

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**



**Αναίμακτη εκτίμηση της επίδρασης της υπέρτασης  
στην αιμοδυναμική της καρδιάς, της αορτής και του νεφρού**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΙΝΤΗΣ  
ΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
2017**



## ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

*"Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σ' όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ' αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σ' αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για ν' αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά ν' αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σ' όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ότι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είτε ν' απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά".*

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ Ο ΚΩΟΣ (460-370 π.Χ)

**Έναρξη Διατριβής:** 14-11-2011

**Αίτηση ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 03-08-2011

**Ορισμός Τριμελούς Επιτροπής:** 14-11-2011 (Γ.Σ.Ε.Σ Ιατρικής Σχολής)

**Τριμελής Επιτροπή:**

κ. Δημήτριος Τούσουλης, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

κ. Χριστόδουλος Στεφανάδης, Ομ. Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

κ. Κωνσταντίνος Τσιούφης, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

**Ορισμός Θέματος:** 23-12-2011

**Κατάθεση Διδακτορικής Διατριβής:** 05-05-2017

**Πρόταση Τριμελούς Επιτροπής:** 05-05-2017 (Αρ. Πρωτ. 1617025652)

**Ορισμός Επταμελούς Επιτροπής:** 30-05-2017 (Αρ. Πρωτ. 1617028112) (Γ.Σ.Ε.Σ Ιατρικής Σχολής)

**Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

κ. Δημήτριος Τούσουλης, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

κ. Χριστόδουλος Στεφανάδης, Ομ. Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

κ. Γεώργιος Στεργίου, Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ

κ. Δημήτριος Βλαχάκος, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας ΕΚΠΑ

κ. Ελευθέριος Τσιάμης, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

κα. Κωνσταντίνα Αγγέλη, Αν. Καθηγήτρια Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

κ. Κωνσταντίνος Τσιούφης, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

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

*στους γονείς μου*

*Θεόδωρο και Ελένη*

*στην οικογένειά μου*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	10
Βιογραφικό σημείωμα	11
Πρόλογος	16
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b>	18
<b>Αρτηριακή υπέρταση: Σύγχρονη προσέγγιση</b>	18
1.1. Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης	18
1.2. Επιπολασμός της υπέρτασης	19
1.3. Υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος	19
1.4. Εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου	20
1.5. Συσχετισμός της αρτηριακής πίεσης με την καρδιαγγειακή και νεφρική βλάβη	22
1.6. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο και στο σπίτι	22
1.7. Περιπατητική 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης	23
1.8. Ασυμπτωματική βλάβη οργάνων στόχου	25
1.8.1. Καρδιά - Ηχοκαρδιογραφία	25
1.8.2. Νεφρός - Νεφρική λειτουργία και μικροαλβουμινουρία	27
1.9. Ανθεκτική υπέρταση	28
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b>	31
<b>Αιμοδυναμική σε Χρόνια Υπέρταση, σε Πρόσφατη Υπέρταση και Προ-υπέρταση</b>	31
2.1. Σχέση μέσης πίεσης και μέσης ροής στην ανθρώπινη κυκλοφορία	31
2.2. Κυματοειδής πίεση και ροή στην κυκλοφορία	34
2.3. Δομικές αλλαγές στην υπέρταση	35
2.4. Καρδιακή αναδιαμόρφωση και λειτουργικές συνέπειες	36
2.5. Μορφές αναδιαμόρφωσης	36
2.6. Συνέπειες της υπερτροφίας και της αναδιαμόρφωσης	37
2.7. Αρτηριακή Αναδιαμόρφωση στην υπέρταση και οι λειτουργικές συνέπειες	38
2.8. Μεγάλες ελαστικές και μυϊκές αρτηρίες	38
2.9. Μικρές μυϊκές αρτηρίες αντίστασης, αρτηριόλια και μικροαγγειακή οντότητα	39



<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</b>	41
<b>Η αιμοδυναμική της καρδιάς</b>	41
3.1. Φυσιολογία της διαστολής	41
3.2. Αλλοιώσεις της αριστεράς κοιλίας επί υπερτάσεως	42
3.3. Η εκτίμηση της πίεσης πληρώσεως της αριστεράς κοιλίας	45
3.4. Προγνωστική σημασία της διαστολικής δυσλειτουργίας στην υπέρταση	48
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b>	49
<b>Η αιμοδυναμική της αορτής</b>	49
4.1. Η κεντρική αρτηριακή πίεση	49
4.2. Η διαφορές των κεντρικών από τις περιφερικές πιέσεις	50
4.3. Η κλινική αξία και η χρησιμότητα των κεντρικών πιέσεων	51
4.4. Μέθοδοι και τεχνολογίες για την αναίμακτη εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων	52
4.5. Κεντρικός αυξητικός δείκτης	55
4.6. Η χρησιμότητα της μέτρησης του κεντρικού αυξητικού δείκτη σε καρδιαγγειακά νοσήματα	56
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5</b>	58
<b>Η αιμοδυναμική του νεφρού</b>	58
5.1 Η νεφρική κυκλοφορία	58
5.2 Η νεφραγγειακή μονάδα	59
5.3 Παθοφυσιολογία της αιμοδυναμικής του νεφρού	61
5.4 Η επίδραση της υπέρτασης και άλλων παραγόντων κινδύνου στην αιμοδυναμική του νεφρού	61
5.5 Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και αιμοδυναμική του νεφρού: Παθοφυσιολογία	64
5.6 Ο νεφρικός δείκτης αντίστασης	64
5.7 Παράγοντες που επηρεάζουν το νεφρικό δείκτη αντίστασης	65
5.8 Νεφρικός δείκτης αντίστασης και υπέρταση	68
5.9 Τα όρια τιμών του νεφρικού δείκτη αντίστασης στην κλινική πράξη	71
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	72
Εισαγωγή	73
Μέθοδοι	74

Αποτελέσματα	82
Συζήτηση	101
Κλινικές προεκτάσεις	107
Ισχυρά σημεία και περιορισμοί της μελέτης	108
Συμπεράσματα	109
Περίληψη	110
Περίληψη (αγγλικά)	112
Βιβλιογραφία	113

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Καρδιολογίας **κο Δημήτριο Τούσουλη**, Διευθυντή της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου. Το πλούσιο επιστημονικό έργο του μου παρείχε το κατάλληλο θεωρητικό υπόβαθρο τόσο για τη στήριξη του ερευνητικού μέρους της διατριβής μου όσο και για τη γενικότερη ακαδημαϊκή και κλινική εκπαίδευσή μου ως ιατρού.

Περιποιεί ιδιαίτερη τιμή για μένα η ανάληψη της επίβλεψης της διδακτορικής μου διατριβής από τον Ομ. Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής **κο Χριστόδουλο Στεφανάδη**. Η ευρύτητα ακτινοβολούσα και παγκοσμίως αποδεκτή δράση του είναι πάντα οδηγός για την έρευνά μου.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Παθολογίας **κο Γεώργιο Στεργίου**. Η συμβολή του στην διεθνή επιστημονική έρευνα επί της υπερτάσεως μου παρείχε εφόδια για πληρέστερη κατανόηση και εμφάθυνση επί του ζητήματος. Ευχαριστώ, θερμώς τον Καθηγητή Παθολογίας – Νεφρολογίας **κο Δημήτριο Βλαχάκο** για την πολύτιμη στήριξη του και τη γόνιμη κριτική του στην παρούσα μελέτη ως μέλος της Επταμελούς Επιτροπής. Ευχαριστώ επίσης, τον Αν. Καθηγητή Καρδιολογίας **κο Ελευθέριο Τσιάμη** και την Αν. Καθηγήτρια Καρδιολογίας **κα Κωνσταντίνα Αγγέλη**, για τη συμβολή τους με ουσιαστικά σχόλια στην επιστημονική συζήτηση επί του αντικειμένου της διατριβής μου.

Θερμώς ευχαριστώ τον καθηγητή μου, **κο Κωνσταντίνο Τσιούφη**, Αν. Καθηγητή Καρδιολογίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθιστώντας με επιστημονικό συνεργάτη του Ιατρείου Υπέρτασης στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, εκεί όπου η ακάματη επιστημονική του πολυπραγμοσύνη μου παρέχει πλείστες νέες γνώσεις και εναύσματα για περαιτέρω έρευνες. Με τον ενθουσιασμό του μου μεταλαμπαδεύει την επιμονή για έρευνα και εμφάθυνση στην κλινική ιατρική επιστήμη. Από τις συζητήσεις μας επί του θέματος της διατριβής μου αφενός μυήθηκα στην ερευνητική μέθοδο και αφετέρου τόσο ωφελήθηκα από τη γνώση του, την κρίση του και το ήθος του. Τον ευχαριστώ, εκφράζοντας παράλληλα απεριόριστη ευγνωμοσύνη, για την εκτίμηση και ουσιαστική στήριξη με την οποία με περιβάλλει από τα πρώτα έτη της σταδιοδρομίας μου ως νέος ιατρός και ειδικευόμενος καρδιολόγος, καθώς και διότι στέκεται για μένα ένας ανεκτίμητος πανεπιστημιακός δάσκαλος.

Τέλος, επιθυμώ να ευχαριστήσω όλους τους **συνεργάτες** της Μονάδας Υπέρτασης της Α΄ Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής, παλαιούς και νέους, για την άριστη συνεργασία, τη συνεχή και εποικοδομητική ανταλλαγή απόψεων και σκέψεων σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο, για το κοινό όραμα και για τη διαρκή εξέλιξη στον θαυμαστό κόσμο της Καρδιολογίας.

Κωνσταντίνος Κιντής, 2017

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Κωνσταντίνος Κιντής

Βλαχερνών 17, Αμαρούσιον, 15124

Ημερομηνία Γέννησης: 07 Μαΐου 1983

Τηλ.: 2155056622

Τοποθεσία Γέννησης: Τρίπολη

Κινητό Τηλ.: 6944156238

Οικογενειακή Κατάσταση: Ανύπαντρος

Email: kkintis@gmail.com

Ιθαγένεια: Ελληνική

---

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

---

2001 – 2007	Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης Ιατρική Σχολή Βαθμός Αποφοίτησης: Λίαν Καλώς – 7.63
1998 – 2001	2 <sup>ο</sup> Ενιαίο Λύκειο Τρίπολης Βαθμός Απολυτηρίου: Άριστα – 19.4

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

---

6/2014 - σήμερα	Ειδικευόμενος Καρδιολογίας Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Κωνσταντοπούλειο
08/2011 – 08/2013	Ειδικευόμενος Παθολογίας Παθολογική Κλινική, Γ.Π.Ν. Τρίπολης
09/2010 – σήμερα	Συνεργάτης Μονάδας Υπέρτασης Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.
05/2009 – 09/2010	Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου. ΚΥ-Γ. Νοσοκομείο Νάξου. Π. Ιατρείο Κορωνίδας
11/2008 – 05/2009	Έμμισθος Ιατρός σε Αθλητικούς Αγώνες
11/2007 – 11/2008	Οπλίτης Ιατρός. Υποχρεωτική στρατιωτική θητεία, Στρατός Ξηράς
08/2007 – 11/2007	Απασχόληση στην Καρδιολογική Κλινική, Γ.Π.Ν. Τρίπολης

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ – ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ

---

- Αγγλικά (πολύ καλό επίπεδο): Michigan Certificate of Competency in English
- Η/Υ: Άριστη γνώση λειτουργικού συστήματος Windows και εφαρμογών Microsoft Office

(Key CERT IT Basic PLUS)

- Πολύ καλές γνώσεις στατιστικής και στατιστικού πακέτου SPSS

## ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ & ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- 10/2016 3<sup>ο</sup> Βραβείο καλύτερης εργασίας νέων καρδιολόγων στα πλαίσια του 37<sup>ου</sup> Πανελληνίου Καρδιολογικού Συνεδρίου της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, 20/10-22/10/2016, για την εργασία με τίτλο «The role of the renal resistive index in the non-invasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension».  
**K.Kintis**, A.Kasiakogias, K.Dimitriadis, D.Konstantinidis, E.Andrikou, D.Petras, S.Patsilidakos, C.Tsioufis, D.Tousoulis.
- 08/2016 Best posters in diagnostics in hypertension στα πλαίσια του ESC Congress, 27/08-31/08/2016, για την εργασία με τίτλο «Patterns of renal and cardiac haemodynamics in symptomatic essential hypertensives».  
**K. Kintis**, C. Tsioufis, K. Dimitriadis, D. Konstantinidis, T. Kalos, A. Kasiakogias, N. Magkas, G. Sklavou, G. Bazoukis, K. Kyriazopoulos, S. Patsilidakos, D. Tousoulis
- 05/2013 Με απόφαση του διοικητικού συμβουλίου της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης υποτροφία εσωτερικού με σκοπό τη διενέργεια έρευνας με γνωστικό αντικείμενο «Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και υπερτασικές επιπλοκές κατά την κύηση» στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.
- 06/2013 2<sup>ο</sup> Βραβείο προφορικής ανακοίνωσης στο 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 27/06-29/06/2013, για την εργασία «Βραδινή έναντι πρωινής χορήγησης της αντιυπερτασικής αγωγής και κirkάδια ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς με αποφρακτική υπνική άπνοια».  
Α.Κασιακόγιας, Κ.Τσιούφης, Δ.Αραγιάννης, Ι.Μπαφάκης, **Κ.Κιντής**, Ι.Ανδρικού, Κ.Θωμόπουλος, Χ.Στεφανάδης.
- 10/2012 Βραβείο καλύτερου ερευνητικού πρωτοκόλλου στα πλαίσια του 15<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου, 18/10-20/10/2012, για την εργασία «Αναίμακτη

- εκτίμηση της επίδρασης της υπέρτασης στην αιμοδυναμική της καρδιάς, της αορτής και του νεφρού».
- K.Κιντής**, Α.Κασιακόγιας, Γ.Μπαφάκης, Θ.Κατσιμίχας, Χ.Στεφανάδης.
- 11/2011 Υψηλότερη βαθμολόγηση (Top Scoring Abstract) στο διεθνές συνέδριο American Heart Association Scientific Sessions 2011,12-16/11/2011, Orlando, USA, από το συμβούλιο High Blood Pressure Research Council για την εργασία «Continuous positive airway pressure does not improve blood pressure control beyond standard antihypertensive treatment: a 3-year follow-up study».
- C.Tsioufis, A.Kasiakogias, C.Thomopoulos, **K.Kintis**, M.Almyroudi, I.Bafakis, E.Andrikou, C.Stefanadis.
- 07/2011 2<sup>ο</sup> Βραβείο προφορικής ανακοίνωσης στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 30/06-02/07/2011, για την εργασία «Χρόνια περιοδοντίτιδα και αποβολή αλβουμίνης στα ούρα σε υπερτασικούς ασθενείς».
- Α.Κασιακόγιας, Κ.Τσιούφης, Ν.Σολδάτος, Ι.Ανδρικού, **K.Κιντής**, Α.Αγγελής, Γ.Μπαφάκης, Κ.Θωμόπουλος, Χ.Στεφανάδης.
- 06/2011 Βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης στο διεθνές συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (European Society of Hypertension) 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, 17-20/6/2011, Milan, Italy, για την εργασία «Obstructive sleep apnea in untreated hypertensive patients: associations of disease severity with diverse atherosclerotic markers».
- A. Kasiakogias, C. Tsioufis, C. Thomopoulos, E. Andrikou, A. Kordalis, **K. Kintis**, M. Almyroudi, C. Stefanadis.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

### **ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΕΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΔΙΑΔΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

- **Kintis K**, Tsioufis C, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Andrikou E, Andrikou I, Patsilnakos S, Petras D, Vlahakos D, Tousoulis D. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. J Hypertens. 2017;35:578-584.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

- **Kintis K**, Patsilidakos S, Koutouzis M, Kasiakogias A, Nikolaou N, Andrikou I, Tsioufis C. Successful left transradial coronary angiography in an elderly patient with dextrocardia and severe aortic stenosis. *Hellenic J Cardiol.* 2017 May 18. doi: 10.1016/j.hjc.2017.05.003. [Epub ahead of print].
- Koutouzis M, Kaoukis A, Hamilos M, Tsigkas G, Tsioufis I, Maniotis C, Tsoumeleas A, **Kintis K**, Patsilidakos S, Ziakas A, Hahalis G, Giakoumakis T, Davlouros P, Lazaris E. Needle versus cannula over needle for radial artery cannulation during transradial coronary angiography and interventions. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017 Mar 14. doi: 10.1016/j.carrev.2017.03.008. [Epub ahead of print].
- Thomopoulos C, Salamalekis G, **Kintis K**, Andrianopoulou I, Michalopoulou H, Skalis G, Archontakis S, Argyri O, Tsioufis C, Makris TK, Salamalekis E. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19:173-183.
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, Kasiakogias A, **Kintis K**, Flesas D, Papademetriou V, Stefanadis C. Peri-procedural care of renal nerve ablation candidates. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8:217-23.
- Dimitriadis K, Tsioufis C, Kasiakogias A, Miliou A, Poulakis M, **Kintis K**, Bafakis I, Benardis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Soluble receptor for advanced glycation end-product levels are related to albuminuria and arterial stiffness in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:382-8.

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- European Society of Hypertension Meeting: 20
- European Society of Cardiology Congress: 39
- American Society of Hypertension Scientific Meeting: 4
- American Heart Association Scientific Sessions: 18
- American College of Cardiology Scientific Sessions: 7
- EuroPCR: 2

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ**

- Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο: 32
- Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης: 8
- CardioAthena:2
- Π.Ι.Ε.Δ.ΚΑΡ.: 1



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια από τις πρώτες νοσολογικές οντότητες που καταγράφηκαν στην ιστορία της Ιατρικής από τον Huang Ti στην Κίνα το 2600 π.Χ. στα κείμενα Nei Jin. Η πίεση εξαρτάται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς, νεφρού και αγγείων και η κατανόηση της σχέσης αυτής είναι βασική παράμετρος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και κατά συνέπεια και την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η κατανόηση της φυσιολογίας καρδιάς, νεφρού και αγγείων είναι σημαντική, ενώ σήμερα πιστεύεται ότι καρδιά και αγγεία πρέπει παθοφυσιολογικά να θεωρούνται ως ενιαίο όργανο. Η αρτηριακή υπέρταση είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της αρμονικής σχέσης μεταξύ καρδιακής παροχής και περιφερικών αντιστάσεων αφού πάντα βρίσκονται επηρεασμένα το ένα από τα δύο ή και τα 2 μαζί.

Το κεντρικό αιμοδυναμικό φορτίου σχετίζεται περισσότερο, από παθοφυσιολογικής πλευράς, απ' ό,τι οι περιφερικές πιέσεις, με τη λειτουργία και την αιμάτωση οργάνων όπως η καρδιά και ο νεφρός. Είναι σαφές ότι η κατανόηση της ακριβούς αιμοδυναμικής κατάστασης κάθε υπερτασικού βοηθάει και στην σωστή αντιμετώπιση. Γι' αυτόν το λόγο, η ακριβής, μη επεμβατική, εκτίμησή της αιμοδυναμικής αποτελεί μια ιδιαίτερη τεχνολογική πρόκληση και ταυτόχρονα σύγχρονη κλινική ανάγκη.

Με την παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να διαφωτίσουμε τη συσχέτιση της αιμοδυναμικής του νεφρού, εκφραζόμενης ως ο νεφρικός δείκτης αντίστασης, με αιμοδυναμικούς δείκτες της καρδιάς και της αορτής σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Επίσης, προσδιορίστηκαν οι διαφορές στα αιμοδυναμικά δεδομένα μεταξύ των ομάδων των υπερτασικών ασθενών με ανθεκτική υπέρταση και των υπερτασικών με ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση. Τα ευρήματα της μελέτης καταδεικνύουν την σημαντική θέση του νεφρικού δείκτη αντίστασης στην εκτίμηση βλαβών οργάνων στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς και αποσαφηνίζουν τη σχέση της αυξημένης αιμοδυναμικής του νεφρού και της καρδιάς με την παρουσία της ανθεκτικής υπέρτασης.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Αρτηριακή υπέρταση: Σύγχρονη προσέγγιση

### 1.1. Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης

Η συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα είναι συνεχής. Αυτό δυσχεραίνει το διαχωρισμό των ασθενών σε υπερτασικούς και μη, βάση των ορίων και επιπέδων στόχων της αρτηριακής πίεσης [1].

Το κατώφλι της ΑΠ που χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό των ασθενών σε υπερτασικούς και μη, ουσιαστικά διευκολύνει και απλοποιεί τη διαγνωστική προσέγγιση αλλά και την απόφαση σχετικά με την έναρξη της θεραπείας. Η ταξινόμηση που συστήνεται για την ΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες ESH/ESC του 2013 φαίνεται στον Πίνακα 1.1 [2].

Υπερτασικοί ορίζονται ασθενείς με τιμές της ΑΠ > 140 mmHg συστολική ή / και > 90 mmHg διαστολική, καθώς υπάρχουν στοιχεία που τεκμηριώνουν ότι η μείωση της ΑΠ κάτω από αυτά τα όρια είναι επωφελής.

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (νέους, μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς) χρησιμοποιείται η ίδια κατάταξη με εξαίρεση τα παιδιά και τους εφήβους, όπου συστήνονται διαφορετικά κριτήρια καθώς δεν είναι διαθέσιμα στοιχεία από μελέτες.

**Πίνακας 1.1.** Ορισμός και ταξινόμηση της αρτηριακής πίεσης βάση μετρήσεων ιατρείου (mmHg)

Κατηγορία	Συστολική		Διαστολική
Ιδανική	< 120	και	< 80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
ΑΥ σταδίου 1	140-159	ή/και	90-99
ΑΥ σταδίου 2	160-179	ή/και	100-109
ΑΥ σταδίου 3	≥ 180	ή/και	≥ 110
Μεμονωμένη συστολική	≥ 140	και	< 90

Κάθε κατηγορία ορίζεται από το υψηλότερο επίπεδο της πίεσης (συστολικής ή διαστολικής). Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση ταξινομείται σε σταδίου 1, 2 ή 3 ανάλογα με τα επίπεδά της. ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση.

## **1.2. Επιπολασμός της υπέρτασης**

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία όσον αφορά τον επιπολασμό της υπέρτασης και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Συνολικά, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται περίπου στο 30-45% του γενικού πληθυσμού, με τους ηλικιωμένους να παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα μέσα επίπεδα της ΑΠ ανάμεσα στις διάφορες χώρες χωρίς όμως να παρουσιάζεται αυξητική τάση σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία [3].

Λόγω της δυσκολίας απόκτησης συγκρίσιμων αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων χωρών, έχει προταθεί η χρήση καταστάσεων που προκαλούνται από την υπέρταση [4], η θνητότητα λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) για παράδειγμα, καθώς η υπέρταση αποτελεί το βασικότερο παράγοντα κινδύνου [5]. Όσον αφορά τη συχνότητα θανάτου από ΑΕΕ, αυτή αναλύθηκε από τα στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (ΠΟΥ). Οι χώρες της δυτικής Ευρώπης παρουσιάζουν μείωση των επεισοδίων ενώ αντίθετα αυτές της ανατολικής αύξηση [6].

## **1.3. Υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος**

Για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της υπέρτασης επικεντρώνονταν στην ρύθμιση μόνο της αρτηριακής πίεσης. Το 1994 όμως, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ΕΕΥ) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηρωμάτωσης (ΕΕΑ) συμμετείχαν από κοινού στη σύσταση κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) στην κλινική πράξη [7], δίδοντας έμφαση στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (ΣΚΚ). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει δύο ή και περισσότερους παράγοντες κινδύνου ενώ ένα μικρό κλάσμα παρουσιάζει μόνο υπέρταση. Η συνύπαρξη διαφορετικών παραγόντων κινδύνου αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο γεωμετρικά. Ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο επηρεάζεται και η απόφαση της θεραπευτικής προσέγγισης η οποία μπορεί να μη διαφέρει όσον αφορά τον στόχο, αλλά μπορεί να επηρεάσει την απόφαση όσον αφορά την θεραπευτική στρατηγική (την κατηγορία φαρμάκου, την έναρξη της αγωγής, συνδυασμός φαρμάκου κ.λ.π.) ενώ γνωρίζουμε επιπλέον βάση μελετών, ότι οι υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς ρυθμίζουν δυσκολότερα την ΑΠ και απαιτείται συχνά συνδυασμένη αγωγή η οποία θα καλύπτει και τους άλλους παράγοντες κινδύνου όπως για παράδειγμα και την δυσλιπιδαιμία. Η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να εξετάζει πάντα το ΣΚΚ και όχι την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) μεμονωμένα, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της διαχείρισης της υπέρτασης.

#### 1.4. Εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν παρουσιάζει δυσκολίες σε ομάδες με υπέρταση που ούτως ή άλλως θεωρούνται υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης κλπ). Αυτοί οι ασθενείς χρήζουν ούτως ή άλλως αυστηρά μέτρα μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Υπάρχει όμως ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με υπέρταση που δεν παρουσιάζουν τις παραπάνω νόσους και για τον προσδιορισμό τους σε ασθενείς χαμηλού, μετρίου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου απαιτείται η χρήση μοντέλων για την εκτίμηση του ΣΚΚ ώστε να προσαρμοστεί η θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα ηλεκτρονικά μοντέλα για την εκτίμηση του ΣΚΚ [8-10] με σημαντικά πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα [11]. Ο δείκτης κινδύνου [Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE)] αναπτύχθηκε βάση Ευρωπαϊκών μελετών και εκτιμά τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο θνητότητας με βάση την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και τη συστολική ΑΠ [9]. Ο δείκτης κινδύνου επιτρέπει την βαθμονόμηση του μοντέλου ανάλογα με την Ευρωπαϊκή χώρα προέλευσης του ασθενούς, ενώ σε διεθνές επίπεδο, παρουσιάζονται δύο διαγράμματα ανάλογα με τη χώρα προέλευσης (χώρες υψηλού και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου). Τα διάφορα διαγράμματα και η ηλεκτρονική έκδοση (διαθέσιμο στο [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)), μπορούν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των κινδύνων, πρέπει όμως πάντα να ερμηνεύονται βάση των τοπικών συνθηκών και υπό το φως της γνώσης και της εμπειρίας του θεράποντος ιατρού. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος από ότι αναφέρεται στα μοντέλα σε:

- Άτομα με κεντρική παχυσαρκία που ακολουθούν καθιστική ζωή
- Άτομα με κοινωνικο-οικονομικούς αποκλεισμούς
- Άτομα με υπεργλυκαιμία και/ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη που δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη
- Άτομα με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεΐνης Β, λιποπρωτεΐνης (α), υψηλής ευαισθησίας CRP και ινοδωγόνου
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (πριν από την ηλικία των 55 ετών για τους άνδρες και 65 ετών για τις γυναίκες).

Λόγω της εξάρτησης του SCORE από την ηλικία, σε νέους ασθενείς, ο ΣΚΚ μπορεί να είναι χαμηλός ακόμα και σε ασθενείς με υψηλή ΑΠ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών συστήνεται ένα μοντέλο διαθέσιμο από τις οδηγίες των Μεικτών Ευρωπαϊκών Εταιριών (Joint European Societies' Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice) για την πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στην κλινική πράξη [12].

Περαιτέρω έμφαση έχει δοθεί στην αναγνώριση της ασυμπτωματικής βλάβης οργάνου στόχου (ΒΟΣ), καθώς η υπέρταση σχετίζεται με ασυμπτωματικές αλλοιώσεις σε διάφορα όργανα που υποδεικνύουν την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου, αυξάνοντας σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Την τελευταία δεκαετία, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρίας Υπέρτασης (του 1999 και του 2003, WHO / Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης (ISH) και οι κατευθυντήριες οδηγίες ESH / ESC του 2013 [2,13,14] χρησιμοποιούν μοντέλα για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών σε διάφορες κατηγορίες βάσει της ύπαρξης εγκατεστημένης καρδιαγγειακής ή νεφρικής βλάβης, της ΑΠ, των παραγόντων κινδύνου και βλάβης οργάνου στόχου. Η διαστρωμάτωση αυτή επιτρέπει την κατάταξη των ασθενών σε χαμηλού, μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου ανάλογα με το 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (Εικόνα 1.1).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ΒΟΣ, Παθήσεις	Αρτηριακή Πίεση (mmHg)			
	Υψηλή φυσιολογική ΣΑΠ: 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Σταδίου 1 ΑΥ ΣΑΠ:140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Σταδίου 2 ΑΥ ΣΑΠ:160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Σταδίου 3 ΑΥ ΣΑΠ: ≥ 180 ή ΔΑΠ ≥ 110
Χωρίς άλλους ΠΚ		Χαμηλού κινδύνου	Μετρίου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
1-2 ΠΚ	Χαμηλού κινδύνου	Μετρίου κινδύνου	Μετρίου - υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
≥ 3ΠΚ	Χαμηλού - μετρίου κινδύνου	Μετρίου - υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Διαβήτης, ΒΟΣ, ΧΝΝ σταδίου 3	Μετρίου - υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού-πολύ υψηλού κινδύνου
Συμπτωματική ΚΑΝ ή ΧΝΝ σταδίου ≥4 ή ΣΔ με ΒΟΣ/ΠΚ	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου

**Εικόνα 1.1.** Διαστρωμάτωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου στις κατηγορίες χαμηλού, μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ), την ύπαρξη παράγοντα κινδύνου (ΠΚ), βλάβη οργάνου στόχου (ΒΟΣ), σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ) και χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) 3B ή 4. Οι ασθενείς με συγκαλυμμένη αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) παρουσιάζουν καρδιαγγειακό κίνδυνο ανάλογα με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Οι ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας, ιδιαίτερα εάν δεν παρουσιάζουν ΣΔ,

ΒΟΣ, ΧΝΝ και ΚΑΝ, παρουσιάζουν χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τους υπερτασικούς ασθενείς που παρουσιάζουν τα ίδια επίπεδα ΑΠ στο ιατρείο.

### **1.5. Συσχετισμός της αρτηριακής πίεσης με την καρδιαγγειακή και νεφρική βλάβη**

Ο συσχετισμός της ΑΠ με την νεφρική βλάβη και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα έχει αποδειχτεί από πολλαπλές μελέτες παρατήρησης [15]. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, αναφέρονται λεπτομερώς στις ESH/ESC οδηγίες του 2013 και συνοψίζονται ως εξής:

- Η τιμή της ΑΠ στο Ιατρείο παρουσιάζει συνεχή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την επίπτωση των διαφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων (εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιο θάνατο, καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αρτηριοπάθεια) καθώς και τελικού σταδίου νεφρική νόσο [15-17]. Η συσχέτιση αυτή ισχύει για όλες τις ηλικιακές και εθνολογικές ομάδες [18,19].
- Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) παρουσιάζει καλύτερη προγνωστική αξία από τη διαστολική (ΔΑΠ) σε ασθενείς άνω των 50 ετών [20,21], ενώ στους ηλικιωμένους, η πίεση σφυγμού (διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΑΠ) επηρεάζει επιπρόσθετα την πρόγνωση [22]. Αυτό αποδεικνύεται από τον ιδιαίτερα υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση [23].
- Παρουσιάζεται μια συνεχής συσχέτιση των καρδιαγγειακών γεγονότων με τιμές αρτηριακής πίεσης που ξεπερνούν τους στόχους, βασιζόμενες σε μετρήσεις 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (ΑΒΡΜ) ή μετρήσεων στο σπίτι (ΗΒΡΜ).
- Ο συσχετισμός της ΑΠ με τα καρδιαγγειακά συμβάντα τροποποιείται καθώς η συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου (συχνή σε υπερτασικούς) πέραν της ΑΥ αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα [24,25].

### **1.6. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο και στο σπίτι**

Στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης τα υδραργυρικά σφυγμομανόμετρα έχουν καταργηθεί. Η μέτρηση της ΑΠ πραγματοποιείται πλέον με τη στηθοσκοπική μέθοδο ή με ημιαυτόματα ταλαντωσιμετρικά σφυγμομανόμετρα. Τα μανόμετρα αυτά επικυρώνονται σύμφωνα με τυποποιημένα πρωτόκολλα [26]. Η μέτρηση της ΑΠ πραγματοποιείται με την περιχειρίδα τοποθετημένη στο βραχίονα (στο ύψος της καρδιάς), και οι διαστάσεις της θα πρέπει να προσαρμόζονται στην περιφέρεια του βραχίονα. Σε περίπτωση σημαντικής διαφοράς της ΑΠ στα δύο άνω άκρα (>10 mmHg), το άκρο με την υψηλότερη ΑΠ θα πρέπει να χρησιμοποιείται [27]. Για να εκτιμηθεί η διαφορά στα δύο άκρα, η μέτρηση της ΑΠ θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα. Σε

ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή υποψία αυτής (ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, και άλλες συνθήκες υπό τις οποίες η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι συχνή), συνίσταται η μέτρηση της ΑΠ 1 και 3 λεπτά μετά την ανάληψη της όρθιας θέσης. Ως ορθοστατική υπόταση ορίζεται η πτώση της ΣΑΠ > 20 mmHg ή ΔΑΠ > 10 mmHg εντός 3 λεπτών ανάληψης της όρθιας θέσης και σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα [28]. Για να βελτιωθεί η αναπαραγωγιμότητα των αυτοματοποιημένων μετρήσεων και να πλησιάσουν οι μετρήσεις στο ιατρείο, αυτές στο σπίτι ή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε πολλαπλές μετρήσεις σε κατάλληλο χώρο (καθιστός σε απομονωμένο δωμάτιο) [29]. Εκτός της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να εκτιμάται και η καρδιακή συχνότητα καθώς αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας [30].

Η ομάδα εργασίας μέτρησης της αρτηριακής πίεσης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, πρότεινε πρόσφατα συστάσεις σχετικά με την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (HBPM). Η τεχνική ουσιαστικά συστήνει την μέτρηση της ΑΠ από τον ίδιο τον ασθενή για την οποία όμως έχει προηγηθεί εκπαίδευση του ασθενούς από εξειδικευμένο προσωπικό. Σε σύγκριση με την 24-ωρη καταγραφή, έχουμε τη δυνατότητα μετρήσεων για εκτεταμένες περιόδους, είναι φθηνότερη, ευρύτερα διαθέσιμη, και πιο εύκολα επαναλήψιμη. Επιπλέον, η χρήση της τηλεπαρακολούθησης και εφαρμογών στα smartphones που αφορούν την μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι, παρουσιάζουν επιπλέον πλεονεκτήματα [31]. Ωστόσο, δεν μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τις διακυμάνσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24-ωρου [32]. Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι, σχετίζεται καλύτερα με τις βλάβες οργάνων-στόχων που προκαλούνται από την υπέρταση σε σχέση με την μέτρηση στο Ιατρείο και κυρίως με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ενώ παρουσιάζει επιπλέον και καλύτερη προγνωστική αξία [33].

### **1.7. Περιπατητική 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης**

Στην 24ωρη καταγραφή, η φορητή συσκευή τοποθετείται στο βραχίονα του μη κυρίαρχου άκρου για περίπου 24 ώρες λαμβάνοντας πληροφορίες για τα επίπεδα και τη διακύμανση της ΑΠ στις καθημερινές δραστηριότητες και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τη στιγμή της τοποθέτησης της συσκευής, η διαφορά μεταξύ των αρχικών τιμών της ΑΠ και αυτών των μετρήσεων του χειριστή δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 5 mmHg. Σε περίπτωση μεγαλύτερης διαφοράς, η περιχειρίδα της συσκευής 24ωρης καταγραφής θα πρέπει να αφαιρεθεί και να τοποθετηθεί πάλι. Ο ασθενής ενθαρρύνεται να συμμετέχει στις καθημερινές του δραστηριότητες αλλά να απέχει από την εντατική άσκηση, ενώ κατά τη διάρκεια της μέτρησης θα πρέπει να σταματάει να κινείται και να μιλάει. Επιπλέον, ο ασθενής θα πρέπει να σημειώνει σε ένα ημερολόγιο συμπτώματα ή



καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της ΑΠ καθώς και την ώρα λήψης της φαρμακευτικής αγωγής, των γευμάτων, της κατάκλισης και της έγερσης/αφύπνισης. Η συσκευή, συνήθως πραγματοποιεί μετρήσεις ανά διαστήματα 15 λεπτών κατά τη διάρκεια της ημέρας, και ανά 30 λεπτών κατά τη διάρκεια της νύχτας. Θα μπορούσαν όμως να πραγματοποιηθούν και σταθερές μετρήσεις πχ. κάθε 20 λεπτά την ημέρα και την νύχτα. Ο προγραμματισμός της συσκευής όσον αφορά τις μετρήσεις καθορίζεται από τον θεράποντα αλλά θα πρέπει να αποφεύγονται υπερβολικά μεγάλα διαστήματα μέτρησης της ΑΠ διότι μειώνουν την ακρίβεια των μετρήσεων [34]. Οι μετρήσεις αυτές μεταφέρονται σε έναν υπολογιστή και αναλύονται. Για να είναι αξιόπιστη η μέτρηση της ΑΠ με την 24ωρη καταγραφή, θα πρέπει να έχει καταγραφεί τουλάχιστον το 70% των μετρήσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας στη συσκευή, αλλιώς η καταγραφή θα πρέπει να επαναληφθεί. Η περίπτωση λανθασμένων μετρήσεων λόγω τεχνικής αστοχίας/παρασίτων αποτελεί αντικείμενο συζήτησης σχετικά με την αντιμετώπισή τους και την ανάγκη επεξεργασίας ή επανάληψης της καταγραφής, αλλά συνήθως αν υπάρχουν επαρκείς μετρήσεις, η επεξεργασία δεν θεωρείται αναγκαία, και μόνο οι αδρά εσφαλμένες ενδείξεις πρέπει να διαγραφούν. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μετρήσεις μπορεί να μην είναι ακριβείς, όταν ο ασθενής είναι άρρυθμος [35].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες οργάνων στόχων που σχετίζονται με την υπέρταση (υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα όπως και άλλοι δείκτες βλάβης οργάνου στόχου) καθώς και η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, συσχετίζονται περισσότερο με την 24ωρη καταγραφή απ' ό,τι με την μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο [36]. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η ακριβής μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο παρουσιάζει παρόμοια προγνωστική αξία με αυτήν της 24ωρης καταγραφής [36], παρόλα αυτά, στοιχεία από διάφορες μεταanalύσεις μελετών παρατήρησης [37,38] δείχνουν ότι η 24ωρη καταγραφή αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη καρδιαγγειακών συμβάντων (ΑΕΕ, στεφανιαία συμβάντα). Η προγνωστική ανωτερότητα της 24ώρης καταγραφής, ισχύει για όλες τις ηλικιακές ομάδες και φύλα ανεξάρτητα εάν λαμβάνουν αντυπερτασική θεραπεία ή μη, καθώς και για ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [37,38]. Οι νυχτερινές μετρήσεις της 24ώρης καταγραφής, παρουσιάζουν υψηλότερη προγνωστική αξία από τις πρωινές [38,39] ενώ η νυχθημερήσια διακύμανση τη ΑΠ παρόλη την σημαντική προγνωστική της αξία, παρουσιάζει μικρή επιπρόσθετη αξία σε σύγκριση με την 24ωρη μέτρηση [39,40]. Όσον αφορά τη νυχτερινή πτώση της ΑΠ, η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων είναι υψηλότερη σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ή παρουσιάζουν μικρότερη νυκτερινή πτώση της ΑΠ [37,40], ενώ τα στοιχεία που αφορούν την ακραία νυχτερινή πτώση, είναι λίγα και δεν επιτρέπουν ακόμα την προγνωστική αξιολόγηση αυτής της μέτρησης [37,40], αν και αυτοί οι ασθενείς ίσως να παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ.

## **1.8. Ασυμπτωματική βλάβη οργάνων στόχου**

Η ασυμπτωματική βλάβη οργάνου στόχου αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο στη συνέχεια της αγγειακής νόσου και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Θα πρέπει να αναζητηθούν προσεκτικά ενδείξεις προσβολής των οργάνων, καθώς αυτές παίζουν καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου σε εξεταζόμενους με ή χωρίς υπέρταση. Η εύρεση οποιουδήποτε δείκτη ΒΟΣ (μικρολευκωματινουρία, αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, και αθηρωματικές πλάκες στις καρωτίδες) μπορεί να προβλέψει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ανεξάρτητα από τα διάφορα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου (SCORE) [41,42]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος κάθε εξεταζόμενου αυξάνει όσο αυξάνει ο αριθμός προσβολής των διαφόρων οργάνων [41].

### **1.8.1. Καρδιά - Ηχοκαρδιογραφία**

Ο υπέρηχος καρδιάς, αν και παρουσιάζει διάφορους τεχνικούς περιορισμούς είναι πιο ευαίσθητος από το ηλεκτροκαρδιογράφημα στη διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και πιο αξιόπιστος στον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου [43], επιτρέποντας την αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και τον καθορισμό θεραπευτικών χειρισμών [44]. Η σωστή αξιολόγηση της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς περιλαμβάνει την μέτρηση των τοιχωμάτων, των εσωτερικών διαμέτρων και επιτρέπει την αξιολόγηση της μάζας της αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ). Ο υπολογισμός της ΜΑΚ πραγματοποιείται σύμφωνα με τον τύπο που συστήνει η Αμερικανική Εταιρία Ηχοκαρδιογραφίας [45]. Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ της ΜΑΚ και των καρδιαγγειακών κινδύνων είναι συνεχής, συστήνονται όρια ( $95 \text{ g/m}^2$  για τις γυναίκες και  $115 \text{ g/m}^2$  για τους άνδρες) πάνω από τα οποία, ο εξεταζόμενος θεωρείται ότι παρουσιάζει υπερτροφία αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) [45]. Σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται η μάζα της αριστερής κοιλίας ανάλογα με το ύψος και το βάρος των ασθενών για να αποφευχθεί πιθανή υποτίμηση της ΥΑΚ [45]. Η συγκεντρική υπερτροφία (σχετικό πάχος τοιχωμάτων  $\geq 0.42$  με αυξημένο ΜΑΚ), η έκκεντρη υπερτροφία (σχετικό πάχος τοιχωμάτων  $< 0.42$  με αυξημένο ΜΑΚ) και η συγκεντρική αναδιαμόρφωση (σχετικό πάχος τοιχώματος  $\geq 0.42$  με φυσιολογική ΜΑΚ) σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα με τη συγκεντρική υπερτροφία να παρουσιάζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Επίσης, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο υπό αιμοκάθαρση, η υπερβολική έκκριση ρενίνης και η επακόλουθη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης φαίνεται να συμβάλει ανεξάρτητα στην ανάπτυξη ΥΑΚ [46].

Η υπέρταση διαταράσσει τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η διαστολική δυσλειτουργία επαγομένη από την υπέρταση σχετίζεται με συγκεντρική υπερτροφία και μπορεί να

προκαλέσει συμπτώματα/ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμα και όταν το κλάσμα εξώθησης είναι διατηρημένο [47]. Η διαμιτροειδική ροή μπορεί να ποσοτικοποιήσει τις διαταραχές πλήρωσης και να προβλέψει την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και την ολική θνητότητα αλλά δεν αρκεί από μόνη της, για την επαρκή διαστρωμάτωση της κλινικής κατάστασης και της πρόγνωσης του υπερτασικού [48]. Σύμφωνα με τις πρόσφατες ηχοκαρδιογραφικές συστάσεις [49] η διαμιτροειδική ροή θα πρέπει να συνδυάζεται με το παλμικό ιστικό Doppler. Η μείωση της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας  $e'$ , όπως προκύπτει από το ιστικό Doppler, είναι συχνή στους υπερτασικούς και συνήθως το διαφραγματικό κύμα  $e'$ , μειώνεται περισσότερο από το πλάγιο. Η διάγνωση και η σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας, βασίζεται στην αξιολόγηση του κύματος  $e'$  (μέση τιμή του διαφραγματικού και του πλαγίου στο μιτροειδικό δακτύλιο), ενώ επιπλέον μετρήσεις, συμπεριλαμβάνουν τον λόγο  $E$  προς  $e'$  ( $E/e'$ ) καθώς και το μέγεθος του αριστερού κόλπου [49]. Ο συνδυασμός του διαμιτροειδικού κύματος  $E$  και του πρώιμου διαστολικού ιστικού κύματος  $e'$  του μιτροειδικού δακτυλίου (λόγος  $E/e'$ ) ανιχνεύει αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Ο λόγος αυτός παρουσιάζει σημαντική προγνωστική αξία σε υπερτασικούς ασθενείς, εξαρτάται όμως από την ηλικία ενώ το φύλο φαίνεται να διαδραματίζει μικρότερο ρόλο [50,51]. Λόγος  $> 13$  [49], σχετίζεται με αυξημένο καρδιακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τη μάζα της αριστερής κοιλίας και το σχετικό πάχος τοιχωμάτων στους υπερτασικούς ασθενείς [51].

Η εκτίμηση του αριστερού κόλπου προσφέρει επιπλέον πληροφορίες στην αξιολόγηση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου αξιολογούνται καλύτερα με τον δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) [45]. LAVi  $> 34$  mL/m<sup>2</sup> αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής και ισχαιμικού ΑΕΕ [52]. Η πλέον χρησιμοποιούμενη κλιμάκωση για την αξιολόγηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στην υπέρταση προέρχεται από τη διαίρεση της μάζας της αριστερής κοιλίας με την επιφάνεια σώματος (ΕΣ), έτσι ώστε οι επιδράσεις στην ΜΑΚ από το μέγεθος του σώματος και της παχυσαρκίας σε μεγάλο βαθμό να εξαλειφτούν. Όλοι οι παραπάνω παράμετροι, συστήνονται από την Ευρωπαϊκή και Αμερικανική εταιρία ηχοκαρδιογραφίας.

Για την εκτίμηση υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας, χρησιμοποιείται ο ηχοκαρδιογραφικός δείκτης ανίχνευσης τοιχωματικών σημάτων (speckle tracking), ο οποίος ουσιαστικά αξιολογεί την επιμήκη συσταλτική λειτουργία της κοιλίας, ανιχνεύοντας περιπτώσεις υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς χωρίς υπερτροφία αριστερής κοιλίας [53]. Παρόλα αυτά, η επιπλέον αυτή πληροφορία δεν παρουσιάζει όπως φαίνεται επιπρόσθετη προγνωστική αξία σε σχέση με τη μάζα της αριστερής κοιλίας, τουλάχιστον σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Στην κλινική πράξη, η ηχοκαρδιογραφική μελέτη συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς για διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και λόγους. Σε υπερτασικούς ασθενείς με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο, θα μπορούσε να επαναπροσδιορίσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανιχνεύοντας υπερτροφία της αριστερής κοιλίας η οποία δεν προέκυπτε από το ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ μπορεί να αξιολογήσει καλύτερα την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας από το ΗΚΓ. Επιπλέον σε ασθενείς με συμπτώματα, μπορεί να διαγνώσει την υποκείμενη νόσο. Το ηχοκαρδιογράφημα, που περιλαμβάνει και την αξιολόγηση της ανιούσας αορτής, παρουσιάζει σημαντική διαγνωστική αξία και θα πρέπει να συστήνεται στην αρχική αξιολόγηση του υπερτασικού ασθενή. Παρόλα αυτά, η ευρύτερη ή πιο περιορισμένη χρήση του θα εξαρτηθεί από τη διαθεσιμότητα, την ευκολία, το κόστος.

### **1.8.2. Νεφρός - Νεφρική λειτουργία και μικροαλβουμινουρία**

Η διάγνωση της νεφροπάθειας που επάγεται από την ΑΥ βασίζεται στη διαπίστωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και/ή αυξημένης απέκκρισης αλβουμίνης από τα ούρα [54]. Μόλις εντοπιστεί η νεφρική νόσος, ταξινομείται ανάλογα με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), που υπολογίζεται συνήθως με τον τύπο MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [55] ή με τον τύπο CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [56]. Όταν το eGFR μειώνεται < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> αναγνωρίζονται τρία διαφορετικά στάδια νεφρικής νόσου. Χρόνια νεφρική νόσος (XNN) σταδίου 3: eGFR μεταξύ 30 και 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, και XNN σταδίου 4 και 5 με τιμές eGFR < 30 και 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> αντίστοιχα [57]. Η χρήση αυτών των τύπων βοηθούν στην ανίχνευση ήπιας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν η τιμή της κρεατινίνης εξακολουθεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων [58]. Κατά την έναρξη ή αύξηση της αντυπερτασικής αγωγής, μπορεί να παρατηρηθεί μία ήπια αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης (έως 20%), ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιούνται φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) η οποία όμως δεν θα πρέπει να εκληφθεί ως σημάδι επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η υπερουριχαιμία, συχνά εμφανίζεται σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς θεραπεία (ιδιαίτερα στην προ-εκλαμψία), και σχετίζεται με μειωμένη νεφρική ροή και νεφροσκλήρυνση [59]. Η αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού ή το χαμηλό eGFR καταδεικνύει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ενώ η αύξηση της αλβουμίνης ή πρωτεϊνών στα ούρα, καταδεικνύουν διαταραχή στο φράγμα της σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, η μικρολευκωματινουρία προβλέπει την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας στο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου I και II [60] ενώ η παρουσία σημαντικής πρωτεϊνουρίας υποδεικνύει την ύπαρξη εγκατεστημένης νεφρικής παρεγχυματικής νόσου [61]. Σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ, η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται σημαντικά με τα καρδιαγγειακά συμβάντα [62] ενώ τιμές λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης > 3.9

mg/g σε άνδρες και  $> 7.5$  mg/g σε γυναίκες παρουσιάζουν σημαντική προγνωστική αξία [63]. Στον γενικότερο πληθυσμό αλλά και στους διαβητικούς ειδικότερα, ο συνδυασμός πρωτεϊνουρίας και μείωσης του eGFR αυξάνει ακόμα περισσότερο τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα [64]. Το όριο για τον καθορισμό της μικρολευκωματινουρίας έχει καθοριστεί στα 30 mg/g κρεατινίνης [64]. Η διαπίστωση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε έναν υπερτασικό ασθενή, αυξάνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα [65]. Ως εκ τούτου, συνιστάται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς η εκτίμηση του eGFR και της μικρολευκωματινουρίας.

### **1.9. Ανθεκτική υπέρταση**

Η υπέρταση χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική όταν η θεραπευτική στρατηγική που περιλαμβάνει τις κατάλληλες υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές και τη χρήση διουρητικού και δύο άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών σε επαρκείς δόσεις, (χωρίς απαραίτητα να συμπεριλαμβάνεται ένας ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών), αποτυγχάνει να μειώσει την ΑΠ σε τιμές  $< 140/90$  mmHg. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης κυμαίνεται στο 5-30% του συνολικού υπερτασικού πληθυσμού, με λιγότερο από το 10% να αντιπροσωπεύει πιθανώς την πραγματική επίπτωση. Η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων [66], ενώ επίσης σχετίζεται ανεξάρτητα με δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση [67]. Η ανθεκτική υπέρταση μπορεί να είναι πραγματική, φαινομενική ή πλαστική. Συχνό αίτιο ψευδούς ανθεκτικής υπέρτασης αποτελεί η αποτυχία τήρησης της θεραπευτικής αγωγής από τον ασθενή, συνηθισμένο φαινόμενο υπεύθυνο για το χαμηλό ποσοστό ελέγχου της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς παγκοσμίως. Άλλα αίτια αποτελούν i) υπέρμετρη αντίδραση στη διαδικασία μέτρησης της ΑΠ με αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο (αλλά όχι στις μετρήσεις εκτός ιατρείου), ii) η χρήση μικρής περιχειρίδας σε μεγάλους βραχίονες με ανεπαρκή συμπίεση του αγγείου και iii) η ψευδουπέρταση, σκληρά μη συμπίεσιμα αγγεία που αποτρέπουν την απόφραξη της βραχιονίου αρτηρίας, κυρίως στους ηλικιωμένους. Τα αίτια της ανθεκτικής υπέρτασης περιλαμβάνουν: 1) υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες όπως υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ, παχυσαρκία, υψηλή πρόσληψη αλατιού, 2) χρόνια λήψη αγγειοσυσπαστικών και αλατοσυντηρητικών φαρμάκων, 3) σύνδρομο υπνικής άπνοιας, 4) ανεντόπιστα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης και 5) προχωρημένη και μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνου στόχου, κυρίως βλάβη που αφορά την νεφρική λειτουργία.

Η σωστή διαγνωστική προσέγγιση της ανθεκτικής υπέρτασης απαιτεί τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού από τον ασθενή (συμπεριλαμβανομένων και των υγιεινοδιαιτητικών του συνηθειών), σχολαστική κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις για την ανίχνευση παραγόντων κινδύνου, αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ή ΒΟΣ γενικότερα, καθώς και διαταραχών του

μεταβολισμού της γλυκόζης. Θα πρέπει επιπλέον, να εξετάζεται πάντα και η πιθανότητα της δευτεροπαθούς υπέρτασης, με τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό να αποτελεί το πιο συχνό αίτιο [68] ενώ ακολουθούν η στένωση της νεφρικής αρτηρίας και η αθηρωμάτωση που απαντάται συχνά σε ηλικιωμένους. Τέλος, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί η ανθεκτικότητα της πίεσης στα αντιυπερτασικά με τη χρήση της 24ωρης καταγραφής η οποία επιπλέον θα ποσοτικοποιήσει το βαθμό αύξησης της ΑΠ καθώς και την επακόλουθη επίδραση των τροποποιήσεων της θεραπείας [69]. Θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν ότι στην κλινική πράξη η αναγνώριση μη συμμόρφωσης από τον ασθενή μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες καθώς: 1) οι πληροφορίες του ασθενούς μπορεί να είναι παραπλανητικές, και 2) οι μέθοδοι για την αντικειμενική αξιολόγηση της συμμόρφωσης του ασθενούς δεν εφαρμόζονται ικανοποιητικά στην καθημέρα κλινική πράξη. Οι ιατροί μπορεί να χρειαστεί να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της τρέχουσας θεραπείας, και έναρξης μίας απλούστερης θεραπευτικής αγωγής υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Με αυτήν την προσέγγιση, μπορεί να αποφευχθεί και η χρήση αναποτελεσματικών φαρμάκων. Αν και η νοσηλεία λόγω υπέρτασης θεωρείται ανάρμοστη στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, λίγες ημέρες νοσηλείας θα επέτρεπαν τον έλεγχο και την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, υπό αυστηρό έλεγχο. Αν και στην ανθεκτική υπέρταση η περεταίρω αύξηση του διουρητικού μπορεί να μειώσει ακόμα περισσότερο τα επίπεδα της ΑΠ, συνήθως οι ασθενείς αυτοί θα χρειαστούν και την προσθήκη τέταρτου αντιυπερτασικού φαρμάκου. Αναλύσεις υποομάδων μεγάλων μελετών παρατήρησης έδειξαν ότι όλες οι κατηγορίες φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (ακόμα και εν μέρει), μπορούν να προστεθούν στην υφιστάμενη θεραπευτική αγωγή των τριών φαρμάκων, και να μειώσουν τα επίπεδα της ΑΠ τουλάχιστον σε κάποιους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση [70]. Η προσθήκη ανταγωνιστή αλατοκορτικοειδών (σπιρονολακτόνης ακόμα και σε χαμηλές δόσεις 25–50 mg/ημέρα ή επλερενόνης),  $\alpha_1$  αδρενεργικών αναστολέων (δοξαζοσίνη), και περεταίρω αύξηση των διουρητικών [71] ή αντικατάσταση των θειαζιδικών διουρητικών ή της χλωροθαλιδόνης με διουρητικά της αγκύλης σε περίπτωση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της ΑΠ. Δεδομένου ότι ο ενδαγγειακός όγκος μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση [72], η προσθήκη αμιλοριδής μπορεί να δράσει επιπρόσθετα με το διουρητικό (αν και η χρήση της μπορεί να ευνοήσει την υπερκαλιαιμία και δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική μείωση του eGFR). Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα αλδοστερόνης μπορεί να είναι αυξημένα, όχι μόνο γιατί μπορεί να παρουσιάζουν υπεραλδοστερονισμό που απλά δεν διαγνώστηκε, αλλά και λόγω της πιθανής αδυναμίας των ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδών να αναστείλουν πλήρως την έκκριση της αλδοστερόνης [73]. Σε αντίθεση με μία προηγούμενη μελέτη [74] οι ανταγωνιστές της ενδοθελίνης δεν φαίνεται να μειώνουν αποτελεσματικά την ΑΠ σε

ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ενώ η χρήση τους συνδυάζεται και με ανεπιθύμητες ενέργειες [75]. Νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως: δότες μονοξειδίου του αζώτου, ανταγωνιστές βασοπρεσίνης, ουδέτεροι αναστολείς της ενδοπεπτιδάσης, αναστολείς της σύνθεσης της αλδοστερόνης, ερευνώνται, παρόλα αυτά βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει κάποια νέα φαρμακευτική προσέγγιση για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### **Αιμοδυναμική σε Χρόνια Υπέρταση, σε Πρόσφατη Υπέρταση και Προ-υπέρταση**

Οι χρόνια υπερτασικοί χωρίς βλάβη οργάνων στόχων έχουν αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις. Η αύξηση συμβαίνει σε όλα τα αγγεία (νεφρικά, σπλαγγνικά, στεφανιαία, πνευμονικά, σκελετικών μυών). Ο όγκος παλμού και ο καρδιακός δείκτης γενικά παραμένουν φυσιολογικοί ή μειώνονται αν και η καρδιακή συχνότητα μπορεί να είναι υψηλότερη συγκριτικά με νορμοτασικούς. Μετά όμως από άσκηση η αύξηση των αντιστάσεων είναι πιο έντονη και η παροχή μειώνεται κυρίως λόγω αδυναμίας του όγκου παλμού να αυξηθεί κατά την άσκηση. Όμως παρά το φυσιολογικό καρδιακό δείκτη φαίνεται ότι η επηρεασμένη κοιλιακή λειτουργία συμβάλλει στην αύξηση της πίεσης ειδικά σε άτομα με συγκεντρική υπερτροφία. Στους χρόνια υπερτασικούς μειώνεται η διατασιμότητα των αρτηριών και υπάρχει στροφή του όγκου αίματος προς το κέντρο (ίσως λόγω μείωσης της διατασιμότητας των φλεβών). Όμως ο όγκος αίματος και ο εξωκυττάριος όγκος υγρών είναι γενικά μέσα σε φυσιολογικά όρια.

Ενώ οι αιμοδυναμικές μεταβολές χρόνιας υπέρτασης είναι γνωστές και αδιαμφισβήτητες δεν υπάρχει ομοφωνία για το αιμοδυναμικό προφίλ σε νέα άτομα με μικρή και προσφάτου έναρξης αύξηση της πίεσης. Η παραμονή της πίεσης σταθερά και επί μακρόν μέσα στα ανώτερα φυσιολογικά πλαίσια τους κατατάσσει σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη υπέρτασης σε μεγαλύτερη ηλικία. Νέα άτομα κάτω των 19 ετών με ανώτερη φυσιολογική πίεση έχουν αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις αν και διαπιστώνεται μικρή μόνο αύξηση του καρδιακού δείκτη. Τα νέα άτομα με υπέρταση έχουν αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα αλλά πάντως και ευτυχώς αύξηση μάζας αριστεράς κοιλίας σπάνια παρατηρείται, ενώ ατυχώς δεν συμβαίνει το ίδιο σε παιδιά υπερτασικών.

Σε ενήλικες 18-40 με οριακή ή ήπια υπέρταση οι περιφερικές αντιστάσεις βρίσκονται συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων εν ηρεμία και η αύξηση της πίεσης συνδέεται με αύξηση του καρδιακού δείκτη και της συχνότητας. Στροφή προς μείωση καρδιακού δείκτη με αύξηση περιφερικών αντιστάσεων παρατηρείται μετά από 10-20 χρόνια [76].

#### **2.1. Σχέση μέσης πίεσης και μέσης ροής στην ανθρώπινη κυκλοφορία**

Ο ρόλος της κυκλοφορίας είναι η μεταφορά αίματος στους ιστούς και η ροή συμβαίνει λόγω της διαφοράς πιέσεων που εξασφαλίζει η λειτουργία της καρδιάς ως αντλία. Η σχέση μεταξύ



διαφοράς πιέσεων και ροής ακολουθεί τις αρχές του νόμου του Ohm σύμφωνα με τον οποίο  $\Delta P = Q \times R$  (όπου  $\Delta P$  = διαφορά πίεσης,  $Q$  = όγκος ροής,  $R$  = αντιστάσεις). Αυτός ο νόμος μεταφράζεται για την κυκλοφορία του αίματος ως  $MAP = CO \times PVR$  (όπου  $MAP$  = μέση αρτηριακή πίεση,  $CO$  = καρδιακή παροχή ή όγκος παλμού x καρδιακή συχνότητα και  $PVR$  = περιφερειακές αγγειακές αντιστάσεις). Για την ακρίβεια η  $CO$  εξαρτάται από τη διαφορά μεταξύ μέσης αρτηριακής πίεσης και πίεσης του δεξιού κόλπου ( $RAP$ ).  $CO = MAP - RAP / PVR$  αλλά επειδή η πίεση του δεξιού κόλπου είναι μηδαμινή ισχύει η σχέση  $MAP = CO \times PVR$ . Η ροή στις αρτηρίες διέπεται από την αρχή των Hagen–Poiseuille ( $Q = \pi r^4 / 8\eta L$ , όπου  $Q$  = ροή,  $\eta$  = ιξώδες,  $L$  = μήκος,  $r$  = ακτίνα). Είναι προφανές ότι ακόμη και μικρές αλλαγές της ακτίνας του αγγείου επηρεάζουν σημαντικά τις αντιστάσεις και τη ροή. Υπάρχει μια συνεχής αντισταθμιστική συσχέτιση μεταξύ παροχής και αντιστάσεων. Μείωση παροχής οδηγεί σε αύξηση των αντιστάσεων και αντιθέτως. Στην υπέρταση υπάρχει αύξηση ή της παροχής ή των αντιστάσεων με ή χωρίς μείωση της άλλης παραμέτρου [77,78]. Η καρδιακή παροχή επηρεάζεται από τη β-αδρενεργική δραστηριότητα, τον όγκο του αίματος, την αναιμία και τις θυρεοειδικές ορμόνες. Στον πίνακα 2.1 φαίνονται οι παράγοντες που επηρεάζουν παροχή και αντιστάσεις στα υπέρτασικά άτομα. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που αναμένονται στην υπέρταση φαίνονται στον πίνακα 2.2 και είναι η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, η μείωση της διατασιμότητας με κεντρική στροφή του όγκου του αίματος ενώ ο καρδιακός δείκτης, ο όγκος παλμού και ο εξωκυττάριος όγκος υγρών παραμένουν σταθερά. Ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογική διαταραχή πρέπει να επιλέγεται και η κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή, η οποία μπορεί να έχει δράση στην καρδιακή παροχή, τις αντιστάσεις ή και στις δύο παραμέτρους. Στον πίνακα 2.3 φαίνονται οι αντίστοιχες αιμοδυναμικές επιδράσεις των κυριότερων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

**Πίνακας 2.1.** Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμοδυναμική στην υπέρταση

Καρδιακή παροχή	Περιφερικές αντιστάσεις
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ β-αδρενεργική δραστηριότητα</li> <li>▪ Όγκος</li> <li>▪ Αναιμία</li> <li>▪ Θυρεοειδικές ορμόνες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ α-συμπαθητική δραστηριότητα</li> <li>▪ Αγγειοτενσίνη II</li> <li>▪ Αλδοστερόνη</li> <li>▪ Αντιδιουρητική ορμόνη</li> <li>▪ Ενδοθηλιακοί παράγοντες</li> <li>▪ Νατριουρητικά πεπτίδια κόλπου</li> </ul>

**Πίνακας 2.2.** Αιμοδυναμικές μεταβολές στην υπέρταση

Καρδιακή παροχή	Περιφερικές αντιστάσεις
1. Αύξηση περιφερικών αντιστάσεων	
2. Μείωση διατασιμότητας με κεντρική στροφή του όγκου του αίματος	
3. Σταθερός καρδιακός δείκτης, όγκος παλμού, εξωκυττάριος όγκος υγρών	

**Πίνακας 2.3.** Αιμοδυναμικές δράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων  
Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμοδυναμική στην υπέρταση

Μείωση CO	Διπλή επίδραση	Μείωση PVR
β-αποκλειστές	αΜΕΑ	Αγγειοδιασταλτικά
Θειαζίδες (οξέως)	ΑΤ1 αποκλειστές	Ανταγωνιστές ασβεστίου
	α-αποκλειστές	Θειαζίδες (χρόνια)

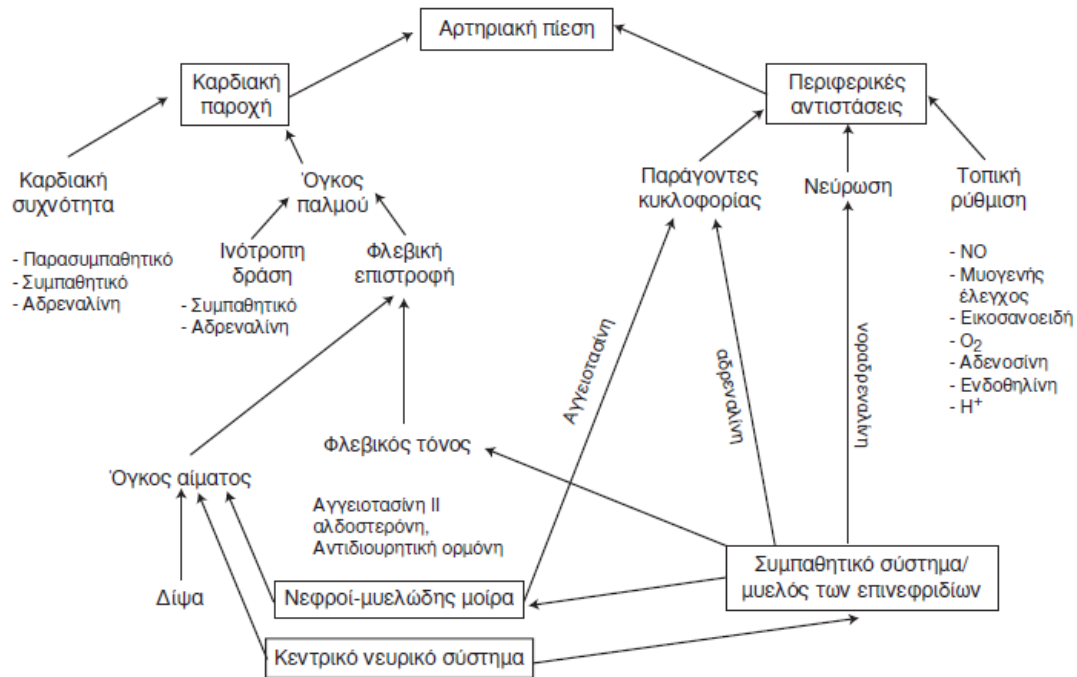
CO: καρδιακή παροχή, PVR: περιφερειακές αγγειακές αντιστάσεις.

Οι νόμοι που διέπουν τις σχέσεις ροής και πίεσης στην κυκλοφορία είναι:

$\Delta P = Q \times R$ ,  $MAP = CO \times PVR$ ,  $Q = \pi r^4 / 8nl$ ,  $\sigma = T/h$  ( $\sigma$  = stress,  $T$  = τάση,  $h$  = πάχος τοιχώματος).

Οι απλές αυτές σχέσεις δείχνουν ότι αύξηση της πίεσης μπορεί να προέλθει από αύξηση της παροχής ή αύξηση των αντιστάσεων ή και τα δύο. Η καρδιακή παροχή είναι αποτέλεσμα της αντλητικής λειτουργίας η οποία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως προφορτίο (φλεβική επιστροφή ή τελοδιαστολικός όγκος), τη συσπαστικότητα του καρδιακού μυός και το μεταφορτίο. Ως μεταφορτίο θεωρούνται συνήθως οι περιφερικές αντιστάσεις *in vivo* αλλά προσδιορίζεται ακριβέστερα με τη λεγόμενη aortic input impedance που προσδιορίζεται από τη σχέση της μη σταθερής ροής και πίεσης κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

Οι περιφερικές αντιστάσεις εξαρτώνται από τις μικρές μυϊκές αρτηρίες και αρτηριόλια με αγγειακή διάμετρο 30-300  $\mu m$  [76-78]. Η διάμετρος των αγγείων εξαρτάται από τη συσπαστικότητα του λείου μυϊκού τοιχώματος, η οποία καθορίζεται από διάφορους τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες που φαίνονται στο Εικόνα 2.1.



**Εικόνα 2.1.** Ρυθμιστικοί μηχανισμοί της μέσης αρτηριακής πίεσης.

## 2.2. Κυματοειδής πίεση και ροή στην κυκλοφορία

Οι παραπάνω συσχετισμοί ισχύουν με την προϋπόθεση ότι πίεση και ροή στην κυκλοφορία είναι συνεχώς σταθερή, άποψη όμως που δεν είναι ακριβώς ορθή. Η καρδιακή παροχή εξαρτάται από δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ των μηχανικών δυνάμεων της εξώθησης και των ιδιοτήτων των αγγείων. Πίεση και ροή έχουν κυκλικές μεταβολές σε όλα τα σημεία της κυκλοφορίας αν και όλες οι αλλαγές κυρίως μετριάζονται ή τροποποιούνται στα τριχοειδή. Αυτή η μεταβολή οφείλεται κυρίως στις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών, όπως η αορτή και εξηγείται από το μοντέλο Windkessel ή λειτουργία του προσκεφαλαίου. Σύμφωνα με το μοντέλο Windkessel η κυκλοφορία μπορεί να προσομοιασθεί με αντλία συνδεδεμένη με ελαστική κοιλότητα (ελαστικές αρτηρίες) και με μία αντίσταση ροής (αρτηρίδια αντίστασης). Στο φαινόμενο αυτό μέρος της ενέργειας πίεσης που δημιουργείται από την αριστερά κοιλία μετατρέπεται σε ελαστική ενέργεια μέσω των διατεινόμενων μεγάλων αρτηριών. Με τη διακοπή της εξώθησης και την πτώση της πίεσης τα τοιχώματα των αρτηριών αυτών επανακάμπτουν και η ελαστική ενέργεια μετατρέπεται εκ νέου σε πίεση. Το γεγονός αυτό μειώνει το εύρος της μεταβολής της πίεσης και ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τη διαστολική πίεση. Η υπεραπλουστευμένη αυτή θεωρία δείχνει ότι η αρτηριακή διατασιμότητα είναι σημαντικός παράγων μετριασμού των ταλαντεύσεων της πίεσης,

ότι η πίεση σφυγμού αυξάνει όσο σκληραίνουν οι αρτηρίες με την ηλικία και ότι η σκληρία των αγγείων επηρεάζει κυρίως το εύρος της πίεσης και όχι τη μέση πίεση.

Πιο λεπτομερής όμως εξέταση της κυματομορφής της πίεσης σε διάφορα τμήματα του αγγειακού δένδρου δείχνει ότι υφίσταται ποικίλες αλλαγές που δεν μπορεί να εξηγηθούν από το μοντέλο Windkessel. Το πιο εντυπωσιακό είναι ότι υπάρχει σταθερή αύξηση συστολικής πίεσης (αλλά όχι μέσης πίεσης) σε περιφερικές αρτηρίες όπως η βραχιόνια σε σύγκριση με την αορτή. Γενικά αυτή η αύξηση συστολικής πίεσης είναι μικρή (-7mmHg) και μειώνεται με την ηλικία. Κατά τη διάρκεια όμως της άσκησης ή σε νέα άτομα η διαφορά πίεσης μεταξύ βραχιονίου και αορτής μπορεί να ξεπεράσει τα 30 mmHg και να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση υπέρτασης. Αυτή η αύξηση πιστεύεται ότι προκαλείται από ανάκλαση των κυμάτων πίεσης. Τα ανακλώμενα κύματα έχουν κλινική σημασία γιατί αποτελούν πρόσθετο φορτίο σε καρδιά και αγγεία (ιδίως σε υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια). Η καρδιακή συστολή προκαλεί ένα κύμα πίεσης προς τα πρόσω (blowing wave) που μεταδίδεται πολύ γρήγορα με ταχύτητα  $-10$  m/s και ευθύνεται για τον ψηλαφητό παλμό. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος πίεσης είναι πολύ μεγαλύτερη (>10 φορές) από την ταχύτητα της ροής και έχει σχέση με τη σκληρία των αγγείων. Όπως όμως ανακλώνται τα κύματα ήχου σαν ηχώ έτσι ανακλώνται και τα κύματα πίεσης. Η ανάκλαση αυτή συμβαίνει σε σημεία (διχασμούς...) όπου η διάμετρος ή η αντίσταση των αγγείων αλλάζει. Τα ανακλώμενα αυτά κύματα (sucking waves) ταξιδεύουν προς τα πίσω προς την καρδιά αυξάνοντας στη συνέχεια την προς τα πρόσω πίεση και μειώνοντας την προς τα πρόσω ροή αίματος [77,78].

Στην αορτή το ανακλαστικό κύμα ευθύνεται για την τελοσυστολική αύξηση της πίεσης που συνήθως παρατηρείται σε ηλικιωμένους και αποτελεί επιπλέον φορτίο στο καρδιακό έργο και επηρεάζει τη στεφανιαία ροή. Ένα διαφορετικό κύμα πίεσης εμφανίζεται στο τέλος της συστολής που είναι ένα κύμα διάτασης προς τα πρόσω. Αυτό είναι ένα κύμα που δημιουργείται από τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας όταν σταματά η βράχυνση της μυοκαρδιακής ινός αλλά η αορτική βαλβίδα είναι ακόμη ανοικτή. Για μικρή περίοδο η ροή συνεχίζεται αυτοδύναμα ή παθητικά και η πίεση στην αριστερή κοιλία πέφτει δημιουργώντας το κύμα διάτασης. Αυτή η φάση αντιστοιχεί στην πρωτοδιαστολική φάση της καρδιακής λειτουργίας κατά Wiggers. Το κύμα διάτασης μειώνει τη ροή του αίματος από την καρδιά και οδηγεί στο κλείσιμο της βαλβίδας, το οποίο διευκολύνεται και από την ανάπτυξη στροβιλώδους ροής πίσω από τις γλωχίνες κατά τη μείωση της ροής.

### **2.3. Δομικές αλλαγές στην υπέρταση**

Καρδιά και αρτηρίες προσαρμόζουν τη δομή τους ως απάντηση στο αυξημένο φορτίο που δέχονται. Η αυξημένη πίεση παρέχει αυξημένη φόρτιση στο λεπτό τοίχωμα κοιλίας ή αρτηρίας με

αύξηση της τοιχωματικής τάσης σύμφωνα με το νόμο Laplace. Αύξηση τάσης οδηγεί σε αύξηση τοιχωματικού στρες. Ομαλοποίηση του τοιχωματικού στρες μπορεί να γίνει με αύξηση του τοιχωματικού πάχους ή μείωση της διαμέτρου κοιλίας/αυλού ή και των δύο [78].

#### **2.4. Καρδιακή αναδιαμόρφωση και λειτουργικές συνέπειες**

Η καρδιακή δομή επηρεάζεται από φόρτιση πίεσης ή όγκου. Στην υπέρταση οι δομικές αλλαγές της αριστεράς κοιλίας οφείλονται σε φόρτιση πίεσης και δείχνουν προσπάθεια ή προσαρμογή της καρδιάς να ομαλοποιήσει το τοιχωματικό στρες. Η αυξημένη φόρτιση πίεσης στην υπέρταση βασικά προκαλείται από τις αυξημένες αντιστάσεις αν και μπορεί να συμβάλλει και η μειωμένη διατασιμότητα και πιθανόν το μέγεθος και ο συγχρονισμός ανακλώμενων κυμάτων πίεσης.

#### **2.5. Μορφές αναδιαμόρφωσης**

Οι δομικές μεταβολές της καρδιάς εξαρτώνται από την ηλικία, την αιμοδυναμική, την 24ωρη πίεση, την αρτηριακή ακαμψία, τον όγκο πλάσματος, τη μυοκαρδιακή απόδοση, τις νευροορμονικές προσαρμογές ή γενετικές ανωμαλίες· στην υπέρταση διακρίνονται: σε υπερτροφία (αύξηση μάζας) ή αναδιαμόρφωση (φυσιολογική μάζα με ανώμαλη σχετικά πάχυνση τοιχώματος).

Αναδιαμόρφωση παρατηρείται και με την πρόοδο της ηλικίας χωρίς υπέρταση και είναι μία προσαρμογή για διατήρηση φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης παρά τη μείωση της λειτουργικότητας των μυϊκών ινών. Η βράχυνση των μυϊκών ινών μειώνεται και στην υπέρταση. Φαίνεται ότι υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της βράχυνσης της μετρούμενης στο ενδοκάρδιο και στο μυοκάρδιο. Η βράχυνση στο μέσο του τοιχώματος μειώνεται σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (LVH), αλλά η συνολική βράχυνση παραμένει φυσιολογική παρά τη μείωση της μυϊκής βράχυνσης με αποτέλεσμα η παρατηρούμενη αλλαγή της γεωμετρίας της κοιλότητας να επιτρέπει την παραμονή φυσιολογικής λειτουργικότητας [79].

Το φυσιολογικό μυοκάρδιο περιέχει και ενδιάμεσο ινώδες δίκτυο πάνω στο οποίο τοποθετούνται τα μονοκύτταρα. Αν και η υπερτροφία αρχικά επηρεάζει τα μονοκύτταρα επηρεάζεται και το δίκτυο αυτό. Αυτό αρχικά συμβαίνει περιαγγειακά αλλά προοδευτικά επεκτείνεται. Παράλληλα ίνωση αντικατάστασης μπορεί να συμβαίνει σε αντικατάσταση των νεκρωτικών ή αποπτωτικών κυττάρων. Ο αυξημένος διάμεσος ινώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιακή δυσλειτουργία των υπερτασικών αλλά δυστυχώς το μέγεθος της ίνωσης δεν μπορεί να μετρηθεί κλινικά.

Η πλειονότητα των υπερτασικών έχει φυσιολογική δομή της αριστεράς κοιλίας αλλά η LVH συνεπάγεται κακή πρόγνωση καθώς αυξάνεται περίπου στο τριπλάσιο ο κίνδυνος, ανεξάρτητα από

τα επίπεδα της πίεσης. Εάν εξατομικευμένη ιδιαίτερη μορφή αναδιαμόρφωσης προσθέτει επιπρόσθετο κίνδυνο, αμφισβητείται ενώ δεν είναι απόλυτα γνωστό πως η LVH αυξάνει τον κίνδυνο. Αύξηση αρρυθμιών, διάρκεια και διασποράς του QT, μπορεί να ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου αλλά και άλλοι μηχανισμοί όπως ο επηρεασμός της στεφανιαίας αιμάτωσης είναι σημαντικός παράγοντας. Οι ηλεκτρικές διαταραχές προκαλούνται από την ανομοιομορφία αγωγής στην κοιλία λόγω της αυξημένης ίνωσης. Η μείωση της LVH με αντιυπερτασική αγωγή παρέχει προστασία της καρδιάς πολύ μεγαλύτερη από ότι αναμένεται λόγω της μείωσης τη πίεσης αλλά πάλι ο ακριβής μηχανισμός μείωσης του κινδύνου δεν είναι σαφής [80].

## 2.6. Συνέπειες της υπερτροφίας και της αναδιαμόρφωσης

Η χάλαση των μυών επηρεάζεται στην υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση. Η εξήγηση δεν είναι σαφής αλλά πάντως ενοχοποιούνται οι αλλαγές στην ενδοκυττάρια σύζευξη ασβεστίου, την ανταλλαγή ιόντων και στους διαύλους των ιόντων. Η υπερτροφία συνδέεται επίσης και με επηρεασμένη στεφανιαία εφεδρεία. Αυτό προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς όπως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, στένωση μικρών αρτηριών, μικροαγγειακή αραιώση, περιαγγειακή ίνωση, επηρεασμένη μηχανική του τοιχώματος και σχετική υπερτροφία των μονοκυττάρων. Μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας οδηγεί σε ισχαιμία, απουσία βλαβών στις μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες και επηρεάζει περαιτέρω τη χάλαση.

Η επηρεασμένη χάλαση προκαλεί παράταση του χρόνου ισοογκικής χάλασης (δηλαδή στο διάστημα από τη σύγκλειση της αορτικής μέχρι το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας) επειδή χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να πέσει η πίεση της αριστεράς κοιλίας κάτω από την πίεση κόλπου. Όταν ανοίξει η μιτροειδής –λόγω της επηρεασμένης χάλασης– χρειάζεται περισσότερος χρόνος για την πλήρωση της αριστεράς κοιλίας και υπάρχει περισσότερο αίμα στον αριστερό κόλπο στο τέλος της περιόδου της πρώιμης πλήρωσης. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της σύσπασης του κόλπου. Για το λόγο αυτό στο υπερηχογράφημα φαίνεται ένα πρώιμο κύμα πλήρωσης (E wave) (το οποίο και έχει μειωμένη ταχύτητα και παρατεταμένη διάρκεια) αλλά και ένα αυξημένο κύμα A με αποτέλεσμα μειωμένη σχέση E/A. Καθώς επιδεινώνεται η διαστολική δυσλειτουργία υπάρχει μείωση στη διατασιμότητα της αριστεράς κοιλίας κυρίως λόγω της αυξημένης διάμεσης ίνωσης και αυτό επηρεάζει την πλήρωση σημαντικά. Καθώς η καρδιά γίνεται πιο άκαμπτη αυξάνει η πίεση σε όλες τις κοιλότητες. Η μειωμένη διατασιμότητα οδηγεί σε δυσανάλογη αύξηση της πίεσης για μικρές αλλαγές του όγκου και έτσι όταν αρχίζει η κοιλιακή πλήρωση οι πιέσεις κόλπου και κοιλίας εξισώνονται πολύ γρήγορα με αποτέλεσμα ένα πολύ βραχύ κύμα πρώιμης πλήρωσης.

Ήπια διαστολική δυσλειτουργία συνήθως δε δίνει συμπτώματα. Όμως καθώς επιδεινώνεται, προκαλείται μείωση του όγκου παλμού και οι ασθενείς μπορεί να έχουν συμπτώματα χαμηλής παροχής, όπως η κόπωση. Σε βαρύτερο στάδιο επηρεάζεται η πίεση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και μπορεί να προκληθεί πνευμονική συμφόρηση. Έτσι μπορεί να έχουμε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας με φυσιολογική συστολική λειτουργία. Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 1/3 των ασθενών με κλινική διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας έχουν φυσιολογική συστολική λειτουργία αλλά σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό συνύπαρξης διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας. Η διαστολική δυσλειτουργία με συμπτώματα έχει χειρότερη πρόγνωση [77,78].

## **2.7. Αρτηριακή Αναδιαμόρφωση στην υπέρταση και οι λειτουργικές συνέπειες**

Οι δομικές μεταβολές στο αγγειακό δίκτυο των υπερτασικών έχουν ομοιότητες με τις μεταβολές της καρδιάς. Και στις δύο περιπτώσεις πρωταρχικός στόχος είναι η διατήρηση φυσιολογικής τοιχωματικής τάσης. Η υπέρταση προκαλεί αυξημένη πίεση στο τοίχωμα που επηρεάζει τα αγγειακά μονοκύτταρα και την εξωκυττάρια διάμεσο ουσία. Το είδος της προκαλούμενης αναδιαμόρφωσης εξαρτάται από το μέγεθος και τη λειτουργία της αρτηρίας που εξετάζεται και αυτό μερικώς οφείλεται στο αποτέλεσμα της ροής στην αρτηριακή δομή. Η ροή επηρεάζει τις αρτηρίες ασκώντας τριβώδη δύναμη στο τοίχωμα (shear stress). Αυτό γίνεται αντιληπτό από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν αγγειοδραστικές ουσίες που επηρεάζουν τον τόνο και τη δομή του αρτηριακού τοιχώματος [81].

## **2.8. Μεγάλες ελαστικές και μυϊκές αρτηρίες**

Οι μεγάλες αρτηρίες δεν συμμετέχουν στην ανάπτυξη των περιφερικών αντιστάσεων αλλά πάντως επηρεάζουν τη συνολική αρτηριακή διατασιμότητα και στο ανακλαστικό κύμα. Η διάμετρος των μεγάλων ελαστικών αρτηριών, όπως η αορτή και οι καρωτίδες, αυξάνεται στην υπέρταση. Υπάρχει επίσης αύξηση στην πάχυνση του τοιχώματος (ή τουλάχιστον έσω – μέσου χιτώνας – IMT – όπως μετράται με τους υπερήχους). Η αύξηση της διαμέτρου είναι πιθανόν παθητική. Η αύξηση της πίεσης διατείνει τα αγγεία ενώ η αύξηση της πάχυνσης φυσιολογικοποιεί τη μέση τάση. Σε μικρότερες και πιο μυϊκές μεγάλες αρτηρίες όπως η μηριαία, βραχιόνιος και κερκιδική η διάμετρος δεν αυξάνεται και επομένως αυξάνει η σχέση τοιχώματος – αυλού.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αρτηριακή ακαμψία είναι αυξημένη στην υπέρταση. Αυτό (με ίσως μόνη, όπως πιστεύεται, εξαίρεση τις καρωτίδες νέων υπερτασικών) δεν προκαλείται από αλλαγές στις εσωτερικές ιδιότητες του τοιχώματος παρά την παρατηρούμενη αύξηση του πάχους του τοιχώματος, αλλά είναι αποτέλεσμα αυξημένης διατμητικής τάσης. Τα αγγεία αυτά δεν

υπακούουν στο νόμο του Hooke και δεν είναι γραμμικά ελαστικά που σημαίνει ότι γίνονται πιο άκαμπτα ή πιο σκληρά όταν διατείνονται.

Γι' αυτό πολλές φορές η ενδογενής ελαστικότητα των αρτηριών των υπερτασικών συνήθως δε διαφέρει από τους φυσιολογικούς. Έχει αναφερθεί ότι η σκληρότητα της κερκιδικής είναι μικρότερη από τις φυσιολογικές. Υπάρχει γενική αντίληψη ότι οι αλλαγές στη διατασιμότητα των αρτηριών των υπερτασικών είναι πρακτικά μια επιτάχυνση των διαδικασιών γήρανσης. Δεν είναι όμως ακριβώς έτσι. Η ηλικία, το γήρας προκαλεί αυξημένη σκληρότητα μέσω εκφυλιστικών αλλοιώσεων της ελαστικής του τοιχώματος. Συνέπεια της σκληρίας στην υπέρταση είναι ότι η ταχύτητα του κύματος πίεσης αυξάνεται (και αυτό χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας). Είναι επίσης πιθανόν ότι διαφορές μεταξύ μιας αρτηρίας με άλλες αρτηρίες (impedance mismatching) οδηγεί σε αυξημένο αντανακλαστικό κύμα [82].

## **2.9. Μικρές μυϊκές αρτηρίες αντίστασης, αρτηριόλια και μικροαγγειακή οντότητα**

Η διάμετρος των αγγείων αυτών σαν αποτέλεσμα της πάχυνσης του τοιχώματος είναι μειωμένη σε όλες τις μορφές υπέρτασης. Στην ιδιοπαθή υπέρταση αυτό προκαλείται από εσωτερική ευτροφική αναδιαμόρφωση ενώ σε μορφές δευτερογενούς υπέρτασης υπάρχουν υπερτροφικές αλλαγές. Η αναδιαμόρφωση αυτή έχει και άλλες συνέπειες πέρα από τη φυσιολογικοποίηση του στρες στο μέσο χιτώνα. Η μέγιστη δυνατότητα αγγειοδιαστολής (ή η ελάχιστη αντίσταση) μειώνεται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη αγγειοδιασταλτική εφεδρεία (πολύ σημαντικό στη στεφανιαία κυκλοφορία), αυξημένη αγγειοδραστική ανταπόκριση καθώς μια δεδομένη βράχυνση μπορεί να προκαλέσει εξεσημασμένη αγγειοσύσπαση. Αυτή η δράση περιγράφεται σαν αγγειακός πολλαπλασιαστής (vascular amplifier) και είναι ο μηχανισμός με τον οποίο η κυκλοφορία μπορεί επί μακρό χρονικό διάστημα να διατηρεί αυξημένη αντίσταση χωρίς αγγειοσύσπαση.

Λίγα είναι γνωστά για τις αρτηριακές αλλαγές σε ανθρώπους υπερτασικούς. Σε πειραματόζωα ανευρίσκεται αυξημένος αγγειακός τόνος. Υπάρχουν όμως σημαντικά δεδομένα ότι μειώνεται σημαντικά ο όγκος της μικροαγγειακής κυκλοφορίας. Αυτό φαίνεται στη βυθοσκόπηση (ή στο σκληρό χιτώνα ή το δέρμα). Δεν είναι σίγουρο αν αυτό είναι λειτουργικό (non-perfused vessels) ή δομικό (obliterated vessels). Αποτέλεσμα είναι ότι οι αντιστάσεις αυξάνονται έως και 40% και η ιστική αιμάτωση και προσφορά θρεπτικών συστατικών μειώνεται. Αυτό μπορεί να ευθύνεται για τη συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και διαβήτη καθώς η αραίωση τριχοειδών στους υπερτασικούς έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς [83].

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η υπέρταση είναι βλάβη και της καρδιάς και των αγγείων. Είναι λάθος να τα βλέπουμε και να τα αντιμετωπίζουμε χωριστά. Διαταραχές στην



αλληλεπίδραση καρδιάς – αγγείων έχουν πιθανών κριτική σημασία στην κατανόηση, ανάπτυξη και εξέλιξη των επιπλοκών της υπέρτασης.

Οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην παθογένεια και αντιμετώπιση της χρόνιας υπέρτασης αλλά σημαντική είναι η συμβολή της επηρεασμένης καρδιακής λειτουργίας. Οι μεγάλες ελαστικές αρτηρίες παίζουν σημαντικό ρόλο στο να μειώνουν την κυματοειδή μορφή ροής που δημιουργείται από την καρδιά. Ανακλώμενα κύματα από την περιφέρεια επηρεάζουν την κυματομορφή της πίεσης και σε αυτό αποδίδεται η υψηλότερη συστολική πίεση στη βραχιόνιο σε σύγκριση με την κεντρική αορτική συστολική πίεση. Η εξασθένηση της συστολής της αριστεράς κοιλίας προκαλεί ένα κύμα διάτασης στο οποίο αποδίδεται η σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας.

Η υπέρταση προκαλεί καρδιακή και αγγειακή αναδιαμόρφωση και υπερτροφία. Αυτό αρχικά βοηθάει στη διατήρηση φυσιολογικής τοιχωματικής τάσης στην αριστερά κοιλία και το αρτηριακό τοίχωμα και πιθανόν είναι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί για τη μείωση της συσπαστικότητας των μυϊκών ινών για να προφυλάσσεται η καρδιακή παροχή.

Τα αγγεία των υπέρτασικών δεν είναι γενετικά πιο σκληρά από τα φυσιολογικά. Όλα τα αγγεία γίνονται πιο άκαμπτα καθώς διατείνονται με την πάροδο της ηλικίας και η αυξημένη σκληρότητα των αγγείων των υπέρτασικών είναι αποτέλεσμα αυτού του φαινομένου. Τέλος, φαίνεται ότι η υπέρταση συνδέεται με μειωμένη αγγειοδιασταλτική εφεδρεία και μικροαγγειακή πυκνότητα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### Η αιμοδυναμική της καρδιάς

#### 3.1. Φυσιολογία της διαστολής

Η φυσιολογική διαστολική περίοδος του καρδιακού κύκλου περιλαμβάνει τέσσερις διακριτές μεταξύ τους λειτουργικές φάσεις, με βάση τις μεταβολές όγκου και πίεσης της αριστερής κοιλίας οι οποίες επέρχονται σε καθεμιά από αυτές.

Η αρχική φάση είναι εκείνη της ισογκωτικής χάλασης, κατά την οποία η πίεση εντός της αριστερής κοιλίας μειώνεται χωρίς όμως μεταβολή του όγκου. Η ισογκωτική χάλαση συμβαίνει κατά το χρονικό διάστημα που μεσολαμβάνει μεταξύ σύγκλεισης της αορτικής και διάνοιξης της μιτροειδούς βαλβίδας. Σε κυτταρικό επίπεδο μετά την αρχική εισροή ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα (η οποία είναι υπεύθυνη για τη σύσπαση των σαρκομεριδίων), η αντλία ιόντων ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου (sarcoplasmic reticulum calcium ATP-ase pump, SERCA) αρχίζει να απομακρύνει ασβέστιο από το κυτταρόπλασμα. Η επακόλουθη μείωση της συγκέντρωσης ασβεστίου εντός του κυτταροπλάσματος έχει ως αποτέλεσμα την αποσύζευξη των ινιδίων ακτίνης και μυοσίνης, και έτσι συμβαίνει η χάλαση που οδηγεί σε σταδιακή μείωση της πίεσης εντός της αριστερής κοιλίας.

Η μείωση της πίεσης της αριστερής κοιλίας έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κλίσης πίεσης μεταξύ κοιλίας και κόλπου, οπότε διανοίγεται η μιτροειδής βαλβίδα και αρχίζει η δεύτερη φάση της διαστολής, η κοιλιακή πλήρωση. Αρχικά η πλήρωση της αριστερής κοιλίας είναι ταχεία (φάση ταχείας πλήρωσης), και μεγάλες ποσότητες αίματος εισρέουν από τον αριστερό κόλπο προς την αντίστοιχη κοιλία. Η φάση της ταχείας πλήρωσης παρόλο που καλύπτει το 1/3 περίπου της διαστολής, συμμετέχει στο 80% του όγκου πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Ακολούθως, κατά το μέσο περίπου της διαστολής η κοιλιακή πλήρωση επιβραδύνεται (φάση βραδείας πλήρωσης), λόγω του ότι οι πιέσεις αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας τείνουν να εξισωθούν, και όταν αυτό συμβεί (περίοδος της διάστασης) υπάρχει μικρή μόνο ροή αίματος προς την κοιλία (υπεύθυνη για περίπου 5% του όγκου πλήρωσης), ενώ η μιτροειδής βαλβίδα παραμένει σε ημιανοικτή θέση. Η διάρκεια της διάστασης εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα και είναι παρατεταμένη επί βραδυκαρδίας, ενώ μπορεί να απουσιάζει εντελώς επί πολύ υψηλής καρδιακής συχνότητας.

Η τρίτη και τελευταία φάση της διαστολής σχετίζεται με τη συστολή του αριστερού κόλπου, οπότε η πίεση εντός του κόλπου υπερβαίνει εκείνη της αριστερής κοιλίας και συμβαίνει εκ νέου




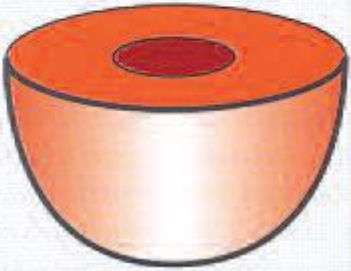
διάνοιξη της μιτροειδούς και εισροή αίματος, η οποία συνεισφέρει περίπου κατά 15-40% στον όγκο πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

### **3.2. Αλλοιώσεις της αριστεράς κοιλίας επί υπερτάσεως**

Επί υπερτάσεως οι πιο πρώιμες αλλοιώσεις της καρδιάς είναι λειτουργικές. Είτε επιβαρύνεται η συστολική λειτουργία και ξεπερνά το φυσιολογικό, ή συχνότερα, επηρεάζεται η διαστολική λειτουργία [84]. Συγκεκριμένα, σε ένα αρχικό στάδιο λόγω ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος έχουμε υπερκινητική κυκλοφορία με αυξημένο κλάσμα εξωθήσεως και μειωμένη διαστολική λειτουργία. Σε δεύτερο χρόνο το κλάσμα εξωθήσεως ομαλοποιείται, η ενεργοποίηση όμως του συμπαθητικού συστήματος παραμένει, όπως τεκμαίρεται από το γεγονός ότι η υπέρταση ομαλοποιείται με την χρήση ουσιών, που παρεμβαίνουν στη λειτουργία του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Και στις δυο προγενέστερες φάσεις η νορεπινεφρίνη είναι αυξημένη. Σε επόμενη φάση αυξάνονται οι περιφερικές αντιστάσεις, ενώ το κλάσμα εξωθήσεως παραμένει φυσιολογικό. Εν συνεχεία, η νορεπινεφρίνη επανέρχεται σε φυσιολογικά πλαίσια.

Η πιο συχνή ανωμαλία που παρουσιάζει η καρδιά στην υπέρταση είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η υπερτροφία, ως απάντηση στην αύξηση του μεταφορτίου, λόγω της αυξημένης αγγειακής αντίστασης στη συστηματική κυκλοφορία, μπορεί μέχρι ενός σημείου, να θεωρηθεί αντιρροπιστικός ή προστατευτικός μηχανισμός. Πέρα από το σημείο αυτό, η υπερτροφία είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών [85].

Η γεωμετρική διαμόρφωση της καρδιάς με βάση τη μάζα της αριστερής κοιλίας και το σχετικό πάχος των τοιχωμάτων ακολουθεί την εξής σειρά. Σε ένα αρχικό στάδιο το πάχος των τοιχωμάτων και η μάζα της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικά. Στην συνέχεια αυξάνει το πάχος των τοιχωμάτων, ενώ η μάζα της αριστερής κοιλίας παραμένει φυσιολογική. Ακολουθεί αύξηση και της μάζας της αριστερής κοιλίας. Στο τελικό στάδιο το πάχος των τοιχωμάτων επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ η μάζα της αριστερής κοιλίας παραμένει αυξημένη λόγω διατάσεως (Εικόνα 3.1).

		Σχετικό Πάχος Τοιχωμάτων (RWT)	
Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας LVMI	=	=	+
=	 Φυσιολογικό	 Συγκεντρική Αναδιαμόρφωση	
+	 Έκκεντρη υπερτροφία	 Συγκεντρική υπερτροφία	

**Εικόνα 3.1.** Οι τέσσερις τύποι αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας στην υπέρταση.

Από παθοφυσιολογικής πλευράς το φάσμα αλλαγών της ιστικής αρχιτεκτονικής περιλαμβάνει:

- περιαγγειακή-μυοκαρδιακή ίνωση,
- πάχυνση του μέσου χιτώνα των ενδομυοκαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών,
- μυοκυτταρική υπερτροφία.

Όλες οι ανωτέρω δομικές μεταβολές προκαλούνται τόσο από αιμοδυναμικούς όσο και από μη αιμοδυναμικούς παραγοντες.

**Αιμοδυναμικοί παράγοντες:** Η αριστερή κοιλία αυξάνει το πάχος των τοιχωμάτων της, σε μια προσπάθεια διατήρησης σταθερής της τοιχωματικής τάσης. Σε κάποια φάση, όταν η υπερτροφία δεν μπορεί να αντιροπήσει το αυξημένο μεταφόρτιο, η τελοδιαστολική πίεση αρχίζει να αυξάνεται με τελικό αποτέλεσμα τη διάταση (έκκεντρη υπερτροφία) της κοιλίας με αποτέλεσμα την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητάς της. Η αύξηση στις περιφερικές αντιστάσεις, αυξάνει την τοιχωματική τάση στην αριστερή κοιλία (left ventricular stress) σύμφωνα με τον νόμο του Laplace.

**Δομικές μεταβολές της καρδιάς από μη αιμοδυναμικούς παράγοντες:**

**Αγγειοσυσπαστικές ορμόνες:**

- νορεπινεφρίνη,

- αγγειοτασίνη II,
- ενδοθηλίνη.
- αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού,
- γονότυπος DD, αυξάνει την δραστικότητα του ΜΕΑ στο πλάσμα,
- αλδοστερόνη.

Στην πραγματική ζωή, η μετάπτωση από τη συγκεντρική υπερτροφία αριστερής κοιλίας προς τη συστολική δυσλειτουργία με μόνο αίτιο την υπέρταση (επί απουσίας δηλαδή στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, η υπερκατανάλωσης αλκοόλ) δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Ούτως η άλλως, η υπέρταση μέσω της επιταχυνόμενης βλάβης των αγγείων και του αυξημένου κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αναμφισβήτητα μπορεί να οδηγήσει σε συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, θέτοντας την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε κεντρικό σημείο στο φάσμα της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας (Εικόνα 3.2). Η μετάβαση από το αρχικό στάδιο υπερτάσεως έως την συστολική δυσλειτουργία μπορεί να χρειαστεί δεκαετίες. Από το σημείο όμως αυτό μέχρι το τελικό συμβάν ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου, το χρονικό διάστημα μπορεί να είναι ολίγων μηνών.



**Εικόνα 3.2.** Κεντρικός ρόλος της ΥΑΚ στο φάσμα της ΚΑ.

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με την ισχαιμία του μυοκαρδίου μέσω:

- αύξησης των απαιτήσεων σε αίμα λόγω αυξημένης μυϊκής μάζας,

- μειώσεως της στεφανιαίας εφεδρείας λόγω:
  1. μειωμένης ικανότητας αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων αγγείων,
  2. μετατοπίζοντας το χαμηλότερο εύρος αυτορρύθμισης της ροής των στεφανιαίων προς τα άνω.

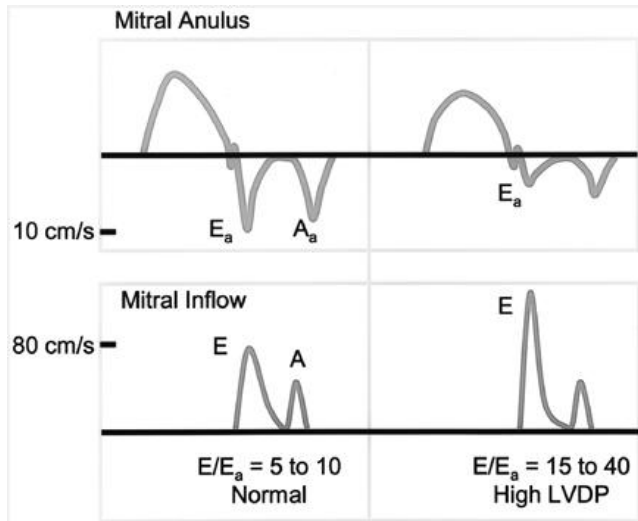
Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας θεωρείται αντιρροπιστικός μηχανισμός στην αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Εν τούτοις θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια πρωτογενή απάντηση σε επαναλαμβανόμενα νευρικά ερεθίσματα και να αποτελεί έτσι, γενεσιουργό μηχανισμό της υπέρτασης, αυξάνοντας παράλληλα την καρδιακή παροχή και ενισχύοντας την αύξηση της πίεσης πριν από το συνεσπασμένο τμήμα των αρτηριών [86]. Εκτός από το ύψος της πίεσεως μια σειρά παραμέτρων που σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με μεταβολές στην μάζα του μυοκαρδίου. Το φορτίο πίεσεως, ο δείκτης pressure-time, δείκτες μεταβλητότητας πίεσεως, όπως η σχέση αρτηριακής πίεσης ημέρας-νύχτας, το standard deviation, η ταχύτητα μεταβολής της αρτηριακής πίεσης, η σχέση αρτηριακής πίεσης – καρδιακής συχνότητας, το εύρος πίεσεως, είναι παράμετροι πίεσεως που σχετίζονται με μεταβολές της μυοκαρδιακής μάζας.

### **3.3. Η εκτίμηση της πίεσης πλήρωσεως της αριστερής κοιλίας**

Η πλήρωση της αριστερής κοιλίας συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διαστολής, λόγω της κλίσης πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας, που προκαλεί τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας. Η κοιλιακή πλήρωση ξεκινά με το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας και συνεχίζεται καθ' όλη τη διαστολή, προκαλώντας μια σταδιακή αύξηση της πίεσης στην κοιλότητα. Μια σημαντική παράμετρος της διαστολικής λειτουργίας, ως εκ τούτου, είναι η πίεση πλήρωσεως της αριστερής κοιλίας, η οποία μπορεί να εκφραστεί είτε ως τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας, μέση πίεση αριστερού κόλπου ή πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής.

Πιο πρόσφατα, η απεικόνιση με το ιστικό Doppler έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πίεσης του αριστερού κόλπου. Η προσέγγιση αυτή στηρίζεται στην τεχνική του Doppler για τη μέτρηση της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου στην αρχή της διαστολής. Αυτό το προφίλ ταχύτητας φαίνεται να εξαρτάται περισσότερο από την χάλαση της αριστερής κοιλίας και λιγότερο από την διαμιτροειδική κλίση πίεσης. Η ταχύτητα του δακτυλίου μπορεί να μετρηθεί από την κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων. Είτε το διαφραγματικό τμήμα είτε το πλάγιο τμήμα του δακτυλίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σκοπό αυτό. Το σημείο δειγματισμού είναι τοποθετημένο στη συμβολή του κοιλιακού μυοκαρδίου και του δακτυλίου. Η ταχύτητα που συμπίπτει με την ταχεία κοιλιακή πλήρωση ονομάζεται κύμα e'. Ο λόγος του κύματος E προς το

κύμα  $e'$  έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται καλά με την πίεση του αριστερού κόλπου (Εικόνα 3.3) [87].



**Εικόνα 3.3.** Το σχήμα δείχνει την σχέση μεταξύ της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου και της ταχύτητας της μιτροειδικής ροής.

Οι ταχύτητες του μιτροειδικού δακτυλίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εξάγουμε συμπεράσματα για την χάλαση της αριστερής κοιλίας (LV) και μαζί με το κύμα E της ταχύτητας στη μιτροειδή (λόγος  $E/e'$ ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει τις πιέσεις πλήρωσης της LV [88]. Με την αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (left ventricular end-diastolic pressure, LVDP), το κύμα  $e'$  μειώνεται και το κύμα E αυξάνεται, παράγοντας ένα λόγο άνω του 15. Καθώς η πίεση του αριστερού κόλπου αυξάνεται, το κύμα E τείνει να αυξάνεται και το κύμα  $e'$  τείνει να μειώνεται (λόγω της αντισταθμιστικής αύξησης της πίεσης του αριστερού κόλπου η οποία συνοδεύει μειωμένη χάλαση). Έτσι, ο δείκτης αυξάνεται σημαντικά. Χρησιμοποιώντας το διαφραγματικό λόγο  $E/e'$ , λόγος  $E/e' < 8$  συνδέεται συνήθως με φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της LV, ενώ ένας λόγος  $> 15$  συνδέεται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης [88]. Με την ηλικία, η ταχύτητα  $e'$  μειώνεται, ενώ η ταχύτητα  $a'$  και ο λόγος  $E/e'$  αυξάνονται [89]. Είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται το μέσο όρο των ταχυτήτων  $e'$  που λαμβάνονται από το διαφραγματικό και το πλάγιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου για την πρόβλεψη των πιέσεων πλήρωσης της LV [90]. Επειδή το διαφραγματικό  $e'$  είναι συνήθως χαμηλότερο από το πλάγιο  $e'$ , ο λόγος  $E/e'$  που χρησιμοποιεί τα διαφραγματικά σήματα είναι συνήθως υψηλότερος από το λόγο που προέρχεται από το πλάγιο  $e'$ . Πρόσφατες μελέτες έχουν επισημάνει ότι σε ασθενείς με φυσιολογικό EF, τα

πλάγια σήματα του ιστικού Doppler ( $E/e'$  και  $e'/a'$ ) εμφανίζουν την μεγαλύτερη συσχέτιση με τις πιέσεις πλήρωσης της LV και με τους επεμβατικούς δείκτες της σκλήρυνσης της LV [91,92]. Οι μελέτες αυτές προτιμούν τη χρήση του πλάγιου ιστικού Doppler σε αυτό τον πληθυσμό. Ο λόγος  $E/e'$  έχει εφαρμοστεί με επιτυχία για την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της LV σε ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, μεταμόσχευση καρδιάς, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και φυσιολογική συστολική λειτουργία. Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Ronner και συν απέδειξαν ότι το ιστικό Doppler αποτελεί ισχυρή μέθοδο για την εκτίμηση της χάλασης της LV και των πιέσεων πλήρωσης αυτής σε ασθενείς με υπέρταση [93]. Οι Navtej και συν μελέτησαν ασθενείς με υπέρταση και τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η παρουσία υπερτροφίας στην αριστερά κοιλία σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερο λόγο  $E/e'$  συγκριτικά με υπερτασικούς με φυσιολογική γεωμετρία της αριστερής κοιλίας [94]. Οι Τσιούφης και συν έδειξαν σε μια πρόσφατη μελέτη της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ ότι ο λόγος  $E/e'$  εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση [95], όπως επίσης και ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με αρτηριακή υπέρταση συνοδεύονται από υψηλότερες τιμές του λόγου  $E/e'$  συγκριτικά με τις μη παχύσαρκες [96]. Επιπλέον, η ανίχνευση με τη χρήση του ιστικού Doppler της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας συνδέεται με την αορτική σκληρία στην ιδιοπαθή υπέρταση, υποδηλώνοντας ένα κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει αυτές τις δύο οντότητες [97]. Αυτός ο απλός λόγος συνδυάζει την επιρροή της διαμυτροειδικής πίεσης και της χάλασης της αριστερής κοιλίας. Στις περισσότερες μελέτες, είναι ο πιο ισχυρός από τους δείκτες του Doppler για την αξιόπιστη πρόβλεψη της πίεσης πλήρωσης της αριστερής καρδιάς. Αντίθετα από τους περισσότερους άλλους δείκτες, φαίνεται να λειτουργεί καλά με την παρουσία φυσιολογικής καρδιάς ή/και φυσιολογικής συστολικής λειτουργίας. Τέλος, είναι ένας απλός, εύκολα υπολογίσιμος λόγος, ο οποίος διακρίνει αρκετά καλά τις φυσιολογικές από τις παθολογικές πιέσεις πλήρωσης.

Υπάρχει ένας αριθμός από κλινικές περιπτώσεις στις οποίες οι μετρήσεις της ταχύτητας του δακτυλίου και ο λόγος  $E/e'$  δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Η ταχύτητα  $e'$  είναι συνήθως μειωμένη σε ασθενείς με σημαντική ασβέστωση του δακτυλίου, στένωση μιτροειδούς και προσθετική μιτροειδή βαλβίδα. Είναι αυξημένη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή πρωτοπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς και φυσιολογική χάλαση της LV λόγω της αυξημένης ροής στην βαλβίδα. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο λόγος  $E/e'$  δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται, αλλά ο λόγος  $IVRT/T_{E-e'}$  μπορεί να εφαρμοστεί. Ασθενείς με συμπίεστική περικαρδίτιδα συνήθως έχουν αυξημένο το διαφραγματικό  $e'$ . Το πλάγιο  $e'$  μπορεί να είναι μικρότερο από το διαφραγματικό  $e'$  σε αυτή την κατάσταση, και ο λόγος  $E/e'$  φάνηκε να σχετίζεται αντίστροφα με τις πιέσεις πλήρωσης της LV.



### 3.4. Προγνωστική σημασία της διαστολικής δυσλειτουργίας στην υπέρταση

Η διαστολική δυσλειτουργία στους υπερτασικούς ασθενείς, χαρακτηρίζεται κυρίως από παρατεταμένη χάλαση και με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν η ταχύτητα της πρώιμης κοιλιακής πλήρωσης μειώνεται, ενώ αυξάνεται η ταχύτητα της κοιλιακής πλήρωσης, οπότε σαν αποτέλεσμα προκύπτει μείωση του λόγου E/A καθώς και του αντίστοιχου  $e'/a'$ . Επίσης, είναι γνωστό πως η ΑΥ αποτελεί τον συνηθέστερο παράγοντα κινδύνου για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στο γενικό πληθυσμό, και αρκετά συχνά οδηγεί στην εμφάνιση διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα διάφορων μελετών, τόσο η υψηλή όσο και η χαμηλή τιμή του λόγου E/A, αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή ΑΥ.

Έχει πλέον αναγνωριστεί ότι ποσοστό 50% περίπου ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν ως βάση των συμπτωμάτων τους τη διαστολική δυσλειτουργία της LV με ελάχιστα ή και καθόλου επηρεασμένη τη συστολική απόδοση αυτής. Πρόκειται για την επονομαζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένη συστολική λειτουργία, η οποία σχετίζεται με αρνητική καρδιαγγειακή πρόγνωση, και η επιβίωση των πασχόντων είναι όμοια με εκείνη των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Οι διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι συχνές στους υπερτασικούς, και σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΑΥ τουλάχιστο 1 στους 4 μπορεί να την εμφανίζει [98].

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαστολική δυσλειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής. Επιπλέον, σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας [99] και σχετίζεται με αυξημένη ολική θνητότητα [100], ενώ σε άλλη μελέτη αυτή η συσχέτιση δεν ήταν ανεξάρτητη από συγχυτικούς παράγοντες [101].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Η αιμοδυναμική της αορτής

#### 4.1. Η κεντρική αρτηριακή πίεση

Η ΑΠ είναι θεμελιώδες ζωτικό μέγεθος, το οποίο για πολλά χρόνια μετράται στην περιφέρεια και ειδικότερα στο άνω άκρο (π.χ. στη βραχιόνιο αρτηρία), κυρίως μέσω σφυγμομανόμετρου με αεροθάλαμο. Όμως, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που τεκμηριώνουν ότι η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με την αυξημένη πίεση δεν είναι ακριβής όταν πραγματοποιείται με την υπάρχουσα τεχνική καταγραφής της πίεσης στο άνω άκρο [102]. Πιθανή αιτία γι' αυτό αποτελεί το γεγονός ότι η ΑΠ των περιφερικών αρτηριών δεν αντανακλά με ακρίβεια το επίπεδο της πίεσης του αίματος εγγύς της καρδιάς, όπως στην ανιούσα αορτή και στις καρωτίδες. Η κεντρική ΑΠ είναι από παθοφυσιολογικής πλευράς πιο άμεσα σχετιζόμενη με την αιμοδυναμική σύζευξη της αριστερής κοιλίας με τις αρτηρίες (ventricular-arterial coupling), απ' ότι η περιφερική ΑΠ. Η μέτρηση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όχι μόνο λόγω της προγνωστικής της αξίας αλλά και γιατί επηρεάζεται διαφορετικά από τη χορήγηση των διαφόρων αντυπερτασικών φαρμακευτικών ομάδων, σε σχέση με τη πίεση στο βραχίονα. Η αρτηριακή κυματομορφή πίεσης προκύπτει από τη σύνθεση του προς τα εμπρός κύματος που δημιουργείται από την κοιλιακή συστολή με το ανακλώμενο κύμα. Η κεντρική αρτηριακή πίεση αντικατοπτρίζει το πραγματικό φορτίο που ασκείται στην καρδιά, στον εγκέφαλο στους νεφρούς και στις μεγάλες αρτηρίες. Το φαινόμενο της ανάκλασης του κύματος μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω του δείκτη αύξησης (augmentation index) που ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του δεύτερου και του πρώτου συστολικού κύματος και εκφράζεται ως επί τις % της πίεσης σφυγμού. Τα τελευταία χρόνια έχουν παρουσιαστεί διάφορες μέθοδοι για την μέτρηση της κεντρικής ΑΠ.

Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με τη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας [103]. Μια αύξηση στην κεντρική συστολική ΑΠ μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ η κεντρική διαστολική ΑΠ μπορεί να επηρεάσει τη ροή του αίματος στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών, οι κεντρικές αρτηριακές πιέσεις προσέλκυσαν μεγάλο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, το οποίο ωθήθηκε από την ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών που επέτρεψαν τον αναίμακτο προσδιορισμό τους. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ο δείκτης αύξησης και η πίεση σφυγμού αποτελούν

ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου [104]. Παρόλα αυτά, η επιπρόσθετη αξία της κεντρικής ΑΠ σε σχέση με την ΑΠ της βραχιονίου φαίνεται ότι είναι οριακή, όταν υπάρχει [104]. Στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες [2] θεωρείται ότι η μέτρηση της κεντρικής ΑΠ όπως και του δείκτη αύξησης παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη σύσταση τους στην καθημέρα κλινική πράξη. Μόνη εξαίρεση ενδέχεται να αποτελεί η μεμονωμένη συστολική υπέρταση στους νέους στους οποίους η αύξηση της ΑΠ στην βραχιόνιο μπορεί να αποτελεί απλά την ενίσχυση του κύματος της κεντρικής πίεσης ενώ η κεντρική ΑΠ είναι φυσιολογική [105].

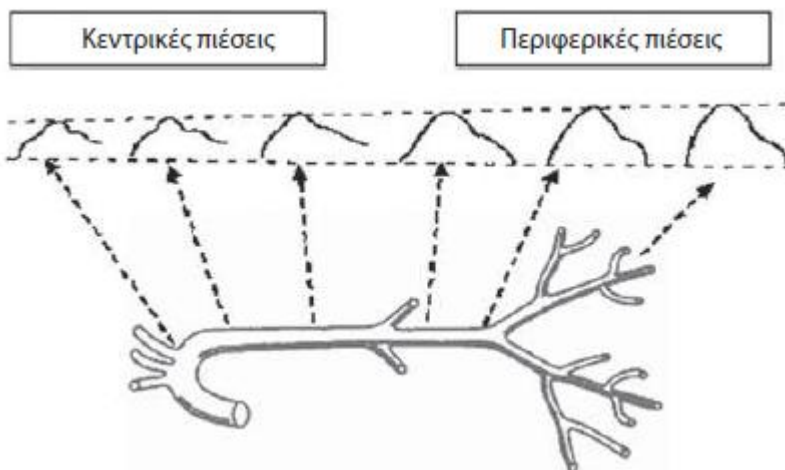
#### **4.2. Η διαφορά των κεντρικών από τις περιφερικές πιέσεις**

Είναι κοινά αποδεκτό πλέον ότι οι περιφερικές και οι κεντρικές πιέσεις διαφέρουν και ως εκ τούτου η καταγραφή της ΑΠ με τις κλασικές μεθόδους (π.χ. σφυγμομανομέτρηση βραχιονίου αρτηρίας) δεν αντανακλά με ακρίβεια την πίεση στην αορτή. Αιμοδυναμικοί παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στη διαμόρφωση της μέγιστης συστολικής ΑΠ είναι η καρδιακή εξώθηση-όγκος παλμού, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή εμπέδηση (arterial impedance) και η ανάκλαση των κυμάτων πίεσης (wave reflections). Συνεπώς, οι κυματομορφές της αρτηριακής πίεσης και κυρίως η μέγιστη συστολική πίεση – και κατά συνέπεια και η διαφορική πίεση – μεταβάλλεται κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου [106] (Εικόνα 4.1). Σε φυσιολογικές συνθήκες, η συστολική ΑΠ στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας είναι υψηλότερη από την αντίστοιχη στο επίπεδο των κεντρικών αρτηριών, ενώ η διαστολική και η μέση ΑΠ διαφέρουν ελάχιστα. Ειδικά σε υγιείς νέους, η κεντρική (αορτική) συστολική ΑΠ είναι χαμηλότερη από την περιφερική (διαφορά που μπορεί να φθάσει τα 30 mmHg ή και περισσότερο) [107], φαινόμενο που ορίζεται ως «ενίσχυση διαφορικής πίεσης» (pulse pressure amplification).

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν την προαναφερθείσα διαφορά ανάμεσα στις περιφερικές και στις κεντρικές αρτηρίες περιγράφονται λεπτομερώς από άλλους ερευνητές [108]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εν λόγω διαφορά μεταξύ των περιφερικών και των κεντρικών πιέσεων δεν είναι πάντα σταθερή. Η διαφορά περιφερικής - κεντρικής συστολικής ή διαφορικής πίεσης εξαρτάται από πολλούς φυσιολογικούς παράγοντες (π.χ. καρδιακή συχνότητα, γεωμετρία και μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού δικτύου, φύλο), αλλά και από παθολογικούς παράγοντες (π.χ. μεταβολικούς, φλεγμονώδεις), καθώς και από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Τέλος, έχει παρατηρηθεί διαφορετική ανταπόκριση της κεντρικής από την περιφερική ΑΠ και μετά από διατροφικές παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αυξάνονται

σημαντικά μετά από τη χορήγηση καφεΐνης, ενώ οι περιφερικές πιέσεις παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες [109].

Για τους ανωτέρω λόγους, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η διαφοροποίηση της κεντρικής από την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση οδηγεί δυνητικά (30% των περιπτώσεων) σε υπο- ή υπερ-εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [110], καθώς και σε περιπτώσεις αναποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής που στοχεύει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, αδιαμφισβήτητα, αποδεικνύουν ότι οι κεντρικές αρτηριακές πιέσεις αποτελούν μια ανεξάρτητη, από τις περιφερικές ΑΠ, αιμοδυναμική οντότητα («biomarker»).



**Εικόνα 4.1.** Διαφοροποίηση κυματομορφών πίεσης κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου.

#### **4.3. Η κλινική αξία και η χρησιμότητα των κεντρικών πιέσεων**

Με δεδομένο ότι αφ' ενός η κεντρική ΑΠ διαφέρει από την περιφερική – συστολική και διαφορική πίεση – και αφ' ετέρου η διαφορά τους δεν παραμένει σταθερή, είναι βασικό να διερευνηθεί η ανεξάρτητη κλινική αξία των κεντρικών πιέσεων εκτός από την περιφερική πίεση. Υπάρχει πλέον μεγάλος όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν την ανεξάρτητη και συχνά επιπρόσθετη παθοφυσιολογική αξία της κεντρικής ΑΠ σε σχέση με την περιφερική [111,112]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση όλων των μελετών που διερεύνησαν την προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων όσον αφορά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στη θνητότητα, ανέδειξε την ανεξάρτητη αλλά και ισχυρότερη προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων έναντι των περιφερικών [113].

Επιπρόσθετα, έχει καταγραφεί διαφορετική επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μείωση της κεντρικής αορτικής πίεσης και στα συνεπαγόμενα κλινικά αποτελέσματα, σε σύγκριση

με τις περιφερικές ΑΠ [112]. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί η διαφορετική επίδραση δύο κλασικών αντιυπερτασικών φαρμάκων (ατενολόλης και αμλοδιπίνης) που παρατηρήθηκε μεταξύ κεντρικών και περιφερικών πιέσεων σε μια υπομελέτη (CAFE study) [112] της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης ASCOT. Πιο συγκεκριμένα, ενώ και οι δύο ουσίες είχαν παρόμοια επίδραση στην περιφερική συστολική πίεση, η αμλοδιπίνη μείωσε περισσότερο την κεντρική συστολική πίεση σε σχέση με την ατενολόλη, οδηγώντας πιθανόν και στην καλύτερη πρόγνωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν την αμλοδιπίνη.

Συμπερασματικά, οι κεντρικές πιέσεις σχετίζονται περισσότερο απ' ό,τι οι περιφερικές με τις βλάβες οργάνων-στόχων (όπως καρδιά και εγκέφαλος), με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα συμβάματα, καθώς και με τη θνητότητα, ενώ, παράλληλα, παρουσιάζουν συχνά διαφορετική φαρμακευτική απόκριση. Ως εκ τούτου, η κλινική τους αξία καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική, ενώ η ακριβής και αναίμακτη εκτίμησή τους άκρως επιτακτική.

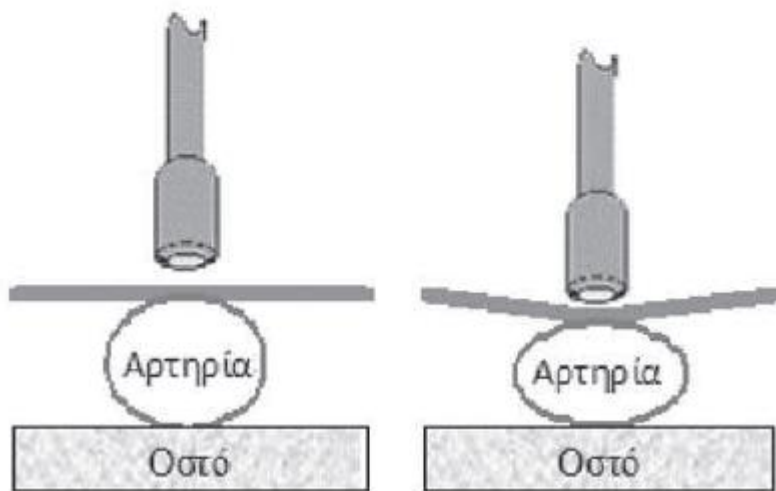
#### **4.4. Μέθοδοι και τεχνολογίες για την αναίμακτη εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων**

Υπάρχουν δύο γενικά θέματα που πρέπει να διευκρινιστούν όσον αφορά στη μέτρηση των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων. Πρώτον, οι υπάρχουσες, διαθέσιμες, μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να παρέχουν μόνο μια «εκτίμηση» της κεντρικής ΑΠ και όχι απ' ευθείας «μέτρηση». Δεύτερον, ο όρος «κεντρική» συνήθως χαρακτηρίζει την αρτηριακή πίεση που προσδιορίζεται σε κεντρικές αρτηρίες και μάλιστα αρτηρίες εγγύς της καρδιάς, όπως η αορτή και οι καρωτίδες. Γι' αυτόν το λόγο, η «κεντρική πίεση» ανταποκρίνεται τόσο στις καρωτίδες όσο και στην αορτή, που θεωρείται ότι παρέχουν παρόμοιες τιμές πίεσης. Όμως, πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαθέσιμες τεχνικές για την εκτίμηση των αορτικών και των καρωτιδικών πιέσεων διαφέρουν, εξ αιτίας των ανατομικών διαφορών ανάμεσα σε αυτές τις κεντρικές αρτηρίες (η καρωτίδα έχει επιφανειακό ψηλαφητό αρτηριακό σφυγμό).

Η μη επεμβατική εκτίμηση της κεντρικής ΑΠ μπορεί να επιτευχθεί (α) είτε χρησιμοποιώντας στατιστικές μεθόδους που συσχετίζουν τη βραχιόνιο με την κεντρική ΑΠ, (β) είτε μέσω καταγραφής ή προσδιορισμού της κυματομορφής της πίεσης στις κεντρικές αρτηρίες. Στην τελευταία περίπτωση, οι πιέσεις στην κεντρική αορτή προσδιορίζονται είτε έμμεσα, από την κυματομορφή της κερκιδικής πίεσης χρησιμοποιώντας μαθηματικές συναρτήσεις μεταφοράς - μετασχηματισμού (transfer functions, TFs), είτε απ' ευθείας με τη βαθμονόμηση της κυματομορφής της πίεσης στην κοινή καρωτίδα. Γενικά, η καταγραφή των κυμάτων πίεσης επιτυγχάνεται με τη χρήση αρκετών τεχνικών όπως η τονομετρία (applanation tonometry), η υπερηχογραφία (echo-tracking), η πληθυσμογραφία (plethysmography) και η ταλαντωσιμετρική μέθοδος (oscillometric techniques).

Το τονόμετρο είναι ένα όργανο που χρησιμοποιείται για την καταγραφή του σφυγμικού κύματος πίεσης. Αυτό επιτυγχάνεται πιέζοντας ένα «αντικείμενο» πλήρες υγρού (π.χ. αρτηρία ή οφθαλμικό βολβό) ενάντια σε ένα σκληρό «αντικείμενο» (π.χ. οστό). Το τονόμετρο μετρά τη δύναμη που απαιτείται για την παραμόρφωση του «αντικειμένου». Για την περίπτωση της αρτηριακής τονομετρίας, η εξωτερική δύναμη που καταγράφει το τονόμετρο είναι ανάλογη της εσωτερικής πίεσης της αρτηρίας ακολουθώντας τον τρίτο νόμο του Νεύτωνα. Τα αρτηριακά τονόμετρα βασίζονται στην ικανότητα να «αισθάνονται» δυνάμεις και μετατοπίσεις επιφανειακών αρτηριών μέσω ενός μορφομετατροπέα - αισθητήρα, ο οποίος μετατρέπει τις μηχανικές δυνάμεις σε ηλεκτρικό σήμα. Το 1963, οι Pressman και Newgard κατασκεύασαν το πρώτο αρτηριακό τονόμετρο εμπνευσθέντες από το οφθαλμικό τονόμετρο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση οφθαλμικών νοσημάτων. Η ακρίβεια των πρώτων τονομέτρων παρέμεινε πτωχή έως την έλευση νεότερων τεχνικών κατασκευής νέων αισθητήρων (όπως μικρο-αισθητήρες ή στοιχεία αισθητήρων, π.χ. πιεζοηλεκτρικά, κατασκευασμένα από σιλικόνη). Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι τονομέτρων: Αυτά με απλό (μονό) αισθητήρα (πρωτοεισήχθησαν από τον Huntly Millar), παρόμοιο με αυτόν που χρησιμοποιείται στους καθετήρες πίεσης με αισθητήρα υψηλής απόκρισης, και τονόμετρα απαρτιζόμενα από συστοιχία αισθητήρων. Σήμερα, η πλέον δημοφιλής και ευρέως διαδεδομένη τονομετρική συσκευή είναι η Millar SPT-301 (Millar Instruments Inc, Houston, USA), η οποία είναι μια συσκευή χειρός με μορφή ενός στυλό, όπου στο άκρο του φέρει αισθητήρα πάχους απλού σύρματος (πιεζοηλεκτρικό στοιχείο).

Η εφαρμογή της τονομετρίας διεξάγεται σε επιφανειακές αρτηρίες, αρχικά εστιάζοντας στην επιφάνεια πίεσης του αισθητήρα πάνω στο αγγείο (Εικόνα 4.2). Αυτό επιτυγχάνεται πρακτικά – για τα τονόμετρα χειρός – μέσω επανατοποθέτησης της συσκευής μέχρι τον εντοπισμό του παλμού με το ευρύτερο πλάτος. Για συστοιχία αισθητήρων, αυτό επιτυγχάνεται ηλεκτρονικά. Τα ηλεκτρονικά συστήματα έχουν το πλεονέκτημα της αυτόματης (servo-controlled) εφαρμογής πίεσης του τονομέτρου προς το τοίχωμα της αρτηρίας, όπως προτάθηκε αρχικά από τους Bahg και Petzke [114].



**Εικόνα 4.2.** Τονομετρία της κερκιδικής αρτηρίας. Τονόμετρο χειρός (απλού αισθητήρα) και σχηματική αναπαράσταση τονομετρίας (applanation tonometry).

Στην περίπτωση των τονομέτρων χειρός απλού αισθητήρα (τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότερα), ιδανική καταγραφή μπορεί να επιτευχθεί αν ο καρπός είναι κυρτός προς τα έξω, στην άνω κεκαμμένη θέση, έτσι ώστε να ωθείται η αρτηρία προς την επιφάνεια και να καθίσταται ευκολότερη η πρόσβασή της. Έχει προταθεί να υποστηρίζεται ο καρπός από ένα μικρό μαξιλάρι ή το χέρι του χειριστή. Το τονόμετρο πρέπει να πιέζεται απαλά και σταθερά χωρίς να προκαλεί απόφραξη της αρτηρίας. Συχνά, συνηθίζεται να εντοπίζεται το ιδανικότερο σημείο καταγραφής του σφυγμικού κύματος πριν από την τονομετρία μέσω του δείκτη της χειρός του χειριστή. Για να επιτευχθεί ιδανική καταγραφή, ο χρήστης μπορεί επίσης να προσαρμόσει το τονόμετρο ελαφρά προς τα πίσω και εμπρός κατά μήκος της αρτηρίας. Κατά την καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων, πρέπει να αποφεύγονται μικρές κινήσεις στο χέρι του ασθενούς και στο κράτημα του χεριού από το χειριστή, γιατί προκαλούν «θόρυβο» και εξωγενείς αλλοιώσεις στην καταγραφή των κυμάτων πίεσης. Όταν επιτευχθούν οι ιδανικές προσαρμογές - συνθήκες στη θέση του τονομέτρου και στην ασκούμενη πίεση προς την αρτηρία, τότε η αρτηριακή πίεση στην κορυφή του κέντρου της

επιπεδωμένης αρτηρίας από το τονόμετρο ισούται με την ασκούμενη από το τονόμετρο εξωτερική πίεση, επιτρέποντας την καταγραφή του σφυγμικού κύματος πίεσης.

Ο ποιοτικός έλεγχος και η ανάλυση των κερκιδικών ή των καρωτιδικών κυματομορφών είναι διαθέσιμα σε μερικά εμπορικά συστήματα. Υπό ιδανικές συνθήκες τονομέτρησης, ένας έμπειρος χειριστής οφείλει να καταγράψει κερκιδικές – ή καρωτιδικές – κυματομορφές με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά, αλλιώς η τονομετρία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μέχρι την επίτευξη, κατά το δυνατόν, αυτών των κριτηρίων: (α) Εύρος παλμού κατά το δυνατόν υψηλότερο, (β) οξύαιχμη άνοδος του καταγραφόμενου σφυγμικού κύματος από τη διαστολική κατώτερη τιμή, (γ) οξύαιχμη εντομή (incisura), που υποδηλώνει τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας, (δ) μια σχεδόν εκθετική μείωση των διαστολικών πιέσεων, ειδικότερα στο τέλος της διαστολικής φάσης και (ε) η διακύμανση του μήκους (χρονική περίοδος κύματος), καθώς και η διακύμανση του διαστολικού μέρους των διαδοχικών καταγραφόμενων κυμάτων, πρέπει να είναι κατά το δυνατόν χαμηλότερες.

#### **4.5. Κεντρικός αυξητικός δείκτης**

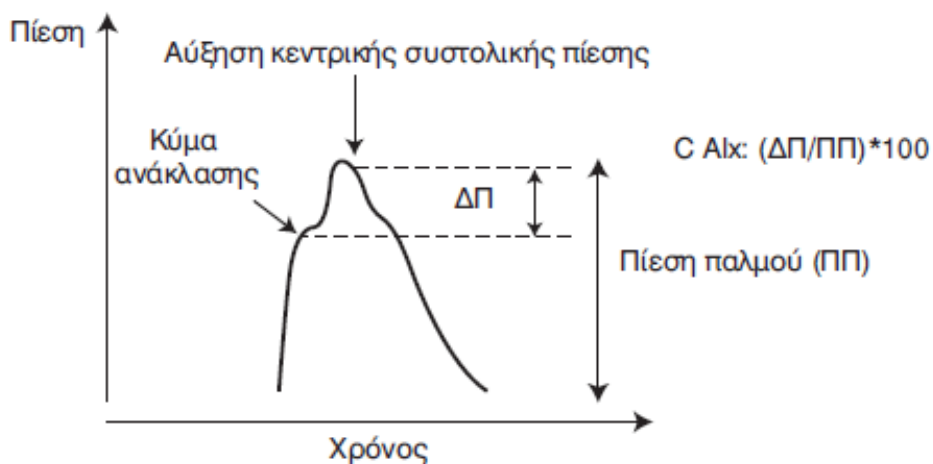
Ο κεντρικός αυξητικός δείκτης (Central Augmentation Index, C AIx), είναι έμμεσος δείκτης αρτηριακής ανελαστικότητας καθώς εξαρτάται όχι μόνο από την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, αλλά και από τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και επομένως από την καρδιακή συχνότητα, όπως επίσης και από την ένταση του κύματος ανάκλασης (reflected wave). Σε πρόσφατη μελέτη η κεντρική πίεση παλμού, η οποία υπολογίζεται κατά τη μέτρηση του αυξητικού δείκτη, βρέθηκε να έχει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων και νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση [112].

Ο κεντρικός αυξητικός δείκτης μετράται με τη μέθοδο της τονομετρίας. Το σφυγμικό κύμα καταγράφεται στην κερκιδική αρτηρία και με την εφαρμογή ειδικής μαθηματικής εξίσωσης (transfer function) που βασίζεται στην ανάλυση Fourier [115], αναγεννάται το σφυγμικό κύμα στην αορτή και υπολογίζεται η κεντρική αρτηριακή πίεση και η κεντρική πίεση παλμού. Το σφυγμικό κύμα είναι ο συνδυασμός του προσπίπτοντος κύματος (incident wave) και των κυμάτων ανάκλασης που επιστρέφουν από την περιφέρεια. Το προσπίπτον κύμα δημιουργείται από την από την αριστερή κοιλία κατά τη διάρκεια της συστολής και οδεύει προς την περιφέρεια κατά μήκος του αρτηριακού συστήματος. Στα σημεία διακλάδωσης αρτηριών και στο επίπεδο των αρτηριολίων συμβαίνει η ανάκλαση του παλμικού κύματος. Όταν οι αρτηρίες είναι ελαστικές η ανάκλαση συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διαστολής, με αποτέλεσμα να συμβάλλει στη διατήρηση σταθερών επιπέδων διαστολικής αρτηριακής πίεσης και κατ' επέκταση στην αιμάτωση των στεφανιαίων αγγείων. Σε άτομα μεγάλης ηλικίας, ή με αρτηριακή υπέρταση, στα οποία η ελαστικότητα των



αρτηριών είναι μειωμένη, το κύμα ανάκλασης επιστρέφει νωρίτερα από την περιφέρεια, κατά τη διάρκεια της συστολής, αυξάνοντας την κεντρική συστολική πίεση. Η αύξηση της κεντρικής συστολικής πίεσης εκφραζόμενη ως το ποσοστό της πίεσης παλμού αποτελεί τον κεντρικό αυξητικό δείκτη [108] (Εικόνα 4.3).

Το σχήμα της κυματομορφής της πίεσης παλμού διαφέρει κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου λόγω των κυμάτων ανάκλασης αλλά και διαφορών στις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος. Έτσι λοιπόν σε υγιείς νέους η συστολική αρτηριακή πίεση και η πίεση παλμού αυξάνονται προοδευτικά προς την περιφέρεια, ενώ σε ηλικιωμένους η ενίσχυση αυτή είναι μειωμένη λόγω της ανάπτυξης αρτηριακής ανελαστικότητας. Επίσης οι κυματομορφές διαφέρουν σε διάφορες παθήσεις, όπως στην αρτηριακή υπέρταση.



**Εικόνα 4.3.** Μέτρηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη.

#### **4.6. Η χρησιμότητα της μέτρησης του κεντρικού αυξητικού δείκτη σε καρδιαγγειακά νοσήματα**

Ο κεντρικός αυξητικός δείκτης και η κεντρική πίεση παλμού είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακής και συνολικής θνητότητας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου [116] και προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακών επεισοδίων σε υπερτασικούς ασθενείς [112]. Οι Τσιούφης και συν έδειξαν τη στενή σχέση μεταξύ του κεντρικού αυξητικού δείκτη με την παρουσία βλαβών οργάνων-στόχου όπως η μικροαλβουρινουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση [117]. Σε πρόσφατη μελέτη (CAFÉ) οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία με αμιλοδιπίνη/περινδοπρίλη είχαν χαμηλότερη πίεση στην αορτή καθώς και χαμηλότερη πίεση

παλμού σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ατενολόλη/θειαζίδη. Η πίεση παλμού στην αορτή είχε σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων και την ανάπτυξη νεφρικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς ασθενείς [112]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνια αρτηρία μπορεί να μην αντικατοπτρίζει πάντα τη βαρύτητα και το βαθμό της αρτηριακής υπέρτασης και ότι η κεντρική αορτική αρτηριακή πίεση και η πίεση παλμού μπορεί να προσφέρουν επιπρόσθετες χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση και αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας. Η μέτρηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη, της πίεσης παλμού και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος είναι χρήσιμοι δείκτες της λειτουργίας των αγγείων στην ιδιοπαθή υπέρταση. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος είναι ο πλέον αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης αρτηριακής ανελαστικότητας, ωστόσο με τα στοιχεία από τις νεότερες μελέτες επιπλέον χρήσιμες πληροφορίες μπορεί να προσφέρουν ο κεντρικός αυξητικός δείκτης και η πίεση παλμού.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

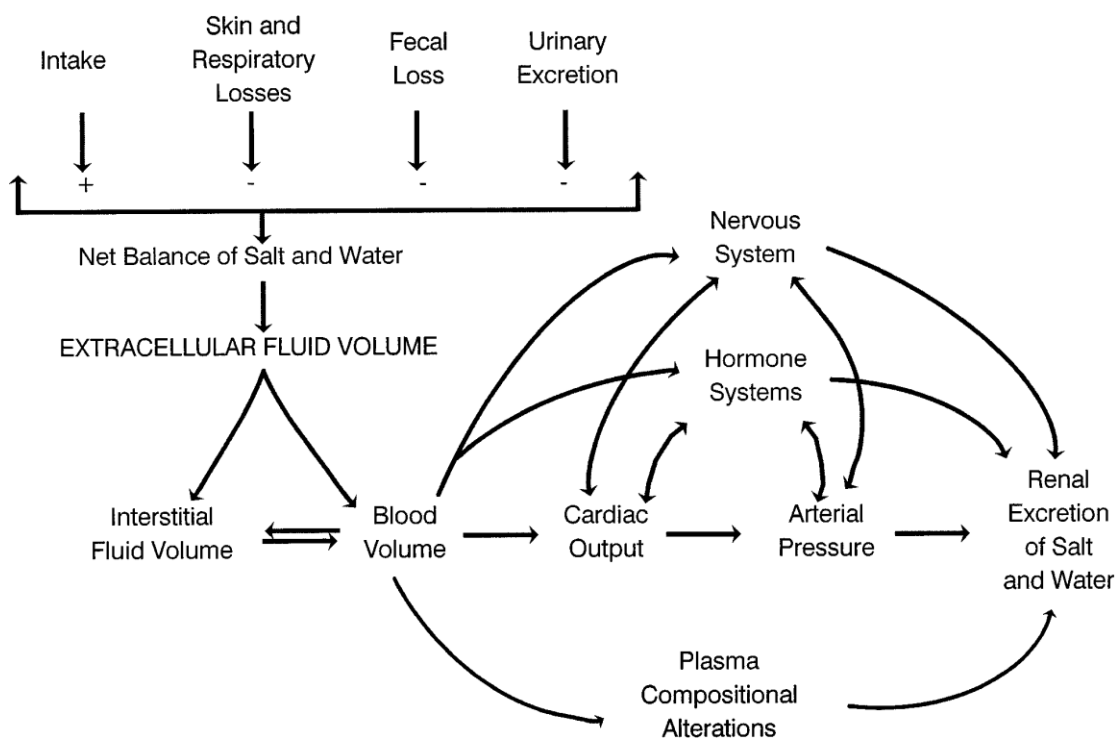
### Η αιμοδυναμική του νεφρού

#### 5.1 Η νεφρική κυκλοφορία

Η νεφρική κυκλοφορία μερικές φορές περιγράφεται συνοπτικά κατά τη διάρκεια του καρδιαγγειακού τμήματος ενός μαθήματος φυσιολογίας, αλλά αυτό δεν συμβαίνει συχνά από τη σκοπιά ενός νεφρολόγου. Λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών της νεφρικής μικροκυκλοφορίας, ανέκαθεν φαινόταν πιο κατάλληλο η έναρξη της ενότητας του μαθήματος με την φυσιολογία του νεφρού, των υγρών και των ηλεκτρολυτών με μια λεπτομερή εξέταση της ενδονεφρικής δυναμικής της μικροκυκλοφορίας και των παραγόντων που ρυθμίζουν τη νεφρική κυκλοφορία. Η νεφρική αιμοδυναμική αποτελεί μια αναπόσπαστη πτυχή της νεφρικής φυσιολογίας επειδή το αιμοδυναμικό περιβάλλον του νεφρού καθορίζει το σχηματισμό της σπειραματικής διήθησης, την επαναρρόφηση των υγρών από τα περισωληναριακά τριχοειδή και τη διατήρηση ενός υπεροσμωτικού περιβάλλοντος. Οι δυνάμεις αυτές ελέγχονται από τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα των νεφρικών αγγείων τα οποία απαντούν σε μια μυριάδα από νευρικά, ορμονικά και παρακρινή ερεθίσματα. Λόγω της στενής σχέσης μεταξύ της αιμοδυναμικής του νεφρού και της νεφρικής εκκριτικής ικανότητας, είναι σημαντικό να κατανοηθεί σαφώς ο έλεγχος της νεφρικής αιμοδυναμικής. Πράγματι, υπάρχουν πολλά κλινικά προβλήματα που συνδέονται με διαταραχές της νεφρικής αιμοδυναμικής, και η εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR), άμεσα είτε έμμεσα, με βάση την κάθαρση της κρεατινίνης, είναι ένα σημαντικό μέρος των περισσότερων νεφρολογικών εξετάσεων.

Πρόσφατες εξελίξεις που σχετίζονται με παράγοντες του ενδοθηλίου που ρυθμίζουν τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και τον σχηματισμό πολυάριθμων αγγειοδραστικών παραγόντων από τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν αποκαλύψει την πολυπλοκότητα των διαφόρων χυμικών και παρακρινών συστημάτων που αλληλεπιδρούν για τον έλεγχο της νεφρικής αιμοδυναμικής [118].

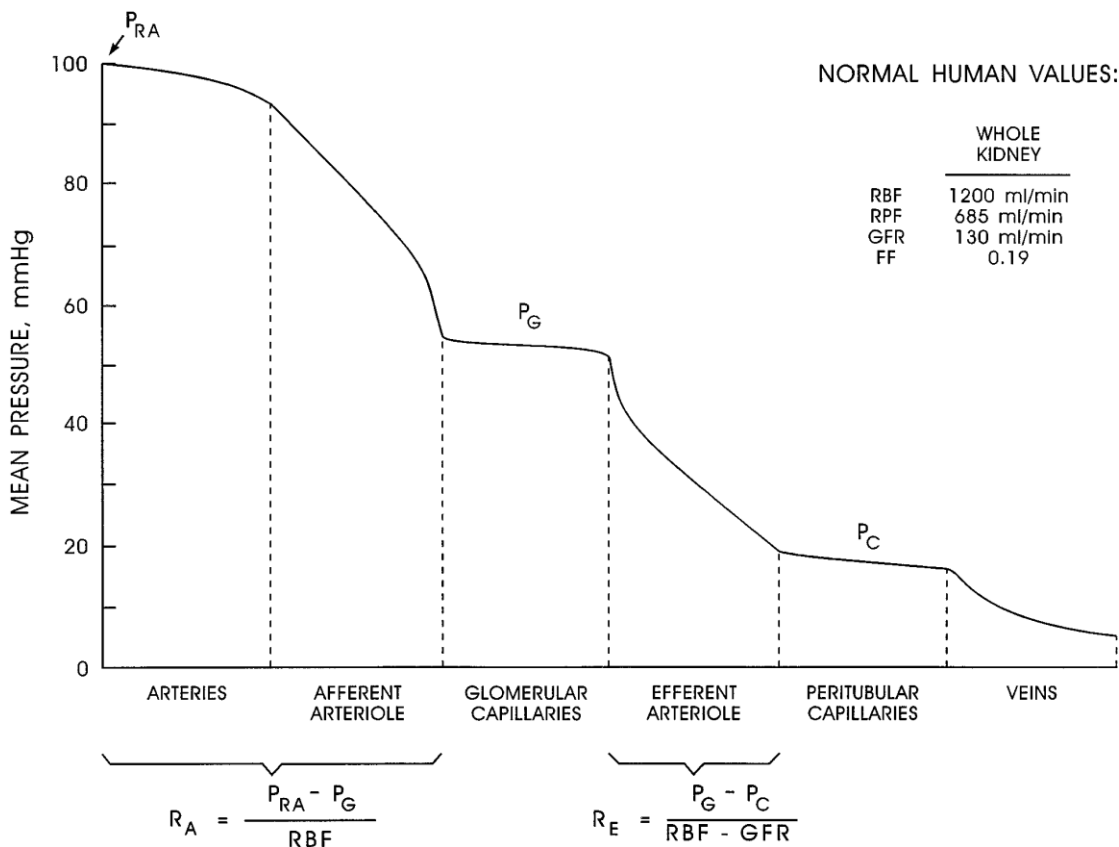
Η Εικόνα 5.1 δείχνει την ομοιόσταση ανάμεσα στο νερό και το Na, η οποία συνδέει το μακροπρόθεσμο έλεγχο του όγκου του αίματος, της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης με την ισορροπία του Na και τον έλεγχο του εξωκυττάριου όγκου υγρών.



**Εικόνα 5.1.** Η ομοιόσταση ανάμεσα στο νερό και το Na. Αλληλεπίδραση μεταξύ πρόσληψης Na και νερού, εξωκυττάριου όγκου υγρών, καρδιαγγειακής λειτουργίας και νεφρικής λειτουργίας.

## 5.2 Η νεφραγγειακή μονάδα

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να κατανοηθούν τα χαρακτηριστικά της νεφραγγειακής μονάδας με λεπτομέρειες και να υπογραμμιστεί η μοναδική φύση του διπλού μικροαγγειακού δικτύου που βρίσκεται στη σειρά, δηλαδή, το σπειραματικό και το μετα-σπειραματικό δίκτυο, καθώς επίσης και οι σημαντικές διαφορές μεταξύ του φλοιώδους περισωληνιαρικού αγγειακού δικτύου και του μυελώδους αγγειακού δικτύου [119]. Ένα διάγραμμα όπως αυτό της Εικόνας 5.2 περιγράφει το προφίλ της υδροστατικής πίεσης κατά μήκος του νεφραγγειακού δικτύου. Το διάγραμμα βοηθά στην κατανόηση του ρόλου της προ-σπειραματικής αντίστασης, η οποία εντοπίζεται κυρίως στα προσαγωγά αρτηρίδια, και της μετα-σπειραματικής αντίστασης, η οποία επιβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα απαγωγά αρτηρίδια. Η εντόπιση του σπειραματικού τριχοειδούς μεταξύ των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριδίων επιτρέπει την διατήρηση μιας υψηλής σπειραματικής πίεσης η οποία μπορεί να ρυθμίζεται με μεγάλη ακρίβεια. Το διάγραμμα εξηγεί ότι η υψηλή σπειραματική πίεση είναι ο κύριος υπεύθυνος για το σχηματισμό του διηθήματος και ότι η χαμηλή υδροστατική πίεση στο εσωτερικό των περισωληνιαρικών τριχοειδών επιτρέπει στην αυξημένη κολλοειδοσμοτική πίεση του πλάσματος να υπερισχύει και ως εκ τούτου να είναι υπεύθυνη για την επιστροφή της σωληνιαρικής επαναρρόφησης στην κυκλοφορία.



**Εικόνα 5.2.** Το προφίλ της υδροστατικής πίεσης κατά μήκος του νεφραγγειακού δικτύου. Εξισώσεις για τον υπολογισμό των προ-σπειραματικών (προσαγωγών) και απαγωγών αντιστάσεων και οι φυσιολογικές τιμές για τους ανθρώπους παρέχονται.  $R_A$  και  $R_E$ , αντιστάσεις προσαγωγών και απαγωγών αρτηριδίων, RBF: νεφρική ροή αίματος, RPF: νεφρική ροή πλάσματος,  $P_{RA}$ : πίεση νεφρικής αρτηρίας,  $P_G$ : σπειραματική πίεση,  $P_C$ : πίεση στα περισωληναριακά τριχοειδή, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, FF: κλάσμα διήθησης.

Η πίεση στη νεφρική αρτηρία είναι περίπου ίση με την συστηματική αρτηριακή πίεση, ενώ η μέση πίεση στην νεφρική φλέβα είναι περίπου 3 έως 4 mmHg κάτω από τις περισσότερες συνθήκες. Όπως και σε άλλα αγγειακά δίκτυα, η συνολική αγγειακή αντίσταση στους νεφρούς καθορίζεται από το άθροισμα των αντιστάσεων στα επιμέρους αγγειακά τμήματα, συμπεριλαμβανομένων των αρτηριών, των αρτηριολιών, των τριχοειδών αγγείων και τις φλέβες.

Η πίεση στα σπειραματικά τριχοειδή έχει μετρηθεί άμεσα σε αρουραίους και έχει βρεθεί να είναι σημαντικά χαμηλότερη από την προβλεπόμενη βάσει των έμμεσων μετρήσεων. Όταν η μέση συστηματική αρτηριακή πίεση είναι 100 mmHg, η πίεση στο σπείραμα είναι περίπου 45 mmHg. Η πτώση της πίεσης κατά μήκος του αγγειώδους σπειράματος είναι μόνο 1-3 mmHg, αλλά υπάρχει μια περαιτέρω μείωση στο απαγωγό αρτηρίδιο, έτσι ώστε η πίεση στα περισωληναριακά

τριχοειδή να είναι περίπου 8 mmHg. Η πίεση στη νεφρική φλέβα είναι περίπου 4 mmHg. Η διαφορά των πιέσεων είναι παρόμοια στους σκίουρους, στις μαϊμούδες και πιθανώς στους ανθρώπους, με μια πειραματική τριχοειδή πίεση η οποία είναι περίπου 40% της συστηματικής αρτηριακής πίεσης [120].

### **5.3 Παθοφυσιολογία της αιμοδυναμικής του νεφρού**

Οι φυσιολογικές τιμές της νεφρικής ροής αίματος (Renal Blood Flow, RBF) είναι περίπου 400ml/100g βάρους νεφρού. Η ολική RBF και των δύο νεφρών φυσιολογικά είναι περίπου 1200ml/min η οποία αντιπροσωπεύει το 20% της καρδιακής παροχής. Ο νεφρός διατηρεί μια σχετικά σταθερή ροή αίματος σε ένα ευρύ φάσμα αρτηριακής πίεσης.

Αυτή η νεφρική αυτορρύθμιση επιτυγχάνεται μέσω τουλάχιστον 3 αναγνωρισμένων μηχανισμών: ο μυογενής μηχανισμός, ο παλίνδρομος ενδονεφρικός σωληναριοσπειραματικός μηχανισμός (Tubuloglomerular Feedback, TGF) και ένας τρίτος μηχανισμός ο οποίος δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα. Η απόκριση του μυογενή μηχανισμού είναι πλήρης εντός 5-8 δευτερολέπτων από μία αλλαγή στην πίεση της νεφρικής αιμάτωσης. Αυτό συνεπάγεται κλιμακωτές αλλαγές στον τόνο των προσαγωγών αρτηριδίων κατ' αναλογία με τις αλλαγές στην πίεση. Κεντρικό ρόλο στον TGF μηχανισμό παίζει η πυκνή κηλίδα της παρασπειραματικής συσκευής, ενώ ο ίδιος μηχανισμός συμβάλει και στη ρύθμιση της πειραματικής διηθήσεως. Ο τρίτος μηχανισμός είναι ακόμη ασαφής.

Το ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης προωθεί την αγγειοσύσπαση των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριδίων μέσω της δράσης της αγγειοτενσίνης II. Αυτό οδηγεί στη μείωση της RBF και στην αύξηση του κλάσματος διήθησης.

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των αγγείων σε όλο το μήκος της νεφρικής αγγείωσης μέσω ενεργοποίησης των  $\alpha_1$  αδρενεργικών υποδοχέων μειώνοντας την RBF ιδιαίτερα στη φλοιώδη μοίρα [121]. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μειώνει την RBF όχι μόνο μέσω της άμεσης δράσης στα λεία μυϊκά κύτταρα αλλά επίσης και με την απελευθέρωση ρενίνης από τα κοκκώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής [121]. Η RBF αυξάνει μετά από νεφρική απονεύρωση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως φαίνεται από πειραματικές μελέτες [122].

### **5.4 Η επίδραση της υπέρτασης και άλλων παραγόντων κινδύνου στην αιμοδυναμική του νεφρού**

Συμβατικοί παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία έχουν εμπλακεί στην παθογένεια της χρόνιας

καρδιακής και νεφρικής νόσου. Οι παράγοντες αυτοί ασκούν αρνητικές επιδράσεις μέσω μεταβολών στη μακρο- και μικρο-κυκλοφορία αυτών των οργάνων στόχων. Αν και οι επιδράσεις των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στη στεφανιαία κυκλοφορία είναι γνωστές, τα δεδομένα για την επίδραση των εδραιωμένων αυτών παραγόντων στην αιμοδυναμική του νεφρού σπανίζουν.

Σύμφωνα με μελέτες, η νεφρική ροή αίματος μπορεί να είναι μειωμένη [123], φυσιολογική [124] ή αυξημένη [125] σε ασθενείς με οριακή ΑΥ σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα. Μεγαλύτερη ομοφωνία υπάρχει ανάμεσα σε μελέτες που συνέκριναν ασθενείς με εγκατεστημένη ΑΥ με φυσιολογικούς μάρτυρες οι οποίες έδειξαν ότι η RBF ήταν μειωμένη στην ομάδα των υπερτασικών [126]. Ωστόσο, σημαντικοί παράγοντες στην RBF είναι η ηλικία και το στάδιο της ΑΥ. Παρομοίως, στις περισσότερες μελέτες ο νεφρικός δείκτης αντίστασης (Renal Resistive Index, RRI) εμφανίζεται αυξημένος στους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ [127]. Επιπλέον, ο RRI αποτελεί έναν προγνωστικό δείκτη μελλοντικής νεφρικής δυσλειτουργίας στην ιδιοπαθή ΑΥ [128] ενώ συσχετίζεται και με το στάδιο της ΑΥ [127].

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η RBF είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΣΔ [129,130], συνοδευόμενη από μια αύξηση του ρυθμού πειραματικής διήθησης [129,130], του κλάσματος διήθησης (Filtration Fraction, FF) [130] και του μεγέθους των νεφρών [129]. Παρ' όλα αυτά, μελέτες που περιελάμβαναν πληθυσμούς με μακρά διάρκεια της νόσου [131], η RBF βρέθηκε να μειώνεται στους διαβητικούς ενώ το FF αυξήθηκε [131]. Όσον αφορά τον RRI, αντίστοιχες μελέτες έχουν δείξει αύξηση του RRI σε ασθενείς με ΣΔ [132].

Οι πλειοψηφία των μελετών έχουν δείξει ότι η RBF εμφανίζεται αυξημένη στην παχυσαρκία, με έναν παρόμοιο τρόπο όπως στο ΣΔ [125]. Η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία και η παχυσαρκία είναι σημαντικές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ). Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη ότι το ΜΣ σχετίζεται με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία [133]. Ο κίνδυνος της νεφρικής δυσλειτουργίας αυξάνει με τον αριθμό των παραγόντων του ΜΣ [134]. Στο γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ΜΣ έχουν χαμηλότερο GFR από εκείνους χωρίς ΜΣ και το επίπεδο της μείωσης είναι ανάλογο με τον αριθμό των παραγόντων του ΜΣ [135]. Το ΜΣ σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [136], εκφράζοντας έτσι έναν πιθανό μηχανισμό για τη νεφρική δυσλειτουργία.

Η υπερχοληστερολαιμία έχει συσχετισθεί με νεφρική δυσλειτουργία και η μείωση της ολικής χοληστερόλης ορού με αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος. Οι στατίνες έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν «νεφροπροστατευτικές» ιδιότητες. Εν συντομία, η θεραπεία με στατίνη αύξησε το GFR, συμβάλλοντας στη μείωση του κινδύνου για αγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ΜΣ [137]. Επιπλέον, σε ασθενείς με ΣΔ, η χρήση στατινών μπορεί να καθυστερήσει τη μείωση του GFR (εάν δεν τον βελτιώνει), τονίζοντας έτσι τη

σημασία της παρουσίας μιας στατίνης νωρίς στην πορεία της νόσου [138]. Μια μελέτη σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο απέδειξε ότι η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με στατίνη μείωσε τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού και της cystatin-C του ορού καθώς επίσης αύξησε την κάθαρση της κρεατινίνης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην RBF [139]. Η Εξετιμίμπη επίσης έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει τη λειτουργία του νεφρού [140].

Το κάπνισμα μπορεί να βλάψει το αγγειακό σύστημα (συμπεριλαμβανομένης της μικροκυκλοφορίας) τόσο λειτουργικά όσο και μορφολογικά. Οι καπνιστές στο γενικό πληθυσμό εμφανίζουν υψηλότερες τιμές GFR απ' ό,τι οι μη καπνιστές, ενώ επίσης ο αριθμός των τσιγάρων συσχετίζεται με τον GFR [141]. Ομοίως, ο GFR ήταν αυξημένος σε καπνιστές ασθενείς με ΣΔ σε σύγκριση με πρώην καπνιστές [142]. Επιπλέον, σε έναν υγιή πληθυσμό 11.247 ενηλίκων, το κάπνισμα συνδέθηκε με νεφρική δυσλειτουργία μόνο στους άνδρες [143]. Σε άλλη μελέτη [144], ο ρυθμός απέκκρισης αλβουμίνης από τα ούρα βρέθηκε αυξημένος σε υπερτασικούς καπνιστές σε σύγκριση με μη καπνιστές, ενώ η νεφρική ροή πλάσματος, ο GFR και το FF ήταν παρόμοια. Το κάπνισμα επίσης μειώνει παροδικά τον RRI στα υγιή άτομα [145]. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένου της μεσογειακής διατροφής, της άσκησης και της διακοπής του καπνίσματος, θεωρείται ότι βελτιώνουν τον RRI [146].

### **5.5 Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και αιμοδυναμική του νεφρού: Παθοφυσιολογία**

Η μείωση της RBF σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΑΥ φαίνεται να σχετίζεται με αγγειοσύσπαση των αρτηριδίων και με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που συνεπάγεται μια προοδευτική αύξηση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης. Η αύξηση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση με την πρόοδο της ΑΥ προτείνει μια αύξηση της πίεσης στα τριχοειδή του σπειράματος που συμβάλει στην διήθηση της λευκωματίνης και άλλων μεγαλομοριακών ουσιών από το τοίχωμα του σπειράματος και σε σπειραματοσκλήρυνση. Αυτό οδηγεί τελικά σε μείωση της RBF και του GFR στα μεταγενέστερα στάδια της ΑΥ.

Η αύξηση της RBF και του GFR στα πρώτα στάδια του ΣΔ, συνοδεύεται από μία κατάσταση αυξημένης αγγειοσύσπασης και ακολουθεί αύξηση της υδροστατικής πίεσης του σπειράματος. Από την άλλη πλευρά, στα επόμενα στάδια του ΣΔ στα οποία συμβαίνουν δομικές αλλαγές διαβητικής νεφροπάθειας, η RBF αρχίζει να μειώνεται. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η αγγείωση στο ΣΔ εμφανίζει αυξημένη ευαισθησία στις αγγειοσυσπαστικές ουσίες πιθανόν λόγω μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO εξαιτίας αυξημένου οξειδωτικού στρες.

Η παχυσαρκία έχει προταθεί ότι οδηγεί σε αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου, οδηγώντας σε υψηλότερες πιέσεις εντός του σπειράματος. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού



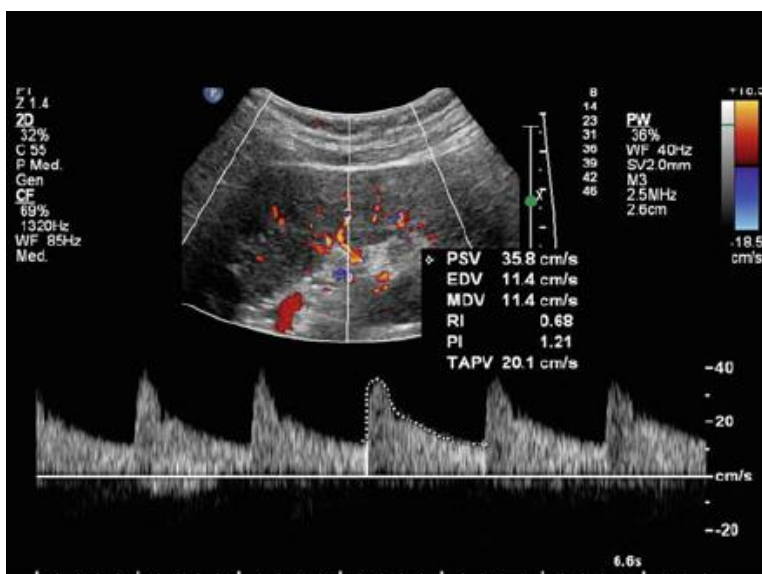
νευρικού συστήματος του νεφρού και η αυξημένη λεπτίνη έχουν προταθεί ως μεσολαβητές στις αλλαγές στην αιμοδυναμική του νεφρού στην παχυσαρκία. Επιπλέον, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και κατ' επέκταση το ΜΣ συνδέονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αντιπροσωπεύοντας έναν άλλο πιθανό μηχανισμό για τη νεφρική δυσλειτουργία.

Η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα επηρεάζουν την αγγείωση κυρίως μέσω αγγειοσύσπασης, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αυξημένου οξειδωτικού στρες.

## 5.6 Ο νεφρικός δείκτης αντίστασης

Το νεφρικό υπερηχογράφημα Doppler άρχισε να χρησιμοποιείται τη δεκαετία του 1980 για τον έλεγχο της νεφραγγειακής νόσου και την ανίχνευση στένωσης της νεφρικής αρτηρίας [147]. Μελετήθηκε επίσης ως ένα πιθανό εργαλείο για να βελτιωθεί η εκτίμηση της απόφραξης του ουροποιητικού και της δυσλειτουργίας των νεφρικών μοσχευμάτων [148]. Ο νεφρικός δείκτης αντίστασης (Renal Resistive Index, RRI) λαμβάνεται από την κυματομορφή της Doppler ανάλυσης στις νεφρικές αρτηρίες και είναι ο πιο δημοφιλής δείκτης που περιγράφεται σ' αυτές τις παθολογίες [149]. Πρόκειται για μια μη επεμβατική και επαναλήψιμη μέτρηση για την διερεύνηση της αιμοδυναμικής του νεφρού [150], που υπολογίζεται από τη μέγιστη συστολική (PSV) και την τελο-διαστολική ταχύτητα (EDV) χρησιμοποιώντας την ακόλουθη εξίσωση (Εικόνα 5.3):

$$RRI = (PSV - EDV) / PSV$$



**Εικόνα 5.3.** Ο RRI μετράται από το Doppler υπερηχογράφημα σε μία ενδονεφρική αρτηρία, ως η διαφορά μεταξύ της μέγιστης συστολικής (PSV) και της ελάχιστης τελο-διαστολικής ταχύτητας ροής (EDV) διαιρούμενη με τη PSV.

Ο RRI βασίζεται σε αλλαγές που συμβαίνουν στην ταχύτητα ροής λόγω της παλμικής αρτηριακής αιμάτωσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αρτηριακής αντίστασης του νεφρού. Για παράδειγμα, αγγειοκινητικά ερεθίσματα όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού ή η φόρτιση όγκου μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον RRI οι οποίες έμμεσα αντανακλούν σε αλλαγές στην αγγειακή αντίσταση του νεφρού [151]. Φάρμακα που επηρεάζουν τις αγγειοκινητικές ιδιότητες των αρτηριδίων, όπως η νιτρογλυκερίνη ή η καπτοπρίλη, έχουν επίσης αναφερθεί ότι αλλάζουν τον RRI [152,153]. Ωστόσο, η διατήρηση της αγγειακής ενδοτικότητας φαίνεται να είναι αναγκαία στην αγγειακή αντίσταση για να επηρεάσει τον RRI [154]. Ως εκ τούτου, με την αύξηση της αντίστασης, η διαστολική ταχύτητα μειώνεται σε σχέση με την συστολική τιμή και ο RRI αυξάνεται. Σε αντίθεση, στη παρουσία σημαντικής στένωσης (>70%) στη κύρια νεφρική αρτηρία, η διαστολική ροή αίματος επηρεάζεται λιγότερο, αλλά μια πιο αργή συστολή παρατηρείται με αποτέλεσμα τη μείωση του RRI [155].

Παρά την ευρεία χρήση του RRI, οι τιμές αναφοράς και οι συστηματικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές των μετρήσεων δεν είναι ακόμα σαφώς γνωστοί. Οι περισσότερες μελέτες περιγράφουν αύξηση του RRI με την ηλικία και προτείνουν την τιμή >0.7 ως παθολογική χωρίς να προσδιορίζουν τις φυσιολογικές τιμές ανάλογα με την ηλικία.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών, έχει εμφανιστεί ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον στη μελέτη της αιμοδυναμικής του νεφρού σε ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε ασθενείς με υπέρταση, αυξημένες τιμές του RRI έχουν συσχετιστεί με βλάβες οργάνων στόχων [156-159], αλβουμινουρία, αορτική σκληρία [160] καθώς επίσης και με δυσμενή καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα [161]. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ο RRI προβλέπει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, την αλβουμινουρία και την αρτηριακή σκληρία [162-164]. Ο RRI έχει επίσης συσχετιστεί με νεφρική βλάβη σε βιοψία [165,166] και με μακροχρόνια εξέλιξη της νεφροπάθειας σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [167].

### **5.7 Παράγοντες που επηρεάζουν το νεφρικό δείκτη αντίστασης**

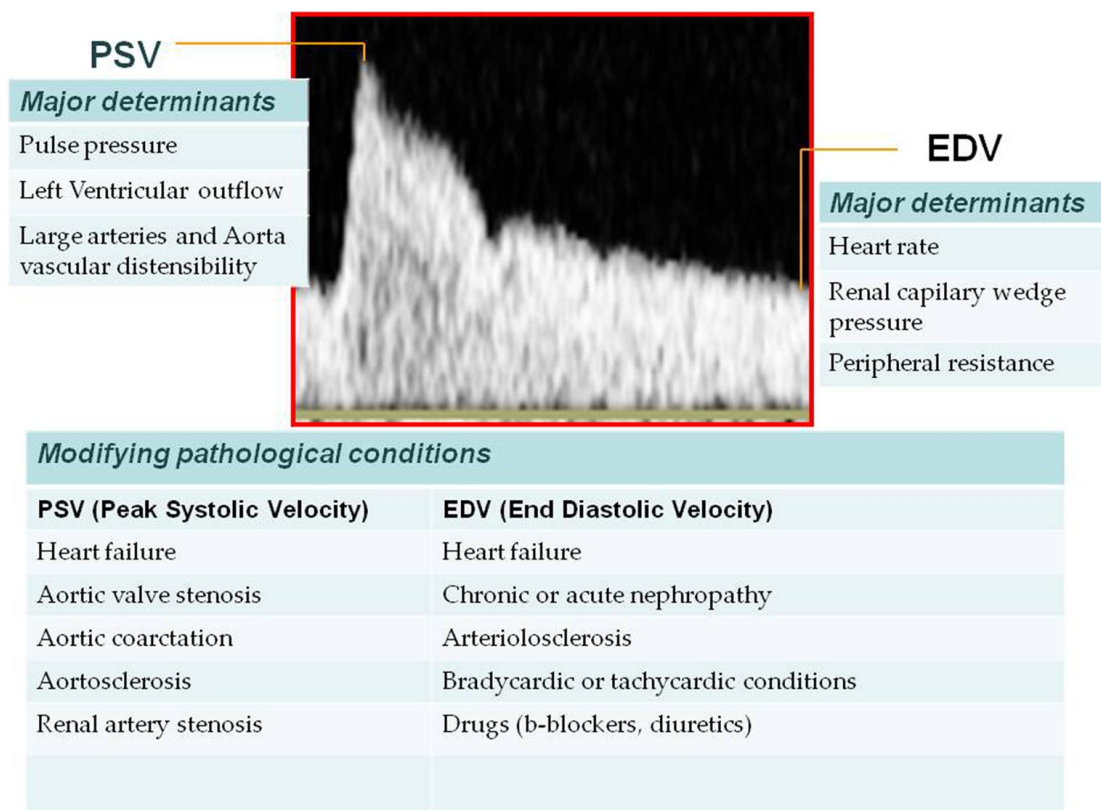
Ο RRI έχει θεωρηθεί ένα καλό εργαλείο για τη μελέτη της νεφρικής μικροκυκλοφορίας σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, αλλά στην πραγματικότητα ο RRI είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων και συχνά όχι πλήρως κατανοητών αλληλοεπιδράσεων μεταξύ τοπικών αρτηριακών χαρακτηριστικών και συστηματικών αιμοδυναμικών παραγόντων [168].

Ο RRI περιλαμβάνει τον όρο «αντίστασης» ο οποίος πολλές φορές χρησιμοποιείται ως συνώνυμο του όρου «αγγειακή αντίσταση». Η εσφαλμένη αυτή απλούστευση περιορίζει τον αριθμό των παραγόντων που είναι ικανοί να τροποποιήσουν τη μέτρηση αυτή σε μόνο έναν, ο οποίος πιθανόν να είναι ο λιγότερο σημαντικός και μερικές φορές πιο συγχυτικός [169,170].

Το γεγονός αυτό υποστηρίζεται από στοιχεία που προκύπτουν από *in vitro* και *in vivo* μελέτες στις οποίες η συσχέτιση μεταξύ αγγειακής αντίστασης και RRI φάνηκε να υφίσταται μόνο σε αυξημένη αγγειακή αντίσταση, ενώ η αγγειακή διατασιμότητα και η παλμική ροή δρουν ως ουσιώδεις καθοριστικοί παράγοντες στη μέτρηση του RRI [171,172].

Μεταφράζοντας αυτή την ιδέα στη μαθηματική ανάλυση, ο O'Neill απέδειξε ότι ο RRI είναι στην πραγματικότητα μια μέτρηση της παλμικότητας με τη πίεση παλμού να αποτελεί την πιο σημαντική παράμετρο στο προσδιορισμό του RRI [170].

Κατά συνέπεια, όλοι οι αιμοδυναμικοί παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την κατανόηση της κλινικής σημασίας του RRI και της αλληλεπίδρασης των συστηματικών και νεφρικών παραμέτρων στην ανάλυση του RRI. Μεταξύ αυτών, η πίεση παλμού, η καρδιακή λειτουργία, η αγγειακή ενδοτικότητα και η νεφρική πίεση ενσφίνωσης χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής (Εικόνα 5.4).



**Εικόνα 5.4.** Παράγοντες που επηρεάζουν τη μέγιστη συστολική και τη τελο-διαστολική ταχύτητα στις αρτηρίες του νεφρικού παρεγχύματος.

Η πίεση παλμού σχετίζεται κατά κύριο λόγο με εξωνεφρικούς παράγοντες όπως η καρδιακή λειτουργία και η συστηματική αρτηριακή ενδοτικότητα.

Στην πραγματικότητα, η ενδοτικότητα της αορτής και των μεγάλων αρτηριών καθορίζει το βαθμό της παλμικότητας της πίεσης μέσω της διεύρυνσης των τοιχωμάτων των αγγείων κατά τη φάση της συστολής και μέσω της χάλασης κατά τη φάση της διαστολής.

Σε καταστάσεις μείωσης της συστηματικής αγγειακής ενδοτικότητας, όπως σε αυξημένη αρτηριακή σκληρία, μαζί με μεταβολές της πίεσης παλμού, έχουν σαν αποτέλεσμα τη σημαντική επίδραση στον RRI, αποδεικνύοντας μια σημαντική σύνδεση μεταξύ της μικρο- και της μακρο-κυκλοφορίας [173].

Μια περαιτέρω επιβεβαίωση του φαινομένου αυτού είναι η στενή σχέση μεταξύ του RRI και της αορτικής σκληρίας καθώς επίσης μεταξύ του RRI και της αρτηριοσκλήρωσης [160,165].

Η νεφρική πίεση ενσφήνωσης είναι ένας άλλος παράγοντας που συμβάλει στον καθορισμό του RRI και προκύπτει από τη διάμεση και τη φλεβική πίεση του νεφρού.

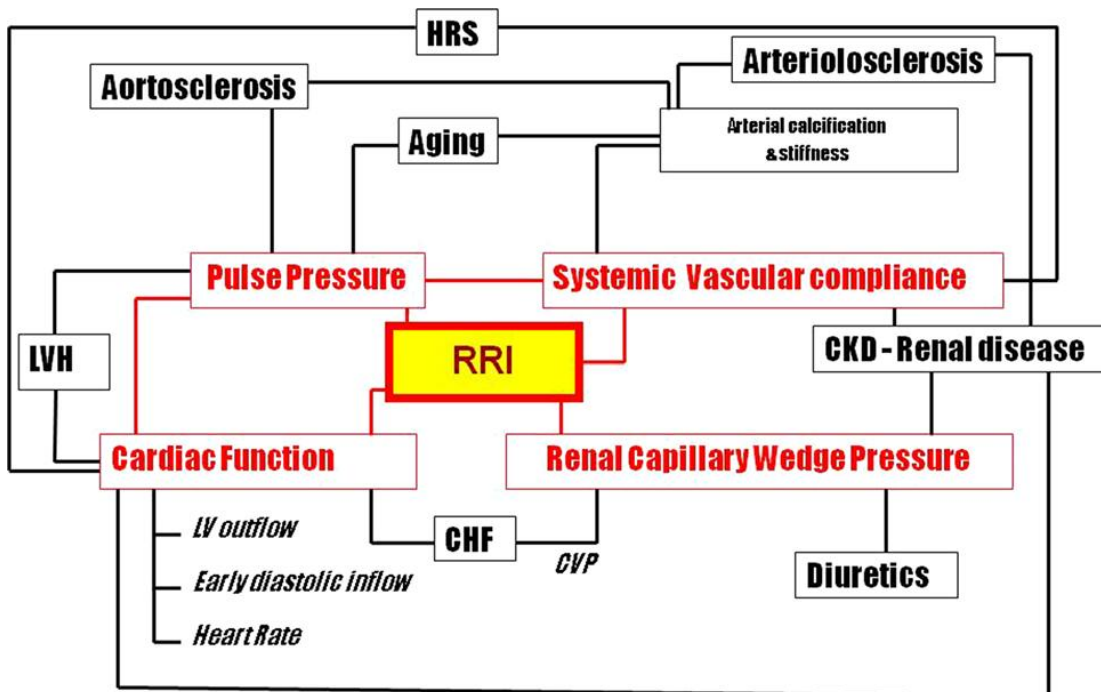
Από πειραματικά μοντέλα, γνωρίζουμε ότι η χρήση διουρητικών με την επακόλουθη μείωση της νεφρικής φλεβικής πίεσης επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον RRI ενώ άλλοι τοπικοί νεφρικοί παράγοντες μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τη νεφρική πίεση ενσφήνωσης. Τέτοια παραδείγματα είναι: η φλεγμονή του νεφρικού παρεγχύματος, η απόφραξη του ουροποιητικού, η παρουσία παρακείμενης μάζας, η φλεβική θρόμβωση, η παρουσία νεφρικού μοσχεύματος, αλλά και η απλή άσκηση σημαντικής πίεσης με το μετατροπέα κατά τη μέτρηση του RRI [174,175].

Οι διακυμάνσεις της νεφρικής πίεσης ενσφήνωσης μπορεί επίσης να αποτελεί συνέπεια μεταβολών της συστηματικής αιμοδυναμικής. Για παράδειγμα, στην καρδιακή ανεπάρκεια η μειωμένη καρδιακή παροχή οδηγεί σε συστηματική φλεβική συμφόρηση με επακόλουθη αύξηση της νεφρικής φλεβικής πίεσης. Έτσι, μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο αυξημένος RRI πιθανώς εκφράζει αυξημένη νεφρική πίεση ενσφήνωσης [176].

Εκτός από το ρόλο στη νεφρική πίεση ενσφήνωσης, η ίδια η καρδιακή λειτουργία με τις συνιστώσες της, καρδιακή συχνότητα και καρδιακή παροχή, αποτελεί ένα σημαντικό καθοριστικό παράγοντα του RRI. Όσο μεγαλύτερη η διαστολική διάρκεια του καρδιακού κύκλου, όπως στην περίπτωση της βραδυκαρδίας, τόσο υψηλότερη είναι η τιμή του RRI. Φαίνεται να υπάρχει μια σαφής και αντίστροφη σχέση μεταξύ της καρδιακής συχνότητας και του RRI.

Όταν η καρδιακή παροχή μειώνεται, όπως στην περίπτωση της σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας, ο RRI μεταβάλλεται σημαντικά. Σε γενικές γραμμές, η εξήγηση του ευρήματος αυτού αποδίδεται στη μείωση της πίεσης παλμού περιφερικότερα μιας στένωσης (όπως παρόμοια συμβαίνει στην περίπτωση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας) [177]. Πρόσφατα στοιχεία από την συστηματική αιμοδυναμική υπογραμμίζουν τον ανεξάρτητο ρόλο της πίεσης παλμού στον RRI

[178,179]. Στην Εικόνα 5.5 φαίνονται οι κύριοι αιμοδυναμικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον RRI.



Εικόνα 5.5. Κύριοι αιμοδυναμικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον RRI.

RRI: Renal Resistive Index, LV: left ventricle, LVH: left ventricular hypertrophy, CHF: chronic heart failure, CVP: central venous pressure, CKD: chronic kidney disease, HRS: hepato-renal syndrome.

### 5.8 Νεφρικός δείκτης αντίστασης και υπέρταση

Η υπέρταση, ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως, εμφανίζει μια εδραιωμένη αμφίδρομη σχέση αιτίας και αποτελέσματος με το νεφρό βασιζόμενη σε παθοφυσιολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα. Από μια σειρά κλινικών και εργαστηριακών δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη μελέτη της αιμοδυναμικής του νεφρού με τη βοήθεια του RRI σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβανομένου και της υπέρτασης. Ο RRI υπολογίζεται από τις ενδονεφρικές κυματομορφές Doppler και φαίνεται να είναι ένα προϊόν πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ νεφρικής και συστηματικής αγγειακής αιμοδυναμικής. Αν και ο RRI έχει χρησιμοποιηθεί για διαγνωστική και προγνωστική αξιολόγηση των νεφραγγειακών παθήσεων και της χρόνιας νεφρικής νόσου συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης [148,180] και αποτελεί έναν δείκτη νεφρικής και

εξωνεφρικής βλάβης οργάνων [159], ένας αριθμός μελετών δείχνουν ότι αυτός ο δείκτης αντικατοπτρίζει στην πραγματικότητα τη συστηματική αιμοδυναμική και εξαρτάται από την αορτική πίεση παλμού [160,181]. Μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι αυξημένες τιμές του RRI σχετίζονται με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου [182], βλάβες οργάνων στόχων [159], καθώς και ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα [161].

Η πλειοψηφία των μελετών αναφέρουν μία σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση του RRI με την ηλικία, την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, την πίεση παλμού και την αρτηριακή πίεση [183, 132,160]. Λόγω του ορισμού, η αύξηση του RRI εξαρτάται από την αύξηση της συστολικής ΑΠ και/ή από την μείωση της διαστολικής ΑΠ, δηλαδή από την αύξηση της πίεσης παλμού, που ισοδυναμεί με την αρτηριακή σκληρία. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια σημαντική εξάρτηση του RRI με την ηλικία και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), και συνεπώς έμμεσα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι Kawai και συν [184] εφαρμόζοντας 24ωρη καταγραφή της ΑΠ σε 88 ασθενείς με υπέρταση έδειξαν σημαντικά υψηλότερες τιμές του RRI στους ασθενείς με υψηλότερο πρωινό κύμα της ΑΠ (>32.5 mmHg), αλλά το επίπεδο της νυκτερινής πτώσης της συστολικής ΑΠ δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τις τιμές του RRI. Σε μια διαφορετική μελέτη των Kawai και συν [185], σε μια ομάδα 143 ασθενών με υπέρταση, η υψηλή μεταβλητότητα των μετρήσεων της ΑΠ σε επισκέψεις εξωτερικού ιατρείου συσχετίστηκε σημαντικά και ανεξάρτητα με υψηλότερες τιμές του RRI και ο RRI αποδείχθηκε ένας ευαίσθητος δείκτης της μεταβλητότητας της ΑΠ. Επιπλέον, σε μελέτη 120 υπερτασικών ασθενών, οι συγγραφείς έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ημερήσιας μεταβλητότητας της συστολικής ΑΠ, του AASI (Ambulatory Arterial Stiffness Index) και του RRI [186]. Εξετάζοντας 133 ασθενείς με υπέρταση, οι Hashimoto και συν [160] διαπίστωσαν μια σημαντική συσχέτιση του RRI με την PWV, την αορτική πίεση παλμού και το λόγο αλβουμίνη/κρεατινίνη. Κάθε αύξηση του RRI κατά 0.1 προκαλούσε μια 5,4-πλάσια αύξηση στον προσαρμοσμένο κίνδυνο για αλβουμινουρία. Η ανεξάρτητη σχέση μεταξύ του RRI και των δεικτών αγγειακής βλάβης φάνηκε στις μελέτες των Florczak και συν [132]. Οι συγγραφείς σε μια ομάδα 223 ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση που δεν ελάμβαναν θεραπεία και μια ομάδα 95 υγιών ατόμων διαπίστωσαν μια σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση του AASI και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT) με τον RRI. Σε μια μελέτη που βασίστηκε σε 84 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, οι Raff και συν [158] έδειξαν ότι η ομάδα των ασθενών με RRI >0.7 χαρακτηριζόταν από σημαντικά υψηλότερη PWV, IMT και ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικό RRI. Η σχέση του RRI με τους δείκτες βλαβών οργάνων-στόχων στην υπέρταση είναι ορατή παρά την εμφάνιση ήπιας έως μέτριας νεφρικής ανεπάρκειας. Σε μια ομάδα 279 ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση, οι Derchi και συν [187] διαπίστωσαν μια ήπια μείωση στη νεφρική λειτουργία ( $90 > eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ )

σε 96 ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα σημεία βλάβης των οργάνων στόχων, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης μάζας της αριστερής κοιλίας, του IMT, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της πίεσης παλμού και υψηλότερο RRI σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Παρά τη νεφρική νόσο, ο RRI ήταν ακόμη σημαντικά εξαρτημένος από την ηλικία και την πίεση παλμού. Εξετάζοντας 426 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση υπό αγωγή, οι Doi και συν [161] διαπίστωσαν ότι η ομάδα με υψηλό RRI (για τους άνδρες  $\geq 0.73$  και για τις γυναίκες  $\geq 0.72$ ) και  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  εμφάνιζε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου (καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαχωρισμός αορτής, θάνατος και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια) σε σύγκριση με την ομάδα με χαμηλό RRI (για τους άνδρες  $< 0.62$  και για τις γυναίκες  $< 0.67$ ) και  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης 3 χρόνων. Παρόλα αυτά, ο υψηλός επιπολασμός του ΣΔ (28,9%) και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας περιορίζει τα αποτελέσματα για την ιδιοπαθή υπέρταση. Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα από τους Doi και συν [159], σε μια ομάδα 288 ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση, υψηλότερες τιμές του RRI βρέθηκαν στους ασθενείς με προκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων (πάχυνση τοιχώματος καρωτίδας, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, αλβουμινουρία). Ο αριθμός των προσβεβλημένων οργάνων αυξήθηκε από το χαμηλότερο προς το υψηλότερο τριτημόριο του RRI. Ωστόσο, σε μια από τις μελέτες με αυστηρό έλεγχο της ΑΠ σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση συνδέθηκε με βελτίωση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης εκτιμώμενη με το RRI, γεγονός που υποδηλώνει υποστροφή της αγγειακής βλάβης [188]. Αυτές οι μελέτες δείχνουν σημαντική εξάρτηση του RRI από τους δείκτες καρδιαγγειακής βλάβης στην υπέρταση. Όπως αποδεικνύεται, οι δυνατότητες χρήσης του RRI στη διάγνωση της καρδιαγγειακής βλάβης είναι ακόμη μεγαλύτερες. Η ανάλυση που δημοσιεύθηκε από τους Ennezat και συν [189], με βάση μια ομάδα ασθενών με υπέρταση και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, σημαντικά υψηλότερες τιμές RRI βρέθηκαν στους ασθενείς με κλινικούς και υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας ακόμη και μετά από προσαρμογή για τη νεφρική λειτουργία, την ΑΠ και την αντιυπερτασική αγωγή. Υψηλές τιμές του RRI συσχετίστηκαν σημαντικά με καρδιακή ανεπάρκεια και ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης κακής έκβασης σε αυτούς τους ασθενείς. Με βάση την παρατήρησή τους, οι συγγραφείς παρουσίασαν μια σημαντική εξάρτηση του RRI από την αγγειακή βλάβη που προκαλείται από την καρδιακή ανεπάρκεια και μια σημαντική προγνωστική αξία του δείκτη αυτού. Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν αποτέλεσε έκπληξη, επειδή στο παρελθόν οι Tedesco και συν [157] μελετώντας 566 ασθενείς με υπέρταση και διατηρημένη νεφρική λειτουργία διαπίστωσαν ότι η ηλικία, η πίεση παλμού, ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας και το IMT ανεξάρτητα και σημαντικά τροποποιούν την τιμή του RRI. Σε αυτή τη μελέτη, ο RRI δεν

συσχετίστηκε με τη νεφρική λειτουργία. Όσον αφορά αυτές τις μελέτες, φαίνεται ότι ο RRI είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο παρακολούθησης της βλάβης των οργάνων-στόχων κατά τη διάρκεια της υπέρτασης, παρά την εμφάνιση ήπιας έως μέτριας χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου, υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, ο RRI θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας δείκτης νεφρικής αγγειακής βλάβης.

### **5.9 Τα όρια τιμών του νεφρικού δείκτη αντίστασης στην κλινική πράξη**

Η γήρανση συνδέεται με μια προοδευτική μείωση του νεφρικού μικροαγγειακού δικτύου και με μια αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα των νεφρικών αρτηριδίων. Και οι δύο αυτές αλλαγές οδηγούν σε μια προοδευτική αύξηση του RRI [151] η οποία ενισχύεται με την ταυτόχρονη αύξηση της συστηματικής αρτηριακής σκληρίας που συμβαίνει με την ηλικία. Η απότομη αύξηση με την ηλικία στις τιμές του RRI φαίνεται να συμβαίνει ειδικά στο νεφρικό αγγειακό δίκτυο ενώ δεν παρατηρείται σε άλλα αγγειακά δίκτυα. Η υπερτροφική αναδιαμόρφωση που συμβαίνει με την ηλικία στο τοίχωμα των νεφρικών αγγείων ενισχύεται περαιτέρω με την υπέρταση και/ή τον διαβήτη [156,190]. Σε υγιείς ενήλικες οι περισσότεροι συγγραφείς χρησιμοποιούν την τιμή 0.7 ως το όριο πέρα από το οποίο ο RRI θεωρείται παθολογικός και δεν καθορίζουν τις φυσιολογικές τιμές ανάλογα με την ηλικία. Ωστόσο, σε υγιή άτομα άνω των 70 ετών, τιμές του RRI >0.7 μπορεί να μετρηθούν εν απουσία νεφρικής νόσου, ενώ σε άτομα μεγαλύτερα των 40 ετών θα μπορούσε να είναι ο πρώτος δείκτης νεφρικής βλάβης και να προηγείται της μείωσης του GFR και την εμφάνιση αλβουμινουρίας [151].

Σε μια πρόσφατη, μεγάλη, πολυκεντρική μελέτη, η ηλικία επιβεβαιώθηκε ως ένας καθοριστικός παράγοντας του RRI [191]. Οι Ponte και συν έδειξαν επίσης ότι η σχέση του RRI με την ηλικία δεν είναι γραμμική και ότι ο RRI αυξάνει απότομα μετά την ηλικία των 40 [191]. Στην ίδια πολυκεντρική μελέτη το γυναικείο φύλο συνδέθηκε με υψηλότερες τιμές του RRI και αυτό φαίνεται να οφείλεται σε διαφορές στις ορμόνες στα δύο φύλα.

Σε νεογνά και σε παιδιά κάτω των 4 ετών, τιμές του RRI >0.7 μπορεί να βρεθούν λόγω της ανατομικής δομής των νεφρών σε αυτή την περίοδο και δεν σχετίζεται με παθολογία [192].



# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυξημένη ΑΠ αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιακές, αγγειακές και νεφρικές νόσους. Οι υπερτασικοί χωρίς βλάβη οργάνων, στόχων έχουν αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις. Η αύξηση συμβαίνει σε όλα τα αγγεία (νεφρικά, σπλαγγνικά, στεφανιαία, πνευμονικά, σκελετικών μυών). Καρδιά και αρτηρίες προσαρμόζουν τη δομή τους ως απάντηση στο αυξημένο φορτίο που δέχονται. Η αυξημένη πίεση παρέχει αυξημένη φόρτιση στο λεπτό τοίχωμα κοιλίας ή αρτηρίας με αύξηση της τοιχωματικής τάσης σύμφωνα με το νόμο Laplace. Αύξηση τάσης οδηγεί σε αύξηση τοιχωματικού στρες. Ομαλοποίηση του τοιχωματικού στρες μπορεί να γίνει με αύξηση του τοιχωματικού πάχους ή μείωση της διαμέτρου κοιλίας/αυλού ή και των δύο. Στην υπέρταση οι δομικές αλλαγές της αριστεράς κοιλίας οφείλονται σε φόρτιση πίεσης και δείχνουν προσπάθεια ή προσαρμογή της καρδιάς να ομαλοποιήσει το τοιχωματικό στρες. Οι δομικές μεταβολές στο αγγειακό δίκτυο των υπερτασικών έχουν ομοιότητες με τις μεταβολές της καρδιάς. Και στις δύο περιπτώσεις πρωταρχικός στόχος είναι η διατήρηση φυσιολογικής τοιχωματικής τάσης. Η υπέρταση προκαλεί αυξημένη πίεση στο τοίχωμα που επηρεάζει τα αγγειακά μονοκύτταρα και την εξωκυττάρια διάμεσο ουσία. Οι μεγάλες αρτηρίες δεν συμμετέχουν στην ανάπτυξη των περιφερικών αντιστάσεων αλλά πάντως επηρεάζουν τη συνολική αρτηριακή διατασιμότητα και στο ανακλαστικό κύμα. Οι μεγάλες αυτές ελαστικές αρτηρίες παίζουν σημαντικό ρόλο στο να μειώνουν την κυματοειδή μορφή ροής που δημιουργείται από την καρδιά. Ανακλώμενα κύματα από την περιφέρεια επηρεάζουν την κυματομορφή της πίεσης και σε αυτό αποδίδεται η υψηλότερη συστολική πίεση στη βραχιόνιο σε σύγκριση με την κεντρική αορτική συστολική πίεση.

Επιπλέον, το αιμοδυναμικό περιβάλλον του νεφρού καθορίζει το σχηματισμό της πειραματικής διήθησης, την επαναρρόφιση των υγρών από τα περισωληναριακά τριχοειδή και τη διατήρηση ενός υπεροσμωτικού περιβάλλοντος. Οι δυνάμεις αυτές ελέγχονται από τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα των νεφρικών αγγείων τα οποία απαντούν σε μια μυριάδα από νευρικά, ορμονικά και παρακρινή ερεθίσματα. Από μια σειρά κλινικών και εργαστηριακών δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη μελέτη της αιμοδυναμικής του νεφρού με τη βοήθεια του RRI σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβανομένου και της ΑΥ. Υψηλές τιμές του RRI συνδέονται με πρώιμα σημεία υπερτασικής βλάβης σε όργανα-στόχους όπως η μικροαλβουμινουρία, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων στους υπερτασικούς ασθενείς όπως επίσης και με διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

Συνεπώς, το κεντρικό αιμοδυναμικό φορτίου σχετίζεται περισσότερο, από παθοφυσιολογικής πλευράς, απ' ό τι οι περιφερικές πιέσεις, με τη λειτουργία και την αιμάτωση οργάνων όπως η καρδιά και ο νεφρός. Γι' αυτόν το λόγο, η ακριβής, μη επεμβατική, εκτίμησή τους αποτελεί μια ιδιαίτερη τεχνολογική πρόκληση και ταυτόχρονα σύγχρονη κλινική ανάγκη.

### **Σκοπός της μελέτης**

Να διερευνηθεί η επίδραση της αρτηριακής πίεσης σε αιμοδυναμικούς δείκτες της καρδιάς, της αορτής και του νεφρού. Η μελέτη αυτή έχει ως στόχο να συσχετίσει την επίδραση ενός κλασσικού παράγοντα αγγειακής και καρδιακής βλάβης, της αρτηριακής υπέρτασης, στην αιμοδυναμική τριών τεκμηριωμένων οργάνων-στόχων: της καρδιάς, της αορτής και του νεφρού.

Στην παρούσα μελέτη, διερευνούμε το βαθμό της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων εστιάζοντας στη μη επεμβατική εκτίμηση της αιμοδυναμικής σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ καθώς επίσης και τις διαφορές τους σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση σε σύγκριση με ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ. Υποθέσαμε ότι, μεταξύ υπερτασικών ασθενών υπό θεραπεία, εκείνοι με ανθεκτική υπέρταση έχουν περισσότερο επηρεασμένη αιμοδυναμική του νεφρού όπως αυτή αξιολογείται από τον RRI και επίσης ότι ο τελευταίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την ανθεκτική υπέρταση.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Πληθυσμός της μελέτης**

Ο συνολικός πληθυσμός αποτελείται από 310 διαδοχικούς, νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ (στάδιο I-II) οι οποίοι δεν λαμβάνουν θεραπεία, 50 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και 50 ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ υπό φαρμακευτική αγωγή σε αντιστοίχιση για την ηλικία και το φύλλο με τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

### **Κριτήρια αποκλεισμού**

Εκ της μελέτης αποκλείστηκαν οι ασθενείς με:

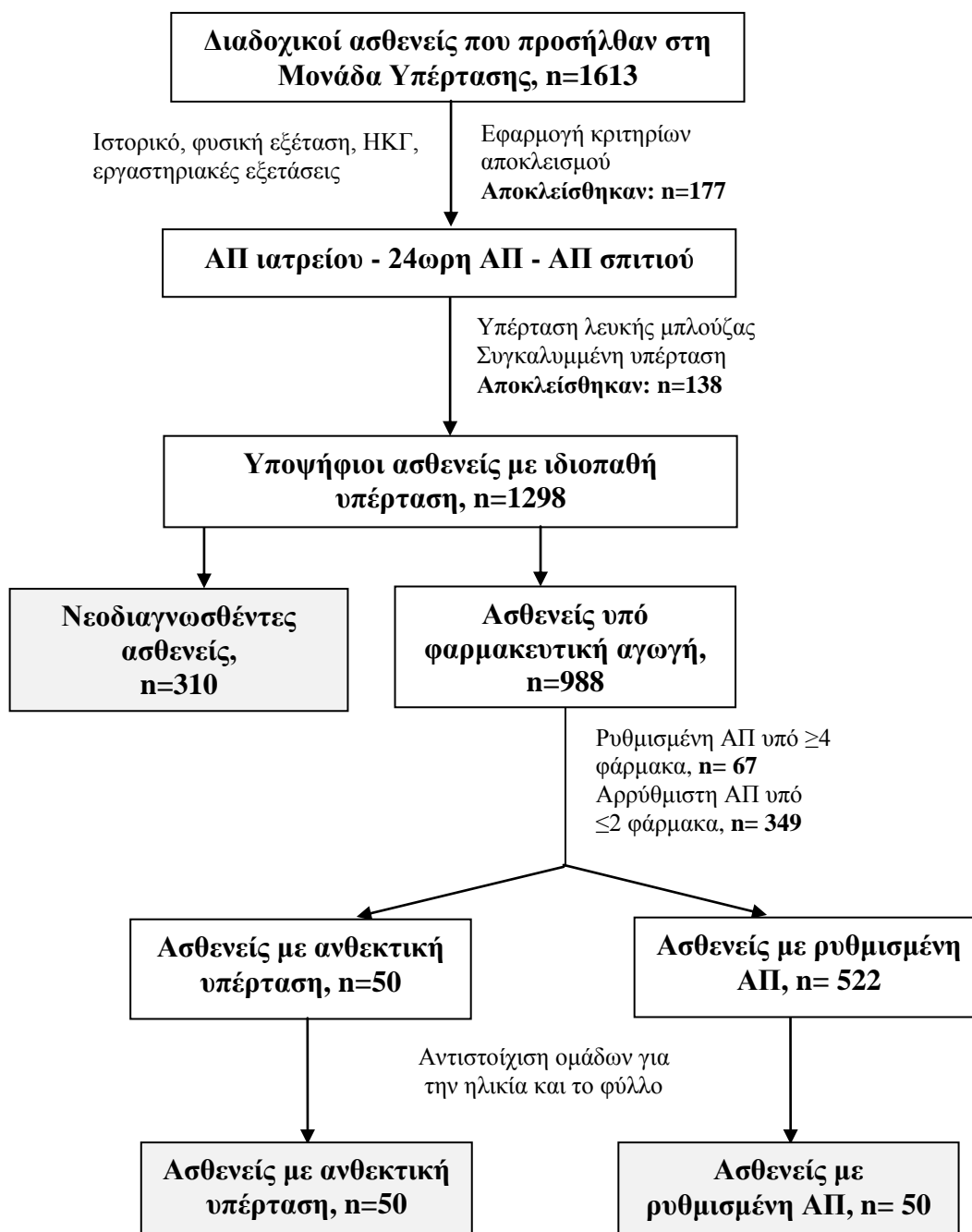
- Ηλικία < 30 και > 70 έτη
- Ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ και  $\geq 4$  αντιυπερτασικά φάρμακα
- Ασθενείς με αρρυθμιστη ΑΠ και  $\leq 2$  αντιυπερτασικά φάρμακα
- Δευτεροπαθή υπέρταση
- Καρδιακή ανεπάρκεια

- Σημαντική βαλβιδοπάθεια
- Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής
- Σημαντική χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ( $eGFR-MDRD \leq 45ml/min/1.73m^2$ )
- Υπό αγωγή με φαρμακευτικά σκευάσματα που δύνανται να επηρεάσουν τα επίπεδα της ΑΠ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, per os αντισυλληπτικά, κορτιζονοθεραπεία)
- Σημαντικά συνοδά χρόνια ή συστηματικά νοσήματα (ηπατική νόσος, νευρομυϊκή νόσος, αρθρίτιδες, ενεργός νεοπλασματική νόσος)
- Ψυχιατρικά νοσήματα που δεν επιτρέπουν τη συμμόρφωση του ασθενούς
- Μορφολογικές ανωμαλίες νεφρών

### Σχεδιασμός μελέτης

Κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής λήφθηκε ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό με καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων. Στη συνέχεια έγινε λεπτομερής κλινική εξέταση και καταγράφηκαν τα ανθρωπομετρικά τους στοιχεία: ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης, περίμετρος γλουτών, περίμετρος τραχήλου. Έγιναν μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, πραγματοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ενώ τέλος προγραμματίστηκε ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς υπέρτασης. Κατόπιν, έγινε εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού και επιλέχθηκαν οι υποψήφιοι προς ένταξη στη μελέτη. Στους ασθενείς που επιλέχθηκαν προγραμματίστηκε 24ωρη καταγραφή ΑΠ και ζητήθηκε η καταγραφή της ΑΠ στο σπίτι.

Σε επόμενη επίσκεψη των ασθενών εκτιμήθηκαν η ΑΠ ιατρείου, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι και αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα των εξετάσεων. Πραγματοποιήθηκε επανεκτίμηση των κριτηρίων αποκλεισμού και εκ νέου επιλογή των υποψηφίων. Από την παραπάνω διαδικασία προέκυψε μια ομάδα νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με υπέρταση και μια ομάδα ασθενών με ιστορικό υπέρτασης υπό φαρμακευτική αγωγή. Από την τελευταία αυτή ομάδα προέκυψε μια ομάδα από διαδοχικούς ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μια ομάδα με ίσο αριθμό υπερτασικών ασθενών με ρυθμισμένη ΑΠ υπό φαρμακευτική αγωγή σε αντιστοίχιση για την ηλικία και το φύλλο με τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Έτσι, προέκυψε ο υπό μελέτη πληθυσμός και σε αυτόν τον πληθυσμό έγινε εκτίμηση της αιμοδυναμικής της καρδιάς, της αορτής και του νεφρού, δηλαδή εκτίμηση: α) του λόγου E/e' υπερηχοκαρδιογραφικά, β) του AIX στην κερκιδική αρτηρία και γ) του RRI με τη χρήση έγχρωμου Doppler υπερηχογραφήματος (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Ροή μελέτης – συλλογή πληθυσμού. Ο τελικός πληθυσμός αποτελούνταν από 310 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, 50 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και 50 ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ.

ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΑΠ: αρτηριακή πίεση.

### **Αρτηριακή πίεση ιατρείου**

Η μέτρηση της ΑΠ ιατρείου πραγματοποιείται το πρωί μεταξύ 8:00 και 9:00. Οι καταγραφές εκτελέστηκαν με πιστοποιημένη αυτόματη ταλαντωσιμετρική συσκευή (μοντέλο 705IT, Omron, Illinois, USA), βάσει των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης. Ο ασθενής παρέμεινε ήρεμος για 5 λεπτά σε ήσυχο περιβάλλον με τους πόδες στο έδαφος, τη ράχη υποστηριζόμενη και τον βραχίονα επάνω στο τραπέζι, στο ύψος της καρδιάς. Περιχειρίδα σωστού μεγέθους, βάσει της περιμέτρου του βραχίονα, τοποθετείται στο μη επικρατούν άνω άκρο. Ο μέσος όρος της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης εκ τριών διαδοχικών μετρήσεων με μεσοδιαστήματα 2 λεπτών όριζε την ΑΠ ιατρείου σε κάθε επίσκεψη.

### **Αρτηριακή πίεση σπιτιού**

Η καταγραφή της ΑΠ σπιτιού πραγματοποιήθηκε με την πιστοποιημένη για μετρήσεις στο σπίτι ταλαντωσιμετρική συσκευή Microlife WatchBP. Στον ασθενή, κατά τη διερευνητική επίσκεψη έγινε επίδειξη της χρήσης της. Δόθηκαν οδηγίες για την εκτέλεση δύο μετρήσεων το πρωί (χρονικό παράθυρο 06:00-12:00) και δύο μετρήσεων το βράδυ (χρονικό παράθυρο 18:00-00:00), οι οποίες πραγματοποιούνται αυτόματα με την ενεργοποίηση της συσκευής, για διάστημα 7 ημερών. Η συσκευή συνδέεται με ηλεκτρονικό υπολογιστή και μέσω ειδικού λογισμικού υπολογίζεται ο μέσος όρος του συνόλου των μετρήσεων, της πρωινής ΑΠ και της βραδινής ΑΠ, εξαιρώντας την πρώτη ημέρα καταγραφής.

### **24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης**

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ με την εγκεκριμένη αυτοματοποιημένη συσκευή Spacelabs 90207 (Redmond, WA, USA), κατά τη διάρκεια μίας εργάσιμης ημέρας. Η συσκευή είχε προγραμματισθεί να καταγράφει την ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα ανά 15 λεπτά για το διάστημα 7 το πρωί μέχρι 11 το βράδυ, και ανά 30 λεπτά για το διάστημα 11 το βράδυ μέχρι 7 το πρωί. Δόθηκε σύσταση να εκτελεστούν οι συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες, και επίσης χορηγήθηκε ειδικό ημερολόγιο για την καταγραφή της ακριβούς ώρας βραδινής κατάκλισης και πρωινής αφύπνισης. Αναλόγως, τα αντίστοιχα διαστήματα χρησιμοποιήθηκαν για να ορίσουν την ημερήσια και νυχτερινή περίοδο για την ανάλυση των δεδομένων. Ποσοστό επιτυχών μετρήσεων κάτω του 70% ή διαστήματα άνω των 2 ωρών χωρίς μετρήσεις έθεταν ως ανεπαρκή την καταγραφή και οριζόταν επανάληψη της εξέτασης.

### **Υπερηχοκαρδιογράφημα**

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη εκτελέστηκε από χειριστή τυφλό προς τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας με τη χρήση της συσκευής General Electric Medical System Vivid 3 Pro ultrasound imager (Milwaukee, WI, USA). Καταγράφηκαν το πάχος των τοιχωμάτων και οι εσωτερικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας. Η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με τον τύπο Penn:  $\{1.04 \cdot [(IVS + LVEDD + PW)^3 - LVEDD^3] - 13.6\}$ , όπου IVS το διαστολικό πάχος του μεσοκοιλιακού τοιχώματος, LVEDD η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας και PW το διαστολικό πάχος του οπισθίου τοιχώματος. Ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) υπολογίστηκε μετά από διόρθωση της μάζας αριστερής κοιλίας προς την επιφάνεια σώματος. Το σχετικό πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (RWT) υπολογίστηκε βάσει του τύπου  $IVS + PW / LVEDD$ .

Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας προσδιορίστηκε τόσο βάσει παραμέτρων που προκύπτουν από την εκτίμηση της διαμυοειδικής ροής (μέγιστη ταχύτητα των κυμάτων E και A, λόγος E/A) όσο και με τη χρήση δεικτών της ιστικής Doppler απεικόνισης (TDI) [μέγιστη πρώιμη διαστολική ταχύτητα ( $e'$ ), μέγιστη κολπική συστολική ταχύτητα ( $a'$ )], υπολογίζοντας το μέσο όρο από τις μέσες τιμές των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν στα βασικά τμήματα του διαφραγματικού, πλαγίου, προσθίου και κατωτέρου τοιχώματος σε 5 συνεχείς καρδιακούς κύκλους. Οι ταχύτητες του μυοειδικού δακτυλίου μαζί με το κύμα E της ταχύτητας στη μυοειδή (λόγος  $E/e'$ ) χρησιμοποιήθηκε για να προβλέψει τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

### **Εργαστηριακός έλεγχος**

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν μετά από ολονύκτια νηστεία σε πρωινή φλεβοκέντηση και λήψη δείγματος αίματος για τον υπολογισμό των συνήθων αιματολογικών παραμέτρων, γλυκόζης πλάσματος, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, λιπιδαιμικού προφίλ, ουρίας, κρεατινίνης, καλίου και νατρίου.

### **Προσδιορισμός της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα**

Η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα εκφράστηκε ως ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (ACR), η τιμή του οποίου καθορίστηκε από το μέσο όρο των τιμών ACR σε δύο μη-διαδοχικά δείγματα πρωινών ούρων, χρησιμοποιώντας την ποσοτική μέθοδο μέτρησης DCA 2000, Bayer Diagnostics Europe, Dublin, Ireland, με διακύμανση (coefficient of variation) 2.8%.

### **Εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας**

Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος (c-f PWV) μετρήθηκε από δύο εκπαιδευμένους ιατρούς, εξοικειωμένους με την τεχνική, σε δωμάτιο με ελεγχόμενη θερμοκρασία και φωτεινότητα (19-21 °C), και υπό τις ίδιες συνθήκες και στις τρεις επισκέψεις που εκτιμήθηκε η αρτηριακή σκληρία, με τη χρήση μη επεμβατικής αυτόματης συσκευής Complior SP, Artech Medical, Pantin, France, όπως έχει ήδη περιγραφεί σε δημοσιευμένες μελέτες. Δύο μορφομετατροπείς που λαμβάνουν κυματομορφές πίεσεως τοποθετήθηκαν ταυτοχρόνως στη θέση της δεξιάς κοινής καρωτίδας και της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας. Η PWV μετρήθηκε με τη μέθοδο της ταχύτητος foot-to-foot. Ο χρόνος μεταφοράς του παλμού καθορίστηκε ως ο μέσος όρος 10 διαδοχικών σφύξεων. Η απόσταση που διανύθηκε από το σφυγμικό κύμα μετρήθηκε επί της επιφανείας του σώματος ως η απόσταση μεταξύ των 2 σημείων που τοποθετήθηκαν οι μορφομετατροπείς. Η αορτική PWV υπολογίστηκε ως ο λόγος της απόστασης προς το χρόνο μεταφοράς του παλμού. Σε κάθε ασθενή έγιναν 5 διαδοχικές μετρήσεις της PWV.

### **Ανάλυση σφυγμικού κύματος**

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ανάλυση του σφυγμικού κύματος της κερκιδικής αρτηρίας με τη μέθοδο της τονομετρίας (SphygmoCor; AtCor Medical, Sydney, Australia). Ένα υψηλής αξιοπιστίας μικρομανόμετρο τοποθετημένο στην άκρη του τονομέτρου (Millar Instruments, Houston, TX, USA) εφαρμόστηκε στην επιφάνεια του δέρματος ύπερθεν της κερκιδικής αρτηρίας με τέτοιο τρόπο ώστε να μην αποφράσσει την αρτηρία. Οι κυματομορφές της κερκιδικής πίεσης προσαρμόστηκαν ως προς την συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, όπως αυτή μετρήθηκε στη βραχιόνιο αρτηρία με τη μέθοδο της σφυγμομανομετρίας. Η διαφορά στην ενίσχυση της περιφέρειας σφυγμού πρακτικά είναι ασήμαντη μεταξύ της βραχιονίου και της κερκιδικής αρτηρίας επιτρέποντας έτσι αυτή την παραδοχή. Η μέτρηση της κεντρικής αορτικής πίεσης προκύπτει από τη χρήση της generalized transfer function η οποία έχει αποδειχθεί ότι παρέχει ακριβή εκτίμηση της κυματομορφής της κεντρικής αορτικής πίεσης. Η ανάλυση του σφυγμικού κύματος επιτρέπει την μη επεμβατική μέτρηση του δείκτη ενίσχυσης (AIx) προσαρμοζόμενο σε καρδιακή συχνότητα 75 σφύξεων το λεπτό (AIx@75). Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκαν 3 διαδοχικές μετρήσεις της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος με διαφορά 3 λεπτών η καθεμία και σαν τελικό αποτέλεσμα υπολογίστηκε η μέση τιμή τους. Η συσκευή SphygmoCor παρέχει ένα δείκτη ποιότητας σήματος, που εκφράζει την επαναληψιμότητα της κυματομορφής. Οπτικά αποδεκτές καταγραφές του περιφερικού σφυγμικού κύματος λήφθηκαν υπόψη μόνο εφόσον ο δείκτης ποιότητας ήταν >80.



### **Doppler υπερηχογράφημα νεφρού**

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική εξέταση χρησιμοποιώντας μια συσκευή Vivid 3 PRO ultrasound imager (General Electric) εφοδιασμένη με μια υψηλής ανάλυσης, πολλαπλής συχνότητας κυρτό (convex) μετατροπέα (probe) (1.8-5.0 MHz) για την αξιολόγηση του RRI. Το υπερηχογράφημα νεφρού και η έγχρωμη Doppler μελέτη εκτελέστηκαν από τον ίδιο έμπειρο χειριστή, τυφλό προς τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Η μέγιστη συστολική ταχύτητα ( $V_{max}$ ) και η ελάχιστη τελο-διαστολική ταχύτητα ( $V_{min}$ ) μετρήθηκαν σε τρεις μεσολόβιες αρτηρίες (άνωτερο, μεσαίο και κατώτερο τμήμα του νεφρού) σε κάθε νεφρό. Ο RRI ορίζεται ως  $(V_{max}-V_{min})/V_{max}$ . Για τη μελέτη, ο δείκτης αντίστασης θα υπολογιστεί ως ο μέσος όρος των τιμών του RRI αριστερά και δεξιά. Μία τιμή του RRI 0.70 λαμβάνεται ως το ανώτερο φυσιολογικό όριο από τους περισσότερους συγγραφείς. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η ηλικία, το φύλο και η ΑΠ είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες του RRI στον γενικό πληθυσμό, με μια απότομη αύξηση σχετιζόμενη με την ηλικία του RRI μετά από τα 40 έτη της ηλικίας.

### **Ορισμοί παραμέτρων αρτηριακής πίεσης**

- Ως ρυθμιζόμενη και αρρυθμιστη ΑΠ ιατρείου ορίσθηκε η ΑΠ ιατρείου  $< 140/90$  mmHg και  $\geq 140/90$  mmHg αντίστοιχα.
- Ως ρυθμιζόμενη και αρρυθμιστη 24ωρη ΑΠ ορίσθηκε η 24ωρη ΑΠ  $< 130/80$  mmHg και  $\geq 130/80$  mmHg αντίστοιχα.
- Ως ρυθμιζόμενη ΑΠ σπιτιού ορίσθηκε η ΑΠ σπιτιού  $< 135/85$  mmHg.
- Ως ανθεκτική υπέρταση ορίσθηκε η ΑΠ ιατρείου μεγαλύτερη από 140 και/ή 90 mmHg (επιβεβαιωμένη με 24ωρη ΑΠ  $\geq 130$  και/ή 80 mmHg) παρά τη χρήση τουλάχιστον τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στις μέγιστες ανεκτές δόσεις συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού.

### **Στατιστική ανάλυση**

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως συχνότητες και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέσες τιμές  $\pm$  σταθερά απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι διαφορές στις μεταβλητές μεταξύ των ομάδων αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το *t-test* ανεξαρτήτων δειγμάτων δύο διευθύνσεων για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι διαφορές των κατηγορικών μεταβλητών εξετάσθηκαν με το *τεστ*  $\chi^2$  με τη διόρθωση κατά *Yate*. Οι συσχετίσεις *Pearson* υπολογίστηκαν για να εξετάσουν μονοπαραγοντικές σχέσεις των κλινικών και ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, καθώς και παραμέτρων βλαβών οργάνων στόχων με τους αιμοδυναμικούς δείκτες. Πολλαπλή γραμμική και λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η ανεξάρτητη σχέση πολλών

μεταβλητών για τους αιμοδυναμικούς δείκτες και την ανθεκτική υπέρταση (resistant hypertension, RHTN). Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στα μοντέλα παλινδρόμησης ως συμμεταβλητές επιλέχθηκαν βάσει των διμεταβλητών συσχετίσεών τους ή βάσει γνωστών συσχετίσεων με τους αιμοδυναμικούς δείκτες. Χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές της ΑΠ ιατρείου στα μοντέλα παλινδρόμησης παρόμοια με άλλες δημοσιευμένες μελέτες [158]. Η ανάλυση *ROC curve* πραγματοποιήθηκε για να ελεγχθεί η ικανότητα του RRI να προβλέψει την παρουσία της RHTN. Μια περιοχή κάτω από την καμπύλη (*area under the curve* - *AUC*) μεγαλύτερη από 0.5 δείχνει καλή προβλεπτική ικανότητα. Ο δείκτης *Youden*, ο οποίος υπολογίζεται ως [ευαισθησία + ειδικότητα - 1], χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του σημείου διαχωρισμού με την καλύτερη διακριτική ικανότητα με ίδια βαρύτητα έναντι της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε ως  $p < 0.05$ . η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences, έκδοση 20.0 (SPSS Inc; Chicago, Illinois, USA).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο RRI, στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με υπέρταση, εμφάνιζε σημαντικά πιο χαμηλές τιμές στους άνδρες από ότι στις γυναίκες ( $0.58 \pm 0.05$  vs.  $0.62 \pm 0.06$ ,  $p < 0.001$ ) (Εικόνα 2). Οι αιμοδυναμικές αυτές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων φάνηκαν αντίστοιχα και στο επίπεδο της αορτής με τον AIx ( $15.5 \pm 3.7$  vs.  $30.7 \pm 3.6$ ,  $p < 0.001$ ) καθώς επίσης και στο επίπεδο της καρδιάς με το λόγο E/e' ( $8.1 \pm 1.4$  vs.  $9.3 \pm 1.5$ ,  $p < 0.05$ ). Οι νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικοί ασθενείς, με βάση τη διάμεσο του RRI (0.600), ταξινομήθηκαν σε εκείνους με υψηλό και χαμηλό RRI. Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών φαίνονται στον πίνακα 1. Οι ασθενείς με υψηλές τιμές RRI, σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλές τιμές RRI, ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (κατά 11.4 έτη), ήταν σε μεγαλύτερη συχνότητα διαβητικοί (κατά 4%) και εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές HDL (κατά 5.2 mg/dl). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη κρεατινίνη, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και το ουρικό οξύ. Ο δείκτης μάζας σώματος και η συνήθεια του καπνίσματος δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες. Στον πίνακα 2 αναγράφονται τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων και στον πίνακα 3 τα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα και οι βλάβες οργάνων στόχων των νεοδιαγνωσθέντων υπερτασικών ασθενών. Οι ασθενείς με υψηλές τιμές RRI εμφάνιζαν χαμηλότερες τιμές διαστολικής ΑΠ (κατά 9 mmHg) και μεγαλύτερες τιμές πίεσης παλμού (κατά 9 mmHg). Στο επίπεδο της αορτής, η ομάδα των ασθενών με αυξημένη αιμοδυναμική στο νεφρό εμφάνιζε αυξημένο AIx (κατά 8.7%), ενώ επίσης, στο επίπεδο της καρδιάς, οι ασθενείς με αυξημένη αιμοδυναμική στο νεφρό εμφάνιζαν μεγαλύτερες τιμές του λόγου E/e' (κατά 1.7) (Εικόνα 3).

Όσον αφορά τις βλάβες στα όργανα – στόχους στο επίπεδο της καρδιάς, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με αυξημένη αιμοδυναμική στο νεφρό (κατά 4%). Οι υπερτασικοί ασθενείς με αυξημένη αιμοδυναμική στο νεφρό σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλότερες τιμές RRI είχαν επίσης αυξημένες διαστάσεις αριστερού κόλπου (κατά 0.7 cm), ένα σημαντικά μειωμένο λόγο E/A (κατά 0.19) και μειωμένη ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου e' (κατά 1.2). Στο επίπεδο του νεφρού, η ομάδα των ασθενών με αυξημένες τιμές RRI σε σύγκριση με την ομάδα με χαμηλότερες τιμές RRI εμφάνιζε σημαντικά αυξημένα επίπεδα ACR (κατά 10.2 mg/g). Τέλος, στους νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς με αυξημένη αιμοδυναμική του νεφρού παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αυξημένη ταχύτητα αγωγής του σφυγμικού κύματος συγκριτικά με την ομάδα των νεοδιαγνωσθέντων υπερτασικών με χαμηλή αιμοδυναμική του νεφρού (κατά 0.9 m/sec).

Στο συνολικό πληθυσμό των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, ο RRI συσχετίστηκε αρνητικά με τη διαστολική ΑΠ ( $r = -0.415$ ,  $p < 0.001$ ) και τη καρδιακή συχνότητα ( $r = -0.191$ ,  $p < 0.05$ ), ενώ

συσχετίστηκε θετικά με την ηλικία ( $r = 0.449$ ,  $p < 0.001$ ), τη διάρκεια της υπέρτασης ( $r = 0.199$ ,  $p < 0.05$ ), τη πίεση παλμού ( $r = 0.355$ ,  $p < 0.001$ ), τη συστολική ΑΠ ( $r = 0.170$ ,  $p < 0.05$ ), τον ΑΙx ( $r = 0.331$ ,  $p < 0.001$ ), το λόγο E/e' ( $r = 0.291$ ,  $p < 0.001$ ), τη hs-CRP ( $r = 0.251$ ,  $p < 0.05$ ), τις τιμές σακχάρου ( $r = 0.212$ ,  $p < 0.05$ ), την ολική χοληστερόλη ( $r = 0.158$ ,  $p < 0.05$ ), την PWV ( $r = 0.336$ ,  $p < 0.001$ ) και το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας ( $r = 0.280$ ,  $p < 0.05$ ) (Πίνακας 4, Εικόνες 4,5). Η πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η ηλικία, η πίεση παλμού, ο λόγος E/e' και η PWV συσχετίζονταν ανεξάρτητα με τον RRI ( $R^2 = 0.434$ ,  $p < 0.001$ ), (Πίνακας 5).

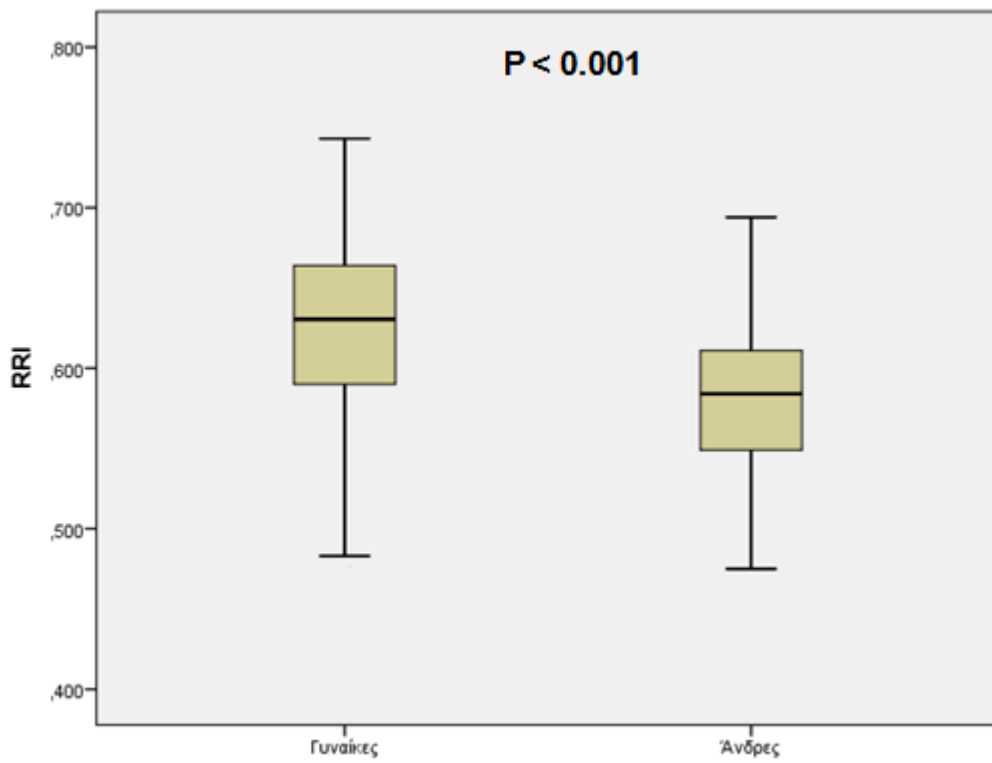
Όσον αφορά την υπο-μελέτη για τη μη-επεμβατική εκτίμηση της αιμοδυναμικής στην ανθεκτική υπέρταση, τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ομάδων της μελέτης παρουσιάζονται στο Πίνακα 6. Οι ασθενείς των δύο ομάδων ήταν μέσης ηλικίας και δεν διέφεραν στη συνήθεια του καπνίσματος, το λιπιδαιμικό προφίλ και τις τιμές της νεφρικής λειτουργίας ( $p = NS$  για όλες τις συγκρίσεις). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΥ, τα άτομα με ανθεκτική υπέρταση εμφάνιζαν μεγαλύτερο BMI (κατά  $3.6 \text{ kg/m}^2$ ), μεγαλύτερη περίμετρο μέσης (κατά  $5.3 \text{ cm}$ ), ήταν σε μεγαλύτερη συχνότητα διαβητικοί (κατά  $16\%$ ), είχαν μεγαλύτερη διάρκεια ΑΥ ( $13.6$  έναντι  $7.4$  έτη) καθώς και μεγαλύτερες τιμές ΑΠ ιατρείου και 24-ωρης καταγραφής (σύμφωνα με το κριτήριο διαχωρισμού των δύο ομάδων).

Όσον αφορά τις βλάβες στα όργανα – στόχους στο επίπεδο της καρδιάς, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν κατά πολύ πιο συχνή στους ασθενείς με RHTN (Πίνακας 7). Οι υπερτασικοί ασθενείς με RHTN σε σύγκριση με εκείνους χωρίς RHTN είχαν επίσης αυξημένο δείκτη όγκου αριστερού κόλπου (κατά  $3.7 \text{ ml/m}^2$ ), ένα σημαντικά μειωμένο λόγο E/A (κατά  $0.12$ ) και αυξημένο λόγο E/e' (κατά  $3.1$ ). Στο επίπεδο του νεφρού, η ομάδα των ασθενών με RHTN σε σύγκριση με την ομάδα με ρυθμισμένη ΑΥ εμφάνιζε σημαντικά αυξημένα επίπεδα ACR (κατά  $49 \text{ mg/g}$ ,  $p = 0.023$ ) και σημαντικά υψηλότερο RRI (κατά  $0.078$ ) (Εικόνα 6). Στο επίπεδο των αγγείων, η διαφορά στον ΑΙx μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p = 0.79$ ).

Στο συνολικό πληθυσμό της υπο-μελέτης ( $50$  υπερτασικοί ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΥ και  $50$  υπερτασικοί ασθενείς με RHTN), ο RRI συσχετίζεται αρνητικά με τη διαστολική ΑΠ ιατρείου ( $r = -0.239$ ) και θετικά με τη συστολική ΑΠ ιατρείου ( $r = 0.310$ ,  $p = 0.002$ ), την πίεση παλμού ιατρείου ( $r = 0.583$ ,  $p < 0.001$ ), τη διάρκεια της υπέρτασης ( $r = 0.240$ ,  $p < 0.05$ ), τον LVMI ( $r = 0.283$ ,  $p = 0.006$ ), την ηλικία ( $r = 0.322$ ,  $p < 0.001$ ) καθώς επίσης και με την παρουσία RHTN ( $r = 0.504$ ,  $r < 0.001$ ). Οι συσχετισμοί αυτοί ήταν παρόμοιοι όταν οι δύο ομάδες ασθενών αναλύονται χωριστά. Σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, η παρουσία της RHTN ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της εμφάνισης του RRI με τιμή μεγαλύτερη από  $0.7$  μετά από έλεγχο για άλλες αιμοδυναμικές μεταβλητές συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της ΑΠ (Πίνακας 8). Σε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης με τις ίδιες ανεξάρτητες μεταβλητές και τον RRI ως

εξαρτημένη συνεχή μεταβλητή, αυτός μπορούσε ανεξάρτητα να προβλεφθεί από την RHTN (standardized  $\beta = 0.46$ ,  $p < 0.001$ ) μαζί με τη συστολική ΑΠ ιατρείου ( $\beta = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ) και τη διαστολική ΑΠ ιατρείου ( $\beta = -0.82$ ,  $p < 0.001$ ).

Η ανάλυση ROC αποκάλυψε μία AUC για την πρόβλεψη της RHTN από τον RRI της τάξεως του 80.3% (95% confidence interval 0.72–0.89,  $p < 0.001$ ) (Εικόνα 7). Το σημείο διαχωρισμού 0.648 του RRI εμφάνιζε ευαισθησία 78% και ειδικότητα 72% για την πρόβλεψη της RHTN (Youden Index = 0.52). Για λόγους σύγκρισης, το παραδοσιακά χρησιμοποιούμενο σημείο διαχωρισμού 0.7 του RRI έχει ευαισθησία 46% και ειδικότητα 86%. Κατά συνέπεια, σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης τοποθετώντας την RHTN ως εξαρτημένη μεταβλητή, μια τιμή του RRI μεγαλύτερη από 0.7 παραμένει ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μετά από έλεγχο για παραδοσιακούς συμμεταβλητές (Πίνακας 9).



**Εικόνα 2.** Διαφορές στο νεφρικό δείκτη αντίστασης (RRI) στις γυναίκες και στους άνδρες νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με υπέρταση.

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με αρτηριακή υπέρταση

Παράμετροι	Σύνολο ασθενών n = 310	Ασθενείς		P
		με υψηλό RRI n = 155	με χαμηλό RRI n = 155	
Ηλικία (έτη)	50.7±12.2	56.4±10.4	45.0±11.1	<0.001
Άρρεν φύλο (n, %)	164 (53%)	113 (72%)	51 (33%)	<0.001
Καπνιστές (n, %)	115 (37%)	61 (39%)	54 (35%)	0.324
Σακχαρώδης διαβήτης (n, %)	25 (8%)	16 (10%)	9 (6%)	<0.05
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28.3±4.6	28.4±4.7	28.2±4.5	0.831
Διάρκεια υπέρτασης (έτη)	2.1±0.6	2.4±0.9	1.8±0.7	0.203
hs-CRP (mg/l)	2.7±1.6	3.2±0.9	2.2±0.6	0.391
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.87±0.17	0.84±0.18	0.89±0.15	0.079
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.9±22.1	89.0±20.0	94.9±21.3	0.276
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5.5±1.2	5.1±1.3	6.0±1.3	0.083
Σάκχαρο (mg/dl)	98.3±20.7	101.7±15.3	94.9±14.2	<0.05
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	210.5±33.2	215.2±38.2	205.8±37.2	0.194
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	119.8±25.9	118.3±29.5	121.2±22.5	0.789
HDL (mg/dl)	52.6±10.5	55.2±11.8	50.0±9.8	<0.05
LDL (mg/dl)	134.8±20.6	137.8±24.4	131.8±16.6	0.385

RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης, BMI: δείκτης μάζας σώματος, hs-CRP: υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

**Πίνακας 2.** Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με αρτηριακή υπέρταση

Παράμετροι	Σύνολο	Ασθενείς	Ασθενείς	P
	ασθενών n = 310	με υψηλό RRI n = 155	με χαμηλό RRI n = 155	
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	142±13.4	142±13	142±14	0.855
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	88±10.2	84±10	93±9	<0.001
Πίεση παλμού ιατρείου (mmHg)	53±11.9	58±11	49±11	<0.001
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (bpm)	77±11.3	75±10	78±12	0.106
24ωρη συστολική ΑΠ (mmHg)	130±12.4	129±11	131±13	0.188
24ωρη διαστολική ΑΠ (mmHg)	81±10.1	77±10	85±9	<0.001
24ωρη πίεση παλμού (mmHg)	49±8.1	51±8	46±8	<0.001
24ωρη καρδιακή συχνότητα (bpm)	73±9.5	72±10	75±9	0.104
Συστολική ΑΠ σπιτιού (mmHg)	137±11.6	136±10	138±13	0.480
Διαστολική ΑΠ σπιτιού (mmHg)	86±10.0	82±9	89±10	<0.05
AIx (%)	22.5±4.8	27.1±4.2	18.4±3.9	<0.001
E/e'	8.8±2.0	9.7±1.7	8.0±1.6	<0.001

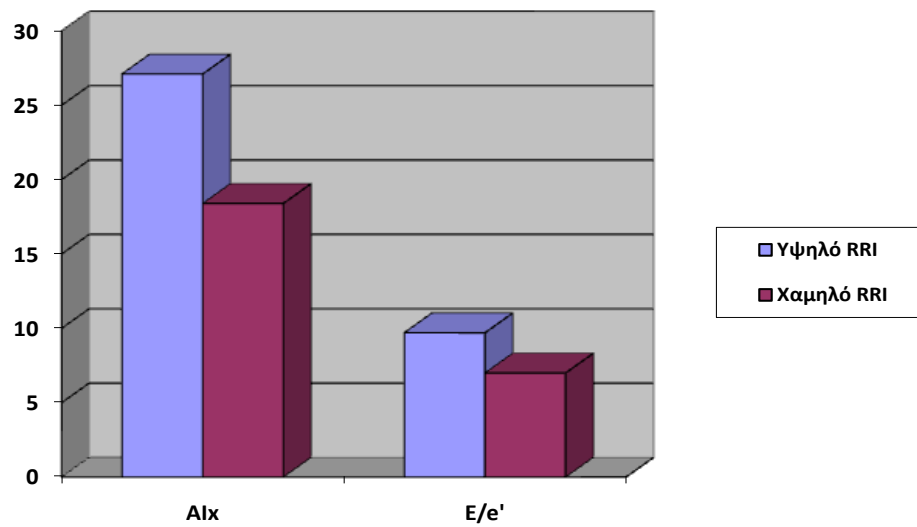
RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, AIx, αυξητικός δείκτης, E/e': λόγος του πρώιμου κύματος της ταχύτητας στη μιτροειδή προς το κύμα της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου.



**Πίνακας 3.** Υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα και βλάβες οργάνων-στόχων των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με αρτηριακή υπέρταση

Παράμετροι	Σύνολο ασθενών	Ασθενείς	Ασθενείς	P
	n = 310	με υψηλό RRI n = 155	με χαμηλό RRI n = 155	
LVMI <sub>BSA</sub> , gr/m <sup>2</sup>	104.6±13.7	110±14.9	98±13.5	<0.001
LVMI <sub>Height</sub> <sup>2.7</sup>	38.7±4.2	39.9±4.4	37.4±4.0	0.119
RWT	0.43±0.06	0.43±0.06	0.43±0.06	0.720
LAD (cm)	3.9±1.1	4.3±0.5	3.6±0.5	<0.05
E/A	1.03±0.35	0.92±0.34	1.11±0.35	<0.05
e' (cm/sec)	8.9±1.6	8.3±1.5	9.5±1.7	<0.05
LVH <sub>BSA</sub> (n, %)	19 (6%)	13 (8%)	6 (4%)	<0.05
LVH <sub>Height</sub> <sup>2.7</sup> (n, %)	53 (17%)	33 (21%)	20 (13%)	<0.05
ACR (mg/g)	19.9±4.0	26.1±5.1	15.9±3.2	<0.05
PWV (m/s)	7.9±1.6	8.3±1.7	7.4±1.4	<0.05

RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, RWT: σχετικό πάχος τοιχωμάτων, LAD: διάμετρος αριστερού κόλπου, E/A: λόγος διαμιτροειδικών ροών, e': ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου, LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων, PWV: ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος.



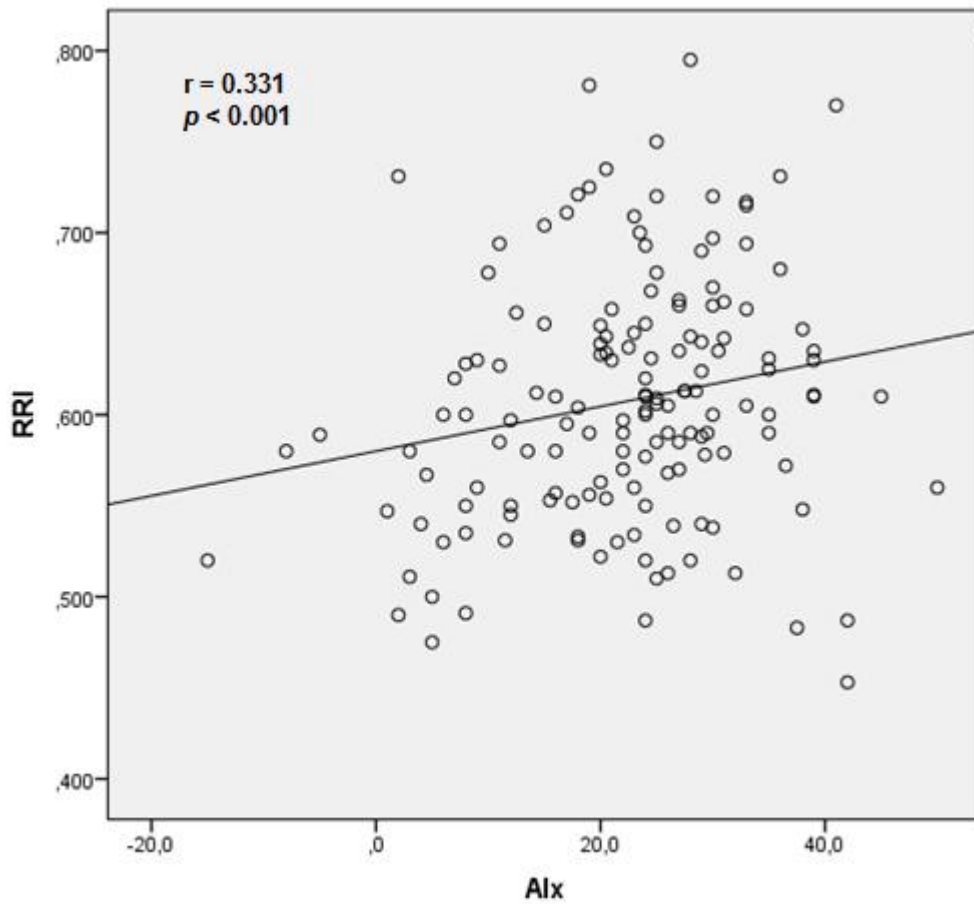
**Εικόνα 3.** Επίπεδα αιμοδυναμικών παραμέτρων στην αορτή και τη καρδιά σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς με υψηλή και χαμηλή τιμή νεφρικού δείκτη αντίστασης (RRI).

AIx: αυξητικός δείκτης, E/e': λόγος του πρώιμου κύματος της ταχύτητας στη μιτροειδή προς το κύμα της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου.

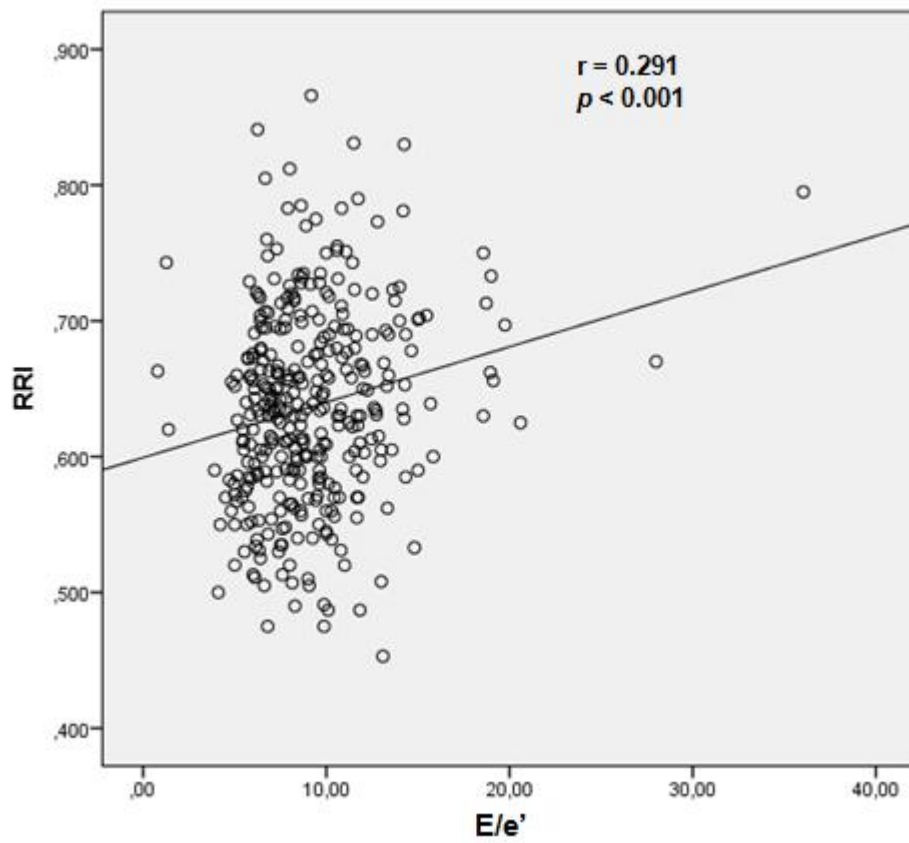
**Πίνακας 4.** Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών παραμέτρων και δεικτών εκτίμησης της αιμοδυναμικής

Παράμετροι	RRI	AIx	E/e'
Ηλικία	r=0.449, p<0.001	r=0.461, p<0.001	r=0.334, p<0.001
Διάρκεια υπέρτασης	r=0.199, p<0.05	r=0.67, p=0.597	r=0.037, p=0.731
BMI	r=0.024, p=0.777	r=-0.056, p=0.583	r=-0.002, p=0.982
Συστολική ΑΠ ιατρείου	r=0.170, p<0.05	r=0.233, p<0.05	r=0.037, p=0.683
Διαστολική ΑΠ ιατρείου	r=-0.415, p<0.001	r=0.179, p=0.079	r=-0.127, p=0.154
Πίεση παλμού ιατρείου	r=0.355, p<0.001	r=0.112, p=0.274	r=0.154, p=0.083
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου	r=-0.191, p<0.05	r=0.022, p=0.828	r=-0.070, p=0.441
24ωρη συστολική ΑΠ	r=0.167, p<0.05	r=-0.160, p=0.130	r=0.014, p=0.886
24ωρη διαστολική ΑΠ	r=-0.471, p<0.001	r=-0.154, p=0.145	r=-0.101, p=0.284
24ωρη πίεση παλμού	r=0.405, p<0.001	r=-0.033, p=0.755	r=0.190, p<0.05
24ωρη καρδιακή συχνότητα	r=-0.199, p<0.05	r=-0.057, p=0.589	r=-0.003, p=0.973
RRI	-	r=0.331, p<0.001	r=0.191, p<0.05
AIx	r=0.331, p<0.001	-	r=0.240, p<0.05
E/e'	r=0.291, p<0.001	r=0.240, p<0.05	-
hs-CRP	r=0.251, p<0.05	r=-0.065, p=0.636	r=0.008, p=0.945
Κρεατινίνη	r=0.153, p=0.07	r=-0.397, p<0.001	r=-0.067, p=0.455
eGFR	r=-0.066, p=0.437	r=-0.084, p=0.416	r=-0.154, p=0.083
Ουρικό οξύ	r=-0.110, p=0.211	r=-0.344, p<0.001	r=-0.056, p=0.547
Σάκχαρο	r=0.212, p<0.05	r=0.081, p=0.434	r=0.170, p=0.056
Ολική χοληστερόλη	r=0.158, p<0.05	r=0.293, p<0.005	r=0.040, p=0.655
Τριγλυκερίδια	r=0.140, p=0.097	r=0.003, p=0.976	r=-0.120, p=0.177
HDL	r=0.136, p=0.107	r=0.273, p<0.05	r=0.147, p=0.099
LDL	r=0.050, p=0.560	r=0.242, p<0.05	r=0.017, p=0.846
LVMIBSA	r=0.280, p<0.05	r=-0.177, p=0.087	r=-0.007, p=0.935
LVMHeight <sup>2.7</sup>	r=0.210, p<0.05	r=-0.002, p=0.983	r=0.053, p=0.551
ACR	r=0.232, p<0.05	r=0.033, p=0.785	r=0.051, p=0.659
PWV	r=0.336, p<0.001	r=0.282, p<0.05	r=0.308, p<0.005

RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης, BMI: δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, AIx: αυξητικός δείκτης, E/e': λόγος του πρώιμου κύματος της ταχύτητας στη μιτροειδή προς το κύμα της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου, hs-CRP: υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων, PWV: ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος.



**Εικόνα 4.** Scatter plot του νεφρικού δείκτη αντίστασης (RRI) και του αυξητικού δείκτη (AIx) με τη γραμμή παλινδρόμησης να δεικνύει την θετική συσχέτιση μεταξύ τους.



**Εικόνα 5.** Scatter plot του νεφρικού δείκτη αντίστασης (RRI) και του λόγου του πρώιμου κύματος της ταχύτητας στη μιτροειδή προς το κύμα της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου ( $E/e'$ ), με τη γραμμή παλινδρόμησης να δεικνύει την θετική συσχέτιση μεταξύ τους.

**Πίνακας 5.** Πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης εξετάζοντας κλινικές και αιμοδυναμικές μεταβλητές πρόβλεψης του RRI\*

<b>Παράμετρος</b>	<b>Beta</b>	<b>P</b>
Ηλικία	0.276	0.011
Πίεση παλμού	0.355	<0.001
E/e'	0.263	0.030
PWV	0.221	0.033

RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης, E/e': λόγος του πρώιμου κύματος της ταχύτητας στη μιτροειδή προς το κύμα της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου, PWV: ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος.

\*Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.

**Πίνακας 6.** Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα υπερτασικών ασθενών με ανθεκτική υπέρταση και ρυθμισμένη ΑΠ

Παράμετροι	Υπερτασικοί με ρυθμισμένη ΑΠ	Υπερτασικοί με ανθεκτική υπέρταση	P
	n=50	n=50	
Ηλικία (έτη)	58.8±9.2	61.1±10.9	0.275
Άρρεν φύλο (n, %)	26 (52)	31 (62)	0.419
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.2±4.1	31.8±5.7	<0.001
Περίμετρος μέσης (cm)	101.8±11.6	107.1±12.7	0.044
Καπνιστές (n, %)	12 (24)	10 (20)	0.851
Σακχαρώδης διαβήτης (n, %)	4 (8)	12 (24)	0.036
Διάρκεια υπέρτασης (έτη)	7.4±5.5	13.6±8.9	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	86.9±18.0	85.0±23.5	0.660
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5.1±1.3	5.9±1.6	0.006
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	197±29	199±38	0.730
LDL (mg/dl)	120.0±28.1	124.6±32.5	0.458
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	131±9	163±24	<0.001
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	79±8	89±15	<0.001
Πίεση παλμού ιατρείου (mmHg)	52±11	74±17	<0.001
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (bpm)	74±10	74±12	0.808
24ωρη συστολική ΑΠ (mmHg)	126±10	148±17	<0.001
24ωρη διαστολική ΑΠ (mmHg)	72±10	84±13	<0.001
24ωρη πίεση παλμού	49±14	64±10	<0.001
Συστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	131±12	154±18	<0.001
Διαστολική ΑΠ ημέρας (mmHg)	73±9	87±14	<0.001
Νυκτερινή συστολική ΑΠ (mmHg)	118±11	139±17	<0.001
Νυκτερινή διαστολική ΑΠ (mmHg)	68±10	78±14	<0.001
Αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων	1.52±0.53	3.59±0.59	<0.001
Διουρητικά (n) (%)	19 (38)	49 (98)	<0.001
ACEi/ARB (n) (%)	28 (56)	36 (72)	<0.001
CCB (n) (%)	10 (20)	27 (54)	<0.001
Β-αποκλειστές (n) (%)	8 (16)	22 (44)	<0.001
Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (n) (%)	2 (4)	10 (20)	<0.001

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, BMI: δείκτης μάζας σώματος, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής

---

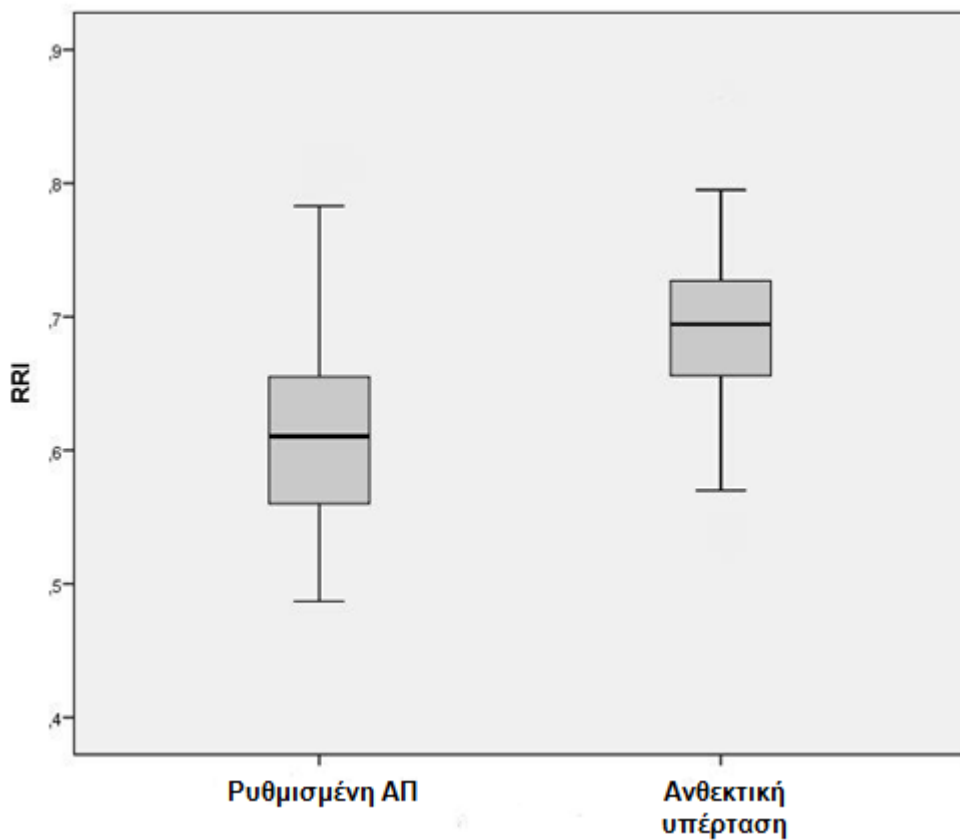
δήθησης, ACEi: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ARB: ανταγωνιστές των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης II, CCB: αναστολείς διαύλων ασβεστίου.



**Πίνακας 7.** Μετρήσεις οργάνων στόχων σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και ρυθμισμένη ΑΠ

Παράμετροι	Υπερτασικοί με ρυθμισμένη ΑΠ	Υπερτασικοί με ανθεκτική υπέρταση	P
	n=50	n=50	
LVM <sub>BSA</sub> (g/m <sup>2</sup> )	99.8±20.4	115.2±23.4	<0.001
LVM <sub>height</sub> <sup>2.7</sup>	39.8±7.3	55.6±11.1	<0.001
RWT	0.40±0.05	0.43±0.08	0.290
LVB <sub>BSA</sub> (n, %)	3 (6)	10 (20)	0.007
LVB <sub>height</sub> <sup>2.7</sup> (n, %)	9 (18)	26 (52)	0.001
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	28.2±6.4	31.9±6.7	<0.001
Mitral E/A ratio	0.99±0.34	0.87±0.23	0.043
Χρόνος επιβράδυνσης E (msec)	238±44	246±66	0.481
e' (μέσος όρος) ταχύτητα (m/sec)	0.085±0.022	0.068±0.019	<0.001
E/e' (μέσος όρος) λόγος	8.6±3.2	11.7±5.2	<0.001
E/e' ≥ 13 (n, %)	6 (12)	15 (30)	<0.001
Aix, %	21.2±9.8	20.5±8.3	0.790
ACR (mg/g)	12.9±5.0	61.9±12.8	0.023
RRI	0.612±0.072	0.690±0.062	<0.001

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, LVM: μάζα αριστερής κοιλίας, BSA: επιφάνεια σώματος, RWT: σχετικό πάχος τοιχωμάτων, LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, LAVI: δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, E/A: λόγος διαμυροειδικών ροών, E: πρώιμο κύμα της ταχύτητας στη μυροειδή; e': ταχύτητα μυροειδικού δακτυλίου, E/e': λόγος του πρώιμου κύματος της ταχύτητας στη μυροειδή προς το κύμα της ταχύτητας του μυροειδικού δακτυλίου, Aix: αυξητικός δείκτης, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων, RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης.



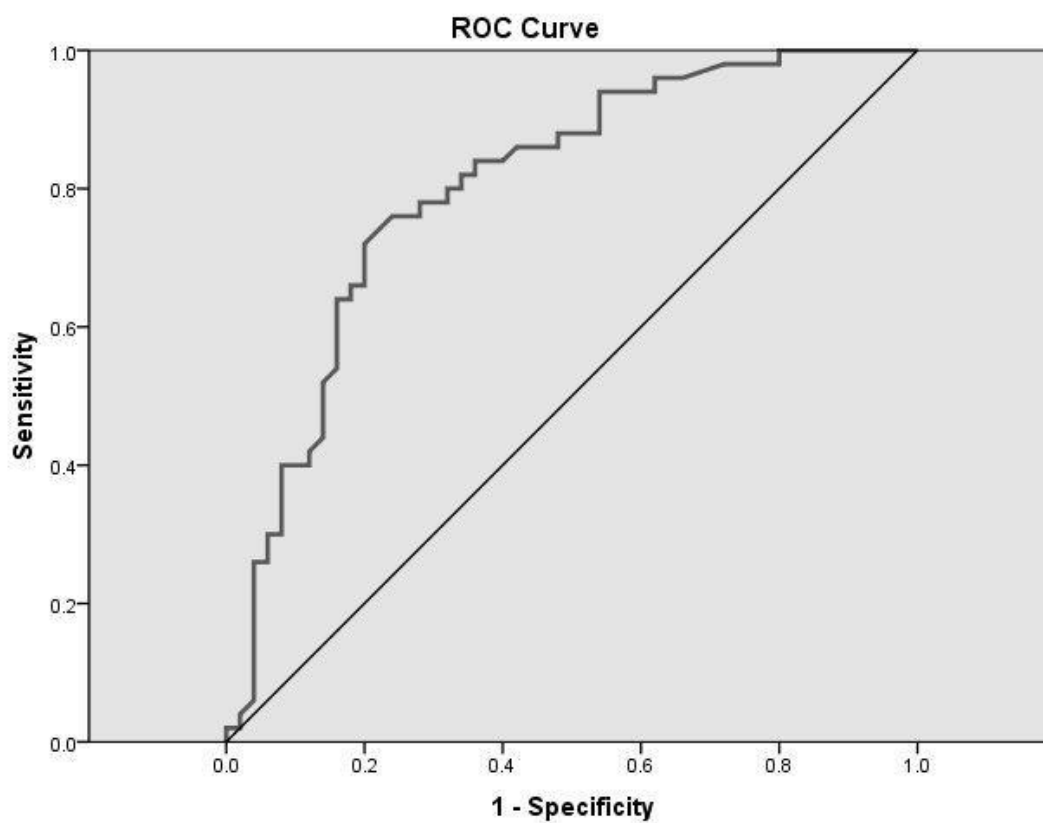
**Εικόνα 6.** Διαφορές στο νεφρικό δείκτη αντίστασης (RRI) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και σε εκείνους με ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με τρία ή λιγότερα αντιυπερτασικά φάρμακα.

**Πίνακας 8.** Πολλαπλή λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης εξετάζοντας κλινικές και αιμοδυναμικές μεταβλητές πρόβλεψης αυξημένου RRI (>0.7) \*

<b>Παράμετρος</b>	<b>Wald</b>	<b>P value</b>	<b>OR (95% CI)</b>
Ηλικία	1.19	0.27	0.96 (0.89-1.03)
Άρρεν φύλο	0.92	0.34	0.51 (0.13-2.01)
Ανθεκτική υπέρταση	4.71	0.03	6.41 (1.19-34.29)
Συστολική ΑΠ ιατρείου	6.10	0.01	1.08 (1.02-1.15)
Διαστολική ΑΠ ιατρείου	14.57	<0.001	0.83 (0.76-0.91)
Καρδιακή συχνότητα	0.32	0.57	0.98 (0.92-1.05)
LVMI	0.12	0.73	1.01 (0.98-1.03)
E/e'	0.96	0.33	0.93 (0.82-1.07)

RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης, CI: Confidence Interval, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, E/e': λόγος του πρώιμου κύματος της ταχύτητας στη μιτροειδή προς το κύμα της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου.

\* 50 ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ και 50 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.



**Εικόνα 7.** Ανάλυση ROC curve που δείχνει την απόδοση του νεφρικού δείκτη αντίστασης (RRI) για την πρόβλεψη της ανθεκτικής υπέρτασης.

**Πίνακας 9.** Πολλαπλή λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης κλινικών και αιμοδυναμικών μεταβλητών που εμπλέκονται στην ανθεκτική υπέρταση.\*

<b>Παράμετρος</b>	<b>Wald</b>	<b>P value</b>	<b>OR (95% CI)</b>
Ηλικία	1.12	0.29	0.96 (0.90-1.03)
Άρρεν φύλο	0.65	0.42	1.77 (0.44-7.15)
BMI	2.95	0.08	1.16 (0.98-1.37)
Σακχαρώδης διαβήτης	0.01	0.91	0.98 (0.12-8.27)
Διάρκεια υπέρτασης	8.18	0.004	1.17 (1.05-1.30)
RRI > 0.7	4.13	0.04	6.03 (1.07-34.04)
LVMI	8.83	0.003	1.07 (1.02-1.12)
eGFR	2.96	0.08	0.97 (0.94-1.01)

CI: Confidence Interval, BMI: δείκτης μάζας σώματος, RRI: νεφρικός δείκτης αντίστασης, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

\* 50 ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ και 50 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η αιμοδυναμική του νεφρού σχετίζεται με την αιμοδυναμική της καρδιάς και της αορτής σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση σε αρχικό στάδιο. Ο RRI φάνηκε να συσχετίζεται με βλάβες οργάνων-στόχων, και συγκεκριμένα με υπερτροφία αριστερής κοιλίας, την ταχύτητα αγωγής του σφυγμικού κύματος και την απέκκριση αλβουμίνης από τα ούρα. Επιπλέον, η παρούσα έρευνα τεκμηριώνει ότι σε ένα καλά θεραπευόμενο υπερτασικό πληθυσμό, οι ασθενείς με RHTN εμφανίζουν πιο έντονη δυσλειτουργία στην αιμοδυναμική της καρδιάς και του νεφρού σε σύγκριση με εκείνους των οποίων η ΑΠ είναι ρυθμισμένη με τρεις ή λιγότερους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Ένα βασικό εύρημα είναι ότι ο RRI φάνηκε να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας της RHTN, μετά από έλεγχο για κλινικά χαρακτηριστικά, αιμοδυναμικό φορτίο και δείκτες βλαβών οργάνων-στόχων. Τέλος, φάνηκε να είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της RHTN σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία.

Ο δείκτης AIX, ο οποίος αποτελεί μέτρο της περιφερικής ανάκλασης των κυμάτων σφυγμού, εμφανίζει μια θετική συσχέτιση με τον RRI και κατ' επέκταση με την αιμοδυναμική του νεφρού. Ο δείκτης AIX παρέχει ένα μέτρο της συνεισφοράς του ανακλώμενου κύματος στην αορτική πίεση. Ωστόσο, καθώς η ταχύτητα του ανακλώμενου κύματος εξαρτάται από τη δυσκαμψία των αρτηριών, ο δείκτης AIX αποτελεί ταυτόχρονα και δείκτη των συστηματικών αντιστάσεων. Μια άλλη πτυχή των ευρημάτων μας είναι ότι η θετική συσχέτιση μεταξύ των ανακλώμενων κυμάτων και του RRI, που παρατηρείται στη μονοπαραγοντική ανάλυση, εξαφανίζεται σε μοντέλο που περιλαμβάνει την PWV και άλλους συγχυτικούς παράγοντες, εκτιμώντας ότι ο RRI τείνει να σχετίζεται καλύτερα με την PWV, έναν δείκτη αρτηριακής σκληρίας. Αυτό υποδηλώνει ότι η αρτηριακή σκληρία είναι επιβλαβής για το νεφρικό μικρο-αγγειακό δίκτυο, σε συμφωνία με προηγούμενα αποτελέσματα που δείχνουν συσχέτιση μεταξύ PWV και RRI [160]. Όλες αυτές οι παρατηρήσεις προτείνουν ότι η θετική σχέση μεταξύ AIX και RRI θα μπορούσε να καθορίζεται κυρίως από τα επιβλαβή αποτελέσματα της αορτικής σκληρίας τόσο στην αιμοδυναμική του νεφρού όσο και στα ανακλώμενα κύματα.

Από την παρούσα μελέτη προκύπτει ότι αιμοδυναμικοί δείκτες της αριστερής κοιλίας και συγκεκριμένα οι πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, όπως αυτές εκτιμώνται με το λόγο  $E/e'$ , συνδέονται με τον RRI και την αιμοδυναμική του νεφρού σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Ως εκ τούτου, η σημαντική σύνδεση μεταξύ των δύο αυτών αιμοδυναμικών δεικτών στην μελέτη μας υποδεικνύει ότι οι βλάβες στην καρδιά και το νεφρό που παρατηρούνται στην ιδιοπαθή υπέρταση μπορεί να εξελίσσονται παράλληλα από τα πρώιμα στάδια της υπέρτασης [193]. Υπάρχουν αρκετές πιθανές ερμηνείες για το μηχανισμό αυτής της σύνδεσης. Η υπέρταση είναι η συνηθέστερη

συννοσηρότητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και εμπλέκεται τόσο στην παθογένεση όσο και στην πρόγνωση της νόσου [194]. Στα ευρήματά μας, η ηλικία αποτελούσε έναν ισχυρό καθοριστικό παράγοντα τόσο στους αιμοδυναμικούς δείκτες της καρδιάς όσο και του νεφρού. Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στους υπερτασικούς ασθενείς προκαλείται όχι μόνο από την υπερτροφία αλλά επίσης και από ίνωση στο μυοκάρδιο. Έχει φανεί ότι ο αριθμός και το πάχος των ινών κολλαγόνου τύπου I αυξάνονται με την ηλικία. Σε νεκροτομική μελέτη, το ποσοστό σπειραματοσκλήρυνσης, η έκταση της διάμεσης ίνωσης και η έκταση ατροφίας ήταν όλα αυξημένα με την ηλικία [195]. Οι αλλαγές αυτές ενδέχεται να προκαλούν μια αύξηση στην αντίσταση ροής του αίματος μετρήσιμη στις ενδονεφρικές αρτηρίες. Μια άλλη πιθανή εξήγηση του παραπάνω μηχανισμού είναι η επίδραση του αυξητικού παράγοντα TGF-β, ο οποίος είναι γνωστό ότι επάγει τη συσσώρευση ινώδους ιστού [196]. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων, ο TGF-β έχει συνδεθεί με την ίνωση του μυοκαρδίου και του νεφρού. Επιπλέον, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα του TGF-β σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση συμβάλουν στην ανάπτυξη βλαβών οργάνων-στόχων [197]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι χυμικοί παράγοντες όπως ο TGF-β, ανεξάρτητα από ηλικία και αιμοδυναμικούς παράγοντες, ενδέχεται να επηρεάζουν τόσο την αιμοδυναμική της καρδιάς όσο και του νεφρού.

Η ιδιοπαθής υπέρταση σχετίζεται στενά με μεταβολές της μικροκυκλοφορίας όπως αποδεικνύεται από την αύξηση του λόγου του μέσου χιτώνα προς τον αυλό των αρτηριών μικρής αντίστασης και από την αραιώση των τριχοειδών. Έχει προταθεί ότι οι αλλοιώσεις στο μικροαγγειακό σύστημα μπορεί να επιδεινώσουν περαιτέρω τη βλάβη των οργάνων-στόχων υπό την επίδραση του αυξημένου αιμοδυναμικού φορτίου στην υπέρταση. Πάνω από μια δεκαετία πριν, η δομή των μικρών αρτηριών έχει βρεθεί ότι είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην υπέρταση [198]. Στον πληθυσμό με υπέρταση σε αρχικά στάδια χωρίς θεραπευτική αγωγή, μελετήθηκε η σχέση της αιμοδυναμικής του νεφρού με τις βλάβες οργάνων στόχων. Τα αποτελέσματά μας ήταν σύμφωνα με προηγούμενα ευρήματα στα οποία υψηλότερες τιμές του RRI στην ιδιοπαθή υπέρταση συνδέονται με βλάβες οργάνων στόχων όπως LVH, μικροαλβουμινουρία και PWV [156-158]. Στη παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε συστηματικά η σχέση μεταξύ της αιμοδυναμικής του νεφρού με τις καρδιαγγειακές και νεφρικές διαταραχές στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, και βρέθηκε ότι ο RRI σχετίζεται με προκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων. Οι προκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων αντιπροσωπεύουν ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ της έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου και της εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, και έχει δειχθεί ότι αποτελούν έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για μείζονα συμβάματα [2]. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι η μέτρηση της αιμοδυναμικής του νεφρού θα

μπορούσε να είναι μια χρήσιμη διαδικασία για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ιδιοπαθή υπέρταση.

Είναι γνωστό ότι ο RRI αυξάνει με τη γήρανση, πιθανώς λόγω των σχετιζόμενων με την ηλικία αλλαγών που συμβαίνουν στην αγγειακή ενδοτικότητα και στα μικρά αγγεία του νεφρού. Άλλοι συστηματικοί αιμοδυναμικοί παράγοντες όπως η ΑΠ και η πίεση παλμού είναι επίσης σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του RRI [160]. Σύμφωνα με τα προηγούμενα, και στη μελέτη μας βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του RRI, της ηλικίας και της πίεσης παλμού.

Σε ασθενείς νεφρικού αλλογενούς μοσχεύματος, ο RRI του μεταμοσχευμένου νεφρού σχετίζεται σημαντικά με την ηλικία του παραλήπτη και όχι με την ηλικία του νεφρού [199], γεγονός που υποδηλώνει ότι εξωνεφρικοί παράγοντες όπως η αρτηριακή σκληρία των προνεφρικών αγγείων, π.χ. της αορτής, έχουν σημαντική επίδραση στην αιμοδυναμική του νεφρού. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι, στην ιδιοπαθή υπέρταση, ο περιπατητικός δείκτης αρτηριακής σκληρίας, ο οποίος υπολογίζεται με βάση την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και είναι γνωστό ότι συνδέεται με την αρτηριακή σκληρία, σχετίζεται με τον RRI [200]. Ως εκ τούτου, ο RRI θα πρέπει να θεωρείται ως ένας δείκτης συστηματικής αθηροσκληρωτικής αγγειακής βλάβης παρά ένας ειδικός δείκτης νεφρικής βλάβης. Τα αποτελέσματά μας μπορεί να υποδηλώνουν την παρουσία αιμοδυναμικών διαταραχών στους υπερτασικούς ασθενείς με αυξημένες τιμές RRI, και οι αιμοδυναμικές αυτές διαταραχές μπορεί να εμπλέκονται σε πρώιμα παθογενετικά στάδια καρδιαγγειακής βλάβης.

Η πρόσφατη δημοσίευση δύο ανασκοπήσεων [201,202], επισήμαναν τους παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές του RRI. Παρουσιάζουν λεπτομερώς τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στον καθορισμό του RRI και αναφέρουν ότι όλοι οι αιμοδυναμικοί παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την κατανόηση της κλινικής σημασίας του RRI και της αλληλεπίδρασης των συστηματικών και νεφρικών παραμέτρων στην ανάλυση του RRI. Μεταξύ αυτών, η πίεση παλμού, η καρδιακή λειτουργία, η αγγειακή ενδοτικότητα και η νεφρική πίεση ενσφίνωσης χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής. Η πίεση παλμού σχετίζεται κατά κύριο λόγο με εξωνεφρικούς παράγοντες όπως η καρδιακή λειτουργία και η συστηματική αρτηριακή ενδοτικότητα. Στην πραγματικότητα, η ενδοτικότητα της αορτής και των μεγάλων αρτηριών καθορίζει το βαθμό της παλμικότητας της πίεσης μέσω της διεύρυνσης των τοιχωμάτων των αγγείων κατά τη φάση της συστολής και μέσω της χάλασης κατά τη φάση της διαστολής. Σε καταστάσεις μείωσης της συστηματικής αγγειακής ενδοτικότητας, όπως σε αυξημένη αρτηριακή σκληρία, μαζί με μεταβολές της πίεσης παλμού, έχουν σαν αποτέλεσμα τη σημαντική επίδραση στον RRI, αποδεικνύοντας μια σημαντική σύνδεση μεταξύ της μικρο- και της μακρο-κυκλοφορίας [173]. Μια περαιτέρω επιβεβαίωση του φαινομένου αυτού είναι η στενή σχέση μεταξύ του RRI και της αορτικής



σκληρίας καθώς επίσης μεταξύ του RRI και της αρτηριοσκλήρωσης [160,165]. Η νεφρική πίεση ενσφηνωσης είναι ένας άλλος παράγοντας που συμβάλει στον καθορισμό του RRI και προκύπτει από τη διάμεση και τη φλεβική πίεση του νεφρού.

Αν και η μελέτη μας δεν μπορεί να αποδείξει αιτιολογικές σχέσεις μεταξύ των παρατηρούμενων ευρημάτων λόγω του συγχρονικού σχεδιασμού της, είναι απαραίτητο να φωτιστούν οι μηχανισμοί που συνδέουν τον RRI με τις βλάβες οργάνων-στόχων. Η αθηροσκληρωτική βλάβη έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της αορτικής σκληρίας η οποία με τη σειρά της αυξάνει τη μάζα της αριστερής κοιλίας μέσω της επίδρασης των ανακλώμενων κυμάτων στην κεντρική αορτική πίεση. Η αρτηριακή σκληρία και η αρτηριακή ενδοτικότητα είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της ανάπτυξης και του βαθμού υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας [203]. Η μικροαλβουμινουρία θεωρείται συνήθως ότι είναι μια αντανάκλαση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας του νεφρικού αγγειακού δικτύου [204]. Η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας θα μπορούσε να θέσει ένα φορτίο πίεσης στο αγγειώδες σπείραμα του νεφρού μέσω της ενίσχυσης του παλμικού stress [205]. Υψηλότερες τιμές του RRI θα μπορούσαν να συμβάλουν σε βλάβη του σπειράματος μέσω αυξημένου παλμικού stress. Σε αυτό το πλαίσιο, η συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης αλβουμίνης από τα ούρα και του RRI καθώς και η υψηλότερη επίπτωση της μικροαλβουμινουρίας στους ασθενείς με υψηλότερες τιμές RRI είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Η μικροαλβουμινουρία, στην πραγματικότητα, έχει δείχθει ότι αποτελεί έναν ισχυρό δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και δείκτη βλάβης οργάνων στόχων στην ιδιοπαθή υπέρταση [206], καθώς επίσης και ένας δείκτης νεφρικής βλάβης [207]. Στο πλαίσιο της μακρόχρονης υπέρτασης, η μικροαλβουμινουρία θα μπορούσε να σηματοδοτεί την ανάπτυξη νεφροαγγειοσκλήρωσης, η οποία συνήθως χαρακτηρίζεται από μειωμένη νεφρική ροή αίματος και από αύξηση της νεφραγγειακής αντίστασης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο RRI συσχετίστηκε θετικά με τη συστολική ΑΠ και αντιστρόφως με τη διαστολική ΑΠ, υποδεικνύοντας ότι μεγαλύτερη νεφραγγειακή αντίσταση συνδέεται με υψηλότερες τιμές πίεσης παλμού, ενός γνωστού δείκτη αυξημένης σκληρίας του αρτηριακού δικτύου. Τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης υποστηρίζουν αυτό το συμπέρασμα και δείχνει ότι η ηλικία, η πίεση παλμού και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος επηρεάζουν ανεξάρτητα τον RRI. Αυτά τα ευρήματα, παρέχουν περαιτέρω ένδειξη ότι οι υψηλές τιμές του RRI θα μπορούσαν να είναι το αποτέλεσμα της ενδοπαρεγχυματικής αγγειακής βλάβης λόγω της υπέρτασης και της αρτηριοσκλήρωσης και, ενδεχομένως, ένας δείκτης δυσμενούς νεφρικής και καρδιαγγειακής πρόγνωσης στην ιδιοπαθή υπέρταση. Αυτή η υπόθεση φαίνεται να συμβαδίζει με τα αποτελέσματα που παρουσίασαν οι Doi και συν [161], οι οποίοι μελέτησαν

υπερτασικούς ασθενείς και έδειξαν ότι αυξημένες τιμές του RRI σχετίζονται με ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβλήματα.

Όσον αφορά τον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών υπό φαρμακευτική αγωγή, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ, οι ασθενείς με RHTN εμφάνιζαν πιο έκδηλες βλάβες οργάνων στόχων όπως αυτές αντικατοπτρίζονται με την πίεση παλμού, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την μικροαλβουμινουρία. Ανάμεσα στους δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, λόγος E/e' τουλάχιστον 13 [90] σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους υπερτασικούς ασθενείς [208]. Οι ασθενείς με RHTN στη μελέτη μας φάνηκε να έχουν υψηλότερες τιμές πίεσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, όπως εκτιμάται με το λόγο E/e'. Στον πληθυσμό της μελέτης, το 30% των υπερτασικών ασθενών με RHTN σε σύγκριση με το 12% των υπερτασικών ασθενών με ρυθμισμένη ΑΠ εμφάνισε τιμές του λόγου E/e' τουλάχιστον 13. Ο AIX απέτυχε να δείξει συσχέτιση με τον RRI ή την παρουσία RHTN. Σε προηγούμενη μελέτη μεταξύ υπερτασικών ασθενών υπό ή χωρίς θεραπεία, μια θετική συσχέτιση μεταξύ του RRI και του AIX καταγράφηκε η οποία δεν παρέμενε μετά από διόρθωση άλλων παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της αορτικής σκληρίας [209]. Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε τη σχέση της αιμοδυναμικής του νεφρού με την RHTN σε μια ομάδα υπερτασικών ασθενών υπό θεραπεία. Ισχυρή συσχέτιση εμφανίζει ο RRI με τα επίπεδα της ΑΠ και αυτό μπορεί να εξηγηθεί μαθηματικά λαμβάνοντας υπόψη τον τύπο που εκφράζει το δείκτη ( $RRI = 1 - V_{min}/V_{max}$ ). Έτσι, μια αύξηση στην συστολική ΑΠ αυξάνει και προάγει μια μεγαλύτερη μέγιστη ταχύτητα στις αρτηρίες του νεφρού και αντίστοιχα, μια μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης έχει ως αποτέλεσμα μια χαμηλότερη τελο-διαστολική ταχύτητα. Στη μελέτη μας, η πιθανότητα αυξημένης τιμής του RRI ( $> 0.7$ ) είναι 6.72 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ ανεξαρτήτως ηλικίας, μάζας αριστερής κοιλίας και το σημαντικότερο, ανεξαρτήτως επιπέδων ΑΠ. Μόνο λίγα στοιχεία σχετικά με τη σύνδεση του RRI και της RHTN είναι διαθέσιμα. Σε μια διατμηματική ανάλυση 84 ασθενών με RHTN [18], ο RRI μετρήθηκε επιπρόσθετα με την αλβουμινουρία και παρουσιάστηκε ως δείκτης συστηματικών αιμοδυναμικών αλλοιώσεως και αθηροσκλήρωσης. Από την άλλη πλευρά, ο δείκτης eGFR απέτυχε να σταθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της RHTN στο αντίστοιχο μοντέλο. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να σημαίνουν ότι οι αλλαγές στη νεφρική αγγειακή αντίσταση ενδέχεται να προηγούνται της νεφρικής λειτουργικής έκπτωσης.

Οι τιμές αναφοράς του RRI είναι ακόμα υπό διερεύνηση, ενώ μια πρόσφατη μελέτη μεταξύ υγιών ατόμων έδειξε ότι οι τιμές αυτές εξαρτώνται από την ηλικία [191]. Η τιμή 0.7 έχει χρησιμοποιηθεί συστηματικά ως το ανώτερο φυσιολογικό όριο και υψηλότερες τιμές του RRI έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο [210]. Το όριο αυτό έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στις

αναλύσεις μας, ενώ έχουμε ακόμα προσδιορίσει μια χαμηλότερη τιμή, η οποία είναι το 0.648, η οποία με τη σειρά της προβλέπει την παρουσία της RHTN σε ένα πληθυσμό με υπερτασικούς ασθενείς υπό αγωγή. Πράγματι, στο πλαίσιο άλλης μελέτης με διαφορετικό σχεδιασμό σε ασθενείς με RHTN, η εμφάνιση τιμών του RRI μεγαλύτερων από 0.7 ήταν μικρή [158]. Σύμφωνα με αυτά, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για τις τιμές του RRI στους υπερτασικούς ασθενείς αναφορικά με το στάδιο της θεραπείας και την ρύθμιση της ΑΠ για την καλύτερη αξιολόγηση αυτού του δείκτη σε τέτοιους ασθενείς.

Η τεκμηριωμένη συσχέτιση του RRI με την RHTN είναι ασαφής αλλά είναι μάλλον πολυπαραγοντική. Η RHTN αποτελεί μια πολύπλοκη κατάσταση που σχετίζεται με παράγοντες όπως η παχυσαρκία, το άρρεν φύλο, τη μαύρη φυλή, την περίσσεια αλδοστερόνης, την υπνική άπνοια, τον σακχαρώδη διαβήτη και τη χρόνια νεφρική νόσο [211,212]. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοδυναμικού φορτίου και του RRI έχει αναφερθεί στο παρελθόν και έχει φανεί ότι ο RRI εξαρτάται ιδιαίτερα από την αορτική πίεση παλμού παρά από την μέση αρτηριακή πίεση [160]. Χρονίως αυξημένα επίπεδα ΑΠ, όπως παρατηρείται στην RHTN, μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή αναδιαμόρφωση, αυξημένη αρτηριακή σκληρία και τελικά υψηλότερη νεφρική αγγειακή αντίσταση και αύξηση του RRI [151]. Όπως τεκμηριώνεται από μελέτες βιοψίας νεφρού, ο RRI έχει συσχετιστεί με αρτηριοσκλήρωση και ίνωση [166], χαρακτηριστικές μεταβολές των μικρών αγγείων του νεφρού οι οποίες συμβαίνουν με την πάροδο της ηλικίας. Η σχέση αυτή παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη μελέτη μας μιας και ακόμη μετά την επιλογή και ταίριασμα των ομάδων με βάση την ηλικία, η ηλικία εξακολουθεί να συσχετίζεται με τον RRI. Από την άλλη πλευρά, έχει προταθεί ότι η χρόνια νεφρική μικροαγγειακή βλάβη θα μπορούσε να προκαλέσει ΑΥ, ακόμη και εν απουσία ανιχνεύσιμων αλλαγών στο δείκτη νεφρικής λειτουργίας, μέσω ενεργοποίησης της πλασμίνης στους διαύλους νατρίου του επιθηλίου [213]. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική αγγειακή αντίσταση, και κατά συνέπεια προκαλεί μια αύξηση του RRI. Η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση και την εξέλιξη της ΑΥ [214] και παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ανθεκτικής στα φάρμακα υπέρτασης [212]. Μια σημαντική σχέση μεταξύ του RRI και του τόνου του συμπαθητικού έχει τεκμηριωθεί, υποδεικνύοντας μια ανεξάρτητη από την ΑΠ επίδραση στον RRI. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με RHTN μπορεί επίσης να εξηγήσει την κοινή αύξηση των τελο-διαστολικών πιέσεων πλήρωσης και του RRI στον πληθυσμό μας [212]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας μέσω της συμπαθητικής απονεύρωσης του νεφρού μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης [215-219] και να μειώσει αυτούς τους δείκτες στην RHTN. Οι Mahfoud και συν [220] μελέτησαν 88 ασθενείς με

RHTN και έδειξαν ότι ο RRI μειώνεται σημαντικά μετά από συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού και η μείωση αυτή δεν σχετίζεται με τη μείωση της ΑΠ. Αυτό έχει αποδειχθεί και σε πειραματική μελέτη [221]. Μιας και το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελεί ένα κεντρικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό και στην καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνεται πως αυτές οι πολλά υποσχόμενες επεμβατικές θεραπείες έχουν να προσφέρουν σε αυτούς τους ασθενείς [222]. Δεδομένου ότι η RHTN ταυτίζεται ως μια κατάσταση κατακράτησης άλατος και όγκου, η σύνθετη σχέση μεταξύ πρόσληψης αλατιού, νεφρική διακίνηση άλατος και η απάντηση στην ΑΠ ενδέχεται επίσης να συνέβαλαν στα ευρήματά μας. Σε πειραματικά μοντέλα, το αυξημένο φορτίο άλατος έχει συσχετιστεί με μειωμένη νεφρική ροή πλάσματος και αυξημένη νεφρική αγγειακή αντίσταση, ενώ μια νεφρική αγγειοσυσπαστική απάντηση μετά από φόρτιση άλατος έχει τεκμηριωθεί στους απογόνους των υπερτασικών γονέων [223,224]. Έρευνα που θα εστιάζει στη σχέση μεταξύ της πρόσληψης και αποβολής νατρίου και την αιμοδυναμική του νεφρού σε υπερτασικούς ασθενείς με δύσκολα ρυθμιζόμενη υπέρταση θα μπορούσε να διευκρινίσει μια τέτοια συσχέτιση.

### **Κλινικές προεκτάσεις**

Η εκτίμηση της αιμοδυναμικής της καρδιάς, της αορτής και του νεφρού πρέπει να θεωρείται ως ένα χρήσιμο κομμάτι της αντιμετώπισης του υπερτασικού ασθενή. Οι εξετάσεις αυτές γίνονται με άμεσο τρόπο, εύκολα και με χαμηλό κόστος. Τα δεδομένα από αναλύσεις κόστους-όφελους προγραμμάτων αναγνώρισης και επιθετικής αντιμετώπισης υπερτασικών με αυξημένη αιμοδυναμική, δεν είναι επαρκή, αλλά υπάρχουν στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν ότι έχουν κλινικό όφελος αφού η αυξημένη αιμοδυναμική συμβαδίζει με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα. Η μέτρηση των αιμοδυναμικών δεικτών επομένως μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση εκείνων των υπερτασικών ασθενών με συνδυασμό τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που θα ωφελούνταν από πρόληψη παρέμβαση, περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο για στεφανιαία νόσο και επιθετικότερη αγωγή. Ωστόσο, εάν η παρακολούθηση των μεταβολών των δεικτών αυτών μπορεί να κατευθύνει την αντιυπερτασική θεραπεία είναι ένα ερώτημα που θα απαντηθεί μελλοντικά. Επομένως, η εκτίμηση της αιμοδυναμικής του νεφρού, της αορτής και της καρδιάς πρέπει να πραγματοποιείται σε ευρεία κλίμακα σε πληθυσμούς υπερτασικών με στόχο την βελτίωση της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι συσχετίσεις του RRI με το αιμοδυναμικό φορτίο συμβάλλουν στην περαιτέρω κατανόηση της παθογένεσης και εξέλιξης της υπερτασικής καρδιαγγειακής αθηροσκληρυντικής νόσου.

Αν και ο συγχρονικός σχεδιασμός της μελέτης μας δεν μας επιτρέπει να εξάγουμε συμπεράσματα σχετικά με τους παθογενετικούς μηχανισμούς που στηρίζουν τις σχέσεις αυτές, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν περαιτέρω το ρόλο του RRI ως δείκτη βλαβών οργάνων-στόχων.

Επίσης υποστηρίζουν ότι οι βλάβες οργάνων-στόχων στους υπερτασικούς είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία που προκύπτει από την αλληλεπίδραση αιμοδυναμικών και αθηροσκληρωτικών παραγόντων. Αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποσαφηνιστούν οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν τον αυξημένο RRI και την προγνωστική του αξία στην ανάπτυξη νεφρικής βλάβης, αυτός θα μπορούσε να θεωρηθεί ως δείκτης πρόωμης νεφρικής και συστηματικής αγγειακής βλάβης και θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό των υπερτασικών ασθενών για τους οποίους θα ήταν σκόπιμα πιο επιθετικά προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα.

Όσον αφορά τον πληθυσμό υπερτασικών υπό φαρμακευτική αγωγή, από κλινικής απόψεως, τα δεδομένα μας προτείνουν ότι η εκτίμηση της αιμοδυναμικής του νεφρού με τον RRI θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη δύσκολα ελεγχόμενης ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή. Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν ότι ο RRI εμφανίζει μια αποδεκτή ευαισθησία και ειδικότητα ως προγνωστικός δείκτης της RHTN και αυτή η συσχέτιση παραμένει σημαντική και μετά από έλεγχο για παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Παρ' όλα αυτά, η αλληλεπίδραση του RRI με το φαινότυπο της RHTN μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες που επιδρούν στον RRI *per se*. Στα δικά μας δεδομένα, έχουμε βρει ότι ο RRI προβλέπει την RHTN μετά από έλεγχο για παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, αλλά δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι άλλες κλινικοί ή αγγειακοί παράμετροι, όπως άλλοι δείκτες αρτηριακής σκληρίας, μπορεί να τροποποιήσουν την παρατηρούμενη σχέση. Δεδομένου ότι η διάγνωση της RHTN απαιτεί να ακολουθηθεί ένας προσεκτικός κλινικός αλγόριθμος, ο RRI μπορεί να αποτελέσει έναν απλό εργαστηριακό δείκτη που αντανακλά τη νεφρική συμβολή στη δύσκολα ρυθμισμένη υπέρταση και επίσης να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου. Μεγαλύτερες μελέτες σε πιο γενικευμένους πληθυσμούς είναι απαραίτητες ώστε να θέσουν τον RRI ως ένα διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο για τη ρύθμιση της RHTN.

### **Ισχυρά σημεία και περιορισμοί της μελέτης**

Η μελέτη μας έχει ορισμένα δυνατά σημεία. Μελετήσαμε υπερτασικούς ασθενείς στα αρχικά στάδια που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, η οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζει την αιμοδυναμική της καρδιάς, της αορτής και του νεφρού. Από την άλλη πλευρά, επιλέξαμε προσεκτικά ένα πληθυσμό ο οποίος είναι υπό κατάλληλη και επαρκή θεραπεία, αποκλείοντας τους ασθενείς που ήταν δύσκολο να καθοριστούν και να ταξινομηθούν σε ομάδα, δηλαδή αυτοί που ήταν αρρυθμιστοι με λιγότερα από τρία φάρμακα. Η κατάσταση της υπέρτασης επιβεβαιώθηκε με τη χρήση 24-ωρης καταγραφής, αποκλείοντας περιπτώσεις υπέρτασης της λευκής μπλούζας και

συγκαλυμμένη υπέρταση. Ταιριάξαμε ομάδες ασθενών ανάλογα με την ηλικία και το φύλο για να αποφύγουμε σχετικές παραδοσιακές διαφορές στον RRI και στην RHTN.

Ορισμένα στοιχεία πρέπει να ληφθούν υπόψη ως πιθανά μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης και θα πρέπει να σημειωθούν ορισμένοι περιορισμοί της. Αυτή είναι μια διατμηματική μελέτη παρατήρησης που δεν επιτρέπει την αιτιώδη συνάφεια και το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος δεν επιτρέπει τα οριστικά συμπεράσματα. Διενεργήθηκε σε υπερτασικά άτομα της λευκής φυλής και συνεπώς τα συμπεράσματα δεν μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα σε άτομα άλλων εθνικοτήτων. Επιπλέον, ο τρόπος ζωής και η συμμόρφωση στη θεραπεία δεν εξετάστηκαν στην ανάλυση. Στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών υπό φαρμακευτική αγωγή, παρόλο που αξιολογήσαμε τους πιο γνωστούς παράγοντες που επηρεάζουν την αιμοδυναμική του νεφρού, της καρδιάς και της αορτής, δεδομένα από τη χρήση αντιυπερτασικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της δοσολογίας τους και την διαφορετική τους δράση στην αιμοδυναμική, δεν εκτιμήθηκαν συστηματικά. Καθώς ο RRI έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται εγγενώς με το συστηματικό παλμικό φορτίο, όπως αυτό τεκμηριώνεται από τα επίπεδα της ΑΠ και της πίεσης παλμού, τα δεδομένα μας μπορεί να διέφεραν αν αναλύαμε και ασθενείς με παρόμοια επίπεδα ΑΠ ως ομάδα ελέγχου.

### **Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η μελέτη μας δείχνει ότι ο αυξημένος RRI είναι ένας δείκτης υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Για τη διαστρωμάτωση κινδύνου στην ιδιοπαθή υπέρταση, η μέτρηση της αιμοδυναμικής του νεφρού θα συμπληρώσει τον έλεγχο για καρδιαγγειακές βλάβες. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διαπιστωθεί αν η μείωση της αιμοδυναμικής του νεφρού *per se* παρέχει καρδιαγγειακή προστασία και τον πιθανό ρόλο που μπορεί να διαδραματίζει ως ένας υποκατάστατος στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας στην ιδιοπαθή υπέρταση.

Σε μια μικρή ομάδα υπερτασικών ασθενών, η αιμοδυναμική του νεφρού και της καρδιάς συνδέονται στενά με την παρουσία της RHTN. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι δείκτες όπως ο RRI και ο λόγος E/e' θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον προσδιορισμό του ανεπαρκούς ελέγχου της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς.

## Περίληψη

**Εισαγωγή/σκοπός:** Ο νεφρός παίζει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και η αιμοδυναμική του νεφρού μπορεί να εκτιμηθεί με έναν μη επεμβατικό και αναπαραγωγίμο δείκτη, το νεφρικό δείκτη αντίστασης (RRI). Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τη σχέση της αιμοδυναμικής του νεφρού (RRI) με την αιμοδυναμική της καρδιάς ( $E/e'$ ) και της αορτής (αυξητικός δείκτης, AIX) σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση άνευ αγωγής. Επιπλέον, στόχος μας ήταν να αξιολογήσουμε τις διαφορές στα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση (RHTN) σε σύγκριση με τους υπερτασικούς με ρυθμισμένη ΑΠ στο επίπεδο της καρδιάς, του νεφρού και της αορτής.

**Υλικό και Μέθοδοι:** 310 νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικοί ασθενείς άνευ αγωγής [164 άνδρες, μέση ηλικία 51 έτη, ΑΠ ιατρείου = 142/88 mmHg] υπεβλήθησαν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ και λήψη δείγματος αίματος για προσδιορισμό του μεταβολικού προφίλ. Επιπλέον, Μελετήσαμε 50 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της RHTN και 50 υπερτασικούς ασθενείς με ρυθμισμένη ΑΠ που ελάμβαναν 3 ή λιγότερα αντιυπερτασικά φάρμακα. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε Doppler υπερηχογράφημα νεφρών για τον προσδιορισμό του RRI, εκτίμηση του AIX, καθώς και πλήρη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη συμπεριλαμβανομένου του λόγου του πρώιμου κύματος E της ταχύτητας στη μιτροειδή προς το κύμα  $e'$  της ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου ( $E/e'$ ).

**Αποτελέσματα:** Με βάση τη διάμεση τιμή του RRI (0.600), οι υπερτασικοί ταξινομήθηκαν σε εκείνους με υψηλές και χαμηλές τιμές RRI. Οι υπερτασικοί με υψηλές τιμές RRI σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλές τιμές ήταν πιο ηλικιωμένοι (56.4 vs 45 έτη,  $p < 0.001$ ), είχαν χαμηλότερη 24ωρη διαστολική ΑΠ (77 vs 85 mmHg,  $p < 0.001$ ), υψηλότερες τιμές AIX (27 vs 18%,  $p < 0.01$ ), και υψηλότερες τιμές  $E/e'$  (9.7 vs 8,  $p < 0.001$ ). Η πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι η ηλικία, η πίεση παλμού, ο λόγος  $E/e'$  και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος συσχετίζονταν ανεξάρτητα με τον RRI ( $R^2 = 0.434$ ,  $p < 0.001$ ). Οι υπερτασικοί με RHTN σε σύγκριση με εκείνους χωρίς RHTN εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές RRI (κατά 0.078,  $p < 0,001$ ) και τιμές  $E/e'$  (κατά 3.1,  $p < 0.001$ ) αλλά παρόμοιες τιμές του AIX ( $p = 0.79$ ). Σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, η παρουσία της RHTN ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της εμφάνισης του RRI με τιμή μεγαλύτερη από 0.7 μετά από έλεγχο για άλλες αιμοδυναμικές μεταβλητές συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της ΑΠ. Η ανάλυση ROC αποκάλυψε μία AUC για την πρόβλεψη της RHTN από τον RRI της τάξεως του 80.3% (95% confidence interval 0.72–0.89,  $p < 0.001$ ). Το σημείο διαχωρισμού 0.648 του RRI εμφάνιζε ευαισθησία 78% και ειδικότητα 72% για την πρόβλεψη της RHTN.

**Συμπεράσματα:** Η αυξημένη αγγειακή αντίσταση στις ενδονεφρικές αρτηρίες σχετίζεται με επηρεασμένη αιμοδυναμική της καρδιάς και της αορτής, όπως αντικατοπτρίζεται από τις αυξημένες τιμές του AIX και του  $E/e'$ . Ο RRI θα μπορούσε να θεωρηθεί ένα χρήσιμο υποκατάστατο της

αιμοδυναμικής στην ιδιοπαθή υπέρταση. Σε μια ομάδα υπερτασικών ασθενών, η αιμοδυναμική του νεφρού και της καρδιάς σχετίζονται στενά με την παρουσία της RHTN. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι τιμές του RRI και του λόγου E/e' θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την πρόβλεψη του ανεπαρκούς ελέγχου της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς.



## Abstract

**Objective:** To evaluate the relationship of increased renal resistive index (RRI) with augmentation index (AIx) and cardiac haemodynamics by means of mitral annular early diastolic velocity ( $E/e'$ ) in untreated patients with essential hypertension. Moreover, the association of resistant hypertension (RHTN) with renal haemodynamics is unclear. Our aim was to evaluate differences in haemodynamic characteristics of patients with RHTN compared with patients with controlled hypertension (HTN) at the level of the heart, kidney and aorta.

**Design and Method:** 310 newly diagnosed untreated patients with stage I–II essential hypertension [164 males, aged 51 years, office blood pressure (BP) = 142/88 mmHg], underwent ABPM and blood sampling for assessment of metabolic profile. Furthermore, we studied 50 patients with RHTN confirmed by ABPM and 50 controlled hypertensive patients matched for age and sex. All participants underwent renal Doppler ultrasound to determine the RRI, a complete echocardiographic study including measurements of diastolic function and evaluation of augmentation index.

**Results:** Based on the mean value of RRI (0.600), hypertensives were classified into those with high and low RRI. Hypertensives with high RRI values compared to those with low values were older (56.4 vs 45.0 years,  $p < 0.001$ ), had lower 24-hour diastolic BP (77 vs 85 mmHg,  $p < 0.001$ ), higher levels of AIx (27 vs 18,  $p < 0.01$ ), and higher values of  $E/e'$  (9.7 vs 8,  $p < 0.001$ ). Multiple regression analysis revealed that age, pulse pressure,  $E/e'$  and pulse wave velocity were independent associated with RRI ( $R^2 = 0.434$ ,  $p < 0.001$ ). Hypertensive patients with RHTN compared with those without RHTN had a significantly decreased  $E/A$  ratio (by 0.12,  $P = 0.043$ ), an increased  $E/e'$  ratio (by 3.1,  $P < 0.001$ ), increased albumin-to-creatinine ratio levels (by 49 mg/g,  $P = 0.023$ ) and a significantly higher RRI (by 0.078,  $P < 0.001$ ) but similar augmentation index values ( $P = 0.79$ ). Logistic regression revealed that presence of RHTN was the strongest predictor of an RRI more than 0.7 after controlling for other haemodynamic variables including blood pressure levels. Receiver-operator characteristic analysis revealed an area under the curve for prediction of RHTN by the RRI alone of 80.3% (95% confidence interval: 0.72–0.89,  $P < 0.001$ ). An RRI cutpoint of 0.648 has a sensitivity of 78% and a specificity of 72% for prediction of RHTN.

**Conclusions:** Increased vascular resistance of intrarenal arteries is associated with impaired aortic and cardiac haemodynamics, as reflected by increased AIx and  $E/e'$  values. RRI may be considered a useful surrogate of haemodynamics in essential hypertension. In a well treated hypertensive population, patients with RHTN show more pronounced renal and cardiac haemodynamic dysfunction compared with patients with controlled HTN. A greater RRI seems to be associated with RHTN and may help identify such patients.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570–583.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
3. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, Cappuccio FP, Miller MA, van Dongen M, de Lorgeril M, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008;26:2303–2311.
4. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007;49:773–774.
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363–2369.
6. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. 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.
7. Pyorala 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;15:1300–1331.
8. D’Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
9. 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.
10. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
  11. 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.
  12. 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.
  13. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–183.
  14. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–1992.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010;77:194–200.
  18. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707–716.
  19. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007;20:338–341.

20. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315.
21. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, Olsen MH; 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.
22. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–1415.
23. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981;245:1225–1229.
24. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:3S–10S.
25. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–1261.
26. 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.
27. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Compbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
28. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;31:85–91.
29. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195–200.
30. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauer B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685–692.

31. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011;24:123–134.
32. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011;7:493–495.
33. 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.
34. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983;5:264–269.
35. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2074–2082.
36. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. 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.
37. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–1229.
38. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55–61.
39. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10.
40. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645–653.
41. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
42. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012;30:1928–1936.

43. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, Stefanadis C, Papademetriou V. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens* 2010;28:2299–2308.
44. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. 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.
45. 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.
46. Vlahakos DV, Hahalis G, Vassilakos P, Marathias KP, Geroulanos S. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(11):1764-70.
47. 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.
48. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928–1933.
49. 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.
50. De Sutter J, DeBacker J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity ( $E'$ ) and the ratio of transmitral early peak velocity to  $E'$  ( $E/E'$ ). *Am J Cardiol* 2005;95:1020–1023.
51. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, Zambanini A, O'Brien E, Chaturvedi N, Lyons S, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J. 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.
52. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357–2363.

53. 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.
54. 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.
55. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44:84–93.
56. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, Polkinghorne KR, Skankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansewoort DG, Emmaljarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941–1951.
57. 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.
58. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
59. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–2219.
60. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682–1683.
61. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962–967.
62. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353–355.

63. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
64. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. 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.
65. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnesGT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOTS Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149–1159.
66. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.
67. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, Vasileiou P, Doumas M, Makris T, Papademetriou V, Kallikazaros I, Bakris G, Stefanadis C. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens*. 2014 Feb;32(2):415-22.
68. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:171–174.
69. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712–718.
70. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786–1792.
71. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750.
72. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159–1164.
73. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982;49:1561–1563.



74. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL, Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423–1431.
75. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010;56:824–830.
76. Lund-Johansen P. Haemodynamics of essential hypertension, In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1994: 61-76.
77. Davidson RC, Suhail S. Hemodynamic profiles in essential and secondary hypertension, in *Hypertension Primer 2003*, 3rd ed, from the Council on High Blood Pressure Research, AHA, Chapter 118, 349-351.
78. Jamil Mayet, Alun Hughes. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003; 89: 1104-1109.
79. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 25-36.
80. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen Se, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1003.
81. Izzo JL, Manning TS, Shyoff BE. Office blood pressures, arterial compliance characteristics, and estimates cardiac load. *Hypertension*. 2001; 38: 1467-1470.
82. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444.
83. Mulvany MJ. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci* 2002; 17: 105-9.
84. Galderisi M, Petrocelli A, Alfieri A, et al. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. *Am J Cardio* 1996; 77:597-601.
85. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10(Part 2):25A(Abstract).
86. Kornel PI, Bobik A, Angus JJ. Are cardiac and vascular “amplifiers” both necessary for the development of hypertension. *Kidney Int* 1992; 41(Suppl.37):S38-S44.

87. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 214-246.
88. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
89. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol* 2005;95:1020-3.
90. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Feb;22(2):107-33.
91. Kasner et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study *Circulation* 2007;11:637-47.
92. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-4.
93. Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, Memon N, Chohan R, Dávila-Román VG. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Jul;19(7):872-9.
94. Navtej et al. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects. *European Heart Journal* (2010) 31, 588–594.
95. Chatzis D, Tsioufis C, Tsiachris D, Taxiarchou E, Lalos S, Kyriakides Z, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Brain natriuretic peptide as an integrator of cardiovascular stiffening in hypertension. *Int J Cardiol.* 2010 Jun 11;141(3):291-6.
96. Tsioufis C et al. Impact of Waist Circumference on Cardiac Phenotype in Hypertensives According to Gender. *Obesity* (2008) 17, 177–182.
97. Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K, Stougianos P, Kakavas 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.

98. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006;24(suppl 6):41.
99. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042-1048.
100. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
101. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-1933.
102. McEnery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV et al. Central pressure: Variability and impact of cardiovascular risk factors. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008, 51:1476–1482.
103. Yano M, Kohno M, Kobayashi S, Obayashi M, Seki K, Ohkusa T et al. Influence of timing and magnitude of arterial wave reflection on left ventricular relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, 280:H1846–H1852.
104. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865–1871.
105. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649–654.
106. Nichols WW, O'rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles. 5th ed. Hodder-Arnold, London, 2005.
107. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: A study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985. 72:1257–1269.
108. Vlachopoulos C, O'rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000. 25:303–367.
109. Papaioannou TG, Karatzi K, Karatzis E, Papamichael C, Lekakis JP. Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressures. *Am J Hypertens* 2005. 18:129–136.

110. Safar ME, Blacher J, Protogerou A, Achimastos A. Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J Hypertens* 2008. 26:130–137.
111. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007, 50:197–203.
112. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006, 113:1213–1225.
113. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O’rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all- cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010, 31:1865–1871.
114. Bahr DE, Petzke JC. The automatic arterial tonometer. 26<sup>th</sup> Annual Conference on Engineering in Medicine and Biology, 1973:259.
115. Chen CH, Nevo E, Fetics B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827-36.
116. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8.
117. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, Toutouzas K, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C, Toutouzas P. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract.* 2003;93(3):c106-11.
118. Navar, L. G., E. W. Inscho, D. S. A. Majid, J. D. Imig, L. M. Harrison-Bernard, and K. D. Mitchell. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol. Rev.* 76: 425–536, 1996.
119. Navar, L. G., P. K. Carmines, and K. D. Mitchell. Renal circulation. In: *Textbook of Nephrology*, edited by S. G. Massry and R. J. Glasscock. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1994, p. 41–53.
120. William F. Ganong. *Renal Function & Micturition*. In: *Review of Medical Physiology*. USA: The McGraw-Hill Companies, 2003.
121. Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Pirri C, Trovato FM. Renal function and severity of bright liver. Relationship with insulin resistance, intrarenal resistive index, and glomerular filtration rate. *Hepatol Int* 2011;5:822-9.

122. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Hyperuricaemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a relationship with implications for vascular risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:698-705.
123. Wan L, Yang N, Hiew CY, *et al.* An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1503-10.
124. Lerman LO, Bell MR, Lahera V, *et al.* Quantification of global and regional renal blood flow with electron beam computed tomography. *AmJHypertens* 1994;7:829-37.
125. Bax L, Bakker CJ, Klein WM, Blanken N, Beutler JJ, Mali WP. Renal blood flow measurements with use of phase – contrast magnetic resonance imaging: normal values and reproducibility. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:807-14.
126. Manoharan J, Pijls NH, Lameire N, *et al.* Assessment of renal flow and flow reserve in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 620-5.
127. Schmieder RE, Schächinger H, Messerli FH. Accelerated decline in renal perfusion with aging in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 351-7.
128. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Haller H, Fliser D. Functional changes in the ageing kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1245-8.
129. Schmieder RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation* 1993;87:1482-8.
130. Zeltner R, Delles C, Schneider M, Siffert W, Schmieder RE. Gprotein beta(3) subunit gene (GNB3) 825T allele is associated with enhanced renal perfusion in early hypertension. *Hypertension* 2001;37: 882-6.
131. Delic-Brkljadic D, Galesic K, Ivanac G *et al.* Influence of ATII blockers and calcium channel blockers on renal vascular resistance in patients with essential hypertension. *Coll Antropol* 2009;33:1129-38.
132. Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, *et al.* Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never-treated essential hypertension. *Blood Press* 2009;18:55-61.
133. PellicciaP , Savino A, Cecamore C, Primavera A, Schiavone C, Chiarelli F. Early changes in renal hemodynamics in children with diabetes: Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2008;36: 335-40.
134. Sarif A, Soliman NA, Abdel-Hameed A. Early evaluation of renal hemodynamic alterations in type I diabetes mellitus with duplex ultrasound. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21: 295-9.

135. Abd El Ghaffar S, El Kaffas K, Hegazy R, Mostafa M.. Renal Doppler indices in diabetic children with insulin resistance syndrome. *Pediatr Diabetes* 2010;11:479-86.
136. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler M, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerine. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:827-32.
137. Sarif A, Dinc H, Zibandeh A, Telatar M, Gümele HR. Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Invest Radiol* 1999;34:718-21.
138. OktenA, Dinç H, KulM, KayaG, CanG. Renal duplex Doppler ultrasonography as a predictor of preclinical diabetic nephropathy in children. *ActaRadiol* 1999;40:246-9.
139. HannedoucheTP, DelgadoAG, GnionsaheDA, BoitardC, LacourB, GrünfeldJP. Renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption in early type 1 diabetes. *Kidney Int* 1990;37:1126-33.
140. Porter LA, Hollenberg NK. Obesity, salt intake and renal perfusion in healthy humans. *Hypertension* 1998;32: 144-8.
141. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, *et al.* Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. *Am J Kidney Dis* 2010;56:303-12.
142. Reisin E, Messerli FG, Ventura HO, Frohlich ED. Renalhaemodynamic studies in obesity hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 397-400.
143. BosmaRJ, vanderHeideJJ, OosteropEJ, deJongPE, NavisG. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non obese healthy subjects. *KidneyInt* 2004;65: 259-65.
144. Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GY, Hannam S, Rysz J, Banach M. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol* 2013;164:141-150.
145. Park YS, Kim JS. Association between metabolic syndrome and estimated glomerular filtration rate in older Koreans based on data from the third Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Australas J Ageing* 2011;30:16-21.
146. Abe R, Minami J, Ohru M, Ishimitsu T. Association of metabolic syndrome with urinary albumin excretion, low-grade inflammation, and low glomerular filtration rate among non-diabetic Japanese subjects. *Intern Med* 2009;48:1855-62.
147. Avasthi PS, Voyles WF, Greene ER. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by echo-Doppler velocimetry. *Kidney Int.* 1984;25:824–829.
148. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med.* 2003;349:115–124.

149. Krumme B. Renal Doppler sonography—update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract.* 2006;103:c24–c28.
150. Mastorakou I, Lindsell DR, Piepoli M, Adamopoulos S, Ledingham JG. Pulsatility and resistance indices in intrarenal arteries of normal adults. *Abdom Imaging.* 1994;19:369–373.
151. Boddi M, Sacchi S, Lammel RM, Mohseni R, Sernerri GG. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *Am J Hypertens.* 1996;9:461–466.
152. Veglio F, Provera E, Pinna G, Frascisco M, Rabbia F, Melchio R, Panarelli M, Chiandussi L. Renal resistive index after captopril test by echo-Doppler in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1992;5:431–436.
153. Frauchiger B, Nussbaumer P, Hugentobler M, Staub D. Duplex sonographic registration of age and diabetes-related loss of renal vasodilatory response to nitroglycerine. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:827–832.
154. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology.* 1999;211:411–417.
155. Patriquin HB, Lafortune M, Jiquier JC, O'Regan S, Garel L, Landriault J, Fontaine A, Filiatrault D. Stenosis of the renal artery: assessment of slowed systole in the downstream circulation with Doppler sonography. *Radiology.* 1992;184:479–485.
156. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:360–365.
157. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrç R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;21:291–296.
158. Raff U, Schmidt BM, Schwab J, Schwarz TK, Achenbach S, Bðr I, Schmieder RE. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2010;28:608–614.
159. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Takata H, Fujii T, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25:1292–1298.
160. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58:839–846.

161. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60:770–777.
162. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Tonolo G. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes*. 2006;55:234–239.
163. Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, Tsuruya K, Kanai H, Iwase M, Hirakata H, Iida M. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens*. 2005;23:1905–1911.
164. Hamano K, Nitta A, Ohtake T, Kobayashi S. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2008;31:1853–1857.
165. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:603–609.
166. Bige N, Levy PP, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousselin V, Ronco P, Boffa JJ. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012;13:139.
167. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2780–2785.
168. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(4):885–92.
169. Chirinos JA, Townsend RR. Systemic arterial hemodynamics and the “Renal Resistive Index”: what is in a name? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(3):170–1.
170. O’Neill WC. Renal resistive index: a case of mistaken identity. *Hypertension*. 2014;64(5):915–7.
171. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*. 1999;211:411–7.
172. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*. 1999;213:258–64.
173. Calabria J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A, Molina C, Valles M. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the



- link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2014;16(3):186–91.
174. Kirkpatrick AW, Colistro R, Laupland KB, et al. Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model. *Crit Care Med*. 2007;35:207–13.
  175. Pozniak MA, Kelcz F, Stratta RJ, Oberley TD. Extraneous factors affecting resistive index. *Investig Radiol*. 1988;23:899–904.
  176. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589–96.
  177. Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med*. 2015;10(8):893–905.
  178. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu YP, Gu YM, Staessen JA. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *Am J Hypertens*. 2015;28(4):535–45.
  179. Mostbeck GH, Goßsinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D. Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology*. 1990;175:511–3.
  180. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39:699–703.
  181. Hashimoto J, Ito S. Aortic blood flow reversal determines renal function: potential explanation for renal dysfunction caused by aortic stiffening in hypertension. *Hypertension* 2015; 66:61–67.
  182. Tsioufis C, Tatsis I, Thomopoulos C, Wilcox C, Palm F, Kordalis A, et al. Effects of hypertension, diabetes mellitus, obesity and other factors on kidney haemodynamics. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12:537–548.
  183. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M (2007) Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 22:163–170.
  184. Kawai T, Kamide K, Onishi M et al (2011) Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 26:3256–3262.
  185. Kawai T, Ohishi M, Kamide K et al (2012) The impact of visit to visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res* 35:239–243.

186. Kawai T, Ohishi M, Kamide K et al (2012) Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res.*
187. Derchi LE, Leoncini G, Parodi D et al (2005) Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *Am J Hypertens* 18:966–971.
188. Lubas A, Zelichowski G, Prochnicka A, Wisniewska M, Saracyn M, Wan'kowicz Z (2010) Renal vascular response to angiotensin II inhibition in intensive antihypertensive treatment of essential hypertension. *Arch Med Sci* 6:533–538.
189. Ennezat PV, Marechaux S, Six-Carpentier M et al (2011) Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant* 26:3908–3913.
190. Maestriperi V, Pacciani G, Tassinari I et al. Hypertensive patients with diabetes mellitus and normal arterial stiffness show an early increase in renal resistive index. *Eur Heart J.* 2012;33:70–75.
191. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessons I et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension.* 2014;63:136–142.
192. Bude RO, Di Pietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology.* 1992;184:469–473.
193. Tsioufis C, Tsiachris D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Petras D, Goumenos D, Siamopoulos K, Stefanadis C. Preclinical cardiorenal interrelationships in essential hypertension. *Cardiorenal Med.* 2013 Apr;3(1):38-47.
194. Tsioufis C, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Thomopoulos C, Katsiki N, Kasiakogias A, Chrysochoou C, Konstantinidis D, Kalos T, Tousoulis D. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: connecting the dots. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017 Apr 14. doi: 10.2174/1570161115666170414120532. [Epub ahead of print].
195. Eikmans M, Baelde HJ, de Heer E, Bruijn JA: Effect of age and biopsy site on extracellular matrix mRNA and protein levels in human kidney biopsies. *Kidney Int* 2001; 60: 974–981.
196. Border WA, Noble NA: Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286–1292.
197. Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, et al: Increased levels of transforming growth factor- $\beta$ 1 in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 207–211.
198. Tsioufis C, Dimitriadis K, Katsiki N, Tousoulis D. Microcirculation in Hypertension: An Update on Clinical Significance and Therapy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(3):413-7.

199. Krumme B, Grotz W, Kirste G, Schollmeyer P, Rump LC. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:813–816.
200. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Vaccaro V, Falqui V, Parodi A, Conti N, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:2033–2038.
201. Di Nicolò P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2016. [Epub ahead of print].
202. Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. *Adv Exp Med Biol*. 2016. [Epub ahead of print].
203. Chen CH, Ting CT, Lin SJ, Hsu TL, Ho SJ, Chou P, Chang MS, O'Connor F, Spurgeon H, Lakatta E, Yin FC. Which arterial and cardiac parameters best predict left ventricular mass? *Circulation* 1998; 98:422–428.
204. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62:97–108.
205. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46:200–204.
206. Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A et al. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 1997; 63: S163-S165.
207. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension. *J Nephrol* 1997; 10: 325-333.
208. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, 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.
209. Stea F, Sgro` M, Faita F, Bruno RM, Cartoni G, Armenia S, et al. Relationship between wave reflection and renal damage in hypertensive patients: a retrospective analysis. *J Hypertens* 2013; 31:2418–2424.
210. Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally JV, Navaneethan SD. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension* 2015; 66:382–388.
211. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898–902.
212. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, Stefanadis C. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011; 2011:642416.

213. Peixoto AJ, Orias M, Desir GV. Does kidney disease cause hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15:89–94.
214. Oparil S, Zaman A, Calhoun D. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139:761–776.
215. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kordalis A, Doumas M, Konstantinidis D, Kalos T, Mahfoud F, Papademetriou V, Tousoulis D. Renal denervation therapy: Can it contribute to better blood pressure control in hypertension? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017 Apr 26. doi: 10.2174/1570161115666170426151649. [Epub ahead of print]
216. Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, Davlouros P, Marketou M, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Petroglou D, Tsiachris D, Doumas M, Skolidis E, Karvounis C, Alexopoulos D, Vardas P, Kallikazaros I, Stefanadis C, Papademetriou V, Tousoulis D. Erratum to: Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017 May;106(5):392.
217. Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, Davlouros P, Marketou M, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Petroglou D, Tsiachris D, Doumas M, Skolidis E, Karvounis C, Alexopoulos D, Vardas P, Kallikazaros I, Stefanadis C, Papademetriou V, Tousoulis D. Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017 May;106(5):322-330.
218. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kordalis A, Andrikou E, Milkas A, Liatakis I, Lau EO, Tousoulis D. Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens*. 2016 Nov;30(11):714-719.
219. Tsioufis CP, Papademetriou V, Dimitriadis KS, Kasiakogias A, Tsiachris D, Worthley MI, Sinhal AR, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Thomopoulos C, Kallikazaros I, Tousoulis D, Worthley SG. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:345-50.
220. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60:419–424.

221. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Park E, Hata C, Papalois A, Stefanadis C. Catheter-based renal sympathetic denervation exerts acute and chronic effects on renal hemodynamics in swine. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):987-92.
222. Tsioufis C, Iliakis P, Kasiakogias A, Konstantinidis D, Lovic D, Petras D, Doulas M, Tsiamis E, Papademetriou V, Tousoulis D. Non-pharmacological Modulation of the Autonomic Nervous System for Heart Failure Treatment: where do we stand? *Curr Vasc Pharmacol.* 2017 Apr 28. doi: 10.2174/1570161115666170428124756. [Epub ahead of print].
223. Matavelli LC, Zhou X, Varagic J, Susic D, Frohlich ED. Salt loading produces severe renal hemodynamic dysfunction independent of arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H814–H819.
224. Textor SC, Turner ST. Renal vascular response to sodium loading in sons of hypertensive parents. *Hypertension* 1991; 17:982–988.