

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Υποκλινικές βλάβες οργάνων – στόχων

σε υπερτασικούς ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία »

ΚΑΚΚΑΒΑΣ Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2014

**«Υποκλινικές βλάβες οργάνων – στόχων
σε υπερτασικούς ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία »**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. κ.Στεφανάδης Χριστόδουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ
2. κ.Ζακόπουλος Νικόλαος, Καθηγητής Θεραπευτικής ΕΚΠΑ
3. κ.Τσιούφης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. κ.Στεφανάδης Χριστόδουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ
2. κ.Ζακόπουλος Νικόλαος, Καθηγητής Θεραπευτικής ΕΚΠΑ
3. κ.Πίτσαβος Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ
4. κ.Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ
5. κ.Τσιάμης Ελευθέριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ
6. κ.Βλαχόπουλος Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ
7. κ.Τσιούφης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2)

Ευχαριστίες:

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής, θεωρώ χρέος μου να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ **κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη** για την εμπιστοσύνη του στην ανάθεση και την πολύπλευρη βοήθεια στην ολοκλήρωση της διατριβής. Επίσης ευχαριστώ θερμά τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: **κ.Ζακόπουλο Νικόλαο** Καθηγητή Θεραπευτικής του ΕΚΠΑ, **κ. Μιχαηλίδη Ανδρέα** Αν.Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ και **κ. Τσιούφη Κωνσταντίνο** Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ, που αντικατέστησε τον κ.Μιχαηλίδη, για τη βοήθεια και την εποικοδομητική κριτική τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον **κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη** Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ για την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγηση σε αυτή την ερευνητική προσπάθεια η οποία έλαβε χώρα στη Μονάδα Υπέρτασης του ΠΓΝΑ Ιπποκράτειου της οποίας προΐσταται, αλλά και σε όλη την επαγγελματική πορεία μου, από την αρχή της ειδίκευσής μου στην Καρδιολογία στο ΠΓΝΑ Ιπποκράτειο.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου και όλους τους εργαζόμενους της **Μονάδας Υπέρτασης της Α΄ Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών** για τη βοήθεια και την άριστη συνεργασία σε αυτή και άλλες ερευνητικές προσπάθειες.

- στην οικογένειά μου
- στους δασκάλους και καθηγητές μου

Κακκάβας Απόστολος

Αθήνα 2014

Βιογραφικό Σημείωμα

Γεννήθηκα στις 8/10/1973 στην Αθήνα και φοίτησα στο Δημοτικό σχολείο Χολαργού, το Γυμνάσιο Νέας Πεντέλης και το Λύκειο Μελισσίων, από το οποίο και αποφοίτησα με βαθμό απολυτηρίου 'Άριστα'. Από το 1992 έως το 1998 φοίτησα στην Ιατρική Σχολή Αθηνών και αποφοίτησα με βαθμό πτυχίου 'λίαν καλώς'.

Το χρονικό διάστημα 17/9/1998 έως 16/12/1998 εργάστηκα ως έμμισθος εσωτερικός βοηθός, για την εκπλήρωση τρίμηνης εκπαίδευσης, στο ΓΝΝ Καρδίτσας, ενώ το διάστημα από 17/12/1998 έως 16/12/1999 εκπλήρωσα την υπηρεσία υπαίθρου στο Περιφερικό Ιατρείο Λουτροπηγής του Κ.Υ. Σοφάδων.

Από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Ιούλιο του 2001 υπηρέτησα τη στρατιωτική μου θητεία ως οπλίτης ιατρός, στο Κέντρο Εκπαιδύσεως Υγειονομικού στην Άρτα, στα Ρύζια Έβρου και το Κέντρο Εκπαίδευσης Διαβιβαστών στο Χαϊδάρι.

Από τις 14/11/2001 έως τις 14/8/2003 εργάστηκα ως ειδικευόμενος ιατρός Παθολογίας στην Α' Παθολογική Κλινική του ΕΚΠΑ (ΠΓΝΑ Λαϊκό) και από 10/11/2003 έως τον 9/11/2007 εργάστηκα ως ειδικευόμενος Καρδιολογίας στο Καρδιολογικό τμήμα του Ιπποκρατείου ΠΓΝΑ. Τον Απρίλιο του 2008 απέκτησα τον τίτλο της ειδικότητας της Καρδιολογίας.

Από τον Ιούλιο του 2008 έως τον Ιούλιο του 2010 εργάστηκα ως επικουρικός επιμελητής Β' στην καρδιολογική κλινική του ΓΝΑ 'Ελπίς' και στη συνέχεια μέχρι τον Νοέμβριο του 2011 ως εξειδικευόμενος στην Εντατικολογία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΠΓΝΑ Γ.Γεννηματάς.

Από τις 3/11/2011 εργάζομαι ως επιμελητής Β' Καρδιολογίας στην Καρδιολογική Κλινική του ΠΓΝ Πατρών.

Εκπαιδευτικό – Ερευνητικό έργο

Σε όλη τη διάρκεια της επαγγελματικής μου πορείας συμμετέχω ενεργά στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα και τις ερευνητικές δραστηριότητες των κλινικών που εργάζομαι. Επίσης παρακολουθώ και συμμετέχω ως ομιλητής και με προφορικές ή αναρτημένες ανακοινώσεις εργασιών σε διεθνή και ελληνικά καρδιολογικά συνέδρια και σεμινάρια.

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

1. Tsioufis C, Stougiannos P, Kakkavas A, Toutouza M, Mariolis A, Vlasseros I, Stefanadis C, Kallikazaros I. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 15;96(2):252-6
2. Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K, Stougiannos P, Kakkavas A, Vlasseros I, Tousoulis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. *J Hypertens.* 2005 Sep;23(9):1745-50
3. Androulakis A, Chrysohoou C, Barbetseas J, Brili S, Kakkavas A, Maragiannis D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Arteriovenous connection between the aorta and the coronary sinus through a giant fistulous right coronary artery. *Hellenic J Cardiol.* 2008 Jan-Feb;49(1):48-51
4. Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Stougiannos P, Missovoulos P, Kakkavas A, Stefanadis C, Kallikazaros I. Myocardial and aortic stiffening in the early course of primary aldosteronism. *Clin Cardiol.* 2008 Sep; 31(9):431-6.

5. Stougiannos PN, Mytas DZ, Katsaros AA, Kakkavas AT, Androulakis AE, Kallikazaros IE, Chrissos DN. Chest pain and ST-segment elevation in a patient with polymyositis: a case report. *Cases J.* 2009 Jan 23;2(1):84
6. Dimos AK, Stougiannos PN, Kakkavas AT, Trikas AG. Depression and heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2009 Sep-Oct;50(5):410-7.
7. Stougiannos PN, Danias PG, Karatzis EN, Kakkavas AT, Trikas AG. Incidental diagnosis of a large coronary fistula: angiographic and cardiac MRI findings. *Hellenic J Cardiol.* 2011 Jan-Feb; 52(1):75-8
8. Kakkavas AT, Fosteris MK, Stougiannos PN, Paschalis AK, Damelou AN, Trikas AG. A giant, free-floating mass in the left atrium in a patient with atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol.* 2011 Sep-Oct;52(5):462-5
9. Alexopoulos D, Moulias A, Koutsogiannis N, Xanthopoulou I, Kakkavas A, Mavronasiou E, Davlouros P, Hahalis G. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an exploratory study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Jun;6(3): 277-83
10. Kakkavas A, Tsioufis C, Tsiachris D, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Milkas A, Alexopoulos D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Erectile dysfunction and target organ damage in the early stages of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 Sep;15(9):644-9

Περίληψη

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, με μεγάλο επιπολασμό, υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ παρά τη βελτίωση στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΑΥ, μεγάλος αριθμός ασθενών παραμένουν υποθεραπευόμενοι. Οι επανειλημμένες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στο ιατρείο, σε συνδυασμό με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ΑΒΡΜ) και τις μετρήσεις στο σπίτι, που έχουν αποδεδειγμένη προγνωστική αξία, συμβάλλουν στην ορθή εκτίμηση του ασθενή. Επιπρόσθετη αξία έχει η εκτίμηση των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, κληρονομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία), των δεικτών βλάβης οργάνων-στόχων της ΑΥ (μάζα της αριστεράς κοιλίας, πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ταχύτητα σφυγμικού κύματος, κνημοβραχιόνιος δείκτης, κάθαρση κρεατινίνης, μικρολευκωματινουρία), της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη, κλινικής καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου. Με την συνεκτίμηση των παραπάνω προσδιορίζεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος του υπερτασικού ασθενή και η ορθή, ολιστική θεραπευτική του αντιμετώπιση.

Η στυτική δυσλειτουργία (erectile dysfunction-ED) αποτελεί συχνό πρόβλημα υγείας με ιδιαίτερα δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. Τα τελευταία χρόνια έχει πάψει να αποτελεί θέμα-ταμπού, ενώ παράλληλα έχει βελτιωθεί σημαντικά η θεραπευτική αντιμετώπιση με τη χρήση των αναστολέων της PDE-5. Στις επιδημιολογικές καταγραφές έχει φανεί η συσχέτιση της ED με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και πλέον η ED θεωρείται κατεξοχήν αθηροσκληρυντικής, και όχι ψυχογενούς ή νευρο-ενδοκρινικής αιτιολογίας. Σε πολλές μελέτες έχει φανεί η συχνή συνύπαρξη της ED με τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), με τη ED συνήθως να προηγείται χρονικά της ΣΝ, αλλά και η συσχέτισή της

με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ED πιθανόν αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και η διάγνωσή της πρέπει να συνιστά έναυσμα εκτίμησης των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και ανάλογης υγιεινοδιαιτητικής και φαρμακευτικής αντιμετώπισης.

Η στυτική δυσλειτουργία είναι ιδιαίτερα συχνή στους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ παράλληλα ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα (β-αναστολείς, διουρητικά) επιδρούν δυσμενώς στη λειτουργία της στύσης. Η ED πρέπει να αξιολογείται κατά την εκτίμηση του ασθενή με ΑΥ ως πιθανός δείκτης αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου ή αίτιο πλημμελούς συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η παρουσία ED στους υπερτασικούς ασθενείς συνοδεύεται από σοβαρότερου βαθμού βλάβες οργάνων-στόχων της ΑΥ συγκριτικά με τους υπερτασικούς με φυσιολογική στυτική λειτουργία. Κατά τη μελέτη εξετάστηκαν 184 ασθενείς που προσήλαν στη Μονάδα Υπέρτασης του ΠΓΝΑ Ιπποκράτειου λόγω προσφάτου ενάρξεως ιδιοπαθούς ΑΥ, χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Πέραν του βασικού κλινικο-εργαστηριακού ελέγχου έγινε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, έλεγχος βλαβών οργάνων – στόχων και εκτίμηση της παρουσίας ED με χρήση του ερωτηματολογίου SHIM. Στυτική δυσλειτουργία (SHIM score \leq 21) διαγνώστηκε στο 24.7% των ασθενών της μελέτης. Οι υπερτασικοί με ED δεν διέφεραν στις περισσότερες παραμέτρους της ABPM συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ED, με εξαίρεση την πίεση σφυγμού και τη συστολική ΑΠ νύκτας, στις οποίες εμφάνισαν περισσότερο παθολογικές τιμές. Επιπλέον στους υπερτασικούς με ED δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στους δείκτες υποκλινικής βλάβης οργάνων - στόχων της ΑΥ (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, μικρολευκωματουρία, αρτηριακή σκληρία), πέρα από μια ήπια επιδείνωση

της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Συνεπώς, από τα ευρήματα της μελέτης δεν στοιχειοθετείται η παρουσία αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και η ανάγκη περισσότερο ‘επιθετικής’ αντιυπερτασικής αγωγής σε αυτή την ομάδα υπερτασικών ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: υπέρταση, στυτική δυσλειτουργία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

Αρτηριακή υπέρταση: Σύγχρονα δεδομένα

1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	15
1.2 Ορισμός της υπέρτασης	20
1.3 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης – Διάγνωση υπέρτασης	22
1.4. Βλάβες οργάνων-στόχων της υπέρτασης	24
1.4.1. ΑΥ και καρδιά	26
1.4.2. ΑΥ και περιφερικά αγγεία	31
1.4.3 ΑΥ και νεφροί	34
1.4.4 ΑΥ και οφθαλμός	35
1.4.5 ΑΥ και εγκεφαλική αγγειακή νόσος	36
1.5 Υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου στον υπέρτατικό ασθενή	37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

Στυτική δυσλειτουργία (erectile dysfunction – ED)

2.1 Ορισμός – παθοφυσιολογία	42
2.2 Αιτιολογία της στυτικής δυσλειτουργίας	43
2.3 Διάγνωση της στυτικής δυσλειτουργίας	44
2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα	45
2.5 Συσχέτιση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα – ED	49
2.6 Συσχέτιση στυτικής δυσλειτουργίας – καρδιαγγειακής νόσου	52
2.7 Η στυτική δυσλειτουργία ως παράγοντας κινδύνου για ΚΑΝ	55
2.8 Κατευθυντήριες οδηγίες	58

Ειδικό μέρος

1. Εισαγωγή	63
2. Σκοπός της μελέτης	65
3. Πληθυσμός της μελέτης - Κριτήρια επιλογής	66
4. Μέθοδος της μελέτης	67
5. Στατιστική ανάλυση	74
6. Αποτελέσματα της μελέτης	75
7. Συζήτηση	82
8. Περιορισμοί - πλεονεκτήματα της μελέτης	89
9. Συμπεράσματα της μελέτης	90
Βιβλιογραφία	91
Abstract	120

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Αρτηριακή υπέρταση: Σύγχρονα δεδομένα

1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα-ΚΑΝ (στεφανιαία νόσος-ΣΝ,αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια-ΑΕΕ,περιφερική αγγειακή νόσος-ΠΑΝ) αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, λόγω του υψηλού επιπολασμού και των δυσμενών επιπτώσεων στην ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής των ατόμων¹. Στις αναπτυγμένες χώρες συνιστούν την πρώτη αιτία θνησιμότητας. Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχει φανεί η σημασία ορισμένων παραμέτρων, τροποποιήσιμων (κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία) και μη (ηλικία, άρρεν φύλο, οικογενειακό ιστορικό για ΚΑΝ) ως παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Σημαντικές προσπάθειες έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια από επιστημονικούς και κοινωνικούς φορείς για την ορθότερη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ, στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης υγείας, που ήδη έχουν αποφέρει θετικά αποτελέσματα, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες.

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί σημαντικό, τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου και θεωρείται η 1^η αιτία θνητότητας και η 3^η αιτία αναπηρίας στο Δυτικό κόσμο²⁻⁸. Για κάθε αύξηση της συστολικής ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά 20mmHg ή 10 mmHg αντίστοιχα, διπλασιάζεται ο κίνδυνος για θανατηφόρο ΑΕΕ ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ), με γραμμική αύξηση του κινδύνου ήδη από τις χαμηλές τιμές 115-75 mmHg συστολικής και διαστολικής ΑΠ^{9,10,11}. Στοιχεία από το National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) των ΗΠΑ¹, δείχνουν ότι από ΑΥ πάσχει το 69% των ασθενών που υφίστανται οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ), το 77%

αυτών που υφίστανται ΑΕΕ και το 74% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Δεδομένα από τη FHS/NHLBI δείχνουν ότι η ΑΥ μειώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης, και ιδιαίτερα της επιβίωσης ελεύθερης καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα, οι υπερτασικοί άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50 ετών φαίνεται να έχουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης κατά 5.1 και 4.9 χρόνια αντίστοιχα, έναντι νορμοτασικών ατόμων της ίδιας ηλικίας, ενώ επιπρόσθετα οι νορμοτασικοί έχουν περίπου 2.1 περισσότερα χρόνια ζωής ελεύθερα ΚΑΝ¹². Η αντιυπερτασική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ περίπου κατά 40%, για ΣΝ κατά 25% και για ΚΑ κατά 50%.

Επιπλέον, η ΑΥ αποτελεί συνήθη αιτία προσέλευσης ασθενών σε ιατρεία πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και εξωτερικά ιατρεία νοσηλευτικών ιδρυμάτων¹³. Το κόστος σε εργατο-ώρες ιατρικού, νοσηλευτικού και παρα-ιατρικού προσωπικού είναι μεγάλο, ενώ πολύ υψηλό είναι και το οικονομικό κόστος από τη συνολική νοσηρότητα που σχετίζεται με την ΑΥ (υπολογίζεται ότι θα προσεγγίσει τα 343 δις δολάρια παγκοσμίως 2030)¹⁴.

Ο επιπολασμός της ΑΥ είναι μεγάλος, καθώς στοιχεία από NHLBI δείχνουν ότι 1 στους 3 ενήλικες Αμερικανούς πάσχει από ΑΥ. Στοιχεία από την NHANES 2007-2010 υπολογίζουν περί τα 78 εκατομμύρια τους Αμερικανούς που είναι υπερτασικοί. Επιπλέον, στα επιδημιολογικά δεδομένα των ΗΠΑ παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού της ΑΥ από 23.9% το διάστημα 1988-1994 σε 28.5% το διάστημα 1999-2000, χωρίς περαιτέρω αξιοσημείωτη μεταβολή μέχρι την περίοδο 2007-2008¹. Στον ευρωπαϊκό χώρο τα ποσοστά υπερτασικών ασθενών στις μελέτες καταγραφής είναι αντίστοιχα ή και ακόμα υψηλότερα (30-45% του πληθυσμού), ενώ αξιοσημείωτες είναι οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων χωρών¹⁵⁻²⁴.

Μέχρι πρόσφατα τα στατιστικά δεδομένα για το ποσοστό των ασθενών που είχαν διαγνωσθεί ως υπερτασικοί και ελάμβαναν υγιεινοδιατητική και φαρμακευτική αγωγή με ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ ήταν απογοητευτικά. Στις ΗΠΑ το διάστημα 1988 -1994 το ποσοστό των ασθενών με ΑΥ που ελάμβαναν θεραπεία ήταν 54,0%, ενώ το ποσοστό των ασθενών με καλή ρύθμιση της ΑΠ ήταν μόλις 27.3%. Πρόσφατα στοιχεία (NHANES 2007-2010) δείχνουν σαφή βελτίωση, με το 81.5% των υπερτασικών ≥ 20 ετών να γνωρίζει ότι πάσχει από ΑΥ, το 73.5% να λαμβάνει αγωγή και το 50.1% να έχει επιτύχει καλή ρύθμιση της ΑΠ¹. Αντίστοιχα θετικά δεδομένα μείωσης της συχνότητας της ΑΥ και αύξησης του ποσοστού των υπερτασικών που λαμβάνουν αγωγή με καλή ρύθμιση της ΑΠ παρατηρούνται σε αναπτυγμένες χώρες της Δυτικής Ευρώπης²⁵⁻²⁸. Παρόλα αυτά τα επίπεδα ορθής διάγνωσης και ρύθμισης της ΑΥ παραμένουν σε μη ικανοποιητικά επίπεδα και επιβάλλεται περαιτέρω προσπάθεια βελτίωσής τους.

Λόγω ακριβέστερης επιδημιολογικής καταγραφής θεωρείται δόκιμο, να χρησιμοποιούνται ως κριτήρια σύγκρισης μεταξύ των διαφόρων κρατών, αντί του επιπολασμού της ΑΥ, δεδομένα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας με ισχυρή συσχέτιση με την ΑΥ, όπως το θανατηφόρο ΑΕΕ^{29,30}. Στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης παρατηρείται τάση μείωσης της θνητότητας από ΑΕΕ, σε αντίθεση με τις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης που εμφανίζουν σαφώς αυξητική τάση.

Η πρόβλεψη για τον επιπολασμό της ΑΥ για το προσεχές μέλλον είναι αυξητική, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού (με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης) και της σύγχρονης ‘επιδημίας’ της παχυσαρκίας, καθώς τόσο η μεγάλη ηλικία όσο και η παχυσαρκία σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εμφάνιση ΑΥ. Στους ηλικιωμένους (>65 ετών) η ΑΥ είναι εξαιρετικά συχνή (75% στις γυναίκες

και 65% στους άνδρες), καθιστώντας την ΑΥ τη συχνότερη, χρόνια νοσολογική οντότητα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.^{31,32} Ο αριθμός των υπερτασικών ασθενών σε παγκόσμιο επίπεδο αναμένεται ότι θα προσεγγίσει το 1.5 δισεκατομμύριο ασθενείς το 2025, με τον επιπολασμό της ΑΥ στον πληθυσμό άνω των 20 ετών να εκτιμάται ότι θα φτάσει το 29.5%¹⁵. Στις ΗΠΑ για το 2030 προβλέπεται αύξηση των ασθενών με ΑΥ κατά 7.2% συγκριτικά με το 2013¹, ενώ ο αυξανόμενος αριθμός υπερτασικών στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ακόμα δεν έχουν εφαρμοσθεί μέτρα πρωτογενούς πρόληψης, είναι το κύριο αίτιο αύξησης της συχνότητας της ΑΥ παγκόσμια.

Μέχρι την ηλικία των 45 ετών το ποσοστό των ανδρών με ΑΥ είναι μεγαλύτερο του αντίστοιχου των γυναικών. Στις ηλικίες 45-64 ετών τα ποσοστά αντρών και γυναικών με ΑΥ εξισώνονται και μετά την ηλικία αυτή οι γυναίκες πάσχουν από ΑΥ πιο συχνά συγκριτικά με τους άνδρες.

Όσον αφορά στην επίδραση της φυλής, οι μαύροι συγκριτικά με τους λευκούς εμφανίζουν ΑΥ σε μικρότερη ηλικία και επιπλέον σε αυτούς οι μέσες τιμές ΑΠ είναι σημαντικά υψηλότερες¹. Η συχνή και σοβαρού βαθμού ΑΥ που εμφανίζεται στους μαύρους οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Συγκεκριμένα, οι μαύροι συγκριτικά με τους λευκούς εμφανίζουν 1.3 και 1.8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μη-θανατηφόρο και θανατηφόρο ΑΕΕ αντίστοιχα, 1.5 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιακό θάνατο και 4.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την ΑΥ στα παιδιά και τους εφήβους, που διαγιγνώσκεται με την επανειλημμένη μέτρηση τιμών συστολικής ή/και διαστολικής ΑΠ πάνω από την 99^η εκατοστιαία τιμή αναφοράς με βάση την ηλικία και το ύψος του παιδιού^{33,34}. Στις ΗΠΑ μεταξύ του 1988 και του 1999 διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των παιδιών με ΑΥ, που αιτιολογείται

τουλάχιστον σε ένα βαθμό από το αυξανόμενο ποσοστό παχυσαρκίας, και ιδιαίτερα κεντρικού τύπου παχυσαρκίας. Σε μελέτη από το Οχάιο των ΗΠΑ σε παιδιά και εφήβους 3 έως 18 ετών ποσοστό 3.6% εμφάνιζε ΑΥ.

Επιδημιολογικά δεδομένα από τον ελληνικό χώρο

Στον Ελληνικό χώρο μία σειρά από επιδημιολογικές μελέτες (EPIC, DIDIMA, NAOUSSA, ATTICA, Hypertenshell)³⁵⁻³⁹ έδειξαν επίπτωση της ΑΥ κυμαινόμενη από 28-38%, με ακόμα υψηλότερα ποσοστά σε άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας (σε άτομα > 65 ετών το 50% και το 65.4% στη μελέτη Didima και Hyperertenshell αντίστοιχα είχε ΑΥ, ενώ στη μελέτη Naoussa το ποσοστό των υπερτασικών στους άνω των 45 ετών ήταν 53.2%). Επιπλέον στη μελέτη ATTICA καταγράφηκε αυξητική τάση στον επιπολασμό της ΑΥ σε μόλις μια πενταετία (2001-2006). Τα ποσοστά επίγνωσης της ΑΥ, θεραπευτικής αγωγής και τελικά καλής ρύθμισης της ΑΠ στον Ελληνικό χώρο, όπως έδειξαν οι παραπάνω επιδημιολογικές μελέτες δεν είναι ικανοποιητικά. Από το σύνολο των ασθενών με ΑΥ, το 40% δεν γνωρίζει ότι πάσχει από ΑΥ ενώ το 6-12% παρότι το γνωρίζει, δεν λαμβάνει θεραπεία. Επιπλέον, περίπου το 50% των υπερτασικών υπό θεραπεία, δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ, με αποτέλεσμα τελικά μόλις 1 στους 4 ασθενείς με ΑΥ να βρίσκεται υπό επαρκή αγωγή με καλή ρύθμιση της ΑΠ.

1.2 Ορισμός της υπέρτασης

Ο ορισμός της ΑΥ είναι σχετικά αυθαίρετος⁴⁰, καθώς οι τιμές της ΑΠ στον πληθυσμό ακολουθούν το πρότυπο κανονικής κατανομής και η σχέση ΑΠ και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι γραμμική για τιμές συστολικής (ΣΑΠ) και διαστολικής (ΔΑΠ) ΑΠ ήδη από τα επίπεδα των 115-110 mmHg και 75-70mmHg αντίστοιχα⁹. Η διάγνωση και ταξινόμηση της ΑΥ βασίζεται στις τιμές της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ. Ενώ αρχικά είχε θεωρηθεί ότι η ΔΑΠ αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα ΚΑΝ έναντι της ΣΑΠ, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαίωσαν το σημαντικό προγνωστικό ρόλο της ΣΑΠ. Σε άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας η αυξημένη ΣΑΠ και ΔΑΠ έχουν την ίδια δυσμενή προγνωστική σημασία για ΚΑΝ, αλλά μετά την ηλικία των 50 ετών η ΣΑΠ είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης ΚΑΝ έναντι της ΔΑΠ^{41,42}. Επιπλέον, στους ηλικιωμένους η πίεση σφυγμού (PP-pulse pressure = ΣΑΠ-ΔΑΠ) φαίνεται να έχει επιπρόσθετη προγνωστική αξία, και οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ (αυξημένη ΣΑΠ και φυσιολογική ή χαμηλή ΔΑΠ, αυξημένη PP) εμφανίζουν πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο⁴³.

Ο Rose το 1980 όρισε ως ΑΥ τις υψηλές τιμές ΑΠ στις οποίες έχουμε όφελος εφαρμόζοντας θεραπευτικές παρεμβάσεις, και αντίστοιχα ο Kaplan το 1983 τις τιμές ΑΠ στις οποίες τα πλεονεκτήματα υπερτερούν των κινδύνων και του κόστους της θεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό μπορούμε να θεωρήσουμε ως ΑΥ την παρουσία τιμών ΑΠ που σχετίζονται με διπλασιασμό του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για πρακτικούς λόγους οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες (WHO, AHA, ISH, ASH, ESH, ESC) θεωρούν την τιμή ΑΠ $\geq 140/90$ mmHg για τις μετρήσεις στο ιατρείο ως όριο για τον ορισμό της ΑΥ στο γενικό πληθυσμό. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC⁷ η τιμή ΣΑΠ 140 mmHg υιοθετήθηκε ως καθολικό όριο διάγνωσης και στόχος της θεραπευτικής αγωγής της ΑΥ, και στα άτομα υψηλού

καρδιαγγειακού κινδύνου (ασθενείς με ΣΔ ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια - ΧΝΑ), καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το όφελος από την επίτευξη χαμηλότερων τιμών ΣΑΠ (<130 mmHg), όπως είχε θεωρηθεί παλαιότερα σε αυτούς τους ασθενείς. Για τη ΔΑΠ το αντίστοιχο όριο είναι τα 90 mmHg, με την εξαίρεση των διαβητικών ασθενών στους οποίους το όριο είναι τα 85mmHg.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΗΑ/ACC⁸ έχει υιοθετηθεί ο όρος ‘high-normal’ (‘υψηλή φυσιολογική’) και ‘pre-hypertension’ (‘προ-υπέρταση’) για τα άτομα με τιμές ΑΠ: 120-130mmHg ή/και 80-85mmHg και ΑΠ: 130-140mmHg ή/και 85-90mmHg αντίστοιχα, λόγω της αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου ήδη από αυτές τις τιμές ΑΠ. Στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες⁷ οι αντίστοιχες τιμές ΑΠ χαρακτηρίζονται ως φυσιολογική (‘normal’) και υψηλή φυσιολογική (‘high-normal’), και επισημαίνεται ότι σε αυτά τα άτομα είναι πιο επιτακτική η ανάγκη υιοθέτησης υγιεινοδιατροφικών μέτρων και τακτικής μέτρησης της ΑΠ, συγκριτικά με τα άτομα με βέλτιστη (‘optimal’) ΑΠ (<120/80mmHg), για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ και ΚΑΝ.

Κατηγορία ΑΠ	Συστολική ΑΠ		Διαστολική ΑΠ
Βέλτιστη	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
Υπέρταση σταδίου 1	140-159	ή/και	90-99
Υπέρταση σταδίου 2	160-179	ή/και	100-109
Υπέρταση σταδίου 2	≥180	ή/και	≥110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥140	και	<90

Πίνακας 1. Ορισμός ΑΥ ιατρείου ESC-ESH (Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης)

1.3 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης – Διάγνωση της υπέρτασης

Η αυξημένη ΑΠ είναι συχνά ασυμπτωματική, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της ΑΥ, καθώς τα όποια συμπτώματα οφείλονται στις βλάβες σε όργανα-στόχους της ΑΥ (καρδιά, αγγεία, εγκέφαλος, νεφροί, οφθαλμοί), που συνήθως επέρχονται μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα νόσου. Η διάγνωση της ΑΥ βασίζεται στη σωστή μέτρηση της ΑΠ και, δεδομένης της μεγάλης χρονικής μεταβλητότητάς της πρέπει να προσδιοριστεί η “συνήθης” ΑΠ του ατόμου.

Η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο (office blood pressure – OBP) έχει εγγενή μειονεκτήματα⁴⁴ (περιορισμένος αριθμός μετρήσεων ΑΠ σε περιβάλλον διαφορετικό της καθημερινής ζωής του ασθενή, το φαινόμενο της ‘λευκής μπλούζας’), αλλά εξακολουθεί να αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση της ΑΥ. Απαιτούνται επανειλημμένες (τουλάχιστον 2) μετρήσεις της ΑΠ σε 2-3 διαδοχικές επισκέψεις στο ιατρείο, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον μίας εβδομάδας, και τήρηση συνθηκών σωστής μέτρησης ΑΠ (ήρεμο περιβάλλον ιατρείου, καθιστή θέση του ασθενή, χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους, θέση της περιχειρίδας στο επίπεδο της καρδιάς). Τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει η χρήση των ηλεκτρονικών έναντι των υδραργυρικών πιεσομέτρων⁴⁵. Επίσης, συστήνεται η μέτρηση της καρδιακής συχνότητας σε ηρεμία, καθώς έχει φανεί η ανεξάρτητη προγνωστική της αξία στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα^{46,47}.

Τα τελευταία χρόνια δίνεται ολοένα μεγαλύτερη έμφαση στις μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου, καθώς εκτιμούν κατά περισσότερο αξιόπιστο τρόπο το ‘φορτίο’ ΑΠ του συγκεκριμένου ατόμου σε καθημερινή βάση. Οι διαθέσιμες μέθοδοι μέτρησης ΑΠ εκτός ιατρείου είναι η 24-ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ (Ambulatory Blood Pressure Monitoring-ABPM) και οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι (Home Blood Pressure Monitoring-HBPM)⁴⁸⁻⁵⁰. Η ABPM παρέχει ένα μεγάλο αριθμό μετρήσεων σε 24ωρη

βάση, στις συνθήκες της καθημερινής ζωής του ατόμου, εκτιμά τις τιμές ΑΠ κατά τη νύχτα, που πρόσφατα έχει φανεί η σημαντική προγνωστική τους αξία⁵¹ και την παρουσία ή μη της αναμενόμενης μείωσης της ΑΠ κατά >10%-20% τη νύκτα (dipping status). Αντίθετα, η HBPM παρέχει ένα σημαντικό αριθμό μετρήσεων ΑΠ σε ευρύ χρονικό διάστημα ημερών ή εβδομάδων, αλλά σε δεδομένο περιβάλλον και μόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Συνεπώς, πρέπει να θεωρούνται συμπληρωματικές και όχι εναλλακτικές μέθοδοι διάγνωσης (κυρίως η ABPM), και παρακολούθησης (κυρίως η HBPM) των υπερτασικών ασθενών, και να χρησιμοποιούνται παράλληλα, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του ιατρού σε ABPM και την ικανότητα συμμόρφωσης του ασθενή στη HBPM.

Η ABPM και η HBPM έχει φανεί ότι έχουν ισχυρότερη συσχέτιση με τις βλάβες οργάνων-στόχων, τη νοσηρότητα και θνητότητα της ΑΥ έναντι της OBP⁵²⁻⁶². Επίσης, είναι απαραίτητες στη διάγνωση της υπέρτασης ‘λευκής μπλούζας’ (white-coat hypertension) και της συγκαλυμμένης υπέρτασης (masked hypertension), που υπάρχουν σε σημαντικό ποσοστό (περίπου 13% η καθεμία) στο γενικό πληθυσμό. Η συγκαλυμμένη ΑΥ συνοδεύεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιβάλλεται η λήψη υγιεινοδιατητικών και φαρμακευτικών μέτρων, ενώ η ΑΥ της λευκής μπλούζας έχει ευνοϊκή πρόγνωση και χρήζει απλής παρακολούθησης και υγιεινοδιατητικών προληπτικών μετρών⁶³⁻⁶⁷. Η ανθεκτική ΑΥ, η μεγάλη μεταβλητότητα της ΑΠ και συμπτώματα υπότασης σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία είναι άλλες καταστάσεις που τίθεται ένδειξη της χρήσης των μετρήσεων ΑΠ εκτός ιατρού, και ιδιαίτερα της ABPM. Επισημαίνεται ότι τα όρια για τη διάγνωση της ΑΥ στην ABPM και την HBPM είναι χαμηλότερα έναντι των τιμών ΑΠ στις μετρήσεις στο ιατρείο (Πίνακας 2).

	Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι	ΑΒΡΜ Μέση ΑΠ 24ωρου	ΑΒΡΜ Μέση ΑΠ Ημέρας	ΑΒΡΜ Μέση ΑΠ Νύχτας
Φυσιολογικές τιμές	<130/85	<125/80	< 130/85	< 120/70
Οριακές τιμές	130-135/85	125-130/80	130-135/85	120/70
Παθολογικές τιμές	> 135/85	> 130/80	> 135/85	>120/70

Πίνακας 2: Διαγνωστικά όρια για την εκτίμηση των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ (ΑΒΡΜ)

1.4. Βλάβες οργάνων-στόχων της υπέρτασης

Οι επιπλοκές της ΑΥ μπορούν σχηματικά να διακριθούν σε:

- A) τις οφελόμενες κατεξοχήν στο αιμοδυναμικό φορτίο της ΑΥ: καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), αιμορραγικό ΑΕΕ, νεφροσκλήρυνση, ανεύρυσμα-διαχωρισμός αορτής
- B) τις οφειλόμενες στη αθηροσκληρυντική νόσο, που προάγεται λόγω της ΑΥ και των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου: στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό ΑΕΕ, περιφερική αγγειοπάθεια

Αν και οι δύο αυτές κατηγορίες αλληλοσυσχετίζονται, οι πρώτες θεωρούνται πιο άμεσα σχετιζόμενες με τα επίπεδα της ΑΠ και κατεξοχήν προλαμβάνονται με τη ρύθμιση της ΑΥ, ενώ οι δεύτερες είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας.

Η ΑΥ προκαλεί αρχικά δομικές και λειτουργικές προσαρμοστικές μεταβολές, οι οποίες στην συνέχεια εξελίσσονται σε υποκλινικές βλάβες στα όργανα-στόχους της ΑΥ (καρδιά, αγγεία, εγκέφαλος,νεφροί) (Πίνακας 2), οδηγώντας αργότερα σε κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο (Πίνακας 3) και τελικά σε πρόωρη νοσηρότητα και θνητότητα. Οι βλάβες στα όργανα-στόχους μπορεί να συμβούν

στο πλαίσιο της χρόνιας ΑΥ η οποία δεν είναι επαρκώς ρυθμισμένη, αλλά ακόμα και σε προϋπερτασικά στάδια. Στην παθογένεση των βλαβών οργάνων-στόχων της ΑΥ συμμετέχουν, πέρα από το αιμοδυναμικό φορτίο, η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η υποκλινική φλεγμονή. Η στενότερη σχέση της συστολικής σε σχέση με τη διαστολική ΑΥ με αυτές τις παθοφυσιολογικές διεργασίες εξηγεί και το σημαντικότερο προγνωστικό ρόλο της όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Πίνακας 3. Υποκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων της ΑΥ

- Υπερτροφία – αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας
- Πάχυνση αγγειακού τοιχώματος ή σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας καρωτίδων
- Αυξημένη αρτηριακή σκληρία
- Κνημοβραχιόνος δείκτης < 0.9
- Νεφρική ανεπάρκεια: ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)<60 ml/min/1.73m² (BSA)
- Μικροαλβουμινουρία:30-300mg/24h ή ACR(albumin-creatinine ratio):30-300mg/gr

Πίνακας 4. Καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος ως επιπλοκή της ΑΥ

- Καρδιακή νόσος: OEM, στηθάγχη,επέμβαση επαναγγείωσης των στεφανιαίων αρτηριών, καρδιακή ανεπάρκεια (συστολικού ή διαστολικού τύπου)
- Ισχαιμικό ΑΕΕ, εγκεφαλική αιμορραγία, παροδικό ΑΕΕ (TIA)
- Συμπτωματική περιφερική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων
- Σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (eGFR)<30ml/min/1.73m²(BSA) - πρωτεϊνουρία >300mg/24h)
- Σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια με αιμορραγίες,εξιδρώματα ή οίδημα οπτικής θηλής

1.4.1. ΑΥ και καρδιά

1.Υπερτροφία και αναδιάμορφωση της αριστεράς κοιλίας (left ventricle - LV)

Τα μυοϊνίδια της LV στα αρχικά στάδια της ΑΥ επιμηκύνονται και συσπώνται πιο έντονα έναντι του αυξημένου μεταφορτίου, αλλά προοδευτικά, αυξάνεται το πάχος των τοιχωμάτων της LV, ώστε σύμφωνα με το νόμο του Laplace, να παραμείνει εντός φυσιολογικών ορίων η τάση στο μυοκαρδιακό τοίχωμα. Οι προσαρμοστικές μεταβολές στο μυοκαρδιακό τοίχωμα περιλαμβάνουν αύξηση της σύνθεσης της ακτινομυοσίνης και του μεγέθους των μυοκυττάρων (υπερτροφία) με παράλληλη αύξηση του κολλαγόνου (ίνωση) της μεσοκυττάριας ουσίας.

Το αποτέλεσμα είναι η μεταβολή της γεωμετρίας (αναδιαμόρφωση – remodeling) με αύξηση του λόγου: πάχος τοιχωμάτων LV/τελοδιαστολική διάμετρος LV όπως εκτιμάται με τους δείκτες:

α) $RWT = IVS + PWT / LVEDD$, (RWT: relative wall thickness - σχετικό πάχος τοιχώματος, IVS: μεσοκοιλιακό διάφραγμα, PWT: οπίσθιο τοίχωμα της LV, LVEDDD: τελοδιαστολική διάμετρος της LV), με φυσιολογικές τιμές < 0.42

β) $wall/radius\ ratio = 2 \times PWT / EDDL$,
LV,

ή/και η υπερτροφία της LV (LVH), που διαγιγνώσκεται με υπολογισμό της μάζας της LV (LVM) κατά την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ή τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς, και αναγωγή στην επιφάνεια σώματος (BSA) με υπολογισμό του δείκτη μάζας της LV (LVMI: φυσιολογικές τιμές $< 95\text{g}/\text{m}^2$ για τις γυναίκες και $< 115\text{g}/\text{m}^2$ για τους άνδρες).

Ο συνδυασμός αναδιαμόρφωσης και υπερτροφίας της LV στον ασθενή με ΑΥ εκφράζεται ως ένα από τα εξής παθοφυσιολογικά πρότυπα:

- συγκεντρική αναδιαμόρφωση (concentric remodeling): αυξημένο RWT, φυσιολογικός LVMI

- συγκεντρική υπερτροφία (concentric hypertrophy): αυξημένο RWT και LVMI
- έκκεντρη υπερτροφία (eccentric hypertrophy): αυξημένο LVMI, φυσιολογικό RWT, με αρνητική προγνωστική αξία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογική γεωμετρία και μάζα της LV⁶⁸⁻⁷⁸.

Πέραν του αυξημένου μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας, σημαντικό ρόλο στις παθοφυσιολογικές διεργασίες υπερτροφίας και ίνωσης του μυοκαρδίου κατέχουν νευροορμονικοί παράγοντες, όπως η αγγειοτασίνη II και η ινσουλίνη, που μέσω κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων (μετατρεπτικός αυξητικός παράγων β, ινοβλαστικός αυξητικός παράγων, αυξητικός παράγων της ινσουλίνης κ.α.), ασκούν «τροφική» δράση στο μυοκάρδιο. Η πιθανή υποστρόφη της LVH με τον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ με χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) ή αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης τύπου I (ARBs) υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο της αγγειοτασίνης στην αύξηση της μάζας της LV.

2. ΑΥ και διάταση του αριστερού κόλπου (left atrium – LA)

Η διάταση του LA είναι πρώιμο και συχνό εύρημα της υπερτασικής νόσου, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής, καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου⁸⁰. Η διάταση του LA στους υπερτασικούς ασθενείς είναι αποτέλεσμα της αύξησης των τελο-διαστολικών πιέσεων της LV, ως αποτέλεσμα της διαστολικής δυσλειτουργίας. Στη μελέτη LIFE σε υπερτασικούς με ΗΚΓική διάγνωση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας το 56% των γυναικών και το 38% των ανδρών είχαν αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου.

3. ΑΥ και μυοκαρδιακή ισχαιμία

Η ΑΥ προκαλεί μυοκαρδιακή ισχαιμία μέσω δύο κυρίως μηχανισμών:

- 1) της συμβολής της στην αθηρωμάτωση των επικάρδιων στεφανιαίων αρτηριών, μαζί με τους άλλους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ και
- 2) της μείωσης της στεφανιαίας εφεδρείας⁸¹. Στους υπερτασικούς ασθενείς παρατηρείται διαταραχή στο ισοζύγιο προσφοράς και ζήτησης αιμάτωσης του μυοκαρδίου, ακόμη και επί απουσίας αγγειογραφικά σημαντικής ΣΝ, ως συνέπεια της LVH, της περιαγγειακής ίνωσης, των αυξημένων εξω-αγγειακών δυνάμεων και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Καθώς, η αιμάτωση της καρδιάς γίνεται κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου, εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το επίπεδο της ΔΑΠ. Επομένως, η μείωση της ΔΑΠ κάτω από τα όρια αυτορρύθμισης της στεφανιαίας κυκλοφορίας είναι εύλογο να προκαλεί τη φαινομενικά παράδοξη αύξηση των στεφανιαίων συμβάντων, όπως έχει φανεί στις μεγάλες μελέτες θεραπείας υπερτασικών ασθενών ('φαινόμενο της καμπύλης J').

4. ΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ)

Από την μελέτη Framingham, διαπιστώθηκε ότι η ΣΑΠ και η πίεση σφυγμού (ΡΡ) συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΚΑ συγκριτικά με την ΔΑΠ, ανεξάρτητα από την ηλικία. Η ΑΥ μπορεί να προκαλέσει διαστολική ΚΑ⁸² (ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως–HFPEF, EF>45-50%) ή συστολική ΚΑ (ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως - HFREF), μέσω ίνωσης, αναδιαμόρφωσης, υπερτροφίας και διάτασης της LV, αλλά και μείωσης της στεφανιαίας εφεδρείας. Επιπλέον, εάν επιπλακεί με στεφανιαία νόσο – ΣΝ (έμφραγμα μυοκαρδίου ή χρόνια σταθερή ΣΝ), μπορεί να προκληθεί περαιτέρω έκπτωση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της LV. Η πρόιμη, ταχεία διαστολική πλήρωση της LV περιορίζεται και γίνεται πιο σημαντικός ο ρόλος της κολπικής συστολής στην πλήρωση της LV.

Επί απώλειας της κολπικής συνιστώσας (εμφάνιση κολπικής καρμαρυγής) γίνεται δυσχερέστερη η πλήρωση της LV, προκαλώντας επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της LV. Επίσης, συχνά η αναδιαμόρφωση της LV σε συνδυασμό με το αυξημένο μεταφορτίο της LV που συνιστά η ΑΥ καθ'εαυτή, προκαλεί λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, που επιτείνει το κλινικό σύνδρομο της ΚΑ.

5. Εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας του υπερτασικού ασθενή: Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) – Υπερηχοκαρδιογράφημα (echocardiogram)

Το ΗΚΓ αποτελεί εξέταση-ρουτίνας του υπερτασικού ασθενή, καθώς είναι απλή και χαμηλού κόστους εξέταση. Όμως, η ευαισθησία του στην εκτίμηση της LVH με τους κλασικούς δείκτες (δείκτης Sokolow-Lyon: $SV1+RV5 > 3.5 \text{ mV}$, τροποποιημένος δείκτης Sokolow-Lyon: μεγαλύτερο S+μεγαλύτερο R $> 3.5 \text{ mV}$, $RaVL > 1.1 \text{ mV}$, ή Cornell voltage QRS duration product $> 244 \text{ mV} \cdot \text{ms}$) είναι μικρή. Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι η ύπαρξη LVH με ΗΚΓικά κριτήρια σε ασθενή με ΑΥ αποτελεί ισχυρό, ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ΚΑΝ^{69,70,77,78}. Επιπλέον, το ΗΚΓ είναι χρήσιμο για την ανίχνευση τυχόν υπερφόρτισης ('strain') της LV, διάτασης του LA, μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αρρυθμιών (π.χ. κολπικής μαρμαρυγής) ή διαταραχών αγωγιμότητας.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα έχει πλέον καθιερωθεί ως συνιστώμενη εξέταση κατά την εκτίμηση του υπερτασικού ασθενή, καθώς επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση της γεωμετρίας και της μάζας της LV (LVMI), και συνολικά της καρδιακής δομής και λειτουργίας. Ο υπολογισμός του LVMI συστήνεται να γίνεται με τον τύπο της Αμερικάνικης Εταιρίας Υπερηχοκαρδιογραφίας^{79,83} και ως παθολογικές θεωρούνται οι τιμές άνω του 95 g/m^2 και 115 g/m^2 επιφανείας σώματος (BSA), για γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα. Η αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας

της LV γίνεται με την εκτίμηση της Doppler διαμυροειδικής ροής, του ιστικού Doppler (TDI) του μυροειδικού δακτυλίου και του όγκου του LA. Ο υπολογισμός του λόγου E/E_m (E =πρώιμο διαστολικό κύμα της ταχύτητας της διαμυροειδικής ροής, E_m ή E' = πρώιμο διαστολικό κύμα της ταχύτητας του μυροειδικού δακτυλίου στο TDI) είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας και των πιέσεων πλήρωσης της LV⁸⁴. Η διαστολική δυσλειτουργία της LV, όπως εκτιμάται με τη συναξιολόγηση των παραπάνω παραμέτρων (Πίνακας 4), έχει φανεί να συσχετίζεται με βλάβες άλλων οργάνων-στόχων της υπέρτασης⁸⁵ και έχει προγνωστική αξία, όσον αφορά την ολική θνητότητα⁸⁶.

Παράλληλα, οι νεότερες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές εκτίμησης της ιστικής παραμόρφωσης και της συστολικής λειτουργίας της LV κατά τον επιμήκη άξονα της καρδιάς (speckle tracking, strain, strain rate), κάνουν εφικτή τη διάγνωση της πρώιμης συστολικής δυσλειτουργίας της LV, σε υπέρτασικούς ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΑΥ, χωρίς LVH ή έκπτωση του κλάσματος εξωθήσης (EF) της LV^{87,88}. Επιπλέον, κατά την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη είναι εφικτή η εκτίμηση της αορτικής ρίζας και της ανιούσας αορτής, που επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση της ανευρυσματικής διάτασης της αορτής, που σχετίζεται με την ΑΥ.

Παράμετρος υπερηχοκαρδιογραφήματος	Παθολογικές τιμές
LV mass index (g/m ²)	> 95 (γυναίκες), >115 (άνδρες)
Relative wall thickness (RWT)	> 0.42
Εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας	
Septal e' velocity (cm/sec)	< 8
Lateral velocity (cm/sec)	< 10
LA volume index (ml/m ² επιφάνειας σώματος)	≥ 34
E/e' (averaged) ratio (εκτίμηση πιέσεων πλήρωσης της LV)	≥ 13

Πίνακας 4: Εκτιμώμενοι παράμετροι κατά την υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση του υπερτασικού ασθενή

1.4.2. ΑΥ και περιφερικά αγγεία

Οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν δομικές και λειτουργικές διαταραχές των περιφερικών αγγείων (αυξημένη σκληρία των μεγάλων αρτηριών, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων), σε μία αμφίδρομη σχέση αυξημένης ΑΠ – αγγειακών διαταραχών. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου θεωρείται η πρωιμότερη εκδήλωση της αθηρωματικής διεργασίας, ενώ η αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων προκαλείται από αγγειοσύσπαση και δομικές μεταβολές των αρτηριολίων :

1. μείωση της διαμέτρου του αυλού και
2. αύξηση του λόγου: πάχος μέσου χιτώνα / διάμετρος του αυλού του αγγείου (αγγειακή αναδιαμόρφωση – remodeling)

Ανάλογες δομικές μεταβολές παρατηρούνται στις μεγαλύτερου εύρους αρτηρίες των ασθενών με ΑΥ, με υπερτροφία του μέσου χιτώνα, αύξηση των λείων μυικών κυττάρων και αντικατάσταση της ελαστίνης από κολλαγόνο, ενώ μπορεί να προκληθεί και διάταση των αρτηριών, με κίνδυνο σχηματισμού ανευρύσματος.

Η δομική αναδιαμόρφωση συνοδεύεται από αύξηση της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών, η οποία θεωρείται δείκτης αγγειακής γήρανσης και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία και το φαινόμενο των ανακλώμενων κυμάτων κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της ΑΥ, και ιδιαίτερα στην αυξημένη πίεση σφυγμού και τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση (ISH: isolated systolic hypertension) των ηλικιωμένων⁸⁹. Έτσι, δημιουργείται ένας φαύλος παθοφυσιολογικός κύκλος μεταξύ ΑΥ και αυξημένης αρτηριακής σκληρίας.

A) Πάχος έσω-μέσου χιτώνα – αθηρωματικές πλάκες καρωτίδων

Η εκτίμηση της αγγειακής υπερτροφίας και της αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες γίνεται με την υπερηχογραφική εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT: intima-media thickness) και της παρουσίας ή μη αθηρωματικών πλακών. Η αύξηση του IMT έχει φανεί ότι αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για ΑΕΕ και ΟΕΜ, ανεξάρτητα των κλασικών παραγόντων κινδύνου ΚΑΝ⁹⁰⁻⁹³. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC συνιστάται το υπερηχογράφημα καρωτίδων και η μέτρηση του IMT, στα πλαίσια της διαστρωμάτωσης κινδύνου του υπερτασικού ασθενή. Ως παθολογικές θεωρούνται οι τιμές άνω του 0.9 mm, ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία για το ενδεικνυόμενο σημείο μέτρησης του IMT⁹⁴.

B) Ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος

Η μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης του σφυμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας (carotid - femoral pulse wave velocity, PWV) είναι η καθιερωμένη μέθοδος εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας. Έχει φανεί η προγνωστική της αξία για δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα σε υπερτασικούς ασθενείς και σε γενικό πληθυσμό⁹⁵⁻⁹⁹, επιπρόσθετα των κλασικών παραγόντων και των μοντέλων πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου (SCORE – Framingham risk

score). Η σχέση αυξημένου PWV - ΚΑΝ είναι συνεχής, καθιστώντας σχετικά αυθαίτερη την υιοθέτηση μιας ανώτερης φυσιολογικής τιμής (threshold value). Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2007 είχε συσταθεί ως ανώτερη φυσιολογική η ταχύτητα 12m/sec, ενώ σε πιο πρόσφατη σύσταση ομάδας ειδικών (expert consensus document) η παραπάνω τιμή αναθεωρήθηκε σε 10m/sec¹⁰⁰.

Γ) Κνημο-βραχιόνιος δείκτης

Ο κνημοβραχιόνιος δείκτης αποτελεί το λόγο: ΑΠ κνήμης/ΑΠ βραχίονα (ABI: ankle brachial index). Η μέτρηση του ABI αποτελεί εύχρηστη μέθοδο ανίχνευσης της περιφερικής αγγειακής νόσου (ΠΑΝ), με παθολογικές να θεωρούνται οι τιμές < 0.9. Ο χαμηλός ABI θεωρείται ένδειξη προχωρημένης αθηρωματικής νόσου και έχει φανεί ότι αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη αυξημένης ΚΑΝ^{101,102}. Οι ασθενείς με χαμηλό ABI παρουσιάζουν περίπου διπλάσιο ποσοστό θνησιμότητας από ΚΑΝ και οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) στη 10ετία, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό σε κάθε κατηγορία κινδύνου, όπως καθορίζεται με το Framingham Risk Score (FRS). Επομένως, οι ασθενείς με έστω ασυμπτωματική ΠΑΝ αποτελούν ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με περίπου 20% νοσηρότητα και θνησιμότητα από ΚΑΝ στη 10ετία.

1.4.3 ΑΥ και νεφροί

Αν και ο κίνδυνος πρόκλησης σοβαρής νεφροπάθειας σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ είναι μικρότερος σε σύγκριση με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές της ΑΥ, λόγω του μεγάλου επιπολασμού, η ΑΥ παραμένει σημαντική αιτία τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ). Επιπλέον, η συνύπαρξη της ΑΥ έχει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη νεφροπάθειας άλλης αιτιολογίας, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, που αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία ΧΝΑ που καταλήγει σε αιμοκάθαρση¹⁰³.

Η εκτίμηση της νεφρικής νόσου γίνεται με το δείκτη σπειραματικής διήθησης ή την κάθαρση κρεατινίνης, ενώ η κρεατινίνη ορού δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Για τον υπολογισμό του eGFR χρησιμοποιείται ένας από τους καθιερωμένους τύπους (MDRD, Cockcroft-Gault formula, CKD-EPI)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Οι τιμές eGFR 30-60ml/min/1.73m²(BSA) συνιστούν υποκλινική νεφρική βλάβη, ενώ τιμές eGFR < 30ml/min/1.73m²(BSA) συνιστούν κλινική νεφρική νόσο. Όπως έχει φανεί σε αρκετές μελέτες, η αυξημένη κρεατινίνη ορού και η μείωση του GFR έχουν ισχυρή προγνωστική αξία για δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα^{107,108,118}.

Παράλληλα η αυξημένη αποβολή αλβουμίνης στα ούρα υποδηλώνει βλάβη της σπειραματικής μεμβράνης και θεωρείται δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας¹⁰⁹. Προσδιορίζεται η αλβουμίνη σε συλλογή ούρων 24ωρου ή ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης (ACR) σε πρωινό δείγμα ούρων. Ως μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) ορίζεται η αποβολή 30-300mg αλβουμίνης/24h ή τιμές ACR 30-300mg/gr και θεωρείται υποκλινική νεφρική βλάβη, ενώ ως πρωτεϊνουρία η αποβολή > 300mg αλβουμίνης/24h ή τιμές ACR >300mg/gr, και συνιστά κλινική, παρεγχυματική νεφρική βλάβη. Η ΜΑ προβλέπει την εμφάνιση νεφροπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς και αποτελεί προγνωστικό δείκτη για ΚΑΝ, ακόμα και σε τιμές

αποβαλλόμενης αλβουμίνης ή ACR μικρότερες από τα θεωρούμενα ως παθολογικά όρια¹¹⁰⁻¹¹⁹. Επίσης έχει συσχετισθεί με τους δείκτες βλάβης οργάνων στόχων και υποκλινικής φλεγμονής σε υπερτασικούς ασθενείς¹²⁰⁻¹²².

Η συνύπαρξη μειωμένου eGFR και MA συνοδεύεται από μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας και ΚΑΝ, σε σύγκριση με την μεμονωμένη παρουσία ενός μόνο δείκτη νεφρικής βλάβης¹¹⁹. Η εκτίμηση του eGFR και της αποβαλλόμενης στα ούρα αλβουμίνης συστήνεται από την ESC/ESH ως εύχρηστος και σημαντικός δείκτης στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου του υπερτασικού ασθενή.

1.4.4 ΑΥ και οφθαλμός

Ο αμφιβληστροειδής είναι ο ιστός του οποίου τα αγγεία είναι άμεσα ορατά, με φυσιολογικό λόγο διαμέτρου οφθαλμικής αρτηρίας/φλέβας 2:3. Το 1939 οι Keith, Wagener και Barker ταξινόμησαν τις υπερτασικές βλάβες του αμφιβληστροειδούς σε 4 στάδια. Το στάδιο I (στένωση των αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς) και το στάδιο II (εμφάνιση αρτηριολίων δίκην σύρματος χαλκού - copper wire, συμπίεση της οφθαλμικής φλέβας από την πεπαχυσμένη αρτηρία - arteriovenous nicking) της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας έχουν αμφισβήτησιμη αναπαραγωγιμότητα και αξία ως προγνωστικοί δείκτες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίθετα, η σοβαρή υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια (στάδιο III: αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς, μικρο-ανευρύσματα, βαμβακοειδή εξιδρώματα και στάδιο IV: οίδημα οπτικής θηλής ή ωχράς κηλίδας) έχει ισχυρή προγνωστική αξία για την εμφάνιση ΚΑΝ, αλλά αποτελεί σχετικά σπάνιο εύρημα κατά την εκτίμηση του υπερτασικού ασθενή¹²³⁻¹²⁸.

1.4.5 ΑΥ και εγκεφαλική αγγειακή νόσος

Τα ΑΕΕ αποτελούν την 3^η σε συχνότητα αιτία θνησιμότητας μετά τις καρδιακές και τις νεοπλασματικές νόσους, και η ΑΥ είναι ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση ΑΕΕ. Στους υπερτασικούς η πλειοψηφία των ΑΕΕ (>70%) είναι ισχαιμικού τύπου (θρομβωτικά ή εμβολικά), το 10% οφείλονται σε ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, το 5% σε υπαραχνοειδή αιμορραγία και το 5-15% είναι αγνώστου αιτιολογίας.

Επιπλέον, σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΑΥ, κυρίως ηλικιωμένων, χωρίς ιστορικό ΑΕΕ, εμφανίζει παθολογικά ευρήματα (εστίες υψηλής έντασης σήματος στη λευκή ουσία, μικρο-έμφρακτα ή μικρο-αιμορραγίες) σε μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου, που έχουν συσχετισθεί με εμφάνιση ΑΕΕ και άνοιας. Η ΑΥ θεωρείται σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση διαταραχών της νοητικής λειτουργίας, που αποτελεί συχνό πρόβλημα στους ηλικιωμένους¹²⁹⁻¹³⁸. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα και το κόστος δυσχεραίνουν τη χρήση της MRI τουλάχιστον σε ασυμπτωματικούς υπερτασικούς ασθενείς.

1.5 Υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου στον υπερτασικό ασθενή

Τα τελευταία χρόνια έχει εδραιωθεί η αντίληψη ότι η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να αποτελεί τη βάση της πρωτογενούς πρόληψης των ΚΑΝ και το κριτήριο των θεραπευτικών επιλογών για την ολιστική αντιμετώπιση των ασθενών^{139,140}. Η παρουσία πέραν του ενός παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πολύ συχνή, με συνεργική, και όχι απλά αθροιστική αύξηση του κινδύνου για ΚΑΝ στα επόμενα χρόνια, όπως εκφράζεται και με την έννοια του μεταβολικού συνδρόμου¹⁴¹⁻¹⁴². Έτσι ερμηνεύεται και η μόνο μερική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, παρά την σωστή αντιμετώπιση ενός παράγοντα κινδύνου, όπως η ΑΥ. Έχουν αναπτυχθεί μοντέλα (score) πρόβλεψης του εκτιμώμενου καρδιαγγειακού κινδύνου για ευχερή χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Από το 2003 στις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες^{7,146,147} συστήνεται η εκτίμηση των άλλων παραγόντων κινδύνου και της παρουσίας βλαβών οργάνων-στόχων της ΑΥ για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και την ορθή αντιμετώπιση του υπερτασικού ασθενή. Οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ (κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης κ.α.) υπάρχουν συχνά σε ασθενείς με ΑΥ, συχνότερα έναντι των νορμοτασικών. Επιπλέον, η παρουσία υποκλινικών βλαβών των οργάνων-στόχων της ΑΥ υποδεικνύει πως η διεργασία της καρδιαγγειακής νοσηρότητας (cardiovascular disease-CVD continuum) έχει προχωρήσει, με πιο αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ έναντι της απλής παρουσίας παραγόντων κινδύνου¹⁴⁸⁻¹⁵². Πρόσφατα δεδομένα από τη χώρα μας (HELLENIC HIPPOCRATION HYPERTENSION STUDY, 3H STUDY)⁷¹ δείχνουν ότι τα ποσοστά συνύπαρξης άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους υπερτασικούς ασθενείς είναι υψηλά (κάπνισμα:30%, ΣΔ:17%, δυσλιπιδαιμία: 66%,

κοιλιακή παχυσαρκία: 52%, μεταβολικό σύνδρομο:34%). Επίσης η συχνότητα βλαβών οργάνων-στόχων της ΑΥ (LVH: 38%,MA: 12%) φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με τις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες

Η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, νεφρικής ανεπάρκειας ή ΣΔ, αλλά και η ΑΥ σταδίου ΙΙΙ (ΣΑΠ>180mmHg, ΔΑΠ>110mmHg) ταξινομεί τον ασθενή ως 'πολύ υψηλού κινδύνου'. Στους υπόλοιπους υπερτασικούς ασθενείς συστήνεται η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με χρήση του SCORE model και της παρουσίας βλαβών οργάνων-στόχων για να καθοριστεί το εάν και πόσο άμεσα επιβάλλεται η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας, και πρόσθετης υγιεινοδιατητικής και φαρμακευτικής αγωγής (απώλεια βάρους, υπολιπιδαιμική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC/ESH⁷ μετά τη λήψη πλήρους ιστορικού και την κλινική εξέταση ως εξετάσεις ρουτίνας στην εκτίμηση του ασθενή με ΑΥ συστήνονται η μέτρηση της γλυκόζης νηστείας, των λιπιδίων και της κρεατινίνης ορού, ο υπολογισμός του eGFR, το ΗΚΓ και η εξέταση ούρων. Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (εάν η γλυκόζη νηστείας είναι >100mg/dl), το υπερηχογράφημα καρδιάς και καρωτίδων, η μέτρηση του PWV, ο υπολογισμός του ABI, και η μέτρηση της αποβαλλόμενης στα ούρα αλβουμίνης χαρακτηρίζονται ως 'συνιστώμενες' εξετάσεις, ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους σε κάθε αντιυπερτασικό ιατρείο. Επιπλέον επισημαίνεται η αξία της εκτίμησης της τυχόν υποστροφής των βλαβών οργάνων-στόχων της ΑΥ, όπως η LVH και η MA, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ως ένδειξη καρδιαγγειακής προστασίας από τη χορηγούμενη υγιεινοδιατητική και φαρμακευτική αγωγή¹⁵³⁻¹⁵⁵.

1. Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου:
Άρρεν φύλο
Ηλικία: άνδρες > 55 έτη, γυναίκες > 65 έτη
Κάπνισμα
Δυσλιπιδαιμία: TC > 190mg/dl, ή/και LDL > 115 mg/dl, ή/και HDL < 40mg/dl για τους άνδρες και < 46mg/dl για τις γυναίκες, ή/και τριγλυκερίδια > 150mg/dl
Γλυκόζη νηστείας 102-125 mg/dl
Παθολογικό τεστ ανοχής γλυκόζης
Παχυσαρκία (BMI > 30kg/m ²)
Κοιλιακή παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης ≥ 102cm για τους άνδρες, ≥ 88cm για τις γυναίκες)
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σε ηλικία < 55 έτη ή < 65 έτη για συγγενείς ανδρικού και γυναικείου φύλου αντίστοιχα
2. Υποκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων της ΑΥ
Πίεση σφυγμού > 60mmHg (στους υπερήλικες)
Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (στο ΗΚΓ ή στο υπερηχοκαρδιογράφημα)
IMT > 0.9mm ή παρουσία αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες
c-f PWV > 10mm/sec
ABI < 0.9
Χρόνια νεφρική νόσος με eGFR 30-60ml/min/1.73m ² (BSA)
Μικροαλβουμινουρία (30-300mg/24h ή ACR 30-300mg/g)
3. Σακχαρώδης Διαβήτης
Γλυκόζη νηστείας > 126 mg/dl και/ή HbA _{1c} > 7% και/ή μεταγευματική γλυκόζη > 198 mg/dl
4. Κλινική καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος
Εγκεφαλική αγγειακή νόσος: ισχαιμικό ΑΕΕ, εγκεφαλική αιμορραγία, παροδικό ΑΕΕ
Στεφανιαία νόσος: OEM, στηθάγχη, στεφανιαία επαναγγείωση (PCI, CABG)
Καρδιακή ανεπάρκεια
Συμπτωματική περιφερική αγγειακή νόσος κάτω άκρων (ΠΑΝ)
Χρόνια νεφρική νόσος με eGFR < 30ml/min/1.73m ² (BSA), πρωτεϊνουρία (> 300mg/24h)

Πίνακας 5: Παράγοντες (εκτός της ΑΠ) που επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση του υπερτασικού ασθενή

1) Εξετάσεις ρουτίνας:
Αιμοσφαίρινη και/ή αιματοκρίτης πλάσματος
Γλυκόζη νηστείας
Ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια ορού
Κάλιο και νάτριο ορού
Ουρικό οξύ πλάσματος
Κρεατινίνη πλάσματος (και υπολογισμός GFR)
Γενική ούρων, dipstick test για πρωτεϊνουρία-μικροαλβουμινουρία
Ηλεκτροκαρδιογράφημα
2) Συνιστώμενες εξετάσεις:
Γλυκοζυλιωμένη Hb (επί γλυκόζης νηστείας > 102mg/dl ή ΣΔ)
Ποσοτικός προσδιορισμός πρωτεϊνουρίας
Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι και ABPM
Υπερηχοκαρδιογράφημα – Holter ρυθμού σε περίπτωση αρρυθμιών
Υπερηχογράφημα καρωτίδων
PWV
ABI
Βυθοσκόπηση
3) Εξειδικευμένος έλεγχος (κυρίως σε ειδικά ιατρεία υπέρτασης)
Περαιτέρω εκτίμηση εγκεφαλικής,καρδιακής,νεφρικής και αγγειακής νόσου
Διερεύνηση δευτεροπαθούς ΑΥ, επί κλινικής υποψίας εκ του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και το βασικό εργαστηριακό έλεγχο

Πίνακας 7: Εργαστηριακός έλεγχος του υπέρτασικού ασθενή

	Οριακή ΑΠ (ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89)	ΑΥ σταδίου 1 (ΣΑΠ 140-149 ή ΔΑΠ 90-99)	ΑΥ σταδίου 2 (ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109)	ΑΥ σταδίου 3 (ΣΑΠ > 180 ή ΔΑΠ > 110)
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	Μικρός	Μικρός	Μέσος	Μεγάλος
1-2 παράγοντες κινδύνου	Μικρός	Μέσος	Μέσος	Μεγάλος
≥3 παράγοντες κινδύνου, βλάβες οργάνων στόχων, ΣΔ, ΚΑΝ ή ΧΝΑ	Μεγάλος	Μεγάλος	Μεγάλος	Μεγάλος

Πίνακας 8: Εκτίμηση πρόσθετου καρδιαγγειακού κινδύνου του υπερτασικού ασθενή

Κεφάλαιο 2

Στυτική δυσλειτουργία (erectile dysfunction – ED)

2.1 Ορισμός – παθοφυσιολογία

Με τον όρο στυτική δυσλειτουργία (ED) χαρακτηρίζεται η μόνιμη αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης στύσης επαρκούς για ικανοποιητική σεξουαλική λειτουργία¹⁵⁶. Αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας, καθώς αφορά μεγάλο αριθμό ανδρών (περίπου 1 στους 5 άνδρες μέσης και μεγάλης ηλικίας), με ιδιαίτερα αρνητικές επιπτώσεις στη ψυχολογία, την κοινωνική ζωή και τελικά την ποιότητα ζωής τους. Μετά το 1998 η καθιέρωση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5)¹⁵⁷ ως νέας, αποτελεσματικής, per os αγωγής είχε σαν αποτέλεσμα να αυξηθεί σημαντικά το ενδιαφέρον των ασθενών και της ιατρικής κοινότητας για τη ED. Χαρακτηριστικά στο διάστημα 1996-2000 στις ΗΠΑ παρατηρήθηκε αύξηση κατά 50% των ανδρών που ζήτησαν ιατρική εξέταση για στυτική δυσλειτουργία. Επιπλέον, η ED έχει πάψει να αποτελεί θέμα-ταμπού, με αποτέλεσμα να αναφέρεται από τους ασθενείς ως πρόβλημα υγείας στον ιατρό πιο εύκολα σε σχέση με το παρελθόν.

Η λειτουργία της στύσης αποτελεί ένα σύνθετο φαινόμενο με συμμετοχή νευρογενών, ορμονικών, ψυχογενών και κυρίως αιμοδυναμικών παραμέτρων¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Μέχρι πριν από λίγες δεκαετίες η ED θεωρούνταν κυρίως ψυχογενούς αιτιολογίας, αλλά τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ο σημαντικός ρόλος των αγγειακών διαταραχών στην εμφάνιση της ED. Σήμερα θεωρείται ότι η ED στην πλειοψηφία των ασθενών είναι μεικτής, ψυχογενούς και οργανικής (συνήθως αγγειακής) αιτιολογίας.

Οι σηραγγώδεις αρτηρίες φέρουν ποσότητα αίματος στα σηραγγώδη σώματα του πέους, ενώ το φλεβικό δίκτυο εξασφαλίζει την παροχέτευση του αίματος και τη διατήρηση του πέους σε χαλαρή κατάσταση. Η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των σηραγγωδών σωμάτων αποτελεί βασικό στοιχείο στη φυσιολογία της στύσης,

καθώς οδηγεί σε συσσώρευση αίματος στους φλεβώδεις κόλπους των σηραγγωδών σωμάτων, συμπίεση των φλεβιδίων, μείωση της φλεβικής απορροής, διόγκωση και σκλήρυνση του πέους. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που απελευθερώνεται από το ενδοθήλιο και τις παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις είναι ο βασικός νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται στη φυσιολογία της στύσης, καθώς ευοδώνει τη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων. Συγκεκριμένα, το NO ενεργοποιεί την γουανυλική κυκλάση – cGMP, που με τη σειρά της ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση, που μέσω φωσφορυλίωσης ρυθμίζει τη λειτουργία των ιοντικών ‘καναλιών’ (καλίου και ασβεστίου) στην κυτταρική μεμβράνη. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση της συγκεντρώσεως Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα, και η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων.

2.2 Αιτιολογία της στυτικής δυσλειτουργίας

Στα ψυχογενή αίτια της ED περιλαμβάνεται το στρες και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια. Η ύπαρξη δυσμενών σεξουαλικών εμπειριών κατά το παρελθόν, σοβαρών συννοσηροτήτων, στρεσογόνων καταστάσεων και προβληματικής σχέσης με την ερωτική σύντροφο ενισχύουν την πιθανότητα ED ψυχογενούς αρχής.

Στις νευρολογικές διαταραχές, που δυνητικά σχετίζονται με την εμφάνιση ED περιλαμβάνονται η σκλήρυνση κατά πλάκας, η επιληψία του κροταφικού λοβού, η νόσος του Parkinson, το ΑΕΕ, η νόσος Alzheimer, αλλά και οι κακώσεις του νωτιαίου μυελού ή των σηραγγωδών νεύρων (π.χ. κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, όπως η ριζική προστατεκτομή) συχνά συνοδεύονται με εμφάνιση ED νευρογενούς αρχής.

Μεταξύ των ενδοκρινολογικών νοσημάτων ο ΣΔ μπορεί να προκαλέσει ED με πολλούς μηχανισμούς (αθηρωμάτωση, νευροπάθεια). Άλλες ορμονολογικές νόσοι,

όπως ο υπογοναδισμός (μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης) και η υπερπρολακτιναιμία, σχετίζονται κυρίως με ελάττωση της σεξουαλικής επιθυμίας, και λιγότερο με τη στυτική λειτουργία καθ'αυτή.

Η παρουσία ανατομικών διαταραχών του πέους (νόσος Peyronie, ίνωση των σηραγγωδών σωμάτων λόγω πριαπισμού ή άλλων αιτίων, κακώσεις του πέους) είναι πιθανό να προκαλέσει στυτική δυσλειτουργία. Επίσης, κάθε σοβαρό νόσημα που προκαλεί καρδιακή, αναπνευστική, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και τελικά κακή γενική κατάσταση υγείας του ασθενή συχνά συνοδεύεται από ED. Επιπλέον, αρκετά φάρμακα, κυρίως αντιυπερτασικά, αντικαταθλιπτικά, ηρεμιστικά και αντιανδρογόνα έχει φανεί ότι μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στύσης.

Σήμερα θεωρείται ότι στην πλειοψηφία των ανδρών με στυτική δυσλειτουργία κεντρικό παθογενετικό ρόλο κατέχει η αγγειακή βλάβη (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αθηροσκληρυντική νόσος) στην περιοχή του πέους που διαταράσσει το μηχανισμό της στύσης, ενώ είναι πιθανή η συνεργική δράση της με άλλα αίτια (π.χ.ψυχογενή) στην πρόκληση ED.

2.3 Διάγνωση της στυτικής δυσλειτουργίας

Παλαιότερα η εκτίμηση της στυτικής λειτουργίας γινόταν από ουρολόγο, με εκτεταμένο βιοχημικό έλεγχο,ψυχολογική εκτίμηση και αγγειακό έλεγχο του πέους, καθώς και οι διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις ήταν επεμβατικές. Τα τελευταία χρόνια και μετά την καθιέρωση της per os αγωγής με τους αναστολείς της PDE-5 ως πρώτη γραμμή θεραπείας, για τη διάγνωση της ED συστήνεται μόνο η λήψη ενός πλήρους ιστορικού και ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος. Έχουν καθιερωθεί τυποποιημένα ερωτηματολόγια εκτίμησης της σεξουαλικής λειτουργίας, όπως το IIEF (International Index of Erectile Dysfunction)¹⁶¹ και το EDITS (Erectile

Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction)¹⁶² για τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της ED.

Το ΠEF περιλαμβάνει 15 ερωτήσεις εκτίμησης του συνόλου της σεξουαλικής λειτουργίας, ενώ μια συντετμημένη μορφή του με 5 ερωτήσεις αποτελεί το SHIM¹⁶³. Ειδικές εξετάσεις, όπως το Doppler και η αρτηριογραφία των πείκων αρτηριών δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας και ενδείκνυνται σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για επεμβατική θεραπεία.

2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η στυτική δυσλειτουργία είναι η συχνότερη διαταραχή της σεξουαλικής ζωής, που αφορά εκατομμύρια άνδρες σε παγκόσμιο επίπεδο, ιδιαίτερα μέσης και μεγάλης ηλικίας. Η πρώτη αξιολογή καταγραφή του επιπολασμού της έγινε από τον Kinsey et al το 1948¹⁶⁴, σε μελέτη 15.781 ανδρών από τον γενικό πληθυσμό, στην οποία φάνηκε η στενή συσχέτισή της με την ηλικία. Από ED βρέθηκε να πάσχει το 0.1%, το 1.9%, το 25% και το 75% των ανδρών στην ηλικία των 20, 40, 65 και 80 ετών αντίστοιχα. Από τη μελέτη του Kinsey πέρασαν πολλά χρόνια μέχρι να γίνουν νέες επιδημιολογικές αναλύσεις της ED και των παραμέτρων που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ED.

Το 1994 η MMAS study¹⁶⁵ ήταν η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, που έδειξε σε ασθενείς 40-70 ετών ότι ποσοστό 52% έπασχε από ήπια, μέτρια ή πλήρη σεξουαλική ανικανότητα (impotence), όπως διαγνώσθη με χρήση ερωτηματολογίου. Με αναγωγή των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται ότι το 1990 περίπου 18 εκατομμύρια Αμερικανών 40-70 ετών έπασχαν από ED. Η ηλικία ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ED, με το ποσοστό ανδρών με πλήρη ED να τριπλασιάζεται (από 5% σε 15%) μεταξύ των ηλικιών 40 -70 ετών. Συσχέτιση υπήρχε και με την παρουσία καρδιακής νόσου, ΑΥ, ΣΔ, δυσλιπιδαιμίας,

κατάθλιψη, καθώς και τη λήψη καρδιολογικών ή αντιδιαβητικών φαρμάκων. Συγκεκριμένα στους διαβητικούς η εμφάνιση πλήρους ED ήταν τριπλάσια έναντι των μη-διαβητικών. Το κάπνισμα δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, αλλά αύξανε τον κίνδυνο εμφάνισης ED σε άνδρες με καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η συσχέτιση κατανάλωσης αλκοόλ και ED ήταν ασθενής.

Στα πλαίσια της MMAS και σε περίπου 9 έτη παρακολούθησης 847 λευκών ανδρών χωρίς ED στην αρχή της μελέτης, φάνηκε ότι η επίπτωση της ED ήταν 25.9 ασθενείς ανά 1000 άνδρες-έτη, με αύξηση από 12.4 σε 29.8 και 46.4 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άνδρες-έτη στους άνδρες 40-49, 50-59 και 60-69 ετών αντίστοιχα¹⁶⁶. Αναγωγή στον πληθυσμό των ΗΠΑ, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μεταξύ των ανδρών Καυκάσιας φυλής στις ΗΠΑ αναμένονται 617.715 νέοι ασθενείς με ED ανά έτος.

Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη ED είναι η μελέτη MALES¹⁶⁷, που περιέλαβε 27839 άνδρες ηλικίας 20-75 ετών, από 8 χώρες (ΗΠΑ, Μεγάλη Βρετανία, Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία, Μεξικό και Βραζιλία). Η διάγνωση της ED έγινε με χρήση ερωτηματολογίου και ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό της μελέτης ήταν 16%. Υπήρχε σημαντική διαφορά στον επιπολασμό της ED μεταξύ των διαφόρων κρατών με υψηλότερο ποσοστό στις ΗΠΑ (22%) και χαμηλότερο στην Ισπανία (10%).

Και στη MALES βρέθηκε σχεδόν γραμμική αύξηση της ED με την ηλικία, αλλά και συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, την ΑΥ, το ΣΔ, τη δυσλιπιδαιμία και την κατάθλιψη. Συγκεκριμένα, ED διαγνώστηκε στο 26% των ασθενών με ΑΥ, στο 31% των ασθενών με καρδιακή νόσο/στηθάγχη, στο 39% των ασθενών με ΣΔ, στο 26% των ανδρών με δυσλιπιδαιμία, και το 26% των ανδρών με κατάθλιψη. Καθώς τα παραπάνω νοσήματα αυξάνουν σε συχνότητα με την πρόοδο της ηλικίας, είναι αναμενόμενο να συμβάλλουν στη μεγάλη αύξηση της ED στους άνδρες μέσης και μεγάλης ηλικίας, πέραν του ρόλου της ηλικίας καθ'αυτής. Αντίθετα η μείωση

της τεστοστερόνης ορού που συνοδεύει τη γήρανση φαίνεται ότι σχετίζεται με τη σεξουαλική επιθυμία, αλλά όχι με τη λειτουργία της στύσης. Επιπλέον, στη MALES φάνηκε ότι ο ρόλος των παραπάνω νοσημάτων στην εμφάνιση ED είναι συνεργικός, με την πλειοψηφία (64%) των ασθενών με ED να εμφανίζει περισσότερα από ένα από τα συγκεκριμένα νοσήματα.

Ο ρόλος του καπνίσματος δεν ήταν τόσο σαφής, αν και υπήρχε συσχέτιση του καπνίσματος περισσότερων των 20 τσιγάρων ημερησίως με την εμφάνιση ED. Στα πλαίσια της μελέτης βρέθηκε ότι μόνο το 58% των ανδρών με ED είχε ζητήσει ιατρική εξέταση και μόλις το 16% βρισκόταν σε αγωγή με αναστολείς της PDE-5, παρά την καθιερωμένη αποτελεσματικότητά τους.

Σε άλλη μελέτη¹⁶⁸ με συμμετοχή ανδρών 40-70 ετών από 4 χώρες ο επιπολασμός της μετρίου ή σοβαρού βαθμού ED κυμάνθηκε από 15% στη Βραζιλία, 17% στην Ιταλία, 22% στην Μαλαισία έως 34% στην Ιαπωνία. Η ED φάνηκε να συσχετίζεται με την ηλικία, το ΣΔ, την καρδιακή νόσο, το κάπνισμα, το αλκοόλ, την κατάθλιψη, αλλά και το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, την έλλειψη φυσικής άσκησης και την παρουσία συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Ο κίνδυνος εμφάνισης ED στην ανάλυση της μελέτης αυξανόταν κατά 10% ανά έτος ζωής και κατά 5% ανά έτος νόσου από ΣΔ ή καρδιακό νόσημα. Η ED βρέθηκε να συσχετίζεται κατά ανεξάρτητο τρόπο με την ηλικία, το ΣΔ και την ύπαρξη ΚΑΝ, ακόμα και μετά διόρθωση για τις άλλες παραμέτρους.

Η εκτίμηση της συχνότητας της ED στις επιδημιολογικές μελέτες επηρεάζεται από τον τύπο, τον πληθυσμό της μελέτης, και τη μέθοδο εκτίμησης της ED, κάνοντας δυσχερή τη σύγκριση των μελετών μεταξύ τους. Παρόλα αυτά, παρόμοια ποσοστά ED καταγράφησαν σε μικρότερες μελέτες που έγιναν σε εθνικό επίπεδο. Σε μελέτη από τη Γερμανία¹⁶⁹ ποσοστό 19.2 % των ανδρών ηλικίας 40-75 ετών εμφάνισε ED,

ενώ σε μελέτη από την Ισπανία το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 12%¹⁷⁰. Παρόμοια καταγραφή της συχνότητας της ED στην Ιαπωνία σε άνδρες 23-79 ετών, με χρήση του ΠΕΦ έδειξε γραμμική αύξησή της με την πρόοδο της ηλικίας, προσεγγίζοντας το 41.8% και το 64.3% στους άνδρες 60-70 και άνω των 70 ετών αντίστοιχα¹⁷¹. Από στοιχεία της μελέτης NHANES 2001-2002 για τις ΗΠΑ σε 3566 άνδρες άνω των 20 ετών, το ποσοστό ασθενών με ED πλησίαζε το 20%, με το ΣΔ να έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με την εμφάνιση ED, καθώς η συχνότητα στους διαβητικούς ήταν 49.3% έναντι 15.6% στους μη-διαβητικούς. Επίσης σημαντική ήταν η συχνότητα ED στους άνδρες με παχυσαρκία (23.5%), καρδιακή νόσο (52.3%), ΑΥ (35.4%) και κάπνισμα (15%)^{172,173}.

Τα επόμενα χρόνια αναμένεται σημαντική αύξηση των ασθενών με στυτική δυσλειτουργία¹⁷⁴, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αναμενόμενης αύξησης των νοσημάτων (ΑΥ, ΣΔ), που σχετίζονται με την ED και έχουν αυξημένη επίπτωση στους ηλικιωμένους ασθενείς. Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα, προβλέπεται ότι το 2025 οι άνδρες με ED θα φτάσουν τα 322 εκατομμύρια. Ανάλογα μεγάλο αναμένεται το κόστος θεραπείας της ED, λόγω και της ευρείας πλέον χρήσης των αναστολέων PDE-5, ως εύχρηστης και αποτελεσματικής αγωγής. Επομένως, ενισχύεται η σημασία της στυτικής δυσλειτουργίας ως σύνθητες πρόβλημα υγείας και η ανάγκη υιοθέτησης μέτρων (στον τρόπο ζωής και τις σχετιζόμενες με την ED νόσους) που να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισής της.

2.5 Συσχέτιση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα – ED

Η συχνή συνύπαρξη ED και παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ έχει καταγραφεί σε πληθώρα αναδρομικών και προοπτικών μελετών. Μεταξύ 272.325 ανδρών με ED, το 41.6% έπασχε από ΑΥ, το 42.4% από δυσλιπιδαιμία, το 20.2% από ΣΔ και το 11% από κατάθλιψη, ενώ σημαντικό ποσοστό έπασχε από ≥ 2 από τα παραπάνω νοσήματα¹⁷⁵. Μόνο το 32% των ανδρών με ED δεν είχε καμία από τις παραπάνω νόσους που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ. Η συχνή συνύπαρξη της ED και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου δικαιολογείται από το γεγονός ότι η στύση αποτελεί ένα αγγειακό κατά βάση φαινόμενο, με καθοριστικό ρόλο να διαδραματίζει η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{158,159,176}. Η αθηρωματική διεργασία και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι πιθανό να αποτελούν τον κοινό παρονομαστή, μέσω του οποίου η ηλικία, η ΑΥ, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η έλλειψη φυσικής άσκησης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ED.

Σε πρόσφατη μελέτη¹⁷⁷ σε 3921 Καναδούς ηλικίας 40-88 ετών ο επιπολασμός της ED ήταν 49.4%, με την παρουσία ΚΑΝ (ΣΝ, εγκεφαλική αγγειακή νόσος, ΠΑΝ), ΣΔ, παθολογικής γλυκόζης νηστείας, μεταβολικού συνδρόμου, το Framingham risk score και τη λήψη αντιυπερτασικών ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων να έχουν συσχέτιση με την εμφάνιση ED. Επίσης, το κάπνισμα, η έλλειψη μόνιμου ερωτικού συντρόφου και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο φάνηκε να συσχετίζονται με τη ED. Επιπλέον, η παρουσία ΣΔ που ήταν αδιάγνωστος ήταν πολύ συχνότερη στους άνδρες με ED έναντι των ανδρών χωρίς ED (10.6% vs 4.9%), δείχνοντας ότι η διάγνωση ED πιθανόν αποτελεί μια ευκαιρία διάγνωσης και θεραπείας ΣΔ ή/και ΚΑΝ. Η ED φαίνεται να ακολουθεί τη διάγνωση του ΣΔ εντός 10 ετών σε τουλάχιστον 50% των ανδρών, αλλά μπορεί να αποτελεί την αρχική εκδήλωση του ΣΔ στο 10-15% των ασθενών. Η ED πρέπει να θεωρείται δείκτης πιθανής παρουσίας νοσημάτων,

όπως η ΑΥ, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία και η κατάθλιψη, που μπορεί να μην είχαν διαγνωσθεί μέχρι την εμφάνιση της ED, και ο ιατρός οφείλει να διερευνά την ύπαρξη τους στους ασθενείς που προσέρχονται λόγω ED.

Ο σημαντικός ρόλος των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην πρόκληση ED έχει επιβεβαιωθεί και σε προοπτικές μελέτες. Στη Rancho Bernardo Study¹⁷⁸ εξετάστηκαν άνδρες 30-69 ετών για 7 κλασικούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, κάπνισμα, ΑΥ, ΣΔ, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και παχυσαρκία) και το 1998, μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 25 ετών, μελετήθηκε η παρουσία ή μη ED με χρήση του IIEF-5. Φάνηκε ότι η ηλικία, το BMI, τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ED, ενώ οριακή ήταν η συσχέτιση του καπνίσματος. Η υπερχοληστερολαιμία ήταν ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου, με συχνότητα 55%, 85% και 87% σε άνδρες με 1, 2 και 3 παράγοντες κινδύνου αντίστοιχα. Η απουσία συσχέτισης της ΑΥ και του ΣΔ με την εμφάνιση ED πιθανόν ερμηνεύεται από λάθη στη διάγνωση αυτών των νοσημάτων κατά την αρχική εξέταση των ασθενών, αλλά και πιθανή επίδραση στην επιβίωση των συμμετεχόντων στη μελέτη 25 χρόνια αργότερα.

Σε ανάλογη προοπτική μελέτη στις ΗΠΑ¹⁷⁹, σε μεγάλο πληθυσμό υγιών ανδρών χωρίς ED (22.086 άνδρες 40-75 ετών) με παρακολούθηση 14 ετών η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η έλλειψη επαρκούς φυσικής δραστηριότητας συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ED, ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση της ED με την κατανάλωση αλκοόλ. Συγκεκριμένα, οι καπνιστές είχαν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο για ED, ενώ όσον αφορά το σωματικό βάρος (BΣ) οι άνδρες με BMI 25-26.9 kg/m² και 27-29.9 kg/m² είχαν 19% και 37% μεγαλύτερο κίνδυνο για ED αντίστοιχα, ενώ οι παχύσαρκοι (BMI>30kg/m²) είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ED, συγκριτικά με άνδρες με φυσιολογικό BΣ. Επιπλέον, φάνηκε

ότι η έλλειψη σωματικής άσκησης και η παχυσαρκία έχουν αθροιστική, δυσμενή επίδραση στη στυτική λειτουργία.

Δεδομένου του ρόλου της αποφυγής του καπνίσματος, του φυσιολογικού σωματικού βάρους και της επαρκούς άσκησης στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ ή/και ΣΔ, άρχισε να φαίνεται ότι η αποφυγή της ED αποτελεί ένα επιπλέον, ισχυρό κίνητρο για την υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων με πολλαπλά οφέλη. Η σημασία του NO και της ενδοθηλιακής λειτουργίας στην πρόκληση στύσης πιθανόν ερμηνεύει παθοφυσιολογικά τις παραπάνω συσχετίσεις, καθώς είναι γνωστός ο ρόλος της παχυσαρκίας και του καπνίσματος στη μείωση της παραγωγής του NO, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αθηρωματική διεργασία.

Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι οι υγιεινοδιαιτητικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις στους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου είναι δυνατό να βελτιώσουν την ED. Σε μελέτη των Esposito et al¹⁸⁰, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και η απώλεια βάρους συνοδεύτηκε από βελτίωση της ED, όπως εκτιμήθηκε με το PEF-5 score μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης. Σε σχετική μετανάλυση¹⁸¹ φάνηκε ότι η τροποποίηση του τρόπου ζωής και η φαρμακευτική αγωγή για αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου βελτιώνουν τη στυτική λειτουργία ασθενών με ED. Παράλληλα με την εύχρηστη και αποτελεσματική αγωγή με τους PDE5-Is, πρέπει να εφαρμόζονται υγιεινοδιαιτητικά και, εάν απαιτείται, φαρμακευτικά μέτρα για τη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ, που αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για ED, με στόχο την ταυτόχρονη πρόληψη ΚΑΝ και ED.

2.6 Συσχέτιση στυτικής δυσλειτουργίας – καρδιαγγειακής νόσου

Από αρκετές μελέτες την τελευταία δεκαετία έχει φανεί η συσχέτιση της ED με την κλινικά έκδηλη ή μη- καρδιαγγειακή νόσο. Οι Montorsi et al¹⁸² εξετάζοντας με τη χρήση του IIEF 300 ασθενείς με συμπτωματολογία στηθάγχης και αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη ΣΝ έδειξαν ότι το 49% αυτών είχε ED. Μάλιστα στο 70% των ασθενών η ED είχε προηγηθεί της εμφάνισης ΣΝ, με μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ τους 38.8 μήνες, υποδηλώνοντας ότι η ED πιθανόν αποτελεί ένα πρώιμο δείκτη διάχυτης, αγγειακής νόσου. Σε άλλη μελέτη οι Solomon et al¹⁸³ βρήκαν ότι μεγάλο ποσοστό ανδρών με ΣΝ (65%) πάσχει από ED και στο 58% αυτών η ED προηγήθηκε της διάγνωσης της ΣΝ, ενώ υπήρχε συσχέτιση της ύπαρξης ED με τη αγγειογραφική βαρύτητα της ΣΝ (Gensini score).

Οι Vlachopoulos et al (2005)¹⁸⁴ εξέτασαν ασθενείς με ED μη-ψυχογενούς ή ορμονικής αιτιολογίας, χωρίς γνωστή ΣΝ και βρήκαν ότι σημαντικό ποσοστό αυτών (19%) είχε αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη ΣΝ. Οι ασθενείς αρχικά υπεβλήθησαν σε ΗΚΓική και υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης, και επί παθολογικών αποτελεσμάτων έγινε στεφανιογραφικός έλεγχος. Οι Gazzaruso et al¹⁸⁵ έδειξαν ότι η ED ήταν πολύ συχνότερη σε διαβητικούς με υποκλινική ΣΝ (33.8%) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΣΝ (4.7%) και η ED ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης υποκλινικής ΣΝ.

Τα παραπάνω δεδομένα ενισχύουν την αντίληψη ότι η ED είναι μια πρώιμη, κλινική εκδήλωση δομικών και λειτουργικών διαταραχών του αγγειακού δικτύου του πέους στα πλαίσια μιας γενικευμένης αγγειακής διαταραχής. Η ΣΝ και η ED έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου και παθογενετικούς μηχανισμούς: την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα πρώιμα στάδια και τις ‘αποφρακτικές’ αγγειακές διαταραχές στη συνέχεια. Η συχνά πρωιμότερη εμφάνιση της ED έναντι

της ΣΝ είναι πιθανό να αιτιολογείται από τη μικρότερη διάμετρο των πείκων συγκριτικά με τις στεφανιαίες αρτηρίες, με αποτέλεσμα να επιβαρύνονται νωρίτερα κατά την προοδευτική πορεία της αθηρωμάτωσης ('artery size hypothesis'). Το διάστημα μεταξύ της εκδήλωσης της ED και της ΣΝ φαίνεται να αποτελεί μια ευκαιρία τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου, πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας της ΣΝ, μειώνοντας την αντίστοιχη νοσηρότητα και θνητότητα της ΣΝ. Συνεπώς τίθεται το ερώτημα εάν επιβάλλεται και ποιας μορφής καρδιολογικός έλεγχος στους ασθενείς που προσέρχονται λόγω ED.

Σε αρκετές μελέτες έχει εξετασθεί η συσχέτιση της στυτικής δυσλειτουργίας με παραμέτρους της υποκλινικής αθηρωματικής νόσου. Σε μελέτη των Borgquist et al¹⁸⁶ εκτιμήθηκε η εφεδρεία στεφανιαίας ροής (CFR) κατά μη-επεμβατικό τρόπο (Doppler υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της ροής του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας - LAD) σε ασθενείς με ED συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Η CFR ήταν σημαντικά ελαττωμένη στους ασθενείς με ED (2.36 vs 3.19), ενώ η ED ήταν προγνωστικός δείκτης μειωμένης CFR, ακόμα και μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το κάπνισμα, τη συστολική ΑΠ, την καρδιακή συχνότητα και το BMI. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν τη συσχέτιση της ED με τα πρώιμα στάδια της ΣΝ.

Οι Chiurlia et al¹⁸⁷ έδειξαν ότι η ED έχει προγνωστική αξία για την παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και υποκλινικής αθηρωμάτωσης, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς με ED είχαν μεγαλύτερου βαθμού ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως εκτιμήθηκε με το FMD (flow-mediated dilatation) της βραχιονίου αρτηρίας και σοβαρότερη αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών, όπως εκτιμήθηκε με την αξονική τομογραφία (MSCT) και το Ca-score. Επίσης, οι ασθενείς με ED είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP

(C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), που αποτελεί καθιερωμένο δείκτη υποκλινικής φλεγμονής, ενώ ο ρόλος της στην αθηρωματική διεργασία είναι υπό διερεύνηση. Η παρουσία αυξημένων φλεγμονωδών και προθρομβωτικών δεικτών, που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τα αρχικά στάδια της αθηρωμάτωσης, φάνηκε και σε μελέτη των Vlachopoulos et al¹⁸⁸ σε ασθενείς με ED, με και χωρίς ΣΝ.

Η συσχέτιση ED και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είχε φανεί και σε μελέτη των Kaiser et al¹⁸⁹, στην οποία, αντίθετα, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ ασθενών με ED χωρίς γνωστή ΚΑΝ και υγιών μαρτύρων ως προς δομικές και λειτουργικές αγγειακές βλάβες, όπως εκτιμήθηκαν με το IMT των καρωτίδων, το PWV και την ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών (Ca score). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η ED είναι δυνατόν να εμφανισθεί από τα αρχικά, ήδη στάδια της γενικευμένης αθηροσκληρυντικής νόσου πριν από άλλες, υποκλινικές αγγειακές βλάβες. Ο κεντρικός ρόλος του συστήματος NO-cGMP στη λειτουργία της στύσης και την αγγειοδιαστολή των περιφερικών αρτηριών πιθανόν εξηγεί τη συσχέτιση ED και FMD βραχιονίου αρτηρίας

Επίσης, οι Bocchio et al¹⁹⁰ έδειξαν ότι η ύπαρξη ED συνδέεται με αύξηση των δεικτών ενδοθηλιακής ενεργοποίησης, όπως τα μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) και η ενδοθηλίνη-1 (ET-1), που θεωρείται ότι χαρακτηρίζει τα πρώιμα στάδια της αθηρωμάτωσης. Η αυξημένη ενδοθηλιακή ενεργοποίηση σε άνδρες με ED ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ ή ανατομικής αγγειακής βλάβης, όπως εκτιμήθηκε με το IMT των καρωτίδων.

Σε μελέτη των Elesber et al¹⁹¹ σε άνδρες χωρίς αποφρακτική ΣΝ φάνηκε ότι η ED συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών, που θεωρείται ότι προηγείται της αθηροσκληρυντικής νόσου και αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι ασθενείς με ED είχαν υψηλότερα επίπεδα ADMA

(asymmetric dimethylarginine) που αποτελεί ενδογενή αναστολέα της NO-συνθεάσης, και θεωρείται δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αυξημένου κινδύνου για ΚΑΝ.

2.7 Η στυτική δυσλειτουργία ως παράγοντας κινδύνου για ΚΑΝ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την 1^η πρώτη αιτία θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες. Η ανίχνευση νέων δεικτών αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, πέραν των κλασικών παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ, μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη, μέσω της έγκαιρης λήψης μέτρων πρόληψης. Την τελευταία δεκαετία σε αρκετές προοπτικές μελέτες έχει εξετασθεί εάν η παρουσία ED έχει προγνωστική αξία για την εμφάνιση ΚΑΝ στο μέλλον.

Οι Thompson et al¹⁹² παρακολούθησαν 8063 άνδρες άνω των 55 ετών για εμφάνιση ΚΑΝ σε περίοδο 5 χρόνων, και φάνηκε ότι η παρουσία ED στην αρχή ή κατά τη διάρκεια της μελέτης σχετιζόταν με την εμφάνιση ΚΑΝ (στηθάγχη, ΟΕΜ, ΑΕΕ) με σχετικό κίνδυνο (HR) 1.45. Είναι χαρακτηριστικό ότι η ED αύξανε τον κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ποσοστό ανάλογο με το κάπνισμα, το θετικό κληρονομικό ιστορικό για ΣΝ και τη δυσλιπιδαιμία.

Ανάλογα ήταν τα ευρήματα της μελέτης των Schouten et al¹⁹³ σε άνδρες ηλικίας 50-75 ετών χωρίς ιστορικό ΚΑΝ, ριζικής προστατεκτομής ή νευρογενούς κύστης που παρακολούθηθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 6.3 έτη με καταληκτικά σημεία της μελέτης το ΟΕΜ, το ΑΕΕ και τον αιφνίδιο θάνατο. Το 22.8% και το 8.7% των ανδρών της μελέτης είχαν μέτριου και σοβαρού βαθμού στυτική δυσλειτουργία και εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων (HR:1.6 και 2.6 αντίστοιχα), με τους συγγραφείς να εκτιμούν ότι περίπου 11.7% των συμβαμάτων θα μπορούσε να αποφευχθεί μέσω προληπτικών μέτρων μετά τη διάγνωση της ED.

Όσον αφορά το κίνδυνο για ΣΝ οι Ponholzer et al¹⁹⁴ έδειξαν αύξηση κατά 65% σε ασθενείς με ED μετρίου ή σοβαρού βαθμού. Σε πιο πρόσφατη μελέτη οι Inman et al¹⁹⁵ έδειξαν σε δεκαετή παρακολούθηση ότι η εμφάνιση ED αυξάνει τον κίνδυνο ΣΝ ιδιαίτερα σε σχετικά νέους άνδρες (40-60 ετών), ενώ είναι μικρότερη η προγνωστική της αξία στις μεγαλύτερες ηλικίες. Έτσι η επίπτωση ΣΝ στους άνδρες χωρίς ED ηλικίας 40-49 και 50-59 ετών ήταν 0.94 και 5.09 ανά 1000 άνδρες-έτη αντίστοιχα, ενώ στους άνδρες με ED τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 48.52 και 25.15. Οι άνδρες μέσης ηλικίας με ED είναι πιθανό να ωφεληθούν περισσότερο ως προς τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας από τη λήψη υγιεινοδιαιτητικών και φαρμακευτικών μέτρων αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ, με έναυσμα την προσέλευσή τους στο ιατρείο λόγω ED.

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα στη μελέτη των Ma et al¹⁹⁶ σε 2306 διαβητικούς ασθενείς χωρίς κλινικά έκδηλη ΚΑΝ και μέση παρακολούθηση 4 ετών. Οι ασθενείς με ED στην αρχή της μελέτης (26.7%) είχαν πολύ μεγαλύτερη επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων (19.7 vs 9.5/1000 ασθενείς-έτη) έναντι των ασθενών χωρίς ED. Η ED παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίων συμβαμάτων (HR 1.58) ακόμα και μετά διόρθωση ως προς την ηλικία, τη χρονική διάρκεια του ΣΔ και τους άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ, με τους συγγραφείς να υποστηρίζουν ότι η εκτίμηση της ED πρέπει να περιλαμβάνεται στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι Araujo et al¹⁹⁷ εξέτασαν την αξία της ED ως προγνωστικού δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας, πέραν των κλασικών παραγόντων κινδύνου. Σε μελέτη ανδρών 40-70 ετών χωρίς ΚΑΝ ή ΣΔ και μέσο χρόνο παρακολούθησης 11.7 έτη, η ED είχε συσχέτιση με την αυξημένη επίπτωση ΚΑΝ, ακόμα και μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και το Framingham

risk score. Οι άνδρες με ED είχαν 40% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΑΝ. Όμως, η προσθήκη της ED στα μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου (Framingham risk score) δεν προσέφερε αύξηση της προγνωστικής τους ικανότητας.

Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύτηκαν μεταanalύσεις των μελετών που εξέτασαν το ρόλο της ED ως δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι Guo et al¹⁹⁸ σε μετανάλυση 7 μελετών που δημοσιεύτηκαν από το 2003 έως το 2009, με συνολικό πληθυσμό 45.558 άνδρες βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ED με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας από ΚΑΝ. Σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες οι άνδρες με ED είχαν σχετικό κίνδυνο (RR) 1.47 για καρδιαγγειακά συμβάματα, 1.23 για ολική θνητότητα και 1.43 για OEM, με τους συγγραφείς να υποστηρίζουν πως στους άνδρες με ED πρέπει να γίνεται εκτίμηση των κλασικών παραγόντων (ΑΥ, ΣΔ, δυσλιπιδαιμία) και του κινδύνου για ΚΑΝ, και διερεύνηση πιθανής υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου. Η διάγνωση της ED φαίνεται να αποτελεί ένα 'παράθυρο' εκτίμησης και μια ευκαιρία πρόληψης και αντιμετώπισης της γενικευμένης, αθηροσκληρωτικής νόσου.

Σε άλλη μετανάλυση 12 μελετών οι Dong et al¹⁹⁹ περιέλαβαν 36.744 άνδρες και φάνηκε πως στους άνδρες με ED ο συνολικός RR για ΚΑΝ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ήταν 1.48. Στις επιμέρους αναλύσεις ο RR για ΣΝ ήταν 1.46, για ΑΕΕ 1.35 και για θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία 1.19. Κατά τους συγγραφείς τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η ED αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ, και όχι απλά ένα πρώιμο δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Σε πιο πρόσφατη μετανάλυση των Vlachopoulos et al²⁰⁰ από 14 μελέτες η στυτική δυσλειτουργία φάνηκε ότι συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα και την ολική θνητότητα και ο σχετικός κίνδυνος είναι

μεγαλύτερος στους άνδρες νεότερης ηλικίας και ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου και όταν η εκτίμηση της στυτικής λειτουργίας γίνεται με χρήση προτυποποιημένου ερωτηματολογίου, και όχι μεμονωμένης σχετικής ερώτησης.

Η ‘artery size hypothesis’, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων συσχετίζει παθοφυσιολογικά τη ED με τα ΚΑΝ, αλλά δεν δικαιολογούν τον ανεξάρτητο ρόλο της ED στην πρόκληση ΚΑΝ. Η κατάθλιψη είναι δυνατό να αποτελεί το συνδετικό ‘κρίκο’ στην πιθανή αιτιολογική σχέση ED - ΚΑΝ, καθώς είναι γνωστό πως η ED αυξάνει κατά ανεξάρτητο τρόπο τον κίνδυνο για κατάθλιψη, ενώ η κατάθλιψη θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ΚΑΝ. Παραμένει υπό διερεύνηση εάν η θεραπεία της ED με υγεινοδιαιτητικά και φαρμακευτικά μέτρα παρέχει προστασία έναντι μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων.

2.8 Κατευθυντήριες οδηγίες

Η σημασία της στυτικής δυσλειτουργίας λόγω του υψηλού επιπολασμού, της επίδρασης στην ποιότητα ζωής και της συσχέτισης με τις καρδιαγγειακές νόσους οδήγησε σε δημοσίευση σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών. Το 2010 έγινε το Princeton III Consensus (Expert Panel) Conference²⁰¹ με συμμετοχή ειδικών στη ED από διάφορες ιατρικές ειδικότητες, με στόχο την ανανέωση των σχετικών συστάσεων που είχαν δημοσιευτεί από το 1^ο και το 2^ο Princeton Consensus Conference το 1999 και το 2005, αντίστοιχα.

Στο πρώτο σκέλος των συστάσεων τονίζεται ότι η σεξουαλική ικανότητα και συγκεκριμένα η στυτική λειτουργία πρέπει να εκτιμάται σε όλους τους άνδρες, καθώς υπάρχουν ισχυρά δεδομένα μελετών ότι η ED είναι δείκτης αυξημένου κινδύνου για ΚΑΝ, και συγκεκριμένα για ΣΝ, ΑΕΕ, ΠΑΝ και την ολική θνητότητα, με προγνωστική αξία ισότιμη των κλασικών παραγόντων κινδύνου. Η αξιολόγηση

της ED ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου συστήνεται ιδιαίτερα στους άνδρες μικρότερους των <50 ετών, στους οποίους ο σχετικός κίνδυνος για ΚΑΝ είναι πιθανό να υποεκτιμάται με τη χρήση του Framingham risk score. Επιπλέον, συστήνεται η εκτίμηση της βαρύτητας της ED, καθώς έχει φανεί ότι συσχετίζεται με αυξανόμενο κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Στο έλεγχο ρουτίνας (screening tests) των ασθενών με ED περιλαμβάνεται:

1. πλήρες ιστορικό
2. φυσική εξέταση
3. εκτίμηση της βαρύτητας (IIEF ή SHIM score) και της διάρκειας της ED
4. αιματολογικός έλεγχος (μέτρηση γλυκόζης νηστείας, λιπιδίων, κρεατινίνης και τεστοστερόνης ορού)
5. εκτίμηση της παρουσίας μικροαλβουμινουρίας με τον υπολογισμό του λόγου ACR (αλβουμίνης / κρεατινίνης) ούρων

Η μέτρηση της τεστοστερόνης ορού ως εξέταση ρουτίνας στους ασθενείς με ED δεν συστήνεται από όλους τους σχετικούς επιστημονικούς φορείς. Δεδομένα πρόσφατων μελετών δείχνουν συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης με εμφάνιση ED και ΚΑΝ. Επιπλέον, ο υπογοναδισμός αποτελεί ένα πιθανό αίτιο αποτυχίας της θεραπείας με αναστολείς της PDE-5.

Για τον περαιτέρω καρδιαγγειακό έλεγχο των ασθενών με στυτική δυσλειτουργία συστήνεται μη-επεμβατικός έλεγχος, αντίστοιχος με την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικούς ενήλικες όπως συστήνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του ACCF/ AHA 2010, και κατά περίπτωση παραπομπή σε καρδιολόγο:

1. Δοκιμασία κόπωσης (class IIb, LOE B) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου
2. Μέτρηση του IMT των καρωτίδων (class IIa, LOE B και class IIb, LOE B) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες, ενδιάμεσου ή χαμηλού προς ενδιάμεσου κινδύνου αντίστοιχα
3. Υπολογισμός του Ca score των στεφανιαίων αρτηριών (CACs) (class IIa, LOE B) σε ασυμπτωματικούς άνδρες > 40 ετών ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου
4. Μέτρηση του ABI (class IIa, LOE B) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου
5. Αξονική στεφανιογραφία CCTA (class III, LOE C) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες
6. Εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας (PWV) (class III, LOE C) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες
7. Μη-επεμβατική εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, π.χ. μέτρηση του FMD της βραχιονίου αρτηρίας (class III, LOE B) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες

Ανάλογες συστάσεις γίνονται για τη μέτρηση βιοδεικτών που θεωρείται ότι έχουν προγνωστική αξία για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου:

 1. Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη – hsCRP (class IIb, LOE B) σε ασυμπτωματικούς, ενδιάμεσου κινδύνου άνδρες ≤ 50 ετών
 2. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη-HbA₁C (class IIb, LOE B) σε ασυμπτωματικούς ενήλικες χωρίς διάγνωση ΣΔ
 3. UAE/ACR (class IIa, LOE B σε ασυμπτωματικούς ενήλικες με ΑΥ ή ΣΔ - IIb, LOE B σε ασυμπτωματικούς ενήλικες ενδιάμεσου κινδύνου χωρίς ΑΥ ή ΣΔ)
 4. Ουρικό οξύ, Φωσφολιπάση A2 (class IIb, LOE B σε ασυμπτωματικούς, ενδιάμεσου κινδύνου ενήλικες).

Στο θεραπευτικό σκέλος, συστήνεται καταρχήν η λήψη υγεινοδιαιτητικών μέτρων (διατροφή μεσογειακού τύπου, τακτική άσκηση, διατήρηση φυσιολογικού βάρους, αποφυγή καπνίσματος, μικρή κατανάλωση αλκοόλ), που έχει φανεί ότι έχουν ευεργετικό ρόλο στη στυτική λειτουργία και τον κίνδυνο για ΚΑΝ. Στη συνέχεια εφόσον απαιτείται, χορηγείται φαρμακευτική αγωγή για ΑΥ, ΣΔ ή υπερλιπιδαιμία, με στόχο την καλή ρύθμιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Το δεύτερο σκέλος των συστάσεων του Princeton III Consensus Conference αναφέρεται σε άνδρες με γνωστή ΚΑΝ και ED και τον πιθανό κίνδυνο που συνοδεύει τη σεξουαλική πράξη, ιδιαίτερα μετά την έναρξη αγωγής ED. Η σεξουαλική πράξη θεωρείται ισοδύναμη με περπάτημα ενός μίλιου σε 20 λεπτά, τη γρήγορη άνοδο 2 ορόφων σε 10 δευτερόλεπτα ή τα 4 λεπτά της δοκιμασίας κόπωσης στον κυλιόμενο τάπητα κατά το πρωτόκολλο Bruce.

Οι ασθενείς που μπορούν να κάνουν άσκηση μέτριας έντασης χωρίς συμπτώματα θεωρείται ότι έχουν χαμηλό καρδιακό κίνδυνο κατά τη σεξουαλική δραστηριότητα. Σε αυτούς περιλαμβάνονται: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επιτυχή επέμβαση στεφανιαίας επαναϊμάτωσης (PCI-CABG), ασθενείς με καλά ρυθμισμένη ΑΥ, ήπια βαλβιδοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης NYHA I ή II, που έχουν επιτύχει άσκηση τουλάχιστον 5 METS χωρίς ισχαιμία σε πρόσφατη δοκιμασία κόπωσης. Σε αυτούς δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για την εκτίμηση κινδύνου από τη σεξουαλική δραστηριότητα ή την έναρξη θεραπείας για ED.

Ως υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται οι ασθενείς με καρδιολογικό νόσημα σοβαρού βαθμού, με μεγάλο κίνδυνο καρδιολογικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη σεξουαλική πράξη. Περιλαμβάνονται ασθενείς με ασταθή ή ανθεκτική στην αγωγή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (< 2 εβδομάδες) χωρίς επαναϊμάτωση, αρρυθμιστή ΑΥ, καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης NYHA IV,

μετρίου προς σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθειες ή σοβαρές αρρυθμίες. Απαιτείται εκτίμηση από καρδιολόγο και αποφυγή της σεξουαλικής δραστηριότητας μέχρι τη βελτίωση και σταθεροποίηση της καρδιολογικής κατάστασης.

Ως ενδιάμεσου κινδύνου ανήκουν ασθενείς με ήπια ή μέτρια σταθερή στηθάγχη, παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς επαναιμάτωση, ΚΑ κατηγορίας NYHA III, ΠΑΝ ή ΑΕΕ. Με τη διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης (ΗΚΓ δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα ή φαρμακευτική απεικονιστική δοκιμασία, όταν η ΗΚΓική δοκιμασία αντενδείκνυται) είναι δυνατή η ταξινόμηση των ασθενών σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου και ανάλογα κρίνεται η ανάγκη αποφυγής της σεξουαλικής δραστηριότητας ή αλλαγής της θεραπείας. Η συμπλήρωση τουλάχιστον 4 λεπτών (5-6 METS) στο κλασικό πρωτόκολλο Bruce της ΗΚΓικής δοκιμασίας κόπωσης χωρίς συμπτώματα, αρρυθμίες ή πτώση της συστολικής ΑΠ θεωρείται επαρκής ένδειξη για την ασφαλή συμμετοχή του ασθενή σε σεξουαλική δραστηριότητα.

Ειδικό μέρος

1. Εισαγωγή

Η συχνότητα της στυτικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με ΑΥ είναι υψηλή, προσεγγίζοντας το διπλάσιο ποσοστό συγκριτικά με τους άνδρες χωρίς ΑΥ. Σε μελέτη των Aranda et al²⁰² ο επιπολασμός της ED σε πληθυσμό 2130 υπερτασικών ανδρών ήταν 45.8%, ενώ παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μελέτης των Mittawae et al²⁰³. Ακόμα μεγαλύτερη ήταν η συχνότητα της ED στις μελέτες των Giuliano et al²⁰⁴ και σε μελέτη των Burchardt et al²⁰⁵, στις οποίες σε υπερτασικούς ασθενείς μέσης προς μεγάλης ηλικίας περίπου 2 στους 3 ασθενείς έπασχαν από κάποιου βαθμού ED.

Σε ανάλογη επιδημιολογική καταγραφή στη χώρα μας (Doumas et al²⁰⁶), σε 634 άνδρες 31-65 ετών με χρήση του ΠΕΦ, ED διαγνώστηκε στο 35.2% των υπερτασικών έναντι 14.1% των νορμοτασικών ανδρών. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΑΥ είχαν σοβαρότερου βαθμού ED έναντι των νορμοτασικών, όπως είχε φανεί και στη μελέτη των Burchardt et al²⁰⁵. Η ηλικία των ασθενών, η διάρκεια και η βαρύτητα της ΑΥ, αλλά και η αντι-υπερτασική αγωγή συσχετίστηκαν με την παρουσία ED.

Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνει σημαντικά ο επιπολασμός τόσο της ΑΥ όσο και της ED. Λόγω της συνεχούς αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης υπάρχει προοδευτική γήρανση του πληθυσμού και με βάση στοιχεία από τις ΗΠΑ εκτιμάται ότι το 2030 το 20% του πληθυσμού θα είναι άνω των 65 ετών. Επομένως, αναμένεται μεγάλη αύξηση των υπερτασικών ασθενών και των ασθενών με ED.

Ο ρόλος των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας είναι υπό διερεύνηση εδώ και πολλά χρόνια, χωρίς να είναι εύκολη η διάκριση της επίδρασης της ΑΥ καθαυτής από την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση ED. Είναι πιθανό ότι τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν, μέσω διάφορων μηχανισμών, να επιδεινώσουν τη λειτουργία της στύσης,

στο επιβαρυνόμενο, από την αθηρωματική διεργασία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειακό δίκτυο του πέους στον υπερτασικό ασθενή. Από αρκετές μελέτες²⁰⁷ φαίνεται ότι τα παλαιότερα αντιυπερτασικά φάρμακα (διουρητικά, β-αναστολείς με εξαίρεση τη νεμπιβολόλη) έχουν δυσμενή επίδραση στη στυτική λειτουργία σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Αντίθετα, οι νεότερες κατηγορίες φαρμάκων έχουν ουδέτερη (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-AMEA, αναστολείς διαύλων ασβεστίου) ή/και ευνοϊκή δράση (αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II-ARBs) στη λειτουργία της στύσης.

Επίσης έχει φανεί ότι η χορήγηση των PDE5-Is²⁰⁸ είναι γενικά ασφαλής και αποτελεσματική σε υπερτασικούς ασθενείς ακόμα και υπό σύνθετη φαρμακευτική αγωγή, παρέχοντας μια ευνοϊκή προοπτική για τους υπερτασικούς ασθενείς με ED. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς των α-αδρενεργικών υποδοχέων λόγω αυξημένου κινδύνου ορθοστατικής υπότασης, ενώ αντένδειξη στη χορήγηση PDE5-Is αποτελεί η λήψη νιτροδών.

Η εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του υπερτασικού ασθενή και συχνά αποτελεί αιτία πλημμελούς συμμόρφωσης ή διακοπής της θεραπείας. Με βάση τα παραπάνω κρίθηκε αναγκαία η οργάνωση σχετικής ομάδας-εργασίας (Working Group on Sexual Dysfunction) στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (European Society of Hypertension-ESH), που εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση και θεραπεία της ED σε ασθενείς με AY²⁰⁹.

2. Σκοπός της μελέτης

Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι στην πλειοψηφία των ασθενών η ED είναι αγγειακής αιτιολογίας, συνέπεια της αθηρωμάτωσης και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και αποτελεί πρόωμη εκδήλωση της γενικευμένης αγγειακής νόσου, καθώς συχνά προηγείται χρονικά της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, όπως η ΣΝ. Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι η ED αποτελεί δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ. Παράλληλα στους υπερτασικούς ασθενείς είναι πλέον δεδομένος ο ρόλος της εκτίμησης των βλαβών οργάνων-στόχων της ΑΥ στη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη βαρύτητα των βλαβών οργάνων-στόχων στους υπερτασικούς με ED συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ED.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση εάν η παρουσία ED σε ασθενή με υπέρταση συνοδεύεται από σοβαρότερου βαθμού βλάβες του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών, συγκριτικά με τους υπερτασικούς με φυσιολογική στυτική λειτουργία, σηματοδοτώντας περισσότερο αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ.

3. Πληθυσμός της μελέτης - Κριτήρια επιλογής

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Υπέρτασης του Ιπποκρατείου Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν άνδρες ηλικίας 30-75 ετών, με ιστορικό προσφάτως διαγνωσθείσας υπέρτασης άνευ αγωγής. Για τους συμμετέχοντες στη μελέτη έπρεπε να αναφέρονται φυσιολογικές τιμές ΑΠ το χρονικό διάστημα πέραν των 6 μηνών προ της προσέλευσής τους στο ιατρείο και αυξημένες τιμές ΑΠ σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις τους τελευταίους 6 μήνες, ενώ οι ασθενείς με ΑΥ γνωστή πέραν του εξαμήνου εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

1. Η δευτεροπαθής υπέρταση
2. Η στεφανιαία νόσος
3. Η καρδιακή ανεπάρκεια
4. Οι μετρίου ή σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθειες
5. Οι σοβαρές αρρυθμίες
6. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
7. Η περιφερική αγγειακή νόσος
8. Ο σακχαρώδης διαβήτης
9. Η οικογενής δυσλιπιδαιμία
10. Η σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
11. Η ισχυρή κλινική υποψία για ύπαρξη συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο
12. Η παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας λόγω ουρολογικών, ενδοκρινολογικών, νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του νοσοκομείου μας και όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπη συγκατάθεση μετά από ενημέρωσή τους περί του αντικειμένου της μελέτης.

4. Μέθοδος της μελέτης:

4.1 Ιστορικό / Κλινική εξέταση - Μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο - ΗΚΓ

Κατά την εκτίμηση του ασθενή στο ιατρείο γινόταν λήψη πλήρους ιστορικού, με έμφαση:

- στο χρόνο διάγνωσης, τη βαρύτητα της ΑΥ και τη λήψη ή μη αντιυπερτασικής αγωγής
- σε πιθανά αίτια δευτεροπαθούς ΑΥ (π.χ. νεφρολογικά, ενδοκρινολογικά νοσήματα, σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, φάρμακα)
- στις συνήθειες ζωής (δίαιτα, λήψη άλατος, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, φυσική δραστηριότητα)
- στην παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή γνωστή ΚΑΝ

Η μέτρηση της ΑΠ ιατρείου έγινε σε 2 επισκέψεις του ασθενούς στο ιατρείο, σε καθιστή θέση μετά από 5 λεπτά σε ηρεμία, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Σε κάθε επίσκεψη έγιναν 3 μετρήσεις ΑΠ με χρονική απόσταση 1 λεπτού μεταξύ τους, και υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ των 3 μετρήσεων. Στις περιπτώσεις μεγάλης διαφοράς (>20mmHg) στις τιμές της συστολικής ΑΠ μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} μέτρησης, χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των 2 τελευταίων μετρήσεων.

Επίσης, γινόταν κλινική εξέταση στα πλαίσια διερεύνησης άλλων νοσημάτων ή/και αιτίων δευτεροπαθούς ΑΥ και ΗΚΓ, στα πλαίσια εκτίμησης της παρουσίας βλαβών οργάνων-στόχων (LVH) και του καρδιαγγειακού κινδύνου του υπερτασικού ασθενή.

4.2 24-ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ

Στους ασθενείς της μελέτης έγινε 24-ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM) με τη συσκευή Spacelabs 90207 (Redmond,WA) σε μια συνήθη, εργάσιμη ημέρα. Η περιχειρίδα τοποθετήθηκε στο μη-επικρατές άνω άκρο του ασθενή, και η συσκευή ρυθμίστηκε σε μετρήσεις της ΑΠ ανά 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας και 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Μετά από την ανάλυση των δεδομένων της ABPM υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές συστολικής πίεσης (ΣΑΠ), διαστολικής πίεσης (ΔΑΠ) και πίεσης σφυγμού κατά τη διάρκεια του 24ωρου, της ημέρας και της νύχτας. Επιπλέον, εκτιμήθηκε η μεταβολή της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας και οι υπερτασικοί ασθενείς που εμφάνισαν την αναμενόμενη μείωση της ΑΠ κατά τη νύκτα σε ποσοστό >10% της ημερήσιας μέσης τιμής, τόσο για τη ΣΑΠ όσο και για τη ΔΑΠ, χαρακτηρίστηκαν ως ‘dippers’ ενώ οι ασθενείς που δεν είχαν αυτή την νυκτερινή μείωση της ΑΠ ως ‘non-dippers’.

4.3 Εργαστηριακός – αιματολογικός έλεγχος

Στους ασθενείς έγινε λήψη φλεβικού αίματος για εργαστηριακές εξετάσεις στο χρονικό διάστημα 8.00πμ -9.00πμ, μετά από νηστεία κατά τη διάρκεια της νύχτας και αποφυγή καπνίσματος, αλκοόλ και καφεϊνούχων ροφημάτων. Η γλυκόζη νηστείας, η ολική χοληστερόλη (TC), η χαμηλής (LDL) και η υψηλής-πυκνότητας (HDL) χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η κρεατινίνη ορού προσδιορίστηκαν με χρωματομετρική ενζυματική μέθοδο και χρήση του αυτόματου αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade-Behring Marburg GmbH, Marburg,Germany). Για τον υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (e-GFR) χρησιμοποιήθηκε η απλοποιημένη φόρμουλα της μελέτης MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Στα πλαίσια εκτίμησης του αιμοδυναμικού φορτίου της αριστεράς κοιλίας λόγω της ΑΥ (αύξηση του μεταφορτίου της LV) έγινε μέτρηση των επιπέδων ορού του νατριο-ουρητηρικού πεπτιδίου BNP.

4.4 Εκτίμηση βλαβών οργάνων-στόχων

1)Υπερτροφία-αναδιαμόρφωση και διαστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας

Στους ασθενείς έγινε πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη (echocardiogram) από έμπειρο καρδιολόγο, ο οποίος δεν γνώριζε τα κλινικά δεδομένα του ασθενή, ώστε να αποφεύγονται λάθη προκατάληψης (bias) στις υπερηχογραφικές μετρήσεις. Η εξέταση έγινε με το μηχάνημα Vivid 3 PRO ultrasound imager (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA), με μορφομετατροπέα 2.5-5 MHz (harmonics), σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας [239].

Η μάζα της αριστεράς κοιλίας (LV mass) υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου του Devereux, με διόρθωση ως προς της επιφάνεια σώματος (BSA) για να προκύψει ο δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας (LVMI)[240].

Η διαστολική λειτουργία της LV εκτιμήθηκε:

- α) βάσει των παραμέτρων του συμβατικού Doppler και συγκεκριμένα του λόγου E/A (μέγιστη ταχύτητα των κυμάτων E και A, πρώιμης και όψιμης διαστολικής πλήρωσης της LV), του χρόνου επιβράδυνσης (Deceleration time) και ισο-ογκωτικής χάλασης (Isovolemic relaxation time-IVRT) της διαμυοειδικής ροής αίματος
- β) βάσει δεικτών της ιστικής Doppler απεικόνισης (TDI): μέγιστη πρώιμη και όψιμη διαστολική ταχύτητα του μυοειδικού δακτυλίου - E_m και A_m , υπολογίζοντας το μέσο όρο των μετρήσεων στα βασικά τμήματα του πλαγίου, διαφραγματικού, προσθίου και κατωτέρου τοιχώματος σε 5 συνεχείς καρδιακούς κύκλους. Επίσης, υπολογίστηκε ο λόγος E_m/A_m και E/E_m ως δείκτες εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας και των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας.

2) Μικροαλβουμιουρία (ΜΑ)

Η εκτίμηση της αποβαλλόμενης στα ούρα αλβουμίνης έγινε με προσδιορισμό του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης (ACR) σε 2 πρωϊνά δείγματα ούρων, με χρονική απόσταση τουλάχιστον 2 εβδομάδων μεταξύ τους και υπολογισμό του μέσου όρου. Χρησιμοποιήθηκε η ποσοτική, πιστοποιημένη μέθοδος (DCA 2000, Bayer Diagnostics Europe, Dublin, Ireland), με συντελεστή μεταβλητότητας της τάξης του 2.8%. Ως όριο για τη διάγνωση ΜΑ θεωρήθηκαν οι τιμές ACR 22-300 mg/g, σύμφωνα με τις τρέχουσες επιστημονικές συστάσεις.

3) Εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας

Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας έγινε με μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (carotid-femoral pulse wave velocity, c-f PWV) με τη χρήση της πιστοποιημένης συσκευής Complior SP, Artech Medical, Pantin, France). Οι μετρήσεις γίνονταν με τον ασθενή σε ύπτια θέση, με ήπια έκταση της κεφαλής και έξω στροφή του δεξιού κάτω άκρου, ώστε να γίνεται πιο ευχερής ο εντοπισμός της δεξιάς κοινής καρωτίδας και της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας στη βάση του τραχήλου και τη δεξιά βουβωνική χώρα αντίστοιχα. Με δύο μορφομετατροπείς που τοποθετούνταν στη θέση ψηλάφησης των δύο αρτηριών γινόταν ταυτόχρονη καταγραφή του σφυγμικού κύματος, πέντε διαδοχικές μετρήσεις του c-f PWV και υπολογισμός της μέσης τιμής τους. Οι μετρήσεις του c-f PWV στους ασθενείς της μελέτης έγιναν από τον ίδιο ιατρό, ο οποίος δε γνώριζε τα κλινικά δεδομένα των ασθενών, για να αποφευχθούν τυχόν σφάλματα προκατάληψης (bias).

4.5 Εκτίμηση της στυτικής λειτουργίας

Στους ασθενείς έγινε εκτίμηση της στυτικής λειτουργίας με το καθιερωμένο ερωτηματολόγιο IIEF-5 / SHIM (Sexual Inventory for Men), που αποτελεί τμήμα του IIEF με αποδεδειγμένη αξιοπιστία στη διάγνωση της στυτικής δυσλειτουργίας. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου από τον ασθενή έγινε σε σχετικά απομονωμένο χώρο, ώστε να μειώνεται η πιθανότητα αναξιόπιστης συμπλήρωσης και να τηρείται το απόρρητο της κατάστασης υγείας και της προσωπικής ζωής του ασθενή. Στους πρώτους 20 ασθενείς της μελέτης το ερωτηματολόγιο IIEF-5 χορηγήθηκε δύο φορές με χρονική απόσταση περίπου 4 εβδομάδων, και με τον τρόπο αυτό εκτιμήθηκε και πιστοποιήθηκε η ικανοποιητική αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων. Οι υπερτασικοί με SHIM score ≤ 21 θεωρήθηκε ότι πάσχουν από ED και σχηματίστηκαν οι δύο ομάδες - ασθενών της μελέτης:

- 1) υπερτασικοί ασθενείς με ED (SHIM score ≤ 21)
- 2) υπερτασικοί ασθενείς χωρίς ED (SHIM >21)

Οι ασθενείς με SHIM score ≤ 21 υποβλήθησαν σε ουρολογική και ψυχιατρική εξέταση, ώστε να αποκλεισθεί η παρουσία ουρολογικού ή ψυχιατρικού νοσήματος, ως αίτιου ED, με σκοπό τη μελέτη μόνο των υπερτασικών ασθενών με αγγειακής αιτιολογίας (vasculogenic) στυτική δυσλειτουργία.

Ερωτηματολόγιο εκτίμησης στυτικής λειτουργίας

Στις κάτωθι ερωτήσεις σημειώνετε με κύκλο την αντιπροσωπευτική απάντηση όσον αφορά τους τελευταίους 6 μήνες:

1. Πόσο εμπιστοσύνη έχετε στον εαυτό σας ότι μπορείτε να πετύχετε και να διατηρήσετε μια στύση;

1. Πολύ χαμηλή
2. Χαμηλή
3. Μέτρια
4. Υψηλή
5. Πολύ υψηλή

2. Κατά τη διάρκεια του σεξουαλικού ερεθισμού πόσο συχνά είχατε στύση αρκετά σκληρή που θα σας επέτρεπε να είχατε διείσδυση στη σύντροφό σας;

1. Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
2. Λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές φορές)
3. Μερικές φορές (τις μισές φορές περίπου)
4. Τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές φορές)
5. Σχεδόν πάντα ή πάντα

3. Στη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, πόσο συχνά μπορείτε να διατηρήσετε τη στύση σας, αφού έχετε διεισδύσει στη σύντροφό σας;

1. Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
2. Λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές φορές)
3. Μερικές φορές (τις μισές φορές περίπου)

4. Τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές φορές)
5. Σχεδόν πάντα ή πάντα

4. Πόσο δύσκολο είναι να διατηρήσετε τη στύση σας έως το τέλος της σεξουαλικής επαφής:

1. Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
2. Λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές φορές)
3. Μερικές φορές (τις μισές φορές περίπου)
4. Τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές φορές)
5. Σχεδόν πάντα ή πάντα

5. Όταν επιχειρήσατε σεξουαλική επαφή, πόσο συχνά ήταν ικανοποιητική για εσάς:

1. Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
2. Λίγες φορές (πολύ λιγότερες από τις μισές φορές)
3. Μερικές φορές (τις μισές φορές περίπου)
4. Τις περισσότερες φορές (πολύ περισσότερες από τις μισές φορές)
5. Σχεδόν πάντα ή πάντα

5. Στατιστική ανάλυση

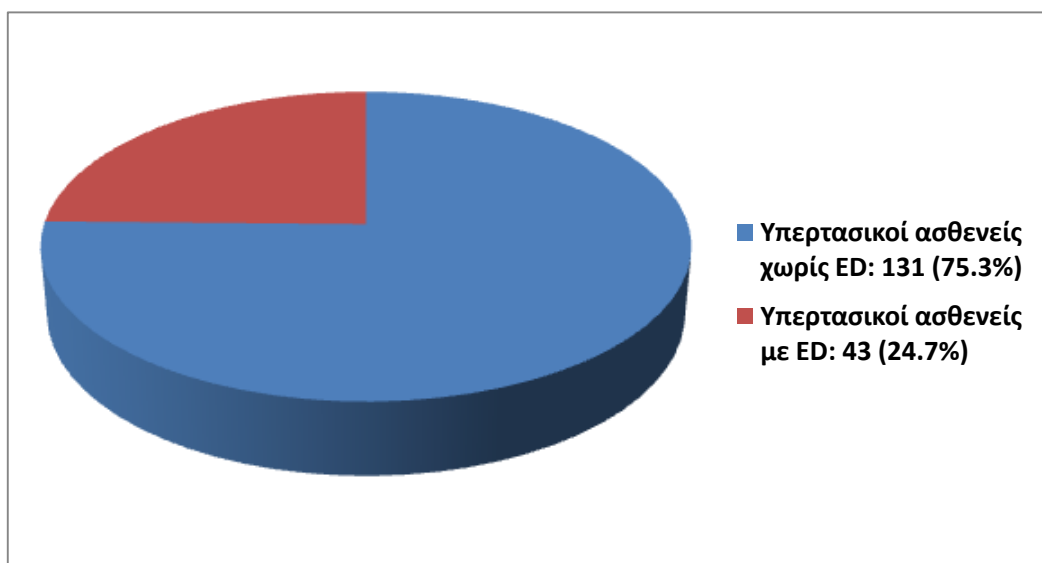
Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS statistical package 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Οι διαφορές των δύο ομάδων (με και χωρίς ED) εκτιμήθηκαν βάσει του independent-sample student's t-test για τις συνεχείς μεταβλητές και το chi-square test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσες αριθμητικές τιμές \pm SD. Η γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τους ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες των συνεχών μεταβλητών. Ανάλυση συμμεταβλητότητας έγινε για να εξουδετερωθεί η επίδραση της ηλικίας στις παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ED. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο $p < 0.05$.

6. Αποτελέσματα της μελέτης:

Στα πλαίσια της μελέτης εξετάστηκαν 238 άνδρες 30-75 ετών με ιδιοπαθή ΑΥ, από τους οποίους αποκλείστηκαν:

- 27 λόγω σοβαρής νεφρικής ή ηπατικής νόσου
- 21 λόγω πιθανού συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο
- 16 λόγω στυτικής δυσλειτουργίας μη - αγγειακής προέλευσης (ψυχιατρικά, ουρολογικά, ενδοκρινολογικά, νευρολογικά νοσήματα)

Τελικά στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 174 υπερτασικοί άνδρες με μέση ηλικία 50.3 έτη, μέση συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου 150mmHg/98 mmHg αντίστοιχα. Στυτική δυσλειτουργία (SHIM score \leq 21) διαγνώστηκε σε 43 άνδρες, που αντιστοιχεί σε ποσοστό 24.7% των υπερτασικών ασθενών της μελέτης (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Συχνότητα στυτικής δυσλειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης

Ως προς τις βλάβες οργάνων-στόχων της ΑΥ, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (LVH) βρέθηκε στο 5.2% και μικροαλβουμινουρία (MA) στο 18.2% του συνολικού πληθυσμού των υπερτασικών ασθενών της μελέτης, ενώ η μέση τιμή του c-f PWV ήταν 8.43 m/sec.

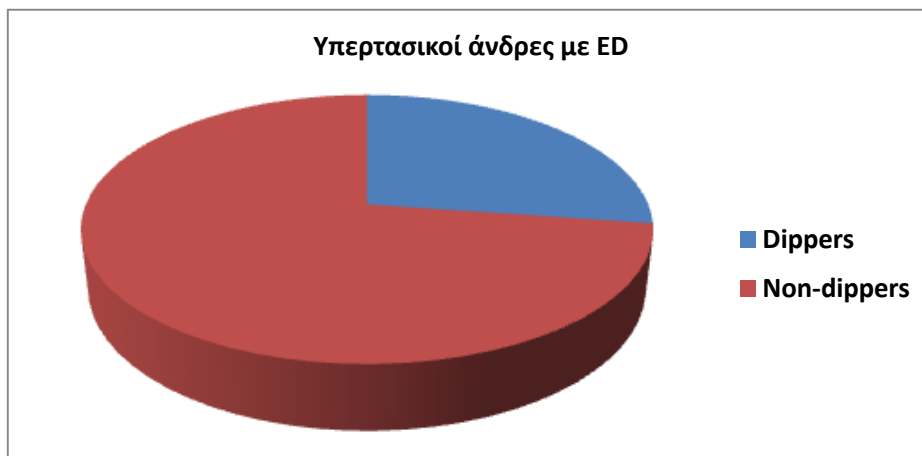
Οι ασθενείς διακρίθηκαν σε 2 ομάδες, με κριτήριο την παρουσία ή μη στυτικής δυσλειτουργίας: υπερτασικοί με ED (n=43) και υπερτασικοί χωρίς ED (n=131). Οι υπερτασικοί με ED ήταν μεγαλύτεροι συγκριτικά με τους υπερτασικούς χωρίς ED με μέση διαφορά ηλικίας 6.4 έτη και αυτή η διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$) (Πίνακας 9). Εξετάζοντας τις κλινικές παραμέτρους, μεταξύ των 2 ομάδων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περιφέρεια μέσης και τη συχνότητα καπνίσματος. Επίσης, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ ιατρείου και τη μέση πίεση σφυγμού ιατρείου.

Στη σύγκριση των μετρήσεων της ABPM των 2 ομάδων, οι υπερτασικοί με ED είχαν μεγαλύτερη μέση συστολική ΑΠ κατά τη νύκτα έναντι των ασθενών χωρίς ED ($127.7 \pm 21 \text{ mmHg}$ vs. $121.8 \pm 12.2 \text{ mmHg}$, $p=0.038$), ενώ δεν υπήρχε διαφορά στις τιμές της μέσης συστολικής ΑΠ στη διάρκεια του 24ωρου και της ημέρας καθώς και της μέσης διαστολικής ΑΠ 24ωρου, ημέρας και νύκτας. Ως προς την μεταβολή της ΑΠ κατά τη νύκτα, το non-dipping status ήταν συχνότερο στους υπερτασικούς με ED έναντι των ασθενών χωρίς ED (72.2% vs. 46.7% , $p=0.008$) (Εικόνα 2). Επιπλέον, οι ασθενείς με ED είχαν μεγαλύτερη μέση πίεση σφυγμού (pulse pressure - PP) έναντι των υπερτασικών χωρίς ED, τόσο σε ολόκληρο το 24ωρο, όσο και κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύκτας, κατά 4.3 mmHg ($p=0.011$), 3.6 mmHg ($p=0.036$) και 6.6 mmHg ($p=0.004$), αντίστοιχα.

	Υπερτασικοί με ED (n=43)	Υπερτασικοί χωρίς ED (n=131)	p value
Ηλικία (έτη)	55.2±10	48.8±7.1	< 0.001
Περιφέρεια μέσης(cm)	102.4±9	102.8±9.4	0.81
BMI (kg/m²)	28.4±3.4	29.1±3.6	0.32
Κάπνισμα (%)	35.7	42.7	0.29
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	150.3±18.4	149.9±16.7	0.89
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	95.2±13.1	98.9 ±9.8	0.10
PP (mmHg)	55.1±12.5	51±13.8	0.09
24ωρη ΣΑΠ (mmHg)	134.8±17.5	132.9±11.1	0.52
24ωρη ΔΑΠ (mmHg)	83±12.6	85.4±8.4	0.28
24ωρη PP (mmHg)	51.8±9.3	47.5±6.6	0.011
ΣΑΠ ημέρας(mmHg)	137.7±17	137.8±11.9	0.96
ΔΑΠ ημέρας(mmHg)	85.4±12.4	89.2±9	0.09
PP ημέρας (mmHg)	52.2±9.4	48.6±7.2	0.036
ΣΑΠ νύκτας (mmHg)	127.7±21	121.8±12.2	0.038
ΔΑΠ νύκτας (mmHg)	76.1±14.4	76.8±9.5	0.72
PP νύκτας (mmHg)	51.6±12.2	45±7.3	0.004
Non-Dippers (%)	72.2	46.7	0.008
ED= erectile dysfunction (στυτική δυσλειτουργία), ΣΑΠ=συστολική ΑΠ, ΔΑΠ=διαστολική ΑΠ, PP= pulse pressure-πίεση σφυγμού			

Πίνακας 9 : Κλινικά χαρακτηριστικά, μετρήσεις ΑΠ ιατρείου και ABPM του πληθυσμού της μελέτης

Μετά από ανάλυση συµµεταβλητότητας, η διαφορά των δύο οµάδων ως προς την πίεση σφυγµού κατά τη διάρκεια της ηµέρας δεν ήταν πλέον στατιστικά σηµαντική.



Εικόνα 2: Non-dipping status στους υπερτασικούς άνδρες με ED

Ως προς τις εργαστηριακές παραµέτρους (Πίνακας 10), δεν υπήρχε στατιστικά σηµαντική διαφορά µεταξύ των ασθενών µε και χωρίς ED στις τιμές γλυκόζης πλάσµατος, στο λιπιδαιµικό προφίλ (τιμές ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL και τριγλυκεριδίων) και τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη, e-GFR). Αντίθετα, µεταξύ των δύο οµάδων υπήρχε διαφορά στις τιμές του νατριουρητηρικού πεπτιδίου BNP (22.0 ± 13.2 pg/ml vs 12.2 ± 2 pg/ml στους ασθενείς µε και χωρίς ED, αντίστοιχα), χωρίς οι μέσες τιμές BNP στις δύο οµάδες να βρίσκονται εκτός του ορίου τιμών (<100 pg/ml) που θεωρούνται ενδεικτικές φυσιολογικής καρδιακής λειτουργίας

Στην εκτίµηση των οργάνων-στόχων της ΑΥ (Πίνακας 11), ως προς τις υπερηχοκαρδιογραφικές παραµέτρους, οι δύο οµάδες δεν διέφεραν ως προς το δείκτη µάζας της αριστεράς κοιλίας (LVMI: 90.5 ± 22.7 g/m² στους ασθενείς µε ED, έναντι 88.5 ± 19.1 g/m² στους ασθενείς χωρίς ED). Επίσης, µεταξύ των δύο οµάδων

δεν υπήρχε διαφορά ως προς τη διάμετρο του αριστερού κόλπου (LA:40.1±6 mm στους ασθενείς με ED έναντι 39.4±4.1 mm στους ασθενείς χωρίς ED).

Αντίθετα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε μερικούς από τους δείκτες διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, και ιδιαίτερα τις σχετικές μετρήσεις του TDI, με τους υπερτασικούς με ED να έχουν ενδείξεις περισσότερο επηρεασμένης διαστολικής λειτουργίας συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ED. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ED είχαν μικρότερες τιμές του πρωτοδιαστολικού κύματος E_m και του λόγου E_m/A_m με μέση διαφορά 1.6 cm/sec και 0.14 αντίστοιχα, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ED ($p<0.001$). Επίσης, ο λόγος E/E_m ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με ED (10.8 ± 3.3 έναντι 8.7 ± 2.7 στους ασθενείς χωρίς ED). Μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, μόνο η διαφορά στην μέγιστη ταχύτητα του κύματος E_m παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p=0.035$). Αντίθετα, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στους δείκτες διαστολικής λειτουργίας του συμβατικού Doppler: στο λόγο E/A της διαμυοειδικής ροής, το deceleration time και το IVRT ($p=NS$).

Επίσης, στα πλαίσια εκτίμησης των άλλων καθιερωμένων δεικτών βλάβης οργάνων-στόχων, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ποσότητα αποβαλλόμενης στα ούρα αλβουμίνης [ACR: 7.5(5-16)μg/g και 7(4.7-15) μg/g στους ασθενείς με και χωρίς ED, αντίστοιχα] και την ταχύτητα σφυγμικού κύματος c-f PWV (8.58 ± 1.82 m/sec στους ασθενείς με ED έναντι 8.39 ± 1.65 m/sec στους ασθενείς χωρίς ED).

Πραγματοποιήθηκε γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης για να εκτιμήσει τους ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες των δεικτών βλάβων οργάνων-στόχων της ΑΥ (LVMI, PWV, eGFR, ACR). Η παρουσία ED δεν συσχετίστηκε με καμία από τις παραπάνω παραμέτρους. Η μοναδική παράμετρος με την οποία

η παρουσία ED είχε συσχέτιση κατά ανεξάρτητο τρόπο ήταν η ταχύτητα E_m ($\beta=-0.177$, $p=0.047$).

	Υπερτασικοί με ED (n=43)	Υπερτασικοί χωρίς ED (n=131)	P value
Σάκχαρο (mg/dl)	97.5±17.6	99.2±11.4	0.46
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.02±0.18	0.99±0.15	0.30
GFR (ml/min/m^{1.73})	83.6±17.1	88.5±18.2	0.14
ACR (mg/g)	7.5 (5-16)	7 (4.7-15)	0.57
BNP	22.0±13.2	12.2±8.2	0.004
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	211.6±39	219.8±39	0.25
HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	49.9±10.2	47.9±9.9	0.28
LDL Χοληστερόλη (mg/dl)	137±33	145.5±33	0.16
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	127.3±57	141.8±81	0.31
GFR= glomerular filtration rate, ACR= albumin to creatinine ratio			

Πίνακας 10: Εργαστηριακές παράμετροι του πληθυσμού της μελέτης

	Υπερτασικοί με ED (n=43)	Υπερτασικοί χωρίς ED (n=131)	p value
LVMi (g/m²)	90.5±22.7	88.5±19.1	0.58
Διάμετρος LA (cm)	40.1±6	39.4±4.1	0.50
E (m/sec)	0.72±0.16	0.72±0.14	0.86
A (m/sec)	0.76±0.16	0.73±0.15	0.34
E/A	0.97±0.22	1.02±0.24	0.27
Deceleration Time (msec)	238.1±46	234.8±43	0.68
IVRT (msec)	96.4±21	93±18.3	0.32
E_m (m/sec)	7.1±1.8	8.7±2.0	<0.001
A_m (m/sec)	10.8±2.0	10.8±1.7	0.93
E_m/A_m	0.68±23	0.82±22	<0.001
E/E_m	10.8±3.3	8.7±2.7	<0.001
PWV (m/sec)	8.58±1.82	8.39±1.65	0.54
E/A=μέγιστη πρωτο/τελο-διαστολική ταχύτητα διαμτροειδικής ροής, E _m /A _m = μέγιστη πρωτο/τελο διαστολική μυοκαρδιακή ταχύτητα (TDI), PWV=pulse wave velocity (ταχύτητα σφυγμικού κύματος)			

Πίνακας 11: Στοιχεία από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και την εκτίμηση της αορτικής σκληρίας (PWV) του πληθυσμού της μελέτης

7. Συζήτηση

Το γενικό συμπέρασμα από τα ευρήματα της μελέτης ήταν ότι η στυτική δυσλειτουργία ήταν αρκετά συχνή σε άνδρες με πρόσφατα διαγνωσθείσα, χωρίς αγωγή ΑΥ, αλλά η παρουσία ED στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών που βρίσκονται σε αρχικά στάδια ΑΥ, δεν συσχετίστηκε με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα δεικτών βλάβης οργάνων-στόχων της ΑΥ στο καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς.

Συγκεκριμένα, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το LVMI ως (δείκτης υπερτροφίας της LV), το PWV (δείκτης αρτηριακής σκληρίας) και το ACR (δείκτη της αποβαλλόμενης στα ούρα αλβουμίνης), ενώ υπήρχε συσχέτιση με την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της LV. Επίσης, οι ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία είχαν μεγαλύτερο ‘φορτίο υπέρτασης’, ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ED, όπως φάνηκε κατά την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM).

Η ΑΥ είναι ένας από τους περισσότερο συχνούς και επικίνδυνους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και σε αρκετές μελέτες έχει φανεί η συχνή παρουσία ED στους υπερτασικούς ασθενείς, με σοβαρή αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής τους. Επίσης, η εμφάνιση ED λόγω και της συσχέτισης με ορισμένες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (διουρητικά, β-αναστολείς) αποτελεί σύνηθες αίτιο πλημμελούς συμμόρφωσης ή διακοπής της αντιυπερτασικής αγωγής.

Η μελέτη TOMHS²⁰⁷ ήταν μια μελέτη-ορόσημο που εξέτασε τη σεξουαλική λειτουργία των υπερτασικών ασθενών. Η συχνότητα ED στη συγκεκριμένη μελέτη υπερτασικών ασθενών ήταν σχετικά μικρή (12.2%), αλλά πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με ΣΔ ή δυσλιπιδαιμία και οι πάσχοντες από μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΑΥ είχαν εξαρχής αποκλεισθεί κατά το σχεδιασμό της μελέτης.

Σε πιο πρόσφατες μελέτες²⁰²⁻²⁰⁶ σε άνδρες με ΑΥ η συχνότητα της ED ήταν πολύ μεγαλύτερη (εώς 67%), ενώ η ηλικία του ασθενή, η διάρκεια και η βαρύτητα της ΑΥ, καθώς και η λήψη αντυπερτασικών φαρμάκων ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες της παρουσίας ED.

Η σχετικά μικρή συχνότητα ED (24.4%) στη μελέτη μας μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι εξετάστηκαν ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα ΑΥ, χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Πρέπει να επισημανθεί ότι η συχνότητα ED στον πληθυσμό της μελέτης μας ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με τους καθιερωμένους δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων της ΑΥ, στο καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς (υπερτροφία LV, μικροαλβουμινουρία).

Στα πλαίσια της μελέτης εκτιμήθηκε το αιμοδυναμικό φορτίο της ΑΥ στους ασθενείς που εξετάστηκαν, μέσω παραμέτρων της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ (ABPM). Παρότι η μέση 24ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ δεν διέφερε στους υπερτασικούς με και χωρίς ED, οι ασθενείς με ED είχαν υψηλότερη μέση συστολική ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας και ήταν συχνότερα non-dippers συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ED. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα στη μελέτη των Erden et al²¹⁰. Το φαινόμενο του non-dipping στους υπερτασικούς έχει συσχετισθεί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση βλαβών οργάνων-στόχων της ΑΥ²¹¹. Επιπλέον, οι υπερτασικοί με ED είχαν μεγαλύτερη μέση πίεση σφυγμού (pulse pressure-PP) στην ABPM, σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλης μελέτης σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ED²¹².

Από αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι η στυτική δυσλειτουργία έχει κοινούς παράγοντες κινδύνου με τις καρδιαγγειακές νόσους, συχνά συνοδεύεται από υποκλινική ΣΝ και συνήθως προηγείται χρονικά της κλινικής εκδήλωσης της ΣΝ.

Επιπλέον, η παρουσία ED έχει συσχετιστεί με αυξημένους δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και φλεγμονώδους διεργασίας, πιθανόν στα πλαίσια των αρχικών σταδίων της γενικευμένης, αθηροσκληρυντικής αγγειακής νόσου που προσβάλλει μεταξύ άλλων το αγγειακό δίκτυο του πέους.

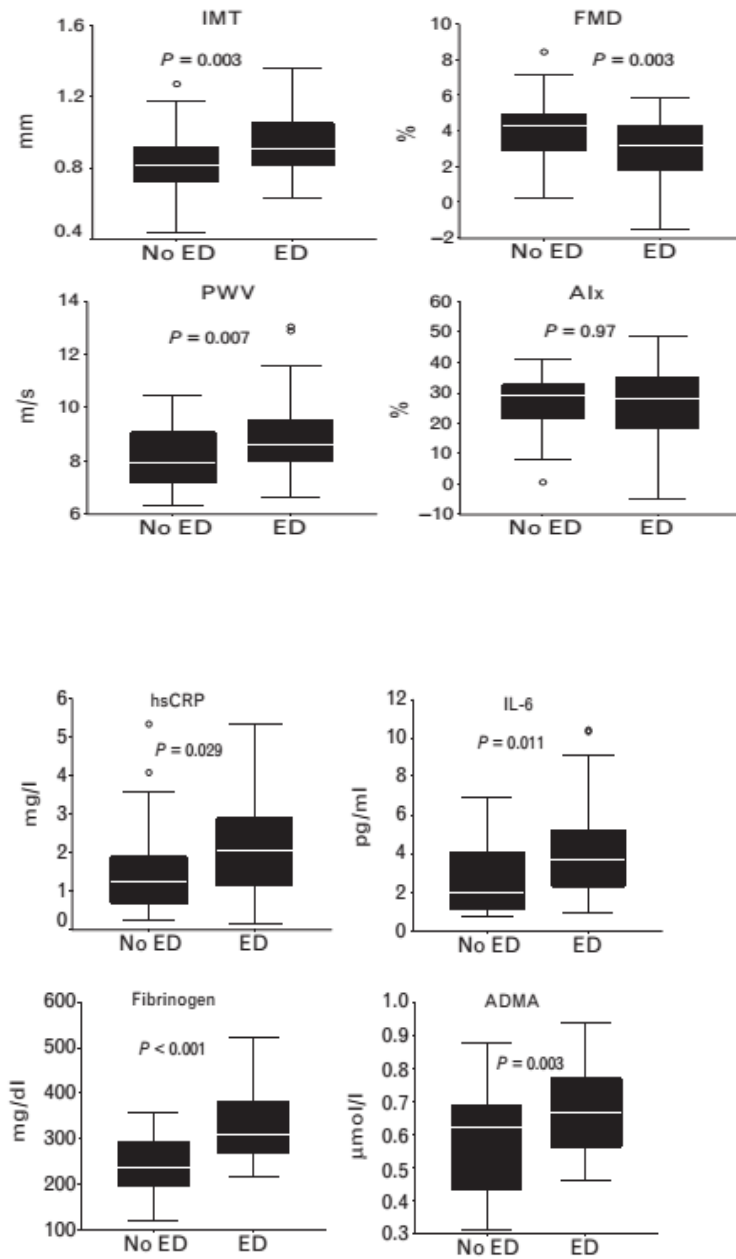
Σε προοπτικές μελέτες έχει φανεί ότι η παρουσία ED σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ, ενώ είναι υπό διερεύνηση εάν έχει πρόσθετη προγνωστική αξία, πέραν των κλασικών παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ και των μοντέλων πρόβλεψης για ΚΑΝ, όπως το Framingham Risk Score. Και σε πρόσφατες μεταanalύσεις²⁰⁰ φαίνεται η προγνωστική αξία της στυτικής δυσλειτουργίας για μελλοντικά δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, συστήνεται η εκτίμηση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (ΑΥ, ΣΔ, δυσλιπιδαιμία) στους άνδρες που προσέρχονται για ιατρική εξέταση λόγω στυτικής δυσλειτουργίας, με στόχο την έγκαιρη λήψη αντίστοιχων υγιεινοδιαιτητικών και φαρμακευτικών μέτρων πρόληψης.

Στους ασθενείς με ΑΥ δεν είναι γνωστό αν η παρουσία ED αποτελεί επιπρόσθετο επιβαρυντικό, προγνωστικό παράγοντα. Επίσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την πιθανή συσχέτιση της ED με την παρουσία υποκλινικών βλαβών οργάνων-στόχων της ΑΥ. Στη μελέτη μας άνδρες με ΑΥ πρόσφατης έναρξης, χωρίς φαρμακευτική αγωγή που είχαν ED παρουσίασαν περισσότερο επηρεασμένη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ED. Επίσης, είχαν σχετικά υψηλότερες τιμές νατριουρητηρικού πεπτιδίου BNP, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης αιμοδυναμικής επιβάρυνσης της αριστεράς κοιλίας, από το αυξημένο 'φορτίο' ΑΥ, που καταγράφηκε στην ABPM. Αντίθετα, μεταξύ των δύο ομάδων υπερτασικών ασθενών (με και χωρίς ED) δεν υπήρχε διαφορά στην προϊούσα υπερτροφία της LV ως δομικό επακόλουθο της ΑΥ.

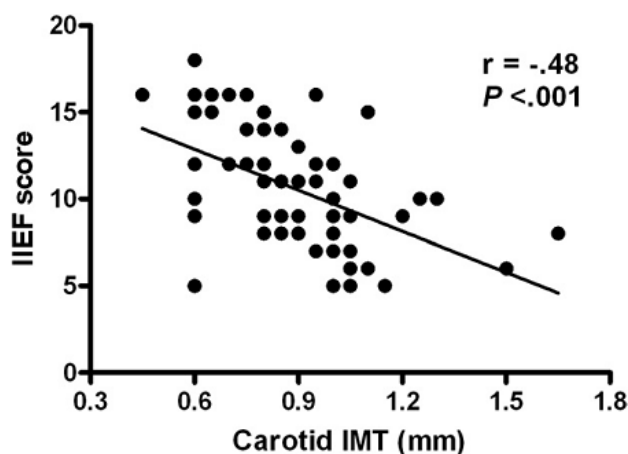
Η ελαττωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) που έχει βρεθεί σε υπερτασικούς²¹³ και σε ασθενείς με ED¹⁸⁶ μπορεί να παρέχει ένα παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των ανωτέρω ευρημάτων. Η ελαττωμένη CFR στους υπερτασικούς με ED μπορεί να συμβάλλει σε ήπιες καρδιαγγειακές προσαρμοστικές μεταβολές, όπως η διαστολική δυσλειτουργία της LV, χωρίς περισσότερο εκσεσημασμένες, δομικές αλλοιώσεις, όπως η LVH, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της ΑΥ.

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει συμφωνία των δεδομένων από τις υπάρχουσες μέχρι τώρα μελέτες εάν η παρουσία ED συσχετίζεται με αυξημένους δείκτες αγγειακής βλάβης. Στη μελέτη των Vlachopoulos et al²¹⁴ οι υπερτασικοί άνδρες με ED είχαν δυσμενέστερους δείκτες της αγγειακής δομής και λειτουργίας (μεγαλύτερες τιμές IMT της κοινής καρωτίδας, PWV και ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης ορού, και μικρότερες τιμές FMD βραχιονίου αρτηρίας) συγκριτικά με τους υπερτασικούς χωρίς ED. Επίσης, πιθανόν στα πλαίσια κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι υπερτασικοί με ED είχαν αυξημένους δείκτες υποκλινικής, χαμηλού βαθμού συστηματικής φλεγμονής (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Vlachopoulos C et al, J Hypertens.2008 (χρήση κατόπιν άδειας)

Ανάλογα αποτελέσματα συσχέτισης της ED με δείκτες αθηρωμάτωσης (IMT) και της απόκρισης στην αγωγή με PDE5-I με δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (FMD) σε υπερτασικούς ασθενείς έδειξε και η μελέτη των Javaroni et al²¹⁵.



Εικόνα 4: Javaroni V et al, *Urology* 2011. Correlation between ED severity and carotid IMT (χρήση κατόπιν άδειας)

Αντίθετα στη μελέτη των Kaiser et al¹⁸⁹ η παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας δεν συνοδεύεται από μεγαλύτερες τιμές IMT της καρωτίδας και PWV, πιθανόν λόγω και της διαφοράς ως προς τα επίπεδα ΑΠ του πληθυσμού των δύο μελετών.

Επίσης στη μελέτη μας δεν φάνηκε συσχέτιση της παρουσίας ED με προϊούσα νεφρική βλάβη (eGFR, ACR) στο συγκεκριμένο πληθυσμό ανδρών σε αρχικά στάδια ΑΥ. Σε πρόσφατη μελέτη των Chuang et al²¹⁶ σε άνδρες με ΣΔ τύπου II η μικροαλβουμινουρία ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας. Όμως, δεν υπάρχουν δεδομένα από άλλες μελέτες για την πιθανή συσχέτιση της MA με την ED σε υπερτασικούς ασθενείς με και χωρίς φαρμακευτική αγωγή.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, φαίνεται ότι η παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας σε άνδρες με νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ δεν μπορεί να στοιχειοθετήσει την ανάγκη περισσότερο ‘επιθετικής’ αντι-υπερτασικής αγωγής, καθώς οι ασθενείς με ED δεν είχαν περισσότερο εκσεσημασμένες βλάβες οργάνων-στόχων της ΑΥ, όπως καταγράφηκε από τους σχετικούς καθιερωμένους δείκτες (LVMI, PWV, eGFR, ACR). Επίσης, στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM) δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ‘φορτίο’ υπέρτασης μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ED, στις κύριες παραμέτρους της ABPM (μέση συστολική και διαστολική ΑΠ 24ωρου). Βέβαια, οι μεγαλύτερης ηλικίας υπερτασικοί ασθενείς με ED είχαν μεγαλύτερη μέση πίεση σφυγμού, ήταν συχνότερα non dippers, και είχαν περισσότερο επιβαρυσμένους δείκτες διαστολικής λειτουργίας, συγκριτικά με νεότερους υπερτασικούς χωρίς ED. Παρότι, η επίδραση της ηλικίας φαίνεται να εξηγεί τουλάχιστον ένα τμήμα των παραπάνω διαφορών, θα πρέπει να έχουμε υπόψην ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα στο μέλλον.

8. Περιορισμοί - πλεονεκτήματα της μελέτης

Ο πιο σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας ήταν η μη διενέργεια Doppler υπερηχογραφικής μελέτης των αγγείων του πέους, τουλάχιστον στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με ED βάσει του IIEF-5, καθώς το IIEF δεν είναι απόλυτα ακριβές στη διαφοροδιάγνωση της αγγειογενούς από την ψυχογενή στυτική δυσλειτουργία²¹⁵. Βέβαια, όλοι οι ασθενείς με ED υποβλήθησαν σε ψυχιατρική εκτίμηση στα πλαίσια της διερεύνησης της αιτιολογίας της ED. Έχει αναφερθεί ότι περίπου το 20% των ασθενών με ED σοβαρού βαθμού όπως εκτιμάται με το IIEF δεν είναι αγγειακής αιτιολογίας. Επομένως, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι ένα ποσοστό από το σύνολο των ασθενών που εκτιμήθηκαν ως πάσχοντες με ED στη μελέτη μας δεν ήταν αγγειακής προέλευσης, στοιχείο που είναι πιθανό να επηρέασε τη σύγκριση των ομάδων με και χωρίς ED, καθώς οι όποιες διαφορές στις εκτιμώμενες παραμέτρους θα αναμένονταν σε υπερτασικούς με ED αγγειακής αιτιολογίας.

Επίσης, στη μελέτη μας δεν έγινε εκτίμηση των νεότερων δεικτών εκτίμησης της αγγειακής βλάβης που προκύπτουν από την ανάλυση του περιφερικού σφυγμικού κύματος (τονομετρία), που πιθανόν να παρείχε προσθέτα δεδομένα στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών με πρόσφατη ΑΥ.

Αντίθετα, σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί το ότι εξετάστηκαν υπερτασικοί ασθενείς που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, αποκλείοντας την πιθανή αρνητική επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής, μέσω της μείωσης της ΑΠ ή/και άλλων μηχανισμών στη στυτική λειτουργία, που αποτελεί σύνηθες πρόβλημα στις μελέτες εκτίμησης της ED σε ασθενείς με ΑΥ.

9. Συμπεράσματα της μελέτης

Στη μελέτη μας η παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση προσφάτου ενάρξεως χωρίς φαρμακευτική αγωγή δεν φάνηκε να συσχετίζεται ισχυρά με αυξημένους δείκτες υποκλινικής βλάβης οργάνων - στόχων της ΑΥ, πέρα από μια ήπια επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Επομένως, από τα ευρήματα της μελέτης δεν στοιχειοθετείται κατά έμμεσο τρόπο η παρουσία αυξημένου συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και η ανάγκη περισσότερο επιθετικής αντιυπερτασικής αγωγής σε αυτή την ομάδα υπερτασικών ασθενών. Παρόλα αυτά η αδρή εκτίμηση της στυτικής λειτουργίας είναι επιβεβλημένη κατά την εξέταση του υπερτασικού ασθενή, καθώς η παρουσία ED έχει ιδιαίτερα αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, ενώ παράλληλα σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι η ED σχετίζεται με υποκλινική στεφανιαία νόσο και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα στο μέλλον, στα πλαίσια γενικευμένης αγγειακής νόσου.

Βιβλιογραφία:

1. AHA, Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update. A Report From the American Heart Association (Circulation.2013;127:e6-e245).American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee
2. Στεφανάδης Χ. Παθήσεις της Καρδιάς. Εκδόσεις Πασχαλίδη 2007
3. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th edition
4. Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension, 8th edition
5. Weber Michael A. Hypertension medicine.
6. Laragh JH, Brenner BM. Hypertension:pathophysiology,diagnosis and management, 2nd edition
7. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159-219
8. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003 Dec;42(6):1206-52
9. 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; 360:1903-1913
10. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003, Apr; 21 (4):707-16

11. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1129-1134
12. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005; 46: 280-286
13. Deshmukh A, Kumar G, Kumar N et al. Effect of Joint National Committee VII report on hospitalizations for hypertensive emergencies in the United States. *Am J Cardiol.* 2011;108:1277-1282
14. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA et al ; Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:933–944
15. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005 Jan 15-21; 365(9455):217-23
16. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003 May 14; 289(18):2363-9
17. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963-975
18. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:66-72
19. Altun B, Arici M, Nergizoglu G et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23: 1817-1823

20. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech PostMONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004;18:571-579
21. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005;23:1661-1666
22. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012; 60: 898-905
23. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P et al. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004;18:557-562
24. Scuteri A, Najjar SS, Orru M et al. Age- and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:532-541
25. Cífková R, Skodová Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens*. 2010 Nov; 28(11):2196-203
26. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens* 2006; 24:1187-1192

27. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009;53:480-486
28. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982-2007. *J Hypertens* 2009; 27:1552-1559
29. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007; 49:773-774
30. Redon J, Olsen MH, Cooper RS et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32:1424-1431
31. Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB. Age and sex variation in prevalence of chronic medical conditions in older residents of U.S. nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60:756-764
32. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*2009; 64:256–263
33. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA.* 2007; 298:874-879
34. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1719-1742

35. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 1345-1352
36. Stergiou.GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Mountokalakis TD II. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece. The Didima study *Am J Hypertens*. 1999 Oct;12 (10 Pt 1):959-65
37. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004;18:623-629
38. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21:1483-148
39. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006;19:53-60
40. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52:570-583
41. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND et al. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-315
42. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH et al ; on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; 60:1117–1123

43. Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410-1415
44. Myers MG, Godwin M, Dawes M et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010; 55:195-200
45. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531-536
46. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109:685-692
47. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52
48. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697-701
49. The European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68
50. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P,

Pickering TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G.

European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24:779-785

51. Hansen TW, Li Y, Boggia J et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3-10
52. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26:1919-1927
53. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539-546
54. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA et al ; Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-2415
55. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156-161
56. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111: 1777-1783

57. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13:325-332
58. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645-653
59. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012 Mar; 30(3):449-56
60. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010; 55:1301-1303
61. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012 Jul; 30(7):1289-99
62. Hodgkinson J, Mant J, Martin U et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011 Jun 24; 342:d3621
63. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:846-853
64. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193-2198

65. Kotsis V¹, Stabouli S, Toumanidis S et al. Target organ damage in "white coat hypertension" and "masked hypertension"
Am J Hypertens. 2008 Apr; 21(4):393-9
66. Bobrie G, Clerson P, Menard J et al. Masked hypertension: a systematic review. J Hypertens 2008; 26:1715-1725
67. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. Am J Hypertens 2011; 24:52-58
68. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990;322: 1561-1566
69. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:1786-1793
70. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L et al. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. Hypertension 2004; 44:459-464
71. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. J Hypertens. 2009 Apr; 27(4):744-52
72. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. J Hypertens 2010; 28: 2299-2308

73. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension* 2010; 56:91-98
74. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352
75. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871-878
76. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43:731-738
77. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343-2349
78. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009; 119:1883-1891
79. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79-108
80. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2357-2363

81. Tsiachris D, Tsioufis C, Dimitriadis K et al. Relation of impaired coronary microcirculation to increased urine albumin excretion in patients with systemic hypertension and no epicardial coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 2012 Apr 1; 109(7):1026-30
82. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004 ;43:317-327
83. Reeves ST, Glas KE, Eltzschig H, Mathew JP, Rubenson DS, Hartman GS, Shernan SK; Guidelines for performing a comprehensive epicardial echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Apr; 20(4):427-37
84. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165-193
85. Tsioufis C¹, Chatzis D, Dimitriadis K et al. Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. *J Hypertens*. 2005 Sep;23(9): 1745-50
86. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J* 2010; 31:747-752
87. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA,

- Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:167-205
88. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:1190-1198
89. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864-2869
90. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-1437
91. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22
92. Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-1607
93. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident

- cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120: 1084-1090.
94. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaud E, Woo KS, Zannad F. Mannheim Intima media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 346-349
95. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241
96. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318-1327
97. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-15
98. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657-663.
99. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121:505-511.
100. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily

- practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445-448
101. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH et al. The long term prognostic value of the resting and post-exercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529-535
102. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis *JAMA* 2008; 300:197-208.
103. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682-1683.
104. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483
105. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012 May 9; 307(18):1941-51
106. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int* 2005; 67:2089-2100

107. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214-2219
108. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144:172-180
109. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962-967
110. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898-903
111. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459-2464
112. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-426.
113. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906.
114. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999; 19:617-624.

115. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-1333
116. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969-975
117. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-1782
118. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis *Lancet* 2010; 375: 2073-2081
119. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813-1821
120. Tsioufis C¹, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2004 May; 17(5 Pt 1):470-6.
121. Tsioufis C¹, Stefanadis C, Toutouza M et al. Microalbuminuria is associated with unfavourable cardiac geometric adaptations in essential hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2002 Apr;16(4):249-54

122. Tsioufis C¹, Dimitriadis K, Chatzis D et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005 Oct 1;96(7):946-51.
123. Breslin DJ, Gifford RW Jr., Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195:335-338
124. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950; 85:727-750
125. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 2310-2317
126. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011; 124:2502-2511
127. Dimmitt SB, West JN, Eames SM et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1:1103-1106
128. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331:73
129. Longstreth WT Jr., Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274-1282
130. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125:765-772
131. Vermeer SE, Longstreth WT Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007; 6:611-619

132. Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288:67-74
133. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009; 40:2327-2331
134. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40:1229-1236
135. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27:846-853
136. Stewart R, Xue QL, Masaki K et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009; 54:233-240
137. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-1145
138. Kilander L, Nyman H, Boberg M et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780-786
139. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S-10S
140. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:1149-1159

141. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*. 2001 May; 37(5):1256-61
142. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D
Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994 Oct; 15(10):1300-31
143. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-753
144. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM.
Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
145. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209-1227
146. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053
147. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano

- G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701
148. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883-891
149. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index used in SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30:1928-1936.
150. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98:177-184
151. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307-1314
152. Volpe M, Battistoni A, Tocci G et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30:1056-1064

153. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350-2356.
154. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45: 198-202
155. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24:775-781
156. National Institutes of Health. Consensus development conference statement Impotence. December 7–9, 1992. *Int J Impot Res* 1993;5:181–284
157. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al , for the Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338:1397–404
158. Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. *Annu Rev Med.* 2003; 54:153-68
159. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *CMAJ.* 2004 Apr 27; 170(9):1429-37.
160. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. *Sexual behavior in the Human Male.* Philadelphia:WB Saunders Co,1948
161. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49:822–30.

162. Althof SE, Corty EW, Levine SB et al. EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology* 1999 Apr;53(4):793-9
163. Day D, Ambegaonkar A, Harriot K, McDaniel A. A new tool for predicting erectile dysfunction. *Adv Ther.* 2001 May-Jun;18(3):131-9
164. Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE. *Sexual behavior in the human male.* 1948.
165. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.*1994;151: 54–61
166. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000 Feb;163(2): 460-3
167. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, et al; Men’s Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. The multinational Men’s Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin.*2004; 20: 607–617
168. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction *Urology.* 2003 Jan; 61(1):201-6
169. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al: Epidemiology of erectile dysfunction: results of the “Cologne Male Survey.” *Int J Impot Res* 12: 305–311, 2000
170. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain:

- results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study
J Urol. 2001 Aug;166(2):569-74
171. Marumo K, Nakashima J, and Murai M: Age-related prevalence of erectile dysfunction in Japan: assessment by the International Index of Erectile Function. *Int J Urol*, 8: 53–59, 2001
172. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ; Urologic Diseases in America Project. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):207-12
173. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):213-9
174. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int*. 1999 Jul; 84(1):50-6
175. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol*. 2004 , Jun;171(6 Pt 1):2341-5
176. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013, Jan 12; 381(9861): 153-65
177. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):213-9.
178. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21; 43(8):1405-11

179. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction *J Urol.* 2006 Jul;176(1):217-21
180. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Jun 23; 291(24):2978-84.
181. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 14; 171(20):1797-803
182. Montorsi F, Briganti A, Salonia A et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003 Sep;44(3):360-4
183. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease *Am J Cardiol.* 2003 Jan 15;91(2):230-1
184. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6), 996-1002
185. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004 Jul 6; 110(1):22-6

186. Borgquist R, Gudmundsson P, Winter R et al. Erectile dysfunction in healthy subjects predicts reduced coronary flow velocity reserve. *Int J Cardiol.* 2006 Sep 20; 112 (2):166-70
187. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction *J Am Coll Cardiol* 2005, Oct 18; 46(8):1503-6
188. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006 Nov; 27(22):2640-8
189. Kaiser DR, Billups K, Mason C et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease, *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jan 21; 43(2):179-84
190. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol.* 2004 Apr;171(4):1601-4.
191. Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2006 Apr; 27(7):824-31
192. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005 Dec 21; 294(23):2996-3002
193. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general

- population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res.* 2008 Jan-Feb; 20(1):92-9
194. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R et al. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol.* 2005 Sep; 48(3):512-8
195. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ et al. A population - based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2009 Feb; 84(2):108-13
196. Ma RC, So WY, Yang X et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May 27; 51(21):2045-50
197. Araujo AB, Hall SA, Ganz P et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010 Jan 26; 55(4):350-6
198. Guo W, Liao C, Zou Y, Li F et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies *J Sex Med.* 2010 Aug;7(8):2805-16
199. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011, Sep 20;58 (13):1378-85
200. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Jan 1;6 (1):99-109

201. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, Carson CC, Cunningham GR, Ganz P, Goldstein I, Guay AT, Hackett G, Kloner RA, Kostis J, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel AD, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu FC. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug; 87(8):766-78
202. Aranda P, Ruilope LM, Calvo C et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study. *Am J Hypertens.* 2004 Feb;17(2): 139-45
203. Mittawae B, El-Nashaar AR, Fouda A et al. Incidence of erectile dysfunction in 800 hypertensive patients: a multicenter Egyptian national study. *Urology* 2006 Mar; 67(3):575-8
204. Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology.* 2004 Dec;64(6):1196-201.
205. Burchardt M, Burchardt T, Baer L et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol.* 2000 Oct;164(4):1188-91
206. Doumas M, Tsakiris A, Douma S et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl.* 2006 May-Jun; 27(3):469-77.
207. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Hypertension. 1997 Jan;29(1 Pt 1):8-14

208. Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Aug; 14(4):285-92.
209. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, Anyfanti P, Wolf J, Narkiewicz K, Mancia G; European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens.* 2011 Feb;29(2):403-7
210. Erden I, Ozhan H, Ordu S, et al. The effect of non-dipper pattern of hypertension on erectile dysfunction. *Blood Press.* 2010; 19:249–253.
211. Quinaglia T, Martins LC, Figueiredo VN, et al. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25:656–664.
212. Corona G, Mannucci E, Lotti F, et al. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *J Sex Med.* 2009;6: 285–293.
213. Tsiachris D, Tsioufis C, Syrseloudis D, et al. Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *J Hum Hypertens.* 2012; 26: 64–70
214. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, et al. Arterial function and intima-media thickness in hypertensive patients with erectile dysfunction. *J Hypertens.* 2008;26:1829–1836
215. Javaroni V¹, Queiroz-Miguez M, Abreu-Casanova M et al. Brachial flow-mediated dilation correlates with vardenafil response in hypertensive men with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology.* 2011 Aug;78(2):368-74

216. Chuang YC, Chung MS, Wang PW, et al. Albuminuria is an independent risk factor of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med.*2012; 9: 1055–1064
217. Deveci S, O'Brien K, Ahmed A, et al. Can the International Index of Erectile Function distinguish between organic and psychogenic erectile function? *BJU Int.*2008; 102: 354–356

Abstract

Hypertension is an important cardiovascular risk factor, because of its great prevalence, morbidity and mortality. Nowadays, many hypertensive patients are still not adequately treated, although there has been important progress in both diagnosis and treatment of hypertension. The office blood pressure (BP) measurement in consecutive visits in conjunction with 24-hour ambulatory BP measurement (ABPM) and BP measurements at home (HBPM), which both have shown their prognostic significance, contribute in patient's proper evaluation and management. Additive value have the evaluation of other, besides hypertension, cardiovascular risk factors (age, family history of premature cardiovascular disease, smoking, hypercholesterolemia), markers of hypertension's target-organ damage (left ventricle mass, carotid intima-media thickness, pulse wave-velocity, ankle-brachial index, creatinine clearance, microalbuminuria, retinopathy) or presence of diabetes, cardiovascular or renal disease. Taking into account all the above parameters, it is possible to assess the patient's future cardiovascular risk, which will properly guide the therapeutic management.

Erectile dysfunction (ED) is a common health problem with severe, adverse consequences in patient's quality of life. In the last years patients have become much reluctant to address this issue with their doctors, whereas ED's management has greatly improved by using per os PDE-5 inhibitors. In registries it has been shown that ED is correlated with the established cardiovascular risk factors (age, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes) and its etiology is considered mostly atherogenic, rather than psychogenic or neuro-hormonal. Moreover, in many studies it has been shown that ED often co-exists with coronary artery disease, (CAD) and usually it precedes CAD, whereas in other studies it has been correlated with

markers of subclinical atheromatosis and endothelial dysfunction. Prospective studies have shown that ED is probably a cardiovascular risk factor, and its diagnosis should prompt for evaluation of the established risk factors and proper management, including lifestyle measurements and drugs, as appropriate.

Erectile dysfunction is particularly common among hypertensive patients, whereas some antihypertensive drugs (b-blockers, diuretics) have an adverse effect in penile erection. ED should be assessed during hypertensives' evaluation, as a probable marker of increased cardiovascular risk or a common cause for patient's non-compliance to therapy. The aim of our study was to assess whether ED in hypertensive men is correlated with more severe target-organ damage compared to hypertensive men without ED. We examined 184 patients who were admitted in hypertension outpatient clinic of Hippokrateion, Athens General Hospital, because of newly diagnosed, untreated essential hypertension. Besides the routine clinical and laboratory tests, 24-h ABPM, evaluation of target-organ damage and assesment of ED by use of SHIM questionnaire was performed. ED (SHIM score \leq 21) was found in 24.7% of hypertensive men. Hypertensives with ED did not differ in most parameters of ABPM compared to patients without ED, with the exception of pulse pressure and night mean systolic blood pressure, in which they had higher values. Moreover, there was no statistically significant difference among patients with and without ED regarding target-organ damage (left ventricle hypertrophy, micro-albuminuria, arterial stiffness), with the exception of a slightly more impaired left ventricle's diastolic function in hypertensives with ED. Consequently, our findings do not suggest that hypertensive men with ED are in increased cardiovascular risk and warrant more intense treatment compared to hypertensives without ED.

Key words: hypertension, erectile dysfunction