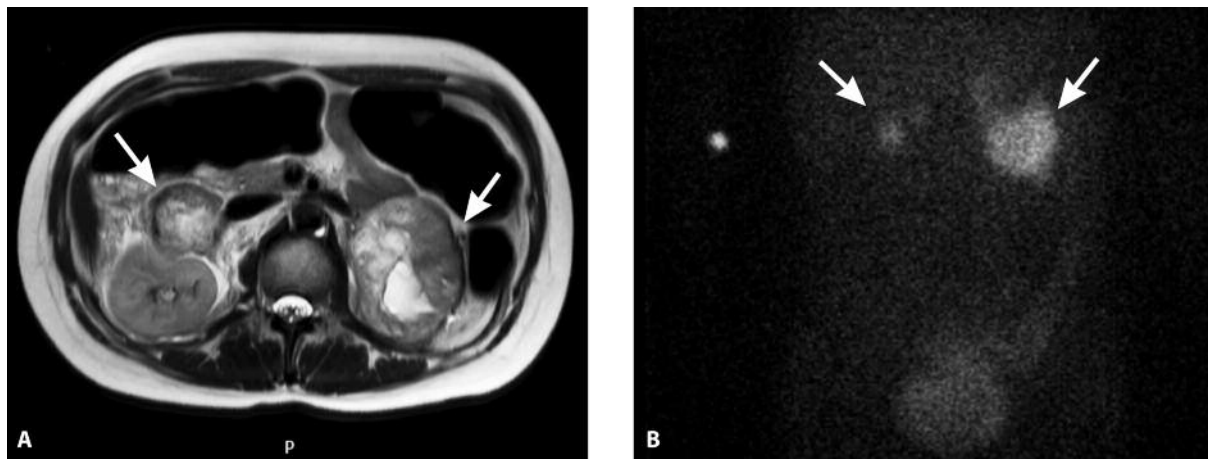
και επιπολασμό στην κοινότητα που υπολογίζεται μεταξύ του 0,2%-0,6% των υπερτασικών ασθενών<sup>3,4</sup>. Η μέση ηλικία διάγνωσης στις σποραδικές μορφές είναι 40-50 έτη, αν και μπορεί να εμφανιστεί από την παιδική ηλικία μέχρι και όψιμα στους ενήλικους<sup>5,6</sup>. Σε 25%-33% των περιπτώσεων εμφανίζεται στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων, όπως συνήθως τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN 2A, MEN 2B), η νευροϊνωμάτωση τύπου I, η νόσος Von Hippel Lindau, το σύνδρομο Sturge-Weber και σύνδρομο παραγαγγλιώματος, οπότε και η διάγνωση τίθεται συνήθως σε νεαρότερη ηλικία, τυπικά πριν την 4<sup>η</sup> δεκαετία ζωής<sup>7</sup>.

Η έγκαιρη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος είναι εξαιρετικά σημαντική για τους εξής λόγους. Πρώτον, το φαιοχρωμοκύττωμα αποτελεί μία δυνητικά ιάσιμη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης. Δεύτερον, οι κλινικές του εκφάνσεις ενδέχεται να είναι δραματικές και απειλητικές για τη ζωή, και τρίτον συνδυάζεται με κακοήθεια ή/και μεταστατική νόσο σε ποσοστό περίπου 10% στις σποραδικές μορφές, το οποίο όμως αγγίζει ή υπερβαίνει το 40% σε περιπτώσεις εξω-επινεφριδιακών φαιοχρωμοκυτωμάτων και σε ασθενείς με συγκεκριμένες μεταλλάξεις στα πλαίσια συγκεκριμένων οικογενών συνδρόμων<sup>8</sup>. Τέλος, μπορεί να αποτελέσει την αφορμή για την έγκαιρη διάγνωση οικογενών συνδρόμων. Ωστόσο, η σχετικά υψηλή συχνότητα φαιοχρωμοκυτώματος σε σειρές αυτοψίας (0,05%), αλλά και τα σχετικά υψηλά ποσοστά ιστοπαθολογοανατομικής τεκμηρίωσης του όγκου σε περιπτώσεις επινεφριδιακών τυχαιωμάτων (μέχρι και 4%-7%), καταδεικνύουν ότι η κλινική αυτή οντότητα εξακολουθεί να υποδιαγιγνώσκεται, οδηγώντας συχνά σε πρόωρη θνητότητα<sup>9,10</sup>. Παρά τις βελτιωμένες σύγχρονες διαγνωστικές τεχνικές, έχει βρεθεί ότι μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 ετών από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις έως την οριστική διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος<sup>11,12</sup>. Για την καθυστέρηση ή παράβλεψη της διάγνωσης ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό η ποικιλομορφία των κλινικών εκδηλώσεων του φαιοχρωμοκυτώματος, λόγω της οποίας άλλωστε του έχει εύστοχα αποδοθεί ο όρος «ο μεγάλος μύθος»<sup>1,13</sup>. Εξάλλου, απαιτείται εξοικείωση των ιατρών με τα διαγνωστικά στάδια προσέγγισης, ώστε επί κλινικής υποψίας να τίθεται εύστοχα η διάγνωση ή ο αποκλεισμός του φαιοχρωμοκυτώματος<sup>3</sup>. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστούν οι κλινικές εκδηλώσεις και η διαγνωστική προσπέλαση μίας σειράς πρόσφατων ενδιαφερουσών περιπτώσεων που αντιμετωπίστηκαν στο κέντρο μας. Επιπλέον, παρατίθεται σύντομη

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν στις κλινικές ενδείξεις διερεύνησης και τη διαγνωστική προσέγγιση του φαιοχρωμοκυτώματος.

### Παρουσίαση περιπτώσεων

**1<sup>η</sup> περίπτωση ασθενούς:** Γυναίκα 33 ετών προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του νοσοκομείου μας λόγω πολλαπλών επεισοδίων εμέτου με συνοδό διάχυτο κοιλιακό άλγος από 48ώρου, σε έδαφος οικογενούς συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 2A (multiple endocrine neoplasia, MEN 2A) για το οποίο είχε υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή προ 20ετίας. Από το οικογενειακό της ιστορικό, η μητέρα της ασθενούς είχε διαγνωσθεί με μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς και φαιοχρωμοκύττωμα στο πλαίσιο του συνδρόμου MEN 2A και είχε αποβιώσει μετά από κρίση φαιοχρωμοκυτώματος. Λόγω του κοιλιακού άλγους και των εμέτων σε συνδυασμό με το ιστορικό της ασθενούς, διενεργήθηκε αξονική τομογραφία κοιλίας. Στην ανατομική θέση των δύο επινεφριδίων απεικονίστηκαν δύο ευμεγέθεις, υποστρόγγυλες βλάβες μαλακού ιστού (αριστερά: 10×6,6×7,6 cm, δεξιά: 10×6×6 cm) με χαρακτηρισές αιματωμάτων και συνοδό ρύπανση του πέριξ λίπους, ως επί πιθανής οξείας αμφοτερόπλευρης επινεφριδιακής αιμορραγίας. Στο πλαίσιο διερεύνησης πιθανών αιτιών επινεφριδιακής αιμορραγίας, ελήφθη καλλιέργεια αίματος και ούρων προς αποκλεισμό σηπτικής λοίμωξης ενώ εστάλη πλήρης έλεγχος για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που απέβησαν αρνητικά. Για τον αποκλεισμό οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας έγινε δοκιμασία διέγερσης του φλοιού των επινεφριδίων με ανάλογο φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (synacthen test) που απέβη αρνητική. Λόγω του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού της ασθενούς έγινε ορμονικός έλεγχος για φαιοχρωμοκύττωμα με συλλογή ούρων 24ώρου που ανέδειξε σημαντικά αυξημένα επίπεδα νορμετανεφρινών (1,93 μg/24h, φ.τ. <0,83) καθώς και βανυλμανδελικού οξέος (VMA) (42 mg/24h, φ.τ. 1-11). Ακολούθως διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία κοιλίας, δίνοντας έμφαση στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς, η οποία έθεσε τη διάγνωση αιμορραγούντων φαιοχρωμοκυτωμάτων αμφοτερόπλευρα (εικ. 1A). Η ασθενής υπεβλήθη περαιτέρω σε σπινθηρογράφημα με <sup>123</sup>I-MIBG (<sup>123</sup>I metaiodobenzylguanidine), όπου επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη αμφοτερόπλευρων φαιοχρωμοκυτωμάτων χωρίς εξω-επινεφριδικές εντοπίσεις (εικ. 1B).



**Εικόνα 1.** Α) Μαγνητική τομογραφία κοιλίας σε ασθενή 33 ετών με ιστορικό MEN 2A, που θέτει την υπόνοια αμφοτερόπλευρων αιμορραγούντων φαιοχρωμοκντωμάτων (βέλη). Β) Ο περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -MIBG ήταν συμβατός με αμφοτερόπλευρα φαιοχρωμοκντωμάτα χωρίς ενεργό αιμορραγία και χωρίς εξωεπινεφριδιακές εντοπίσεις (βέλη).

**2<sup>η</sup> περίπτωση ασθενούς:** Ασθενής 59 ετών προσήλθε στο ΤΕΠ του νοσοκομείου μας λόγω υπερτασικής αιχμής (ΑΠ 220/110mmHg) με συνοδό ταχυκαρδία (120 σφύξεις/λεπτό) που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια απογευματινού περιπάτου. Αναφέρει πολλαπλά επεισόδια με παρόμοια συμπτωματολογία εδώ και ενάμισι έτος, που τον οδηγούσαν κάθε φορά στο εφημερεύον νοσοκομείο. Ωστόσο, τόσο η υπέρταση όσο και η ταχυσφυγμία του ασθενούς είχαν υποχωρήσει κατά την άφιξη του στο ΤΕΠ και ο ασθενής ήταν κατά την κλινική εξέταση πλήρως ασυμπτωματικός οπότε εξερχόταν με οδηγίες για μέτρηση ΑΠ κατ' οίκον κι έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής. Όλο αυτό το διάστημα ο ασθενής έλαβε αρχικά μονή και στη συνέχεια συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή χωρίς έλεγχο των επεισοδίων. Παρ' όλο που σε CT κοιλίας είχε διαπιστωθεί παρουσία τυχαίωματος δεξιού επινεφριδίου διαμέτρου 4,2 cm, δεν είχε διενεργηθεί περαιτέρω έλεγχος. Μετά την τελευταία του επίσκεψη στο νοσοκομείο μας, όπου ανευρέθη και πάλι ασυμπτωματικός, προγραμματίστηκε επανεκτίμηση στο εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης. Λόγω υπόνοιας δευτεροπαθούς υπέρτασης, ο ασθενής υπεβλήθη σε περαιτέρω έλεγχο με μέτρηση μετανεφρινών ούρων 24ώρου που ανευρέθησαν αυξημένες (μετανεφρίνες 1,20 mg/24h, φ.τ.<0,37 και νορμετανεφρίνες 6,7 mg/24h, φ.τ.<0,83) καθώς και με έλεγχο ρενίνης και αλδοστερόνης σε ηρεμία (αλδοστερόνη 16 ng/dl, δραστικότητα ρενίνης πλάσματος: 1,2 ng/ml/h, λόγος αλδοστερόνης/ρενίνης 13,3). Από τον βιοχημικό έλεγχο ούρων 24ώρου σε συνδυασμό με το απεικονιστικό εύρημα που έφερε ο ασθενής, ετέθη η διά-

γνωση του φαιοχρωμοκντωμάτος. Στη συνέχεια, προς περαιτέρω επιβεβαίωση και έλεγχο τυχόν εξωεπινεφριδιακής εντόπισης, διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -MIBG, στο οποίο επιβεβαιώθηκε η παρουσία μονήρους φαιοχρωμοκντωμάτος στο δεξιό επινεφρίδιο.

**3<sup>η</sup> περίπτωση ασθενούς:** Γυναίκα 75 ετών με ιστορικό νόσου von Recklinghausen, υποθυρεοειδισμού, αρτηριακής υπέρτασης και επεισοδίων ταχυκαρδιών υπό αγωγή με β-αποκλειστή, προσήλθε στο ΤΕΠ του νοσοκομείου μας λόγω δύσπνοιας και εύκολης κόπωσης με προοδευτική επιδείνωση από διμήνου. Προηγήθηκε πρόσφατη νοσηλεία για οξύ πνευμονικό οίδημα μετά από επεισόδιο υπερτασικής αιχμής (ΑΠ 250/120 mmHg) με συνοδό υποκαλιαιμία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω διαπίστωσης ευμεγέθους μορφώματος δεξιού επινεφριδίου, είχε διενεργηθεί βιοχημικός έλεγχος με κορτιζόλη και αλδοστερόνη ορού, ο οποίος ωστόσο δεν περιελάμβανε συλλογή ούρων για έλεγχο μετανεφρινών. Η ασθενής είχε λάβει εξιτήριο με τροποποίηση της αντιυπερτασικής της αγωγής (διακοπή ιβεσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, έναρξη αμιλοδιπίνης και β-αποκλειστή και φουροσεμίδης) και οδηγίες για τακτική παρακολούθηση της ΑΠ και διενέργεια αξονικής τομογραφίας κοιλίας σε δεύτερο χρόνο.

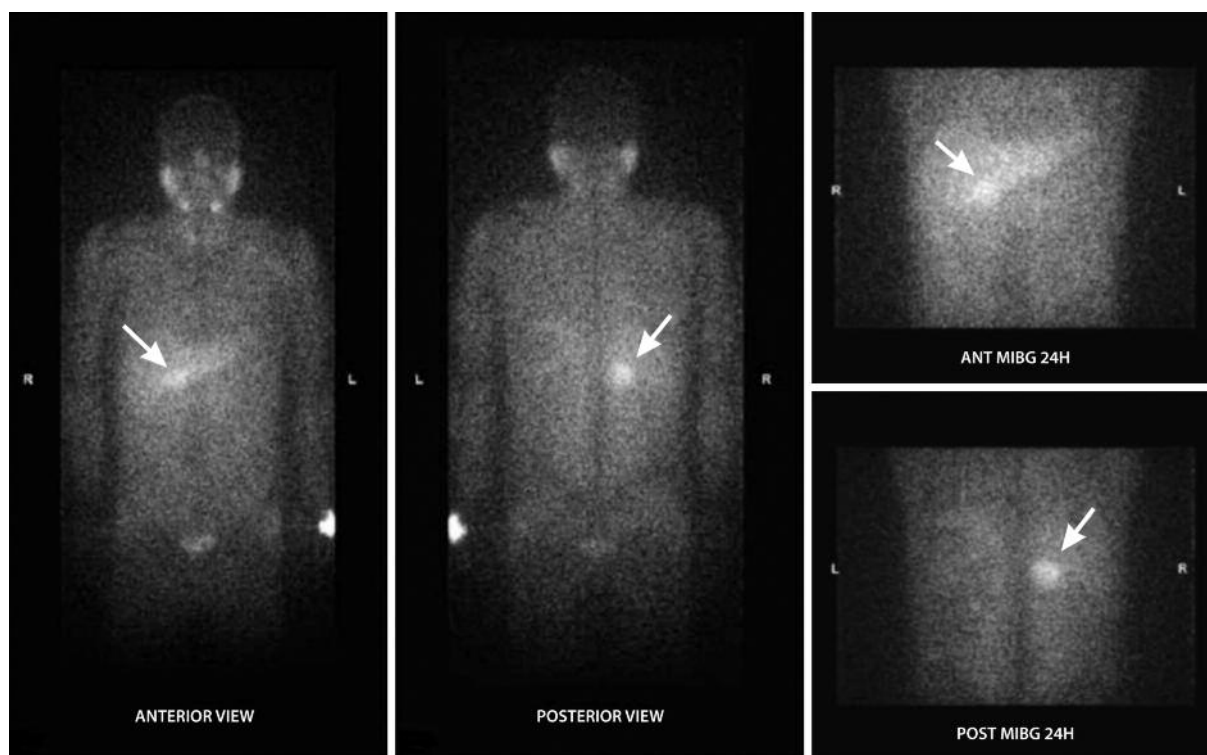
Κατά την παρούσα νοσηλεία, διαπιστώθηκε σημαντική υποξυγοναιμία και από την ακτινογραφία θώρακος αμφοτερόπλευρες πλευριτικές συλλογές. Η ασθενής ετέθη σε ενδοφλέβια διούρηση ως επί απορροθμιας καρδιακής ανεπάρκειας και διενεργήθηκε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς που ανέδειξε φυσιολογικές διαστάσεις και πάχος

τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, με καλή συσταλτικότητα (κλάσμα εξώθησης 60%-65%), διαστολική δυσλειτουργία τύπου II, ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδος και αυξημένες διαστάσεις αριστερού κόλπου. Η ασθενής προσεκόμισε αξονική και μαγνητική τομογραφία κοιλίας, όπου επιβεβαιώθηκε η παρουσία ευμεγέθους μορφώματος δεξιού επινεφριδίου (4,5×3,3 cm). Πραγματοποιήθηκε συλλογή ούρων 24ώρου για μέτρηση VMA (11,5 mg/24 h, φ.τ.: 1-11), μετανεφρινών (0,42 μg/24 h, φ.τ. < 0,37) και νορμετανεφρινών (2,08 μg/24 h, φ.τ. < 0,83). Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα με <sup>123</sup>I-MIBG όπου διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με φαιοχρωμοκύττωμα δεξιού επινεφριδίου.

**4<sup>η</sup> περίπτωση ασθενούς:** Άνδρας 30 ετών διεκομίσθη στην κλινική μας από καρδιολογική κλινική άλλου νοσοκομείου για διερεύνηση μορφώματος επινεφριδίου. Ο ασθενής εισήχθη στην καρδιολογική κλινική λόγω συσφιγκτικού άλγους στο προκάρδιο με συνοδό αντανάκλαση στην κάτω γνάθο και εμέτους, το οποίο αντιμετωπίστηκε ως οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Αναφέρθηκαν ως συνοδά συμπτώματα έντονη ινιακή κεφαλαλγία διάρκειας ωρών, εφίδρωση και ωχρότητα χωρίς αίσθημα παλ-

μών. Παράλληλα, αναφέρθηκαν συχνά επεισόδια κεφαλαλγίας (1-2 επεισόδια/ εβδομαδιαίως) το τελευταίο εξάμηνο διάρκειας περίπου μίας ώρας, με συνοδό ταχυκαρδία (περίπου 110 σφύξεις/λεπτό). Από το οικογενειακό του ιστορικό, ο πατέρας του απεβίωσε σε σχετικά νεαρή ηλικία (48 ετών) λόγω ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού σε έδαφος υπέρτασης. Κατά τη διάρκεια νοσηλείας του στην καρδιολογική κλινική, η ΑΠ μετρήθηκε επανειλημμένα σε σταθερά υψηλά επίπεδα (έως 240/130 mmHg). Έγινε έλεγχος για βλάβη μεσολαβούμενη από την υπέρταση σε όργανα-στόχους με υπερηχογράφημα καρδιάς, βυθοσκόπηση και μέτρηση λευκωμάτων ούρων 24ώρου χωρίς αξιοσημείωτα παθολογικά ευρήματα. Αντίθετα, από το υπερηχογράφημα κοιλίας διαπιστώθηκε ισοηχοϊκό μόρφωμα δεξιού επινεφριδίου με ήπια ανομοιογενή ηχοστάση και σιτική επασβέστωση στην περιφέρεια, για την περαιτέρω διερεύνηση του οποίου διεκομίσθη στο νοσοκομείο μας.

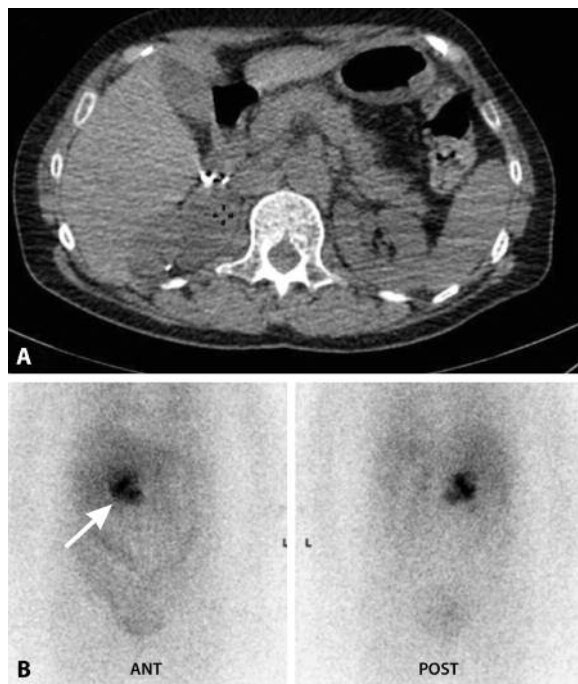
Κατά την εισαγωγή στην κλινική μας, ο ασθενής παρουσίαζε ΑΠ 130/80 mmHg χωρίς ορθοστατική υπόταση με 85 σφύξεις/λεπτό υπό αγωγή με αμιλοδιπίνη, καρβεδιλόλη και σπιρονολακτόνη που είχαν τεθεί στην καρδιολογική κλινική. Ετέθη 24ωρη κα-



**Εικόνα 2.** Σπινθηρογράφημα με <sup>123</sup>I-MIBG σε νέο άνδρα 30 ετών, όπου απεικονίζεται παθολογικά αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στη θέση του μορφώματος του δεξιού επινεφριδίου (βέλη).

ταγραφή της ΑΠ με τιμές 24ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ 173/95 mmHg, ημερήσιας ΣΑΠ/ΔΑΠ 168/95 mmHg και νυκτερινής ΣΑΠ/ΔΑΠ 186/93 mmHg. Από τη συλλογή ούρων 24ώρου, μετά από 2 εβδομάδες διακοπής της καρβεδιλόλης προέκυψαν αυξημένα επίπεδα VMA (19,5 mg/24 h, φ.τ.: 1-11) και ιδίως μετανεφρινών (6.312 mg/24 h, φ.τ. 52-341). Από τα αποτελέσματα ετέθη η βιοχημική διάγνωση φαιοχρωμοκυτώματος και στη συνέχεια διενεργήθηκε αξονική τομογραφία κοιλίας που ανέδειξε την ύπαρξη ευμεγέθους όζου 4,5 cm στην ανατομική θέση του δεξιού επινεφριδίου με ανομοιογενή εμπλουτισμό, εύρημα συμβατό με φαιοχρωμοκύττωμα. Διενεργήθη επιπρόσθετα απεικόνιση με σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -MIBG, που επιβεβαίωσε τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος (εικ. 2). Λόγω του νεαρού της ηλικίας και του πρώιμου θανάτου του πατέρα του ασθενούς από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διενεργήθη γενετικός έλεγχος προς αποκλεισμό συνδρομικού φαιοχρωμοκυτώματος ο οποίος απέβη αρνητικός.

**5<sup>η</sup> περίπτωση ασθενούς:** Γυναίκα 58 ετών εισήχθη στην κλινική μας προς περαιτέρω διερεύνηση μορφώματος στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, το οποίο διαπιστώθηκε σε αξονική τομογραφία που είχε διενεργηθεί σε εξωτερική βάση λόγω υπόχρωμης μικροκυτταρικής αναιμίας. Το μόρφωμα είχε διαστάσεις 4×4×2 cm, με παρεκτόπιση του σύστοιχου νεφρού και οπισθοπεριτοναϊκή επέκταση όπισθεν της κάτω κοιλής φλέβας (εικ. 3Α). Από το ατομικό της αναμνηστικό, είχε υποβληθεί σε ανοιχτή δεξιά επινεφριδεκτομή λόγω φαιοχρωμοκυτώματος σύστοιχα σε ηλικία 23 ετών. Η ασθενής ανέφερε αίσθημα παλμών και εμβοές ώτων από μινών. Κατά την εισαγωγή, παρουσίασε αυξημένη αρτηριακή πίεση (155/70 mmHg), ταχυκαρδία (98 σφύξεις/λεπτό) και ορθοστατική υπόταση. Βάσει των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων, ετέθη υποψία της υποτροπής φαιοχρωμοκυτώματος. Τα επίπεδα VMA ήταν οριακά αυξημένα (15,6 mg/24 h, φ.τ. 1-11) και η πρώτη μέτρηση μετανεφρινών ούρων 24ώρου καταγράφηκαν εντός φυσιολογικών ορίων. Μετά από επεισόδιο με αίσθημα παλμών και αύξησης της ΑΠ έγινε επανάληψη της μέτρησης με τιμή μετανεφρινών ούρων 24ώρου 1450 μg/24 h (φ.τ. 10-800 μg /24 h). Το σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -MIBG έδειξε αυξημένη πρόσληψη στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, συμβατό με τοπική υποτροπή φαιοχρωμοκυτώματος, χωρίς ενδείξεις απομακρυσμένων μεταστάσεων σε μη χρωμαφινικές περιοχές απομακρυσμένες από τον όγκο (εικ. 3B). Λόγω



**Εικόνα 3.** Α) Αξονική τομογραφία κοιλίας σε γυναίκα 58 ετών με εικόνα μορφώματος διαστάσεων 4x4x2 cm στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, το οποίο παρεκτοπίζει τον σύστοιχο νεφρό και επεκτείνεται οπισθοπεριτοναϊκά όπισθεν της κάτω κοιλής φλέβας. Β) Σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -MIBG στην ίδια ασθενή με αυξημένη πρόσληψη στην ανατομική περιοχή του δεξιού επινεφριδίου, εύρημα συμβατό με τοπική υποτροπή φαιοχρωμοκυτώματος, χωρίς ενδείξεις απομακρυσμένων μεταστάσεων σε μη χρωμαφινικές περιοχές απομακρυσμένες από τον όγκο.

της εξαιρετικά καθυστερημένης υποτροπής του όγκου έγινε γενετικός έλεγχος για τον αποκλεισμό οικογενούς συνδρόμου ο οποίος απέβη αρνητικός.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για τις κλινικές εκδηλώσεις του φαιοχρωμοκυτώματος ευθύνεται η αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση των κατεχολαμινών (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) από τον όγκο προς τη συστηματική κυκλοφορία. Μέσω της πρόσδεσής τους στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς των αγγείων, οι κατεχολαμίνες προκαλούν περιφερική αγγειοσπασση και αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, ενώ μέσω των β-αδρενεργικών υποδοχέων ταχυκαρδία και εφίδρωση<sup>5</sup>. Έτσι, η κλασική κλινική τριάδα των συμπτωμάτων περιλαμβάνει κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών και εφίδρωση, ενώ η υπέρταση μπορεί να είναι μόνιμη ή παροξυσμική<sup>14</sup>. Ορθοστατική υπόταση, ενίοτε σοβαρή με συγκοπικά επεισόδια, παρατηρείται συχνά σε έδαφος υπέρτασης και αποτελεί μία

ιδιαίτερη διαγνωστική ένδειξη σχετιζόμενη κυρίως με τη συρρίκνωση του ενδαγγειακού όγκου λόγω παρατεταμένης αγγειοσύσπασης και την απευαισθητοποίηση των αδρενεργικών υποδοχέων<sup>5</sup>. Λόγω της παροξυσμικής απελευθέρωσης των κατεχολαμινών από τον όγκο, τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλώνονται ως ακανόνιστα επεισόδια διαφορετικής διάρκειας (από λεπτά μέχρι ώρα) με μεγάλα μεσοδιαστήματα χωρίς συμπτώματα. Ωστόσο, τα επεισόδια ενδέχεται να εκλύονται μετά από αιφνίδια απελευθέρωση κατεχολαμινών (κατεχολαμινεργική κρίση) που συνοδεύει εισαγωγή στην αναισθησία, την σύρση σε περιπτώσεις φαιοχρωμοκυττώματος συροδόχου κύστης, χορήγηση φαρμάκων (γλουκαγόνο, μετοκλοπροπαμίδη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) ή σκιαγραφικών ουσιών, χειρισμούς στον όγκο και βρώση τροφών που περιέχουν τυραμίνη<sup>15,16</sup>.

Παρότι τα ανωτέρω αφορούν συνήθη σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει πρωτίστως να αναζητώνται σε κλινική υπόνοια φαιοχρωμοκυττώματος, τονίζεται ότι οι κλινικές του εκδηλώσεις παρουσιάζουν ευρύ φάσμα που κυμαίνεται από καταστροφικές για τη ζωή επιπλοκές έως εντελώς άτυπες εκδηλώσεις, δικαιολογώντας απόλυτα τον χαρακτηρισμό του «μεγάλου μίμου». Όπως στην 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> περίπτωση που περιγράφηκε, η συρροή της παρουσίας των κατεχολαμινών ευθύνεται για την πρόκληση της λεγόμενης κατεχολαμινεργικής καρδιομυοπάθειας, που μπορεί να εκδηλώνεται κλινικά ως οξύ στεφανιαίο επεισόδιο με συνήθως παροδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ισχαιμίας ή ως χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η επείγουσα υπερτασική κρίση με οξείες βλάβες από τα όργανα-στόχους (νεφροί, καρδιά, εγκέφαλος) αποτελεί μία ακόμη δυνητικά απειλητική για τη ζωή κλινική εκδήλωση που συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα<sup>17,18</sup>. Ενδέχεται να συνυπάρχει μία ποικιλία άτυπων συμπτωμάτων που αποδίδονται συνηθέστερα σε διάφορες άλλες αιτίες, όπως κόπωση, ναυτία και έμετοι, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, εμπύρετο, τρόμος, οπισθοστερνικό ή κοιλιακό άλγος, θάμβος όρασης έως οίδημα οπτικής θηλής, δυσανεξία στη ζέση<sup>13,19</sup>. Ως ανταγωνιστικές της ινσουλίνης ορμόνες, οι κατεχολαμίνες συχνά προκαλούν άλλοτε άλλου βαθμού υπεργλυκαιμία που μπορεί να οδηγήσει σε εγκατάσταση σακχαρώδους διαβήτη με πολυουρία και πολυδιψία<sup>20</sup>. Κατά τη διάρκεια των παροξυσμικών επεισοδίων μπορεί να περιγραφεί ωχρότητα προσώπου και σπανιότερα ερυθρότητα (flushing). Παρότι σοβαρές και ασυνήθεις καταστάσεις περιγράφονται στη βιβλιογραφία

ως άτυπες πρώτες κλινικές εκδηλώσεις του φαιοχρωμοκυττώματος, όπως καρδιογενές σοκ, ψύχωση, προεκλαμψία, εγκεφαλική αιμορραγία, χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο, ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης και διαβητική κετοξέωση, τις περισσότερες φορές αποτελούν στην πραγματικότητα ακραίες εκδηλώσεις σημείων και συμπτωμάτων που συχνά παραγνωρίζονται τόσο από ιατρό όσο και από τον ίδιο τον ασθενή. Σε κάθε περίπτωση, η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα περισσότερο ή λιγότερο συχνών κλινικών καταστάσεων, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και ισχαιμική νόσο, την απότομη διακοπή β-αναστολέων και κλονιδίνης, τη θυρεοτοξίκωση, την υπεραδρενεργική υπέρταση, το καρκινωειδές σύνδρομο, τη θεραπεία με συμπαθητικομιμητικά φάρμακα ή αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης, το σύνδρομο υπεραερισμού, το σύνδρομο στέρησης αλκοόλης, την ημικρανία, την αγχώδη νευρωση και το μετεμμηνοπαυσιακό σύνδρομο<sup>3,21</sup>.

Όπως στις 2 πρώτες περιπτώσεις ασθενών μας, το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να εντοπίζεται σε υπόβαθρο οικογενών συνδρόμων. Από το 1990 μέχρι σήμερα, έχουν ταυτοποιηθεί συνολικά 14 προδιαθεσικά γονίδια που εντοπίζονται περίπου στο 1/3 των ασθενών με φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα<sup>8,22</sup>. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ενδοκρινολογίας αλλά και τις πιο πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υπέρτασης, συνιστάται διενέργεια γενετικού ελέγχου σε όλους τους ασθενείς με διάγνωση φαιοχρωμοκυττώματος και παραγαγγλιώματος<sup>8,23</sup>. Τα συνηθέστερα οικογενή σύνδρομα που περιλαμβάνουν την εμφάνιση φαιοχρωμοκυττώματος είναι τα ακόλουθα: 1) το σύνδρομο von Hippel-Lindau, που σχετίζεται με μια ποικιλία κακοήθων και καλοήθων νεοπλασμάτων, με συχνότερα αυτά του αμφιβληστροειδούς, της παρεγκεφαλίδας, αιμαγγειοβλάστωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (νωτιαίου μυελού, παρεγκεφαλίδας) και το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων<sup>24</sup>, 2) τη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 ή νόσο von Recklinghausen, που χαρακτηρίζεται από café au lait κηλίδες στο δέρμα, οι οποίες εμφανίζονται στην παιδική ηλικία και αυξάνουν σε μέγεθος και αριθμό με την πάροδο του χρόνου, και από την ανάπτυξη νευροϊνωμάτων στην ενήλικη ζωή κυρίως στο δέρμα, στον εγκέφαλο, στον νωτιαίο μυελό<sup>25</sup>, 3) οικογενή φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα που οφείλονται σε μεταλλάξεις των B και D υπομονάδων της μιτοχονδριακής σουκκινικής δευδρογενάσης<sup>26,27</sup>. Ενώ αυτά τα σύνδρομα



συνήθως έχουν ήδη διαγνωστεί πριν την εμφάνιση του φαιοχρωμοκυττώματος, στο σύνδρομο MEN2 το φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση στο 10%-30% των ασθενών, ενώ εμφανίζεται περίπου στους μισούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της ζωής τους<sup>28</sup>. Πιο ειδικά, ο τύπος MEN2A που αφορά την πλειοψηφία των περιπτώσεων MEN2, εκδηλώνεται με την εμφάνιση μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκυττώματος και πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού λόγω πολυαδενικών παραθυρεοειδών όγκων, ενώ ο τύπος MEN2B περιλαμβάνει μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς και φαιοχρωμοκύττωμα, αλλά όχι υπερπαραθυρεοειδισμό.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση του φαιοχρωμοκυττώματος, η αρχική εξέταση διαλογής είναι η μέτρηση των μετανεφρινών πλάσματος ή ούρων 24ώρου, οι οποίες έχουν ανώτερη διαγνωστική αξία από τις παλαιότερα χρησιμοποιούμενες κατεχολαμίνες ούρων ή το VMA<sup>8,29</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση των μετανεφρινών στα ούρα παρέχει άριστη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος, που αγγίζουν το 97% και 91%, αντίστοιχα<sup>30</sup>. Σε περιπτώσεις που ο βιοχημικός έλεγχος αποβαίνει θετικός, ακολουθεί απεικόνιση για την εντόπιση του όγκου. Η αξονική τομογραφία με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού προτείνεται ως απεικονιστική εξέταση εκλογής και έναντι της μαγνητικής τομογραφίας<sup>8</sup>, λόγω της εξαιρετικής χωρικής της ανάλυσης για τον θώρακα, την κοιλιακή και πνευμονική χώρα, με εξαιρετική ευαισθησία για την εντόπιση του όγκου που κυμαίνεται από 88% έως 100%<sup>31-34</sup>. Η μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να προτιμάται έναντι της αξονικής σε ειδικές περιπτώσεις όπως σε ασθενείς με αλλεργία στη σκιαστική ουσία ή σε ασθενείς των οποίων η έκθεση στην ακτινοβολία θα πρέπει να αποφεύγεται (εγκυμοσύνη, παιδιά, παρουσία χειρουργικών clips, ανάγκη επανειλημμένων απεικονίσεων όπως στα οικογενή σύνδρομα)<sup>8</sup>. Ωστόσο δεν είναι λίγες οι φορές που οι ασθενείς παραπέμπονται εξ αρχής για μαγνητική τομογραφία λόγω της εσφαλμένης εντύπωσης ότι παρέχει πιο λεπτομερείς πληροφορίες. Το μειονέκτημα της αξονικής, όπως και της μαγνητικής τομογραφίας, είναι ότι και οι δύο μέθοδοι στερούνται ειδικότητας για το φαιοχρωμοκύττωμα, το οποίο μπορεί να απεικονίζεται με διαφορετικούς κατά περίπτωση χαρακτηριστές ως ομοιογενής ή ετερογενής μάζα, νεκρωτικό με ελασβεστώ-

σεις, συμπαγές ή κυστικό.

Η απεικονιστική μέθοδος που επιβεβαιώνει τη λειτουργικότητα του φαιοχρωμοκυττώματος και τεκμηριώνει τη διάγνωση είναι το σπινθηρογράφημα με <sup>123</sup>I-MIBG<sup>8</sup>, με άριστη ειδικότητα τόσο για τα φαιοχρωμοκυττώματα (70%-100%) όσο και για τα παραγαγγλιώματα (84%-100%)<sup>35-37</sup>. Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και θα πρέπει να διενεργείται για την ανίχνευση πιθανής μεταστατικής νόσου. Σε ασθενείς με γνωστή μεταστατική νόσο, θα πρέπει να προτιμάται η απεικόνιση με <sup>18</sup>F-FDG PET/CT<sup>8</sup>.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι, παρ' όλο που το φαιοχρωμοκύττωμα θεωρείται ιαθέν στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που υπεβλήθησαν σε επιτυχή χειρουργική επέμβαση, ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής, μεταστατικής νόσου ή de novo εμφάνισης νέου όγκου παραμένει, όπως στην τελευταία περίπτωση ασθενούς που παρουσιάστηκε. Ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου 5% κατά την επόμενη πενταετία αλλά πρακτικά εξαλείφεται μέσα στην επόμενη 15ετία<sup>38</sup>. Ωστόσο, όπως και στη δική μας ασθενή, πολύ καθυστερημένες υποτροπές έχουν περιγραφεί μέχρι και 25 χρόνια αργότερα.<sup>39</sup> Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς νεαρότερης ηλικίας (<20 ετών), με συνδρομική παρουσίαση ή παραγαγγλιώματα και ασθενείς με μεγάλο μέγεθος όγκου<sup>40</sup>. Συνεπώς, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ενδοκρινολογίας για τα φαιοχρωμοκυττώματα/παραγαγγλιώματα συνιστούν ετήσια επανεκτίμηση σε όλους τους επιτυχώς χειρουργηθέντες ασθενείς για τουλάχιστον μία δεκαετία ή καθ' όλη τη διάρκεια ζωής στους υψηλού κινδύνου ασθενείς νεαρής ηλικίας, σε όσους έχουν ανιχνευθεί συναφείς γονιδιακές μεταλλάξεις και σε αυτούς με ευμεγέθεις ή εξω-επινεφριδιακούς όγκους<sup>8,40</sup>. Ο επίσης μετεγχειρητικός επανέλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού για την ανεύρεση σημείων και συμπτωμάτων ενδεικτικών υποτροπής, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και βιοχημικό έλεγχο όπως περιγράφηκε προηγουμένως (μετανεφρίνες ούρων ή πλάσματος)<sup>8,40</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού σε συνδυασμό με την καλή κλινική εξέταση αποτελούν βασική προϋπόθεση για να τεθεί η κλινική υπόνοια του φαιοχρωμοκυττώματος. Η κλασική κλινική τριάδα των συμπτωμάτων που θα πρέπει να αναζητάται περιλαμβάνει κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών και εφίδρωση. Η υπέρταση μπορεί να είναι μόνιμη ή παροξυσμική και συχνά συνυπάρχει με

ορθοστατική υπόταση, ενίοτε σοβαρή με συγκοπικά επεισόδια. Ωστόσο, το φάσμα των σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον όγκο είναι ευρύ και κυμαίνεται από εντελώς άτυπες εκδηλώσεις έως καταστροφικές για τη ζωή επιπλοκές, δικαιολογώντας απόλυτα τον χαρακτηρισμό του «μεγάλου μίμου». Η αρχική εξέταση διαλογής για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος είναι η μέτρηση των μετανεφρινών πλάσματος ή ούρων 24ώρου. Ακολουθεί η εντόπιση του όγκου, με την αξονική τομογραφία να προτείνεται ως απεικονιστική εξέταση εκλογής έναντι της μαγνητικής τομογραφίας. Το σπινθηρογράφημα με  $^{123}\text{I}$ -MIBG θα τεκμηριώσει τη διάγνωση επιβεβαιώνοντας τη λειτουργικότητα του φαιοχρωμοκυτώματος, με ιδιαίτερη αξία για την ανίχνευση μεταστατικών βλαβών. Σε κάθε περίπτωση, η αυξημένη επαγρύπνηση για την αναγνώριση των κλινικά ύποπτων σημείων και συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με την εξοικείωση με τα βασικά διαγνωστικά βήματα, είναι καθοριστικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος.

## SUMMARY

P. Anyfanti, A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, K. Tasios, D. Vasilakou, A. Kyriazidou, F. Aroutsidis, O. Pavlidou, E. Papoutsopoulou, V. Kotsis, A. Triantafyllou, I. Zarifis, S. Douma, E. Gkaliagkousi

### Clinical presentation and diagnostic evaluation of pheochromocytoma series and literature review

*Arterial Hypertension* 2022; 31: 22-30.

Pheochromocytoma is a rare tumor frequently overlooked mainly due to the wide range of its clinical presentation, which may vary from entirely untypical signs and symptoms to life-threatening complications. Early diagnosis is of great significance not only because it represents a potentially curable form of secondary hypertension, but also because it is often related to familial syndromes, malignancy or metastatic disease. To this end, physicians need to be familiar with its clinical manifestations and diagnostic steps. Therefore, the present study aimed to present a series of recent cases treated in our center, with emphasis placed on patients' clinical presentation and diagnostic evaluation. In addition, relevant literature and current guidelines are being briefly reviewed regarding screening for pheochromocytoma and appropriate diagnostic procedures.

Key-words: pheochromocytoma, hypertension, case series, clinical presentation, diagnostic evaluation

## BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-75.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134(4): 315-29. doi:10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00016
- Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab* 2009; 41(9): 658-63. doi: 10.1055/s-0028-1128139
- Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul* 2017; 51(3): 168-81. doi:10.1515/enr-2017-0018
- Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(7): 442. doi:10.1007/s11906-014-0442-z
- Guerrero MA, Schreinemakers MJM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209(6): 727-32. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.022
- Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(4): 1122-32. doi:10.1210/jc.2016-3829
- Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): 1915-42. doi:10.1210/jc.2014-1498
- Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(4): 405-19. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.006
- Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000; 179(3): 212-15. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00296-8
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin P-F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2110-16. doi:10.1210/jc.2004-1398
- Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141(6): 619-24. doi:10.1530/eje.0.1410619
- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd R V, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39(6): 775-83. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0
- Pourian M, Mostafazadeh DB, Soltani A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 15: 11. doi:10.1186/s40200-016-0230-1
- Sheps SG, Jiang NS, Klee GG. Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*

- 1988; 17(2): 397-414.
16. Pacak K, Chrousos GP, Koch CA, Lenders JW, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: progress in diagnosis, therapy, and genetics. In: Margioris A, Chrousos GP, editors. *Adrenal Disorders*. 1 ed. Humana Press; Totowa: 2001; 479-523.
  17. Pogorzelski R, Toutounchi S, Krajewska E, et al. The effect of surgical treatment of pheochromocytoma on concomitant arterial hypertension and diabetes mellitus in a single-centre retrospective study. *Cent Eur J Urol* 2014;67(4):361-5. doi:10.5173/cej.2014.04.art9
  18. Baguet J-P, Hammer L, Mazzucco TL, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 681-6. doi:10.1530/eje.0.1500681
  19. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist* 2008; 13(7): 779-93. doi:10.1634/theoncologist.2008-0043
  20. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin P-F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21(9): 1703-7. doi:10.1097/00004872-200309000-00020
  21. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. *Clin Chem* 2018; 64(11): 1646-56. doi:10.1373/clinchem.2018.291369
  22. Buffet A, Venisse A, Nau V, et al. A decade (2001-2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab* 2012; 44(5): 359-66. doi:10.1055/s-0032-1304594
  23. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
  24. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet (London, England)* 2003; 361(9374): 2059-67. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
  25. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3: 17004. doi:10.1038/nrdp.2017.4
  26. Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, et al. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002; 39(3): 178-83. doi:10.1136/jmg.39.3.178
  27. Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69(1): 49-54. doi:10.1086/321282
  28. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995; 238(4): 363-7. doi:10.1111/j.1365-2796.1995.tb01211.x
  29. Manu P, Runge LA. Biochemical screening for pheochromocytoma. Superiority of urinary metanephrines measurements. *Am J Epidemiol* 1984; 120(5): 788-90. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113947
  30. Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WFJ. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(5): 703-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02805.x
  31. Jalil ND, Pattou FN, Combemale F, et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). *Eur J Surg* 1998; 164(1): 23-8. doi:10.1080/110241598750004913
  32. Lumachi F, Tregnaighi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2006; 27(7): 583-7. doi:10.1097/00006231-200607000-00006
  33. Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (18F-DOPA PET/CT) for detecting pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(3): 484-93. doi:10.1007/s00259-009-1294-7
  34. Berglund AS, Hulthén UL, Manhem P, Thorsson O, Wollmer P, Törnquist C. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas. *J Intern Med* 2001; 249(3): 247-51. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00792.x
  35. Bhatia KSS, Ismail MM, Sahdev A, et al. 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2): 181-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03256.x
  36. Wiseman GA, Pacak K, O'Dorisio MS, et al. Usefulness of 123I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial. *J Nucl Med* 2009; 50(9): 1448-54. doi:10.2967/jnumed.108.058701
  37. Fiebrich H-B, Brouwers AH, Kerstens MN, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123I)-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10): 3922-30. doi:10.1210/jc.2009-1054
  38. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders J, Djadi-Prat J, Plouin P, Steichen O. Management of Endocrine Disease Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(4): R135-45. doi:10.1530/EJE-16-0189
  39. Thai E, Gnetti L, Gilli A, Caruana P, Valle R, Buti S. Very late recurrence of an apparently benign pheochromocytoma. *J Can Res Ther* 2015; 11(4): 1036. doi:10.4103/0973-1482.154942
  40. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metab* 2017; 32(2): 152-61. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.152.

## \*Συσχέτιση ανακλώμενων κυμάτων πίεσης και μάζας αριστερής κοιλίας: δεδομένα από 24ωρη περιπατητική καταγραφή – μελέτη SAFAR

Δ. Μουζιούρας<sup>1</sup>  
Φ. Καραχάλιας<sup>1</sup>  
Λ. Γιόφογλου<sup>1</sup>

Π.Π. Σφηκάκης<sup>2</sup>  
Α.Δ. Πρωτογέρου<sup>1</sup>  
Α.Α. Αργύρης<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ α) των μετρημένων μέσω στατικής και 24ωρης καταγραφής ανακλώμενων κυμάτων πίεσης (ΑΚΠ) και β) της μάζας αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ).

**Σχεδιασμός και μέθοδοι:** Διαδοχικά άτομα που παραπέμφθηκαν στη μονάδα μας για αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (ΚΑ) υποβλήθηκαν σε καταγραφή της 24ωρης βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ με χρήση πιστοποιημένης, ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Mobil-O-Graph PWA). Οι στατικές μετρήσεις των αγγειακών βιοδεικτών πραγματοποιήθηκαν με την τονομετρική μέθοδο (Sphygmocor). Η ΜΑΚ αξιολογήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες μέσω υπερηχογραφήματος καρδιάς από τον ίδιο ερευνητή και υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας (ΔΜΑΚ) με τη χρήση προκαθορισμένου τύπου.

**Αποτελέσματα:** Εξετάστηκαν 229 άτομα (Ηλικία:  $54,3 \pm 14,6$  έτη, 56% άνδρες, 75% με αρτηριακή υπέρταση, 10% με σακχαρώδη διαβήτη, 39% με δυσλιπιδαιμία). Όλοι οι μετρούμενοι βιοδείκτες βρέθηκαν να σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,05$ ) με τη ΜΑΚ πλην του Δείκτη Επαύξησης προσαρμοσμένου για 75 σφύξεις/λεπτό (ΔΕ@75) στη στατική μέτρηση ιατρείου, του Δείκτη Επαύξησης (ΔΕ) και του ΔΕ@75 στην 24ωρη καταγραφή. Στην πολυπαραγοντική γραμμική εξάρτηση με προσθήκη στο μοντέλο πιθανών συγχυτικών παραγόντων (φύλο, ηλικία, παρουσία υπέρτασης, παρουσία διαβήτη και μέση αρτηριακή πίεση 24ώρου), μόνο η 24ωρη πίεση επαύξησης (ΠΕ) φαίνεται να σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,05$ ) με τη ΜΑΚ.

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει τις πρώτες ενδείξεις υπέρ της θετικής συσχέτισης των αγγειακών βιοδεικτών ΑΚΠ, μετρούμενων από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, και της ΜΑΚ, παρ' όλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον ακριβέστερο προσδιορισμό αυτής.

**Λέξεις-κλειδιά:** περιπατητική καταγραφή αορτικής πίεσης, ανάλυση σφυγμικού κύματος, ανακλώμενα κύματα πίεσης, δείκτης επαύξησης κυμάτων, αορτική πίεση, μάζα αριστερής κοιλίας, υπερτροφία αριστερής κοιλίας

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί γύρω από τον ρόλο της αορτικής αρτηριακής πίεσης (αΑΠ)<sup>1,2</sup> αλλά και των ανακλωμένων

κυμάτων πίεσης (ΑΚΠ)<sup>3,4</sup>, όπως καταγράφονται στις κεντρικές αρτηρίες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ανάλογα με το είδος της φαρμακευτικής παρέμβασης οι κεντρικές πιέσεις υπόκεινται σε μεγαλύτερες

\* Η μελέτη αυτή υποστηρίχθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης (επιχορήγηση ερευνητικού πρωτοκόλλου 2020-2021).

<sup>1</sup>Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Λαϊκό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών <sup>2</sup>Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας • Κλινική/Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών • Αγ. Θωμά 17, 11527, Αθήνα • Τηλ./Fax: 210-746-2566 • E-mail: aprotop@med.uoa.gr

(ή μικρότερες) μεταβολές συγκριτικά με τις περιφερικές, εξαιτίας διαφορετικής επίδρασής τους στα ΑΚΠ, αλλά και ότι συνδέονται στενότερα με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αφορούν βλάβες οργάνων-στόχων, κάτι το οποίο δεν αντανακλάται πάντα στις καταγραφές της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης (βΑΠ)<sup>5-9</sup>. Φαίνεται ότι η μείωση της αΑΠ ίσως είναι υπεύθυνη για την υποστροφή της υπερτροφίας της καρδιάς και την ελάττωση των καρδιαγγειακών (ΚΑ) συμβαμάτων πέρα από τη μείωση της βΑΠ<sup>6,10,11</sup>, ενώ παράλληλα η αΑΠ και τα ΑΚΠ παρέχουν σημαντική προγνωστική αξία για τα ΚΑ συμβάματα και τη συνολική θνησιμότητα<sup>12</sup>.

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας ΚΑ κινδύνου και η πιο κοινή ΚΑ διαταραχή που σχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ)<sup>13</sup>. Παλαιότερες μελέτες απέδειξαν τη σχέση της αΑΠ και των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων με τη μάζα αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ), ανεξάρτητα από τη βΑΠ<sup>14-19</sup>. Πιθανώς η αιμοδυναμική επιβάρυνση της καρδιάς να σχετίζεται με την αύξηση του μεγέθους των κυμάτων αυτών ως απόρροια της αγγειακής αναδιαμόρφωσης<sup>20</sup> και την πρόωμη άφιξη των ΑΚΠ στο επίπεδο των κεντρικών αρτηριών κατά την καρδιακή συστολή<sup>8</sup>, διαδραματίζοντας δυσμενή ρόλο στη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, των μεγάλων ελαστικών αρτηριών και τη σύζευξη τους<sup>21,22</sup>.

Σχετικά πρόσφατα κατέστη εφικτή η περιπατητική καταγραφή της αΑΠ και των ΑΚΠ με χρήση βραχιόνιας περιχειρίδας, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα αξιολόγησής τους καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου με τρόπο αξιόπιστο και επαναλήψιμο<sup>23-25</sup>. Μέχρι τώρα έχει φανεί η υπεροχή της 24ωρης αΑΠ έναντι της βΑΠ ως προς την ανίχνευση της υπερτροφίας καθώς και της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας<sup>26-28</sup>. Απουσιάζουν μελέτες σχετικά με την κλινική αξία δεικτών ΑΚΠ που προκύπτουν από τη χρήση αυτής της μεθόδου.

Από παθοφυσιολογικής άποψης, τα όργανα-στόχοι, όπως οι μεγάλες αρτηρίες και η καρδιά, εκτίθενται στο φορτίο της αΑΠ και όχι της βΑΠ καθώς επίσης υπόκεινται στις παθοφυσιολογικές συνέπειες των ΑΚΠ. Παράλληλα, η 24ωρη καταγραφή της βΑΠ παρέχει υψηλότερη προγνωστική αξία συγκριτικά με τη στατική βΑΠ ως προς την ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>29-31</sup>. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της υπόθεσης πως η 24ωρη καταγραφή δεικτών ΑΚΠ παρέχει βιοδείκτες που σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τη ΜΑΚ και δυνητικά έχουν πιο στενή συσχέτιση μαζί

της από ό,τι η στατική μέτρησή τους. Για τον ανωτέρω σκοπό χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη SAFAR (Non-invasive Aortic ambulatory blood pressure monitoring For the detection of target organ damage).

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Οι λεπτομέρειες της μελέτης SAFAR έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες δημοσιεύσεις<sup>26,28</sup>. Εν συντομία, η μελέτη SAFAR αποτελεί μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμπεριελήφθησαν διαδοχικοί ασθενείς που παραπέμφθηκαν στη μονάδα καρδιαγγειακής πρόληψης και έρευνας του τμήματός μας με εγκατεστημένη ή πιθανολογούμενη ΑΥ για αξιολόγηση του συνολικού ΚΑ τους κινδύνου. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του «Λαϊκού» Νοσοκομείου και όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: ηλικία < 18 έτη, η παρουσία δευτεροπαθούς ΑΥ, η εγκυμοσύνη, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της εξέτασης, οποιαδήποτε τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής τον τελευταίο μήνα. Ζητήθηκε από όλα τα άτομα να απέχουν από φαγητό ή οποιαδήποτε αγγειοδραστική ουσία ή φάρμακο το πρωί της εξέτασης. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η ήδη υπάρχουσα διάγνωση από θεράποντα ιατρό ή τιμές LDL χοληστερόλης πλάσματος νηστείας > 160 mg/dl ή/και η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ως ΑΥ ορίστηκαν επίπεδα 24ωρης συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ)/ διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) ≥ 130 ή/και ≥ 80 mmHg με χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Ως σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ορίστηκαν τιμές γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dl ή HbA1c > 6,5 mg/dl ή/και λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.

### Στατική καταγραφή πίεσης και ανακλώμενων κυμάτων πίεσης στο ιατρείο

Η ΑΠ στο ιατρείο μετρήθηκε κατά τις πρωινές ώρες (8:30-12:30) μετά από παραμονή σε ύπτια θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά και κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας (22-25°C). Πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις της βΑΠ (με μεσοδιάστημα 1 λεπτού) στο δεξί χέρι με χρήση μιας πιστοποιημένης, αυτόματης, ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Microlife Watch BP Office, MicrolifeAG, Widnau, Switzerland). Στη συνέχεια ο μέσος όρος των 3 αυ-

τών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση.

Ο μέσος όρος των τιμών της βΑΠ (συστολική και διαστολική) χρησιμοποιήθηκε επίσης στη βαθμονόμηση των κερκιδικών κυματομορφών πίεσης που καταγράφηκαν με τη μέθοδο της τονομετρίας (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia). Στη συνέχεια οι κερκιδικές κυματομορφές πίεσης μετασχηματίστηκαν με τη χρήση πιστοποιημένων γενικευμένων συναρτήσεων μετασχηματισμού (generalized transfer functions) με σκοπό την εξαγωγή της αΑΠ ιατρείου<sup>32</sup>. Συγκεκριμένα, με τον ασθενή σε ύπτια θέση, πραγματοποιήθηκε καταγραφή της κερκιδικής κυματομορφής πίεσης στο δεξιό άκρο, με χρήση ενός τονόμετρου Millar SPT-301 (Millar Instruments Inc, Houston, USA). Το χρησιμοποιούμενο λογισμικό παρέχει τη δυνατότητα ποιοτικού ελέγχου της καταγραφόμενης κυματομορφής και σε περίπτωση χαμηλής ποιότητας αυτής πραγματοποιήθηκε επανάληψη της καταγραφής. Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές –αποδεκτής ποιότητας– καταγραφές της κερκιδικής κυματομορφής πίεσης με αντίστοιχη εξαγωγή της αΑΠ και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος αυτών στις αναλύσεις.

Ο δείκτης επαύξησης (ΔΕ) αξιολογήθηκε ως ένας δείκτης των ΑΚΠ, προσαρμοσμένος για καρδιακό ρυθμό 75 σφύξεων το λεπτό (ΔΕ@75)<sup>33</sup>. Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος [carotid-to-femoral pulse wave velocity (cf-PWV)] υπολογίστηκε σύμφωνα με τη μεθοδολογία που έχει ήδη περιγραφεί αλλού<sup>34</sup>, με χρήση της συσκευής SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia)<sup>35</sup>. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο ερευνητή, με τον εκάστοτε συμμετέχοντα σε ύπτια θέση. Τουλάχιστον δύο επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του cf-PWV διενεργήθηκαν, και η μέση τιμή τους χρησιμοποιήθηκε με βάση τις υπάρχουσες οδηγίες<sup>36</sup>.

### Περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης και ανακλόμενων κυμάτων πίεσης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη, περιπατητική καταγραφή της βΑΠ και αΑΠ με χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph PWA (IEM, Stolberg, Germany). Η προαναφερθείσα συσκευή αποτελεί μια εμπορικά διαθέσιμη ταλαντωσιμετρική συσκευή με βραχιόνια περιχειρίδα, εγκεκριμένη από τον FDA και την ΕΕ και πιστοποιημένη σύμφωνα με τα πρωτόκολλα της Ευρωπαϊκής και της Βρετανικής Εταιρείας Υπέρτασης ως προς τις καταγραφές της βΑΠ<sup>37,38</sup>. Η συσκευή προγραμματίστηκε να πραγματοποιεί 4 καταγραφές ανά ώρα από τις 8:00 έως

τις 23:59 και 2 καταγραφές ανά ώρα από τις 00:00 έως τις 7:59. Η μεθοδολογία που ενσωματώνει η συσκευή αυτή έχει ήδη περιγραφεί λεπτομερώς στο παρελθόν<sup>24</sup>. Εν συντομία, μετά την αρχική συμβατική, ταλαντωσιμετρική μέτρηση της βΑΠ, ακολουθεί καταγραφή των βραχιόνιων κυματομορφών πίεσης, διατηρώντας την περιχειρίδα φουσκωμένη στο επίπεδο της ΔΑΠ για περίπου 10 δευτερόλεπτα. Ακολουθώς δημιουργείται μια αορτική κυματομορφή πίεσης μέσω γενικευμένων συναρτήσεων μεταφοράς (ARCSolver algorithm). Η αορτική ΣΑΠ (αΣΑΠ) προκύπτει στη συνέχεια μετά από βαθμονόμηση της αορτικής κυματομορφής με χρήση της μέσης και ΔΑΠ. Η πίεση παλμού (ΠΠ) υπολογίστηκε ως: ΣΑΠ-ΔΑΠ.

Η αΑΠ, όπως αξιολογείται με τη συσκευή Mobil-O-Graph, έχει συγκριθεί σε στατικές συνθήκες με την gold standard τονομετρική μεθοδολογία (SphygmoCor, Atcor, Sydney, Australia) καθώς και με επεμβατικές, ενδο-αορτικές καταγραφές, δίνοντας ιδιαίτερα ακριβή αποτελέσματα<sup>4,33,39</sup>. Επιπλέον παρέχει επαναλήψιμες καταγραφές σε περιπατητικές συνθήκες τόσο για τη βΑΠ όσο και την αΑΠ<sup>25</sup>.

### Μέτρηση μάζας αριστερής κοιλίας

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς από τον ίδιο χειριστή, με χρήση ενός συστήματος υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 pro, GE) για την αξιολόγηση των διαστάσεων και της ΜΑΚ. Ο χειριστής δεν γνώριζε πληροφορίες σχετικά με τις τιμές ΑΠ ή τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής των συμμετεχόντων. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας<sup>40</sup>. Ο δείκτης ΜΑΚ (ΔΜΑΚ) υπολογίστηκε ως ο λόγος της ΜΑΚ προς την επιφάνεια σώματος. Η τελευταία υπολογίστηκε με τον τύπο: [(βάρους \* ύψος)/3600]<sup>1/2</sup>. Η ΥΑΚ ορίστηκε ως ΔΜΑΚ > 95 gr/m<sup>2</sup> στις γυναίκες και > 115 gr/m<sup>2</sup> στους άνδρες.

### Στατιστική ανάλυση

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS Version 23.0. Η κανονική κατανομή των ποσοτικών μεταβλητών εξετάστηκε με τη χρήση ιστογραμμάτων και του τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) ± σταθερή απόκλιση (standard deviation) ενώ οι κατηγορικές ως κατανομές συχνότητων. Ο δείκτης συσχέτισης κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε, καθώς πλη-

ρούσαν οι προϋποθέσεις, για την περιγραφή της σχέσης μεταξύ των μετρούμενων αγγειακών βιοδεικτών και της ΜΑΚ. Η μελέτη της εξάρτησης μεταξύ της ΜΑΚ και των μετρούμενων αγγειακών βιοδεικτών έγινε με τη χρήση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, δεδομένου πως πληρούνταν οι απαραίτητες προϋποθέσεις γι' αυτό. Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές: φύλο, ηλικία, παρουσία ΑΥ, παρουσία ΣΔ και μέση ΑΠ 24ώρου, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες της προαναφερθείσας σχέσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως b συντελεστές και τα 95% όρια αξιοπιστίας της τιμής, για τον εκάστοτε αγγειακό βιοδείκτη. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως τιμή του συντελεστή  $p < 0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 229 συμμετεχόντων στη μελέτη (56% άνδρες, μέση ηλικία  $54,3 \pm 14,6$  έτη) συνοψίζονται στον Πίνακα 1α. Το μεγαλύτερο κομμάτι του υπό μελέτη πληθυσμού έπασχε από ΑΥ (75%), με μέση διάρκεια νόσησης τα 4 έτη, ενώ το 40% λάμβανε τουλάχιστον ένα αντιπυρετασικό φάρμακο. Ακόμη, η μελέτη διενεργήθηκε σε έναν πληθυσμό υπέρβαρων ατόμων [μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) =  $27,5 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ ], με σχεδόν τους μισούς συμμετέχοντες να είναι ενεργοί καπνιστές (39%) ή να πάσχουν ταυτόχρονα από δυσλιπιδαιμία (39%). Παρ' όλα αυτά, τα ποσοστά εγκατεστημένης ΚΑ νόσου (2%) και ΣΔ (7%) ήταν ιδιαίτερως χαμηλά.

Στον Πίνακα 1α παρατίθενται τα αποτελέσματα

**Πίνακας 1α.** Γενικά χαρακτηριστικά και δεδομένα αρτηριακής πίεσης του πληθυσμού της μελέτης

Γενικά χαρακτηριστικά	Συνολικά (N=229)	Άνδρες (N=129)	Γυναίκες (N=100)
Ηλικία (έτη)	54,3 ± 14,6	50,7 ± 13,6	59,0 ± 14,9
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,2	28,2 ± 3,8	26,6 ± 4,5
Επιφάνεια σώματος (m <sup>2</sup> )	1,94 ± 0,24	2,08 ± 0,19	1,76 ± 0,17
Καρδιαγγειακή νόσος [n (%)]	8 (4)	4 (3)	4 (4)
Υπέρταση [n (%)]	171 (75)	98 (76)	73 (73)
Αγωγή για υπέρταση [n (%)]	93 (40)	45 (35)	48 (48)
Αγωγή με ένα σκεύασμα [n (%)]	43 (19)	18 (14)	25 (25)
Αγωγή με δύο σκευάσματα [n (%)]	28 (11)	16 (12)	12 (12)
Αγωγή με τρία ή περισσότερα σκευάσματα [n (%)]	22 (10)	11 (9)	11 (11)
ΑΜΕΑ [n (%)]	17 (7)	10 (8)	7 (7)
ΑΥΑ [n (%)]	52 (23)	25 (19)	27 (27)
ΑΔΑ [n (%)]	38 (17)	22 (17)	16 (16)
ΒΑ [n (%)]	33 (14)	15 (12)	18 (18)
Διουρητικό [n (%)]	33 (14)	14 (11)	19 (19)
Διάρκεια διαγνωσμένης υπέρτασης (έτη)	4 ± 7	3,4 ± 6,0	4,8 ± 8,1
Σακχαρώδης Διαβήτης [n (%)]	23 (10)	14 (11)	9 (9)
Νεφρική νόσος [n (%)]	16 (7)	4 (3.1)	12 (12)
Ενεργοί καπνιστές [n (%)]	82 (36)	53 (41)	29 (29)
Δυσλιπιδαιμία [n (%)]	89 (39)	44 (34)	45 (45)
Μάζα αριστερής κοιλίας/BSA (g/m <sup>2</sup> )	84,1 ± 19,6	89,7 ± 19,3	76,8 ± 17,7
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας [n (%)]	33 (14)	15 (12)	18 (18)
Κλάσμα εξώθησης (%)	67 ± 8	66 ± 8	69 ± 8
<b>Αρτηριακή πίεση (mmHg)</b>			
Βραχιόνιος ΣΑΠ ιατρείου	135 ± 18	135 ± 16	134 ± 19
Βραχιόνιος ΔΑΠ ιατρείου	81 ± 11	83 ± 10	79 ± 12
Βραχιόνιος ΠΠ ιατρείου	54 ± 14	52 ± 12	55 ± 16
Αορτική ΣΑΠ ιατρείου	124 ± 18	122 ± 17	126 ± 19
Αορτική ΠΠ ιατρείου	43 ± 12	40 ± 10	47 ± 14
24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	127 ± 13	127 ± 12	127 ± 15
24ωρη βραχιόνιος ΔΑΠ	82 ± 10	82 ± 8	78 ± 11
24ωρη βραχιόνιος ΠΠ	47 ± 9	45 ± 8	49 ± 10
24ωρη αορτική Β1 ΣΑΠ	118 ± 12	118 ± 11	118 ± 14
24ωρη αορτική Β1 ΠΠ	36 ± 7	34 ± 6	39 ± 8
24ωρη αορτική Β2 ΣΑΠ	130 ± 14	131 ± 13	129 ± 16
24ωρη αορτική Β2 ΠΠ	48 ± 11	47 ± 11	50 ± 12

\* Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση ή ως συχνότητες. ΑΜΕΑ: Αναστολείς Μετααρτεπικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ: Αναστολείς Υποδοχέων Αγγειοτενσίνης, ΑΔΑ: Αναστολείς Διαύλων Αορτεσίου, ΒΑ: Β-αποκλειστές, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΠΠ: Πίεση Πάλμο, Β1: Βαθμονόμηση 1 (η κυματομορφή της βραχιονίου πίεσης βαθμονομήθηκε με βραχιόνιο ΣΑΠ κ ΔΑΠ), Β2: Βαθμονόμηση 2 (η κυματομορφή της βραχιονίου πίεσης βαθμονομήθηκε με βραχιόνιο μέση αρτηριακή πίεση κ ΔΑΠ).

**Πίνακας 1B. Μετρήσεις αγγειακών βιοδεικτών του πληθυσμού**

Αγγειακοί βιοδείκτες	Συνολικά	Άνδρες	Γυναίκες
Ηλικία (έτη)	54,3 ± 14,6	50,7 ± 13,6	59,0 ± 14,9
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	8,7 ± 2,3	8,4 ± 2,0	9,1 ± 2,6
Δείκτης ελαύξεσης (στην κερκιδική αρτηρία) (%)	84,3 ± 19,9	77 ± 19,7	93 ± 16,3
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή) (%)	29,2 ± 13,5	24,2 ± 14,1	35,2 ± 9,8
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	23,8 ± 13,3	18,4 ± 13,3	30,3 ± 10,1
Δείκτης ελαύξεσης (στην κερκιδική αρτηρία – άλλος τύπος) (%)	146,0 ± 25,3	82,5 ± 24,3	157,5 ± 21,5
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή) (mmHg)	13,4 ± 7,8	10,5 ± 7,4	16,8 ± 7,0
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένη για 75 σφύξεις) (mmHg)	10,2 ± 6,6	7,4 ± 5,8	13,6 ± 6,0
Δείκτης ελαύξεσης (στην καρωτίδα) (%)	31,5 ± 13,6	26,7 ± 14,1	37,2 ± 10,4
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος 24ώρου (m/s)	8,0 ± 2,0	7,5 ± 1,9	8,5 ± 2,1
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες αφύπνισης (m/s)	8,1 ± 2,0	7,6 ± 1,9	8,6 ± 2,1
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες ύπνου (m/s)	7,7 ± 2,0	7,3 ± 1,9	8,2 ± 2,1
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (%)	28,8 ± 9,8	23,2 ± 8,3	35,7 ± 7,1
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	26,4 ± 8,9	20,4 ± 7	33,6 ± 5,3
Πίεση ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (mmHg)	11,6 ± 5,4	8,8 ± 3,9	15,1 ± 5,0
Ποσοστό ανάγλασης κυμάτων 24ώρου (%)	65,9 ± 4,1	64,2 ± 3,8	68,1 ± 3,6

\* Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση ή ως συχνότητες.

από τις μετρήσεις ΑΠ τόσο στο ιατρείο όσο και στην 24ωρη καταγραφή. Φαίνεται πως ο υπό μελέτη πληθυσμός εμφανίζει υψηλότερη βΣΑΠ στο ιατρείο σε σχέση με την 24ωρη καταγραφή (μέση τιμή βΣΑΠ ιατρείου=135 mmHg έναντι μέσης τιμής 24ωρης βΣΑΠ=127 mmHg). Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί πως η 24ωρη βΣΑΠ είναι σχεδόν ταυτόσημη με την αΣΑΠ ιατρείου (μέση τιμή αΣΑΠ ιατρείου=124 mmHg). Παρ' όλα αυτά, σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στη μέση τιμή της 24ωρης αΣΑΠ με την εφαρμογή των βαθμονομήσεων B1 και B2 (πίν. 1<sub>α</sub>). Μεταξύ των δύο φύλων δεν παρατηρούνται αξιολογές μεταβολές στην ΑΠ σε καμία από τις προαναφερθείσες μεθόδους μέτρησης.

Στον Πίνακα 1<sub>β</sub> συνοψίζονται οι τιμές των αγγειακών βιοδεικτών που μετρήθηκαν στο εργαστήριο με τη χρήση των προαναφερθεισών τεχνικών. Δείκτες ΑΚΠ θεωρήθηκαν κατά βάση οι βιοδείκτες ΔΕ, ΔΕ@75 με τις στατικές μετρήσεις στο ιατρείο να μην έχουν μεγάλες διαφορές σε σχέση με αυτές της 24ωρης καταγραφής (μέσες τιμές: 29,2% και 23,8% vs 28,8% και 26,4%). Το ίδιο παρατηρείται και όσον αφορά το cf-PWV σε σχέση με τις στατικές μετρήσεις και τις 24ωρες (μέσες τιμές: 8,7 m/s vs 8,0 m/s).

### Συσχέτιση κατά Pearson

Με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson διερευνήθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των διάφορων αγγειακών βιοδεικτών και της ΜΑΚ με τα αποτελέσματα να συγκεντρώνονται στον Πίνακα 2. Όλοι οι βιοδείκτες συσχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,05$ ) με τη ΜΑΚ, πλην των

ΔΕ@75 στο ιατρείο, του ΔΕ και ΔΕ@75 στην 24ωρη καταγραφή. Επιπροσθέτως, τον μεγαλύτερο βαθμό συσχέτισης με τη ΜΑΚ εμφανίζουν τόσο στο ιατρείο όσο και στην 24ωρη καταγραφή οι τιμές του PWV.

### Πολυπαραγοντική γραμμική εξάρτηση

Εφαρμόστηκε μοντέλο πολυπαραγοντικής γραμμικής εξάρτησης μεταξύ των αγγειακών βιοδεικτών υπό εξέταση και της ΜΑΚ, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 3. Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, η ηλικία, η παρουσία ΑΥ, η παρουσία ΣΔ και η μέση ΑΠ 24ώρου, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Από την ανάλυση του πολυπαραγοντικού μοντέλου προκύπτει πως μόνο η 24ωρη ΠΕ σχετίζεται ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη ΜΑΚ ( $b = 2,067$ , CI 95%: 0,749-3,385).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη προσφέρει τις πρώτες ενδείξεις υπέρ της θετικής συσχέτισης των αγγειακών βιοδεικτών ΑΚΠ, όπως καταγράφονται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, και της ΜΑΚ. Ειδικότερα η 24ωρη αορτική ΠΕ, αλλά όχι η αντίστοιχη στατική καταγραφή, ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες σχετίζεται με τη ΜΑΚ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

Τα ΑΚΠ μετρούμενα σε εργαστηριακές συνθήκες εδώ και πολλά χρόνια θεωρούνται ως επιπρόσθετος μηχανισμός βλάβης που προκαλεί η ΑΥ στην καρ-



**Πίνακας 2. Αποτελέσματα συσχέτισης αγγειακών βιοδεικτών με τη μάζα αριστερής κοιλίας με βάση τον συσχετισμό κατά Pearson**

Αγγειακοί βιοδείκτες	Δείκτης συσχέτισης Pearson	p-value	N
<b>Στατικές μετρήσεις αγγειακών βιοδεικτών στο εργαστήριο</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	0,259	<b>&lt;0,01</b>	224
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία) (%)	0,134	<b>0,05</b>	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή) (%)	0,157	<b>0,02</b>	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	0,100	0,14	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία – άλλος τύπος) (%)	0,138	<b>0,04</b>	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην καρωτίδα) (%)	0,143	<b>0,03</b>	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή) (mmHg)	0,231	<b>0,01</b>	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένη για 75 σφύξεις) (mmHg)	0,141	<b>0,04</b>	221
<b>Μετρήσεις με φορητή συσκευή 24ωρης καταγραφής</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος 24ώρου (m/s)	0,246	<b>&lt;0,01</b>	227
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες αφύπνισης (m/s)	0,248	<b>&lt;0,01</b>	225
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες ύπνου (m/s)	0,236	<b>&lt;0,01</b>	225
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (%)	0,030	0,66	227
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή προσαρμοσμένο για 75 σφύξεις) (%)	-0,108	0,10	227
Πίεση ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (mmHg)	0,133	<b>0,05</b>	227
Ποσοστό Ανάγλασης Κυμάτων 24ώρου (%)	0,161	<b>0,02</b>	227

**Πίνακας 3. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής γραμμικής εξάρτησης των μελετώμενων αγγειακών βιοδεικτών με τη μάζα αριστερής κοιλίας με προσθήκη στο μοντέλο πιθανών συγχυτικών παραγόντων ως ανεξάρτητων μεταβλητών**

Αγγειακοί βιοδείκτες	b	CI (95%)	N
<b>Στατικές μετρήσεις αγγειακών βιοδεικτών στο εργαστήριο</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	0,616	(-2,513, 3,744)	224
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία) (%)	0,065	(-2,058, 0,388)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή) (%)	0,192	(-0,299, 0,683)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	0,054	(-0,466, 0,573)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία – άλλος τύπος) (%)	0,077	(-0,175, 0,330)	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή) (mmHg)	0,815	(-0,074, 1,704)	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένη για 75 σφύξεις) (mmHg)	0,521	(0,587, 1,629)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην καρωτίδα) (%)	0,275	(-0,171, 0,720)	221
<b>Μετρήσεις με φορητή συσκευή 24ωρης καταγραφής</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος 24ώρου (m/s)	-0,364	(-5,097, 4,368)	227
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες αφύπνισης (m/s)	-0,065	(-4,832, 4,702)	225
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες ύπνου (m/s)	-0,852	(-5,426, 3,722)	225
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (%)	0,512	(-0,246, 1,271)	227
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	-0,078	(-1,027, 0,871)	227
Πίεση ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (mmHg)	2,067	<b>(0,749, 3,385)</b>	227
Ποσοστό Ανάγλασης Κυμάτων 24ώρου (%)	-0,528	(-1,859, 0,804)	227

\* Τα b που απεικονίζονται προκύπτουν από την προσθήκη της εκάστοτε μεταβλητής στο μοντέλο γραμμικής εξάρτησης που περιλαμβάνει τις ανεξάρτητες μεταβλητές: φύλο, ηλικία, παρουσία υπέρτασης, παρουσία διαβήτη και μέση αρτηριακή πίεση 24ώρου

διά, με την εκδήλωση αύξησης της ΜΑΚ<sup>41,42</sup>, αν και αποτελεί αντικείμενο συζήτησης ποιος δείκτης είναι ο καταλληλότερος για να προβλέψει την επίδρασή τους<sup>43,44</sup>. Αντίστροφα, φαίνεται πως η μείωση της ΜΑΚ μετά από αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να προβλεφθεί καλύτερα μέσω της μέτρησης των αγγειακών βιοδεικτών ΑΚΠ ακόμα και σε σύγκριση

με τη βΑΠ<sup>45</sup> αναδεικνύοντας έτσι τη σημασία αυτών στην αναδιαμόρφωση της δομής της καρδιάς στο πλαίσιο ΑΥ. Από την άλλη, οι μετρήσεις αΑΠ που προέρχονται από 24ωρη περιπατητική καταγραφή κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος στην καλύτερη συσχέτιση με την ΥΑΚ<sup>26-28</sup>, ενώ τόσο από μια πολυκεντρική μελέτη<sup>45</sup> όσο και από μια μετα-ανά-

λωση 528 μελετών αναδεικνύονται οι βιοδείκτες ΑΚΠ ως καλύτερη μέθοδος πρόβλεψης ΚΑ συμβαμάτων<sup>12</sup>.

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας έρευνας κατατάσσονται η χρήση γνωστών και πιστοποιημένων μεθόδων μετρήσεως της ΑΠ τόσο στατικά στο ιατρείο (Sphygmocor) όσο και στην 24ωρη καταγραφή (Mobil-O-Graph),<sup>37,38,46</sup> η πραγματοποίηση των στατικών μετρήσεων κάτω από αυστηρό πρωτόκολλο αλλά και η διενέργειά τους μόνο από έναν εκπαιδευμένο ερευνητή, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος μέτρησης. Στον αντίποδα, μειονέκτημα της έρευνας αποτελεί το σχετικά μικρό μέγεθος του πληθυσμού [n=229 άτομα], η συγχρονική της φύση και το γεγονός πως σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες κατοικούσαν εντός Αττικής, πράγμα που μπορεί να επηρεάσει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη αυτή προσφέρει σημαντική γνώση πάνω στη σχέση των δεικτών ΑΚΠ από 24ωρη περιπατητική καταγραφή και της ΜΑΚ. Η εύρεση για έναν από τους μετρούμενους δείκτες ΑΚΠ θετικής στατιστικά σημαντικής σχέσης με τη ΜΑΚ, λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες φύλο, ηλικία, παρουσία υπέρτασης, παρουσία διαβήτη και μέση αρτηριακή πίεση 24ώρου, καταδεικνύει πως οι δείκτες αυτοί σχετίζονται άμεσα με την ΥΑΚ και κατ' επέκταση με την ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ακόμη, φαίνεται πως η μέτρησή τους με 24ωρη περιπατητική καταγραφή πιθανώς υπερεκτιμά σε σχέση με τη στατική καταγραφή τους, που από χρόνια έχει αποδειχθεί ο ρόλος τους στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [41,42]. Ασφαλώς, τόσο για να ταυτοποιηθεί ο καταλληλότερος δείκτης πρόβλεψης αύξησης της ΜΑΚ και κατά φυσική συνέχεια πρόκλησης ΥΑΚ απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων.

## SUMMARY

D. Mouziouras, F. Karachalias, L. Yofoglu, P.P. Sfikakis, A.D. Protogerou, A.A. Argyris

**Association of pressure wave reflections and left ventricular mass: data derived from 24hr blood pressure monitoring – the SAFAR study**

*Arterial Hypertension* 2022; 31: 31-39.

Introduction: Goal of the present study was to investigate the relationship between a) static and 24hr

recording of pressure wave reflections (PWR) and b) left ventricular mass (LVM). Materials and Methods: Consecutive subjects referred to our unit for total cardiovascular disease (CVD) risk estimation underwent 24hr brachial and aortic blood pressure measurement with a validated device (Mobil-O-Graph PWA). Static measurements of vascular biomarkers were performed with a tonometric method (Sphygmocor). LVM was assessed in all participants via echocardiography performed by a single operator and left ventricular mass index (LVMI) was estimated through a pre-defined formula. Results: 229 participants were analyzed (age: 54.3 ± 14.6 years, 56% men, 75% hypertensives, 10% diabetics, 39% with dyslipidemia). All vascular biomarkers measured were found to have a statistically significant correlation (p<0.05) with LVM, except augmentation index for 75 heart beats/minute (AI@75) measured in static conditions, augmentation index (AI) and AI@75 measured in the 24hr blood pressure recording. Through multivariate linear regression models adjusted for possible confounders (sex, age, hypertension, diabetes mellitus and 24hr mean blood pressure), only 24hr augmentation pressure was found to have a statistically significant (p<0.05) relationship with LVM. Conclusions: The present study provides first evidence for the possible correlation between PWR, assessed through 24hr ambulatory measurement and LVM; however further research is necessary in order to clearly define this relationship.

Key-words: Aortic ambulatory blood pressure monitoring, pulse wave analysis, pressure wave reflections, augmentation index, aortic blood pressure, left ventricular mass, left ventricular hypertrophy

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Avolio AP, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; 54(2): 375-83.
2. Kollias A, et al. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2016; 67(1): 183-90.
3. Duprez DA, et al. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *Am J Hypertens* 2004; 17(8): 647-53.
4. Janner JH, et al. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *J Hum Hypertens* 2012; 26(8): 476-84.
5. Sleight P, et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001; 358(9299): 2130-1.
6. Poulter NR, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366(9489): 907-13.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, I, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor,

- ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.
8. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-60.
  9. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.
  10. Williams B, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113(9): 1213-25.
  11. de Luca N, et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22(8): 1623-30.
  12. Vlachopoulos C, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31(15): 1865-71.
  13. Vakili BA, PM Okin, and RB. Devereux, Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3): 334-41.
  14. Saba PS, et al. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7): 1873-80.
  15. Iketani T, et al. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2000; 23(5): 451-8.
  16. Kohara K, et al. Effect of reflection of arterial pressure on carotid circulation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(10 Pt 1): 1015-20.
  17. Lekakis JP, et al. Cardiac hypertrophy in hypertension: relation to 24-h blood pressure profile and arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 29-33.
  18. Hashimoto J, et al. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2006; 19(1): 27-32.
  19. Marchais SJ, et al. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993; 22(6): 876-83.
  20. Westerhof N, et al. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res* 1972; 6(6): 648-56.
  21. Safar ME, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension* 2018; 72(4): 796-805.
  22. Ikonomidis I, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(4): 402-424.
  23. Weber T, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011; 58(5): 825-32.
  24. Wassertheurer S, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010; 24(8): 498-504.
  25. Protogerou AD, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens* 2012; 25(8): 876-82.
  26. Protogerou AD, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens* 2014; 32(9): 1805-14.
  27. Weber T, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass: A Prospective Multicenter Study. *Hypertension* 2017; 70(6): 1157-64.
  28. Zhang Y, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. *J Hum Hypertens* 2015; 29(7): 442-8.
  29. Fagard RH, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51(1): 55-61.
  30. Dolan E, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46(1): 156-61.
  31. Kakaletsis N, et al. Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2015; 10(7): 1000-7.
  32. Papaioannou TG, et al. Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des* 2009; 15(3): 245-53.
  33. Protogerou AD, et al. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25(2): 265-72.
  34. Vlachopoulos C, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 507-32.
  35. Laurent S, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
  36. Papaioannou TG, et al. Assessment of differences between repeated pulse wave velocity measurements in terms of 'bias' in the extrapolated cardiovascular risk and the classification of aortic stiffness: is a single PWV measurement enough? *J Hum Hypertens* 2012; 26(10): 594-602.
  37. Franssen PM, and BP Imholz. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*, 2010; 15(4): 229-31.
  38. Wei W, et al. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010; 15(4): 225-8.
  39. Mancia G, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced

- regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95(6): 1464-70.
40. Lang RM, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(2): 79-108.
41. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15(4): 39-47.
42. Nichols, W.W. and D.G. Edwards, Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6(1): 5-21.
43. Sibiya MJ, et al. Aortic backward waves rather than stiffness account for independent associations between pulse pressure amplification and left ventricular mass in a young to middle-aged sample. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(6): 350-358 e2.
44. Booyesen HL, et al. Indexes of aortic pressure augmentation markedly underestimate the contribution of reflected waves toward variations in aortic pressure and left ventricular mass. *Hypertension* 2015; 65(3): 540-6.
45. Hashimoto J, Imai Y and O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 378-84.
46. Weiss W, et al. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012; 17(3): 128-31.

## \*Αρτηριακή υπέρταση και ιατρική της ακριβείας – ο ρόλος της πρωτεωμικής ανάλυσης

**Δ. Πολύζος<sup>1</sup>**  
**Σ. Δρογκάρης<sup>1</sup>**  
**Δ. Κωνσταντινίδης<sup>1</sup>**  
**Μ. Μακρυδάκης<sup>2</sup>**  
**Α. Βλάχου<sup>2</sup>**  
**Α. Μήλιου<sup>1</sup>**

**Φ. Τατάκης<sup>1</sup>**  
**Π. Ηλιάκης<sup>1</sup>**  
**Κ. Θωμόπουλος<sup>3</sup>**  
**Δ. Βλαχάκος<sup>2,4</sup>**  
**Κ. Τσιούφης<sup>1</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, ενώ περίπου το 40% των υπερτασικών ασθενών υπό φαρμακευτική αγωγή δεν έχει καταφέρει να επιτύχει ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης εντός των επιθυμητών ορίων. Η ιατρική της ακριβείας αποτελεί μια νέα προσέγγιση ιατρικής περίθαλψης που ενσωματώνει δεδομένα που διέπονται από ατομική μεταβλητότητα, όπως η γενετική διακύμανση και η περιβαλλοντική έκθεση, με σκοπό την επίτευξη στοχευμένης και εξατομικευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Σημαντικό ρόλο στην προσπάθεια για επίτευξη ιατρικής της ακριβείας διαδραματίζει η συνεχής ανάπτυξη της βιολογίας των συστημάτων και της βιοπληροφορικής. Προς αυτή την κατεύθυνση στοχεύει η πρωτεωμική, ένας εξελισσόμενος επιστημονικός κλάδος που αφορά τον προσδιορισμό και τη μελέτη του πρωτεώματος, δηλαδή του συνόλου των πρωτεϊνών που παράγονται από ένα βιολογικό σύστημα, έχοντας ως αιχμή του δόρατος την τεχνολογία της φασματογραφίας μάζας. Οι στόχοι της πρωτεωμικής είναι η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΑΥ σε μοριακό επίπεδο και η καθιέρωση διαγνωστικών και θεραπευτικών αλγορίθμων για την αποτελεσματικότερη πρόληψη και θεραπεία της. Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί λίγες αλλά σημαντικές κλινικές μελέτες πρωτεωμικής ανάλυσης σε ανθρώπους στο φάσμα της ΑΥ, ιδιαίτερα της ιδιοπαθούς και της δευτεροπαθούς, αλλά και της προεκλαμψίας. Έχουν απομονωθεί σημαντικοί πρωτεϊνικοί βιοδείκτες με προβλεπτικό ρόλο στη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία, οι οποίοι εμπλέκονται σε ρυθμιστικά ή παθοφυσιολογικά βιοχημικά μονοπάτια.

**Λέξεις-κλειδιά:** αρτηριακή υπέρταση, ιατρική της ακριβείας, πρωτεωμική ανάλυση, βιοδείκτες, φασματογραφία μάζας

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) έχει χαρακτηριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως ο βασικός αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου για νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς ευθύνεται για τον θάνατο περίπου 9 εκατομμυρίων ανθρώπων ετησίως<sup>1,2</sup>. Εξάλλου, πληθώρα κλινικών και επιδημιολογικών μελετών έχει αναδείξει την ΑΥ ως ανεξάρτητο και γραμμικά συσχετιζόμενο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, χρόνιας νεφρικής βλάβης και πρόωγου θανάτου<sup>3,4</sup>. Τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα επισημαίνουν ότι 1.39 δισεκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΑΥ διεθνώς, αριθμός που

λογικών μελετών έχει αναδείξει την ΑΥ ως ανεξάρτητο και γραμμικά συσχετιζόμενο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, χρόνιας νεφρικής βλάβης και πρόωγου θανάτου<sup>3,4</sup>. Τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα επισημαίνουν ότι 1.39 δισεκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΑΥ διεθνώς, αριθμός που

Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup>Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ <sup>2</sup>Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών <sup>3</sup>Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Ελένα Βενιζέλου» <sup>4</sup>Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

✉ **Αλληλογραφία:** Δημήτριος Πολύζος, Πόντου 76, 11527, Αθήνα • Τηλ./Fax: +30 6977 535 135 • E-mail: dim\_polyzos@hotmail.com

αντιπροσωπεύει το 31.1% του συνολικού παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού. Ο επιπολασμός της ΑΥ αυξάνεται συνεχώς εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού, αλλά και διαφόρων γενετικών, κοινωνικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του σύγχρονου τρόπου ζωής, της διατροφής (δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και χαμηλής σε κάλιο) και της έλλειψης φυσικής άσκησης.

Παρότι η έρευνα στην ΑΥ και η ανάπτυξη αποτελεσματικών αντιυπερτασικών θεραπευτικών στρατηγικών ήταν από τις μεγαλύτερες επιτυχίες της ιατρικής στο δεύτερο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα, τα πρόσφατα στοιχεία αποκαλύπτουν υψηλά ποσοστά υπερτασικών ασθενών με αρρυθμική αρτηριακή πίεση (ΑΠ)<sup>2</sup>. Πράγματι, μόνο το 35% των ασθενών έχει ρυθμίσει την ΑΠ του στο φάσμα <140/90 mmHg, ενώ οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ακόμα χαμηλότερες τιμές-στόχους σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες<sup>5,6</sup>. Η δυσκολία που παρατηρείται στη ρύθμιση της ΑΠ είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο, αποτέλεσμα διαφόρων συνιστωσών, μεταξύ των οποίων βρίσκεται η ιατρική αδράνεια, η πολυφαρμακία και η δυσκολία συμμόρφωσης των ασθενών στα πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα. Η χαμηλή συμμόρφωση συχνά οφείλεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων, στην ασυμπτωματική φύση της ΑΥ, στο κόστος των αντιυπερτασικών δισκίων, καθώς και στη δυσκολία προσαρμογής της αγωγής στον καθημερινό τρόπο ζωής<sup>7</sup>. Οι διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων αλλά ακόμα και νεότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η νεφρική απονεύρωση, δεν εμφανίζουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε όλους τους ασθενείς<sup>8,9</sup>. Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στα επίπεδα της ΑΠ και στην εμφάνιση βλαβών οργάνων-στόχων εμφανίζει ετερογένεια μεταξύ των ατόμων, εξαιτίας της διαφορετικής γενετικής διακύμανσης. Η περιβαλλοντική και γενετική διακύμανση επηρεάζει επίσης την απόκριση των ασθενών στις διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επομένως, οποιαδήποτε μεμονωμένη μέθοδος διάγνωσης, θεραπείας και πρόληψης της ΑΥ και των επιπλοκών της, είναι απίθανο να είναι εξίσου αποτελεσματική σε όλους τους ασθενείς<sup>10</sup>.

Έτσι, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό υπερτασικών ασθενών δεν ωφελείται από τα τρέχοντα διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα. Είναι ξεκάθαρο ότι χρειάζονται πιο ειδικές και ακριβείς στρατηγικές προσαρμο-

σμένες στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και φαινότυπους των ασθενών, οι οποίες θα λαμβάνουν υπ' όψιν γενετικούς και περιβαλλοντικούς μηχανισμούς για τη διάγνωση, τον έλεγχο και την πρόληψη της ΑΥ<sup>11</sup>.

## ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΗΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ

Για δεκαετίες, η ιατρική μεθοδολογία περιελάμβανε την καταγραφή της σημειολογίας και συμπτωματολογίας του ασθενούς και την αντιστοίχιση αυτών με παθολογικές οντότητες, βασιζόμενη σε απλοποιημένες θεωρίες, ενώ και οι χορηγούμενες θεραπείες στηριζόντουσαν στην προσέγγιση “one size fits all”. Η αξιολόγηση άλλων παραμέτρων, όπως οι παραλλαγές στην αιτιολογία, η ετερογένεια στην παθοφυσιολογία της νόσου και η απόκριση στη θεραπεία, ήταν περιορισμένη. Μέχρι πρόσφατα οι αποφάσεις για τη χορήγηση των θεραπειών βασιζόντουσαν αποκλειστικά σε στατιστικές μεθόδους και αναγωγικές προσεγγίσεις δεδομένων που λαμβάνονταν από κλινικές μελέτες, θεωρώντας πως οι ασθενείς έχουν κοινούς κλινικούς φαινότυπους<sup>12</sup>.

Τα τελευταία χρόνια μέσα από την εξέλιξη των μοριακών και βιοϊατρικών επιστημών αυτή η προσέγγιση τείνει να αλλάξει, ενσωματώνοντας την ιατρική της ακριβείας στην καθημερινή ιατρική πράξη. Παρότι ο ορισμός ποικίλλει ανάλογα με τον εκάστοτε συγγραφέα, θα περιγράψαμε την ιατρική της ακριβείας βασιζόμενοι σε ένα κοινό πλαίσιο, ως μια νέα στρατηγική ιατρικής περίθαλψης που στοχεύει στην πρόληψη και θεραπεία, λαμβάνοντας υπ' όψιν τους διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους των ασθενών, καθώς επίσης και δεδομένα από διάφορους επιστημονικούς κλάδους. Σε αυτό το μοντέλο οι αποφάσεις λαμβάνονται μέσα από ένα σύστημα ενσωμάτωσης πληροφοριών που προέρχονται από αναδυόμενες αναλυτικές μεθόδους, που μελετούν τον ρόλο των γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων στην εμφάνιση και εξέλιξη παθολογικών καταστάσεων. Οι μέθοδοι αυτές αφορούν επιστήμες, όπως η βιολογία των συστημάτων, η οποία σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των εργαλείων της βιοπληροφορικής αποτελεί τον κεντρικό άξονα αυτής της στρατηγικής. Ιδιαίτερα οι εξελίξεις στο πεδίο των -ωμικών τεχνολογιών (γονιδιωματική, μεταγραφωμική, πρωτεωμική, μεταβολομική) έχουν δημιουργήσει νέες προοπτικές και προσδοκίες όσον αφορά τις εφαρμογές τους<sup>13</sup>. Στόχος της ιατρικής της ακριβείας είναι η βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και του ρόλου της, στην έναρξη και εξέλιξη της νόσου, ενώ προς αυτή την κατεύθυνση δημιουργήθηκε το 2015 η Ομάδα Εργασίας της Ια-

τρικής της Ακριβείας των ΗΠΑ (Precision Medicine Initiative Working Group, PMI)<sup>14</sup>. Αυτή η εξελισσόμενη προσπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε πιο ακριβείς διαγνώσεις, πιο ορθολογικές στρατηγικές πρόληψης, αποτελεσματικότερες και πιο εξατομικευμένες θεραπευτικές επιλογές, αλλά και ανάπτυξη νέων θεραπειών με στόχο μεμονωμένες ομάδες ασθενών<sup>12,13</sup>.

### **Η εξέλιξη της Ιατρικής της ακριβείας στην ΑΥ**

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ΑΥ είναι ανάμεσα στις πρώτες παθολογικές καταστάσεις στις οποίες έγινε προσπάθεια εφαρμογής της ιατρικής της ακριβείας.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970 ο Irvine Page περιέγραψε την παθοφυσιολογία της ΑΥ ως ένα μωσαϊκό ετερογενών μηχανισμών που συμβάλλουν στην αύξηση της ΑΠ<sup>15</sup>, ενώ οι Guyton και συνεργάτες διαμόρφωσαν το μοντέλο της πολλαπλότητας των φυσιολογικών και βιοχημικών συστημάτων που αλληλεπιδρούν στη ρύθμιση της ΑΠ<sup>16,17</sup>. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΑΥ χαρακτηριζόταν ως ιδιοπαθής, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις διαπιστώθηκε πως απαιτούσαν διαφορετική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Μέχρι τότε, ο βασικός διαγνωστικός έλεγχος ήταν περιορισμένος και αποσκοπούσε στη λήψη της απόφασης για την έναρξη θεραπείας και όχι στην επιλογή του κατάλληλου αντιυπερτασικού παράγοντα. Παρότι η απόκριση της ΑΠ στη φαρμακευτική αγωγή διέφερε μεταξύ των ασθενών, είχε καθιερωθεί μια τυποποιημένη θεραπευτική προσέγγιση σε όλους τους ασθενείς, έχοντας ως βασικό άξονα τα θειαζιδικά διουρητικά<sup>18,19</sup>. Οι Lagagh και συνεργάτες πρότειναν μια εναλλακτική προσέγγιση στην παραπάνω θεωρία που επικρατούσε εκείνη την εποχή, μέσα από προσπάθειες διαστρωμάτωσης των υπερτασικών ασθενών σε φαινοτύπους, με βάση τα επίπεδα του νατρίου, της ρενίνης και του ενδαγγειακού όγκου και αντιστοιχώντας τους με την ανταπόκριση στη θεραπεία<sup>20,21</sup>. Παρότι αυτά τα ερευνητικά εγχειρήματα δεν υιοθετήθηκαν πλήρως στην κλινική πράξη, αντιπροσωπεύουν μια αρχική προσέγγιση στον φαινοτυπισμό με βάση τη φυσιολογία και τη βιοχημεία και προετοίμασαν το έδαφος για τις σύγχρονες εφαρμογές της ιατρικής της ακριβείας.

Οι σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της γονιδιωματικής τις τελευταίες δεκαετίες, όπως η καταγραφή της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project) και χιλιάδων γενετικών πολυμορφισμών (HarMap Project), καθώς και ο

σχεδιασμός μελετών γενετικής συσχέτισης σε γονιδιωματική κλίμακα (Genome-Wide Association Studies, GWAS), δημιούργησαν νέες προσδοκίες για εφαρμογή της ιατρικής της ακριβείας στην ΑΥ<sup>22,23</sup>. Αξιοσημείωτες GWAS και μετα-ανάλυσεις αυτών έχουν δημοσιευθεί και προσδιορίζουν νέους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τη ρύθμιση της ΑΠ ή με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ, προσφέροντας νέες πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία της ΑΥ<sup>24-26</sup>. Ωστόσο, η μελέτη των αλληλουχιών του γονιδιώματος δεν υπολογίζει την επίπτωση της περιβαλλοντικής έκθεσης, του τρόπου ζωής και των ψυχοκοινωνικών παραμέτρων στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΑΥ, ενώ η επίδραση των παραλλαγών του γονιδιώματος μπορεί να είναι μικρή και ο αριθμός των παραλλαγών σε κάθε άτομο μεγάλος<sup>27</sup>.

### **ΠΡΩΤΕΩΜΙΚΗ**

#### **Πρωτεΐνες – Πρωτέωμα**

Η λέξη πρωτεΐνη προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη *πρωτεῖος*, η οποία ερμηνεύεται ως «αυτός που κατέχει την πρώτη θέση». Ο δυναμικός ρόλος των πρωτεϊνών στην υποστήριξη της ζωής έχει τεκμηριωθεί από τα αρχικά στάδια της βιολογικής έρευνας και μάλιστα ο Σουηδός χημικός Berzelius το 1838 χρησιμοποίησε αυτόν τον όρο για να περιγράψει τον σημαντικό ρόλο που κατέχουν τα μόρια αυτά στη ρύθμιση των πολύπλοκων λειτουργιών των κυττάρων<sup>28</sup>.

Πράγματι, οι πρωτεΐνες είναι τα βασικά δομικά και λειτουργικά συστατικά του οργανισμού και είναι το αποτέλεσμα της έκφρασης των γονιδίων, αποτελώντας τη λειτουργική πληροφορία που εμπεριέχεται στο γονιδίωμα. Μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν εστιαστεί στη μελέτη και στον προσδιορισμό του πρωτεώματος. Ο όρος πρωτέωμα προέκυψε ως γλωσσικό ανάλογο του γονιδιώματος και αναφέρεται στο σύνολο των πρωτεϊνών που εκφράζεται από το γονιδίωμα ή στο σύνολο των πρωτεϊνών που παράγεται από ένα κύτταρο σε μια χρονική στιγμή. Οι πρωτεΐνες μπορούν να τροποποιηθούν μέσα στα κύτταρα με την προσθήκη σακχάρων και λιπιδίων, να μεταβληθούν από μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, να υποστούν κυτταρικές μεταθέσεις ή να συντεθούν/αποδομηθούν ως απάντηση σε εσωτερικά ή εξωτερικά ερεθίσματα και σήματα. Οι ιδιότητες αυτές καθιστούν το πρωτέωμα δυναμικό, αντανακλώντας το άμεσο περιβάλλον στο οποίο μελετάται, και περισσότερο

πολύπλοκο σε σύγκριση με το γονιδίωμα και το μόριο mRNA. Συνεπώς, το πρωτέωμα αποτελεί ένα «στιγμιότυπο» του περιβάλλοντος των πρωτεϊνών μια δεδομένη στιγμή, εμφανίζει χρονική και εξαρτώμενη από εξωτερικούς παράγοντες δυναμική, ενώ διαφέρει ποσοτικά και ποιοτικά ανάμεσα σε ποικίλους κυτταρικούς τύπους και μεταξύ παθολογικών και φυσιολογικών κυττάρων<sup>29-30</sup>.

Η μελέτη του πρωτεώματος συνίσταται στην καταγραφή του συνόλου των πρωτεϊνών που παράγονται από έναν οργανισμό, καθώς και στη διερεύνηση των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Η διαδικασία αυτή σε γενικές γραμμές παρουσιάζει μεγαλύτερες δυσκολίες σε σύγκριση με την αποκρυπτογράφηση του γονιδιώματος, λόγω της προαναφερθείσας πολυπλοκότητας και δυναμικότητας του πρωτεώματος, αλλά και του γεγονότος ότι κάθε γονίδιο μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή πολλών πρωτεϊνών. Έτσι, οι πληροφορίες που διαθέτουμε από την καταγραφή του ανθρώπινου γονιδιώματος δεν επαρκούν για τη διαλεύκανση των χαρακτηριστικών των πρωτεϊνών, αφού ένα μεγάλο ποσοστό των πρωτεϊνών του ανθρώπου πιστεύεται πως δεν έχει ταυτοποιηθεί και επιτελεί άγνωστες λειτουργίες<sup>31</sup>.

### Πρωτεωμική ανάλυση

Η ιδέα της καθολικής ανάλυσης των πρωτεϊνών, με στόχο τη δημιουργία του άπλαντα των πρωτεϊνών του ανθρώπου διατυπώθηκε πάνω από 50 έτη πριν, ωστόσο οι πρώτες ερευνητικές προσπάθειες στον τομέα αυτό ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1990<sup>32</sup>. Ο γενετιστής Marc Wilkins ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο πρωτεωμική ανάλυση το 1996, αναφερόμενος στο ερευνητικό πεδίο που αφορούσε τον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό του πρωτεώματος<sup>33</sup>.

Συγκεκριμένα, η πρωτεωμική αφορά τον αναδυόμενο επιστημονικό κλάδο που ασχολείται με την ανάλυση, τον προσδιορισμό και την ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών σε ευρεία κλίμακα, με σκοπό τη δημιουργία ενός τρισδιάστατου χάρτη ταυτοποίησης της θέσης τους. Στο ευρύτερο φάσμα της πρωτεωμικής ανάλυσης περιλαμβάνονται αρκετά διαφορετικά πεδία έρευνας. Αυτά περιλαμβάνουν τη σύγκριση των δομών, των αλληλεπιδράσεων και των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων των πρωτεϊνών, καθώς επίσης των επιπέδων έκφρασης των πρωτεϊνών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων και τις τροποποιήσεις που υφίστανται ως αποτέλεσμα παθολογικών καταστάσεων ή περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>34</sup>. Στόχους της πρωτεω-

μικής αποτελούν η ανακάλυψη βιοδεικτών με προβλεπτική ικανότητα για διαγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς και η χρησιμοποίηση των ευρημάτων σε μοριακό επίπεδο για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες<sup>35</sup>.

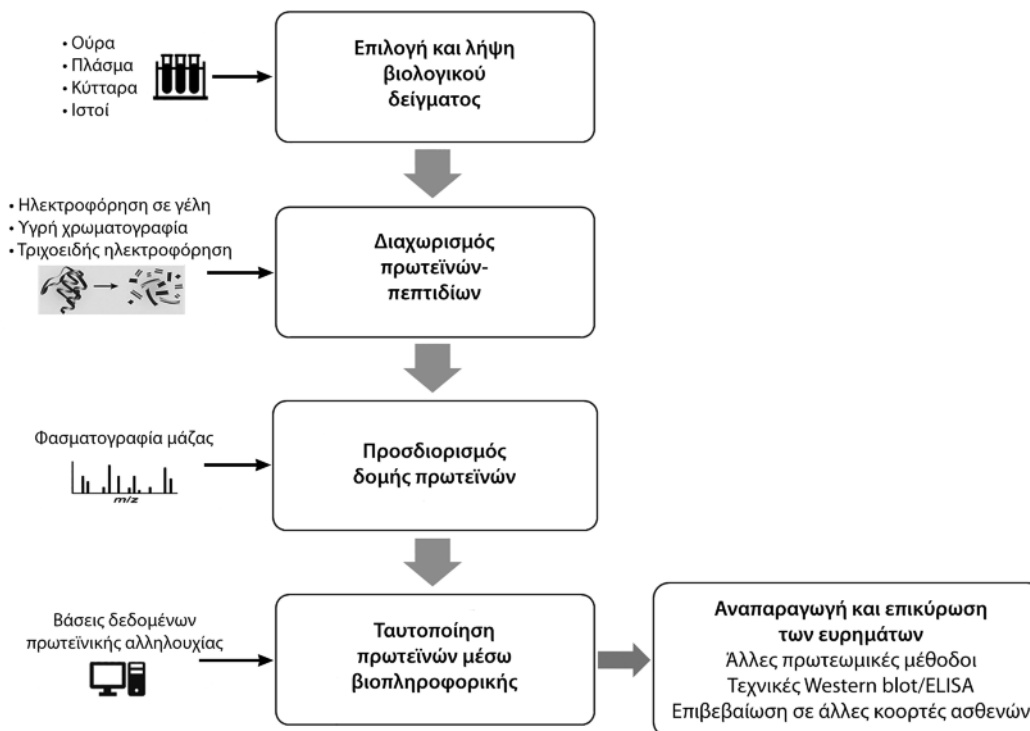
### Τεχνικές πρωτεωμικής ανάλυσης

Η πρωτεωμική ανάλυση περιλαμβάνει μία σειρά από βήματα και αναλυτικές τεχνικές με εξαιρετική ικανότητα στη μελέτη της λειτουργίας των πρωτεϊνών σε μεγάλη κλίμακα. Αυτά είναι: 1) η επιλογή και λήψη του υπό μελέτη βιολογικού δείγματος, 2) ο διαχωρισμός και η απομόνωση των πρωτεϊνών, 3) ο προσδιορισμός της δομής της πρωτεΐνης με σκοπό την ταυτοποίησή της και 4) η ανάλυση των δεδομένων με τη χρήση βάσεων δεδομένων βιοπληροφορικής<sup>34,36-40</sup> (εικ. 1).

Πιο αναλυτικά, στο πρώτο στάδιο της διαδικασίας, τα δείγματα που επιλέγονται προς ανάλυση είναι συνήθως βιολογικά υγρά, κύτταρα και ιστοί, με τα ούρα και το πλάσμα να είναι αυτά που επιλέγονται συχνότερα, λόγω των χαρακτηριστικών ιδιοτήτων τους που τα καθιστούν ιδανικά. Τα ούρα δεν απαιτούν επεμβατική δειγματοληψία, περιέχουν χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες που μπορούν να αναλυθούν χωρίς επιπλέον χειρισμούς, εμφανίζουν μεγάλη βιολογική σταθερότητα και δυνατότητα να φυλάσσονται αναλλοίωτα για μεγάλο χρονικό διάστημα, ωστόσο παρουσιάζουν μικρή συγκέντρωση πρωτεϊνών. Αντιθέτως, το πλάσμα παρουσιάζει μεγάλο εύρος συγκέντρωσης πρωτεϊνών, οι οποίες βρίσκονται είτε ελεύθερες είτε δεσμευμένες με αλβουμίνη, ωστόσο το μόριο αυτό είναι απαραίτητο να αφαιρεθεί πριν την ανάλυση, με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη απώλεια πρωτεϊνών χαμηλής συγκέντρωσης (κυτοκίνες, πεπτιδικές ορμόνες, λιποπρωτεΐνες) από το δείγμα<sup>34</sup>.

Στο στάδιο του διαχωρισμού των πρωτεϊνών χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι με σκοπό τη διάσπαση των πρωτεϊνικών συμπλόκων σε μεμονωμένα τμήματα, τη μετατροπή τους σε πεπτίδια με τη βοήθεια ενζύμων και τον καθαρισμό των πεπτιδίων. Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την κλασική δισδιάστατη ηλεκτροφόρηση (two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, 2D-PAGE), την υγρή χρωματογραφία (liquid chromatography, LC), την τριχοειδή ηλεκτροφόρηση (capillary electrophoresis, CE), καθώς και έναν συνδυασμό τεχνικών όπως η χρωματογραφία ιοντοανταλλαγής και η χρωματογραφία αντίστροφης φάσης.





Εικόνα 1. Τα στάδια της πρωτεωμικής ανάλυσης.

Η 2D-PAGE ήταν από τις πρώτες μεθόδους διαχωρισμού των πρωτεϊνών που χρησιμοποιήθηκε και ήταν αυτή που συνέβαλε στη χαρτογράφηση των πρωτεϊνών του βακτηρίου *Escherichia coli*. Οι τεχνολογικές εξελίξεις και οι σημαντικοί περιορισμοί της μεθόδου στο εύρος ανίχνευσης πρωτεϊνών και ποσοτικοποίησής τους, είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη νέων τεχνικών πρωτεϊνικού διαχωρισμού ηλεκτροφόρησης σε γέλη (DIGE, SDS-PAGE) και ηλεκτροφόρησης σε διάλυμα (CE και κυρίως η LC). Ειδικότερα, η CE και η LC μπορούν άμεσα να συνδυαστούν με φασματομετρία μάζας (CE-MS και LC/MS αντίστοιχα) για την ανίχνευση πεπτιδίων και πρωτεϊνών και την ταυτοποίησή τους μέσω βάσεων δεδομένων βιοπληροφορικής<sup>36,37</sup>.

Μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στην τεχνολογία της πρωτεωμικής ανάλυσης είναι η ανάπτυξη της φασματομετρίας μάζας (mass spectrometry, MS), η οποία συνέβαλε στον προσδιορισμό της δομής των πρωτεϊνών με σκοπό την περαιτέρω ταυτοποίησή τους σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Πρόκειται για μια ιδιαίτερα ευαίσθητη και μεγάλης ακρίβειας τεχνική ανάλυσης της μάζας και της χημικής δομής των πρωτεϊνών, η οποία επιτρέπει μεγάλης κλίμακας και υψηλής απόδοσης αναλύσεις για την ανίχνευση, ταυτοποίηση και λειτουργική διερεύνηση του πρω-

τεώματος. Ο φασματογράφος μάζας αναλύει κάθε δείγμα βάσει του μοριακού βάρους και του ηλεκτρικού φορτίου ( $m/z$  ratio) και αποτελείται από 3 κύρια μέρη: την πηγή ιονισμού, τον αναλυτή μάζας που υπολογίζει το  $m/z$  ratio και τον ανιχνευτή, ο οποίος μετατρέπει τους ιονισμένους αναλύτες σε ηλεκτρικό σήμα, καθιστώντας δυνατή τη γραφική απεικόνιση του δείγματος. Οι συνηθέστερες τεχνικές ιονισμού είναι ο ιονισμός με ηλεκτροψεκάσμο (electrospray ionization, ESI) και ο ιονισμός με λέιζερ υποβοηθούμενος από υπόστρωμα (matrix assisted laser desorption ionization, MALDI), με την πρώτη τεχνική να συνδυάζεται εύκολα με τεχνολογίες υγρής χρωματογραφίας, οι οποίες προτιμώνται για ανάλυση πολύπλοκων δειγμάτων. Ο αναλυτής μάζας αποτελεί το κεντρικό τμήμα του φασματογράφου με τα συνηθέστερα είδη να είναι οι αναλυτές παγίδας ιόντων (ion trap, IT), οι αναλυτές χρόνου πτήσης (time-of-flight, TOF), οι τετράπολοι αναλυτές (quadrupole, Q) και τα κύκλοτρον μετασχηματισμού Fourier (Fourier transform ion cyclotron, FT). Οι αναλυτές παγίδας ιόντων χαρακτηρίζονται από χαμηλό κόστος, αλλά μειωμένη ακρίβεια στον υπολογισμό μάζας, ενώ τα κύκλοτρον μετασχηματισμού Fourier χαρακτηρίζονται από μεγάλη ακρίβεια και δυναμικό εύρος, ωστόσο το υψηλό κόστος και η εξειδικευμένη

γνώση που απαιτείται για τη χρήση τους τα καθιστούν απαγορευτικά για πολλά εργαστήρια. Οι αναλυτές μάζας μπορούν επίσης να συνδυαστούν μεταξύ τους, ώστε να πραγματοποιηθεί φασματομετρία μάζας σε σειρά (Tandem Mass Spectrometry, MS/MS), μια τεχνική αρκετά διαδεδομένη πλέον, λόγω της υψηλής ακρίβειας που προσφέρει. Συνδυασμοί μεθόδων διαχωρισμού πρωτεϊνών με φασματομετρικές τεχνικές, έχουν καταστήσει δυνατή την ακριβή ταυτοποίηση μορίων σε χαμηλή συγκέντρωση, καθώς και την πρωτεωμική ανάλυση μικρών δειγμάτων. Η αναγνώριση των πρωτεϊνών μέσω της φασματομετρίας μάζας έδωσε μεγάλη ώθηση στην πρωτεωμική, σε τέτοιο βαθμό ώστε σήμερα αυτή να θεωρείται αλληλένδετη με τη φασματομετρία μάζας<sup>38,39</sup>.

Το τελευταίο στάδιο της πρωτεωμικής ανάλυσης αφορά τη συγκέντρωση των πεπτιδίων που προσδιορίστηκαν από τις φασματομετρικές τεχνικές, με σκοπό την ταυτοποίηση των πρωτεϊνών μέσω της τεχνολογίας της βιοπληροφορικής. Ένα μεγάλο μέρος της σύγχρονης βιοπληροφορικής ανάλυσης αφορά τις πρωτεΐνες, καθώς οι αλληλουχίες αμινοξέων των πρωτεϊνών παρουσιάζουν, πέρα από τη σημασιότητά τους, μεγάλη ποικιλομορφία τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία τους. Πλέον, υπάρχουν αρκετές βάσεις δεδομένων πρωτεϊνικών αλληλουχιών, όπως η UniProtKB (UniProt Knowledgebase), που περιέχουν εκτεταμένο κατάλογο πρωτεϊνικών αλληλουχιών, οι οποίες έχουν προκύψει από αυτόματη μετάφραση γονιδιωματικών αλληλουχιών ή από πειραματική αλληλούχιση πρωτεϊνών. Έτσι, είναι δυνατή η σύγκριση της μετρούμενης μάζας των πεπτιδίων που απομονώθηκαν με αντίστοιχες που είναι καταγεγραμμένες στη βάση δεδομένων, με σκοπό την ταυτοποίηση της πιο πιθανής πρωτεΐνης από την οποία προέρχονται τα συγκεκριμένα πεπτίδια. Οι βάσεις πρωτεϊνικών αλληλουχιών παρέχουν πληθώρα πληροφοριών σχετικά με τις πρωτεΐνες, που αφορούν τη δευτεροταγή δομή, τον βιολογικό ρόλο, τα βιοχημικά μονοπάτια στα οποία εμπλέκονται, τους ιστούς στους οποίους εκφράζονται, τις αλληλεπιδράσεις με άλλες πρωτεΐνες, καθώς και συμπληρωματικά σχόλια όπως βιβλιογραφικές αναφορές<sup>40</sup>.

### Η πρωτεωμική στην ΑΥ

Μέχρι πρόσφατα αρκετοί ερευνητές είχαν μελετήσει τους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΑΥ με τη βοήθεια των τεχνολογιών της γονιδιωματικής και της μεταβολομικής, ωστόσο η πρωτεωμική που αποτελεί τον ενδιάμεσο σύνδεσμο μεταξύ των δύο αυ-

τών επιστημών δεν έχει αξιοποιηθεί επαρκώς σε αυτή την προσπάθεια<sup>41</sup>. Οι περισσότερες ερευνητικές δραστηριότητες της πρωτεωμικής ανάλυσης στο πεδίο της ΑΥ έχουν γίνει σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, ωστόσο τα τελευταία χρόνια, παράλληλα με την αλματώδη πρόοδο της τεχνολογίας οργάνων αυτοματοποιημένης ανάλυσης, έχουν αρχίσει να σχεδιάζονται κλινικές μελέτες πρωτεωμικής στον άνθρωπο<sup>42-56</sup> (πίν. 1).

Η πλειοψηφία των μελετών πρωτεωμικής ανάλυσης στο φάσμα της ΑΥ αφορά την προεκλαμψία, καθώς είναι η πρώτη υπερτασική διαταραχή που μελετήθηκε με αυτή την τεχνολογία και για την οποία σχεδιάστηκαν κλινικές μελέτες<sup>46-52</sup>. Η προεκλαμψία αποτελεί βασική αιτία μητρικού θανάτου κατά την εγκυμοσύνη και κύρια αιτία υποχρεωτικού πρόωρου τοκετού, ενώ παράλληλα η παθοφυσιολογία της παραμένει σε μεγάλο βαθμό προσδιοριστή και η διάγνωσή της μπορεί να είναι δυσχερής. Έτσι, η ανακάλυψη βιοδεικτών με προβλεπτική ικανότητα στη διάγνωση και στη διάκριση της προεκλαμψίας από άλλες υπερτασικές διαταραχές της κύησης, καθώς και στην παρακολούθηση της νόσου παραμένει ζωτικής σημασίας<sup>57</sup>. Οι Buhimschi και συν. πραγματοποίησαν πρωτεωμική ανάλυση ούρων σε 284 γυναίκες, με σκοπό την ανάδειξη βιοδεικτών ικανών να διαγνώσουν την εμφάνιση προεκλαμψίας σε πρώιμο στάδιο. Αρχικά, μελέτησαν το πρωτόωμα 59 γυναικών με προεκλαμψία και στη συνέχεια επεδίωξαν να επικυρώσουν τα ευρήματα από το μοντέλο που δημιούργησαν προοπτικά σε 225 γυναίκες, με διαφορετικά επίπεδα κινδύνου για ανάπτυξη αυτής της κατάστασης. Διαπιστώθηκε πως οι γυναίκες με προεκλαμψία παρουσίαζαν ένα μοναδικό πρωτεωμικό αποτύπωμα στα ούρα τουλάχιστον 10 εβδομάδες πριν την εμφάνιση της διαταραχής, το οποίο αποτελούνταν από τμήματα των πρωτεϊνών Serine Protease Inhibitor A1 (SERPINA1) και αλβουμίνη. Το συγκεκριμένο πρωτεωμικό προφίλ μπορούσε να προβλέψει με μεγάλη ακρίβεια την εμφάνιση της διαταραχής και την ανάγκη για πρόωρο τοκετό, και επιπροσθέτως να τη διακρίνει από λοιπές υπερτασικές ή πρωτεϊνουρικές διαταραχές της κύησης. Η SERPINA1 έχει αντι-πρωτεολυτική δράση, ενώ έχει φανεί πως ακόμα και μικρές αυξήσεις στα επίπεδά της συνδέονται με ανάπτυξη ΑΥ, πιθανά μέσω αναστολής του συστήματος καλλιкреΐνης-κινίνης (KK) και ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης (PAA)<sup>46</sup>. Σε άλλη μελέτη με σχεδιασμό ασθενών-μαρτύρων, προσδιορίστηκαν δύο πρωτεΐνες με προβλεπτική ακρίβεια >90%

**Πίνακας 1. Ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά κλινικών μελετών πρωτεωμικής ανάλυσης στο φάσμα της ΑΥ**

Συγγραφείς, Έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός μελέτης	Ερευνητικό πεδίο	Μέθοδος	Αριθμός συμμετεχόντων	Βιολογικό υλικό	Μελέτη επιτύχωσης	Επιλεγμένοι Βιοδείκτες
Matafoia και συν., 2014 <sup>42</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Ιδιοπαθής ΑΥ	LC-MS/MS	74	Ούρα	+	Uromodulin, Nephritin 1
Gajjala και συν., 2017 <sup>43</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Ιδιοπαθής ΑΥ	LC-MS	203	Πλάσμα	-	Phospholamban, Sarcophilin, Osteocalcin, Humanin, Nexilin, Palladin
Xu και συν., 2017 <sup>44</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Ιδιοπαθής ΑΥ	LC-MS/MS	94	Πλάσμα	+	Cathepsin G, Transforming growth factor beta-1, Hyaluronidase-1, Kininogen-1
Martin-Lorenzo, 2019 <sup>45</sup>	Προοπτική	Ανθεκτική υπέρταση	LC-MS/MS	29	Ούρα	-	Haptoglobin, Haptoglobin-related protein
Buhimschi και συν., 2008 <sup>46</sup>	Προοπτική	Προεζλαμψία	SELDI-MS/MS	284	Ούρα	+	SERPINA1 fragments, Albumin fragments
Blumenstein και συν., 2009 <sup>47</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Προεζλαμψία	LC-MS/MS	96	Πλάσμα	-	Fibrinogen γ chain, α-1-Antitrypsin (SERPINA3)
Carty και συν., 2011 <sup>48</sup>	Προοπτική	Προεζλαμψία	CE-MS	265	Ούρα	+	Fibrinogen alpha chain, Collagen alpha chain, Uromodulin fragments
Myers και συν., 2013 <sup>49</sup>	Προοπτική	Προεζλαμψία	MALDI-MS/MS	619	Πλάσμα	+	IGFALS, MCAM, Selenoprotein P, SPINT1, PIGF, sEng
Wang και συν., 2014 <sup>50</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Προεζλαμψία	C Series 4000 protein array	324	Ούρα	+	Adipsin
Ciampa και συν., 2018 <sup>51</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Προεζλαμψία	SOMAscan assay	27	ENY	-	Activin A, Follistatin-related protein 3, tissue-type Plasminogen activator, Trypsin
Ding και συν., 2019 <sup>52</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Προεζλαμψία	LC-MS/MS	28	Ούρα	+	Serotransferrin, Complement factor B, Paraoxonase/arylesterase 1
Araki και συν., 2011 <sup>53</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Υπέρταση της ζήσης	LC-MALDI MS/MS	24	Πλάσμα	-	Kininogen-1, Fibrinogen-α, Complement component C4-A/B, α-2-HS-glycoprotein, inter-α-Trypsin inhibitor heavy chain H4
Guo και συν., 2019 <sup>54</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Προεζλαμψία/ Υπέρταση της ζήσης	MALDI-TOF/ TOF MS	240	Ούρα	+	Albumin, α 1 Antitrypsin / L-PGDS, Perlecan
Kuznetsova και συν., 2012 <sup>55</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Υπερτασική ΔΔΑΚ απειρογίας	CE-MS	70	Ούρα	+	Collagen alpha-1 (V), WW domain-binding protein 11, Collagen alpha-1 (XXXVI)
Swierczynska και συν., 2019 <sup>56</sup>	Ασθενών-μαστούρων	Προσοπαθής υπερτασοερευνησιμότητας	MS	6	Ιστός	-	HSD3B2, CYP21A2, CYP11B2, RhoC, LSR, mTORC1

Συντομογραφίες: CE: Τυχοειδής ηλεκτροφόρηση (Capillary Electrophoresis), HSD3B2: 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta 5, IGFALS: Insulin-like Growth Factor binding protein Acid Labile Subunit, LC: Υγρή χρωματογραφία (Liquid chromatography), L-PGDS: Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase, LSR: Lipolysis-stimulated lipoprotein Receptor, MALDI: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, MCAM: Melanoma cell adhesion molecule, MS: φασματογραφία μάζας (Mass Spectrometry), MS/MS: Tandem Mass Spectrometry, mTORC1: mammalian Target Of Rapamycin Complex 1, PIGF: Placental Growth Factor, RhoC: Rho-related GTP-binding protein, SELDI: Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization, SERPINA: SERPine Protease Inhibitor A1, SPINT1: Serine Peptidase Inhibitor Kunitz type 1, ΔΔΑΚ: Διαστολική Αυόλεπτη Αύξηση Κολύβας.

στην ταξινόμηση των γυναικών ως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας<sup>47</sup>, ενώ οι Ding και συν. ανέδειξαν διαφορετικά εκφραζόμενες πρωτεΐνες ανάμεσα σε προεκλαμπτικές και νορμοτασικές έγκυες γυναίκες<sup>52</sup>. Οι πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται σε κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως η πήξη, τα ρυθμιστικά μονοπάτια του συμπληρώματος, το σύστημα PAA και η αναστολή της δράσης των πρωτεασών<sup>47,52</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, ακολουθώντας την ανάγκη για μεγαλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΑΥ και τις συνεχείς τεχνολογικές εξελίξεις στις τεχνικές της πρωτεωμικής ανάλυσης, πραγματοποιήθηκαν ορισμένες σημαντικές μελέτες στο πεδίο της ιδιοπαθούς, της δευτεροπαθούς και της ανθεκτικής ΑΥ<sup>42-45,55,56</sup>. Οι Martin-Lorenzo και συν. διερεύνησαν τον ρόλο της πρωτεωμικής ανάλυσης ούρων στην ανάδειξη βιοδεικτών με προβλεπτική ικανότητα σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ στους οποίους προστέθηκε σπειρονολακτόνη στην υπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 29 ασθενείς οι οποίοι παρακολούθηθηκαν προοπτικά και ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, βάσει της απόκρισης της ΑΠ μετά τη χορήγηση σπειρονολακτόνης. Μελετήθηκαν οι διαφορές του πρωτεώματος στα ούρα που συλλέχθηκαν πριν τη φαρμακευτική παρέμβαση, ενώ η ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών έγινε με την τεχνολογία της υγρής χρωματογραφίας-φασματογραφίας μάζας (LC-MS/MS) και η επικύρωσή τους με τη χρήση ELISA. Μεταξύ των πρωτεϊνών που ταυτοποιήθηκαν, η Haptoglobin (HP) και η Haptoglobin-related protein (HPR) παρουσίασαν την πιο σημαντική διακύμανση ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, με αυξημένα επίπεδα αυτών να παρατηρούνται σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση της σπειρονολακτόνης. Η HP αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη, η οποία συμβάλλει στη δέσμευση της ελεύθερης Hb στο πλάσμα και εξουδετερώνει τις οξειδωτικές βλάβες, ενώ παρόμοιες δράσεις εμφανίζει και η HPR. Η HP ως πρωτεΐνη οξειάς φάσης έχει βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα στη στεφανιαία νόσο, ενώ τα επίπεδά της στα ούρα έχει βρεθεί ότι μπορεί να προβλέψουν την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας πριν την εμφάνιση μακροάλβουμιουρίας, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II<sup>45</sup>. Στη μελέτη των Gajjala και συν. πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανάλυση σε μοριακό επίπεδο μεταξύ υπερτασικών ασθενών και υγιών μαρτύρων, με την εφαρμογή πρωτεωμικής ανάλυσης στο πλάσμα 203 ατόμων. Προσδιορίστηκαν συνολικά 27 μόρια με προβλεπτική ικανότητα στην εμφάνιση ΑΥ, εκ των

οποίων ταυτοποιήθηκαν 18 πρωτεΐνες με γνωστό ρόλο σε μηχανισμούς ρύθμισης της ΑΠ και με συμμετοχή σε παθογενετικά μοριακά μονοπάτια. Συγκεκριμένα, οι πρωτεΐνες Phospholamban και Sarcolipin σχετίζονται με τον μεταβολισμό του ασβεστίου και τον μηχανισμό της αγγειοσυστολής, οι Osteocalcin και Humanin εμπλέκονται στην αθηρογένεση και οι Nexilin και Palladin συμμετέχουν στην οργάνωση και ρύθμιση του κυτταροσκελετού<sup>43</sup>. Μια πιλοτική μελέτη ανέδειξε διαφορές μεταξύ υπερτασικών ασθενών και νορμοτασικών στην έκφραση μιας σειράς πρωτεϊνών, οι οποίες εμπλέκονται στους ορμονικούς άξονες PAA και ΚΚ ως ενδιάμεσα ή πρόδρομα μόρια. Συγκεκριμένα, βρέθηκε αύξηση της έκφρασης των πρωτεϊνών Cathepsin G, Transforming growth factor beta-1 και Hyaluronidase-1 στους υπερτασικούς σε σχέση με τους νορμοτασικούς. Αντίθετα, διαπιστώθηκε μείωση της συγκέντρωσης της Kininogen-1 στους υπερτασικούς, πρωτεΐνη η οποία αποτελεί πρόδρομο μόριο της βραδυκίνης<sup>44</sup>. Πρωτεωμική ανάλυση σε ιστούς επινεφριδιακών αδενωμάτων ασθενών με πρωτοπαθή υπερλδοστερονισμό, την πιο συχνή αιτία ενδοκρινικής ΑΥ, ανέδειξε αυξημένη παραγωγή ενζύμων και πρωτεϊνών που εμπλέκονται στους μηχανισμούς σύνθεσης των στεροειδών, στην πρόσληψη της χοληστερόλης, στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού της ακτίνας και σε άλλες μεταβολικές διεργασίες<sup>56</sup>.

Μέσα από τις μελέτες πρωτεωμικής ανάλυσης έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί πρωτεϊνικοί βιοδείκτες οι οποίοι γνωρίζουμε πως σχετίζονται με διάφορους ρυθμιστικούς μηχανισμούς, όπως τα συστήματα PAA και ΚΚ, ο μεταβολισμός των λιπιδίων και άλλοι. Προοπτική επικύρωση των βιοδεικτών σε άλλες κοορτές είναι απαραίτητη ώστε να συμβάλλουν με αξιοπιστία στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, στην ακριβέστερη θεραπεία και στην αποτελεσματικότερη παρακολούθηση ασθενών με υπερτασικές διαταραχές.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κεντρικό ρόλο στην προσπάθεια για επίτευξη ιατρικής της ακριβείας διαδραματίζει η πρωτεωμική, ένας εξελισσόμενος επιστημονικός κλάδος που ασχολείται με τον προσδιορισμό και τη μελέτη του συνόλου των πρωτεϊνών που παράγεται από ένα βιολογικό σύστημα. Στόχος της είναι η ανεύρεση πρωτεϊνικών δεικτών με διαγνωστική ή προβλεπτική ικανότητα, σε βιολογικά υλικά ασθενών με υπερτασικές διαταραχές. Πέρα από τις αρχικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα, τα τελευταία χρόνια έχουν πραγ-

ματοποιηθεί πιλοτικές, αλλά και ορισμένες μεγαλύτερης κλίμακας κλινικές μελέτες πρωτεωμικής ανάλυσης σε ασθενείς στο φάσμα της ΑΥ με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερα στην προεκλαμψία, έχουν απομονωθεί αρκετές πρωτεΐνες που προέβλεψαν σε πρώιμο στάδιο την εμφάνιση προεκλαμψίας και την ανάγκη για πρόωρο τοκετό, αρκετές εκ των οποίων εμπλέκονται στους ορμονικούς άξονες ρύθμισης της ΑΠ. Αντίστοιχα, στην ιδιοπαθή και δευτεροπαθή ΑΥ προσδιορίστηκαν πρωτεϊνικοί δείκτες με ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών, με γνωστό ρόλο σε φυσιολογικούς και παθογενετικούς μηχανισμούς.

Η πρωτεωμική έχει δημιουργήσει νέες προοπτικές και προσδοκίες, ωστόσο η γνώση σχετικά με τον ρόλο της στη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας, της διάγνωσης και της θεραπείας της ΑΥ είναι ακόμα αποσπασματική, συχνά αντιφατική και σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητη. Τα αρχικά ευρήματα από τις κλινικές μελέτες είναι ενθαρρυντικά, ωστόσο η μετάφραση στην κλινική πράξη βρίσκεται σε πρώιμα στάδια και θα απαιτήσει προσέγγιση και συνεργασία μεταξύ διεπιστημονικών ομάδων με εξειδίκευση στην εργαστηριακή, κλινική και πληθυσμιακή έρευνα, καθώς και σε μεθόδους υπολογισμού και μοντελοποίησης. Περισσότερα δεδομένα από καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες θα χρειαστούν, καθώς και επικύρωσή τους με διαφορετικές τεχνικές απομόνωσης πρωτεϊνών και σε μεγαλύτερες κορτές ασθενών.

## ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ εδράζεται στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο και αποτελεί αναγνωρισμένο «Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση» (Hypertension Excellence Center) από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH). Στο πλαίσιο της πολυσχιδούς ερευνητικής της δραστηριότητας και με γνώμονα την επίτευξη ιατρικής της ακριβείας, έχει οργανώσει κλινικές μελέτες πρωτεωμικής, σε συνεργασία με την Ερευνητική Μονάδα Πρωτεωμικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Ειδικότερα, πραγματοποιούνται πρωτοποριακές μελέτες πρωτεωμικής ανάλυσης στο πεδίο της νεφρικής απονεύρωσης (renal denervation, RDN) για την ανάδειξη βιοδεικτών με προβλεπτική ικανότητα στην απόκριση της ΑΠ, με σκοπό την ακριβέστερη επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε RDN και επίτευξη βέλτιστων θεραπευτικών

αποτελεσμάτων. Επίσης, μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διεξαγωγή μελέτης διερεύνησης του προβλεπτικού ρόλου της πρωτεωμικής σύρων στην απόκριση της ΑΠ σε διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων.

## SUMMARY

D. Polyzos, S. Drozkaris, D. Konstantinidis, M. Makridakis, A. Vlahou, A. Miliou, F. Tatakis, P. Iliakis, C. Thomopoulos, D. Vlahakos, C. Tsioufis

### Hypertension and precision medicine – the role of proteomics

*Arterial Hypertension 2022; 31: 40-50.*

Hypertension (HTN) is the most prevalent modifiable risk factor associated with cardiovascular morbidity and mortality, while its prevalence is rising globally, approaching to 40% of adults age 25 or older. Despite the availability of safe and effective antihypertensive medication, blood pressure control to guideline-recommended targets is not achieved in about 40% of treated patients. Precision medicine is an evolving medical model for disease prevention and tailored treatment that incorporates individual, genetic, environmental and experiential variability. Recent advances in omics technologies and bioinformatics, determine a key role to precision medicine strategy. The dynamic role of proteins to support life is documented since the initial stages of biological research, while the proteome can be defined as the overall protein content of a biological system. Proteomics is the large-scale study of the proteome, as well as the identification and quantification of these proteins, while the mass spectrometry is the core technology in proteomics. The ultimate goal of proteomics is to better comprehend the molecular complexity, while establishing diagnostic and therapeutic healthcare algorithms for the prevention and treatment of diseases and risk factors like HTN. A few proteomic studies in humans have been conducted the last decade in HTN field, including essential and secondary HTN, as well as preeclampsia. Several biomarkers with predictive role in prevention, diagnosis and treatment of hypertensive disorders have been emerged with known contribution in physiological and pathophysiological mechanisms.

Key-words: hypertension, precision medicine, proteomic analysis, biomarkers, mass spectrometry

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kitt J, Fox R, Tucker KL, McManus RJ. New Approaches in Hypertension Management: a Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care. *Curr Hypertens Rep* 2019 Apr 25; 21(6): 44.
2. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020 Apr; 16(4): 223-37.

3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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 Dec 14; 360(9349): 1903-13.
4. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015 Feb 17; 162(4): 258-65.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013 Sep 4; 310(9): 959-68.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018 Oct; 36(10): 1953-2041.
7. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD. Device-based Therapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016 Aug; 18(8): 61.
8. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017 Nov 11; 390(10108): 2160-70.
9. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018 Jun 9; 391(10137): 2335-45.
10. Turner ST, Schwartz GL, Boerwinkle E. Personalized medicine for high blood pressure. *Hypertension* 2007 Jul; 50(1): 1-5.
11. Loscalzo J. Precision Medicine. *Circ Res* 2019; 124(7): 987-9.
12. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2016 Oct; 13(10): 591-602.
13. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2018 Apr 27; 122(9): 1302-15.
14. Sankar PL, Parker LS. The Precision Medicine Initiative's All of Us Research Program: an agenda for research on its ethical, legal, and social issues. *Genet Med* 2017 Jul; 19(7): 743-50.
15. Page IH. The mosaic theory of arterial hypertension — its interpretation. *Perspect Biol Med* 1967 Spring; 10(3): 325-33.
16. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 34: 13-46.
17. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, Liard JF, Norman RA Jr, Manning RD Jr. Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension. *Ann Biomed Eng* 1972 Dec; 1(2): 254-81.
18. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977 Jan 17; 237(3): 255-61.
19. Freis ED. Reminiscences of the Veterans Administration trial of the treatment of hypertension. *Hypertension* 1990 Oct; 16(4): 472-5.
20. Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Buhler FR, Sealey JE, Vaughan ED Jr. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 1972 May; 52(5): 633-52.
21. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973 Sep; 55(3): 261-74.
22. Collins FS. Shattuck lecture — medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 1999 Jul 1; 341(1): 28-37.
23. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005 Oct 27; 437(7063): 1299-320.
24. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2016 Oct; 48(10): 1151-61.
25. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet* 2016 Oct; 48(10): 1171-84.
26. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet* 2016 Oct; 48(10): 1162-70.
27. Kotchen TA, Cowley AW Jr, Liang M. Ushering Hypertension Into a New Era of Precision Medicine. *JAMA* 2016 Jan 26; 315(4): 343-4.
28. Hartley H. Origin of the word 'protein'. *Nature* 1951 Aug 11; 168(4267): 244.
29. Aslam B, Basit M, Nisar MA, Khurshid M, Rasool MH. Proteomics: Technologies and Their Applications. *J Chromatogr Sci* 2017 Feb; 55(2): 182-96.
30. Cristea IM, Gaskell SJ, Whetton AD. Proteomics techniques and their application to hematology. *Blood* 2004 May 15; 103(10): 3624-34.
31. Altaeaf AF, Munoz J, Heck AJ. Next-generation proteomics: towards an integrative view of proteome dynamics. *Nat Rev Genet* 2013 Jan; 14(1): 35-48.
32. Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis* 1995 Jul; 16(7): 1090-4.
33. Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, et al. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. *Biotechnol Genet Eng Rev* 1996; 13: 19-50.
34. Chandramouli K, Qian PY. Proteomics: challenges, techniques and possibilities to overcome biological sample complexity. *Hum Genomics Proteomics* 2009 Dec 8; 2009: 239204.

35. Lam MP, Ping P, Murphy E. Proteomics Research in Cardiovascular Medicine and Biomarker Discovery. *J Am Coll Cardiol* 2016 Dec 27; 68(25): 2819-30.
36. Carty DM, Schiffer E, Delles C. Proteomics in hypertension. *J Hum Hypertens* 2013 Apr; 27(4): 211-6.
37. Delles C, Carrick E, Graham D, Nicklin SA. Utilizing proteomics to understand and define hypertension: where are we and where do we go? *Expert Rev Proteomics* 2018 Jul; 15(7): 581-92.
38. Aebersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics. *Nature* 2003 Mar 13; 422(6928): 198-207.
39. Cañas B, López-Ferrer D, Ramos-Fernández A, Camafeita E, Calvo E. Mass spectrometry technologies for proteomics. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2006 Feb; 4(4): 295-320.
40. Schmidt A, Forne I, Imhof A. Bioinformatic analysis of proteomics data. *BMC Syst Biol* 2014; 8 Suppl 2(Suppl 2): S3.
41. Arnett DK, Claas SA. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res* 2018 May 11; 122(10): 1409-19.
42. Matafora V, Zagato L, Ferrandi M, et al. Quantitative proteomics reveals novel therapeutic and diagnostic markers in hypertension. *BBA Clin* 2014 Oct 22; 2: 79-87.
43. Gajjala PR, Jankowski V, Heinze G, et al. Proteomic-Biostatistic Integrated Approach for Finding the Underlying Molecular Determinants of Hypertension in Human Plasma. *Hypertension* 2017 Aug; 70(2): 412-9.
44. Xu JW, Li YL, Zhang SJ, Yang WQ, Nie WT, Jiang HQ. Quantitative Serum Proteomic Analysis of Essential Hypertension Using iTRAQ Technique. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6761549.
45. Martin-Lorenzo M, Martinez PJ, Baldan-Martin M, et al. Urine Haptoglobin and Haptoglobin-Related Protein Predict Response to Spironolactone in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2019 Apr; 73(4): 794-802.
46. Buhimschi IA, Zhao G, Funai EF, et al. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Nov; 199(5): 551.e1-16.
47. Blumenstein M, McMaster MT, Black MA, et al. A proteomic approach identifies early pregnancy biomarkers for preeclampsia: novel linkages between a predisposition to preeclampsia and cardiovascular disease. *Proteomics* 2009 Jun; 9(11): 2929-45.
48. Carty DM, Siwy J, Brennand JE, et al. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2011 Mar; 57(3): 561-9.
49. Myers JE, Tuytten R, Thomas G, et al. Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Hypertension* 2013 Jun; 61(6): 1281-8.
50. Wang T, Zhou R, Gao L, et al. Elevation of urinary adipisin in preeclampsia: correlation with urine protein concentration and the potential use for a rapid diagnostic test. *Hypertension* 2014 Oct; 64(4): 846-51.
51. Ciampa E, Li Y, Dillon S, et al. Cerebrospinal Fluid Protein Changes in Preeclampsia. *Hypertension* 2018 Jul; 72(1): 219-26.
52. Ding W, Qiu B, Cram DS, et al. Isobaric tag for relative and absolute quantitation based quantitative proteomics reveals unique urinary protein profiles in patients with preeclampsia. *J Cell Mol Med* 2019 Aug; 23(8): 5822-6.
53. Araki Y, Nonaka D, Tajima A, et al. Quantitative peptidomic analysis by a newly developed one-step direct transfer technology without depletion of major blood proteins: its potential utility for monitoring of pathophysiological status in pregnancy-induced hypertension. *Proteomics* 2011 Jul; 11(13): 2727-37.
54. Guo HX, Zhu YB, Wu CP, Zhong M, Hu SW. Potential urine biomarkers for gestational hypertension and preeclampsia. *Mol Med Rep* 2019 Apr; 19(4): 2463-70.
55. Kuznetsova T, Mischak H, Mullen W, Staessen JA. Urinary proteome analysis in hypertensive patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Eur Heart J* 2012 Sep; 33(18): 2342-50.
56. Swierczynska MM, Betz MJ, Colombi M, et al. Proteomic Landscape of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension* 2019 Feb; 73(2): 469-80.
57. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* 2019 Mar 29; 124(7): 1094-112.

**Η. Σανίδας<sup>1</sup>**  
**Δ. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>**  
**Χ. Γράσσος<sup>2</sup>**  
**Μ. Βέλλιου<sup>1</sup>**  
**Α. Φώτσαλη<sup>1</sup>**

**Θ. Αναστασίου<sup>1</sup>**  
**Θ. Λύτρα<sup>1</sup>**  
**Ε. Μιχαλάκη<sup>1</sup>**  
**Ι. Μπαρμπετσάς<sup>1</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) χαρακτηρίζεται από βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα λόγω αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδογενών καρδιαγγειακών και εξωγενών παραγόντων. Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι όχι μόνο η μέση ΑΠ αλλά και η μεταβλητότητα αυτής ενδέχεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο όρος «ασταθής υπέρταση» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις αιφνίδιες αυξήσεις της ΑΠ και φαίνεται να έχει δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιαστούν πρόσφατα δεδομένα αναφορικά με τη μεταβλητότητα της ΑΠ και την ασταθή υπέρταση, καθώς και την προγνωστική αξία αυτών.

**Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, αρτηριακή πίεση, μεταβλητότητα, ασταθής υπέρταση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) δεν είναι μια σταθερή παράμετρος. Αντιθέτως, χαρακτηρίζεται από συνεχείς διακυμάνσεις τόσο εντός του 24ώρου (βραχυπρόθεσμα) όσο και μεταξύ πιο μεγάλων χρονικών διαστημάτων (μακροπρόθεσμα)<sup>1,2</sup>.

Ως «ασταθής υπέρταση» ορίζεται η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από αιφνίδιες αυξήσεις της ΑΠ στη μονάδα του χρόνου<sup>3</sup>. Ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1969, προκειμένου να περιγράψει τιμές ΑΠ  $\geq 140/90$ mmHg και θεωρήθηκε ότι αντιπροσώπευε το αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της πρωτοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε αυξημένη καρδιακή παροχή και ελαττωμένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις<sup>4</sup>. Έκτοτε, η έννοια της ασταθούς υπέρτασης δεν μελετήθηκε επαρκώς, ενώ εξακολουθεί έως και σήμερα να μην υφίσταται ένας

παγκοσμίως αποδεκτός ορισμός<sup>3</sup>.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τη σημασία των μετρήσεων της ΑΠ εκτός του ιατρείου, συμπεριλαμβανομένης της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ και της καταγραφής της ΑΠ στο σπίτι, για τη διάγνωση της ΑΥ και την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς αντανακλούν τις μεταβολές της ΑΠ με πιο ολοκληρωμένο και ακριβή τρόπο<sup>1,5-7</sup>.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιαστούν στοιχεία σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ και την ασταθή υπέρταση, καθώς και την ενδεχόμενη προγνωστική αξία τους.

## Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης

Ως μεταβλητότητα της ΑΠ ορίζονται οι βραχυπρόθεσμες (ανά καρδιακή συστολή, από λεπτό σε λεπτό,

<sup>1</sup>Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης - Hypertension Excellence Centre ESH Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» <sup>2</sup>Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης - Hypertension Excellence Centre ESH Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας, MD, PhD, FACC, FESC, ESH specialist Επεμβατικός Καρδιολόγος • Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, ΤΚ 11527, Αθήνα • Τηλ./Fax:+30 6977 535 135 • E-mail: easanidas@yahoo.gr



από ώρα σε ώρα, στη διάρκεια του 24ώρου) και μακροπρόθεσμες (από μέρα σε μέρα, από εβδομάδα σε εβδομάδα, από μήνα σε μήνα, από εποχή σε εποχή, από έτος σε έτος) διακυμάνσεις της ΑΠ. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία στη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερες είναι οι διακυμάνσεις της ΑΠ, τόσο δυσμενέστερες είναι και οι επιπτώσεις για την υγεία του ασθενούς (πίν. 1)<sup>8-22</sup>.

**Μεταβλητότητα της ΑΠ ανά καρδιακή συστολή (beat-to-beat).** Πρόκειται για μια μορφή εξαιρετικά βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ, που έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση βλάβης σε όργανα-στόχους και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>20</sup>. Έχει συσχετιστεί με την πρόωμη εκδήλωση επιπλοκών σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>23</sup>, ενώ ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

έχουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις της ΑΠ συγκριτικά με εκείνους που έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό<sup>24</sup>.

**Μεταβλητότητα της ΑΠ στο 24ωρο (Κιρκάδιος ρυθμός ΑΠ).** Ο κιρκάδιος ρυθμός της ΑΠ αρχικά περιγράφηκε από τον Millar-Craig, ο οποίος παρατήρησε ότι η ΑΠ ήταν υψηλότερη τις πρωινές ώρες πριν την αφύπνιση (πρωινή αιχμή – morning surge), ενώ ελαττωνόταν σταδιακά κατά τη διάρκεια της ημέρας λαμβάνοντας τη χαμηλότερη τιμή κατά τις 3 π.μ. (νυκτερινή πτώση – nocturnal dipping)<sup>25</sup>. Τα φυσιολογικά όρια της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ κυμαίνονται από 10% έως 20% (dippers), ενώ έχουν αναγνωρισθεί αρκετές παραλλαγές, όπως  $\geq 20\%$  πτώση της ΑΠ σε extreme-dippers, 0%-10% πτώση της ΑΠ σε non-dippers ή αντίθετα αύξηση της ΑΠ σε reverse-dippers<sup>7</sup>.

**Πίνακας 1.** Μελέτες που διερεύνησαν την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ

Μελέτη	Έτος	Ασθενείς	Μεταβλητότητα ΑΠ Ανά καρδιακή συστολή	Ευρήματα
Wei et al.	2014	256	↑	↑LVMI, ↑PWV
Xia et al.	2017	161	↑	↑Ελαστικότητα αγγείων
<b>Κιρκάδιος ρυθμός</b>				
Verdecchia et al.	1990	235	Non-dipping	↑LVMI
Verdecchia et al.	1993	81	Non-dipping	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Zweiker et al.	1994	116	Non-dipping	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Kario et al.	2001	575	Extreme-dipping Reverse-dipping	↑ΑΕΕ
Ohkubo et al.	2002	1.542	Non-dipping / reverse dipping	↑Αιμορραγικών ΑΕΕ
Hoshide et al.	2003	74	Non-dipping	↑Καρδιαγγειακής θνητότητας
Kario et al.	2003	519	↑ morning surge	↑LVMI
Metoki et al.	2006	1.430	Non-dipping / reverse dipping Extreme-dipping / ↑ morning surge	↑ΑΕΕ
Ben-Dov et al.	2007	3.957	Non-dipping	↑ΑΕΕ
Israel et al.	2011	2.627	↑ morning surge	↑Καρδιαγγειακής θνητότητας
Verdecchia et al.	2012	3.012	↑ morning surge	Μη επηρεασμένη καρδιαγγειακή θνητότητα
Amodeo et al.	2014	632	↑ morning surge	Μη επηρεασμένος καρδιαγγειακός κίνδυνος
Pierdomenico et al.	2014	1.191	↑ morning surge σε non-dippers	↑Θνητότητας
De la Sierra et al.	2014	99.884	Non-dipping	↑ΑΕΕ
Bombelli et al.	2014	2.051	↑ morning surge	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Sheppard et al.	2015	33.154	↑ morning surge	Μη επηρεασμένος καρδιαγγειακός κίνδυνος και θνητότητα
Oishi et al.	2017	1.674	↑	↑ΑΕΕ
Hoshide et al.	2018	4.231	↑	↑Ανοιας
<b>Από μέρα σε μέρα</b>				
<b>Από επίσκεψη σε επίσκεψη</b>				
Rothwell et al.	2010	NA	↑	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Yotoka et al.	2013	56	↑	↑Ανοιας
Yotoka et al.	2014	69	↑	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
McMullan et al.	2014	2.739	↑	Μη επηρεασμένος κίνδυνος νεφρικής βλάβης
Yano et al.	2015	48.587	↑	↑XNN
Chia et al.	2016	825	↑	↑XNN
Gosmanova et al.	2016	2.865.157	↑	↑XNN
Whittle et al.	2016	16.994	↑	↑Θνητότητας, ↑ΣΝ, ↑ΑΕΕ, ↑XNN
Yeh et al.	2017	789	↑	↑XNN
Chang et al.	2017	7.879	↑	↑XNN
Wang et al.	2017	NA	↑	Μη επηρεασμένος κίνδυνος ΑΕΕ και καρδιαγγειακά συμβαμάτα
				↑ΣΝ, ↑ΑΕΕ, ↑Θνητότητας

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, LVMI: left ventricular mass index – δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, PWV: pulse wave velocity – ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Η μελέτη Ohasama έδειξε ότι άτομα με νυχτερινή πτώση της ΑΠ <10% είχαν 1,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού εμφράκτου, εν αντιθέσει με τους extreme-dippers που εμφάνιζαν 2,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας<sup>8</sup>. Σε δύο υπομελέτες φάνηκε ότι για κάθε μείωση της ΑΠ κατά 5%, η καρδιαγγειακή θνητότητα αυξανόταν κατά περίπου 20%<sup>9,26</sup>.

Μια προοπτική μελέτη 575 ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών έδειξε μια συσχέτιση σχήματος J μεταξύ της νυχτερινής πτώσης της ΑΠ και του κινδύνου εκδήλωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ). Ειδικότερα, ο κίνδυνος ήταν 12% για τους extreme-dippers, 6% για τους dippers, 8% για τους non-dippers και 22% για τους reverse-dippers. Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου φάνηκε ότι η συχνότητα των πολλαπλών σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων ήταν 53% στους extreme-dippers, 29% στους dippers, 41% στους non-dippers και 49% στους reverse dippers. Επιπλέον, ο κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερος στους extreme-dippers (29% των ΑΕΕ ήταν αιμορραγικά)<sup>12</sup>.

Ωστόσο, και οι non-dippers φαίνεται να έχουν βλάβες σε όργανα-στόχους, όπως η υπερτροφία αριστερής κοιλίας, η διαστολική δυσλειτουργία, η πάχυνση του τοιχώματος και της διαμέτρου του αριστερού κόλπου, η μικροαλβουμινουρία, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία<sup>13,15,16</sup>. Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) ήταν μεγαλύτερος στους υπερτασικούς non-dippers σε σχέση με τους υπερτασικούς dippers (98,3 g/m<sup>2</sup> έναντι 83,5 g/m<sup>2</sup>, αντίστοιχα)<sup>27</sup>.

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της πρωινής αιχμής της ΑΠ και του κινδύνου ΑΕΕ και θνητότητας, τα στοιχεία δεν είναι πλήρως ξεκάθαρα. Σε αρκετές μελέτες βρέθηκε ότι κάθε αύξηση της πρωινής αιχμής της ΑΠ κατά 10 mmHg ισοδυναμούσε με μια αντίστοιχη αύξηση του κινδύνου ΑΕΕ κατά 22%, κυρίως μεταξύ 6 π.μ. και 12.00 μ.μ.<sup>10,11</sup> Μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ιταλία έδειξε, επίσης, ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ είναι αυξημένος στους dippers που εμφάνιζαν μια αύξηση της συστολικής ΑΠ ≥ 23 mmHg τις πρωινές ώρες<sup>19</sup>. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρωινής αιχμής της ΑΠ και της θνητότητας<sup>18,28</sup>, ενώ μια προοπτική μελέτη 3.012 υπερτασικών ασθενών που δεν λάμβαναν θεραπεία έδειξε ότι η αυξημένη πρωινή αιχμή της ΑΠ δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>29</sup>.

**Μεταβλητότητα της ΑΠ από μέρα σε μέρα (day-to-day).** Οι τιμές της ΑΠ παρουσιάζουν σημαντικές

διακυμάνσεις από μέρα σε μέρα. Στοιχεία δείχνουν ότι η μεγάλη μεταβλητότητα της ΑΠ αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), ΑΕΕ, αγγειακής άνοιας και νόσου Alzheimer<sup>21,30</sup>.

**Μεταβλητότητα της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη (visit-to-visit) στο ιατρείο.** Αυτή η μορφή της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ΣΝ και ΑΕΕ, καθώς και με αυξημένη θνησιμότητα<sup>22,31,32</sup>. Σύμφωνα με μια post hoc ανάλυση της μελέτης SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), η μεγάλη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η μαύρη φυλή, το κάπνισμα, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) και η ΣΝ αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της μεταβλητότητας της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη στο ιατρείο οδηγώντας σε καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>33</sup>.

Οι διακυμάνσεις της ΑΠ μεταξύ των ιατρικών επισκέψεων έχουν, επίσης, συσχετιστεί με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>34-37</sup>. Μεταξύ 3.000.000 ασθενών με φυσιολογικό eGFR (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΑΠ συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου<sup>38</sup>. Σύμφωνα με μια αναδρομική ανάλυση της μελέτης ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), οι ασθενείς με μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΑΠ είχαν πιο συχνά νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή να εμφάνιζαν μείωση του eGFR κατά 50%<sup>39</sup>. Παρ' όλα αυτά, μια αναδρομική μελέτη 69 ασθενών με ΧΝΝ διαβητικής αιτιολογίας δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της ΑΠ και της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας<sup>40</sup>.

**Ορθοστατική υπόταση.** Ένα διαφορετικό παράδειγμα μεταβλητότητας της ΑΠ που δεν σχετίζεται με αύξηση, αλλά με μείωση της ΑΠ, είναι η ορθοστατική υπόταση. Έχει αναγνωρισθεί ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας και εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής<sup>41-43</sup>. Αξίζει ακόμη να αναφερθεί ότι συναντάται πιο συχνά σε non-dippers και reverse-dippers<sup>44</sup>.

**Εκτίμηση της μεταβλητότητας της ΑΠ.** Για την εκτίμηση της μεταβλητότητας της ΑΠ συνηθέστερα προτιμώνται οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι. Μεταξύ αυτών, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ παρέχει πιο ακριβείς πληροφορίες για τις διακυμάνσεις της πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, ενώ οι μετρήσεις στο σπίτι ενδείκνυνται για την καταγραφή

των μεταβολών της πίεσης μεταξύ πιο μεγάλων χρονικών μεσοδιαστημάτων<sup>1</sup>.

Δεδομένου ότι οι μεταβολές της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου επηρεάζονται από τη νυχτερινή πτώση της ΑΠ, έχουν προταθεί κάποιες νέες μέθοδοι που εξαλείφουν την επίδραση του κινκάρδιου ρυθμού: (1) η «υπολογιστικά σταθμισμένη τυπική απόκλιση της ΑΠ» (computing weighted standard deviation of blood pressure), όπου η μέση τυπική απόκλιση της ΑΠ υπολογίζεται ξεχωριστά κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας, (2) η «μέση πραγματική μεταβλητότητα» (average real variability), που αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη εμπνευσμένο από την έννοια της μεταβλητότητας των μαθηματικών αναλύσεων και (3) η «υπολειπόμενη μεταβλητότητα της ΑΠ» (residual blood pressure variability), ήτοι οι εναπομένουσες διακυμάνσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου μετά την αφαίρεση των επιβραδυντικών συνιστωσών της ΑΠ μέσω φασματικής ανάλυσης<sup>1,45,46</sup>.

## ΑΣΤΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η έννοια της ασταθούς υπέρτασης διερευνήθηκε εκ νέου από τη μελέτη Framingham σχεδόν 20 χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή της. Συνολικά, 5.209 ασθενείς υποβλήθηκαν σε τρεις μετρήσεις της ΑΠ σε διάστημα μίας ώρας και παρακολούθηθηκαν για περίπου 20 έτη. Το σημαντικότερο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ δεν αποτελούσε ένα επαναλαμβανόμενο ατομικό χαρακτηριστικό. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν επηρεαζόταν από την τυπική απόκλιση της ΑΠ. Έτσι, προτάθηκε ότι ο μέσος όρος μιας σειράς τιμών της ΑΠ σε περισσότερες από μία ιατρικές

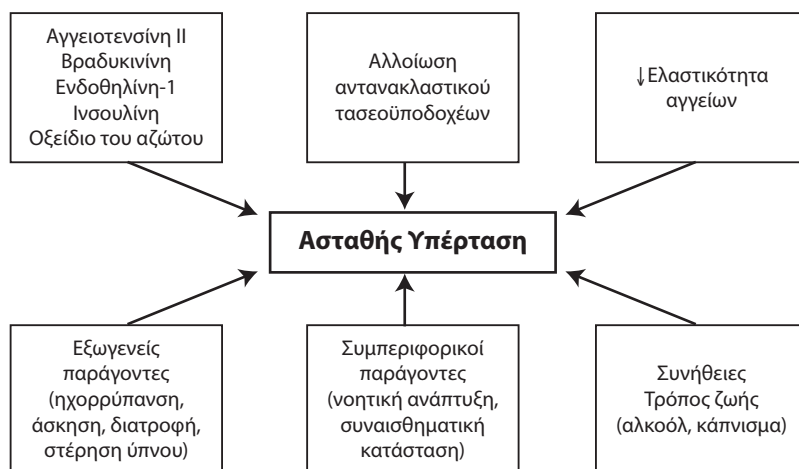
επισκέψεις θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>47</sup>.

Στις μέρες μας, ο όρος της ασταθούς υπέρτασης χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις διακυμάνσεις της ΑΠ, με πιθανότερη αιτία τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και ειδικότερα των αδρενεργικών υποδοχέων. Εντούτοις, δεν υπάρχουν ακριβείς τιμές ΑΠ για τη διάγνωση αυτής της κλινικής κατάστασης. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί ή παραπονούνται για κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών και εξάψεις. Ένα ιδιαίτερο ζήτημα προκύπτει σε περιπτώσεις σημαντικής αύξησης της ΑΠ πριν από ιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις, γεγονός που περιστασιακά οδηγεί στην αναβολή τους<sup>3</sup>.

Η επίπτωση της ασταθούς υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία. Έτσι, σε ασθενείς άνω των 60 ετών έχουν παρατηρηθεί συχνές, βραχυπρόθεσμες, συμπτωματικές, αυτόματες διακυμάνσεις της ΑΠ, που σχετίζονται με διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, άγχος και κατάθλιψη<sup>48</sup>. Επιπλέον, η ασταθής υπέρταση συναντάται πιο συχνά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πιθανόν λόγω απώλειας της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων, που επηρεάζει άμεσα τη δραστηριότητα του ΣΝΣ<sup>49</sup>.

## Παθοφυσιολογία

Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία σχετικά με τους ακριβείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ασταθούς υπέρτασης. Πιθανολογείται ότι είναι αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδογενών μηχανισμών, όπως η αλλοίωση του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων, καθώς και εξωγενών παραγόντων (εικ. 1).



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία της ασταθούς υπέρτασης.

Οι τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων, του αορτικού τόξου αλλά και των μεγάλων αγγείων του θώρακα μεταφέρουν πληροφορίες αναφορικά με την αγγειοδιαστολή στο στέλεχος του εγκεφάλου, μέσω γλωσσοφαρυγγικών και παρασυμπαθητικών νεύρων ρυθμίζοντας την ΑΠ. Οποιαδήποτε βλάβη σε αυτή την οδό οδηγεί σε αλλοίωση του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων και σε σημαντικές διακυμάνσεις της ΑΠ. Συγκεκριμένα, η διαταραγμένη προσαγωγή του ερεθίσματος από τους τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων προς τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας του εγκεφάλου σε συνδυασμό με τη διαταραγμένη απαγωγή του ερεθίσματος μέσω της παρασυμπαθητικής οδού προς την καρδιά και τα αγγεία ευθύνονται για τις μεγάλες αυξήσεις της ΑΠ<sup>50-52</sup>.

Σε ασθενείς με ασταθή υπέρταση έχουν ανιχνευθεί υψηλότερες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών (νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη) στον ορό και ομοβανιλλικού οξέος στα ούρα<sup>53</sup>. Τα επίπεδα της ρενίνης είναι επίσης αυξημένα. Η απελευθέρωση της ρενίνης διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση των α-αδρενεργικών υποδοχέων και η επακόλουθη παραγωγή αγγειοτενσίνης ενισχύει τη δράση του ΣΝΣ<sup>54</sup>. Άλλοι παράγοντες, όπως η βραδυκινίνη, η ενδοθελίνη-1, η ινσουλίνη και το οξειδίο του αζώτου, καθώς και η μειωμένη ελαστικότητα του τοιχώματος των αγγείων είναι, επίσης, πιθανό να πυροδοτήσουν αυξήσεις της ΑΠ<sup>1,55,56</sup>.

Από τους εξωγενείς παράγοντες, η ηχορρύπανση, η σωματική άσκηση, η στέρηση ύπνου, το διατροφικό άλας, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα συμβάλλουν στη μεταβλητότητα της ΑΠ. Εξίσου σημαντικοί είναι και οι συμπεριφορικοί παράγοντες, όπως η νοητική ανάπτυξη και η συναισθηματική κατάσταση<sup>57-59</sup>. Η μη αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ, οι συχνές αλλαγές στα αντιυπερτασικά φάρμακα και η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία έχουν, επίσης, ενοχοποιηθεί για τις διακυμάνσεις της ΑΠ μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο<sup>60,61</sup>.

### **Η προγνωστική αξία των διακυμάνσεων της ΑΠ**

Αρκετές μελέτες εξέτασαν τον προγνωστικό ρόλο των διακυμάνσεων της ΑΠ για το καρδιαγγειακό σύστημα. Δύο διαφορετικές αναλύσεις έδειξαν ότι στη συντριπτική πλειοψηφία των επεισοδίων μυοκαρδιακής ισχαιμίας χωρίς συμπτώματα (σιωπηλή ισχαιμία) σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ προηγήθηκε μια αύξηση της συστολικής ΑΠ. Η πρώτη έδειξε ότι η συστολική ΑΠ αυξήθηκε κατά 18% έξι λεπτά πριν από την εμφάνιση της κατάσπασης του διαστήματος

ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ η δεύτερη κατά 8,4%. Στα επόμενα πέντε λεπτά που ακολούθησαν, οι αυξήσεις της συστολικής ΑΠ ήταν πιο μεγάλες, ενώ επέστρεψαν στα πρότερα επίπεδα μετά την υποχώρηση της κατάσπασης του διαστήματος ST<sup>62,63</sup>.

Με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΥ, σακχαρώδους διαβήτη, ΑΕΕ, έκτακτων κοιλιακών συστολών και θνησιμότητας έχει συσχετιστεί και η παροδικά αυξημένη διαστολική ΑΠ. Μεταξύ ασθενών με διακυμάνσεις της διαστολικής ΑΠ, η θνησιμότητα φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες<sup>64-66</sup>.

### **Διαφορική διάγνωση ασθενών με μεταβλητότητα της ΑΠ ή ασταθή υπέρταση**

**Φαιοχρωμοκύττωμα.** Αποτελεί έναν σπάνιο νευρο-ενδοκρινή όγκο που εκκρίνει κατεχολαμίνες στην κυκλοφορία. Το 50% αυτών των ασθενών εκδηλώνει εμμένουσα ΑΥ, το 45% παροξυσμική υπέρταση με διαστήματα φυσιολογικής ΑΠ και μόλις το 5% είναι νορμοτασικοί<sup>67,68</sup>. Επεισόδια απότομης αύξησης της ΑΠ λόγω αιφνίδιας απελευθέρωσης κατεχολαμινών από τον όγκο ενδέχεται να πυροδοτηθούν από πολλούς παράγοντες, όπως η σωματική άσκηση, το κάπνισμα, το άγχος, τα τρόφιμα ή τα ροφήματα με υψηλές συγκεντρώσεις τυραμίνης (τυριά, μπίρες και κρασιά), τα φάρμακα (ισταμίνη, φαινοθειαζίνη ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) και οι χειρουργικές επεμβάσεις. Τα επεισόδια αυτά είναι, κατά κύριο λόγο, απρόβλεπτα και συμβαίνουν από αρκετές φορές ημερησίως έως μια φορά σε διάστημα αρκετών μηνών προσομοιάζοντας με την κατάσταση της ασταθούς υπέρτασης<sup>67</sup>.

**Ψευδοφαιοχρωμοκύττωμα.** Πρόκειται για μία ακόμη κατάσταση που μιμείται την ασταθή υπέρταση. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αιφνίδιες αυξήσεις της ΑΠ, ομοίως με το φαιοχρωμοκύττωμα, χωρίς όμως την παρουσία όγκου στα επινεφρίδια κατά τον απεικονιστικό έλεγχο και τις υψηλές συγκεντρώσεις της νορεπινεφρίνης. Η συχνότητα αυτών των επεισοδίων ποικίλλει, ενώ η διάρκειά τους κυμαίνεται από λίγα λεπτά έως μερικές ημέρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αναφέρεται ιστορικό ψυχολογικού τραύματος ή κακοποίησης<sup>69-71</sup>. Αναφορικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, το ψευδοφαιοχρωμοκύττωμα οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ<sup>72</sup>. Η ΑΠ είναι συνήθως φυσιολογική μεταξύ των επεισοδίων, ενώ η αντιυπερτασική αγωγή δεν προλαμβάνει τα επεισόδια<sup>69, 73</sup>.

**Υπέρταση λευκής μπλούζας.** Χαρακτηρίζεται

από αυξημένη ΑΠ εντός του ιατρείου, ενώ οι τιμές της ΑΠ εκτός του ιατρείου είναι φυσιολογικές. Αποτέλεσμα αυτού είναι οι ασταθείς τιμές της ΑΠ μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο. Η μέγιστη αύξηση της ΑΠ υφίσταται εντός των πρώτων τεσσάρων λεπτών από την άφιξη του ιατρού ή του νοσηλευτή και μπορεί να επιμείνει για 10-15 λεπτά. Οι ασθενείς είναι κυρίως ηλικιωμένοι, γυναίκες και μη καπνιστές. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ΑΥ και ΣΔ είναι σαφώς υψηλότερη συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ασθενείς<sup>6,74-76</sup>.

**Συγκκαλυμμένη υπέρταση.** Χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές ΑΠ εκτός του ιατρείου σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές εντός του ιατρείου. Η ΑΠ παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, ομοίως με την ασταθή υπέρταση, ενώ επανέρχεται εντός φυσιολογικών ορίων όταν μετράται στο ιατρείο. Η νεαρή ηλικία, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η αυξημένη σωματική άσκηση, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και οι συννοσηρότητες, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο ΣΔ, η ΧΝΝ και η αποφρακτική υπνική άπνοια, προδιαθέτουν στην εκδήλωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βλάβης σε όργανα-στόχους και καρδιαγγειακής νοσηρότητας που προσεγγίζει τον αντίστοιχο ενός υπερτασικού ασθενούς<sup>77-79</sup>.

**Ορθοστατική υπέρταση.** Πρόκειται για μια κατάσταση όπου αυξάνει η ΑΠ κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση. Δεν υπάρχει ένας ακριβής ορισμός. Ωστόσο, στοιχεία από μελέτες αναφέρουν μια αύξηση της συστολικής ΑΠ της τάξεως των 20 mmHg κατά τη μετάβαση στην όρθια θέση<sup>80,81</sup>. Η συμπαθητική δραστηριότητα είναι αυξημένη λόγω της δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους ή των κέντρων που βρίσκονται υψηλότερα και είναι υπεύθυνα για τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ)<sup>82,83</sup>. Η προγνωστική αξία αυτής της κατάστασης δεν είναι ξεκάθαρη<sup>84-87</sup>, ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία ότι η ΑΥ, ο ΣΔ τύπου II, η δυσλειτουργία του ΑΝΣ και τα σιωπηλά ΑΕΕ συναντώνται πιο συχνά σε ασθενείς με ορθοστατική υπέρταση σε σχέση με τους νορμοτασικούς<sup>81,88,89</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα ελάχιστα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία είναι προφανές ότι η ασταθής υπέρταση αποτελεί περισσότερο ένα φαινόμενο μεταβλητότητας της ΑΠ παρά μια καινούρια νόσο. Η κατάσταση αυτή

φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΑΕΕ. Συνεπώς, συνιστάται στενή παρακολούθηση, ενώ η προσπάθεια μείωσης της μεταβλητότητας της ΑΠ θα μπορούσε να θεωρηθεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με διαγνωσμένη ΑΥ.

## SUMMARY

E. Sanidas, D. Papadopoulos, C. Grassos, M. Velliou, A. Fotsali, T. Anastasiou, T. Lytra, E. Mihalaki, J. Barbetseas

### Labile hypertension

Arterial Hypertension 2022; 31: 51-59.

Blood pressure (BP) is a physiological parameter with short and long-term variability caused by complex interactions between intrinsic cardiovascular (CV) mechanisms and extrinsic environmental and behavioral factors. Available evidence suggests that not only mean BP values are important, but also BP variability (BPV) might contribute to CV events. Labile hypertension (HTN) is referred to sudden rises in BP and it seems to be linked with unfavorable outcomes. The aim of this article was to review and summarize recent evidence on BPV phenomenon unraveling the labile HTN concept along with the prognostic value of these conditions.

Key-words: hypertension, blood pressure variability, labile hypertension

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 143-55.
2. Floras JS. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. *Can J Cardiol* 2013; 29: 557-63.
3. Mann SJ. The clinical spectrum of labile hypertension: a management dilemma. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2009; 11: 491-7.
4. Eich RH, Cuddy RP, Smulyan H, Lyons RH. Hemodynamics in labile hypertension. A follow-up study. *Circulation* 1966; 34: 299-307.
5. Tsioufis C. Blood pressure variability and cardiovascular prognosis. Many expectations but limited data. *Hellenic J Cardiol* 2017; 58: 465-7.
6. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017; 71: 1269-324.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
8. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic signifi-

- cance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47: 149-54.
9. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.
  10. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401-6.
  11. Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, Martin U, Bayliss S, McManus RJ: Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. *Am J Hypertens* 2015; 28: 30-41.
  12. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852-7.
  13. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 2014; 27: 680-7.
  14. Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplak H, Klein W. "Non-dipping" related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca* 1994; 21: 86-9.
  15. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16: 434-8.
  16. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Non-Dipping Pattern and Subclinical Cardiac Damage in Untreated Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1392-402.
  17. Amodeo C, Guimaraes GG, Picotti JC, et al. Morning blood pressure surge is associated with death in hypertensive patients. *Blood Press Monit* 2014; 19: 199-202.
  18. Bombelli M, Fodri D, Toso E, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population. *Hypertension* 2014; 64: 943-50.
  19. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F. Morning blood pressure surge, dipping, and risk of ischemic stroke in elderly patients treated for hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27: 564-70.
  20. Wei FF, Li Y, Zhang L, et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension* 2014; 63: 790-6.
  21. Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation* 2017; 136: 516-25.
  22. 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.
  23. Xia Y, Liu X, Wu D, et al. Influence of beat-to-beat blood pressure variability on vascular elasticity in hypertensive population. *Sci Rep* 2017; 7: 8394.
  24. Olbers J, Gille A, Ljungman P, Rosenqvist M, Ostergren J, Witt N. High beat-to-beat blood pressure variability in atrial fibrillation compared to sinus rhythm. *Blood Press* 2018: 1-7.
  25. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-7.
  26. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1841-8.
  27. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
  28. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyjn M. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2011; 24: 796-801.
  29. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60: 34-42.
  30. Hoshida S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Hypertension* 2018; 71: 177-84.
  31. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4098.
  32. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
  33. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, et al. Group\* SR. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension* 2017; 70: 751-8.
  34. McMullan CJ, Lambers Heerspink HJ, Parving HH, Dwyer JP, Forman JP, de Zeeuw D. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 714-22.
  35. Yeh CH, Yu HC, Huang TY, et al. The risk of diabetic renal function impairment in the first decade after diagnosed of diabetes mellitus is correlated with high variability of visit-to-visit systolic and diastolic blood pressure: a case control study. *BMC Nephrol* 2017; 18: 99.
  36. Chia YC, Lim HM, Ching SM. Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Renal Function Decline in Patients With Hypertension Over 15 Years. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
  37. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshida S, Shimada K, Kario K. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2013; 36: 151-7.
  38. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1375-86.
  39. Whittle J, Lynch AI, Tanner RM, et al. Visit-to-Visit Vari-

- ability of BP and CKD Outcomes: Results from the ALLHAT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 471-80.
40. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Kario K, Kimura K. Visit-to-visit variability of blood pressure and renal function decline in patients with diabetic chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 362-6.
  41. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A: Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 848-60.
  42. Fedorowski A, Engstrom G, Hedblad B, Melander O: Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmo preventive project. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1209-15.
  43. Fedorowski A, Hedblad B, Engstrom G, Gustav Smith J, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmo Preventive Project. *J Intern Med* 2010; 268: 383-9.
  44. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A, et al. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens* 2012; 25: 159-64.
  45. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007; 25: 2058-66.
  46. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005; 23: 505-11.
  47. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Circulation* 1980; 61: 1183-7.
  48. Nedostup AV, Fedorova VI, Dmitriev KV. Labile hypertension in elderly: clinical features, autonomic regulation of circulation, approaches to treatment. *Klin Med (Mosk)* 2000; 78: 27-32.
  49. Migneco A, Ojetti V, Covino M, et al. Increased blood pressure variability in menopause. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 89-95.
  50. Ma RC, Yiu KH, Wong EH, et al. A man with labile blood pressure. *PLoS Med* 2007; 4: e111.
  51. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netterville JL, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1449-55.
  52. Heusser K, Tank J, Luft FC, Jordan J: Baroreflex failure. *Hypertension* 2005; 45: 834-9.
  53. Kuchel O, Cucho JL, Hamet P, et al. Labile (borderline) hypertension – new aspects of a common disorder. *Angiology* 1975; 26: 619-31.
  54. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113S-20S.
  55. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, et al. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: the early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study). *Atherosclerosis* 2011; 219: 194-9.
  56. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60: 512-7.
  57. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986; 8: 147-53.
  58. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 199-204.
  59. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H, et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 709-15.
  60. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability?: evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012; 59: 1091-3.
  61. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47: 155-61.
  62. Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation* 1990; 82: 1296-304.
  63. Rehman A, Zalos G, Andrews NP, et al. Blood pressure changes during transient myocardial ischemia: insights into mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1249-55.
  64. Wingfield D, Grodzicki T, Palmer AJ, Wells F, Bulpitt CJ, General Practice Hypertension Study G. Transiently elevated diastolic blood pressure is associated with a gender-dependent effect on cardiovascular risk. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 347-54.
  65. Peters R, Wells F, Bulpitt C, Beckett N. Impact of transiently elevated diastolic pressure on cause of death: 29-year follow-up from the General Practice Hypertension Study Group. *J Hypertens* 2013; 31: 71-6.
  66. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Adractas A, Mouloupoulos SD. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.
  67. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 295-311, vii.
  68. Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 658-63.
  69. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma): understanding the cause and treatment. *Arch Intern Med* 1999; 159: 670-4.
  70. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 12-8.
  71. Sharabi Y, Goldstein DS, Benth O, et al. Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. *J Hypertens* 2007; 25: 2286-95.
  72. Garcha AS, Cohen DL. Catecholamine excess: pseudopheochromocytoma and beyond. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22: 218-23.
  73. Le HM, Carbutti G, Ilisei D, Bouccin E, Vandemergel X. Pseudopheochromocytoma Associated with Domestic Assault. *Case Rep Cardiol* 2016; 2016: 6580215.
  74. Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 811-7.
  75. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1541-6.
  76. Cuspidi C, Sala C, Grassi G, Mancia G. White Coat Hypertension: to Treat or Not to Treat? *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 80.
  77. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hyperten-

- sion: understanding its complexity. *Eur Heart J* 2017; 38: 1112-8.
78. Siven SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2016; 34: 54-60.
79. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni PAMELA. Study). *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
80. Robertson D. Orthostatic hypertension: the last hemodynamic frontier. *Hypertension* 2011; 57: 158-9.
81. Chhabra L, Spodick DH. Orthostatic hypertension: recognizing an underappreciated clinical condition. *Indian Heart J* 2013; 65: 454-6.
82. Streeten DH, Auchincloss JH, Jr., Anderson GH, Jr., Richardson RL, Thomas FD, Miller JW: Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension* 1985; 7: 196-203.
83. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Richardson R, Thomas FD. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 326-35.
84. Bursztyn M, Jacobs JM, Hammerman-Rozenberg A, Stessman J. Prevalence of orthostatic hypertension in the very elderly and its relationship to all-cause mortality. *J Hypertens* 2016; 34: 2053-8.
85. Weiss A, Beloosesky Y, Grossman A, Shlesinger A, Koren-Morag N, Grossman E. The association between orthostatic hypertension and all-cause mortality in hospitalized elderly persons. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 239-43.
86. Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, Gautier S, Mourad JJ, Benetos A, Investigators Ps. Evidence for a Prognostic Role of Orthostatic Hypertension on Survival in a Very Old Institutionalized Population. *Hypertension* 2016; 67: 191-6.
87. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.V.A Study. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1248-56.
88. Eguchi K, Kario K, Hoshida S, et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2004; 27: 235-41.
89. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 1997; 28: 2169-73.





# Στρατηγική θεραπείας και ρύθμιση της υπέρτασης σε ασθενείς υπό αγωγή με βάση την ολμεσαρτάνη: μη παρεμβατική μελέτη “Family” στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Ελλάδα

Α. Κόλλιας<sup>1</sup>

Α. Μαστροκωστόπουλος<sup>2</sup>

Γ. Κατσιμαγκλής<sup>2</sup>

Γ.Σ. Στεργίου<sup>1</sup>

Εκ μέρους των Ερευνητών της Μελέτης FAMILY

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη FAMILY αποτελεί μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης (2017-2019) με σκοπό την καταγραφή των χαρακτηριστικών και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο (ΑΠΙ) σε υπερτασικούς ασθενείς υπό σταθερή θεραπεία βασισμένη στην ολμεσαρτάνη (2 επισκέψεις σε μεσοδιάστημα διμήνου). Η ανάλυση συμπεριέλαβε 4.883 υπερτασικούς [ηλικία  $66,5 \pm 11,2$  έτη, άνδρες 54%, διαβητικοί 26%, μέση ΑΠΙ (συστολική/διαστολική)  $137,6 \pm 16,0/82,4 \pm 9,8$  mmHg, 56%  $<140/90$  mmHg] που αξιολογήθηκαν από 491 ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν  $2,2 \pm 0,8$  αντιυπερτασικά φάρμακα (μονοθεραπεία ολμεσαρτάνης: 21%, 2 φάρμακα: 44%, 3: 30%,  $\geq 4$ : 5%). Σταθεροί συνδυασμοί χρησιμοποιούνταν στο 89% των θεραπευόμενων με συνδυασμούς (ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη 37%, ολμεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 28%, ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη 35%). 13% των ασθενών παρέλειπε τουλάχιστον μία δόση (λόγω πολύπλοκου θεραπευτικού σχήματος σε 75%). Σε διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση, η μικρότερη ηλικία (λόγος κινδύνου: 0,99; 95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,98-0,99), το ανδρικό φύλο (1,2; 1,04-1,31), η παχυσαρκία (1,33; 1,16-1,52), ο διαβήτης (1,28; 1,12-1,46) και η χρήση μικρότερου αριθμού αντιυπερτασικών φαρμάκων (0,9; 0,84-0,97) σχετίζονταν με μεγαλύτερο κίνδυνο αρρυθμιστής υπέρτασης. Σε ασθενείς με αρρυθμιστή ΑΠΙ, οι ιατροί πρόέβησαν σε: αύξηση δόσης (18%), προσθήκη φαρμάκου (17%), αντικατάσταση φαρμάκου (3%), απλούστευση θεραπείας με σταθερό συνδυασμό (7%), καμία μεταβολή (55%). Στη δεύτερη επίσκεψη η μέση τιμή ΑΠΙ ήταν  $128,5 \pm 9,4/78,3 \pm 7,7$  mmHg. Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων, κυρίως σταθεροί, χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Ωστόσο, η ρύθμιση της υπέρτασης δεν είναι ικανοποιητική, με την αδράνεια των ιατρών και τα πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα να αποτελούν κύρια εμπόδια. Για την αποτελεσματικότερη ρύθμιση της υπέρτασης απαιτείται επιθετικότερη και απλούστερη θεραπεία με ευρύτερη χρήση διπλών και τριπλών σταθερών συνδυασμών και φαρμάκων δεύτερης γραμμής.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, θεραπεία, ρύθμιση, συνδυασμοί, ολμεσαρτάνη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της επιδημιολογίας

της και της ισχυρής συσχέτισής της με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα<sup>1-5</sup>. Ωστόσο, παρά το τεκμηριωμένο όφελος της αντιυπερτασικής थे-

<sup>1</sup>Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα • <sup>2</sup>Α' Καρδιολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Καθηγητής Παθολογίας-Υπέρτασης, Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Λεωφόρος Μεσογείων 152, 11527, Αθήνα, Ελλάδα • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: gstergi@med.uoa.gr

ραπείας και της ρύθμισης της αρτηριακής υπέρτασης, τα ποσοστά ελέγχου παραμένουν χαμηλά παγκοσμίως, κυρίως λόγω της κλινικής αδράνειας των ιατρών και της κακής συνεργασιμότητας των ασθενών<sup>1-5</sup>. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού σε όλη την Ελλάδα (μελέτη EMENO, 4.699 ενήλικες) έδειξαν επιπολασμό της υπέρτασης περίπου 40% και ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μόνο στο 30% των υπερτασικών<sup>6</sup>. Με στόχο τη βελτίωση της ρύθμισης της υπέρτασης οι σύγχρονες Ευρωπαϊκές (2018) και Διεθνείς (2020) Κατευθυντήριες Οδηγίες συστήνουν μια απλή και επιθετική στρατηγική με βήματα θεραπείας, χρησιμοποιώντας ως βάση τους αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης<sup>2,3</sup>.

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο (ΑΠ) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, κυρίως επειδή οι μελέτες έκβασης που παρέχουν την τεκμηρίωση για τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τα ενδεδειγμένα όρια έναρξης θεραπείας και οι στόχοι βασίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε μετρήσεις ΑΠ<sup>1-5,7,8</sup>. Ωστόσο, έχει αναγνωριστεί ότι οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου παρέχουν ακριβέστερη αξιολόγηση της αρτηριακής υπέρτασης, κυρίως λόγω της αναγνώρισης των φαινοτύπων της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης, και κατέχουν πλέον κεντρικό ρόλο στις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>1-4</sup>. Παρά τους περιορισμούς των μετρήσεων ΑΠ και την αυξανόμενη χρήση των μετρήσεων εκτός ιατρείου, προς το παρόν αλλά και στο εγγύς μέλλον, είναι βέβαιο ότι σε πολλούς υπερτασικούς, ιδιαίτερα στην πρωτοβάθμια υγεία, η διάγνωση και η θεραπεία θα βασίζονται αποκλειστικά σε μετρήσεις ΑΠ<sup>7,8</sup>.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η καταγραφή της ρύθμισης της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς υπό σταθερή θεραπεία με βάση την ολμεσαρτάνη στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### Σχεδιασμός – Πληθυσμός

Η μελέτη FAMILY είναι μια μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης που διενεργήθηκε στην Ελλάδα την περίοδο 2017-2019 από ιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας (γενικοί ιατροί, παθολόγοι, καρδιολόγοι). Επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν άτομα ηλικίας  $\geq 18$  ετών με διάγνωση υπέρτασης υπό σταθερή ( $\geq 4$  εβδομάδες) φαρμακευτική θεραπεία με βάση τον

αποκλειστική υποδοχέων αγγειοτασίνης ολμεσαρτάνη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η εγκυμοσύνη, οποιαδήποτε οξεία ή χρόνια νόσος που κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού θα περιορίζε τη συμμετοχή του εξεταζόμενου, και άρνηση για συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη ή συμμετοχή σε άλλη μελέτη. Κάθε συμμετέχων ιατρός κλήθηκε να συγκεντρώσει δεδομένα τουλάχιστον 10 διαδοχικών επιλέξιμων ασθενών. Η αξιολόγηση έγινε σε 2 επισκέψεις στο ιατρείο σε μεσοδιάστημα 2 μηνών. Η πρώτη επίσκεψη περιελάμβανε τη λήψη ιστορικού, καταγραφή ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και μέτρηση της ΑΠ με βάση τη συνήθη κλινική πρακτική. Επιπλέον, καταγράφηκε η παράλειψη δόσεων αντιυπερτασικών φαρμάκων από ασθενείς καθώς και η πρόθεση των ιατρών για αλλαγές στη θεραπεία με καταγραφή των τυχόν τροποποιήσεων της φαρμακευτικής αγωγής. Η δεύτερη επίσκεψη περιελάμβανε τη μέτρηση ΑΠ.

Με βάση τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες υπέρτασης του 2013, επίπεδα ΑΠ (συστολική/διαστολική)  $< 140/90$  mmHg χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό ελεγχόμενης υπέρτασης<sup>1</sup>.

Η μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών και κάθε εξεταζόμενος υπέγραψε έγγραφη συγκατάθεση για την ένταξή του στη μελέτη.

### Στατιστική ανάλυση

Η δοκιμασία *Kolmogorov-Smirnov* χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της κανονικής κατανομής των εξεταζόμενων μεταβλητών. Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση ποιοτικών παραμέτρων. Εφαρμόστηκε διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση για την αναγνώριση μεταβλητών που σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα αρρυθμίας υπέρτασης. Εξετάστηκαν οι μεταβλητές ηλικία, φύλο, παχυσαρκία, διαβήτης τύπου 2, κάπνισμα, αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων, χρήση σταθερών συνδυασμών. Τιμή  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση λογισμικού IBM SPSS Statistics (Version 21.0. Armonk, NY IBM Corp).

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αρχικά αξιολογήθηκαν 4.930 υπερτασικοί ασθενείς εκ των οποίων 4.883 πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Τα δεδομένα της μελέτης συνέλεξαν 491

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)

Χαρακτηριστικά	Τιμή
Ηλικία (έτη)	66,5±11,2
Άνδρες (%)	2.645 (54)
Ύψος (cm)	169,2±8,8
Βάρος (kg)	80,2±13,2
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	28,0±3,9
Παχυσαρκία (%)	1.192 (24)
Κάπνισμα (%)	1.114 (23)
Διαβήτης τύπου 2 (%)	1.271 (26)
Δυσλιπιδαιμία (%)	2.859 (59)
Συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου (mmHg)	137,6±16,0/82,4±9,8
Καρδιακή συχνότητα (ανά λεπτό)	73,3±8,8
Διάγνωση υπέρτασης	546 (11,2)/2.706
το τελευταίο έτος/1-10 έτη/ >10 έτη/άγνωστη (%)	(55,4)/1.488 (30,5)/13 (2,9)

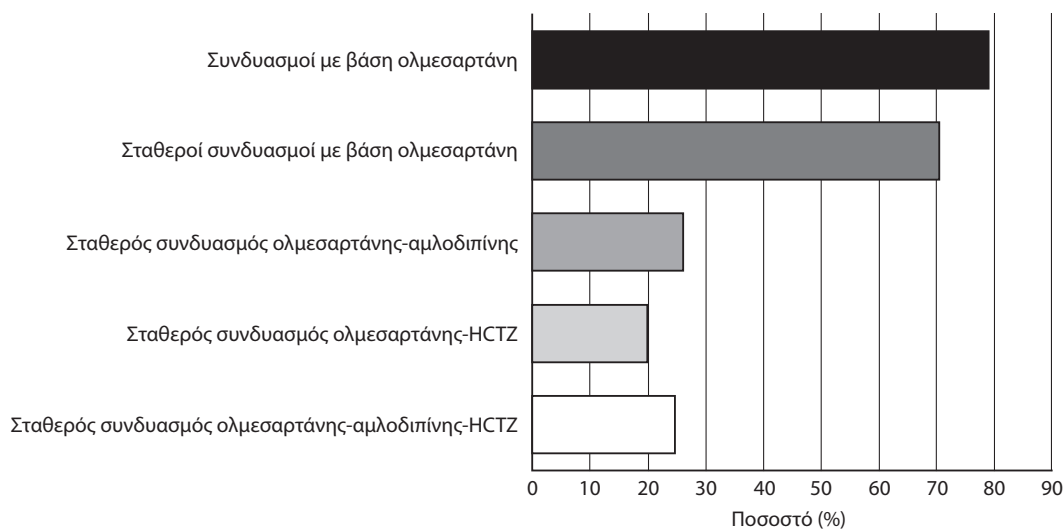
ιατροί (48% καρδιολόγοι, 39% παθολόγοι, 12% γενικοί ιατροί, 1% άλλη ειδικότητα).

Η μέση τιμή ΑΠΠ στην πρώτη επίσκεψη ήταν 137,6 ± 16,0/82,4 ± 9,8 mmHg (συστολική/διαστολική) και 56% είχαν ρυθμισμένη ΑΠΠ (<140/90 mmHg). Οι ασθενείς λάμβαναν κατά μέσο όρο 2,2 ± 0,8 αντιυπερτασικά φάρμακα (μονοθεραπεία με ολμεσαρτάνη: 21%, 2 φάρμακα: 44%, 3 φάρμακα: 30%, ≥4 φάρμακα: 5%). Σταθεροί συνδυασμοί χρησιμοποιούνταν στο 89% των ασθενών υπό θεραπεία με συνδυασμούς (ολμεσαρτάνη/αμιλοδιπίνη: 37%, ολμεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη: 28%, ολμεσαρτάνη/αμιλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη: 35%) (Γράφημα 1). Σταθεροί συνδυασμοί χορηγούνταν συ-

χνότερα από καρδιολόγους συγκριτικά με γενικούς ιατρούς και παθολόγους (77/75/72% αντίστοιχα, p<0,01). Ποσοστό 13% των ασθενών δήλωσε ότι παρέλειπε τουλάχιστον μία δόση φαρμάκων (λόγω πολύπλοκου θεραπευτικού σχήματος / πολυφαρμακίας σε 75%).

Η ρύθμιση της ΑΠΠ ήταν καλύτερη στους: (i) μη διαβητικούς συγκριτικά με διαβητικούς (58% έναντι 52% αντίστοιχα, p<0,01), παρά τη χρήση λιγότερων φαρμάκων (2,2 ± 0,8 έναντι 2,4 ± 0,8 φάρμακα αντίστοιχα, p<0,01), (ii) στους μη παχύσαρκους συγκριτικά με παχύσαρκους (58% έναντι 51%, p<0,01), παρά τη χρήση λιγότερων φαρμάκων (2,2 ± 0,8 έναντι 2,3 ± 0,9 φάρμακα, p<0,01), (iii) στους ασθενείς υπό σταθερούς συγκριτικά με ελεύθερους συνδυασμούς (58% έναντι 53%, p<0,01). Ασθενείς με διαβήτη και παχυσαρκία (n=454; 9%) είχαν υψηλότερα ποσοστά αρρύθμισης ΑΠΠ συγκριτικά με υπόλοιπο δείγμα (52% έναντι 43%, p<0,01). Επιπλέον, ο έλεγχος ήταν χειρότερος σε ασθενείς υπό μονοθεραπεία συγκριτικά με αυτούς υπό αγωγή με 2, 3 ή ≥4 φάρμακα (53/56/59/57% αντίστοιχα, p<0,05).

Διωνυμική λογιστική παλινδρομική έδειξε ότι η μικρότερη ηλικία (λόγος κινδύνου: 0,99; 95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,98-0,99), το ανδρικό φύλο (1,2; 1,04-1,31), η παχυσαρκία (1,33; 1,16-1,52), ο διαβήτης (1,28; 1,12-1,46) και η χρήση μικρότερου αριθμού αντιυπερτασικών φαρμάκων (0,9; 0,84-0,97) σχετίζονταν με τον κίνδυνο αρρύθμισης υπέρτασης, ενώ το κάπνισμα και η χρήση σταθερών συνδυασμών δεν σχετίζονταν σε σημαντικό βαθμό με τη ρύθμιση της ΑΠΠ.

**Γράφημα 1.** Ποσοστά χρήσης συνδυασμών με βάση την ολμεσαρτάνη.

Σε ασθενείς με αρρυθμιστή ΑΠ, οι ιατροί προέβησαν σε: αύξηση δόσης της θεραπείας (18%), προσθήκη νέου φαρμάκου (17%), αντικατάσταση φαρμάκου (3%), απλούστευση θεραπείας με σταθερό συνδυασμό (7%), καμία μεταβολή (55%) (Γράφημα 2).

Στη δεύτερη επίσκεψη στο ιατρείο η μέση τιμή ΑΠ ήταν  $128,5 \pm 9,4/78,3 \pm 7,7$  mmHg (συστολική/διαστολική) και 84% είχε ρυθμισμένη ΑΠ <140/90 mmHg, ενώ ο μέσος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν  $2,3 \pm 0,8$  αντιυπερτασικά φάρμακα (όλες οι συγκρίσεις έναντι της πρώτης επίσκεψης ήταν στατιστικά σημαντικές).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

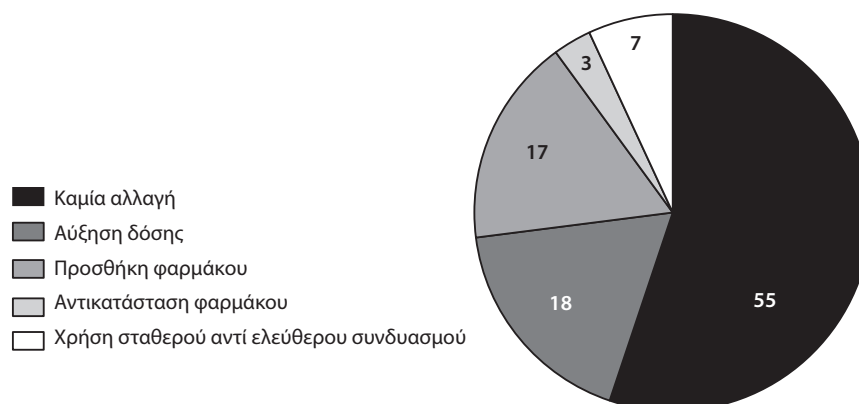
Κύρια ευρήματα της μελέτης FAMILY που διενεργήθηκε σε ένα μεγάλο δείγμα θεραπευόμενων υπερτασικών ασθενών στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας είναι τα εξής: (i) Η ΑΠ είναι αρρυθμιστή σε μεγάλο ποσοστό υπερτασικών ασθενών (44%), (ii) συνδυασμένη θεραπεία και σταθεροί συνδυασμοί φαρμάκων χρησιμοποιούνται ευρέως, (iii) χαρακτηριστικά ιατρών και ασθενών έχουν σημασία για τον έλεγχο της υπέρτασης, (iv) η κλινική αδράνεια των ιατρών και η κακή συνεργασιμότητα των ασθενών (κυρίως λόγω πολύπλοκου θεραπευτικού σχήματος) αποτελούν κύρια εμπόδια για τη ρύθμιση της υπέρτασης.

Οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες (2018) συνιστούν τις μετρήσεις ΑΠ ως κύρια μέθοδο για τη διάγνωση της υπέρτασης, την έναρξη θεραπείας και τον στόχο της, κυρίως λόγω της ευρείας διαθεσιμότητάς της στην κλινική πράξη και των ισχυρών δεδομένων από προοπτικές μελέτες έκβασης που βασίζονται σε τέτοιες μετρήσεις<sup>1-5</sup>. Στον συνιστώμενο αλγόριθμο θεραπευτικής στρατηγικής, οι αποκλειστές συστήματος ρενίνης-αγγει-

οτασίνης αποτελούν τη βάση της θεραπείας. Η ολμεσαρτάνη είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτασίνης με ισχυρή και παρατεταμένη διάρκεια δράσης και με ενδείξεις καρδιαγγειακής και νεφρικής προστατευτικής δράσης<sup>9</sup>. Επιπλέον, διατίθεται σε σταθερούς διπλούς συνδυασμούς με αμιλοδιπίνη ή υδροχλωροθειαζίδη, αλλά και σε τριπλό με αμιλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη.

Η μελέτη FAMILY στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας περιέλαβε περίπου 5.000 υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία με βάση την ολμεσαρτάνη και έδειξε ότι μόνο το 56% των ασθενών είχε ΑΠ εντός στόχου. Σημειώνεται ότι η μελέτη διεξήχθη το 2017-2019, οπότε οι ιατροί ακολουθούσαν τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2013 που ευνοούσαν συντηρητικότερο στόχο ΑΠ σε σύγκριση με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες 2018<sup>1,2</sup>. Ο αυστηρότερος στόχος ΑΠ για τη θεραπεία της υπέρτασης και η συνιστώμενη έναρξη συνδυαστικής θεραπείας στις οδηγίες του 2018 βασίζονται στην αυξανόμενη τεκμηρίωση για το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας και τον αυστηρότερο έλεγχο σε συνδυασμό με τα μη ικανοποιητικά ποσοστά ρύθμισης παγκοσμίως<sup>2</sup>. Είναι ενδιαφέρον το εύρημα της μελέτης ότι η συνδυασμένη θεραπεία και ιδιαίτερα οι σταθεροί συνδυασμοί χρησιμοποιήθηκαν ευρύτατα. Επιπλέον, υπήρχε μια τάση για συχνότερη χρήση του συνδυασμού ολμεσαρτάνη/αμιλοδιπίνη συγκριτικά με ολμεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη. Τα ευρήματα της μελέτης ACCOMPLISH μάλλον επηρέασαν τη συμπεριφορά των γιατρών στην επιλογή των συνδυασμών αυτών<sup>10</sup>. Ενδιαφέρον είναι επίσης το ότι οι καρδιολόγοι χρησιμοποιούσαν σταθερούς συνδυασμούς συχνότερα από τους γενικούς ιατρούς ή παθολόγους.

Ασθενείς με διαβήτη και/ή παχυσαρκία είχαν



Γράφημα 2. Θεραπευτικές αποφάσεις ιατρών στους ασθενείς με αρρυθμιστή υπέρταση.

χαμηλότερα ποσοστά ρύθμισης ΑΠΠ, ακόμη και μετά από προσαρμογή για διάφορες μεταβλητές. Το εύρημα αυτό είναι ανησυχητικό καθώς η συνύπαρξη αυτών των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>11</sup>. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με την τρέχουσα βιβλιογραφία και υπογραμμίζουν την ανάγκη για αυξημένη ευαισθητοποίηση όσον αφορά την άμεση και επιθετική θεραπεία αυτών των ασθενών υψηλού κινδύνου<sup>12,13</sup>.

Όσον αφορά τη συνεργασιμότητα των ασθενών με τη θεραπεία, σχεδόν ένας στους δέκα ασθενείς δήλωσε ότι παρέλειπε τουλάχιστον μία δόση των αντιυπερτασικών φαρμάκων του, με συχνότερη αναφερόμενη αιτία την πολυπλοκότητα της θεραπείας. Επιπλέον, παρά την αρρυθμιστή ΑΠΠ, πάνω από τους μισούς ιατρούς δεν προτίθενται να εντατικοποιήσουν τη θεραπεία. Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι σε κάποιες περιπτώσεις οι ιατροί βασίζονται σε μετρήσεις πίεσης εκτός ιατρείου για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (π.χ. υπέρταση λευκής μπλούζας). Ωστόσο, το υψηλό ποσοστό μη εντατικοποίησης της θεραπείας που καταγράφηκε αντανακλά σίγουρα ένα σημαντικό επίπεδο «θεραπευτικής αδράνειας» των ιατρών.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων, κυρίως σταθεροί, χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Ωστόσο, η ρύθμιση της υπέρτασης συχνά δεν είναι ικανοποιητική με την αδράνεια των ιατρών και τα πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα να αποτελούν κύρια εμπόδια. Για την αποτελεσματικότερη ρύθμιση της υπέρτασης χρειάζεται επιθετικότερη και απλούστερη θεραπεία και ευρύτερη χρήση διπλών και τριπλών σταθερών συνδυασμών και φαρμάκων δεύτερης γραμμής.

## SUMMARY

A. Kollias, G. Katsimaglis, A. Mastrokostopoulos, G. Stergiou

**Therapeutic approach for hypertension management and control in patients receiving olmesartan-based treatment: The "Family" non-interventional study in primary care in Greece.**

*Arterial Hypertension 2022; 31: 60-65.*

The Family study is an observational, non-interventional study aiming to evaluate the characteristics, office blood pressure (OBP) levels and usual treatment strategies of hypertensive patients receiving olmesartan-based therapy (2 office visits within 2 months).

Analysis included 4,883 hypertensives [age  $66.5 \pm 11.2$  years, men 54%, diabetics 26%, OBP (systolic/diastolic):  $137.6 \pm 16.0/82.4 \pm 9.8$  mmHg, 56%  $<140/90$  mmHg] who were assessed by 491 primary care doctors. Participants were receiving  $2.2 \pm 0.8$  antihypertensive drugs (olmesartan monotherapy: 21%, 2 drugs: 44%, 3: 30%,  $\geq 4$ : 5%). Of patients on olmesartan combinations, 89% used fixed-dose pills (37% olmesartan-amlodipine; 28% olmesartan-hydrochlorothiazide; 35% olmesartan-amlodipine-hydrochlorothiazide). 13% of patients reported missing at least one dose, with most common reported cause the complexity of treatment regimen (75%). In binary logistic regression, age (odds ratio: 0.99; 95% confidence intervals: 0.98-0.99), male gender (1.2; 1.04-1.31), obesity (1.33; 1.16-1.52), diabetes (1.28; 1.12-1.46), and number of antihypertensive drugs (0.9; 0.84-0.97) were associated with uncontrolled hypertension. In cases with uncontrolled OBP, the following actions were decided: dose increase 18%; prescription of additional drug 17%; drug substitution 3%; treatment simplification using fixed-dose combination 7%; no change 55%. OBP in the second visit was  $128.5 \pm 9.4/78.3 \pm 7.7$  mmHg.

In conclusion, these data showed that combination therapy and particularly fixed-dose combinations are widely prescribed in primary care. However, uncontrolled OBP is common, with physicians' inertia and complexity of regimen being major barriers in achieving optimal OBP control. Intensification and simplification of treatment, with wider use of double and triple fixed-dose combinations and second-line drugs, are necessary to improve the control of hypertension in primary care.

Key-words: hypertension, treatment, hypertension control, drug combinations, olmesartan

## BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. List of authors/ Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 2284-309.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-57.
4. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39: 1293-302.

5. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-95.
6. Stergiou GS, Menti A, Kalpourtzi N, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Greece: EMENO national epidemiological study. *J Hypertens* 2021; 39: 1034-39.
7. Stergiou G, Kollias A, Parati G, O'Brien E. Office blood pressure measurement: The weak cornerstone of hypertension diagnosis. *Hypertension* 2018; 71: 813-5.
8. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A. Office blood pressure measurement types: Different methodology-Different clinical conclusions. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2018; 20: 1683-5.
9. Omboni S, Volpe M. Management of arterial hypertension with angiotensin receptor blockers: Current evidence and the role of olmesartan. *Cardiovasc Ther* 2018; 36: e12471.
10. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
11. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-8.
12. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 3.
13. Kollias A, Bliziotis IA, Xilomenos A, Tolis A. Failure to control risk factors among patients with type 2 diabetes; experience from a Greek cohort. *Prim Care Diabetes* 2009; 3: 249-52.



## \* Επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην περιπατητική ή στατική αρτηριακή σκληρία: Μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών

Δ. Πατουλιάς<sup>1</sup>

Μ. Μαυρίδου<sup>1</sup>

Κ. Ιμπριάδος<sup>1</sup>

Κ. Κουτσμπασόπουλος<sup>1</sup>

Α. Κατσιμάργου<sup>1</sup>

Κ. Σταυρόπουλος<sup>1</sup>

Φ. Σίσκος<sup>1</sup>

Α. Φώλα<sup>1</sup>

Κ. Χρήστου<sup>1</sup>

Ν. Χατζηπαπά<sup>1</sup>

Α. Μπούλημπου<sup>2</sup>

Ε. Τζίτζη<sup>1</sup>

Μ. Τουμπουρλέκα<sup>2</sup>

Ε. Λιάζου<sup>1</sup>

Χ. Παπαδόπουλος<sup>2</sup>

Μ. Δούμας<sup>1</sup>

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) συνιστά μία σύγχρονη πανδημία, δεδομένου ότι αφορά στο 9,3% του παγκόσμιου πληθυσμού. Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας μεταξύ των ασθενών με ΣΔ2, με τη στεφανιαία νόσο να ευθύνεται για το 1/3 του συνόλου των θανάτων.

Μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) ανεδείχθησαν κατά την τελευταία δεκαετία, παρέχοντας σημαντικά και εντυπωσιακά καρδιαγγειακά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ2, όπως τεκμηριώνεται από τα αποτελέσματα μελετών «ορόσημο» στο εν λόγω ερευνητικό πεδίο. Αξίζει να σημειωθεί πως η κατηγορία αυτή έχει προσφέρει σημαντικά οφέλη και σε ασθενείς με συννοσηρότητες, όπως χρόνια νεφρική νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, ανεξαρτήτως του υποβάθρου ΣΔ2, αναδεικνύοντας τις πλειοτροπικές δράσεις των SGLT-2 αναστολέων. Παρά το γεγονός πως τα καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη της κα-

τηγορίας αυτής είναι ευρέως αποδεκτά, τροποποιώντας μάλιστα σύγχρονους θεραπευτικούς αλγόριθμους και κατευθυντήριες οδηγίες, οι μηχανισμοί δράσης των SGLT-2 αναστολέων δεν έχουν εξαρθρωθεί.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί πλέον έναν εδραιωμένο διαγνωστικό και προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο ή παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, ενώ αποτελεί έμμεσο δείκτη βλάβης οργάνων-στόχων. Η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ) αντικατοπτρίζει το “gold standard” στην εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με τρόπο μη επεμβατικό.

Ο σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών είναι η ανάδειξη της επίδρασης των SGLT-2 αναστολέων στην ΤΜΣΚ.

### ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση τις οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

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

<sup>1</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης •

<sup>2</sup>Γ' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Δημήτριος Πατουλιάς, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης • Κωνσταντινουπόλεως 49, Τ.Κ. 54 642, Ελλάδα • Τηλ.: 6946900777 • E-mail: dipatoulia@gmail.com; patoulia@auth.gr

Πραγματοποιήσαμε μία εκτενή βιβλιογραφική αναζήτηση σε 2 βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (PubMed και Cochrane Library), καθώς και στη γκριζα βιβλιογραφία, εφαρμόζοντας την κάτωθι στρατηγική αναζήτησης: (SGLT-2 inhibitor) OR (dapagliflozin) OR (empagliflozin) OR (canagliflozin) OR (sotagliflozin) OR (ertugliflozin) OR (ipragliflozin) OR (tofogliflozin) OR (luseogliflozin) OR (bexagliflozin) OR (licogliflozin) OR (remogliflozin) AND (arterial stiffness) OR (aortic stiffness) OR (pulse wave velocity) OR (PWV).

Αναζητήσαμε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, παράλληλων ομάδων, οι οποίες στρατολόγησαν ενήλικες ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε σε SGLT-2 αναστολέα είτε σε εικονικό ή ενεργό φάρμακο, αξιολογώντας την επίδραση των ανωτέρω κατηγοριών στην ΤΜΣΚ υπό στατικές συνθήκες ιατρείου ή περιπατητικές συνθήκες 24ωρης καταγραφής.

Θέσαμε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τη μεταβολή στην ΤΜΣΚ με SGLT-2 αναστολέα έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου, ενώ θέσαμε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο τη μεταβολή στην ΤΜΣΚ με τον συνδυασμό SGLT-2 αναστολέα με ινκρετινο-μιμητικό φάρμακο.

Υπολογίσαμε μέση διαφορά (σταθερά απόκλιση), με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Πραγματο-

ποιήσαμε υπολογισμό ετερογένειας με τη μέθοδο  $I^2$ . Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα RevMan 5.3.

Έγινε επίσης αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος στις επιμέρους επιλέξιμες μελέτες με τη χρήση του Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0), καθώς και αξιολόγηση της τεκμηρίωσης του αποτελέσματος με τη χρήση του GRADE framework.

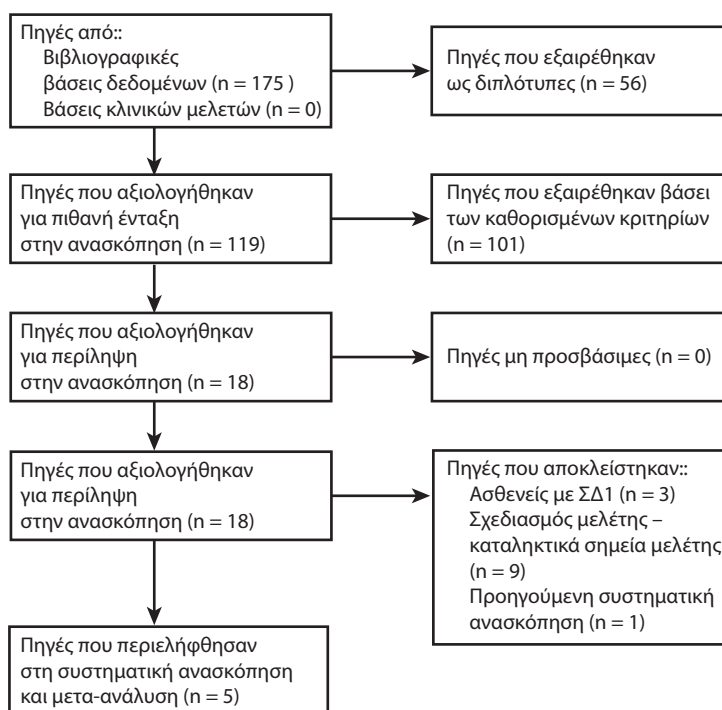
**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Η βιβλιογραφική μας αναζήτηση απέφερε 68 αποτελέσματα από τη βάση PubMed και 107 αποτελέσματα από τη βάση Cochrane Library, ενώ δεν απέφερε επιπρόσθετα αποτελέσματα η αναζήτηση σε πηγές βιβλιογραφίας (διάγραμμα ροής, εικ. 1).

Τελικά, 4 μελέτες εισήχθησαν στην ανάλυση για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και 2 μελέτες στην ανάλυση για το δευτερογενές καταληκτικό σημείο.<sup>1-5</sup>

Τα βασικά χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Όλες οι μελέτες συνέκριναν τη νταπαγλιφλοζίνη έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου. Συνολικά, η χορήγηση SGLT-2 αναστολέα επέφερε σημαντική ελάττωση της ΤΜΣΚ κατά 0,25 m/s έναντι του εικονικού ή ενεργού φαρμάκου (μέση διαφορά = -0,25 m/s, 95% CI; -0,49 έως -0,01,  $I^2 = 24%$ ,  $p = 0,04$ ),



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής.



**Πίνακας 1.** Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στις σχετικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

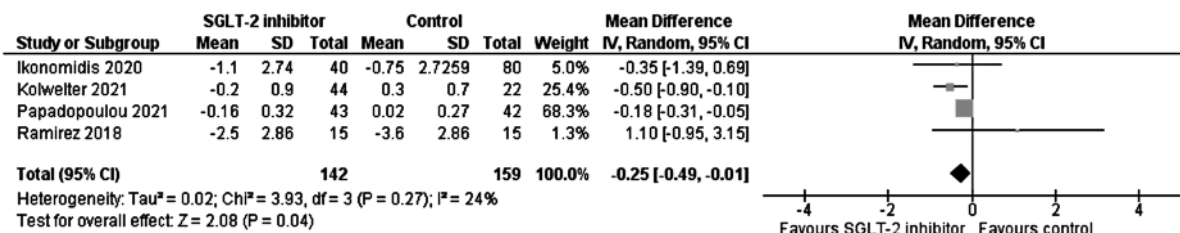
Αριθμός συμμετεχόντων (n)	Ikonomidis (2020) 160	Kolwelter (2021) 74	Papadopoulou (2021) 85	Ramirez (2020) 30
Διάρκεια θεραπείας (μήνες)	12	3	3	6
SGLT-2 αναστολέας	Εμπαγλιφλοζίνη	Εμπαγλιφλοζίνη	Νταπαγλιφλοζίνη	Καναγλιφλοζίνη
Συγκρινόμενη παρέμβαση	Ινσουλίνη, λιραγλουτίδη	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Περινδοπρίλη
Ηλικία (έτη)	58 ± 10	66 ± 9	Νταπαγλιφλοζίνη: 61,74 ± 6,73 Εικονικό φάρμακο: 60,64 ± 9,35	Καναγλιφλοζίνη: 63 ± 8 Περινδοπρίλη: 59 ± 4
Άνδρες/γυναίκες	115/45	63/11	44/41	16/14
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 3	Δεν αναφέρεται	Νταπαγλιφλοζίνη: 31,33 ± 4,50 Εικονικό φάρμακο: 31,83 ± 7,08	Δεν αναφέρεται
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)	8,1 ± 1,1	Δεν αναφέρεται	Νταπαγλιφλοζίνη: 7,75 ± 0,57 Εικονικό φάρμακο: 7,75 ± 0,42	Καναγλιφλοζίνη: 8,1 ± 0,5 Περινδοπρίλη: 7,9 ± 0,6
ΣΔ2 (%)	160 (100%)	17 (23%)	85 (100%)	30 (100%)
Αρτηριακή υπέρταση (%)	97 (61%)	Δεν αναφέρεται	56 (66%)	30 (100%)
Δυσλιπιδαιμία (%)	160 (100%)	Δεν αναφέρεται	62 (73%)	Δεν αναφέρεται
Καρδιακή ανεπάρκεια (%)	Δεν αναφέρεται	74 (100%)	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Στεφανιαία νόσος (%)	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	12 (14%)	Δεν αναφέρεται
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Ανάλυση ΤΜΣΚ	Complior (Alam Medical, Vincennes, France)	SphygmoCor XCEL System (AtCor Medical, Sydney, Australia)	Mobil-O-Graph PWA device (IEM, Stolberg, Germany),	Arteriometer Model V100 (Oxitech, Buenos Aires, Argentina)

όπως φαίνεται στην Εικόνα 2. Αναφορικά με την επίδραση του συνδυασμού SGLT-2 αναστολέα με ινκρετινο-μιμητικό φάρμακο έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου στην ΤΜΣΚ, δεν ανεδείχθη σημαντική επίδραση (μέση διαφορά = -0,27 m/s, 95% CI: -0,62 έως 0,09, I<sup>2</sup> = 5%, p = 0,14), όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.

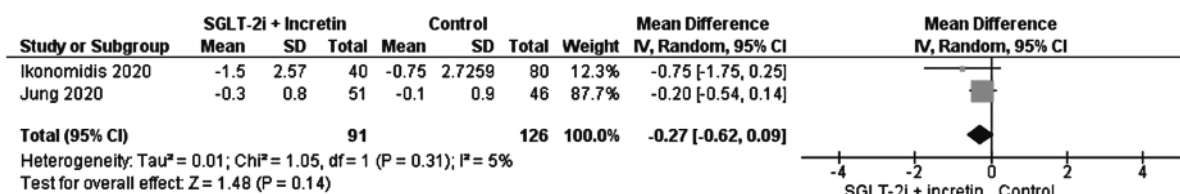
Συνολικά, ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος στις επιμέρους μελέτες κρίθηκε ως χαμηλός. Η τεκμηρίωση αξιολογήθηκε ως χαμηλής βεβαιότητας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι η παρούσα βιβλιογραφία είναι σχετικά περιορισμένη, φαίνεται ότι οι SGLT-2 αναστολείς ασκούν ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή σκληρία, επιφέροντας σημαντική ελάττωση στην ΤΜΣΚ. Πιθανόν η βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας να αποτελεί επιπρόσθετο μηχανισμό που ενέχεται στην καρδιο-προστασία με τους SGLT-2 αναστολείς.



Εικόνα 2. Επίδραση SGLT-2 αναστολέα έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου στην ΤΜΣΚ.



Εικόνα 3. Επίδραση SGLT-2 αναστολέα σε συνδυασμό με ινκρετινο-μιμητικό φάρμακο έναντι εικονικού ή ενεργού φαρμάκου στην ΤΜΣΚ.


### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kolwelter J, Bosch A, Jung S, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2021 Sep 20. doi: 10.1002/ehf2.13622. Epub ahead of print.
2. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens* 2021; 39: 749-58.
3. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glu- cose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015716.
4. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens* 2019; 37: 636-42.
5. Jung S, Bosch A, Kannenkeril D, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin improves blood pressure and vascular function in type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6: 364-71.

**Ε. Μιχαηλίδης<sup>1</sup>****Ι. Ζαρίφης<sup>2</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Νεαρή γυναίκα 19 ετών προσήλθε στο ιατρείο εξαιτίας αυξημένων τιμών αρτηριακής πίεσης 160/100. Κλινικά ευρήματα-ιστορικό: παχυσαρκία, κάπνισμα, συχνή κατανάλωση αλκοόλ. Κλινική πορεία: Υπερηχοκαρδιογράφημα και ηλεκτροκαρδιογράφημα χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις κατ'οίκον με τιμές περί της προαναφερθείσας αρτηριακής πίεσης. Η ασθενής κλήθηκε να εφαρμόσει υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και να επαναλάβει τις μετρήσεις. Έναν μήνα μετά η ασθενής επανήλθε με τιμές σχεδόν σταθερές με τις προηγούμενες εξαιτίας συμπτωμάτων. Έναρξη αγωγής με αμλοδιπίνη και έναρξη ελέγχου πιθανής δευτεροπαθούς υπέρτασης. Στάλθηκε ορμονολογικός έλεγχος ο οποίος ανέδειξε υψηλή τιμή ρενίνης σε ύπτια θέση με φυσιολογικές τις υπόλοιπες τιμές ορμονών. Επανάληψη του ορμονολογικού ελέγχου σε συνεννόηση με το μικροβιολογικό εργαστήριο, με αιμοδιψία και σε όρθια θέση με τη ρενίνη να βγαίνει και πάλι υψηλή. Η ασθενής κλήθηκε να πραγματοποιήσει MRA νεφρικών αρτηριών. Στον άνω πόλο του νεφρού αριστερά, παρατηρήθηκε επικουρική νεφρική αρτηρία με τα τυπικά χαρακτηριστικά της ινομυωματώδους δυσπλασίας. Συμπέρασμα: Στην κλινική πράξη και σε πρωτοβάθμιο επίπεδο περίθαλψης η ινομυωματώδης δυσπλασία (επικουρικής) νεφρικής αρτηρίας ως αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης, είναι μια σπάνια κλινική οντότητα την οποία αναζητούμε σε συγκεκριμένα προφίλ ασθενών.

 **Λέξεις-κλειδιά:** δευτεροπαθής υπέρταση, ρενίνη, ινομυωματώδης δυσπλασία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γυναίκα 19 ετών προσήλθε στο καρδιολογικό ιατρείο αναφέροντας αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) έως 160/100 mmHg από δεκαήμερου. Όλες οι μετρήσεις είχαν πραγματοποιηθεί στον εργασιακό της χώρο, εξαιτίας πρωινής έντονης κεφαλαλγίας με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο καρπού. Η ασθενής δεν ανέφερε πρότερη του επεισοδίου κεφαλαλγία, ενώ επεσήμανε ότι δεν είχε υποβληθεί ξανά σε μέτρηση της ΑΠ στο παρελθόν.

Από το κοινωνικό της ιστορικό η ασθενής ανέφερε συχνή κατανάλωση αλκοόλ και καπνού (2 pack years) ενώ είχε υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI 37). Ανέφερε επίσης καθημερινή χρήση ρινικών αποσυμφορητικών σκευασμάτων, από μηνός και με πολλαπλές ημερησίες λήψεις, ενώ αυτά δεν είχαν χορηγηθεί από ιατρό.

## ΠΟΡΕΙΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Κατά την κλινική εξέταση υπεβλήθη σε ηλεκτροκαρδιογράφημα που ήταν φυσιολογικό, ενώ στο υπερηχοκαρδιογράφημα φάνηκε μια οριακή αύξηση των διαστάσεων του αριστερού κόλπου, φυσιολογικό πάχος στα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας και χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Ο βιοχημικός έλεγχος και η γενική εξέταση ούρων ήταν φυσιολογικά. Από το οικογενειακό ιστορικό, σημειώνουμε πως και οι δύο γονείς δεν είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης.

Στην ασθενή συνεστήθη η πραγματοποίηση μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης, δις ημερησίως, κατ'οίκον, για μια εβδομάδα (σύμφωνα με τις οδηγίες της ESH), ενώ προτάθηκε η ταυτόχρονη απόσυρση όλων των προαναφερθέντων παραγόντων που ενδεχομένως προκαλούσαν αύξηση της πίεσης (κά-

<sup>1</sup>Ιδιωτικό Καρδιολογικό Ιατρείο, Ξάνθη • <sup>2</sup>Συντ. Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

✉ **Αλληλογραφία:** Μιχαηλίδης Ευστάθιος, Καρδιολόγος • Τηλ.: 2541066133 • E-mail: efstamichal@gmail.com

πνισμα, αλκοόλ). Ακόμα της δόθηκε οδηγία να τηρήσει δίαιτα πτωχή σε νάτριο καθώς και η προτροπή να διακόψει τα ρινικά αποσυμφορητικά σκευάσματα. Μία εβδομάδα μετά, η ασθενής επανήλθε με μέσο όρο μετρήσεων 155/95 mmHg από τις κατ' οίκον μετρήσεις.

Κατά την ανασκόπηση των δεδομένων ανέκυψαν ερωτήματα, σχετικά με την έναρξη της αρτηριακής υπέρτασης καθώς και τη σύσταση έναρξης ή όχι, ελέγχου σύμφωνα με τον διαγνωστικό αλγόριθμο της δευτεροπαθούς υπέρτασης δεδομένου του νεαρού της ηλικίας της ασθενούς μας. Συνεστήθη τελικά η επανάληψη των μετρήσεων της ΑΠ σε έναν μήνα. Η απόφασή μας αυτή βασίστηκε και στην πολύ καλή συμμόρφωση που επέδειξε η ασθενής μας, μειώνοντας ή και διακόπτοντας τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου. Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης δεν επιλέχθηκε εξαιτίας της σταθερότητας στις τιμές των μέχρι τώρα μετρήσεων αλλά και της συμφωνίας τιμών κατ' οίκον και ιατρείου. Επίσης και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, επιμείναμε στην τήρηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων χωρίς έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, αφού ήμασταν μπροστά σε ανεπίπλεκτη υπέρταση χωρίς βλάβες στα όργανα-στόχους.

Έναν μήνα μετά, η ασθενής επανήλθε. Είχε δια-

κόψει το κάπνισμα, δεν έπινε αλκοόλ και είχε χάσει 3-4 Kgρ σωματικού βάρους. Παρ' όλα αυτά οι τιμές της αρτηριακής πίεσης παρέμειναν παθολογικές, αν και βελτιωμένες, με μέσο όρο 150/95mmHg. Αποφασίστηκε η διενέργεια διαγνωστικού ελέγχου για δευτεροπαθή υπέρταση. Ταυτόχρονα έγινε έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με αμιλοδιπίνη 5 mg.

Από τον ορμονολογικό έλεγχο, βρέθηκαν αυξημένες τιμές ρενίνης ορού, με φυσιολογικές τιμές στον υπόλοιπο έλεγχο (εικ. 1).

Σε συνεννόηση με το μικροβιολογικό εργαστήριο, και δεδομένης της ευαισθησίας στην ποσοτικοποίηση της ρενίνης, επαναλάβουμε τη μέτρησή της μετά από νυχτερινή κατάκλιση και σύμφωνα με τις οδηγίες για όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστη τιμή. Στη δεύτερη αυτή μέτρηση η τιμή της ρενίνης βρέθηκε ακόμα υψηλότερη (εικ. 2). Οι υψηλές τιμές κατευθύνουν πιθανότατα σε νεφρική ισχαιμία<sup>4</sup>. Δεδομένου του νεαρού της ηλικίας της ασθενούς η νεφρογενειακή υπέρταση αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας δεν έμοιαζε πιθανή<sup>1,5</sup>.

Διενεργήθηκε λοιπόν απεικονιστικός έλεγχος των νεφρικών αρτηριών με μαγνητική αγγειογραφία<sup>1</sup>, η οποία κατέδειξε στον άνω πόλο του αριστερού νεφρού την ύπαρξη επικουρικής νεφρικής αρτηρίας με τυπική εικόνα ινομυωματώδους δυσπλασίας<sup>2,3</sup>. Η ασθενής παραπέμφθηκε σε τριτοβάθμιο κέντρο υπέρτασης για παρακολούθηση.

## ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Εξέταση	Αποτέλεσμα	Φυσιολογικές Τιμές
Θυρεοτρόπος Ορμόνη (TSH) . . . . . :	2.26 μIU/ml	Ενήλικες : 0.25 - 5.0 1-12 ετών : 0.4 - 6.8 13-16 ετών: 0.4 - 9.0
Ινσουλίνη . . . . . :	18.5 μIU/ml	Νηστεία: 2.6 - 24.9 30' : 6.0 - 86.0 60' : 8.0 - 112.0 90' : 5.0 - 84.0 120' : 5.0 - 79.0 180' : 3.0 - 27.0 μIU/ml
Αλδοστερόνη . . . . . :	22.1 ng/dL	2,56 - 44,5 ng/dL
Κορτιζόλη ( πρωί 8 π.μ.) . . . . . :	18.1 μg/dL	6.0 - 24.0
<b>Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος Ορμόνη (ACTH)</b>		
Πρωί 8:00 . . . . . :	27 pg/mL	ΕΝΗΛΙΚΕΣ > 19 ετών 6.0 - 69.0 8π.μ. 5.0 - 40.0 6μ.μ. ΠΑΙΔΙΑ 5.0 - 46.0 2 μην - 9 ετών 6.0 - 60.0 10 - 18 ετών pg/ml
Απόγευμα 18:00 . . . . . :	pg/mL	5 - 40
<b>Ρενίνη - Active</b>		
Ορθια θέση . . . . . :	9.20 ng/mL/h	0.15 - 6.56 ng/ml/hr **Το αποτέλεσμα έχει επιβεβαιωθεί με επανάληψη.
Υπια θέση . . . . . :	ng/mL/h	0.30 - 2.35

Εικόνα 1.

## ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Εξέταση	Αποτέλεσμα	Φυσιολογικές Τιμές
Θυρεοτρόπος Ορμόνη (TSH) . . . . . :	2.47 μIU/ml	Ενήλικες : 0.25 - 5.0 1-12 ετών : 0.4 - 6.8 13-16 ετών: 0.4 - 9.0
Θυροξίνη Ελεύθερη (FT4) . . . . . :	14.89 pmol/L	10.60 - 19.40
Ινσουλίνη . . . . . :	27.2 μIU/ml	Νηστεία: 2.6 - 24.9
Αλδοστερόνη . . . . . :	10.7 pg/mL	Υγπια 1- 30 ημερών: 17 - 154 1- 11 μηνών: 6.5 - 99 1- 10 ετών: 4 - 44 11 - 14 ετών: 4 - 31 Ενήλικες: 1.97 - 26 ng/d
Κορτιζόλη ( πρῶι 8 π.μ.) . . . . . :	8.1 μg/dL	6.0 - 24.0
<b>Ρενίνη - Active</b>		
Ορθια θέση . . . . . :	ng/mL/h	
Υγπια θέση . . . . . :	12.30 ng/mL/h	0.10 – 2.33 ng/ml/hr Το αποτέλεσμα έχει επιβεβαιωθεί με επανάληψη.

Εικόνα 2. Ορμονολογικός έλεγχος άμεσα μετά τη νυκτερινή κατάκλιση.

### ΕΞΕΤΑΣΗ: Μ.Ρ.Α. ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

**ΤΕΧΝΙΚΗ:** Η εξέταση έγινε σε σύγχρονο σύστημα Μαγνητικού Τομογράφου. Έγιναν τομές σε εγκάρσιο, στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο με παλμικές ακολουθίες 3DΤΟF με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφική ουσίας με μηχανικό εγχυτή.

**ΕΥΡΗΜΑΤΑ:** Η κοιλιακή αορτή ακολουθεί φυσιολογική πορεία, με φυσιολογική διάμετρο αίλου και φυσιολογική ροή. Οι νεφρικές αρτηρίες αμφιτεροπλευρά εκφύονται φυσιολογικά ακολουθώντας φυσιολογική πορεία, με φυσιολογική διάμετρο αίλου σε ολό το μήκος τους. Εικόνα επικουρικής νεφρικής αρτηρίας για τον άνω πόλο του αριστερού νεφρού. Η επικουρική νεφρική αρτηρία έχει ελαφρά κομβολογιοειδή σπείκνωση. Το εύρημα είναι υποτίπο για ινομυωματώδη δυσπλασία της επικουρικής νεφρικής αρτηρίας και θα μπορούσε να αποτελέσει αίτιο της αναφερομένης υπέρτασης. Σημειώνεται ότι η υπέρταση σαν αποτέλεσμα ινομυωματώδους δυσπλασίας της επικουρικής νεφρικής αρτηρίας αποτελεί σπάνια κλινική οντότητα. Δεν παρατηρείται εικόνα άλλης στένωσης.



### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ενώ η παρουσία επικουρικής ή επικουρικών νεφρικών αρτηριών είναι ένα συχνό ανατομικό εύρημα που εμφανίζεται στο 15%-30% του πληθυσμού, η ινομυωματώδης δυσπλασία της επικουρικής νεφρικής αρτηρίας είναι ένα σπάνιο εύρημα. Στην παγκόσμια βιβλιογραφία, η δευτεροπαθής νεφροαγγειακή υπέρταση εξαιτίας νόσου της επικουρικής νεφρικής αρτηρίας έχει λίγες αλλά τεκμηριωμένες αναφορές<sup>2</sup>. Εδώ αξίζει να αναφερθεί, ότι η πρόωμη ανίχνευση ειδικά της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι πολύ σημαντική για να αποφευχθεί η επαναδιαμόρφωση (remodelling) των αρτηριών. Σε επίπεδο πρωτοβάθμιου καρδιολογικού ιατροείου η ανίχνευση δευτεροπαθούς υπέρτασης στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό αποτελεί καθημερινή πρόκληση που απαιτεί υψηλό βαθμό επαγρύπνησης από τον θεράποντα ιατρό.

**SUMMARY****E. Michailidis, J. Zarifis****An interesting clinical case of secondary hypertension***Arterial Hypertension 2022; 31: 70-73.*

A 19 y.o. woman presented with elevated blood pressure of 160/100. Notable clinical examination findings were, elevated BMI and from her past medical history smoking and alcohol consumption. ECG and cardiac Ultrasound study were normal.

The patient was instructed to perform home blood pressure measurements, which produced similar results to the office measurements. Lifestyle modifications were implemented.

A month later, the patient revisited the outpatient clinic with the same BP and symptoms. Amlodipine treatment was recommended along with an investigation for secondary hypertension. Renin levels were found to be elevated in supine position after rest. An MRA scan of renal arteries was ordered, which showed an accessory left renal artery with fibrous dysplasia.

Concluding, fibrous dysplasia of the accessory renal artery is a rare clinical entity, which should raise concern in primary care doctors in patients with fitting hypertension profiles.

Key-words: secondary hypertension, renin, fibromuscular dysplasia

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Saba L, Sanfilippo R, Montisci R, Conti M, Mallarini G. Accessory renal artery stenosis and hypertension: are these correlated? Evaluation using multidetector-row computed tomographic angiography *Acta Radiol* 2008 Apr; 49(3): 278-84.
2. Abdel-Rauf Z, Wolfson Vr, Barmeir E. Fibromuscular dysplasia in an accessory renal artery causing renovascular hypertension: a case report *J Med Case Rep* 2007 Jul 31; 1: 58.
3. Chan PLi, Tan FHS. Renin dependent hypertension caused by accessory renal arteries *Case Reports Clin Hypertens* 2018 Nov 1; 24: 15.
4. Chung AA, Millner PR. Accessory Renal Artery Stenosis and Secondary Hypertension *Case Rep Nephrol* 2020 Jul 22; 2020.
5. Kang K, Yeshuo M, Chongfu J et al. Relationship between Accessory Renal Artery and Clinical Characteristics of Middle-Aged Patients with Primary Hypertension *Int J Hypertens Apr* 8; 2020: 7109502.



# Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2021-2022

## ✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 25-27 Νοεμβρίου 2021, Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο "Makedonia Palace"

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

## ✓ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

16-17 Ιουνίου 2022, στο πλαίσιο του 31ου Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Υπέρτασης 2022 (ESH 2022), Αθήνα

## ✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

31η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης  
20/02/2021, 20/03/2021, 17/04/2021, 29/05/2021, 16/10/2021, 11/12/2021

32η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης  
22/01/2022, 19/02/2022, 19/03/2022, 07/05/2022, 15/10/2022, 19/11/2022

## ✓ 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

## ✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

13ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 9-12 Σεπτεμβρίου 2021, Σκόπελος, Ξενοδοχείο «Αμαλία»

14ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 13-15 Μαΐου 2022, Καστοριά

15ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 8-11 Σεπτεμβρίου 2022, Χανιά, Ξενοδοχείο "Limneon"

## 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