

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΜΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΚΑΠΕΣΙΤΑΜΙΜΠΗΣ ΚΑΙ ΟΞΑΛΙΠΛΑΤΙΝΑΣ (ΧΕΛΟΧ) ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ 5-FU/LV ΜΕ ΟΞΑΛΙΠΛΑΤΙΝΑ (FOLFOX) ΩΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ (ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ) ΚΑΙ ΙΙΙ.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΒΙΣΒΙΚΗΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ - ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : Δ. ΠΕΚΤΑΣΙΔΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΕΚΤΑΣΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΚΑΘΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΕΚΤΑΣΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΚΑΘΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΓΚΟΓΚΑ ΕΛΕΝΗ, ΑΝ.ΚΑΘΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΨΥΡΡΗ ΔΙΑΜΑΝΤΩ, ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

**ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΧΡΙΣΤΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ –
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

Πίνακας περιεχομένων

1. Βιογραφικό σημείωμα	4
2. Εισαγωγή-Ευχαριστίες	10
3. Γενικό μέρος	13
3.1 Αρτηριακή Υπέρταση.....	13
3.1.1 Επιδημιολογία	14
3.1.2 Ταξινόμηση αρτηριακής υπέρτασης	16
3.1.3 Παθοφυσιολογία αρτηριακής υπέρτασης	22
3.1.4 Θεραπευτική προσέγγιση αρτηριακής υπέρτασης	38
3.2 Αρτηριακή Σκληρία	57
3.2.1 Αρτηριακή Σκληρία και κακοήθεια	71
4. Καρκίνος παχέος εντέρου	73
4.1 Αρτηριακή Υπέρταση.....	73
4.2 Θεραπεία	80
5. Ειδικό μέρος	85
5.0 Εισαγωγή	85
5.1 Υλικό και Μέθοδος.....	87
5.2 Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων	97
5.3 Αποτελέσματα-Πίνακες	98
6. Συζήτηση	110
7. Περίληψη στα Ελληνικά	117
8. Περίληψη στα Αγγλικά.....	118
9. Βιβλιογραφία	119

1.0 Βιογραφικό σημείωμα

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:	Αναστάσιος Βισβίκης
ΕΤΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	1964
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	Πειραιάς
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:	Έγγαμος
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ:	Παθολόγος - Ογκολόγος
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:	Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι» Τιμίου Σταυρού & Νουφάρων, Ν. Κηφισιά, Τ.Κ. 14564 Τηλ. 2103501273, FAX: 2108003946 e-mail: hecogaga@otenet.gr e-mail: anvisvikis@gmail.com
ΘΕΣΗ ΠΟΥ ΚΑΤΕΧΩ:	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Α΄ Γ΄ Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

A. ΣΠΟΥΔΕΣ-ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- 1983:** Φαρμακευτική Σχολή Α.Π.Θ.
- 1988-1995:** Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
- 1995:** Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών.
- 1994-1995:** Υγειονομικό Σώμα της Πολεμικής Αεροπορίας (Στρατιωτική Θητεία).
- 6/1995-3/1997:** Υποχρεωτική Υπηρεσία υπαίθρου, Κ.Υ. Αγιά Λαρίσης
- 6/1997-06/1999:** Ειδικευόμενος στην Παθολογία, Περιφερειακό Νοσοκομείο Πειραιά
«Μεταξά», Α΄ Παθολογική Κλινική
- 1999-2002:** Ειδικευμένος στην Ειδική Παθολογία, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά
«Τζάνειο»
Β΄ Παθολογική Κλινική
- 12/2002:** Τίτλος ειδικότητας Ειδικής Παθολογίας.
- 2003-2007:** Επιμελητής Β΄, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Β΄ Παθολογική –
Ογκολογική Κλινική (Δ/ντής Β. Σκάρλος)
- 2007-2008:** Επιμελητής Β, Νοσοκομείο Metropolitan, Β΄ Παθολογική Ογκολογική
Κλινική (Δ/ντής Β. Σκάρλος)
- 2009-2015:** Επιμελητής Β΄, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι
Ανάργυροι» (Συντ. Δ.ντής Επ. Σαμαντάς)
- 2015-σήμερα:** Επιμελητής Α΄, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι
Ανάργυροι» (Συντ. Δ.ντής Επ. Σαμαντάς)
- 2017:** Τίτλος ειδικότητας Παθολογίας – Ογκολογίας

B. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

- Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα “HECOG”
- Επιστημονική Ένωση Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Γ. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Δημοσιεύσεις σε Αγγλόφωνα Περιοδικά

Σύνολο: > 15

- Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Περιοδικά

Σύνολο: 17

- Ανακοινώσεις-Περιλήψεις σε Διεθνή Συνέδρια και Πανελλήνια Συνέδρια

Σύνολο: >60

- Ομιλίες σε Συνέδρια-Συμπόσια-Ημερίδες κ.λ.π (Διεθνή, Ελληνικά)

Σύνολο: >50

- Οργάνωση Συνεδρίων-Συμμετοχή σε Προεδρεία Συνεδρίων-Συμποσίων-Ημερίδων

Σύνολο: >10

- Συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές

Σύνολο: > 30

Δ. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ (2010-2015)

ΚΩΔ. ΟΝΟΜΑ	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	ΦΑΣΗ	ΡΟΛΟΣ	ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ	ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
BI1199.15	Ovarian	III	SubI	2010-2014	Περατωμένη
MORAb003-004	Ovarian	III	SubI	2009-2013	Περατωμένη
HE3/07	Pancreas	I/II	SubI	2010-2015	Περατωμένη
HE21/10	Renal	II	PI	2010-2015	Περατωμένη
HE42/09	Lung/Breast	II	PI	2010-2015	Περατωμένη
20120214	Solid Tumors	Obs	SubI	2015-2017	Περατωμένη
20070782	Lung	III	SubI	2009-2017	Περατωμένη
Vx-001-201	Lung	IIB	SubI	2012-2017	Περατωμένη
20110277	Solid Tumors	Obs	SubI	2014-Present	Σε εξέλιξη
HE6A/13	CRC	II	SubI	2014-2018	Περατωμένη
HE9A/14	Prostate	II	PI	2015-Present	Σε εξέλιξη
CA209-451	SCLC	III	SubI	2016-Present	Σε εξέλιξη
CLDK378A2112	SCLC	I	SubI	2016 – Present	Σε εξέλιξη
GO30081	SCLC	I/III	SubI	2016 - Present	Σε εξέλιξη
R2810-ONC-1624	NSCLC	III	SubI	2018 - Present	Σε εξέλιξη

Ε. ΟΡΘΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ (Εκπαίδευση)

Online βωρη εκπαίδευση

Τίτλος Εκπαίδευσης	Οργανισμός	Ημερομηνία Εκπαίδευσης
Ορθή Κλινική Πρακτική ICH G.C.P. (R2)	ICON	10/11/2017

2. Εισαγωγή-Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2010. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η πιθανότητα καρδιοτοξικότητας των χημειοθεραπειών adjuvant για μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο.

Η συλλογή του υλικού έγινε στην **Γ' Ογκολογική Κλινική του Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Άγιοι Ανάργυροι**, ενώ η καρδιολογική εκτίμηση έγινε στην **Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου**.

Η συλλογή του υλικού έγινε σε διάστημα τριών ετών ενώ κατόπιν ακολούθησε η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων και η συγγραφή περιλήψεων που παρουσιάστηκαν σε διεθνή συνέδρια καθώς και η συγγραφή δύο πλήρων επιστημονικών εργασιών

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ.κ. Πεκτασίδη Δημήτριο, Στεφανάδη Χριστόδουλο και Βλαχόπουλο Χαράλαμπο καθώς υπήρξαν υποστηρικτές και αρωγοί της προσπάθειας μου. Χωρίς την πολύτιμη και πολύπλευρη υποστήριξη τους τίποτα από όσα πραγματοποιήθηκαν δεν θα ήταν εφικτό. Στήριξαν αυτή την προσπάθεια με πείσμα, συνέπεια και απεριόριστη έμπνευση από την αρχή και μέχρι το τέλος.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους που με βοήθησαν στη συλλογή του υλικού της μελέτης.

Κυρίως θα ήθελα να ευχαριστήσω τις κ.κ. **Παναγιώτα Πίετρη**, Ιατρό Καρδιολόγο, **Στέλλα-Μαρία Κυβέλου**, Ιατρό Καρδιολόγο, **Αγγέλη Κωνσταντίνα.**, ιατρό καρδιολόγο και τέλος θερμά ευχαριστώ στον **Διευθυντή της Γ' Ογκολογικής Κλινικής** **κο Ε. Σαμαντά**, και τους **Καθηγητές Χ. Στεφανάδη, Δ. Πεκτασίδη** οι οποίοι μου έδωσαν την δυνατότητα να εκπονήσω την παρούσα διατριβή και υπήρξαν σύμμαχοι σε

όλη αυτή την πορεία. Η στήριξή τους αποτέλεσε εφαλτήριο σε αυτή την μεγάλη και κοπιώδη προσπάθεια.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στους ασθενείς που μετείχαν στην παρούσα μελέτη οι οποίοι συναίνεσαν στον να υποβληθούν στον προτεινόμενο έλεγχο παρόλο το άγχος της ασθένειας τους.

3.0 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Αρτηριακή Υπέρταση

Στις μέρες μας γίνεται διαρκής προσπάθεια για την κατανόηση της επιδημιολογίας, παθοφυσιολογίας και των επαγόμενων κινδύνων που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση με αποτέλεσμα έναν ικανό αριθμό δεδομένων που δείχνουν πως η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας και της θνησιμότητας¹⁻³. Ένας αριθμός αποδεδειγμένων και καλά ανεκτών τροποποιήσεων στον τρόπο διαβίωσης σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή έχουν οδηγήσει σε καλή ρύθμιση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης. Παρόλαυτα βέβαια σε παγκόσμιο επίπεδο παρατηρείται συνολικά πτωχή ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Συνεπεία αυτού η αρτηριακή υπέρταση παραμένει παγκοσμίως από τους τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που ευθύνονται για αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα παγκοσμίως⁴⁻⁶.

Ανάμεσα στις αιτίες αύξησης της αρτηριακής πίεσης συγκαταλέγονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες, και για αυτό τον λόγο θεωρείται μια πολυπαραγοντική νόσος. Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζουν και άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το αυξημένο σωματικό βάρος, κακή διατροφή και κάπνισμα, υψηλή διατροφική λήψη άλατος κ.α Είναι πολύ σημαντικό ο γενικός πληθυσμός να ευαισθητοποιηθεί αναφορικά με την υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής με ισορροπημένη διατροφή και τακτική άσκηση προκειμένου να προληφθεί η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Επιπλέον πρέπει να υπάρχει ευαισθητοποίηση του κοινού αναφορικά με την τακτική μέτρηση αρτηριακής πίεσης για την διασφάλιση της πληρέστερης πρόληψης.

3.1.1 Επιδημιολογία

Η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αυξάνεται στις ανεπτυγμένες χώρες με δεδομένο ότι πρόκειται για ασυμπτωματική νόσο στα αρχικά της στάδια που σε συνδυασμό με την ελλιπή πληροφόρηση του κοινού οδηγεί σε υψηλότερους νοσούντες ακόμη και σε μικρότερες ηλικίες. Η παγκόσμια επίπτωση εκτιμάται στο 1.13δισεκατομμύρια το 2015 με πάνω από 150 εκατομμύρια στην κεντρική και ανατολική Ευρώπη. Η συνολική επίπτωση στον ενήλικο πληθυσμό αγγίζει το 30-45%. Η παγκόσμια επίπτωση είναι σταθερή στον πληθυσμό ανεξάρτητα από το οικονομικό προφίλ της κάθε χώρας. Επίσης η επίπτωση αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας σε ποσοστό >60% για ηλικίες πάνω από 60%. Όσο ο πληθυσμός γηράζει, ο τρόπος διαβίωσης χειροτερεύει, το σωματικό βάρος αυξάνει η παγκόσμια επίπτωση της υπέρτασης θα συνεχίσει να αυξάνει και εκτιμάται ότι θα παρατηρηθεί παγκόσμια αύξηση της τάξης του 15-20% μέχρι το 2025^{7,8}.

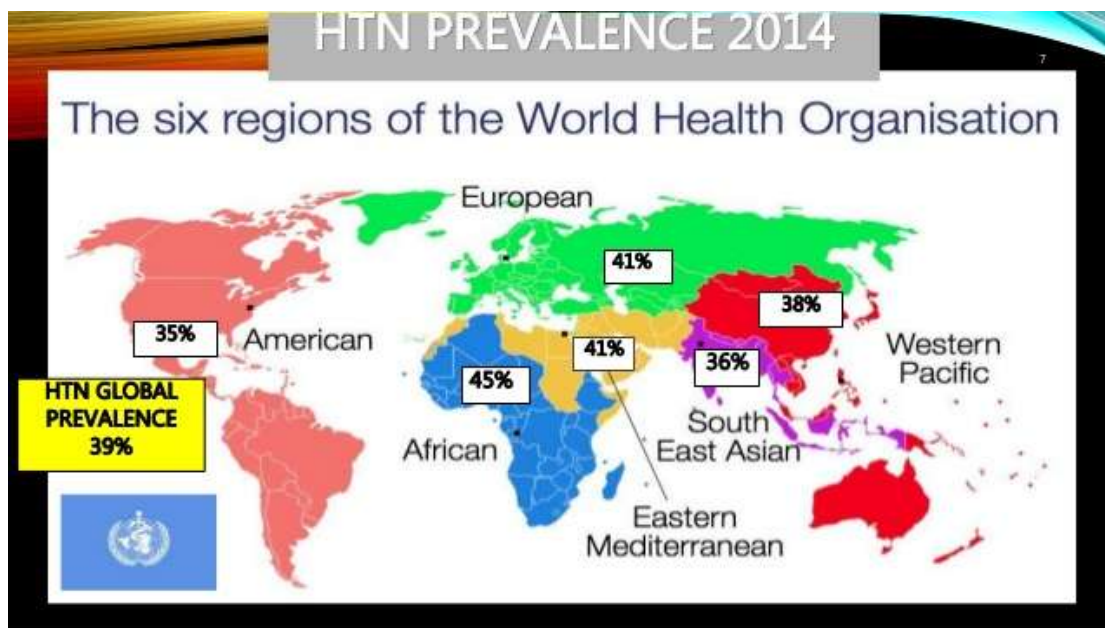
Σε μελέτη που έγινε βρέθηκε πως η επίπτωση της υπέρτασης σε Αφρικανούς ασθενείς είναι υψηλότερη γεγονός που αποδόθηκε σε χαμηλό κοινωνικό οικονομικό επίπεδο, αυξημένη λήψη άλατος και χαμηλή λήψη καλίου καθώς και κακής διατροφικής ποιότητας των μητέρων με αποτέλεσμα να γεννιούνται ελλιποβαρή παιδιά το οποίο με τη σειρά του αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη υπέρτασης στην μετέπειτα ενήλικη ζωή⁹.

Σε μία μελέτη που έγινε στην Πορτογαλία βρέθηκε πως η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης ήταν σημαντικά υψηλότερη στους άνδρες έως και 61% σε σχέση με τις γυναίκες, αυξανόταν σημαντικά με την ηλικία και ήταν πιο συνήθης σε ασθενείς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο¹⁰.

Πίνακας 1. Επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης σε διάφορες χώρες της Ευρώπης

Country	Prevalence of hypertension (year)	Reference number
Croatia	37.5% (2007)	11
Czech Republic	39.1% (2001)	21
England	men 33.1%, women 30.1% (2003)	13
Finland	men 52.1%, women 33.6% (2007)	18
France	men 37.7%, women 32.2% (1996)	20
Germany	55.3% (1998)	16
Italy	37.7% (1998)	14
Poland	29.0% (2002)	12
Romania	36.6% (2005)	23
Spain	45.1% (1998)	15
Sweden	38.4% (1996)	17
Global burden	26.4% (2000), estimate for the year 2025: 29.2%	5

Εικόνα 1. Παγκόσμια επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης



3.1.2 Ταξινόμηση της αρτηριακής υπέρτασης

Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την διάγνωση της υπέρτασης όταν η Σ.Α.Π του ασθενούς είναι μεγαλύτερη ή ίση με 140 mm Hg ή η ΔΑΠ είναι μεγαλύτερη ή ίση με 90 mmHg, ή και τα δύο σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η ΣΑΠ είναι πολύ σημαντική και αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση στην πλειονότητα των ασθενών.

- Οι τιμές αυτές ισχύουν για ενήλικους άνω των 18 ετών, παρότι για ασθενείς 80 ετών και άνω η ΣΑΠ έως 150 mm Hg είναι πλέον αποδεκτή.

- Ο θεραπευτικός στόχος της υπέρτασης είναι να μειώσει την αρτηριακή πίεση σε επίπεδα κάτω από τις τιμές που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.
- Οι ορισμοί αυτοί στηρίζονται στα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών που καταδεικνύουν τα οφέλη της θεραπείας ασθενών με αυτά τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Παρότι η αρτηριακή πίεση σε επίπεδο 115/75 mm Hg είναι ιδανική, δεν υπάρχουν ενδείξεις που να δικαιολογούν την θεραπεία της υπέρτασης σε τόσο χαμηλό επίπεδο.

- Δεν διαθέτουμε επαρκείς πληροφορίες για νεότερους ενήλικες (18-55 ετών) ώστε να γνωρίζουμε εάν επωφελούνται από τον καθορισμό της υπέρτασης σε επίπεδο μικρότερο από 140/90 mmHg (π.χ. 130/80 mm Hg). Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες τείνουν να υιοθετούν την τιμή 140/90 mm Hg για όλους τους ενήλικες (έως 80 ετών). Ο στόχος χαμηλότερης αρτηριακής πίεσης μπορεί να αξιολογηθεί για νέους ενήλικες, με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία είναι καλά ανεκτή.

- Ορισμένες πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν διαγνωστικές τιμές 130/80 mm Hg για ασθενείς με διαβήτη ή χρόνια νεφροπάθεια. Ωστόσο, τα κλινικά οφέλη αυτού του χαμηλότερου στόχου δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς¹¹.

Ιδιοπαθής υπέρταση

- Περίπου το 95% των ενηλίκων με υψηλή αρτηριακή πίεση εμφανίζουν ιδιοπαθή υπέρταση
- Τα αίτια της ιδιοπαθούς υπέρτασης δεν είναι γνωστά, παρότι αναφέρονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση.
- Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την υπερβολική πρόσληψη αλατιού, την παχυσαρκία και ενδεχομένως την καθιστική ζωή.
- Ορισμένοι γενετικοί παράγοντες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν υψηλή δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγιοτενσίνης - αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και την ευαισθησία στην επίδραση διαιτητικού άλατος στην αρτηριακή πίεση.
- Μία άλλη συνήθης αιτία της υπέρτασης είναι η αγγειακή σκληρία, η οποία προκαλεί την μεμονωμένη συστολική υπέρταση και απαντάται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Δευτεροπαθής υπέρταση

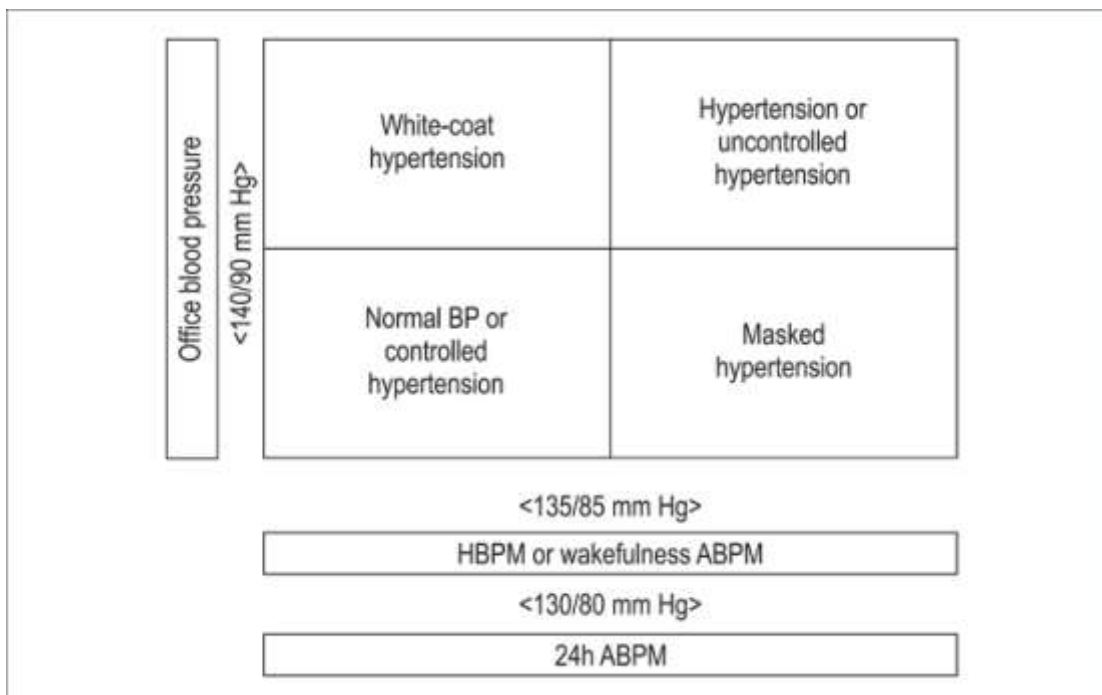
- Η δευτεροπαθής υπέρταση αφορά σχεδόν το 5% του συνόλου του περιστατικών υπέρτασης, όπου η αιτία της υψηλής αρτηριακής πίεσης μπορεί να εντοπιστεί και μερικές φορές να θεραπευθεί.
- Οι κύριοι τύποι δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η χρόνια νεφροπάθεια, η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, ο υπεραλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα, νόσοι θυρεοειδούς και η υπνική άπνοια.

Εικόνα 2. Κατηγοριοποίηση αρτηριακής υπέρτασης

Blood Pressure Categories



BLOOD PRESSURE CATEGORY	SYSTOLIC mm Hg (upper number)		DIASTOLIC mm Hg (lower number)
NORMAL	LESS THAN 120	and	LESS THAN 80
ELEVATED	120 – 129	and	LESS THAN 80
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 1	130 – 139	or	80 – 89
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 2	140 OR HIGHER	or	90 OR HIGHER
HYPERTENSIVE CRISIS (consult your doctor immediately)	HIGHER THAN 180	and/or	HIGHER THAN 120




Η αρτηριακή πίεση μπορεί να μετρηθεί είτε με ένα κλασικό πιεσόμετρο με τη χρήση στηθοσκοπίου είτε με τη βοήθεια μίας αυτόματης ηλεκτρονικής συσκευής. Η ηλεκτρονική συσκευή 199 –εάν είναι διαθέσιμη- είναι προτιμότερη διότι παρέχει περισσότερο αναπαραγώγιμα αποτελέσματα σε σχέση με την παραδοσιακή μέθοδο.

- Τα πιεσόμετρα που εφαρμόζουν στο δάχτυλο ή τον καρπό είναι συχνά ανακριβή και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.
- Είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε το σωστό μέγεθος περιχειρίδος. • Στην αρχική αξιολόγηση, η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετρηθεί και στα δύο άκρα. Εάν οι μετρήσεις είναι διαφορετικές, τότε το άκρο με την υψηλότερη τιμή θα πρέπει να χρησιμοποιείται στο εξής για τις μετρήσεις.
- Η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετριέται αφού οι ασθενείς έχουν ουρήσει. Οι ασθενείς πρέπει να είναι καθιστοί με την πλάτη τους υποστηριζόμενη και τα πόδια τους να ακουμπούν στο έδαφος και να είναι στην ίδια θέση για 5 λεπτά.
- Το χέρι του ασθενούς που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση θα πρέπει να βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με την καρδιά και να είναι άνετα ακουμπισμένο στο τραπέζι. • Είναι προτιμότερο να γίνονται 2 μετρήσεις, με 1-2 λεπτά διαφορά, και να χρησιμοποιείται ο μέσος όρος των μετρήσεων αυτών.
- Επίσης, είναι χρήσιμο να μετράται και η αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση (συνήθως μετά από 1 και ύστερα μετά από 3 λεπτά) ιδίως σε ηλικιωμένους και διαβητικούς ασθενείς.
- Σε γενικές γραμμές, η διάγνωση της υπέρτασης πρέπει να επιβεβαιώνεται και από μία πρόσθετη επίσκεψη, συνήθως 1-4 εβδομάδες μετά την πρώτη επίσκεψη. Και στις δύο περιπτώσεις, η Σ.Α.Π πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 140 mmHg ή η Δ.Α.Π πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 90 mmHg ή και τα δύο προκειμένου να γίνει η διάγνωση της υπέρτασης.
- Εάν η αρτηριακή πίεση είναι πολύ υψηλή (π.χ. η Σ.Α.Π μεγαλύτερη ή ίση με 180 mm Hg), η διάγνωση και-ανάλογα με την περίπτωση- η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει άμεσα
- Για τους γιατρούς και το προσωπικό που δεν είναι εξειδικευμένοι στην μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται κατάλληλη εκπαίδευση για την εκτέλεση αυτής της πολύ σημαντικής τεχνικής.

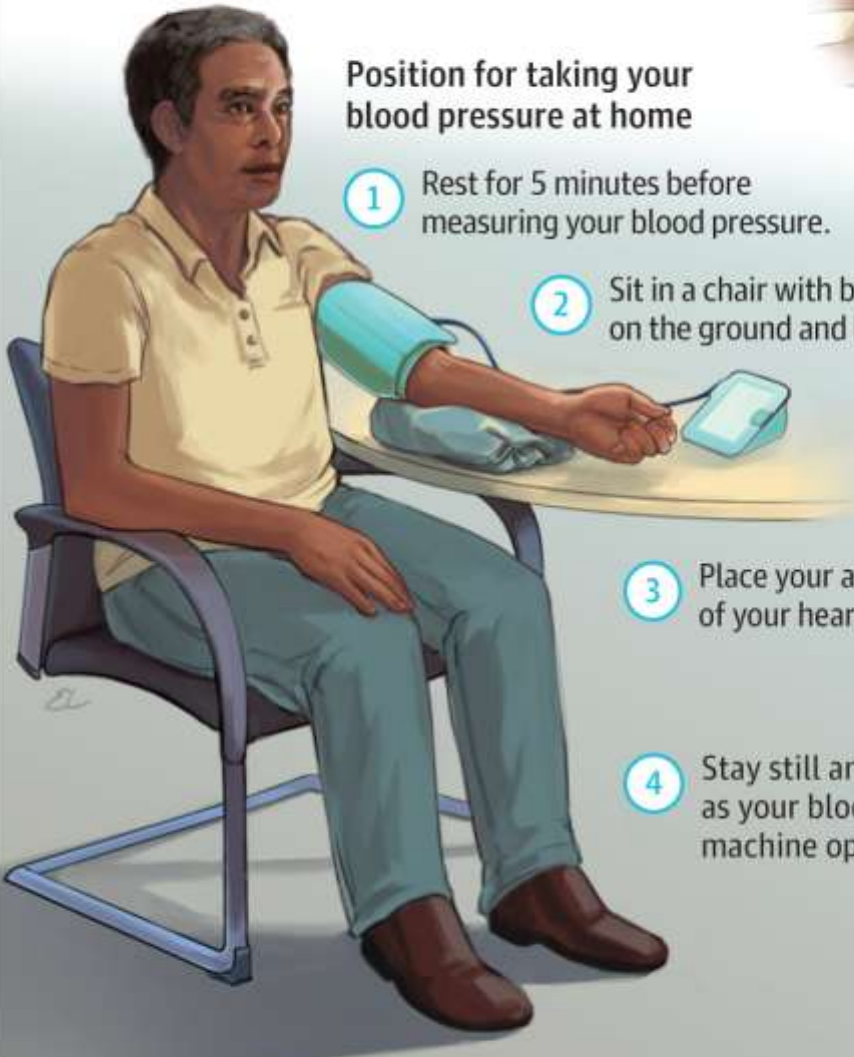
- Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη.

Choosing the correct blood pressure cuff size
Measure the circumference of your upper arm with a cloth measuring tape midway between the elbow and shoulder. Choose a cuff size that includes this measurement.



Position for taking your blood pressure at home

- 1 Rest for 5 minutes before measuring your blood pressure.
- 2 Sit in a chair with both feet flat on the ground and back straight.
- 3 Place your arm at the level of your heart or chest.
- 4 Stay still and do not talk as your blood pressure machine operates.

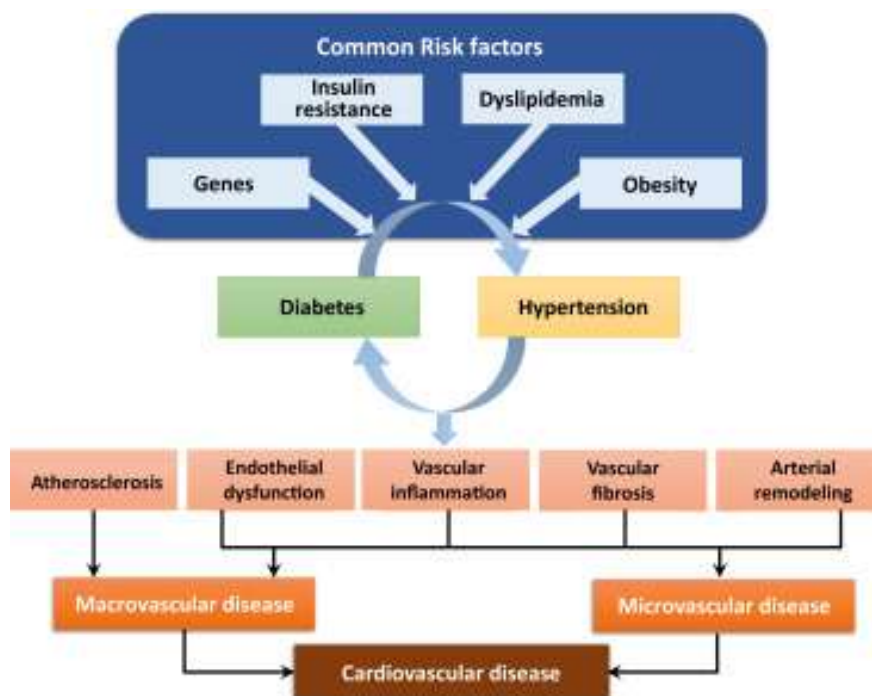


Measure your blood pressure in the morning right after you wake up or in the evening before you go to bed.
Try to measure your blood pressure at the same time every day.

Συχνά, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν μόνο από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που απαιτούν προσοχή.

- Η αρχική αξιολόγηση του ασθενούς με υπέρταση απαιτεί μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, το ιατρικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού, τη φυσική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και διάφορα περαιτέρω διαγνωστικά τεστ^{12,13}.

Blood Pressure, mmHg					
Other CVRF, TOL, or Established Disease	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	Normal-High SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 HT SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 HT SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 2 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No Other CVRF	Medium Risk	Medium Risk	Low Added Risk	Moderate Added Risk	High Added Risk
1-2 CVRF	Low Added Risk	Low Added Risk	Moderate Added Risk	Moderate Added Risk	Very High Added Risk
3 or More CVRF, TOL, Diabetes, or Metabolic Syndrome	Moderate Added Risk	High Added Risk	High Added Risk	High Added Risk	Very High Added Risk
Established Cardiovascular or Renal Disease	Very High Added Risk	Very High Added Risk	Very High Added Risk	Very High Added Risk	Very High Added Risk



3.1.3 Παθοφυσιολογία αρτηριακής υπέρτασης

Υπάρχει μια ευρύτερη παρεξηγημένη αντίληψη πως η αρτηριακή υπέρταση είναι μία μεμονωμένη νόσος με μια θεραπευτική συνταγή. Στην πραγματικότητα η αρτηριακή υπέρταση είναι μια ετερογενής διαταραχή στην οποία ο ασθενείς ταξινομείται ανάλογα με παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά τα οποία επιβαρύνουν άμεσα την αποτελεσματικότητα της στοχευμένης αντιυπερτασικής θεραπείας.

Η απαιτούμενη πίεση για την κυκλοφορία του αίματος προέρχεται από την δυναμική της αντλίας της καρδιάς (καρδιακή παροχή) και τον τόνο των αρτηριών (περιφερικές αντιστάσεις). Κάθε ένα από αυτά τα στοιχεία επηρεάζονται από μια πλειάδα παθοφυσιολογικών παραγόντων καθιστώντας την αρτηριακή υπέρταση μία πολυπαραγοντική νόσο. Είναι απίθανο να συνυπάρχουν όλοι αυτοί οι μηχανισμοί σε έναν ασθενή παρόλαυτά η πολλαπλή υπόθεση είναι πιθανά σωστή, με δεδομένο ότι το κοινό σημείο στους υπερτασικούς παραμένει οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις κάτι για το οποίο μπορεί να ευθύνονται πάνω από ένας παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

Παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά ιδιοπαθούς υπέρτασης

No known cause

Diastolic pressure repeatedly >90mmHg

Total peripheral resistance usually increased

Pulse pressure possibly increased or decreased

Cardiac output normal, or elevated in some, possibly early in the disease

Cardiac work increased

Altered renal physiology, with accelerated natriuresis and reduced renal blood flow

Normal blood flow to most regions; diminished renal and skin blood flow and increased muscle flow may develop

Plasma volume reduced (may be inversely related to diastolic pressure)

Ο ρόλος της γενετικής

Οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης που είναι γενετικά προκαθορισμένες ονομάζονται κληρονομική υπέρταση. Αν και δεν γνωρίζουμε ποια γονίδια ευθύνονται για τις διακυμάνσεις της ΑΠ ωστόσο είναι πεποίθηση πως στην κληρονομική πίεση τα επίπεδα της μπορεί να κυμαίνονται από τα κατώτερα φυσιολογικά μέχρι αυτά της κακοήθους υπέρτασης. Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγες πληροφορίες αναφορικά με γονίδια που υπερεκφράζονται ή υποεκφράζονται στην υπέρταση καθώς και για ενδιάμεσους φαινότυπους που συνδέονται με αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον παράγοντες που αυξάνουν την πίεση όπως η παχυσαρκία, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ και η αυξημένη διαιτητική λήψη άλατος χαρακτηρίζονται ως υπερτασινογενείς παράγοντες και κάποιοι από αυτούς έχουν κληρονομικές, συμπεριφορικές και περιβαλλοντολογικές παραμέτρους. Η κληρονομική αρτηριακή πίεση μπορεί να θεωρηθεί ως η βασική πίεση ενώ οι υπερτασινογενείς παράγοντες προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από τα όρια της κληρονομικής. Επιπλέον υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν τους ενδιάμεσους φαινότυπους όπως την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης και το σύστημα ρενίνης καλικρεΐνης κινίνης καθώς και ενδοθηλιακούς παράγοντες, που με τη σειρά τους επηρεάζουν άλλους ενδιάμεσους φαινότυπους όπως η έκκριση νατρίου, η αγγειακή δραστηριότητα και η καρδιακή συσπαστικότητα. Αυτοί και άλλοι ενδιάμεσοι φαινότυποι καθορίζουν τις αγγειακές αντιστάσεις, την καρδιακή παροχή και επομένως την αρτηριακή πίεση¹⁴.

Η επίπτωση των γονιδίων στην αρτηριακή πίεση έχει καταδειχθεί από μελέτες σε οικογένειες που έχουν δείξει συσχέτιση των επιπέδων ΑΠ μεταξύ απογόνων γονέων με

υπέρταση. Υπάρχει καλύτερη συσχέτιση της πίεσης μεταξύ γονέων και βιολογικών τέκνων εν αντιθέσει με τα υιοθετημένα τέκνα και μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ ομοζυγωτικών έναντι ετεροζυγωτικών διδύμων αδελφών. Επιπλέον οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τις συμπεριφορές οδηγώντας σε αύξηση της ΑΠ. Για παράδειγμα μια τάση στον αλκοολισμό ή την παχυσαρκία μπορεί να επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες και επομένως ο βαθμός επίδρασης της γενετικής είναι δύσκολο να καθοριστεί.

Μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 10 γονίδια έχει δείχθει ότι μπορεί να ανεβάζει ή να κατεβάζει την ΑΠ μέσω κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών όπως αύξηση ή μείωση της επαναπρόσληψης νατρίου και νερού από τον νεφρόνα^{15,16}.

Καρδιακή Παροχή

Η αυξημένη καρδιακή παροχή έχει βρεθεί πως σε νέους οριακά υπερτασικούς μπορεί να συνδέεται με υπερκινητική κυκλοφορία. Αν ευθύνεται για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης η αύξηση της καρδιακής παροχής μπορεί λογικά να συσχετιστεί με δύο τρόπους- είτε με αύξηση του προφόρτιου είτε μέσω αύξησης της συσπαστικότητας μέσω νευρωνικού ερεθισμού του μυοκαρδίου. Ακόμη όμως και αν ευθύνεται για την έναρξη της αρτηριακής υπέρτασης η αύξηση της καρδιακής παροχής στην πορεία δεν εμμένει δεδομένου ότι στην εγκατεστημένη υπέρταση εμφανίζονται αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και φυσιολογική καρδιακή παροχή¹⁷. Σημαντική αύξηση της καρδιακής μάζας έχει αναγνωριστεί σε νορμοτασικά παιδιά υπερτασικών γονέων^{18,19}. Μια τέτοια υπερτροφία θεωρείται γενικά ένας ακόμη μηχανισμός που οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και άρα του μεταφόρτιου. Παρόλαυτά θα μπορούσε να αποτελεί μια πρώτη αντίδραση στην επαναλαμβανόμενη νευρωνική διέγερση και άρα έναν αρχόμενο μηχανισμό υπέρτασης που οδηγεί σε άμβλυνση της καρδιακής παροχής

οδηγώντας σε αύξηση της ΑΠ μέσω της αυξημένης συσπαστικότητας του αρτηριακού δένδρου^{20,21}.

Αυτορρύθμιση

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου μια αυξημένη αρχικά καρδιακή παροχή οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων έχει παρατηρηθεί πειραματικά τόσο σε μελέτες με ζώα όσο και με ανθρώπους. Όταν σε πειραματόζωα με ιδιαίτερα μειωμένο νεφρικό ιστό δοθεί υψηλός όγκος υγρών η πίεση αυξάνει λόγω αυξημένης καρδιακής παροχής αλλά μέσα σε λίγες μέρες αυξάνονται οι περιφερικές αντιστάσεις και η καρδιακή παροχή αποκαθίσταται. Αυτή η αλλαγή έχει μεταφραστεί ως αποτέλεσμα εσωτερικών ιδιοτήτων του αγγειακού δικτύου ώστε να ελέγχεται η αιματική ροή ανάλογα με τις μεταβολικές ιστικές ανάγκες. Αυτός ο μηχανισμός ονομάζεται αυτορρύθμιση και έχει δειχθεί πειραματικά. Με αυξημένη καρδιακή παροχή παρατηρείται μεγαλύτερη κυκλοφορία αίματος στους ιστούς από ότι χρειάζεται με αποτέλεσμα να μεταφέρονται περισσότερα θρεπτικά συστατικά ή και να αποβάλλονται μεταβολικά προϊόντα, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε μειωμένη αιματική ροή ώστε να επιστρέψει η κυκλοφορία στα φυσιολογικά επίπεδα. Έτσι η περιφερική συσπαστικότητα αυξάνει και παραμένει αυξημένη.

Παρόμοια μετατροπή από επίπεδα υψηλής παροχής σε μεταγενέστερη αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων έχει δειχθεί ότι απαντάται και σε υπέρτασικούς. Όμως ο ρόλος της αυτορρύθμισης έχει αμφισβητηθεί για διάφορους λόγους. Σε αυτούς περιλαμβάνονται το εύρημα ότι ασθενείς με αυξημένη καρδιακή παροχή έχουν και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και όχι μειωμένη όπως θα ήταν αναμενόμενο λόγω υπεραιμάτωσης των ιστών όπως προβλέπει η θεωρία της αυτορρύθμισης. Παρόλαυτά η θεωρία της αυτορρύθμισης εξηγεί την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα και πειραματόζωα με αυξημένο όγκο ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής μάζας.

Υπερβολική λήψη νατρίου

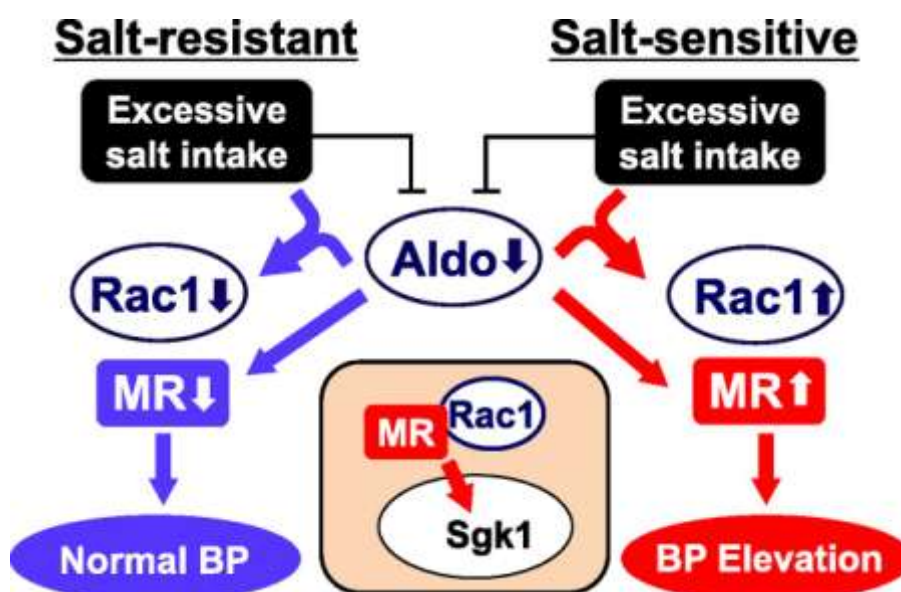
Η υπερβολική πρόσληψη νατρίου προκαλεί υπέρταση μέσω αύξησης του όγκου και του προφόρτιου και επομένως της καρδιακής παροχής. Η αυξημένη λήψη νατρίου μπορεί να αυξήσει την ΑΠ με πολλαπλούς τρόπους δεδομένου ότι επιδρά στην αγγειακή δραστηριότητα και την νεφρική λειτουργία^{22,23}. Στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες η διατροφή περιέχει πολλές φορές υψηλές ποσότητες άλατος παρόλαυτά ένα μέρος του πληθυσμού είναι πιο επιρρεπές σε αρτηριακή υπέρταση γεγονός που πρέπει να συνδέεται με κάποιο συμπληρωματικό πρόβλημα στην νεφρική απέκκριση νατρίου²⁴.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που συνδέουν τη λήψη άλατος με την υπέρταση περιλαμβάνουν

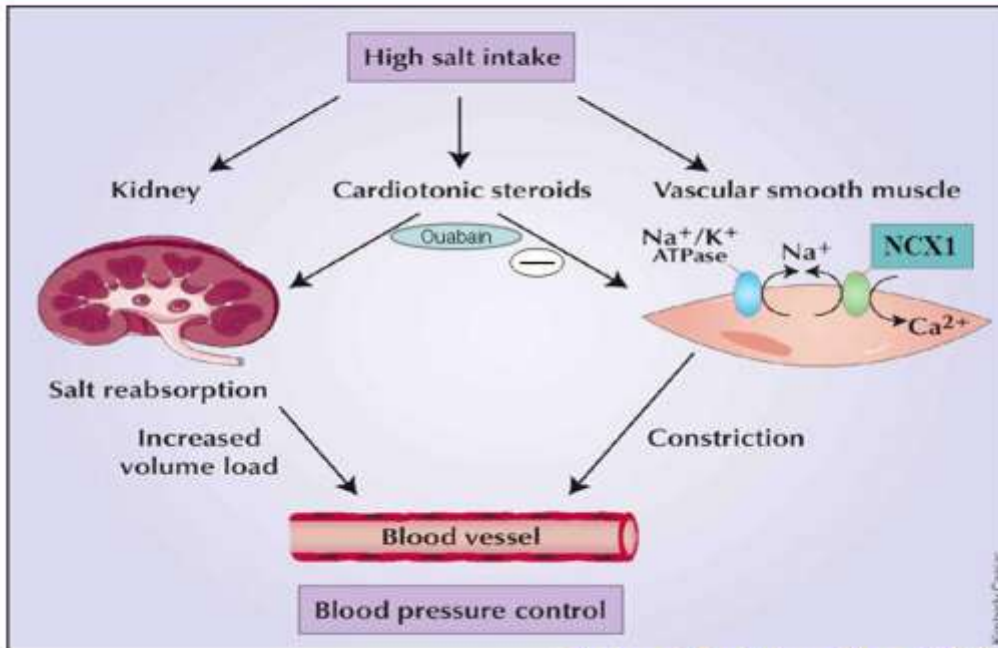
- Άνθρωποι από διαφορετικά σημεία του πλανήτη που δεν καταναλώνουν διατροφικά αλάτι δεν έχουν υπέρταση, ούτε η πίεσή τους αυξάνει με την ηλικία όπως σε άλλους πληθυσμούς^{25,26}
- Εάν τα άτομα που δεν καταναλώνουν αλάτι υιοθετήσουν πιο μοντέρνα διατροφικά πρότυπα τότε η πίεσή τους αυξάνει και η υπέρταση εμφανίζεται^{27,28}
- Σε πληθυσμιακές μελέτες μια σημαντική συσχέτιση έχει βρεθεί μεταξύ λήψης άλατος και συχνότητας εμφάνισης αρτηριακής πίεσης. Στην μελέτη Intersalt στην οποία μετρήθηκαν οι ηλεκτρολύτες 24ωρου και η ΑΠ σε 10.079 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20 έως 59 σε 52 μέρη στον κόσμο βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην έκκριση νατρίου και την συστολική και διαστολική ΑΠ αλλά ακόμα πιο σημαντική συσχέτιση μεταξύ έκκρισης νατρίου και μεταβολών της ΑΠ ανάλογα με την ηλικία²⁹.

Αλατοευαισθησία

Με δεδομένο ότι στις δυτικές κοινωνίες η κατανάλωση άλατος είναι αυξημένη το γεγονός ότι μόνον οι μισοί θα αναπτύξουν αρτηριακή υπέρταση οδηγεί στο συμπέρασμα πως υπάρχουν διάφοροι βαθμοί αλατοευαισθησίας. Αν και είναι προφανές πως γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ενοχοποιούνται έχει οριστεί ως αλατοευαισθησία η κατά 10mmHg ή και περισσότερο πτώση της μέσης ΑΠ από την αρχική μέτρηση μετά από 4 ώρες έγχυσης 2 λίτρων φυσιολογικού ορού σε σύγκριση με τα μετρούμενα επίπεδα το πρωί μετά από 1 ημέρα με 10mmol δίαιτα σε νάτριο κατά την οποία 3 δόσεις φουροσεμίδης δόθηκαν στις 10πμ, 2μμ και 6μμ³⁰. Με την χρήση αυτών των κριτηρίων βρέθηκε ότι το 51% των υπερτασικών και μόνο το 26% των νορμοτασικών ήταν αλατοευαίσθητοι. Πολλοί μηχανισμοί αλατοευαισθησίας έχουν προταθεί όπως πρόβλημα στην αποβολή νατρίου, αυξημένη δραστικότητα στην ανταλλαγή νατρίου υδρογόνου, αυξημένη δραστικότητα συμπαθητικού συστήματος, αυξημένη είσοδος ασβεστίου στα μυϊκά κύτταρα και διαταραχή της σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου³¹⁻³³. Οι μαύροι έχουν υψηλότερη συχνότητα αλατοευαισθησίας. Η αλατοευαισθησία αυξάνει με την ηλικία και μάλλον περισσότερο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες³⁴.



Pathways of salt-sensitive hypertension



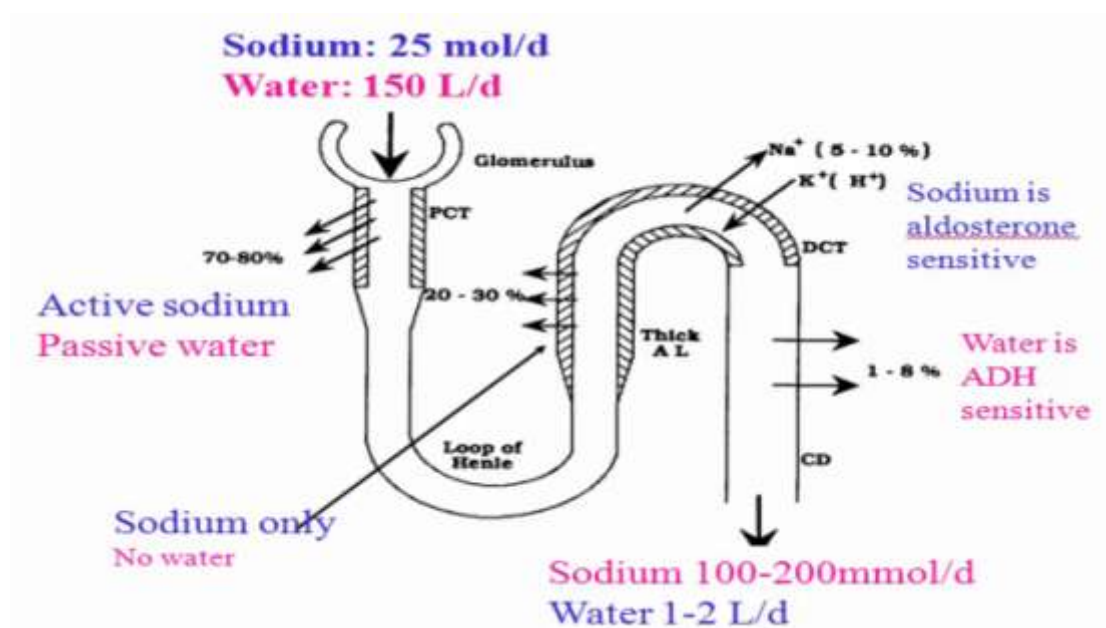
Nature Medicine, Nov 2004

Νεφρική φυσιολογία

Στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση οι παθοφυσιολογικές και παθολογικές μεταβολές των νεφρών συχνά προηγούνται των αλλαγών που αναγνωρίζονται σε άλλα όργανα, πλην όμως το αν προηγούνται ή έπονται της εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης δεν είναι σαφώς καθορισμένο. Η πρωιμότερη παθολογική βλάβη στην αρτηριακή υπέρταση είναι αγγειακή, η κάθαρση διατηρείται, ενώ η συνολική νεφρική αιματική ροή μειώνεται. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί μέσω απαγωγών και προσαγωγών αγγειοσυσταλμένων νεφρώνων ή εναλλακτικά μέσω επιλεκτικής αγγειοσύσπασης προσαγωγών νεφρώνων με συνοδό παρέκκλιση της αιματικής ροής ώστε να διατηρηθεί μια φυσιολογική νεφρική κάθαρση. Αυτή η νεφρική αγγειοσύσπαση είναι αναστρέψιμη και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη πίεση και αιματική ροή γεγονός που μπορεί να αυξήσει την επαναπορρόφηση νατρίου.

Διαταραχή της νεφρικής μετακίνησης νατρίου

Ο όγκος αίματος ποικίλλει επειδή το νάτριο είναι ο βασικός εξωκυττάριος ηλεκτρολύτης που κατακρατεί νερό στον εξωκυττάριο χώρο. Μία από τις πρωταρχικές λειτουργίες των νεφρών είναι η ρύθμιση της απορρόφησης νατρίου και νερού γεγονός που με τη σειρά του παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ΑΠ. Για να επιτευχθεί αυτό δύο σημαντικοί νεφρικοί μηχανισμοί χρησιμοποιούνται. Ο ένας μηχανισμός ρυθμίζει τον εξωκυττάριο όγκο αίματος μέσω ρύθμισης της αυξημένης ή μειωμένης απέκκρισης νατρίου μέσω των ούρων και των σχετικών αλλαγών στην νεφρική αιμάτωση. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται νατριούρηση και διούρηση διαμεσολαβούμενη από την πίεση³⁵. Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης- αλδοστερόνης το οποίο ελέγχει τις περιφερικές αντιστάσεις και την νεφρική επαναρρόφηση νατρίου και νερού.



Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Το σύστημα ρενίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των περισσότερων περιπτώσεων αρτηριακής υπέρτασης. Αν και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση αναμένονται χαμηλά επίπεδα ρενίνης εντούτοις οι περισσότεροι υπερτασικοί ασθενείς

έχουν φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας ρενίνης. Το 20% των ασθενών έχει βρεθεί με υψηλά επίπεδα ρενίνης και περίπου το 30% έχουν χαμηλά επίπεδα ρενίνης ενώ το υπόλοιπο ποσοστό μοιράζεται ανάμεσα στις δύο αυτές ακραίες κατηγορίες³⁶. Είναι πιθανό αυτός ο μηχανισμός να ενεργοποιείται σε πολλούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί- ετερογένεια νεφρώνων, μη σωστή ρύθμιση και αυξημένος συμπαθητικός τόνος.

Η ετερογένεια των νεφρώνων με μη φυσιολογική έκκριση ρενίνης και διαταραγμένη νατριούρηση ως πιθανός αιτιολογικός μηχανισμός της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Μέσα στους νεφρούς επικρατεί μια λειτουργική και δομική βάση υπεύθυνη για την έκκριση ρενίνης και την διαταραγμένη έκκριση. Να γεγονός που χαρακτηρίζει τους υπερτασικούς ασθενείς.

Αν και στους ασθενείς με υπέρταση αναμένεται χαμηλή ρενίνη εντούτοις έχουν γίνει πολλές μελέτες για την διερεύνηση των μηχανισμών που εμπλέκονται και την θεραπεία της υπέρτασης με χαμηλή ρενίνη.

Οι πιθανοί μηχανισμοί υπέρτασης με χαμηλή ρενίνη περιλαμβάνουν αύξηση του όγκου με ή χωρίς υπερέκκριση κορτικοειδών, αν και η πλειοψηφία των μελετών απέτυχε να δείξει κάτι τέτοιο. Πρόσφατες μελέτες εστίασαν στην αδρενεργική απάντηση στην αγγειοτασίνη II ως μηχανισμό της διαιτητικής πρόσληψης άλατος σε ασθενείς με υπέρταση χαμηλής, φυσιολογικής ρενίνης σε σχέση με υγιείς. Υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ της πίεσης με φυσιολογική ρενίνη και υπέρτασης με φυσιολογική δραστηριότητα ρενίνης.

Δύο μορφές αγγειοσύσπασης, μία διαμεσολαβούμενη από την ρενίνη και μια από το νάτριο έχουν βρεθεί στους υπερτασικούς ασθενείς. Τα επίπεδα ρενίνης μπορεί να καθορίσουν το ποσοστό αγγειοσύσπασης και αύξησης του εξωκυττάρου όγκου που συνδέονται με την παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης. Σύμφωνα με την θεωρία - bipolar vasoconstriction -volume analysis, η αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων είναι υπεύθυνη για την υπέρταση σε ασθενείς με υψηλή ρενίνη ενώ η αύξηση του εξωκυττάρου

όγκου για την υπέρταση σε ασθενείς με χαμηλή ρενίνη. Και οι δύο μηχανισμοί δε οδηγούν σε αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις που αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των υπερτασικών ασθενών.

Περιφερικές αντιστάσεις

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τις περιφερικές αντιστάσεις. Βασικός καθοριστικός παράγοντας της αυξημένης ΑΠ είναι η αύξηση στις περιφερικές αντιστάσεις που καταλήγει στα προτριχοειδικά αγγεία με διάμετρο μικρότερη των 500μm. Στην υπέρταση των ανθρώπων καθώς και σε πειραματικά μοντέλα δομικές αλλαγές σε αυτά τα ανθιστάμενα αγγεία παρατηρούνται συχνά. Στους ασθενείς με υπέρταση τα βασικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν

-μείωση της αγγειακής διαμέτρου

-Αύξηση του λόγου της διαμέτρου του μυϊκού τοιχώματος του αγγείου προς την διάμετρο αυτού ο οποίος λόγος είναι γνωστός ως media to lumen ratio.

Σύμφωνα με τον νόμο του Poiseulle οι αγγειακές αντιστάσεις σχετίζονται θετικά με την πυκνότητα του αίματος και το μήκος του αρτηριακού συστήματος και αρνητικά με την τέταρτη δύναμη της ακτίνας του αγγείου. Με δεδομένο ότι ούτε η πυκνότητα ούτε το μήκος αλλάζουν ιδιαίτερα και η ακτίνα του αγγείου δεν έχει τόσο μεγάλη επίδραση είναι εμφανές πως η παρατηρούμενη αύξηση στις περιφερικές αντιστάσεις μπορεί απλά να αντανakλά τις αλλαγές στις αρτηρίες και τα αρτηριόλια χαμηλής αντίστασης.

Η αύξηση της διαμέτρου των αγγείων γίνεται με εναπόθεση υλικού στην εξωτερική ή εσωτερική αγγειακή επιφάνεια³⁷. Αυτή η διαδικασία προαπαιτεί αύξηση (είτε υπερπλασία είτε υπερτροφία) των κυτταρικών στοιχείων του αγγειακού τοιχώματος που οδηγεί στην αύξηση της διάμεσης περιοχής. Μια εναλλακτική διαδικασία που ονομάζεται αγγειακό remodelling μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της διαμέτρου μέσω αναδιάταξης του υπάρχοντος υλικού χωρίς συνοδό αύξηση της διάμεσης περιοχής.

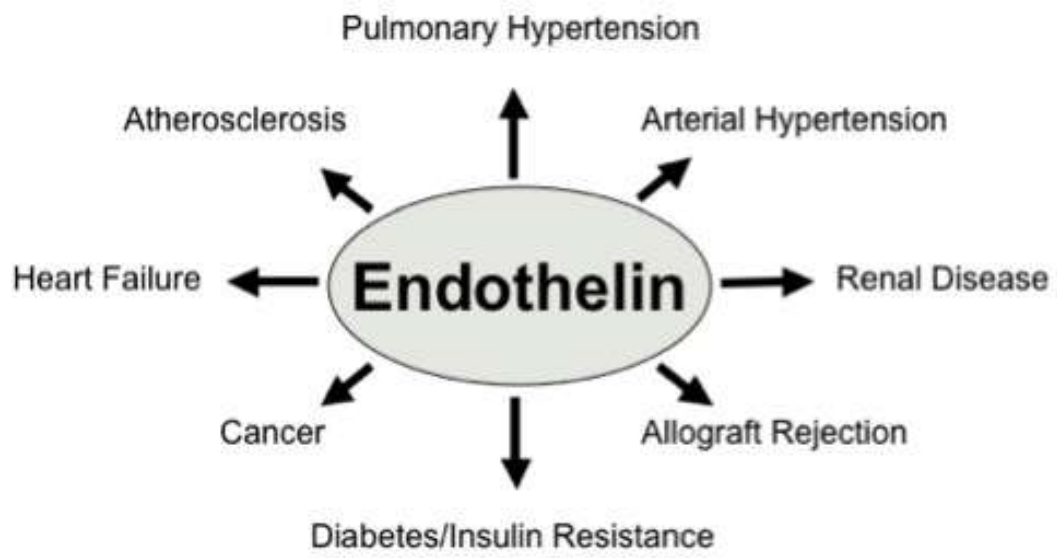
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

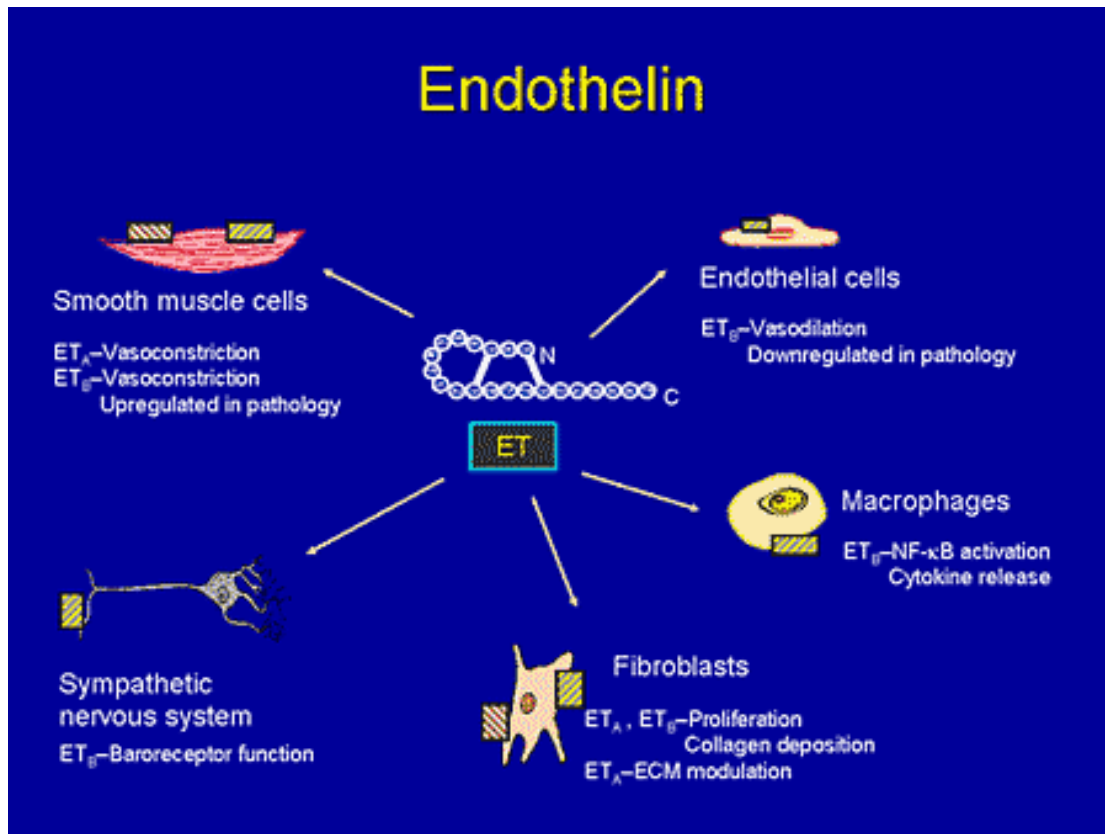
Το μονοξείδιο του αζώτου είναι ο πρωταρχικός ενδογενής αγγειοδιαστολέας³⁸. Αν και ο ρόλος του στην ρύθμιση της ΑΠ δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες η επίδρασή του στην ΑΠ και στην νεφρική αιμοδυναμική λειτουργία³⁹. Σε υγιείς η αναστολή σύνθεσής του από την Nmonomethyl-L-arginine αυξάνει οξέος την ΑΠ, τις περιφερικές αντιστάσεις και την έκκριση νατρίου⁴⁰.

Το μονοξείδιο του αζώτου εμπλέκεται ενεργά στην τονικότητα της κυκλοφορίας έτσι ώστε η μειωμένη παραγωγή NO ή η μειωμένη αγγειακή απάντηση οδηγεί σε αύξηση της νατριούρησης, μείωση της αιματικής ροής και της υδροστατικής νεφρικής πίεσης, έκκριση Na κατά περίπου 30% χωρίς ανάλογες μεταβολές στην κάθαρση κρεατινίνης⁴¹. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να οδηγήσει σε ακατάσχετη νατριούρηση όπως έχει διαπιστωθεί σε πειραματικά μοντέλα.

Ενδοθηλίνη

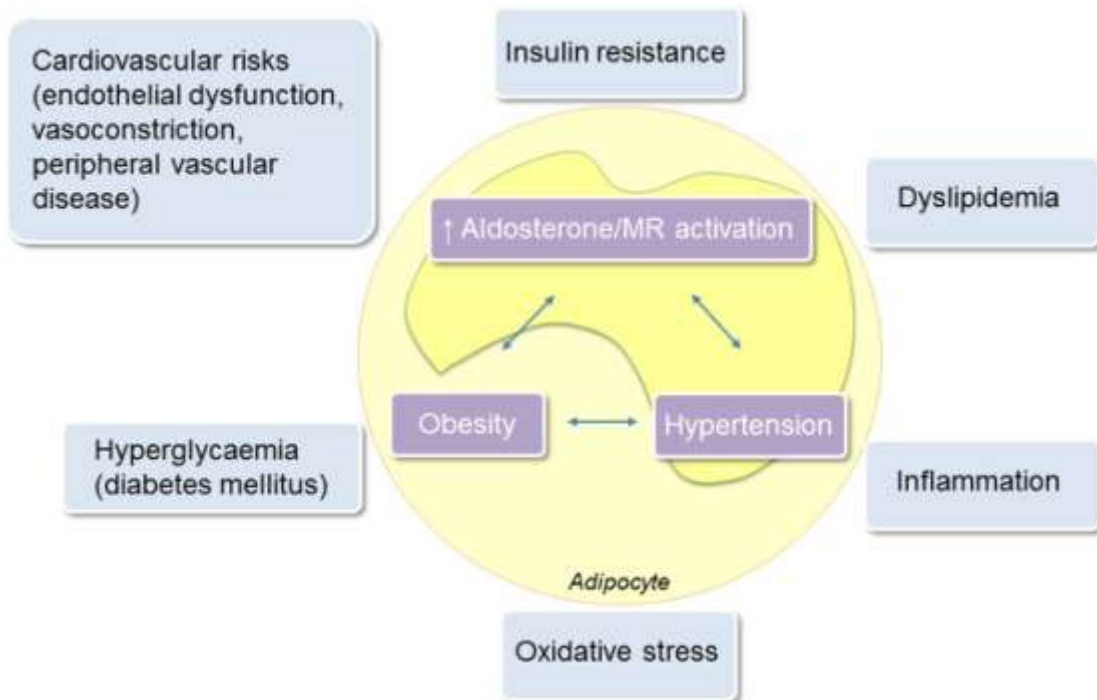
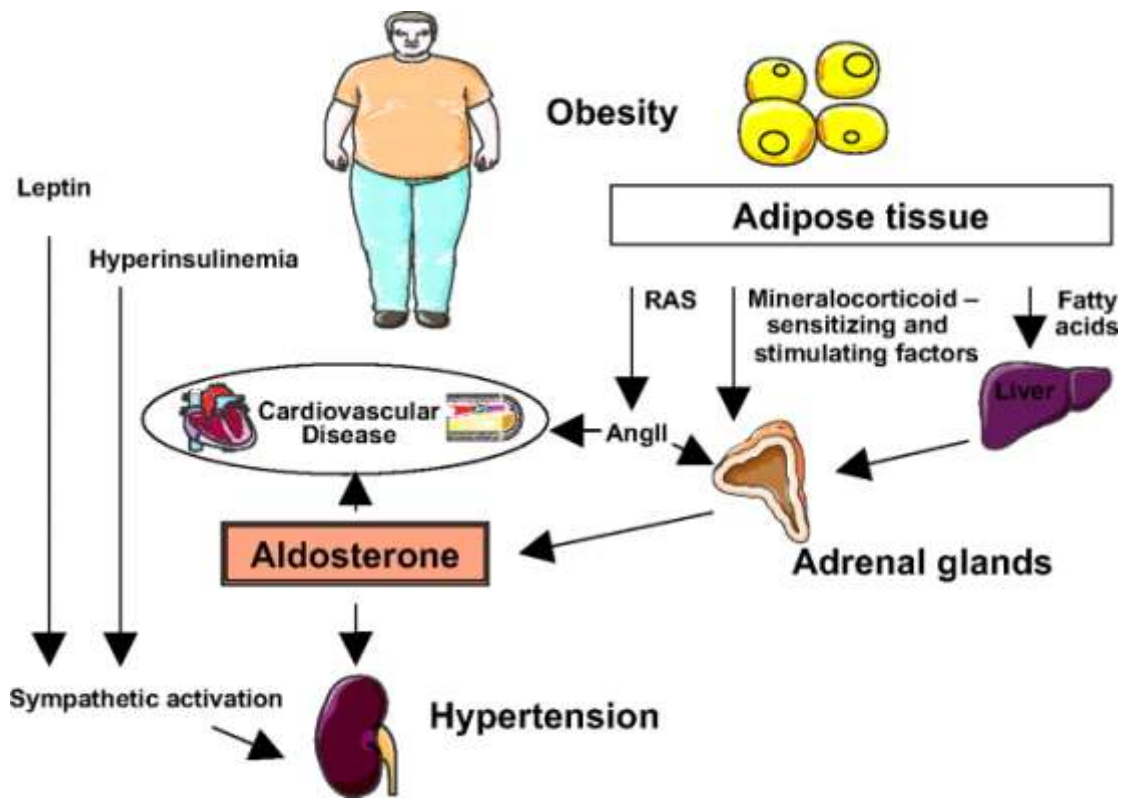
Η ενδοθηλίνη ανήκει στους αγγειοδιαστολείς που δεν έχουν ακόμη πλήρως ταυτοποιηθεί. Η δράση της διαμεσολαβείται από δύο τύπους υποδοχέων ET_A και ET_B που και οι δύο βρίσκονται στο μυϊκό αγγειακό τοίχωμα⁴². Ένας από του στόματος ενεργός ανταγωνιστής ενδοθηλίου το bosentan μείωσε την πίεση σε υπερτασικούς ασθενείς σε επίπεδα ίδια με αυτά της εναλαπρίλης. Επίσης το ίδιο φάρμακο έχει βρεθεί πως μπλοκάρει τις επιπτώσεις έγχυσης αγγειοτασίνης II στην ΑΠ και της νεφρικής αιματικής ροής σε ποντίκια⁴³. Έτσι εγείρεται το ερώτημα αν κάποια από αυτές τις δράσεις της αγγειοτασίνης II διαμεσολαβείται από την ενδοθηλίνη.





Παχυσαρκία

Η αρτηριακή υπέρταση είναι πιο συχνή σε παχύσαρκους ανθρώπους. Οι άνθρωποι με παχυσαρκία έχουν υψηλότερη καρδιακή παροχή, όγκο παλμού, συνολικό όγκο αίματος και χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις σε σχέση με μη παχύσαρκα άτομα με παρόμοιες πιέσεις⁴⁴. Η αύξηση στην καρδιακή παροχή είναι ανάλογη της μάζας σώματος και αυτό μπορεί να αποτελεί την βασική αιτία αύξησης της ΑΠ⁴⁵. Η επίπτωση της υπέρτασης αυξάνεται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, τον βαθμό παχυσαρκίας του άνω μέρους σώματος και τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας⁴⁶.



Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία

Υψηλά επίπεδα ινσουλίνης σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα υπέρτασης και πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται σε αυτό⁴⁷. Η υπέρταση που είναι πιο συχνή σε παχύσαρκους μπορεί να προκύπτει από την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία που επάγεται από την αύξηση του λιπώδους ιστού. Επίσης η αντίσταση σε ινσουλίνη μπορεί να εμπλέκεται και στην υπέρταση σε μη παχύσαρκους ασθενείς επίσης. Η εξήγηση όμως για το πως εμπλέκεται η αντίσταση στην ινσουλίνη στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης δεν είναι ξεκάθαρη και σίγουρα περιλαμβάνει έναν μεγάλο αριθμό παθοφυσιολογικών μηχανισμών⁴⁸.

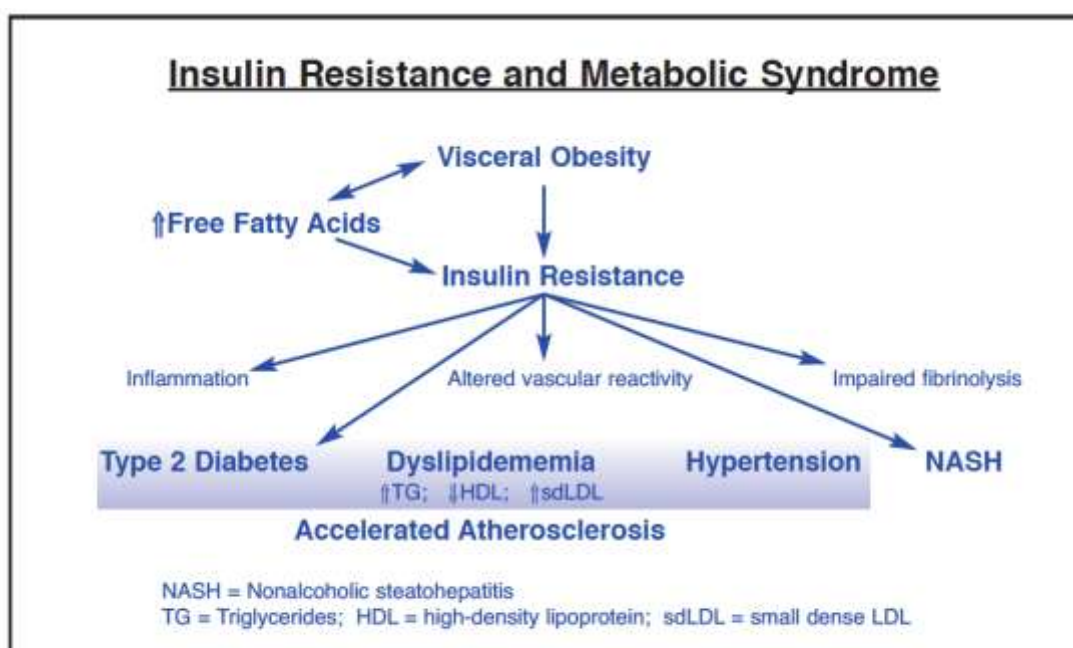
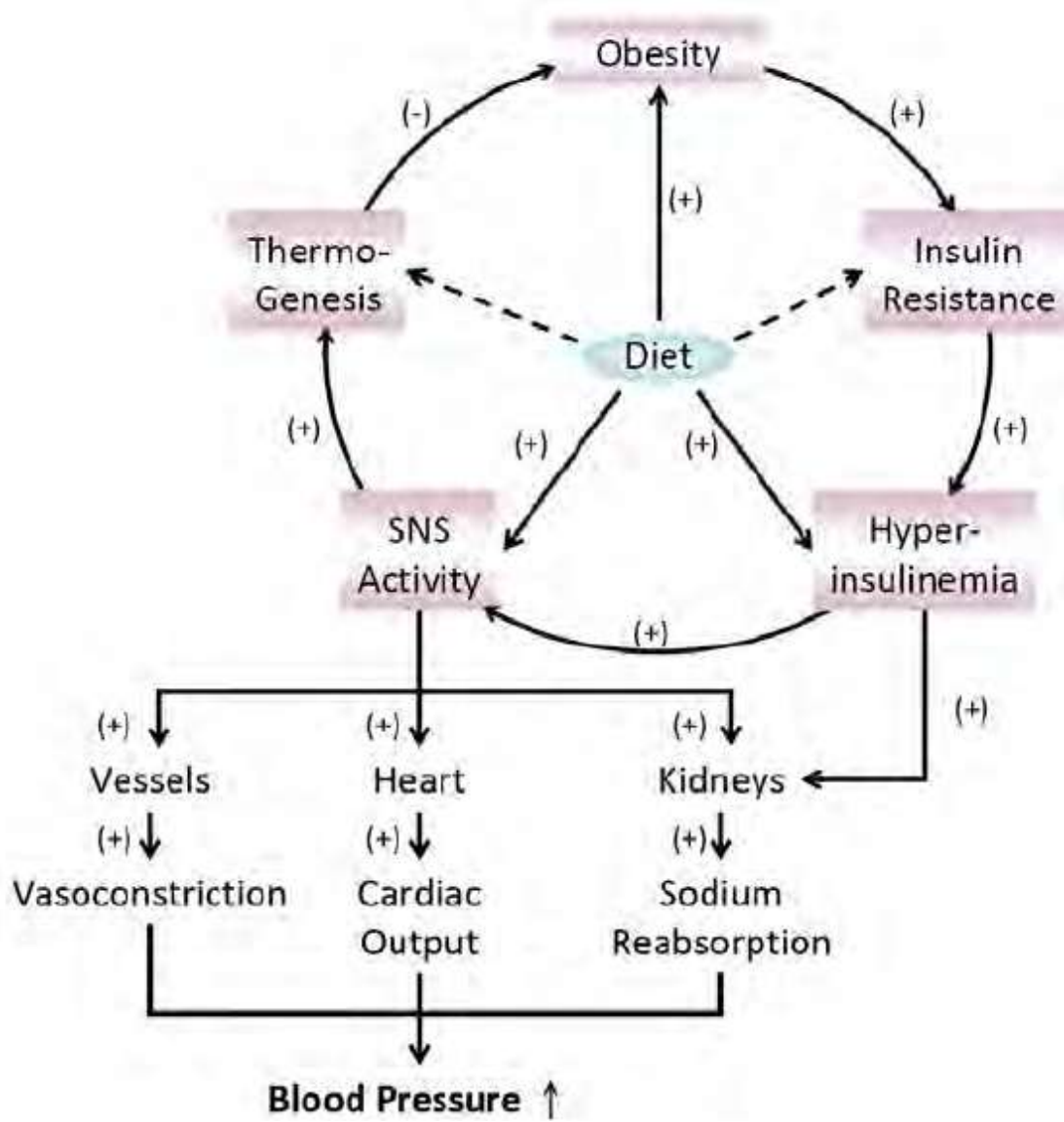
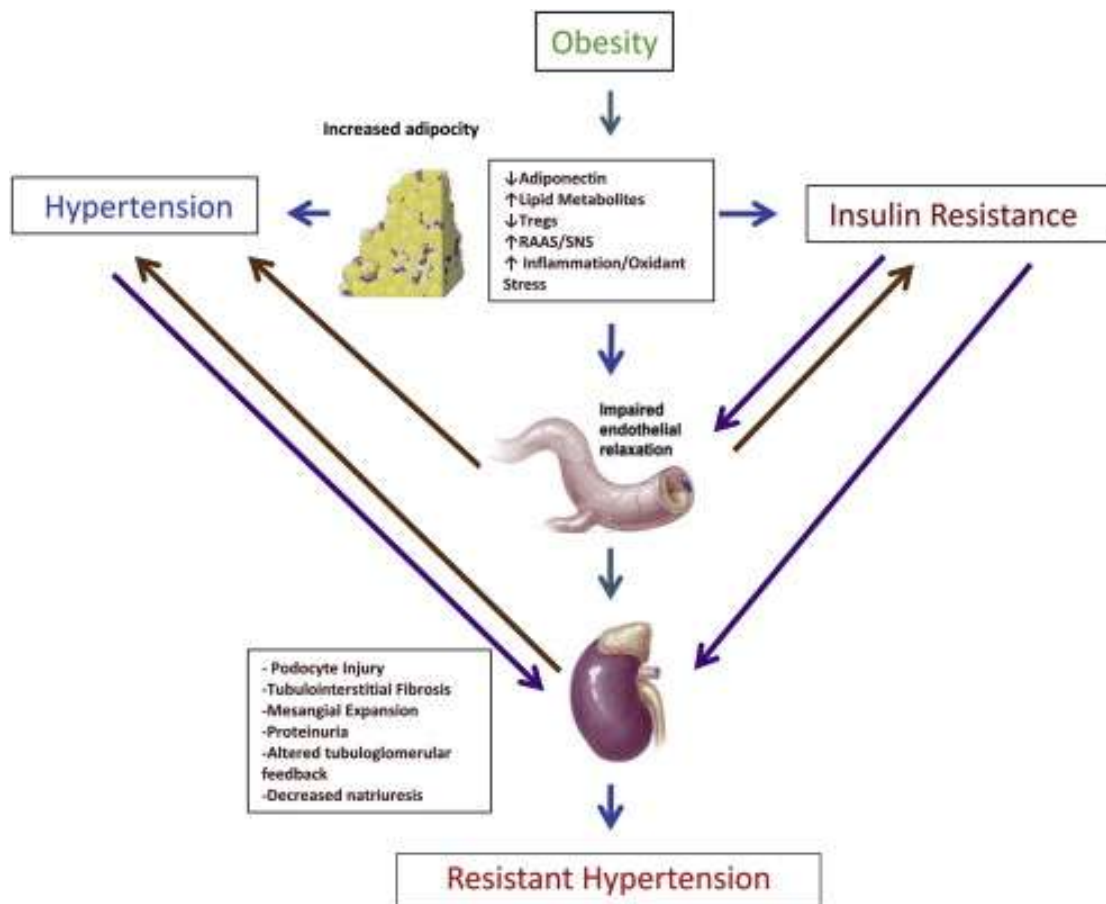


Fig. 1. Insulin resistance and resulting metabolic disturbances.





3.1.4 Θεραπευτική προσέγγιση αρτηριακής υπέρτασης

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Παράγοντες κινδύνου

- Επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ
- Επίπεδα της πίεσης σφυγμού (στους ηλικιωμένους)
- Ηλικία (Α > 55 ετών, Γ > 65 ετών)
- Κάπνισμα
- Δυσλιπιδαιμία -TC > 5.0 mmol/l (190 mg/dl) ή: -LDL-C > 3.0 mmol/l (115 mg/dl) ή: - HDL-C: Α < 1.0 mmol/l (40 mg/dl), Γ < 1.2 mmol/l (46 mg/dl) ή: -TG > 1.7 mmol/l (150 mg/dl)

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 5.6-6.9 mmol/L (102-125 mg/dl)
- Παθολογικό τεστ ανοχής γλυκόζης
- Κοιλιακή παχυσαρκία [περιφέρεια μέσης > 102 cm (Α), > 88 cm (Γ)]
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (Α < 55 ετών, Γ < 65 ετών)

Υποκλινική οργανική βλάβη

- Ηλεκτροκαρδιογράφημα με LVH (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell > 2440 mm*ms) ή:
- Ηχοκαρδιογράφημα με LVHα (LVMI A \geq 125g/m² , Γ \geq 110g/m²) • Πάχυνση τοιχώματος καρωτίδας (IMT > 0.9 mm) ή ύπαρξη πλάκας
- Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος >12m/s
- Δείκτης ΑΠ σφυρών/βραχίονα < 0.9
- Ελαφρά αύξηση στην κρεατινίνη του πλάσματος: Α: 115-133 μ mol/l (1.3-1.5 mg/dl), Γ: 107-124 μ mol/l (1.2-1.4 mg/dl)
- Χαμηλός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης¹ (< 60ml/min/1.73 m²) ή κάθαρση κρεατινίνης² (< 60ml/min)
- Μικροαλβουμινουρία 30-300 mg/24 h ή λόγος αλβουμίνης-κρεατινίνης: > 22 (Α), ή > 31(Γ) mg/g κρεατινίνης Σακχαρώδης διαβήτης
- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας \geq 7.0 mmol/l (126 mg/dl) σε επανειλημμένες μετρήσεις ή
- Μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος > 11.0 mmol/l (198 mg/dl) Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος
- Εγκεφαλοαγγειακή πάθηση: ισχαιμικό ΑΕΕ, εγκεφαλική αιμορραγία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
- Καρδιοπάθεια: έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, στεφανιαία επαναγγείωση, καρδιακή ανεπάρκεια
- Νεφρική νόσος: διαβητική νεφροπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού Α > 133, Γ > 124 μ mol/l), πρωτεϊνουρία (> 300 mg/24 h)

- Περιφερική αρτηριοπάθεια
- Προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια: αιμορραγίες ή εξιδρώματα, οίδημα οπτικής θηλής

Μετρήσεις 24ωρης καταγραφής

(1) Αν και η ΑΠ στο ιατρείο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρηση αναφοράς, η 24ωρη καταγραφή μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς υπό θεραπεία η όχι.

(2) Οι φυσιολογικές τιμές μεταξύ της ΑΠ στο ιατρείο και της καταγραφικής διαφέρουν.

(3) Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη όταν:

- ανευρίσκεται αξιόλογη διακύμανση της ΑΠ ιατρείου στην ίδια η σε διαφορετικές επισκέψεις
- μετράται υψηλή ΑΠ στο ιατρείο σε άτομα κατά τα άλλα σε χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο
- παρουσιάζεται αξιοσημείωτη απόκλιση μεταξύ των τιμών ΑΠ που μετρώνται στο σπίτι η στο ιατρείο
- υπάρχει υπόνοια για ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή
- υπάρχει υπόνοια για υποτασικά επεισόδια, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και διαβητικούς ασθενείς
- η ΑΠ στο ιατρείο είναι αυξημένη σε έγκυες γυναίκες και υπάρχει υπόνοια για προεκλαμψία

Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι

(1) Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή έχει κλινική αξία και η προγνωστική σημασία της τώρα αναδεικνύεται. Πρέπει να ενθαρρύνονται αυτές οι μετρήσεις με σκοπό να:

- πληροφορήσουν σχετικά με το αποτέλεσμα της θεραπείας στη μείωση της ΑΠ όταν τα επίπεδα του φαρμάκου ελαττώνονται πιο πολύ, άρα και στη θεραπευτική κάλυψη του μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων

- βελτιώσουν τη συμμόρφωση του ασθενούς στα θεραπευτικά σχήματα

- αν υπάρχουν αμφιβολίες για την τεχνική αξιοπιστία / τις περιβαλλοντικές επιδράσεις στα δεδομένα της 24ωρης καταγραφής

(2) Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή πρέπει να αποθαρρύνεται όταν:

- προκαλεί άγχος στον ασθενή

- τον οδηγεί σε από τον ίδιο τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής

(3) Οι φυσιολογικές τιμές της ΑΠ στο ιατρείο και στο σπίτι διαφέρουν

Εργαστηριακές εξετάσεις

Εξετάσεις ρουτίνας

• Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

• Ολική χοληστερόλη ορού

• LDL- χοληστερόλη ορού

• HDL- χοληστερόλη ορού

• Τριγλυκερίδια ορού νηστείας

• Κάλιο ορού

• Ουρικό οξύ ορού

• Κρεατινίνη ορού

• Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (τύπος Cockcroft-Gault) ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης (τύπος MDRD)

• Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης

- Γενική ούρων (συμπληρωμένη με dipstick για ανίχνευση μικροαλβουμινουρίας και μικροσκοπικής εξέτασης)
 - Ηλεκτροκαρδιογράφημα Συνιστώμενες εξετάσεις
 - Υπερηχογράφημα καρδίας
 - Υπερηχογραφικός έλεγχος καρωτίδων
 - Ποσοτική εκτίμηση πρωτεϊνουρίας (εάν η δοκιμασία με dipstick είναι θετική)
 - Δείκτης ΑΠ σφυρών - βραχίονα
 - Βυθοσκόπηση
 - Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (εάν η γλυκόζη νηστείας είναι >5.6 mmol/L (100 mg/dl))
 - Παρακολούθηση ΑΠ στο σπίτι και 24ωρη καταγραφή
 - Μέτρηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού (όπου είναι διαθέσιμη) Εκτεταμένη αξιολόγηση (από τον ειδικό)
 - Περαιτέρω αναζήτηση εγκεφαλικής, καρδιακής, νεφρικής και αγγειακής βλάβης.
- Υποχρεωτική σε επιπλεγμένη υπέρταση
- Αναζήτηση δευτεροπαθούς υπέρτασης όταν υποδεικνύεται από το ιστορικό, τη σωματική εξέταση, ή τις εξετάσεις ρουτίνας: μέτρηση της ρενίνης, της αλδοστερόνης, των κορτικοστεροειδών, των κατεχολαμινών στο πλάσμα και/ ή στα ούρα. Αγγειογραφίες αρτηριών. Υπερηχογράφημα νεφρών και επινεφριδίων. Αξονική τομογραφία. Μαγνητική τομογραφία

Η υποκλινική βλάβη οργάνου στόχου στη διαστρωμάτωση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

(1) Στην υπέρταση, η εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σημαντική για την καλύτερη απόφαση σχετικά με την έναρξη, την εντατικοποίηση και τους στόχους της θεραπείας.

(2) Η ποσοτικοποίηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να περιλαμβάνει την αναζήτηση υποκλινικής βλάβης οργάνου στόχου, που είναι κοινό εύρημα στην υπέρταση και έχει ανεξάρτητη προγνωστική σημασία.

(3) Σε ασθενείς με υπέρταση, η παρουσία υποκλινικής βλάβης οργάνου στόχου συνήθως ανεβάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στον υψηλό βαθμό. Η υποκλινική βλάβη οργάνου στόχου από μόνη της μπορεί να μην είναι αρκετή για να φέρει τα νορμοτασικά άτομα στην κατηγορία του υψηλού κινδύνου, αν και αυτό μπορεί να συμβεί με πολλαπλή βλάβη οργάνων στόχου και το μεταβολικό σύνδρομο.

(4) Πολλές μετρήσεις νεφρικής, καρδιακής και αγγειακής βλάβης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ποσοτικοποίηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Εξαιτίας της απλότητάς τους, της ευρείας διαθεσιμότητας και του περιορισμένου κόστους, μετρήσεις βασισμένες στη λευκωματουρία (συμπεριλαμβανόμενης της μικροαλβουμιουρίας), το εκτιμώμενο GFR (εξίσωση MDRD) και το ΗΚΓ είναι κατάλληλες για χρήση ρουτίνας. Τα υπερηχογραφήματα καρδιάς και αγγείων είναι όλο και πιο πολύ εύκολα διαθέσιμα στην Ευρώπη και η χρήση τους στην αξιολόγηση του υπέρτασικού ασθενούς πρέπει να ενθαρρύνεται.

(5) Η υποκλινική βλάβη οργάνου στόχου θα πρέπει να εκτιμάται όχι μόνο κατά την έναρξη, αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διότι ένας αριθμός μεταβολών στις βλάβες οργάνων με τη θεραπεία, σχετίζονται με τις καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις, πληροφορώντας για το εάν η επιλεγθείσα θεραπεία προστατεύει τους ασθενείς από την εξέλιξη της οργανικής βλάβης και δυνητικά από τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

(6) Αρκετές άλλες μετρήσεις της υποκλινικής βλάβης έχουν προγνωστική σημασία, αλλά η πολυπλοκότητα, η χαμηλή διαθεσιμότητα και το υψηλό κόστος, εμποδίζει την καθημερινή τους κλινική χρήση. Είναι πιθανό η τεχνολογική πρόοδος να καταστήσει τη χρήση αυτών των μετρήσεων πιο συχνή στο μέλλον. Κάθε μέτρηση, παρόλα αυτά, θα πρέπει να

λαμβάνεται υπόψη μόνο αν προσθέτει στην ολική εξακρίβωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Διερεύνηση υποκλινικής βλάβης

Λόγω της σημασίας της υποκλινικής οργανικής βλάβης ως ενδιάμεσο στάδιο στην εξέλιξη της αγγειακής νόσου και για την εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, τα σημεία οργανικής βλάβης πρέπει να αναζητούνται προσεκτικά με τις κατάλληλες τεχνικές:

1. Καρδιά - Το ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να αποτελεί μέρος όλων των εξετάσεων ρουτίνας σε άτομα με υψηλή ΑΠ για ανίχνευση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, σημεία "strain", ισχαιμία και αρρυθμίες. Το υπερηχογράφημα καρδιάς συνιστάται όταν κρίνεται σκόπιμη πιο ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Από τα γεωμετρικά πρότυπα της υπερηχοκαρδιογραφίας, η συγκεντρική υπερτροφία έχει τη χειρότερη πρόγνωση. Η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί μέσω διαμετροειδικού Doppler.

2. Αγγεία - Η υπερηχογραφική εκτίμηση των καρωτίδων συνιστάται όταν κριθεί χρήσιμη η ανίχνευση υπερτροφίας η ασυμπτωματικής αθηροσκλήρωσης. Η ακαμψία (σκληρία) των μεγάλων αρτηριών (η οποία οδηγεί σε μεμονωμένη συστολική υπέρταση στους ηλικιωμένους) μπορεί να μετρηθεί με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος. Χαμηλός δείκτης ΑΠ σφυρών - βραχίονα δείχνει προχωρημένη περιφερική αρτηριακή νόσο.

3. Νεφρός - Η διάγνωση της υπερτασικής νεφρικής νόσου βασίζεται στην ελαττωμένη νεφρική λειτουργία ή σε αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα. Από την κρεατινίνη του ορού η εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (τύπος MDRD, που απαιτεί ηλικία, φύλο, φυλή), η της κάθαρσης κρεατινίνης (σχέση Cockcroft-Gault, που απαιτεί επίσης το σωματικό βάρος), πρέπει να είναι εξέταση ρουτίνας. Πρέπει επίσης να εξετάζονται όλοι οι υπερτασικοί με dipstick για ανίχνευση λευκώματος στα ούρα. Αν αυτό

είναι αρνητικό να γίνεται η εξέταση για μικροαλβουμινουρία (σε δείγμα ούρων σε σχέση με την κρεατινίνη).

4 Βυθοσκόπηση - Η εξέταση του βυθού των οφθαλμών συνιστάται μόνο στους ασθενείς με σοβαρή υπέρταση. Οι ήπιες αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς είναι μη ειδικές εκτός από τους νέους ασθενείς. Αιμορραγίες, εξιδρώματα και οίδημα της οπτικής θηλής παρουσιάζονται μόνο στη σοβαρή υπέρταση και σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

5. Εγκέφαλος - Τα σιωπηρά εγκεφαλικά έμφρακτα, τα έμφρακτα των βοθρίων, οι μικροαιμορραγίες και οι βλάβες της λευκής ουσίας δεν είναι σπάνια στους υπερτασικούς και μπορούν να ανιχνευθούν με αξονική ή μαγνητική τομογραφίας. Η διαθεσιμότητα και το κόστος δεν επιτρέπουν τη χωρίς κρίση υιοθέτηση αυτών των τεχνικών. Στους ηλικιωμένους υπερτασικούς, τα διανοητικά τεστ μπορεί να βοηθήσουν στην ανίχνευση αρχικής εγκεφαλικής έκπτωσης.

Θεραπευτική αγωγή

(1) Μεγάλης κλίμακας μεταanalύσεις επιβεβαιώνουν ότι οι κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, δηλαδή τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEI), οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) και οι β-αναστολείς δεν διαφέρουν σημαντικά στη συνολική ικανότητά τους να μειώνουν την ΑΠ στην υπέρταση.

(2) Δεν υπάρχουν επίσης μη αμφισβητούμενες ενδείξεις ότι οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων διαφέρουν ως προς την ικανότητα προστασίας έναντι του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ή των ειδικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως το ΑΕΕ και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα διουρητικά, οι ACEI, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ARB και οι β-αναστολείς, μπορούν όλα να θεωρούνται κατάλληλα για έναρξη και διατήρηση της αντιυπερτασικής αγωγής, μέχρις ότου αυτό επιβεβαιωθεί. (3) Καθώς το

ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται σε οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων είναι περιορισμένο και ασθενείς, που ανταποκρίνονται σε ένα φάρμακο, συχνά δεν ανταποκρίνονται σε άλλο, η διαθεσιμότητα μεγάλου αριθμού επιλογών αυξάνει την πιθανότητα ρύθμισης της ΑΠ σε μεγαλύτερο τμήμα των υπερτασικών. Αυτό είναι σημαντικό, γιατί η καρδιαγγειακή προστασία με την αντιυπερτασική αγωγή εξαρτάται ουσιαστικά από τη μείωση αυτής καθαυτής της ΑΠ, ανεξάρτητα από τον τρόπο με τον οποίο αυτό επιτυγχάνεται.

(4) Κάθε κατηγορία φαρμάκων έχει αντενδείξεις, όπως και ευνοϊκά αποτελέσματα σε ειδικές κλινικές καταστάσεις. Η επιλογή του φαρμάκου πρέπει να γίνεται σύμφωνα με αυτές τις ενδείξεις. Η παραδοσιακή ταξινόμηση των φαρμάκων σε πρώτης, δεύτερης, τρίτης κ.λ.π επιλογής, με ένα μέσο ασθενή σαν σημείο αναφοράς, έχει τώρα μικρή επιστημονική και πρακτική δικαιολόγηση και θα πρέπει να αποφεύγεται. (5) Τα φάρμακα που δρουν με άμεση αναστολή της ρενίνης είναι η μόνη κατηγορία πρόσφατα διαθέσιμη για κλινική χρήση. Αρκετές επιπρόσθετες νέες κατηγορίες βρίσκονται σε αρχική ερευνητική φάση. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός της ενδοθηλίνης υπόσχεται να βελτιώσει τη ρύθμιση της ΑΠ σε υπερτασικούς ανθεκτικούς σε πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή

Συνδυαστική Θεραπεία

(1) Συνεχίζουν να αυξάνονται οι ενδείξεις ότι στη συντριπτική πλειονότητα των υπερτασικών ασθενών, αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ μπορεί να επιτευχθεί μόνο με συνδυασμό τουλάχιστον δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων.

(2) Προσθήκη ενός φαρμάκου άλλης κατηγορίας από αυτή, που συνταγογραφήθηκε αρχικά, θεωρείται ως η δέουσα στρατηγική, εκτός αν χρειάζεται διακοπή του αρχικού φαρμάκου, λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή απουσίας αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

(3) Ο συνδυασμός δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί επίσης να προσφέρει πλεονεκτήματα σαν θεραπεία έναρξης, κυρίως σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, στους οποίους μπορεί να είναι επιθυμητή η πρόωμη ρύθμιση της ΑΠ.

(4) Όταν είναι δυνατόν η χρήση συνδυασμού σταθερής δόσης (σε ένα χάπι) θα πρέπει να προτιμάται, γιατί η απλοποίηση της θεραπείας πλεονεκτεί όσον αφορά στη συμμόρφωση του ασθενούς.

(5) Διάφοροι συνδυασμοί δύο φαρμάκων είναι κατάλληλοι για κλινική χρήση. Εν τούτοις ενδείξεις για ευνοϊκή έκβαση, υπάρχουν ιδιαίτερα για το συνδυασμό διουρητικού με ACEI ή ARB ή ανταγωνιστή ασβεστίου και σε πρόσφατες μεγάλες μελέτες για το συνδυασμό ACEI / ανταγωνιστή ασβεστίου. Ο συνδυασμός ARB / ανταγωνιστή ασβεστίου φαίνεται επίσης λογικός και αποτελεσματικός. Επομένως οι συνδυασμοί αυτοί μπορούν να συνιστώνται για χρήση κατά προτεραιότητα.

(6) Παρά τις ενδείξεις για ευνοϊκή έκβαση, ο συνδυασμός β-αναστολέα / διουρητικού ευνοεί την εμφάνιση διαβήτη και επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν απαιτείται για άλλους λόγους, σε ειδικές περιπτώσεις. Η χρήση συνδυασμού ACEI / ARB εμφανίζει αμφισβητούμενο όφελος, με σταθερή αύξηση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ειδικά οφέλη σε νεφροπαθείς με πρωτεϊνουρία (λόγω αντιπρωτεϊνουρικής δράσης) χρειάζονται επιβεβαίωση από μελέτες βασισμένες σε συμβάματα.

(7) Σε ποσοστό όχι λιγότερο από 15-20% των υπερτασικών, η ρύθμιση της ΑΠ δεν μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό δύο φαρμάκων. Όταν απαιτούνται τρία φάρμακα, ο λογικότερος συνδυασμός φαίνεται να είναι ένας αποκλειστής του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης, ένας ανταγωνιστής ασβεστίου και ένα διουρητικό σε επαρκείς δόσεις.

Προτιμώμενα φάρμακα

Υποκλινική οργανική βλάβη LVH ACEI, CCB, ARB

Ασυμπτ. Αθηροσκλήρωση CCB, ACEI

Μικροαλβουμινουρία ACEI, ARB

Νεφρική δυσλειτουργία ACEI, ARB

Κλινικό σύμβαμα Προηγούμενο ΑΕΕ οποιοδήποτε φάρμακο

Προηγούμενο έμφραγμα β-αναστολείς, ACEI, ARB

Στεφανιαία νόσος β-αναστολείς, CCB

Καρδιακή ανεπάρκεια διουρητικά, β-αναστολείς, ACEI, ARB, ανταγωνιστές αλδοστερόνης

Κολπική μαρμαρυγή Υποτροπιάζουσα ARB, ACEI Μόνιμη β-αναστολείς, non-DHP-CCB

ΤΣΧΝΑ-πρωτεϊνουρία ACEI, ARB, διουρητικά αγκύλης

Περιφερική αγγειακή νόσος CCB

Καταστάσεις

Μεμονωμένη συστολική υπέρταση διουρητικά, CCB

Μεταβολικό σύνδρομο ACEI, ARB, CCB

Διαβήτης ACEI, ARB

Εγκομοσύνη CCB, μεθυλντόπα, β-αναστολείς

Μαύροι διουρητικά, CCB

Αντιυπερτασική αγωγή στους ηλικιωμένους

(1) Οι ενδείξεις από μεγάλες μεταanalύσεις μελετών, επιβεβαιώνουν ότι η αντιυπερτασική θεραπεία στους ηλικιωμένους είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη. Το όφελος σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι ανάλογο εκείνου των νεότερων ασθενών.

(2) Τα στοιχεία από τις μεταanalύσεις δεν υποστηρίζουν ότι οι κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφέρουν σημαντικά στην ικανότητά τους να μειώνουν την ΑΠ και να προσφέρουν καρδιαγγειακή προστασία τόσο στους νεότερους όσο και στους

ηλικιωμένους ασθενείς. Η επιλογή των φαρμάκων δεν θα πρέπει επομένως να καθορίζεται από την ηλικία. Τα θειαζιδικά διουρητικά, οι ACEI, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ARB και οι β-αναστολείς μπορούν επίσης να θεωρούνται κατάλληλοι για έναρξη και διατήρηση της αγωγής στους ηλικιωμένους.

(3) Στους ηλικιωμένους, οι μελέτες έκβασης ενέταξαν ασθενείς με αρχική ΣΑΠ τουλάχιστον 160 mmHg και σε καμία μελέτη, στην οποία διαπιστώθηκε όφελος, η επιτευχθείσα ΣΑΠ δεν ήταν κατά μέσο όρο μικρότερη των 140 mmHg. Χρειάζονται επομένως ενδείξεις από μελέτες με χαμηλότερη αρχική ΑΠ και επίτευξη χαμηλότερων επιπέδων υπό θεραπεία, αλλά η κοινή αίσθηση προτείνει ότι η φαρμακευτική αγωγή στους ηλικιωμένους μπορεί να αρχίζει όταν η ΣΑΠ είναι μεγαλύτερη των 140 mmHg και ότι μπορεί να ελαττωθεί σε επίπεδα κάτω αυτά, αρκεί η θεραπεία να εφαρμόζεται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που είναι πιο συχνές στους ηλικιωμένους.

(4) Υπάρχουν τώρα ενδείξεις (HYVET), ότι η αντιπερτασική θεραπεία έχει επίσης οφέλη σε ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή και περισσότερο. Τα αντιπερτασικά φάρμακα θα πρέπει συνεπώς να συνεχίζονται ή να ξεκινούν όταν οι ασθενείς ξεπερνούν τα 80 έτη, αρχίζοντας με μονοθεραπεία και προσθέτοντας ένα δεύτερο φάρμακο αν χρειάζεται. Επειδή οι ασθενείς της μελέτης HYVET ήταν γενικά σε καλή κατάσταση, είναι αβέβαιη η εφαρμογή των δεδομένων της σε περισσότερο ευπαθείς ογδοντάχρονους. Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται και οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά την τιτλοποίηση της αγωγής.

Αντιπερτασική αγωγή σε διαβητικούς ασθενείς

(1) Στους διαβητικούς ασθενείς η αντιπερτασική αγωγή θα πρέπει πάντα να αρχίζει όταν η ΑΠ είναι 140/90 mmHg ή περισσότερο. Η έναρξη θεραπείας σε υψηλή φυσιολογική ΑΠ, δεν υποστηρίζεται επαρκώς επί του παρόντος από μελέτες έκβασης. Παρόλα αυτά μπορεί να συστηθεί, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μικροαλβουμινουρία, με βάση τις ενδείξεις της

ευνοϊκής της δράσης στην υποστροφή και την εξέλιξη αυτού του σημείου οργανικής βλάβης.

(2) Ο παραδοσιακός στόχος της ΑΠ στο διαβήτη, δηλαδή λιγότερο από 130/80 mmHg, επίσης δεν υποστηρίζεται από μελέτες έκβασης και επί πλέον είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί στους περισσότερους ασθενείς. Συνεπώς φαίνεται ρεαλιστική η επιδίωξη σημαντικής μείωσης της ΑΠ, χωρίς να υποδεικνύεται ένας στόχος, που δεν έχει αποδειχθεί.

(3) Οι μεταanalύσεις των μελετών δείχνουν ότι στο διαβήτη όλες οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων παρέχουν προστασία έναντι των καρδιαγγειακών επιπλοκών, πιθανόν λόγω της προστατευτικής δράσης της μείωσης της ΑΠ αυτής καθεαυτής. Μπορούν επομένως όλες οι κατηγορίες να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία.

(4) Στο διαβήτη, συχνά χρειάζεται συνδυαστική θεραπεία για την αποτελεσματική μείωση της ΑΠ. Ένας αποκλειστής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνεται, εξαιτίας των ενδείξεων της προστατευτικής του δράσης, σε ότι αφορά στην έναρξη και εξέλιξη της νεφροπάθειας.

(5) Στους υπερτασικούς διαβητικούς, η αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος (HbA1c έως 6.5%) είναι ωφέλιμη, ιδιαίτερα στις μικροαγγειακές επιπλοκές. Πρόσφατες ενδείξεις προτείνουν ότι με συνδυασμό αποτελεσματικής ρύθμισης της γλυκόζης και της ΑΠ, αυξάνεται η προστασία, ιδιαίτερα του νεφρού.

(6) Η αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης αίματος δεν θα πρέπει να επιδιώκεται με ταχύ ρυθμό και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, λόγω του αυξημένου κινδύνου σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

(7) Οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη στα διάφορα όργανα, επηρεάζονται διαφορετικά από τη θεραπεία. Η αντιυπερτασική αγωγή ασκεί προστατευτική δράση

έναντι των νεφρικών επιπλοκών, ενώ οι ενδείξεις για παρόμοια επίδραση στον οφθαλμό και τις νευρολογικές επιπλοκές είναι λιγότερο σταθερές.

Αντιπερτασική αγωγή σε ασθενείς με νεφρική νόσο

(1) Η υποκλινική ή η εγκατεστημένη νεφρική νόσος συνδέεται με υψηλό / πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ρύθμιση της ΑΠ αποσκοπεί επί πλέον στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.

(2) Η σημασία της μείωσης της πρωτεϊνουρίας –εκτός από τη ρύθμιση της ΑΠ- για την αποτροπή της εξέλιξης σε τελικό στάδιο έχει αναδειχθεί μόνο από post hoc αναλύσεις, κυρίως σε διαβητικούς.

(3) Η χρησιμοποίηση ACEI ή ARB έχει θέση στην πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια. Ο συνδυασμός τους πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, όσον αφορά το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας και της υπερκαλιαιμίας.

(4) Για την επίτευξη του στόχου συνήθως χρειάζεται συνδυασμός αντιπερτασικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένου διουρητικού της αγκύλης).

(5) Ο στόχος 130/80 mmHg δεν υποστηρίζεται επαρκώς από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Ο γενικός στόχος 130-139 / 80-85 mmHg φαίνεται επί του παρόντος λογικός.

Αντιπερτασική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή

(1) Σε ασθενείς, που επιβιώνουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου η πρόωμη χορήγηση βαναστολέων, ACEI, ARB μειώνει την επίπτωση υποτροπής του εμφράγματος και θανάτου.

(2) Η μείωση της ΑΠ είναι επίσης ευνοϊκή στη χρόνια στεφανιαία νόσο με διάφορα αντιπερτασικά (συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών ασβεστίου).

(3) Λόγω της αντιφατικότητας και των περιορισμών από μελέτες για ΣΑΠ < 130 mmHg, υιοθετείται ο στόχος ΣΑΠ 130-139 mmHg.

(4) Ιστορικό υπέρτασης είναι συχνό, ενώ αυξημένη ΑΠ είναι σχετικά σπάνια σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει θειαζιδικά ή της αγκύλης διουρητικά καθώς και β-αναστολείς, ACEI, ARB και ανταγωνιστές της αλδοστερόνης.

(5) Οι επιφυλάξεις όσον αφορά τους ARB (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια) και τους ανταγωνιστές ασβεστίου (καρδιακή ανεπάρκεια) δεν έχουν οδηγήσει την ιατρική κοινότητα σε οριστικά συμπεράσματα.

(6) Η διαστολική δυσλειτουργία είναι συχνή σε ασθενείς με υπέρταση και έχει δυσμενή πρόγνωση. Δεν υπάρχει προς το παρόν ένδειξη υπεροχής ορισμένης κατηγορίας φαρμάκων.

(7) Τέλος η ευνοϊκή δράση των ACEI, ARB στην πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής δεν χαρακτηρίζεται από σταθερή τεκμηρίωση σε όλες τις μελέτες. Στην περίπτωση συνύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής και συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται να έχουν ένδειξη οι β-αναστολείς

Αγωγή των συνδεδεμένων παραγόντων κινδύνου

Παράγοντες μείωσης των λιπιδίων

(1) Όλοι οι υπερτασικοί με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή τύπο 2 διαβήτη θεωρούνται κατάλληλοι για θεραπεία με στατίνη στοχεύοντας στη μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης του ορού σε επίπεδα $< 4.5 \text{ mmol/l}$ (175 mg/dl) και $< 2.5 \text{ mmol/l}$ (100 mg/dl) αντίστοιχα ή χαμηλότερα.

(2) Την ίδια αντιμετώπιση πρέπει να έχουν υπερτασικοί χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, αλλά με υψηλό υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο ($\geq 20\%$ κίνδυνος συμβαμάτων σε 10 χρόνια), ακόμη και αν τα επίπεδα ολικής και της LDL χοληστερόλης δεν είναι αρχικά αυξημένα.

Αντιαμοπεταλιακή θεραπεία

(1) Αγωγή με αντιαιμοπεταλικά, ειδικότερα χαμηλή δόση ασπιρίνης, θα πρέπει να συνταγογραφείται σε υπέρτασικούς με προηγούμενα καρδιαγγειακά συμβάματα αρκεί να μην υπάρχει μεγάλος κίνδυνος αιμορραγίας.

(2) Χαμηλή δόση ασπιρίνης μπορεί επίσης να συστηθεί σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, αλλά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή μέτρια αύξηση της κρεατινίνης του ορού. Στις καταστάσεις αυτές ο λόγος οφέλους (μείωση εμφραγμάτων) / κινδύνου (αιμορραγία) έχει αποδειχθεί ευνοϊκός.

(3) Όταν χορηγείται ασπιρίνη πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανότητα αιμορραγίας από το γαστρεντερικό.

Γλυκαιμικός έλεγχος

(1) Ο αποτελεσματικός γλυκαιμικός έλεγχος έχει μεγάλη σημασία σε ασθενείς με υπέρταση και διαβήτη.

(2) Η απορρέουσα από τη διαιτητική και φαρμακευτική αγωγή ελάττωση της γλυκόζης του πλάσματος σε τιμές $< 6.0 \text{ mmol/l}$ (108 mg/dl) θα πρέπει να γίνεται βαθμιαία και προσεκτικά, ενώ τιμές $\text{HbA1c} < 6.5\%$ θα πρέπει να αποφεύγονται.

Υπέρταση στις γυναίκες

Αντιμετώπιση της υπέρτασης στις γυναίκες

Η απάντηση στα αντιυπερτασικά και τα ευνοϊκά αποτελέσματα της μείωσης της ΑΠ φαίνονται ίδια σε άνδρες και γυναίκες. Εν τούτοις, οι ACEI και ARB θα πρέπει να αποφεύγονται σε έγκυες και σχεδιάζουσες να τεκνοποιήσουν λόγω δυνητικά τερατογενετικών δράσεων κατά την εγκυμοσύνη. Αντισυλληπτικά από το στόμα Ακόμα και χαμηλές δόσεις οιστρογονικών αντισυλληπτικών σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης, εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφραγμάτων. Το χάπι, που περιέχει μόνο προγεστερόνη αποτελεί επιλογή αντισύλληψης για τις γυναίκες με υπέρταση, αλλά η επίδρασή του σε καρδιαγγειακές εκβάσεις δεν έχει επαρκώς ερευνηθεί. Θεραπεία

ορμονικής υποκατάστασης Υπάρχει ένδειξη ότι το μόνο όφελος από αυτή τη θεραπεία είναι η μειωμένη επίπτωση καταγμάτων και καρκίνου του εντέρου, συνοδευόμενη, όμως, από αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων, εγκεφαλικών, θρομβοεμβολισμού, καρκίνου του μαστού, νόσου της χοληδόχου και άνοιας. Δεν συνιστάται για καρδιοπροστασία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υπέρταση στην εγκυμοσύνη

(1) Οι υπερτασικές διαταραχές στην εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα η προεκλαμψία μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στο νεογνό και την μητέρα.

(2) Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση (συμπεριλαμβανομένης στενής παρακολούθησης και περιορισμού δραστηριοτήτων) πρέπει να υιοθετείται σε έγκυες με ΣΑΠ 140-149 mmHg ή ΔΑΠ 90-95 mmHg. Σε παρουσία υπέρτασης της κύησης (με ή χωρίς πρωτεϊνουρία) ενδείκνυται φαρμακευτική αγωγή σε επίπεδα ΑΠ $\geq 140 / 90$ mmHg. Επίπεδα ΣΑΠ ≥ 170 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 110 mmHg πρέπει να θεωρούνται επείγουσα κατάσταση, που απαιτεί νοσηλεία.

(3) Σε μη σοβαρή υπέρταση, από το στόμα μεθυλντόπα, λαβεταλόλη, ανταγωνιστές ασβεστίου και (λιγότερο συχνά) β-αναστολείς αποτελούν φάρμακα εκλογής.

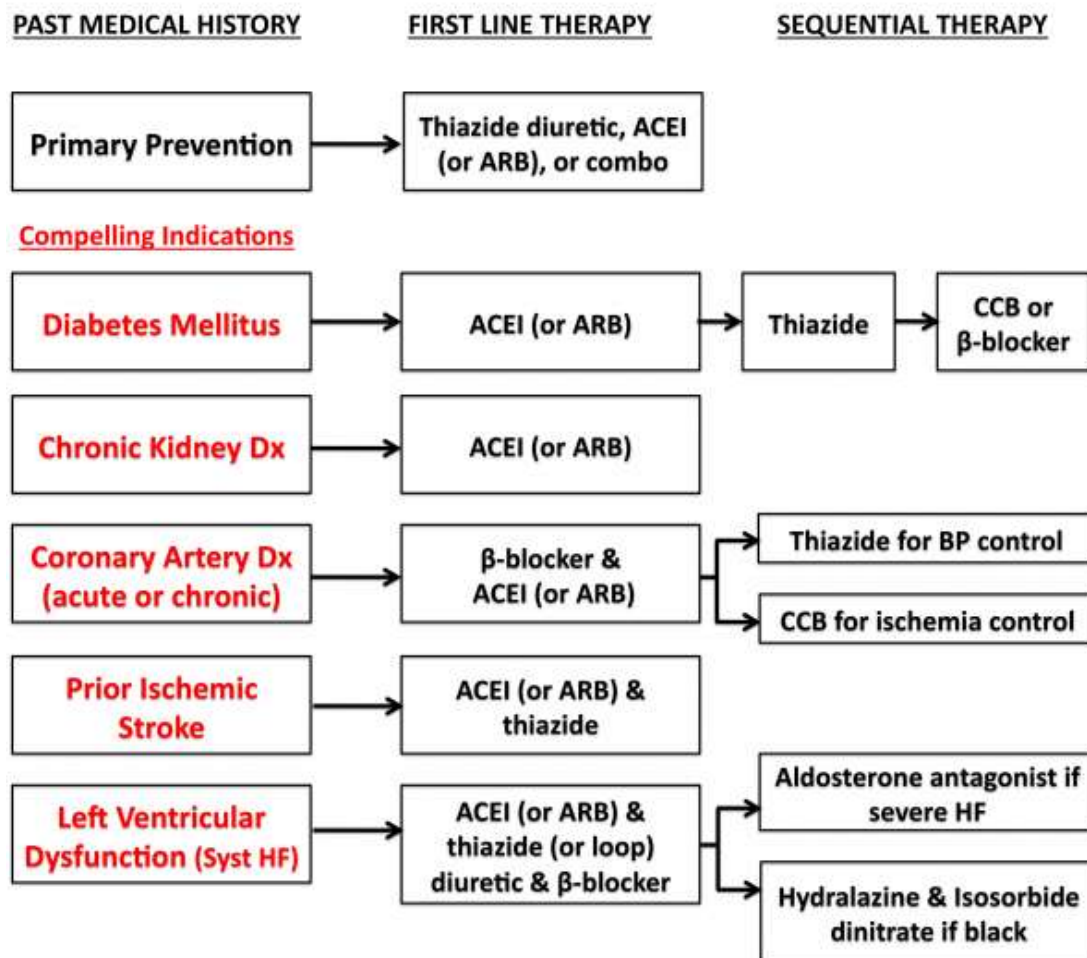
(4) Στην προεκλαμψία με πνευμονικό οίδημα φάρμακο εκλογής είναι η νιτρογλυκερίνη. Τα διουρητικά δεν προσφέρονται λόγω μείωσης του όγκου του πλάσματος.

(5) Σαν επείγουσα αγωγή ενδείκνυται ενδοφλέβια λαβεταλόλη και από το στόμα μεθυλντόπα και νιφεδιπίνη. Η ενδοφλέβια υδραλαζίνη δεν είναι πλέον φάρμακο εκλογής λόγω περινεογνικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ενδοφλέβια έγχυση νιτροπρωσσικού νατρίου είναι χρήσιμη σε υπερτασικές κρίσεις, αλλά η παρατεταμένη χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται.

Το μεταβολικό σύνδρομο

- (1) Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από διάφορους συνδυασμούς σπλαχνικής παχυσαρκίας και διαταραχών της ΑΠ και του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Έχει υψηλό επιπολασμό στη μέση ηλικία και τους ηλικιωμένους.
- (2) Άτομα με το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν συχνότερα μικροαλβουμινουρία, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και σκληρία των αρτηριών σε σχέση με άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός και η πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη αξιολογία αυξημένη.
- (3) Σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο η διαγνωστική προσπέλαση θα πρέπει να περιλαμβάνει πιο ενδελεχή εκτίμηση της υποκλινικής οργανικής βλάβης. Η περιπατητική και στο σπίτι μέτρηση της ΑΠ είναι επίσης επιθυμητή.
- (4) Σε όλα τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, θα πρέπει να υιοθετούνται εντατικά μέτρα αλλαγής του τρόπου ζωής. Όταν υπάρχει υπέρταση η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να αρχίζει με φάρμακο, που δεν ευνοεί την εμφάνιση διαβήτη. Έτσι θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης, ακολουθούμενος αν χρειάζεται από την προσθήκη ανταγωνιστή ασβεστίου ή χαμηλής δόσης θειαζιδικού διουρητικού. Φαίνεται επιθυμητή η επάνοδος της ΑΠ σε φυσιολογικά όρια.
- (5) Η έλλειψη ενδείξεων από ειδικές κλινικές μελέτες εμποδίζει τη σύσταση χρήσης αντιυπερτασικών σε όλα τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και υψηλή φυσιολογική ΑΠ. Φαίνεται ότι ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης μπορεί να καθυστερήσει την επίπτωση της υπέρτασης.
- (6) Οι στατίνες και τα αντιδιαβητικά θα πρέπει να δίδονται σε παρουσία δυσλιπιδαιμίας και διαβήτη, αντίστοιχα. Οι ευαισθητοποιητές ινσουλίνης έχει δείχθει ότι μειώνουν σημαντικά την εμφάνιση διαβήτη, αλλά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους

παρουσία διαταραχής της γλυκόζης νηστείας ή της ανοχής της γλυκόζης ως συστατικού του μεταβολικού συνδρόμου μένουν να καταδειχθούν^{49,50}.



Treatment of hypertension

Table 1. Classification and management of blood pressure for adults*

BP CLASSIFICATION	SBP [†] mmHg	DBP [†] mmHg	LIFESTYLE MODIFICATION	INITIAL DRUG THERAPY	
				WITHOUT COMPELLING INDICATION	WITH COMPELLING INDICATIONS (SEE TABLE 8)
NORMAL	<120	and <80	Encourage		
PREHYPERTENSION	120–139	or 80–89	Yes	No antihypertensive drug indicated.	Drug(s) for compelling indications.‡
STAGE 1 HYPERTENSION	140–159	or 90–99	Yes	Thiazide-type diuretics for most. May consider ACEI, ARB, BB, CCB, or combination.	Drug(s) for the compelling indications.‡ Other antihypertensive drugs (diuretics, ACEI, ARB, BB, CCB) as needed.
STAGE 2 HYPERTENSION	≥160	or ≥100	Yes	Two-drug combination for most† (usually thiazide-type diuretic and ACEI or ARB or BB or CCB).	

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

Drug abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta-blocker; CCB, calcium channel blocker.

* Treatment determined by highest BP category.

† Initial combined therapy should be used cautiously in those at risk for orthostatic hypotension.

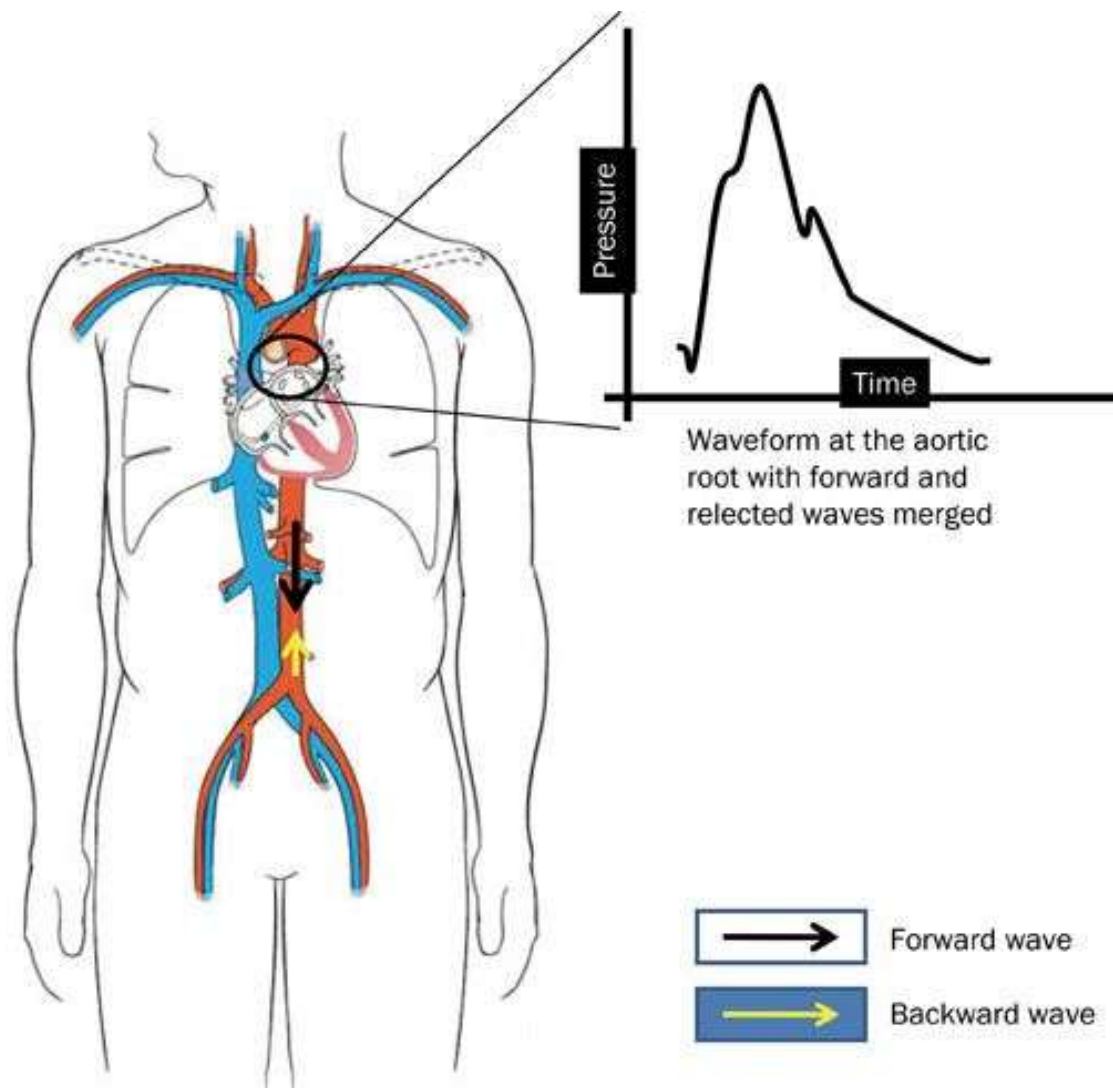
‡ Treat patients with chronic kidney disease or diabetes to BP goal of <130/80 mmHg.

3.2 Αρτηριακή σκληρία

Ενώ η αρτηριακή σκληρία του αγγειακού δικτύου ως μέρος της φυσιολογικής διαδικασίας γήρανσης έχει αναγνωριστεί ακόμα και σε αρχαία ιατρικά χειρόγραφα η κλινική σημασία της αγγειακής γήρανσης, ιδιαίτερα αυτής που αφορά τον κεντρικό αρτηριακό άξονα αποτελεί σημείο ερευνητικού ενδιαφέροντος κυρίως τα τελευταία χρόνια. Η σκληρία των μεγάλων αγγείων του αρτηριακού συστήματος συμβάλλει στην εμφάνιση καρδιακών συμβαμάτων και σχετίζεται θετικά με την αρτηριακή υπέρταση, την στεφανιαία νόσο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, την καρδιακή ανεπάρκεια και την κολπική μαρμαρυγή^{51,52,53,54}. Η αρτηριακή σκληρία των μεγάλων αρτηριών έχει αναγνωριστεί ως σημαντική συνέπεια της γήρανσης και συνδέεται με καταστρεπτικούς φαινότυπους σε νόσους όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αθηρωμάτωση και η νεφρική νόσος. Έτσι

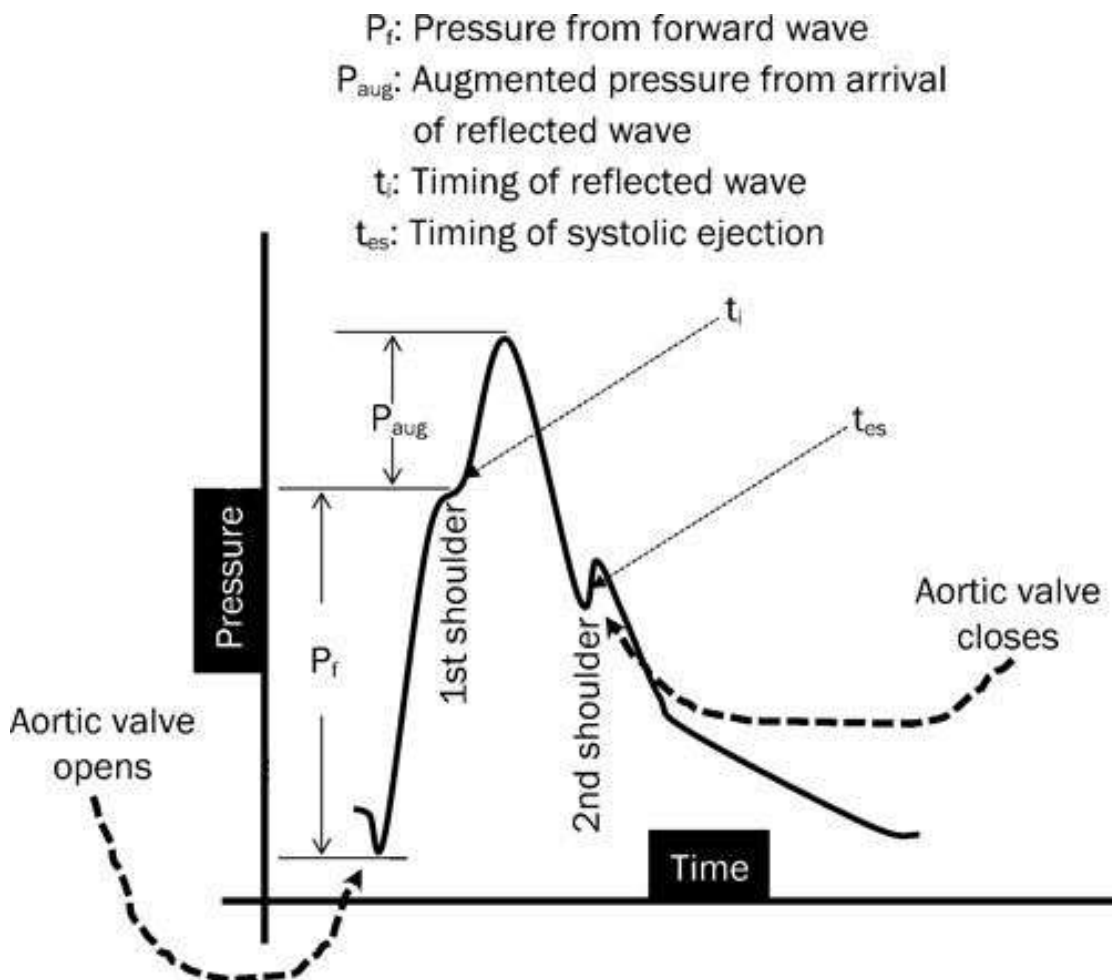
παρατηρείται αύξηση στις τιμές αυτών των δεικτών αρτηριακής σκληρίας κυρίως της πίεσης παλμού και την μεμονωμένης συστολικής πίεσης⁵⁵.

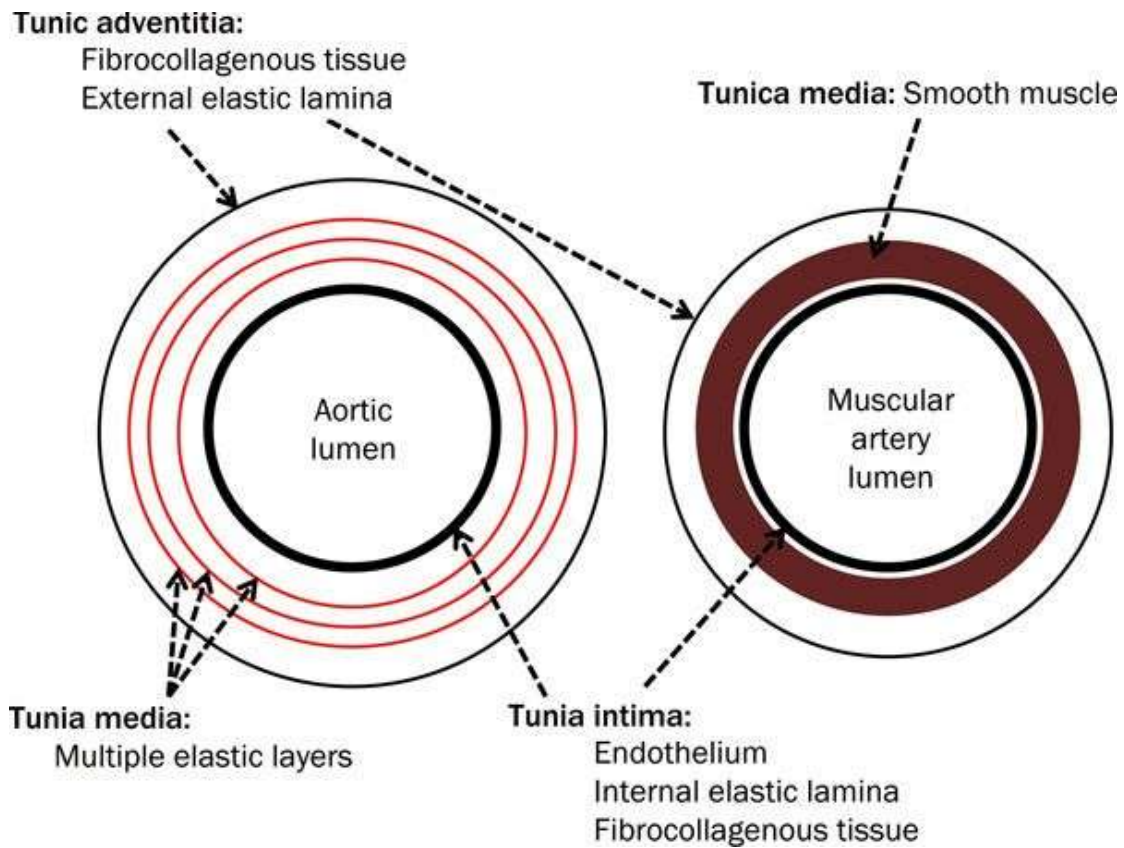
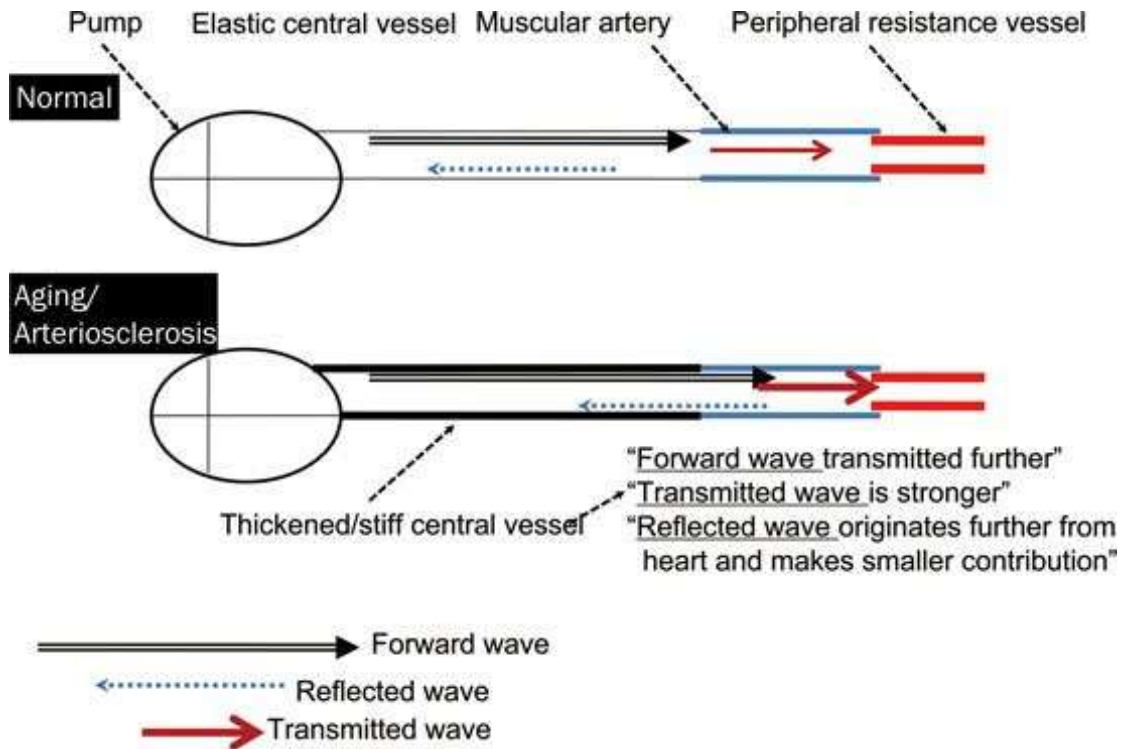
Οι αρτηρίες στέλνουν αίμα σε υψηλή πίεση στο περιφερικό αγγειακό δίκτυο. Το αρτηριακό δίκτυο μπορεί λειτουργικά και δομικά να διαχωριστεί σε δύο υποσυστήματα- (1) μεγάλες ελαστικές αρτηρίες π.χ αορτή, καρωτιδικά αγγεία, μηριαίες αρτηρίες που αποθηκεύουν αίμα που φεύγει από την καρδιά κατά την συστολή και που το στέλνουν στην περιφέρεια κατά την διαστολή ώστε η περιφέρεια να δέχεται επαρκή αιματική ροή σε όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και (2) Μυϊκές αρτηρίες, ειδικά αυτές των κάτω άκρων που έχουν την δυνατότητα να αλλάζουν τόνο με αποτέλεσμα να ελέγχουν την ταχύτητα του παλμικού κύματος που φτάνουν σε αυτές μέσω των μεγάλων αρτηριών. Αυτή η ρύθμιση είναι επίσης σημαντική για την φυσιολογική λειτουργία λόγω της λογικής του ανακλώμενου κύματος. Όταν η καρδιά συσπάται το προπίπτον κύμα αλληλοεπιδρά με την αντίσταση της αορτής δημιουργώντας ένα κύμα σχετικά χαμηλής ταχύτητας το pulse wave velocity (PWV)⁵⁶. Όταν το κύμα αυτό προσπίπτει περιφερικά συναντά περιοχές με διαφορετική αντίσταση λόγω διαφορετικών αγγειακών ιδιοτήτων και αγγειακής διαμέτρου. Αυτές οι διαφορές αμβλύνουν το προσπίπτον κύμα και παράγουν μια μερική κυματική αντανάκλαση. Τα ανακλώμενα κύματα από διάφορα σημεία διαφορετικής αντίστασης δημιουργούν μια συνιστώσα κυματική μορφή που επιστρέφει προς την καρδιά και που φυσιολογικά επιστρέφει στην αορτή στο τέλος της συστολής και αρχή της διαστολής. Το επιστρέφον ανακλώμενο κύμα προσφέρει μια ευνοϊκή διαστολική πίεση στην ρίζα της αορτής (κοντά στο σημείο διάνοιξης του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου) που ευνοεί την στεφανιαία ροή.



Σε ένα απλοποιημένο και ιδανικό μοντέλο του αρτηριακού συστήματος το προσπίπτον κύμα πίεσης (P_f) δημιουργείται στην αορτή μετά την συστολή. Αυτό το κύμα ταξιδεύει εγγύς της καρδιάς και συναντά διαφορετικά σημεία αντίστασης στο αγγειακό δίκτυο. Τέτοιες διαφορές αντίστασης απαντώνται για παράδειγμα στους κλάδοι της ανιούσας αορτής, της θωρακικής και της κοιλιακής αορτής ή ακόμα πιο περιφερικά όπου η ελαστική φύση του αορτικού τοιχώματος δίνει τη θέση του σε παχύτερα και πιο μυϊκά αγγεία. Η αορτή, η πνευμονική αρτηρία και η βραχιονοκεφαλική αποτελούν παραδείγματα μεγάλων ελαστικών αρτηριών του αρτηριακού συστήματος. Σε αυτά τα αγγεία υπάρχει ένας παχύς ελαστικός μέσος χιτώνας. Η ελαστική φύση της αορτής επιτρέπει το αγγείο να διατείνεται

ώστε να δέχεται τον αυξημένο όγκο αίματος που παρατηρείται κατά την καρδιακή συστολή. Σε αντιδιαστολή σε μια μυϊκού τύπου αρτηρία (βραχιόνιο, στεφανιαίες αρτηρίες) οι ελαστικές ίνες κατανέμονται σε δύο κυκλοτερείς δακτυλίους (α) την εσωτερική ελαστική που ανήκει στην tunica intima και (β) στην εξωτερική ελαστική την tunica adventitia. Ενδιάμεσα υπάρχει ένα παχύ στρώμα μυϊκών ινών το οποίο επιτρέπει την σύσπαση και τη διαστολή τους, διατηρεί τον τόνο τους και ρυθμίζει την αιματική ροή στις περιοχές που αιματώνουν.

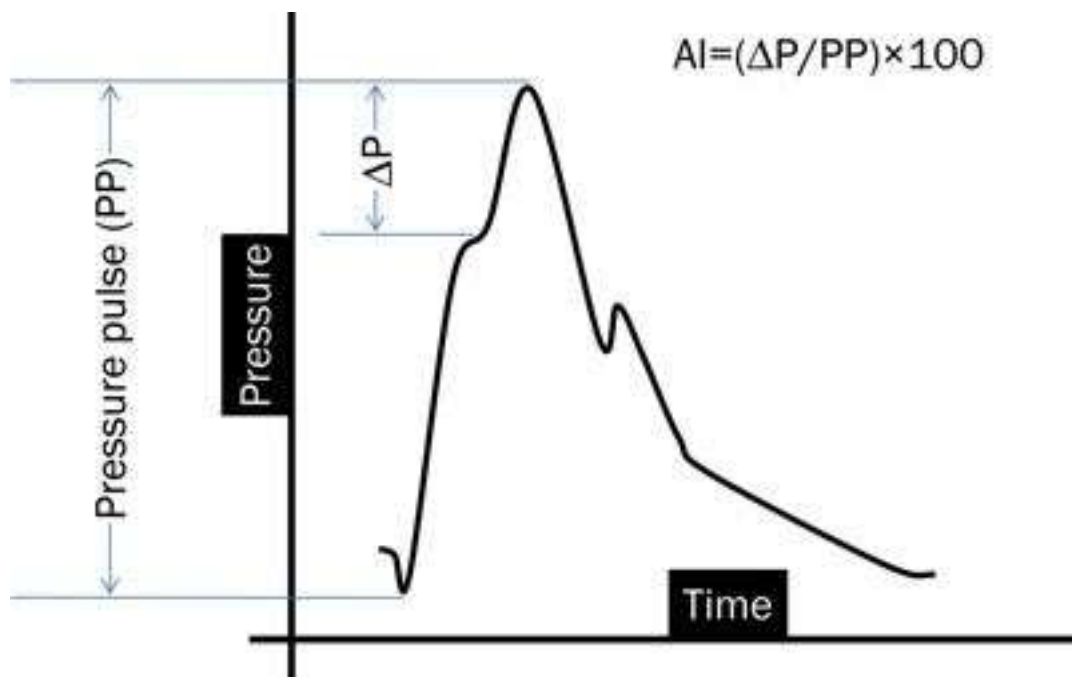




Στην καρδιακή συστολή το προσπίπτον κύμα P_f ταξιδεύει στην αορτική συσκευή μακριά από τον κεντρικό άξονα ως ξεχωριστή κυματομορφή. Όπως περιγράψαμε πριν όταν αυτό το κύμα πίεσης συναντά περιοχές με διαφορετική αντίσταση προκύπτουν δύο στοιχεία του κύματος. Το πρώτο είναι ένα μεταδιδόμενο κύμα πίεσης P_t που έχει την ίδια κατεύθυνση με το P_f και είναι αυτό το κύμα που προχωρά περισσότερο και βαθύτερα στο αρτηριακό σύστημα. Ένα δεύτερο ποσοτικά μικρότερο κύμα επίσης δημιουργείται και ονομάζεται ανακλώμενο κύμα P_b . Αυτό το ανάποδα κινούμενο κύμα (ενάντια της φοράς της αιματικής ροής και προς την καρδιά) φτάνει στην ρίζα της αορτής στο τέλος της συστολής αρχή της διαστολής δημιουργώντας δεύτερη διαστολική πίεση στην ρίζα της αορτής που ευνοεί την πλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών. Αυτή είναι μια φυσιολογική διαδικασία που σκοπό έχει να αυξήσει την στεφανιαία αιματική ροή. Αυτή η θεμιτή αύξηση της αορτικής πίεσης ονομάζεται Pressure Augmentation P_{aug} . Φυσιολογικά όταν οι μεγάλες ελαστικές αρτηρίες (όπως η αορτή) είναι φυσιολογικές το προσπίπτον κύμα που φεύγει από την καρδιά είναι υπεύθυνο για την υψηλότερη παρατηρούμενη συστολική πίεση. Σε ιδανικές καταστάσεις και εφόσον το κύμα ταξιδεύει μέσα σε ένα φυσιολογικό αρτηριακό δίκτυο η ταχύτητα του κύματος είναι σχετικά μικρή. Η πίεση παλμού έχει διάφορα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ανάλογα με το που γίνεται η μέτρησή του. Στην ουσία η πίεση παλμού είναι ένα σύνθετο κύμα που αντανακλά την αλλαγή στην πίεση κατά την διάρκεια ενός πλήρους καρδιακού κύκλου (ξεκινώντας από την διαστολή, συνεχίζοντας στην συστολή και επιστρέφοντας στην διαστολή) το οποίο έχει επίπτωση και στα δύο κύματα P_f και P_b . Μια ανάλυση της κυματομορφής αποκαλύπτει πως όταν ανοίγει η αορτική βαλβίδα και η αιματική ροή στο άνω κομμάτι της αορτής αυξάνει απότομα ακολουθώντας την σύσπαση της αριστερής κοιλίας, το κύμα P_f ξεκινά την πρόπτωση στην περιφέρεια. Στον χρόνο t_i , το ανακλώμενο κύμα P_b φτάνει πίσω στην ρίζα της αορτής και δημιουργεί τον πρώτο ύβο της κυματομορφής. Το ανακλώμενο κύμα συνενώνεται με το προσπίπτων οδηγώντας σε

αύξηση της πίεσης παλμού και αυτό φαίνεται από το υψηλό peak της κυματομορφής κάτω από τον πρώτο ύβο. Στο τέλος της συστολής όταν μειώνεται η αιματική ροή στην αορτική ρίζα, η πίεση παλμού αρχίζει να μειώνεται μέχρι να φτάσει στον δεύτερο ύβο της κυματομορφής το οποίο και συμπίπτει με το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας. Η δυναμική του κλεισίματος της αορτικής βαλβίδας οδηγεί σε πτώση της πίεσης όπως αντανακλάται στον δεύτερο ύβο και κατόπιν η πίεση φτάνει γρήγορα στα επίπεδα της διαστολικής έτοιμης για να ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος. Επειδή η αύξηση της πίεσης είναι ένα σημαντικό στοιχείο στην αορτική φυσιολογία και επειδή είναι στενά συνδεδεμένη με την φυσική κατάσταση του αρτηριακού συστήματος μια μαθηματική εξίσωση χρησιμοποιείται ευρέως για την ανάλυση του σφυγμικού κύματος. Από αυτή προκύπτει ο δείκτης Augmentation Index (AI) ο οποίος αποτελεί αποτελεσματικό δείκτη αορτικής σκληρίας. Ο δείκτης αυτός εξαρτάται από τρεις παράγοντες

1. τον καρδιακό κύκλο (και πιο συγκεκριμένα την καρδιακή συχνότητα)
2. την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος
3. την αμβλύτητα του ανακλώμενου κύματος



Η διαστολική πίεση και τα σημεία από τα οποία το ανακλώμενο κύμα άρχεται (π.χ πόσο μακριά ή κοντά στην καρδιά) επίσης επηρεάζουν τον AI πιο έμμεσα. Σε υγιή άτομα που έχουν υγιείς αρτηρίες το AI επηρεάζεται περισσότερο από την δυναμική του ανακλώμενου κύματος παρά από την ταχύτητα. Αυτή η σχέση αλλάζει σε μεγαλύτερα άτομα που παρουσιάζουν αγγειακή σκληρία. Επομένως η ανάλυση του σφυγμικού κύματος αποκαλύπτει σημαντικές πληροφορίες για τις κεντρικές πιέσεις, την πίεση παλμού και τον κεντρικό δείκτη AI. Παρόλαυτά η ανάλυση του σφυγμικού κύματος δεν θεωρείται άμεσος δείκτης αρτηριακής σκληρίας και για να επιτευχθεί αυτό θα πρέπει να συνδυαστεί με μέτρηση του PWV.

Μηχανισμοί κεντρικής αρτηριακής σκληρίας

Γενικά η αρτηριακή σκληρία επισυμβαίνει στα πλαίσια μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης διαφόρων παραγόντων. Επομένως η αρτηριακή σκληρία που παρατηρείται με την γήρανση αποτελεί μια μακροσκοπική έκφραση των αιμοδυναμικών αλλαγών, ορμονικών μεταβολών, γλυκαιμικού προφίλ και πρόσληψης άλατος καθώς και μια συνολικής έκπτωσης της κυτταρικής λειτουργικότητας^{57,58,59}.

Αν και η σκλήρυνση του κεντρικού αρτηριακού δικτύου είναι μια αλλαγή που παρατηρείται με την ηλικία είναι επίσης και μέρος ενός φαινότυπου σε νόσους όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης όπου σύνθετοι κυτταρικοί μηχανισμοί συμπράττουν και δημιουργείται αρτηριακή σκληρία.

Ο ρόλος του κολλαγόνου και της ελαστίνης

Η δομική σταθερότητα του αγγειακού τοιχώματος εξαρτάται από δύο σημαντικές πρωτεΐνες- την ελαστίνη και το κολλαγόνο. Φυσιολογικά υπάρχει μια άρρηκτη ρυθμιστική ισορροπία ανάμεσα στην σύνθεση και την αποδόμηση των δύο αυτών πρωτεϊνών. Ανωμαλίες στην ισορροπία αυτή μπορεί να παρουσιαστούν σε έδαφος φλεγμονής όπου το κολλαγόνο υπερπαράγεται και η ελαστίνη υπό παράγεται. Αυτή η ασυμμετρία οδηγεί σε

αρτηριακή σκληρία. Επίσης αυξημένη ενδοαγγειακή πίεση όπως συμβαίνει στην υπέρταση οδηγεί σε υπερπαραγωγή κολλαγόνου και μειωμένη σύνθεση ελαστίνης. Ιστολογικές μελέτες έχουν αποδείξει πως υπάρχει διπλασιασμός ή και τριπλασιασμός του πάχους του αγγειακού τοιχώματος σε ηλικίες από 20 έως 90 έτη⁶⁰. Όταν τα αγγεία εξετάζονται μικροσκοπικά παρατηρούνται πολλές και σημαντικές ιστολογικές μεταβολές. Αυτές περιλαμβάνουν αποδιοργανωμένο ενδοθήλιο, αυξημένο κολλαγόνο, διήθηση μακροφάγων, και μονοπύρηνων και αύξηση των μεταλλοπρωτεϊνών. Επίσης παρατηρείται αύξηση στον TGF- β , τα ICAMs και τις κυτοκίνες στο αγγειακό τοίχωμα.

Ο ρόλος των μεταλλοπρωτεϊνών

Η εξωκυττάρια ουσία του αγγειακού τοιχώματος γίνεται από κολλαγόνο, ελαστίνη, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Το κολλαγόνο και η ελαστίνη ρυθμίζονται από τις καταβολικές μεταλλοπρωτεϊνάσες. Οι MMPs καταβολίζουν την εξωκυττάρια ουσία με το να επηρεάζουν την σύνθεση του αδύναμου κολλαγόνου και των πιο αδύναμων ελαστικών ινών. Όταν το αγγειακό τοίχωμα εκτεθεί σε αυτοάνοσο στρες, τα φλεγμονώδη κύτταρα όπως τα πολυμορφοπύρρηνα και τα μακροφάγα παράγουν μια ποικιλία MMPs όπως και ελαστάση και με τη σειρά τους αυτά τα ένζυμα προκαλούν τις αλλαγές που αναφέραμε.

Ο ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Ένα από τα τυπικά προφίλ που συνδέονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι η διαταραγμένη αγγειοδιασταλτική απόκριση στην ακετυλοχολίνη⁶¹. Ως ένα σημείο αυτό το φαινόμενο αποδίδεται στην ανισορροπία του μονοξειδίου του αζώτου, στις αγγειοσυσπαστικές ορμόνες και στις οξυγενάσες⁶². Σύμφωνα με μερικές μελέτες φαίνεται πως η σχέση αιτίας και αιτιατού μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να είναι και αντίστροφη δηλαδή η αρτηριακή σκληρία να προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Υπό αυτό το πρίσμα ένας φαύλος κύκλος μπορεί να επικρατεί

όπου η σκληρία μπορεί να οδηγεί σε ενδοθηλιακές διαταραχές που με τη σειρά τους επιδεινώνουν την αρτηριακή σκληρία.

Ο ρόλος της γλυκόζης και της ινσουλίνης

Ανάμεσα σε άλλες παρατηρούμενες διαταραχές της διαβητικής αγγειοπάθειας η αρτηριακή σκληρία είναι αναμφισβήτητα μια από τις πιο σοβαρές. Σε ασθενείς με διαβήτη ή και μεταβολικό σύνδρομο η αρτηριακή σκληρία παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες. Παιδιά που είναι παχύσαρκα ή έχουν διαγνωστεί με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν στοιχεία αρτηριακής σκληρίας⁶³. Φαίνεται πως η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται θετικά με την αγγειακή σκληρία και επομένως η σχέση παχυσαρκία, διαταραχή ινσουλίνης και σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελεί έκπληξη. Έχει δειχθεί πως η χρόνια υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία αυξάνουν την δραστικότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης καθώς και την έκφραση των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II στον αγγειακό ιστό οδηγώντας σε υπερτροφία και ίνωση^{64,65}. Επίσης η διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη επιδρά στην σύνθεση κολλαγόνου οδηγώντας σε τροποποίηση των ιδιοτήτων του αγγειακού τοιχώματος^{66,67}.

Ο ρόλος της γενετικής

Μία από τις πιο διαδεδομένες μελέτες η Farmingham Heart Study (FHS), αποκάλυψε κάποια ενδιαφέροντα στοιχεία αναφορικά με το γενετικό προφίλ της αγγειακής σκληρίας. Σε μια ανάλυση που χρησιμοποίησε γενομική προσέγγιση μια κληρονομικότητα 0.51-0.52 παρατηρήθηκε για άτομα με χρόνια αυξημένη πίεση παλμού⁶⁸. Αυτό αποτελεί μέτρια συσχέτιση. Επιπλέον αρκετές γενομικές περιοχές που συμβάλλουν σε υψηλή πίεση παλμού έχουν αναγνωριστεί και περιλαμβάνουν τις περιοχές 122 cM του χρωμοσώματος 15, την 164 cM περιοχή του χρωμοσώματος 8 και την 70 cM περιοχή του χρωμοσώματος 7^{69,70}. Αν και υποψήφια γονίδια σε αυτές τις περιοχές δεν έχουν αναγνωριστεί που να σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία

παρόλαυτά φαίνεται να υπάρχει μια γενετική βάση για αυξημένη αρτηριακή πίεση και δομική συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία. Επίσης διαφοροποιήσεις στην αρτηριακή σκληρία έχουν συσχετιστεί με γενετικούς πολυμορφισμούς στο μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης ή των υποδοχέων αυτής, στους υποδοχείς ενδοθηλίνης A και B, κολλαγόνου-Iα1, φμπριλλίνη-I και αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης-I^{71,72,73}.

Κλινική σημασία αρτηριακής σκληρίας

Μειωμένη αγγειακή διατασιμότητα συνήθως εκφράζεται με την μορφή μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής πίεσης, το οποίο αποτελεί κληρονομική μαθηματική βάση της αυξημένης πίεσης παλμού που ορίζεται ως η διαφορά συστολικής με διαστολική ΑΠ. Υπάρχει μια ενδιαφέρουσα διαφορά στον κίνδυνο που προκαλεί η αυξημένη ΑΠ σε νέες ηλικίες σε σχέση με μεγαλύτερες ηλικίες. Οι νεότεροι υπερτασικοί παρουσιάζουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από την συστολική, διαστολική και μέση πίεση. Αντίθετα στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται περισσότερο με την πίεση παλμού και την αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (και άρα αυξημένη σκληρία στην αορτή). Αυτό σημαίνει πως υπάρχει διαφορετικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε νέους σε σχέση με ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψιν στην θεραπευτική προσέγγιση^{74,75}.

Η χρόνια αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Η επαναδιοργάνωση η επαγόμενη από την υπέρταση είναι ένας συμπληρωματικός μηχανισμός που σχετίζεται με την αυξημένη τάση του αγγειακού τοιχώματος. Επιπλέον οι αλλαγές στην μέση αρτηριακή πίεση συσχετίζονται καλύτερα με την αρτηριακή διατασιμότητα σε σχέση με την συστολική πίεση. Αν μπορούσαμε να συνοψίσουμε σε ένα δόγμα αυτό θα ήταν να γίνονται θεραπευτικές προσπάθειες όχι

μόνο για την μείωση της ΑΠ αλλά για την μείωση της αρτηριακής σκληρίας και κυρίως της πίεσης παλμού, της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και το augmentation index.

Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Είναι προφανές ότι η αορτή δεν είναι ένα ευκολοπροσβάσιμο αγγείο. Η χειρουργική προσέγγιση του αγγείου δεν είναι ούτε εύκολη ούτε αποδεκτή προκειμένου να γίνουν οι αιμοδυναμικές μετρήσεις. Επομένως έπρεπε να αναπτυχθούν τεχνικές για την μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας πιο έμμεσες.

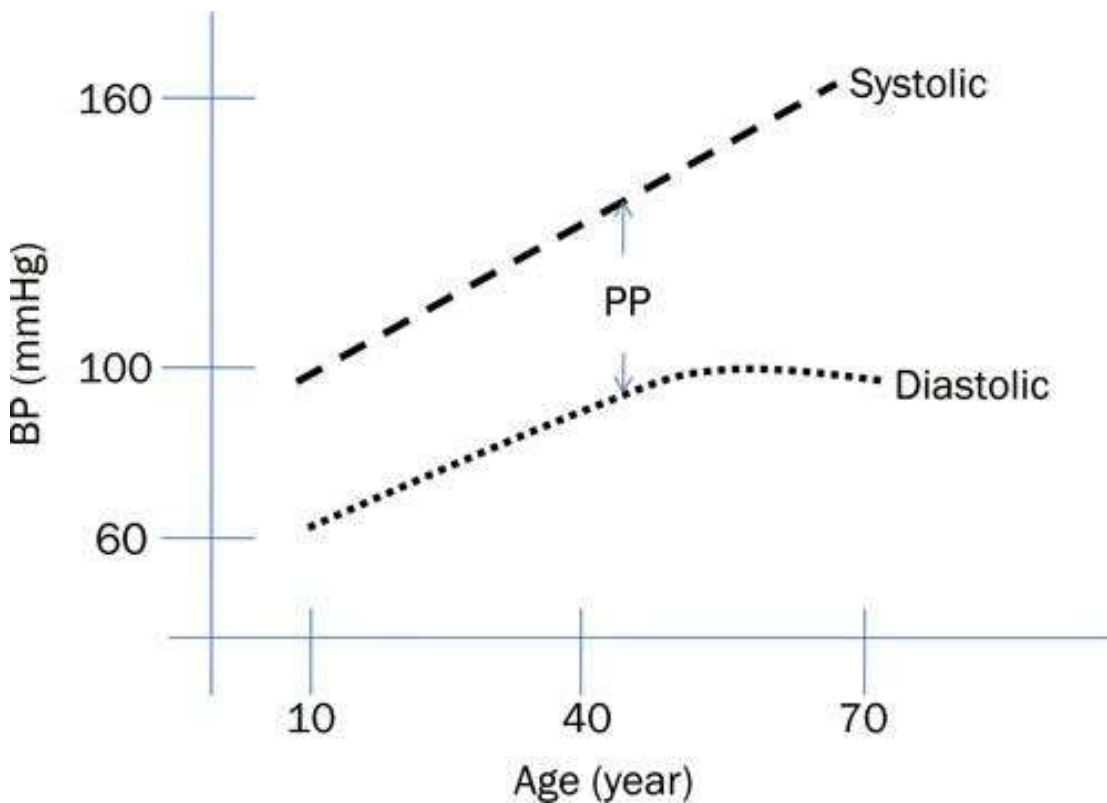
Στην κλινική πράξη, η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) κατά μήκος της κατιούσας αορτής είναι η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας.^{76,77}

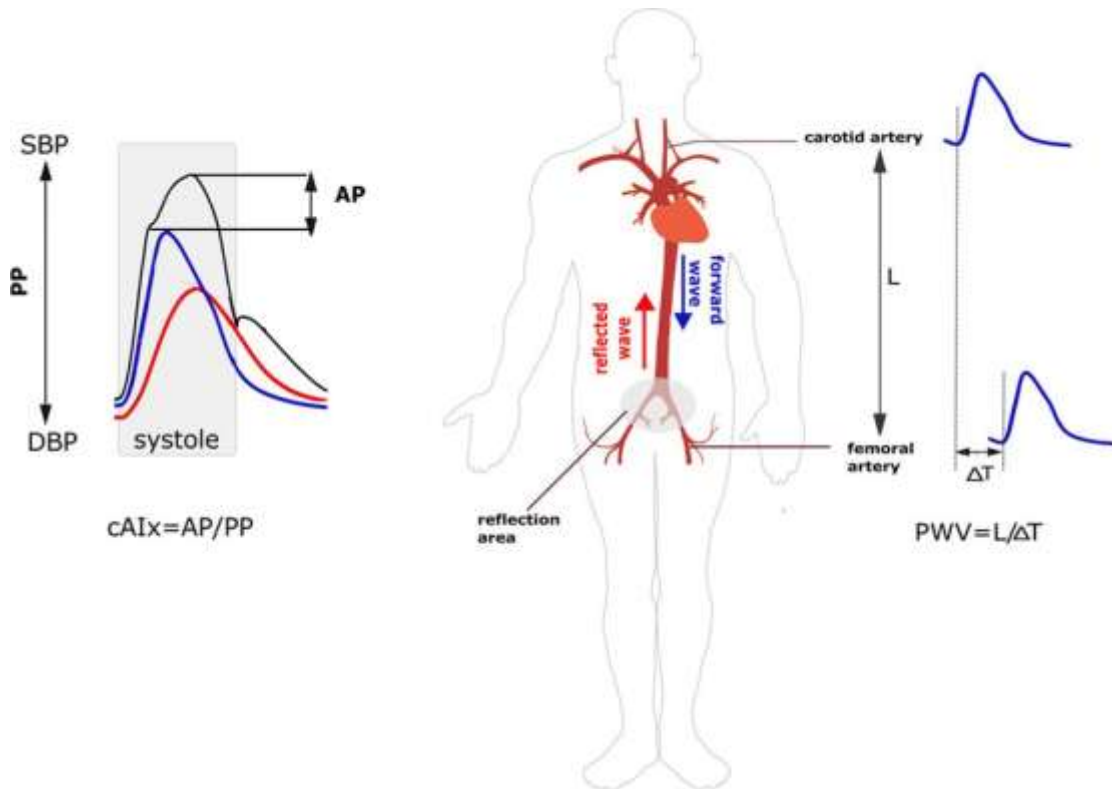
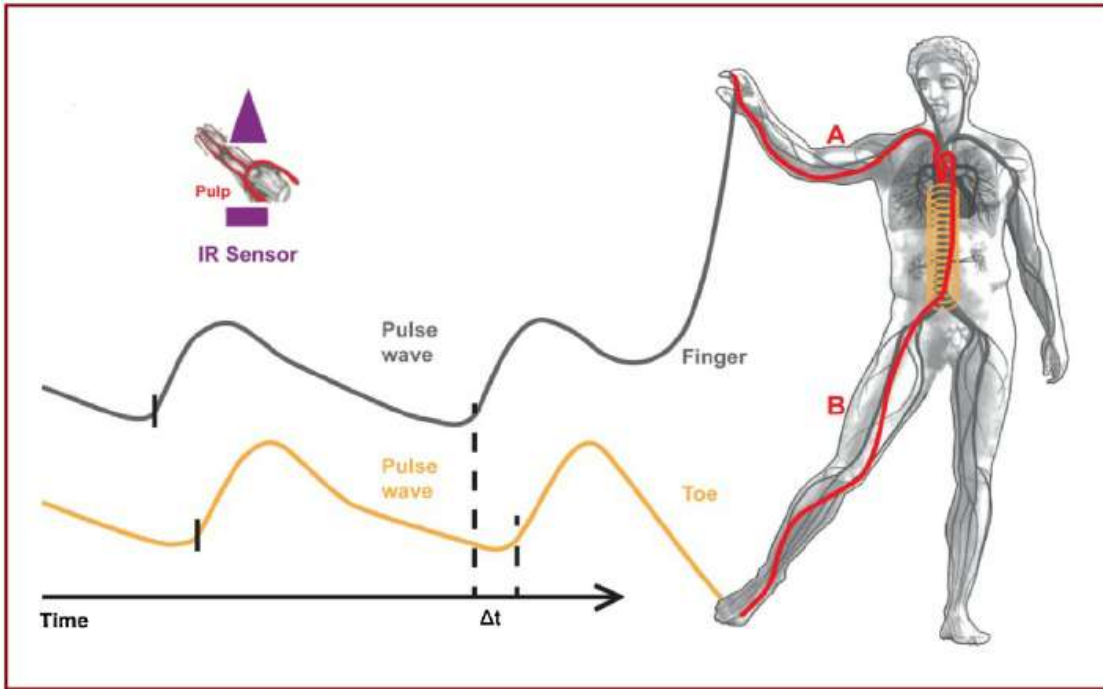
Η τονομετρία επιπέδωσης (applanation tonometry) είναι η κύρια τεχνική που χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος πίεσης στη μηριαία αρτηρία και στην κοινή καρωτίδα. Η καρωτιδομηριαία PWV θεωρείται σήμερα ως η μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας, διότι αποτελεί μια εύκολη στην εκτέλεση, μη επεμβατική μέθοδο, οικονομική και αναπαραγώγιμη, έχει την υψηλότερη προγνωστική αξία καρδιαγγειακών συμβαμάτων και δεν επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως π.χ. την καρδιακή συχνότητα.^{64,66,67,68}

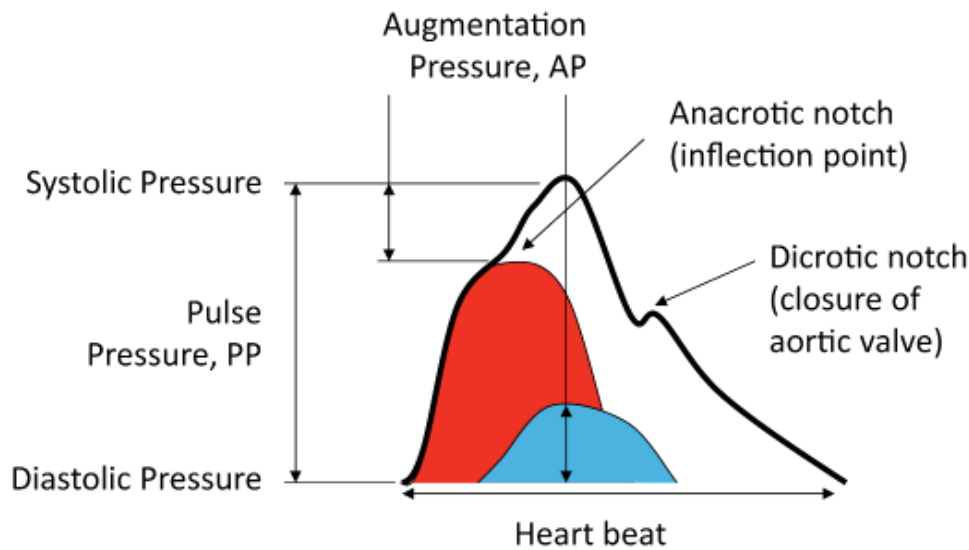
Με τη χρήση τονομετρίας επιπέδωσης στην κερκιδική αρτηρία μπορεί να εκτιμηθεί έμμεσα η αορτική σκληρία από την αύξηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη (Augmentation Index, AIx). Αρχικά προσδιορίζεται η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος πίεσης –ροής στην κερκιδική αρτηρία και στη συνέχεια με τη βοήθεια μιας μαθηματικής συνάρτησης μεταφοράς, λαμβάνεται η αντίστοιχη κυματομορφή στην αορτή.⁷⁸⁻⁸¹

Ο AIx δεν είναι τόσο αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού της αορτικής σκληρίας διότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η διάρκεια του καρδιακού κύκλου (και

κατά συνέπεια του καρδιακού ρυθμού), η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, το εύρος του ανακλώμενου κύματος, η διαστολική ΑΠ και το ύψος του ασθενούς. Σε αντίθεση με την PWV, η οποία είναι ένα άμεσο μέτρο της αρτηριακής σκληρίας, ο ΑΙx είναι μόνον έμμεση μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας. Ωστόσο, δεν παύει να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις ανακλάσεις των κυμάτων.







3.2.1 Αρτηριακή σκληρία και κακοήθεια

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας οι ογκολογικές παθήσεις είναι η δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως⁸². Μια διαρκής αύξηση των θεραπευτικών εξελίξεων τα τελευταία έτη έχει οδηγήσει σε αύξηση της επιβίωσης των ασθενών αυτών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα των ασθενών αυτών έχει αυξήσει σημαντικά την θνητότητα και την θνησιμότητα. Έχει υπολογιστεί πως η θνητότητα των ασθενών με κακοήθεια από καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να αγγίζει και το 60% στα δύο έτη. Για τους λόγους αυτούς οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν σημαντική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας^{83,84}.

Ο βασικός μηχανισμός καρδιοτοξικότητας είναι η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας με απευθείας μυοκαρδιακή τοξικότητα (τοξικότητα τύπου I). Η σοβαρότητα της καρδιοτοξικότητας φαίνεται να εξαρτάται από την συχνότητα και την δόση της χορηγούμενης χημειοθεραπείας καθώς και από την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας⁸⁵. Ένας από τους μηχανισμούς της καρδιοτοξικότητας

φαίνεται πως είναι και οι επαγόμενες αγγειακές μεταβολές που συνδέονται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών. Η εμφάνιση αγγειακών διαταραχών συνδέεται με την αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, την αθηρωμάτωση και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια μετά από λήψη χημειοθεραπείας^{86,87}. Επιπλέον οι αγγειακές διαταραχές μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του προφόρτιου και κατά συνέπεια μείωση της καρδιακής παροχής.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί πρώιμο δείκτη καρδιαγγειακών παθήσεων. Το 2010 μια μελέτη έδειξε για πρώτη φορά αύξηση στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος μετά από 4 μήνες χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες⁸⁸. Το 2013 σε άλλη μελέτη με το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα διαπιστώθηκε πως αύξηση της αρτηριακής σκληρίας μπορεί να παρατηρηθεί στον πρώτο μήνα της θεραπείας⁸⁹. Σε μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, νεφρού και GIST διαπιστώθηκε τόσο αύξηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος όσο και του augmentation index 6 μήνες έως ένα έτος μετά την χημειοθεραπεία χωρίς να επηρεαστεί το κλάσμα εξώθησης ή να παρατηρηθούν επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλες καρδιαγγειακές επιπλοκές⁹⁰.

Με δεδομένο ότι έχουν αναφερθεί τόσο οξείες (μετά από 6 έως 8 κύκλους χημειοθεραπείας) όσο και χρόνιες επιδράσεις στο αγγειακό τοίχωμα φαίνεται πως η αρτηριακή σκληρία και η κακοήθεια συνδέονται με μηχανισμούς όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αύξηση του μυϊκού τόνου, αλλά και η αθηρωμάτωση και η αλλαγή στην σύνθεση του κολλαγόνου. Επιπλέον όλοι οι μηχανισμοί που αναφέρθηκαν σε προηγούμενη ενότητα και αφορούν τον μηχανισμό επαγωγής της αρτηριακής σκληρίας μπορεί επίσης να προκαλούνται και από την κακοήθεια αυτή καθευατή ή και την χρησιμοποιούμενη χημειοθεραπεία καθιστώντας δύσκολη τα ασφαλή συμπεράσματα για αίτια και αιτιατό.

4. Καρκίνος παχέος εντέρου

4.1 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι μια συχνή και θανατηφόρα ασθένεια αν δεν υπάρξει θεραπεία. Εκτιμάται ότι περίπου 132.700 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου διαγιγνώσκονται ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες, 93.090 περιπτώσεις παχέος εντέρου και 39,610 καρκίνου του ορθού. Περίπου 49.700 Αμερικανοί αναμένεται να πεθάνουν από καρκίνο του παχέος εντέρου κάθε χρόνο (8% των θανάτων από καρκίνο). Αν και η θνησιμότητα CRC έχει μειωθεί σταδιακά από το 1990 σε ποσοστό περίπου 3% ετησίως, τα τελευταία 15 χρόνια εξακολουθεί να παραμένει η τρίτη πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η επίπτωσή του κολοορθικού καρκίνου όμως στις περισσότερες δυτικές χώρες είναι όμως σταθερά ή αυξάνεται ελαφρώς κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Αντίθετα, τα ποσοστά αυξήθηκαν ραγδαία σε πολλές περιοχές και σε κράτη που ιστορικά είχαν χαμηλό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης της Ισπανίας, όπως και σε πολλές χώρες στην Ανατολική Ασία και την Ανατολική Ευρώπη⁹¹.

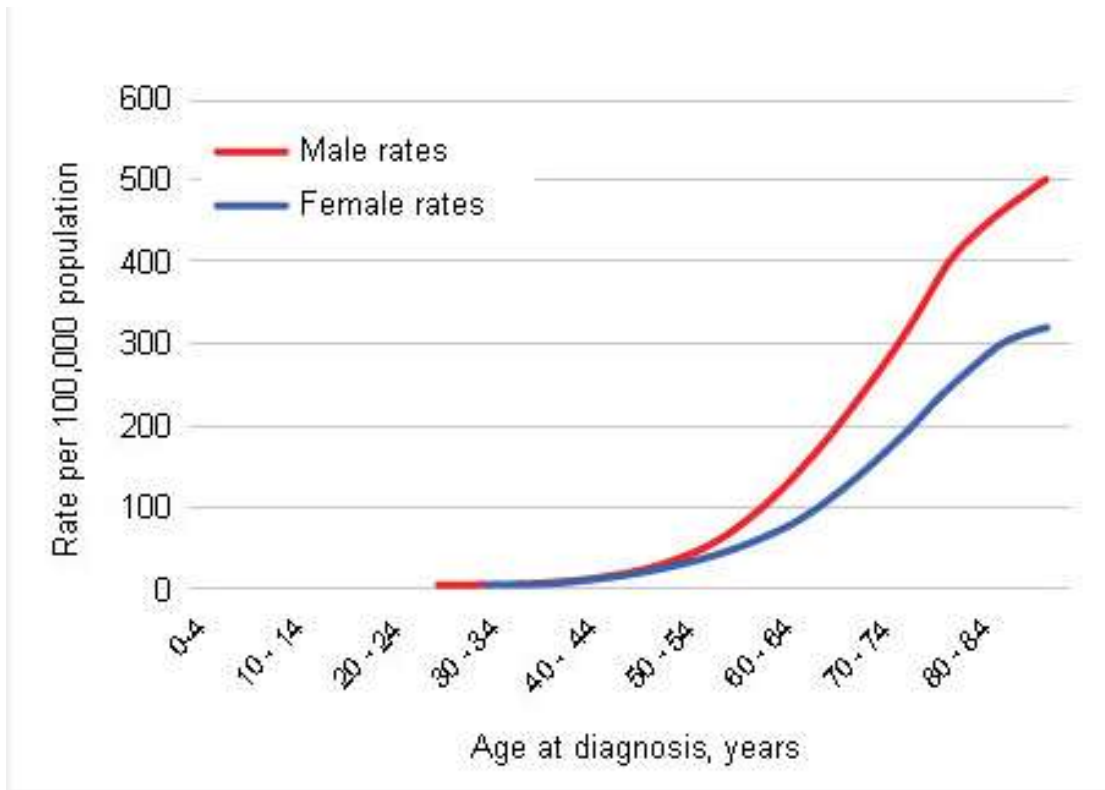
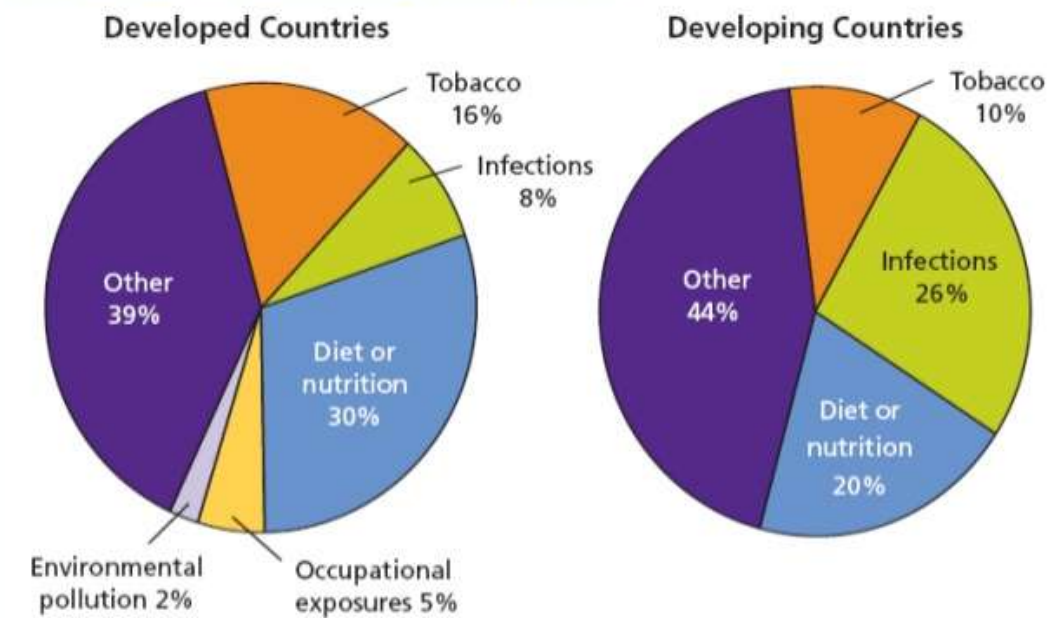
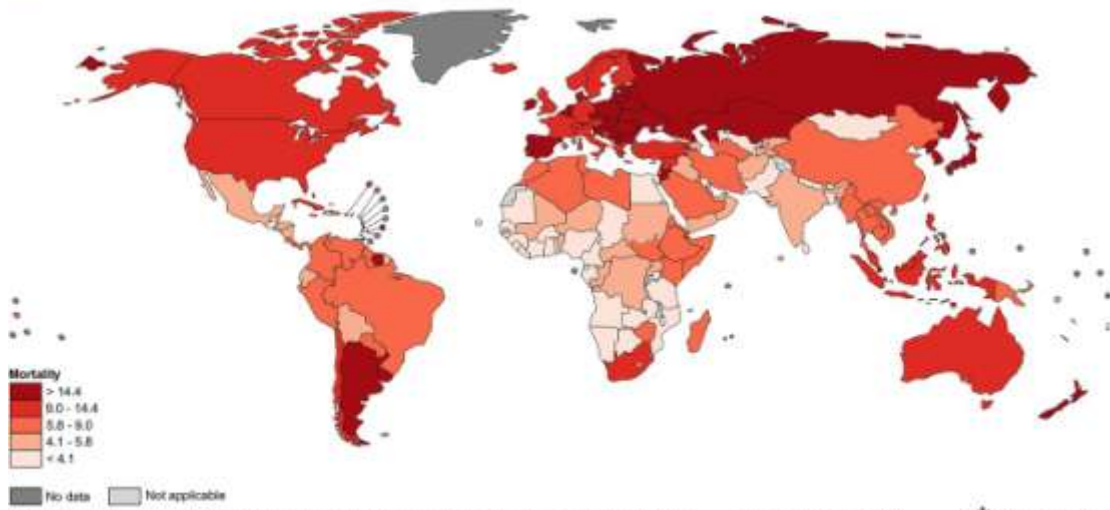
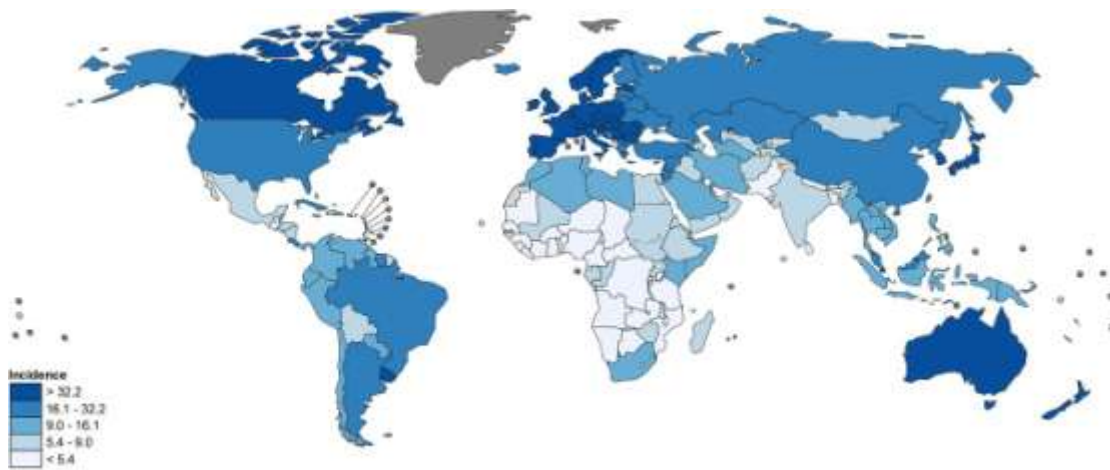


Figure 2. Proportion of Cancer Causes by Major Risk Factors and Level of Economic Development



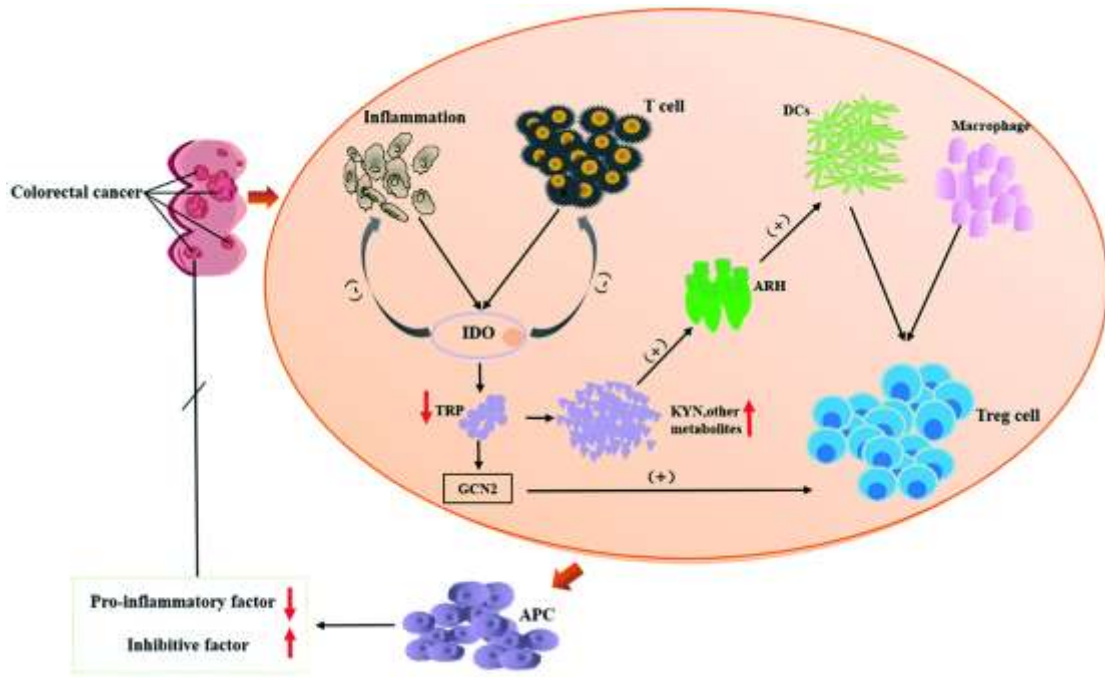
Source: Cancer Atlas, 2006.⁴

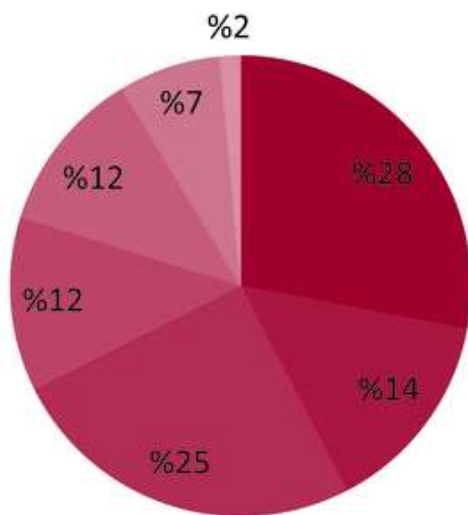


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

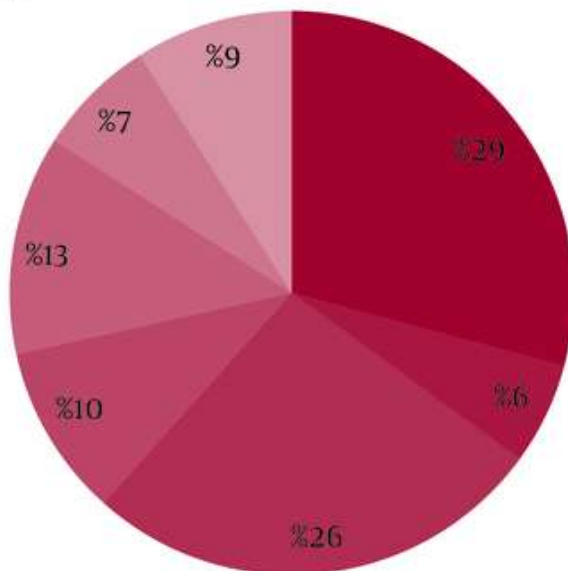
Date source: GLOBSCAN 2012
Map production: IAPC
World Health Organization

 **World Health Organization**
© WHO 2015. All rights reserved

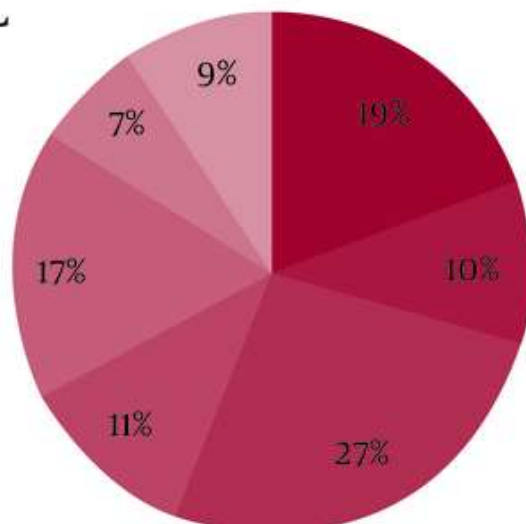


A

- Rectum (28%)
- Rectosigmoid (14%)
- Sigmoid colon (25%)
- Ascending colon (12%)
- Cecum (12%)
- Descending colon (7%)
- Transverse colon (2%)

B

- Rectum (29%)
- Rectosigmoid (9%)
- Sigmoid colon (26%)
- Ascending colon (10%)
- Cecum (13%)
- Descending colon (7%)
- Transverse colon (9%)

C

- Rectum (19%)
- Rectosigmoid (10%)
- Sigmoid colon (27%)
- Ascending colon (11%)
- Cecum (17%)
- Descending colon (7%)
- Transverse colon (9%)

Η νόσος είναι σπάνια πριν την ηλικία των 40 ετών, η επίπτωσή της προοδευτικά αυξάνεται μεταξύ 40 και 50 ετών, γίνεται δε πολύ μεγαλύτερη για κάθε δεκαετία στη συνέχεια. Η νόσος παρουσιάζεται με αυξημένη επίπτωση στους άνδρες (αναλογία ανδρών/ γυναικών για καρκίνο παχέος εντέρου 1,2:1 και αναλογία ανδρών/γυναικών για καρκίνο ορθού 1,8:1). Ο μέσος κίνδυνος εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου είναι 5%, με το 90% των περιπτώσεων να εμφανίζονται μετά την ηλικία των 50 ετών.

Πιο πρόσφατα δεδομένα από τη βάση δεδομένων SEER των ΗΠΑ αλλά και αρχεία νεοπλασιών από χώρες τις ΕΕ δείχνουν ότι ο κολοορθικός καρκίνος και ειδικά αυτός του ορθού ιδιαίτερα αυξάνεται στις κάτω από τα 50 ηλικίες, ενώ αυτοί μειώνονται σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Επίσης υπάρχει μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, ακόμη και στους νεαρούς ενήλικους 20 έως 39 ετών, αν και η απόλυτη συχνότητα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα παραμένει πολύ χαμηλότερη από ό,τι για ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω^{92,93}.

Η κλινική εκδήλωση του κολοορθικού καρκίνου εξαρτάται από το σημείο της βλάβης. Βλάβες τόσο στο δεξιό όσο και στο αριστερό κόλον προκαλούν αιματοχεσία, αλλά τις περισσότερες φορές η αιμορραγία είναι συγκεκαλυμμένη όποτε πρώτο σύμπτωμα είναι η αναιμία και η κόπωση. Η βλάβες στο ορθό συνοδεύονται από αιματοχεσία, αιμορραγία και τεινεσμό. Ένα ποσοστό περίπου στο 30% ασθενών με κολοορθικό καρκίνο διαγιγνώσκονται στην οξεία φάση όπου παρατηρούνται υποξέα συμπτώματα απόφραξης⁹⁴. Σε ένα ποσοστό 20-25% ασθενών με καρκίνο εντέρου και σε ένα ποσοστό 18% ασθενών με καρκίνο ορθού οι μεταστάσεις ανακαλύπτονται την στιγμή της πρώτης διάγνωσης⁹⁵. Αν και το ήπαρ αποτελεί την πιο συχνή εστία μεταστάσεων, 2.1% των ασθενών εμφανίζουν

πνευμονικές μεταστάσεις με συχνότητα 3 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με καρκίνο ορθού σε σχέση με αυτούς με καρκίνου εντέρου⁹⁶.

Η κατάλληλη διάγνωση και η σωστή σταδιοποίηση είναι σημαντικές για την σωστή θεραπευτική επιλογή. Στην τελευταία δεκαετία η θνητότητα από κολοορθικό καρκίνο έχει μειωθεί κατά 20% λόγω εξελίξεων τόσο στις διαγνωστικές τεχνικές και χειρουργικές προσεγγίσεις όσο και στις adjuvant και μεταστατικές χημειοθεραπείες. Μια πλήρης κολοσκόπηση μαζί με βιοψία και ιστοπαθολογική εξέταση θεωρείται η προσέγγιση επιλογής κατά το διαγνωστικό στάδιο. Με την διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται ο εντοπισμός του όγκου, πιθανή αφαίρεση πολυπόδων, γεγονός που αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική επιλογή⁹⁷.

Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται για βλάβες >6mm, με ευαισθησία και ειδικότητα 98 και 99% αντίστοιχα⁹⁸. Παρολαυτά ένα μέρος των ασθενών θα υποβληθεί σε ελλειπή κολοσκόπηση είτε λόγω ατελούς προετοιμασίας, κακής ανοχής από την πλευρά του ασθενούς, απόφραξης ή άλλων τεχνικών προβλημάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αξονική κολοσκόπηση μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση, ως πιθανή εναλλακτική στην ενδοσκόπηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στενωτικές βλάβες ή στις περιπτώσεις που η κολοσκόπηση είναι δύσκολη ή ατελής. Επιπλέον η αξονική κολοσκόπηση αποτελεί εξέταση υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για βλάβες >10mm⁹⁹. Εντούτοις η αξονική κολοσκόπηση δεν προσφέρει την δυνατότητα λήψης βιοψιών και άμεσης πολυποδεκτομής με αποτέλεσμα ο ασθενής εφόσον χρειαστεί να πρέπει να επιστρέψει για κολοσκόπηση επί ανιχνεύσεως βλαβών.

Οι βλάβες ταξινομούνται ανάλογα με τον βάθος τοπικής διήθησης (T στάδιο), την εμπλοκή λεμφαδένων (N στάδιο) και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M στάδιο). Αυτά τα στάδια συνδυάζονται σε έναν συνολικό ορισμό ο οποίος παρέχει τις

βάσεις για τις θεραπευτικές αποφάσεις. Παράλληλα ανάλογα με το στάδιο παρέχονται και προγνωστικές πληροφορίες.

Τα πιο χρησιμοποιημένα διαγνωστικά εργαλεία για την σταδιοποίηση του κολορθικού καρκίνου είναι η αξονική θώρακα και άνω κάτω κοιλιάς καθώς και η μαγνητική τομογραφία^{100,101}. Η αξονική έχει ευαισθησία 74-84% και ειδικότητα 95-96% για τον εντοπισμό ηπατικών μεταστάσεων. Η μαγνητική εκτιμά ηπατικές βλάβες <1cm με ευαισθησία 80-88% και ειδικότητα 93-97%. Εντούτοις η αξονική παρουσιάζει πτωχά αποτελέσματα στον εντοπισμό λεμφαδενικής νόσου. Η ειδικότητα για τον εντοπισμό λεμφαδένων ανέρχεται σε 55% και η ευαισθησία στο 76%. Το μέγεθος των λεμφαδένων δεν αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό δείκτη κακοήθειας και δεν μπορεί και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να καθοριστεί η λεμφαδενική συμμετοχή.

4.2 Θεραπεία κολορθικού καρκίνου

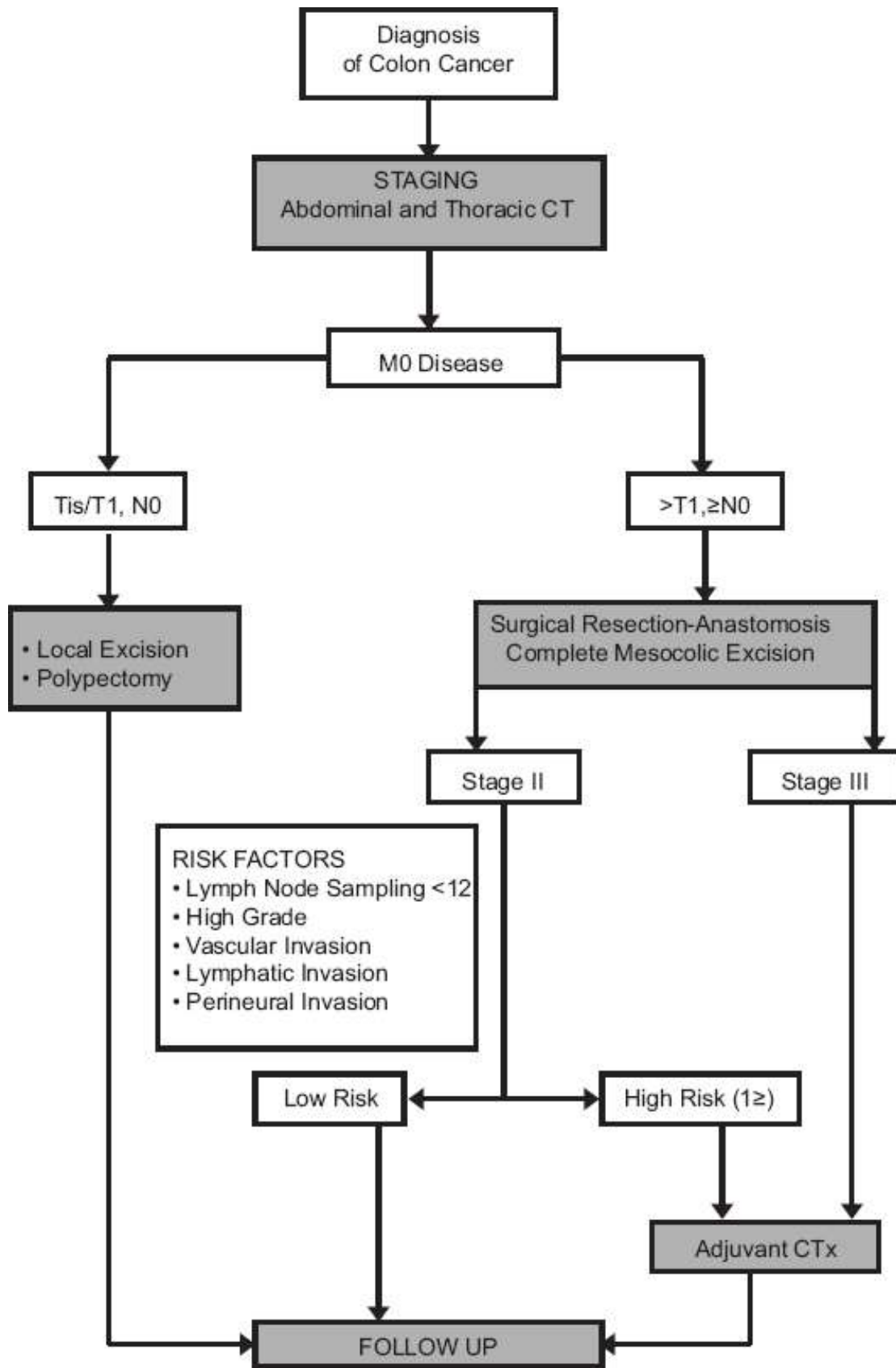
Ο πρωτοπαθής κολορθικός καρκίνος χωρίς συστηματική νόσο θεραπεύεται με χειρουργική επέμβαση σε όσο το δυνατό περισσότερο υγιή όρια. Αυτού του είδους οι επεμβάσεις μπορούν να προσφέρουν 5-ετή επιβίωση 91.4% για το στάδιο II και 70.2% για όγκους σταδίου III. Η δεξιά ημικολεκτομή, η αριστερή ημικολεκτομή και η εγκάρσια κολεκτομή καθώς και η ολική κολεκτομή είναι οι πιο συνηθισμένες χειρουργικές τεχνικές επί απουσίας μεταστάσεων¹⁰².

Σε οξείες καταστάσεις όταν υπάρχουν συμπτώματα απόφραξης, ρήξης ή αιμορραγίας η τοπική αφαίρεση του όγκου με ή χωρίς κολοστομία είναι η προσέγγιση εκλογής. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα λόγω συνοδών παραγόντων

κινδύνου η χρήση των μεταλλικών στεντ σε συνδυασμό με neoadjuvant χημειοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία κερδίζει διαρκώς έδαφος ως θεραπευτική προσέγγιση.

Η λαπαροσκοπική και ρομποτική χειρουργική προσέγγιση για την αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου έχει ταχύτερη ανάρρωση αλλά αυξάνει το συνολικό κόστος φροντίδας χωρίς ωστόσο να φαίνεται πως προσφέρει καλύτερη επιβίωση.

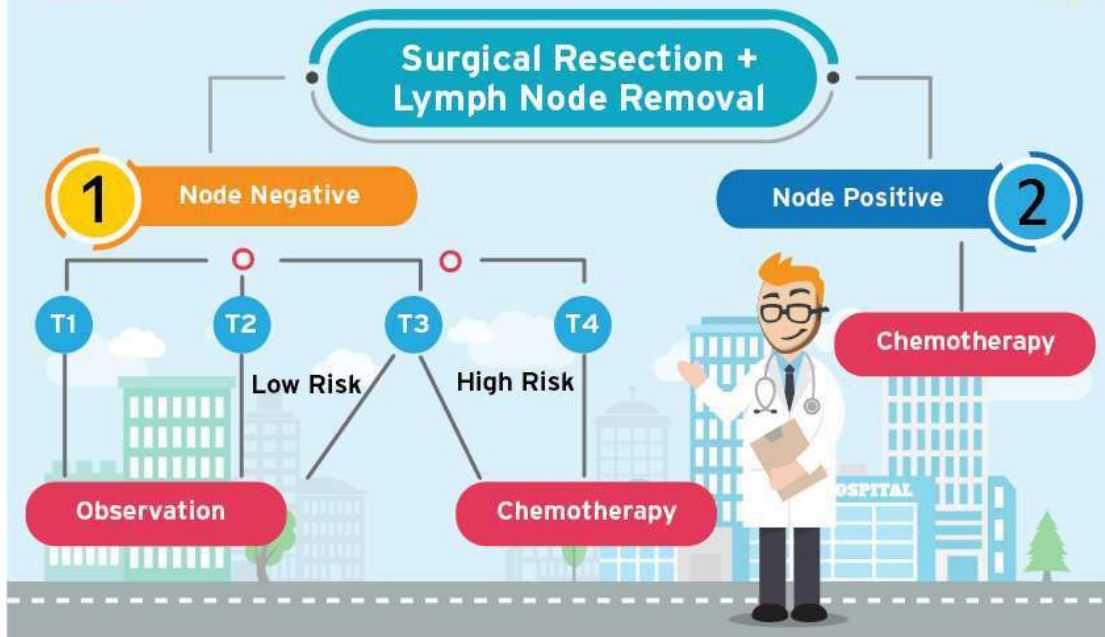
Η adjuvant χημειοθεραπεία, μετά από μια δυνητικά επιτυχή επέμβαση που προσφέρει πλήρη ίαση, αναπτύχθηκε για να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς με στάδιο II και III κολοορθικό καρκίνο. Στην μελέτη MOSAIC αναδείχθηκε η επικράτηση της οξαλιπλατίνης στο FOLFOX4 σε σύγκριση με LV5FU2 για ασθενείς με χειρουργηθέν καρκίνο σταδίου II και III. Η χρήση του ανωτέρω σχήματος αύξησε την πιθανότητα ο ασθενής να ζήσει ελεύθερος νόσου στην 3ετία κατά 5.3%¹⁰³.

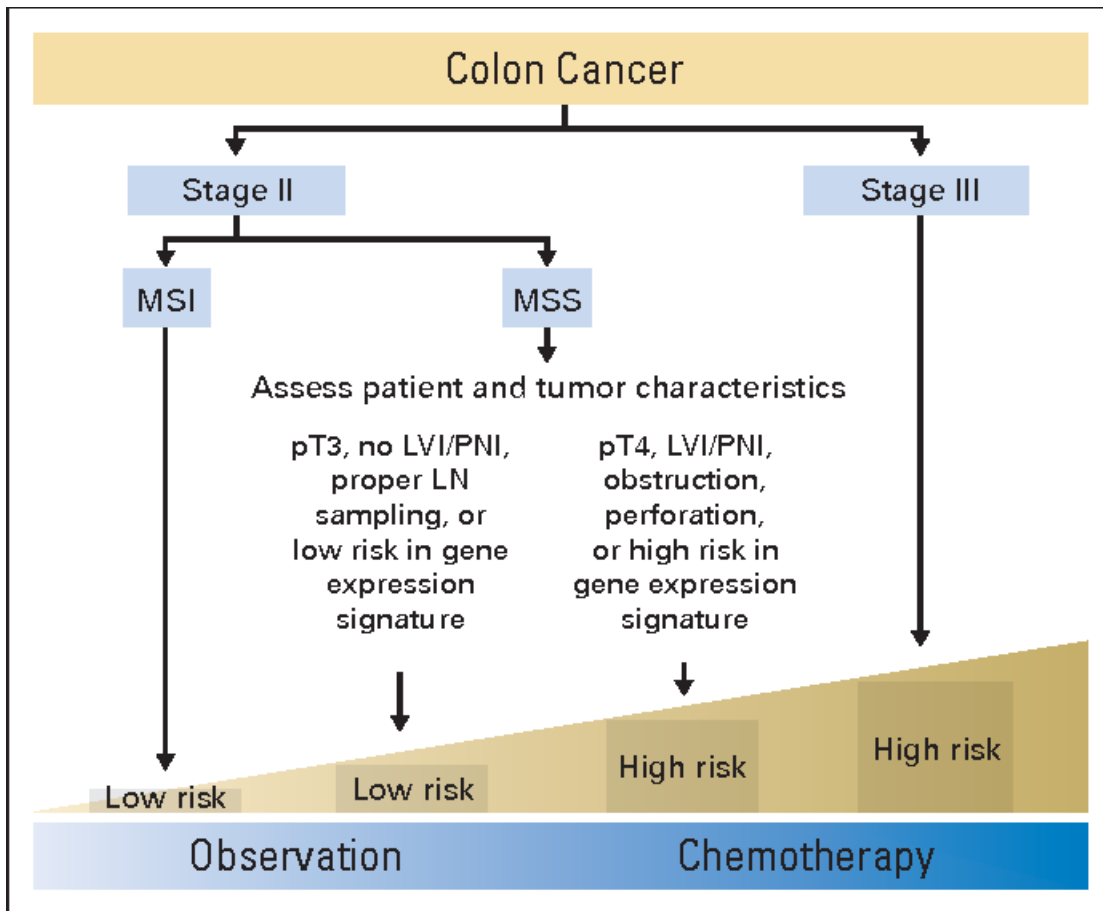




COLON CANCER

TREATMENT (Non-Metastatic)





5.0 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κολορθικός καρκίνος παραμένει μια σημαντική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας στον Δυτικό κόσμο ανεξάρτητα από το φύλο. Παρόλο που η συνολική θνητότητα έχει μειωθεί τα τελευταία 40 χρόνια λόγω των νεότερων τεχνικών διάγνωσης και των θεραπευτικών σχημάτων εντούτοις παραμένει ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα^{104,105}.

Η adjuvant χημειοθεραπεία στοχεύει στο να μειώσει τον κίνδυνο μεταστάσεων και θανάτου μέσω της μείωσης της τοπικής μικρο-μεταστατικής νόσου και σύμφωνα με τα guidelines θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητη για τους ασθενείς με νόσο σταδίου II και III¹⁰⁶. Το FOLFOX είναι σύντμηση για τις χημειοθεραπευτικές ουσίες 5-fluorouracil και oxaliplatin, ενώ το XELOX είναι σύντμηση για oxaliplatin και capecitabine. Κοινές παρενέργειες για τα ανωτέρω σχήματα αποτελούν η μυελοκαταστολή, η διάρροια, η μυοσίτιδα και το hand and foot σύνδρομο. Η καρδιοτοξικότητα είναι λιγότερο συχνή με μια επίπτωση στο 1.6 έως 8.5% και για τις δύο χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις κυρίως σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Σε ποιο βαθμό η ίδια η κακοήθεια μετέρχεται της παρατηρούμενης καρδιοτοξικότητας παραμένει άγνωστο^{107,108,109}.

Πολλοί ερευνητές θεωρούν πως η κακοήθεια και η καρδιαγγειακή νόσο μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Έχει ήδη αναφερθεί πως τα κολορθικά αδενώματα συνδέονται με αύξηση της αγγειακής σκληρίας γεγονός που αποδόθηκε σε συνέργεια παραγόντων όπως η παχυσαρκία και άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που συνυπάρχουν σε αυτούς τους ασθενείς¹¹⁰.

Στην παρούσα προοπτική μελέτη ο στόχος ήταν η διερεύνηση των αλλαγών στο καρδιαγγειακό προφίλ και την αρτηριακή σκληρία των ασθενών με μη μεταστατικό

κολορθικό καρκίνο που έλαβαν adjuvant χημειοθεραπεία και να αναζητηθούν πιθανοί κοινοί αιτιολογικοί μηχανισμοί.

5.1 Υλικό και Μέθοδοι

Στην μελέτη περιελήφθησαν 92 ασθενείς με μη-μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III οι οποίοι σύμφωνα με τα guidelines ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι να υποβληθούν σε adjuvant χημειοθεραπεία. Η συλλογή των ασθενών διήρκησε από το 2010 έως το 2016. Το πρωτόκολλο της μελέτης έγινε δεκτό από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών και όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν γραπτή συναίνεση πριν την ένταξή τους στην μελέτη.

Πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος έγινε σε όλους τους ασθενείς προκειμένου να αποκλειστούν ασθενείς με πρόσφατο (<6μηνών) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας, ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<55 σφύξεις/λεπτό), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (>100 παλμοί/λεπτό) και ασθενείς με διαταραχές αγωγιμότητας. Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από την μεσοβασίλική φλέβα μεταξύ 8 και 13 το πρωί με τον ασθενή σε καθιστή θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά πριν την αιμοληψία και μετά από 12 ώρες νηστεία. Όλες οι εξετάσεις έγιναν στο ίδιο εργαστήριο με βάσει τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Καρδιαγγειακή εκτίμηση

Όλοι οι ασθενείς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας και αμέσως μετά την ολοκλήρωση αυτής υποβλήθηκαν σε πλήρη καρδιαγγειακό έλεγχο που περιελάμβανε

Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης

Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης βασίστηκε σε μέτρηση της συστολικής (>140mmHg) ή της διαστολικής (>90mmHg) αρτηριακής πίεσης σε τρεις διαδοχικές επισκέψεις, με μία εβδομάδα απόσταση, όπου υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές. Μια περίοδος δύο εβδομάδων χωρίς φαρμακευτική αγωγή προηγήθηκε των μετρήσεων σε κάθε ασθενή. Σε κάθε επίσκεψη η πίεση μετρήθηκε τρεις φορές με τον ασθενή σε άνετη

καθιστή θέση και σε κάθε μέτρηση μεσολάβησαν 10-15 λεπτά ηρεμίας. Ηλεκτρονικό πιεσόμετρο χρησιμοποιήθηκε για όλες τις μετρήσεις με το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας κάθε φορά. 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης χρησιμοποιήθηκε όπου κρίθηκε απαραίτητο.

Μέτρηση αρτηριακής σκληρίας

Ανακλώμενα κύματα-Υπολογισμός κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων

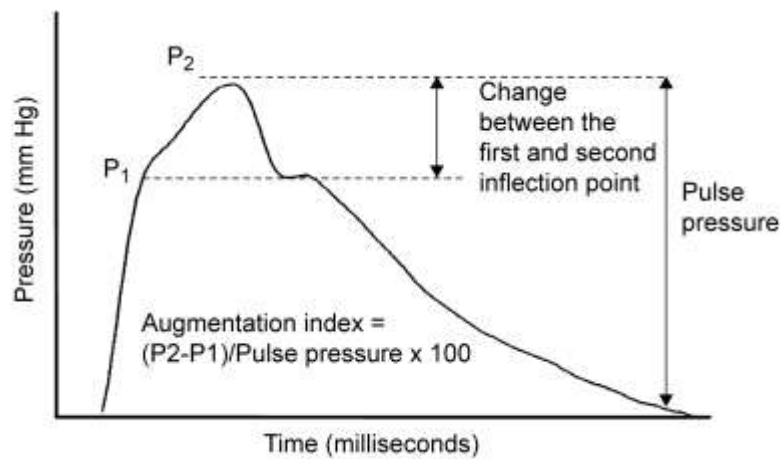
Το σφυγμικό κύμα που δημιουργείται από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας ταξιδεύει κατά μήκος τους αρτηριακού δένδρου και στην συνέχεια αντανάκλαται στην περιφέρεια, κυρίως στις αρτηρίες αντίστασης (μικρές μυϊκού τύπου αρτηρίες και αρτηρίδια) και επιστρέφει στην αορτή. Έτσι το κύμα πίεσης που καταγράφεται σε ένα ορισμένο σημείο του αρτηριακού δένδρου αποτελεί το άθροισμα του κύματος που ταξιδεύει από την αορτή προς την περιφέρεια, και της αντανάκλασης του κύματος της προηγούμενης συστολής που ταξιδεύει προς την αντίθετη κατεύθυνση (προς την αορτή) μετά την αντανάκλαση από την περιφέρεια (ανακλώμενο κύμα). Όταν η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος είναι υψηλή, το ανακλώμενο κύμα μεταδίδεται ταχύτερα και συμπίπτει με την συστολική φάση του επόμενου κύματος, ενώ όταν η ταχύτητα είναι χαμηλή, τα δύο κύματα συμπίπτουν στην διαστολή.

Τονομετρία – Applanation tonometry

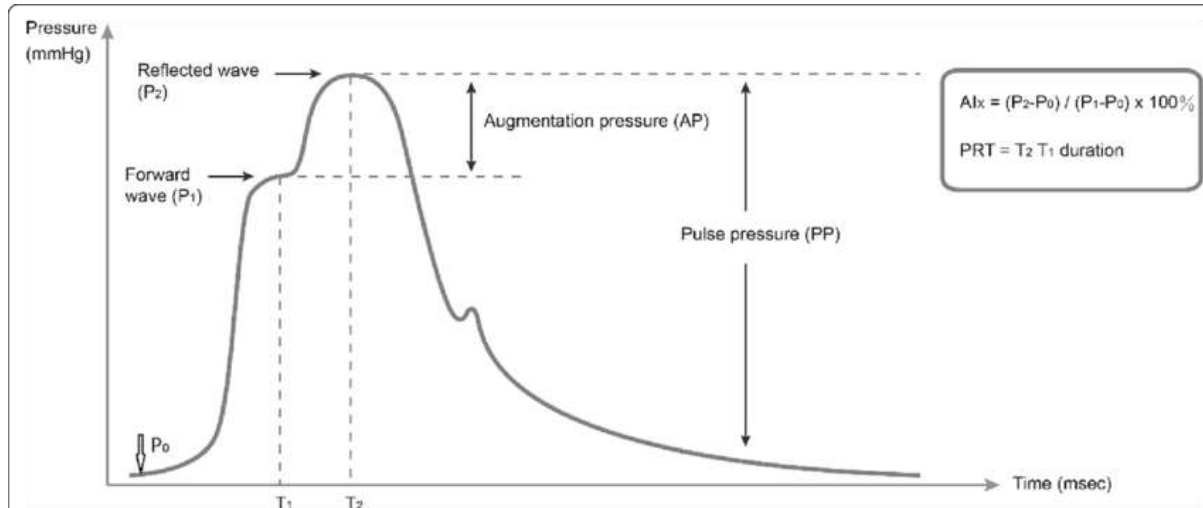
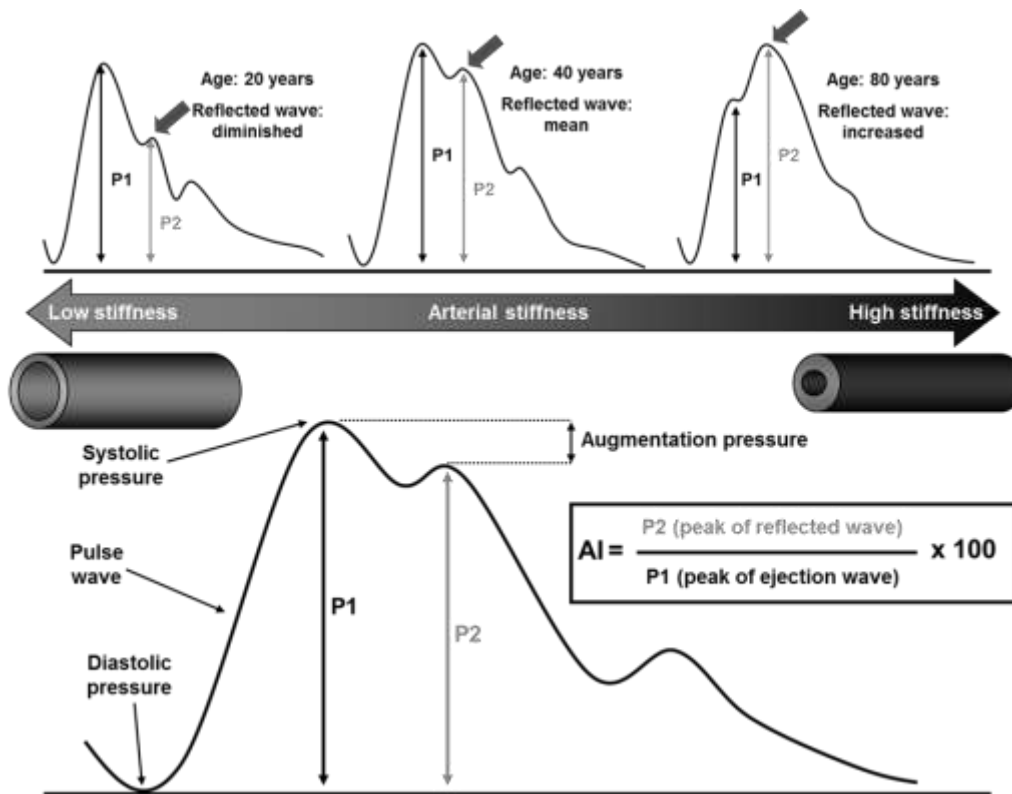
Το τονόμετρο είναι ένα όργανο που χρησιμοποιείται για την καταγραφή του σφυγμικού κύματος πίεσης. Αυτό επιτυγχάνεται πιέζοντας ένα «αντικείμενο» πλήρες υγρο (π.χ. αρτηρία ή οφθαλμικό βολβό) ενάντια σε ένα σκληρό «αντικείμενο» (π.χ. οστό). Το τονόμετρο μετρά τη δύναμη που απαιτείται για την παραμόρφωση 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^{111,112}. 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 χρησιμοποιείτο για τη διάγνωση οφθαλμικών νοσημάτων¹¹³. 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)¹¹⁴. Άλλοι τύποι τονομέτρων χειρός είναι επίσης διαθέσιμοι στο εμπόριο για συνεχή καταγραφή των κυματομορφών πίεσης, όπως περιγράφηκε από άλλους ερευνητές. Οι συσκευές αυτές χρησιμοποιούνται κυρίως για την καταγραφή των κυματομορφών της πίεσης στην κερκιδική αρτηρία ή στην καρωτίδα. Μια άλλη τονομετρική συσκευή, που δεν κατασκευάζεται πλέον, είναι η Colin Jentow® (Colin Corp, Tokyo, Japan), η οποία διαθέτει μια συστοιχία από 30 πιεζοηλεκτρικούς αισθητήρες ανά 0,2 mm¹¹⁵. Το τονόμετρο είναι προσαρμοσμένο σε κάλυμμα που τοποθετείται στον καρπό. Η εφαρμοζόμενη δύναμη ελέγχεται από έναν ηλεκτρικό μικροκινητήρα. Το ιδανικό στοιχείο του μορφομετατροπέα που προσφέρει τη βέλτιστη καταγραφή του κύματος πίεσης επιλέγεται με κριτήριο τη μεγαλύτερη σε πλάτος καταγεγραμμένη κυματομορφή. Το τονόμετρο Colin υπερτερεί έναντι του τονομέτρου χειρός κυρίως σε μεσοπρόθεσμες καταγραφές (min), λόγω της σταθερότητάς του και της μη παρεμβολής του χειριστή στη

μέτρηση. Λιγότερο συχνά χρησιμοποιείται το χαμηλής ανάλυσης τονόμετρο που προτάθηκε από τους Drzewiecki et al¹¹⁶, αποτελούμενο από ένα εύκαμπτο διάφραγμα το οποίο προσκολλάται στο δέρμα επί τηςσφύζουσας αρτηρίας.Η σύγχρονη τάση στην αρτηριακή τονομετρία είναι η κατασκευή



A



Augmentation pressure (AP): Περιγράφει την αύξηση της αορτικής συστολικής πίεσης λόγω πρόιμης επαναφοράς (στην συστολή) του περιφερικού ανακλώμενου κύματος (injection point) PP=πίεση σφυγμού, RWTT=χρόνος μεταβίβασης ανακλώμενου κύματος.

Στην παρούσα μελέτη η ανάλυση του σφυγμικού κύματος πραγματοποιήθηκε με την συσκευή Sphygmocor AtCor Medical, Sydney, Australia, η οποία χρησιμοποιεί την αρχή της αρτηριακής τονομετρίας. Η μέθοδος βασίζεται στην χρήση ενός τονόμετρου που φέρει στο άκρο του μικρομανόμετρο υψηλής ευαισθησίας. Το τονόμετρο πιέζει την κερκιδική αρτηρία και την παγιδεύει ανάμεσα στο μανόμετρο-αισθητήρα και την οστική επιφάνεια της κερκίδας. Με τον τρόπο αυτό οι μεταβολές της πίεσης εντός της κερκιδικής αρτηρίας μεταβιβάζονται με υψηλή ακρίβεια στο μανόμετρο. Η καταλληλότητα και η ποιοτική επάρκεια των λαμβανομένων σημάτων-κυματομορφών αξιολογούνται με την βοήθεια ειδικών παραμέτρων ποιοτικού ελέγχου που παρέχει η συσκευή και έτσι τα ακατάλληλα σήματα απορρίπτονται.

Στην συνέχεια με την χρήση ειδικού λογισμικού που περιλαμβάνει εξισώσεις μετασχηματισμού γίνεται ανασύνθεση του κεντρικού-αορτικού κύματος πίεσης και υπολογίζονται οι πιέσεις στην αορτή.

Υπολογιζόμενες Παράμετροι

Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν στην συγκεκριμένη μελέτη ήταν:

Κεντρικές αορτικές πιέσεις : συστολική, διαστολική και πίεση σφυγμού

Κεντρική πίεση ενίσχυσης: Augmented pressure (AP) που εκφράζει την πίεση που προστίθεται από το ανακλώμενο κύμα στο προσπίπτον αορτικό κύμα

Κεντρικός δείκτης ενίσχυσης: (Augmentation Index %) ο οποίος αποτελεί το πηλίκο κεντρική πίεση ενίσχυσης/κεντρική πίεση σφυγμού $\times 100$. Ο δείκτης ενίσχυσης αποτελεί μια σύνθετη παράμετρο που εξαρτάται τόσο από το μέγεθος του ανακλώμενου κύματος, όσο και από την σκληρία των αρτηριών, η οποία επηρεάζει την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος και άρα τον συγχρονισμό του προσπίπτοντος με το ανακλώμενο κύμα. Ο δείκτης ενίσχυσης επηρεάζεται επίσης από την συστολικότητα της αριστερής κοιλίας, την καρδιακή συχνότητα και από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, κυρίως το ύψος. Στην

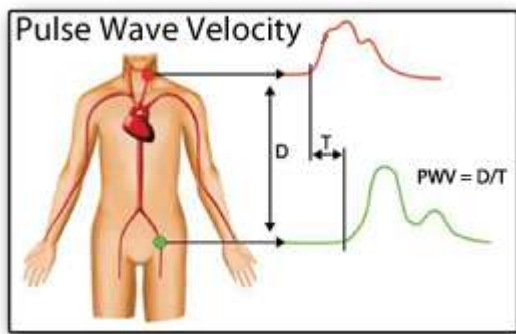
παρούσα μελέτη ο δείκτης ενίσχυσης χρησιμοποιήθηκε διορθωμένος για την καρδιακή συχνότητα Aix75.

Τέλος υπολογίστηκε η **πίεση στο σημείο ανάκαμψης** του ανιόντος σκέλους του αορτικού κύματος (P1, mmHg) η οποία ανταποκρίνεται στην μέγιστη ταχύτητα εξώθησης του αίματος από την αριστερή κοιλία εκφράζοντας την συσταλτικότητα αυτής.



Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Το κύμα ταξιδεύει με μεγαλύτερη ταχύτητα όταν υπάρχει αορτική σκληρία και το αντίστροφο. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι ένας ευρέως αποδεκτός δείκτης έκφρασης των ελαστικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών και ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ταχύτητα μεταξύ καρωτίδας – μηριαίας αρτηρίας και καρωτίδας-κερκιδικής αρτηρίας υπολογίστηκε από τον χρόνο διακίνησης του κύματος και την απόσταση μεταξύ δύο σημείων διέλευσης του κύματος [pulse wave velocity=distance (m)/transit time (s)]. Οι μετρήσεις έγιναν με την χρήση συσκευής Complior Dupont Medical, Pantin, France, η οποία επιτρέπει τον αυτόματο υπολογισμό της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος. Δύο διαφορετικές ταχύτητες σφυγμικού κύματος μετρήθηκαν σε τρία σημεία του αρτηριακού δένδρου – καρωτίδα με δεξιά μηριαία αρτηρία και καρωτίδα με δεξιά κερκιδική αρτηρία. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος μετρήθηκε σε m/sec.



Άλλες μετρήσεις

Σε όλους τους ασθενείς έγινε ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν την έναρξη της θεραπείας και αμέσως μετά την ολοκλήρωση αυτής. Βασικός υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος διενεργήθηκε πριν και κατόπιν της ολοκλήρωσης της θεραπείας με standard M-mode, 2-dimensional and Doppler λήψεις όπου και υπολογίστηκε η συστολική και διαστολική καρδιακή λειτουργία, τυχόν βαλβιδική νόσος καθώς και οι μεταβολές στα ευρήματα μετά το πέρας της θεραπείας. Τέλος στα πλαίσια την παρακολούθησης της ανταπόκρισης στην θεραπεία έγινε μελέτη των σχετικών καρκινικών δεικτών πριν και κατά το τέλος της θεραπείας.

Χημειοθεραπεία

Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στην μελέτη υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία είτε με FOLFOX είτε με XELOX για 6 κύκλους. Όσοι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και χρειάστηκε η διακοπή αυτής αποκλείστηκαν τελικά από την μελέτη.

Πιο αναλυτικά

- **XELOX**

Oxaliplatin 130 mg/m² , ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m² πρωί-βράδυ, ημέρες 1-14, PO Κάθε 21 ημέρες, 8 κύκλοι

- **FOLFOX**

Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV+ Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1, 2, σε δώωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από:

5-FU 400 mg/m² , ημέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως:

5FU 600 mg/m², ημέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών Κάθε 15 ημέρες, 12 κύκλοι

Τα σχήματα με συνεχόμενη έγχυση του 5FU είναι λιγότερο τοξικά (ιδιαίτερα σε γυναίκες και ηλικιωμένους) και πιθανόν περισσότερο αποτελεσματικά σε σχέση με τα σχήματα σε bolus έγχυση του 5FU.

Τα σχήματα που περιλαμβάνουν oxaliplatin έχουν αποδεδειγμένο όφελος στο ελεύθερο νόσου διάστημα και στην επιβίωση σε ασθενείς σταδίου III. Επίσης, σε ασθενείς σταδίου II υψηλού κινδύνου, βελτιώνουν το ελεύθερο νόσου διάστημα.

Τέλος,

ιδιαίτερη

προσοχή απαιτείται στην παρακολούθηση της τοξικότητας της Oxaliplatin.

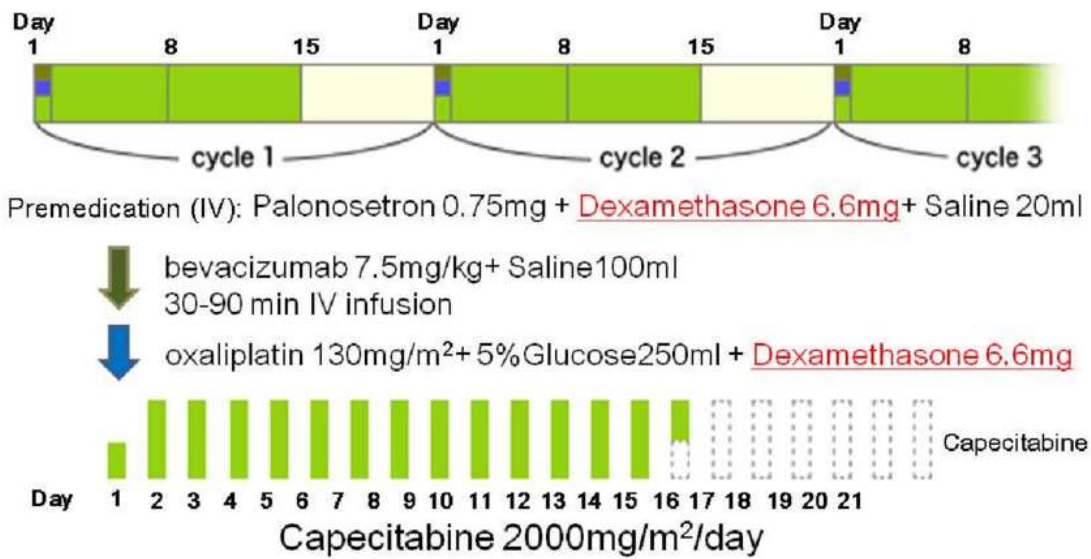
Nontargeted Therapy Drug	Package Insert Drug Indication
Capecitabine (Xeloda)	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvant treatment for colon cancer • First-line monotherapy for colon cancer
5-fluorouracil/leucovorin (Adrucil)	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma of the rectum or the colon
Oxaliplatin (Eloxatin)	<ul style="list-style-type: none"> • Advanced colorectal cancer • Adjuvant treatment for those who have stage III colon cancer and had a complete resection of the primary tumor
Irinotecan (Camptosar)	<ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy with 5-fluorouracil and leucovorin for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum • Patients whose colon/rectal cancer has progressed following 5-fluorouracil and leucovorin treatment
Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf)	<ul style="list-style-type: none"> • Metastatic colorectal cancer for patients previously treated with fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin chemotherapy, anti-VEGF therapy, and, if RAS wild-type, anti-EGFR therapy • May work against wild-type KRAS

Adjuvant Capeox vs. Adjuvant FOLFOX

	FOLFOX	Capeox
Medications	5-Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin	Capecitabine and oxaliplatin
Method of administration	IV Requires mediport	Oral and IV
Visits	Every 2 weeks	Every 3 weeks
Number of treatments / clinic visits	12	8
PROS	<ul style="list-style-type: none"> •Requires a mediport 	<ul style="list-style-type: none"> •Does not require a mediport or 48 hour infusion •Fewer visits
CONS	<ul style="list-style-type: none"> •Requires a mediport •More visits 	<ul style="list-style-type: none"> •Fewer doses of oxaliplatin → higher dose of oxaliplatin → increased side effects •Increased pressure on patient •Adherence

Table 1. Most Frequent Clinical Adverse Events (All Grades)

	XELOX (n = 91)	FOLFOX6 (n = 86)
Diarrhea	56%	52%
Nausea	56%	64%
Vomiting	40%	37%
Stomatitis	7%	13%
Hand-foot syndrome	19%	12%
Neuropathy/neurotoxicity	12%	21%
Paresthesia	67%	70%
Asthenia	40%	61%
Fever	9%	14%
Alopecia	4%	24%



5.2 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση των συνεχών μεταβλητών ενώ οι μη συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν σαν συχνότητες. Για να εκτιμηθούν οι μεταβολές στις παραμέτρους ενδιαφέροντος μετά την χημειοθεραπεία και σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon signed-rank test. Έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση ώστε να αναδειχτούν παράγοντες που σχετίζονται σημαντικά με τις παρατηρούμενες αλλαγές σε SBP, Aix75, PWV_{c-r} και PWV_c, όπου η μεταβολή (μετά-πριν την χημειοθεραπεία) χρησιμοποιήθηκε ως η εξαρτημένη μεταβλητή και οι τιμές αναφοράς, η θεραπεία και οι βιοχημικές παράμετροι (συμπεριλαμβανομένων του φύλου, ηλικίας, ΔΜΣ, του τύπου της χημειοθεραπείας και της διάρκειας της θεραπείας) χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η στατιστική ανάλυση έγινε με την χρήση του πακέτου SAS University. Η συσταστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p=0.05$ (two-sided).

5.3 Αποτελέσματα

Τελικά στην μελέτη περιελήφθησαν 70 ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο που έλαβαν χημειοθεραπεία σταδίου II και III. 16 ασθενείς έλαβαν FOLFOX και 54 έλαβαν XELOX. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 65 έτη ενώ το 55% του πληθυσμού ήταν άνδρες. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν το 24.7. Το σύνολο των ασθενών είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ενώ η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν οι 5.4 μήνες. Αναλυτικά στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών στο σύνολό τους καθώς και στις υποομάδες ανάλογα με τον τύπο χημειοθεραπείας που έλαβαν.

Table 1. Selected patient and treatment characteristics in the entire cohort and by treatment type.

Parameter		Overall population (N= 70)	FOLFOX (N=16)	ZELOX (N=54)
		N (%)	N (%)	N (%)
Age	N	70	16	54
	Mean (SD)	64.9 (10.5)	71.4 (6.8)	62.9 (10.7)
	Median	64	69	62.5
	Q25-Q75	57.0-76.0	66.5-78.0	54.0-70.0
	Min-Max	30.0-81.0	62.0-81.0	30.0-80.0
Gender	Male	55 (78.6%)	12 (75.0%)	43 (79.6%)
	Female	15 (21.4%)	4 (25.0%)	11 (20.4%)
BMI (kg/m²)	N	70	16	54
	Mean (SD)	24.7 (4.4)	27.4 (5.9)	23.9 (3.5)
	Median	24	25	23.5
	Q25-Q75	22.3-25.9	24.3-27.7	21.8-25.5
	Min-Max	17.2-44.8	22.3-44.8	17.2-34.3
Histology	Yes	70 (100.0%)	16 (100.0%)	54 (100.0%)
Surgery	Yes	70 (100.0%)	16 (100.0%)	54 (100.0%)
Metastases	No	70 (100.0%)	16 (100.0%)	54 (100.0%)
Blood type	O positive	24 (34.3%)	7 (43.8%)	17 (31.5%)
	A positive	24 (34.3%)	4 (25.0%)	20 (37.0%)
	B positive	18 (25.7%)	4 (25.0%)	14 (25.9%)
	B negative	4 (5.7%)	1 (6.3%)	3 (5.6%)
Treatment duration (months)	N	70	16	54
	Mean (SD)	5.4 (1.2)	5.8 (1.3)	5.3 (1.2)
	Median	5	5.5	5
	Q25-Q75	4.8-5.7	5.0-6.9	4.8-5.6
	Min-Max	3.4-9.4	3.8-8.4	3.4-9.4
Number of cycles	6	22 (31.4%)	3 (18.8%)	19 (35.2%)
	8	34 (48.6%)	3 (18.8%)	31 (57.4%)
	12	14 (20.0%)	10 (62.5%)	4 (7.4%)
Treatment regimen	FOLFOX	16 (22.9%)	16 (100%)	-
	XELOX	54 (77.1%)	-	54 (100%)

FOLFOX: Oxaliplatin-LCV-5FU; XELOX: Oxaliplatin-Xeloda

Οι βασικές αιμοδυναμικές και βιοχημικές παράμετροι παρουσιάζονται στους πίνακες που ακολουθούν.

Table 2. SBP, DBP, Pulse and ejection fraction (%) before and after chemotherapy.										
		Overall population: N= 70			FOLFOLX (N=16)			ZELOX (N=54)		
		Prior treatment	Post treatment	p-value ^a	Prior treatment	Post treatment	p-value ^a	Prior treatment	Post treatment	p-value ^a
SBP (mmHg)	N	70	70	<0.001	16	16	<0.001	54	54	<0.001
	Mean (SD)	128.6 (9.2)	136.5 (12.0)		126.3 (9.0)	135.7 (11.3)		129.3 (9.2)	136.7 (12.3)	
	Median	130	135		130	134.5		130	135	
	Q25-Q75	120.0-135.0	130.0-145.0		120.0-130.0	125.0-140.0		120.0-140.0	130.0-145.0	
	Min-Max	110.0-140.0	112.0-160.0		110.0-140.0	123.0-160.0		110.0-140.0	112.0-160.0	
DBP (mmHg)	N	70	70	0.626	16	16	>0.999	54	54	0.426
	Mean (SD)	84.1 (9.1)	83.4 (7.1)		83.1 (12.5)	83.1 (9.1)		84.4 (8.0)	83.4 (6.4)	
	Median	90	85		90	80		90	85	
	Q25-Q75	80.0-90.0	80.0-90.0		75.0-90.0	77.5-90.0		80.0-90.0	80.0-90.0	
	Min-Max	60.0-100.0	70.0-100.0		60.0-100.0	70.0-100.0		60.0-90.0	70.0-95.0	
Pulse	N	70	70	0.727	16	16	0.659	54	54	0.495
	Mean (SD)	84.6 (6.9)	84.4 (9.1)		82.6 (8.0)	83.4 (9.8)		85.3 (6.5)	84.7 (8.9)	
	Median	85	85		85	85		85	85	
	Q25-Q75	80.0-90.0	75.0-90.0		77.5-90.0	77.5-90.0		80.0-90.0	75.0-90.0	
	Min-Max	68.0-95.0	65.0-100.0		68.0-95.0	65.0-95.0		75.0-95.0	65.0-100.0	
EF (%)	N	70	70	N/A ^b	16	16	N/A ^b	54	54	N/A ^b
	Mean (SD)	60.3 (2.9)	60.3 (2.9)		59.1 (2.7)	59.1 (2.7)		60.6 (2.9)	60.6 (2.9)	
	Median	60	60		60	60		60	60	
	Q25-Q75	60.0-60.0	60.0-60.0		57.5-60.0	57.5-60.0		60.0-60.0	60.0-60.0	
	Min-Max	55.0-65.0	55.0-65.0		55.0-65.0	55.0-65.0		55.0-65.0	55.0-65.0	

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; EF, ejection fraction

^aWilcoxon signed-rank test; ^bEF (%) was the same prior and post treatment for all patients

Στις βασικές αιμοδυναμικές παραμέτρους παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μετά την χημειοθεραπεία και στα δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα όχι όμως και στη διαστολική αρτηριακή πίεση, το καρδιακό παλμό και το κλάσμα εξώθησης. Η μέση συστολική ΑΠ πριν τη χημειοθεραπεία ήταν 128.6mmHg, ενώ μετά τη χημειοθεραπεία ήταν 136.5mmHg. Η μέση διαστολική πίεση πριν τη χημειοθεραπεία ήταν 84mmHg, ενώ μετά τη χημειοθεραπεία ήταν 83.4mmHg. Ο μέσος καρδιακός παλμός πριν και μετά την χημειοθεραπεία ήταν 84 παλμοί/λεπτό, ενώ το κλάσμα εξώθησης πριν και μετά τη χημειοθεραπεία παρέμεινε σταθερό στο 60%.

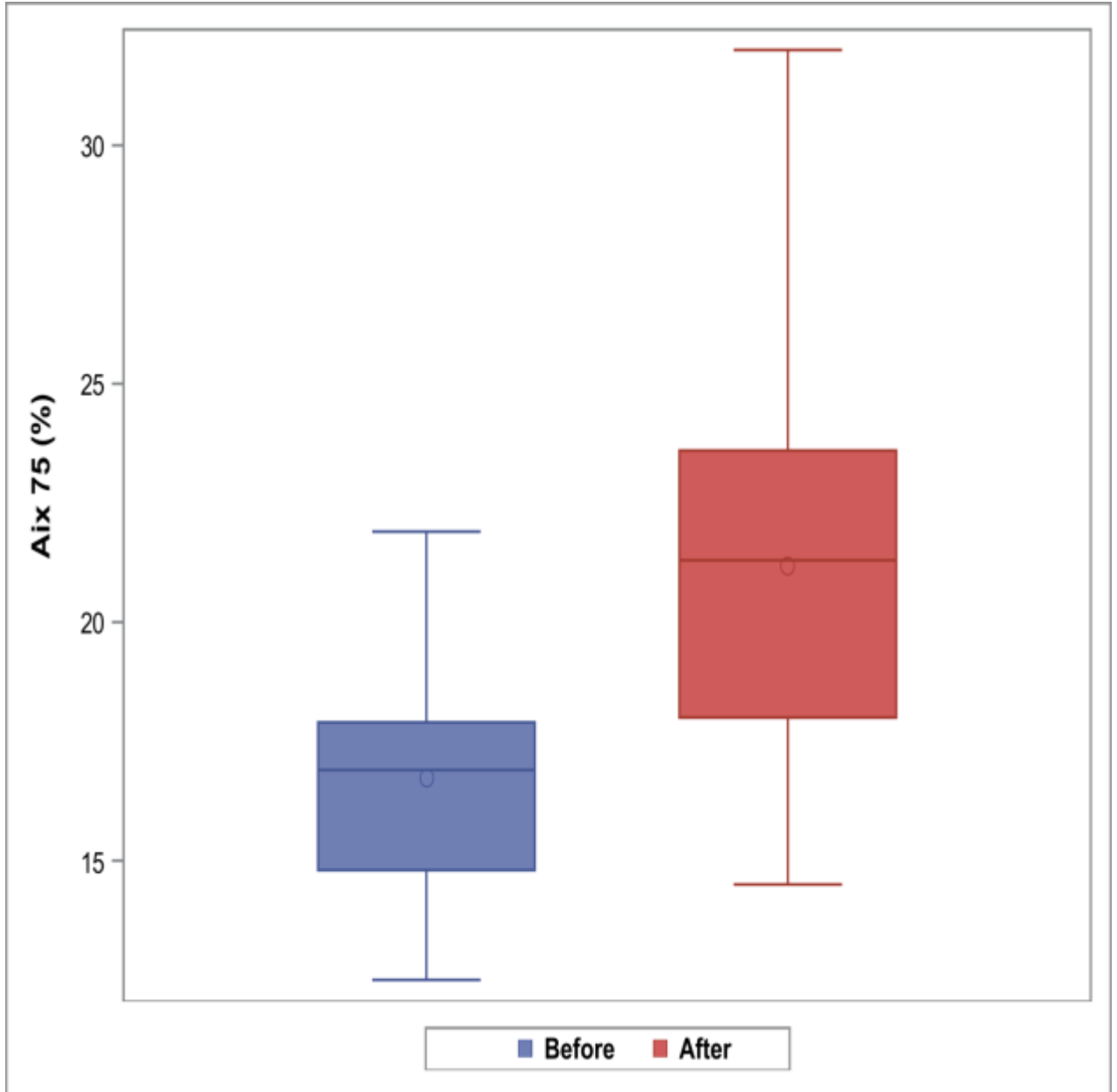
Table 3. Hematological and biochemical parameters before and after chemotherapy.										
Overall population: N= 70										
		Prior treatment	Post treatment	p-value*	Prior treatment	Post treatment	p-value*	Prior treatment	Post treatment	p-value*
					FOLFOLX (N=16)			XELOX (N=54)		
ESR	N	70	70	0.23	16	16	0.728	54	54	0.28
	Mean (SD)	11.1 (4.4)	10.6 (4.2)		10.3 (4.4)	10.3 (5.0)		11.4 (4.5)	10.7 (4.8)	
	Median	11	12		11	12		11	11	
	Q25-Q75	7.0-15.0	9.0-13.0		5.5-14.0	7.0-13.5		7.0-15.0	9.0-13.0	
	Min-Max	3.0-20.0	2.0-18.0		3.0-18.0	2.0-16.0		3.0-20.0	2.0-18.0	
CRP	N	70	70	0.8	16	16	0.861	54	54	0.573
	Mean (SD)	2.8 (1.2)	2.5 (1.2)		2.8 (1.1)	2.8 (1.4)		2.6 (1.3)	2.4 (1.2)	
	Median	2	2		2	2		2	2	
	Q25-Q75	2.0-3.0	1.0-3.0		2.0-3.0	2.0-4.0		1.0-3.8	1.0-3.0	
	Min-Max	1.0-5.0	1.0-5.0		1.0-5.0	1.0-5.0		1.0-5.0	1.0-6.0	
Neutrophils	N	70	70	0.006	16	16	0.749	54	54	0.064
	Mean (SD)	4.0 (1.0)	3.7 (1.3)		4.3 (0.9)	4.2 (1.0)		4.0 (1.0)	3.5 (1.4)	
	Median	4.2	3.9		4.2	4.2		3.9	3.7	
	Q25-Q75	3.7-4.4	2.8-4.4		4.0-4.8	3.8-4.5		3.3-4.4	2.5-4.2	
	Min-Max	1.8-6.0	1.1-6.0		2.5-5.9	2.1-6.0		1.8-6.0	1.1-6.0	
Hb	N	70	70	0.042	16	16	0.813	54	54	0.3
	Mean (SD)	12.6 (1.4)	12.8 (1.6)		12.5 (1.7)	13.0 (1.7)		12.6 (1.3)	12.7 (1.5)	
	Median	12.4	12.6		12.1	12.8		12.4	12.6	
	Q25-Q75	11.8-13.3	11.8-13.9		11.5-13.8	11.8-14.1		11.3-13.1	11.7-13.8	
	Min-Max	9.8-16.0	10.0-17.0		9.8-16.0	10.5-17.0		9.8-15.6	10.0-16.3	
PLT (10 ⁹ /L)	N	70	70	<0.001	16	16	<0.001	54	54	<0.001
	Mean (SD)	262.5 (67.1)	167.3 (53.1)		255.8 (41.7)	147.1 (29.1)		264.5 (73.2)	173.3 (57.2)	
	Median	240	165		165	152		244	167.5	
	Q25-Q75	227.0-279.0	128.0-189.0		238.0-277.0	111.0-171.0		226.0-301.0	126.0-204.0	
	Min-Max	150.0-445.0	102.0-336.0		192.0-373.0	102.0-189.0		150.0-445.0	102.0-336.0	
Creatinine	N	70	70	0.971	16	16	0.801	54	54	0.212
	Mean (SD)	0.9 (0.1)	0.9 (0.2)		0.9 (0.1)	1.0 (0.2)		1.0 (0.1)	0.9 (0.2)	
	Median	0.9	0.9		0.9	0.9		1	0.9	
	Q25-Q75	0.9-1.0	0.8-1.0		0.9-1.0	0.9-1.0		0.9-1.0	0.8-1.0	
	Min-Max	0.5-1.2	0.5-1.4		0.6-1.1	0.8-1.3		0.7-1.2	0.6-1.4	
Creatinine clearance	N	70	70	0.841	16	16	0.813	54	54	0.507
	Mean (SD)	62.9 (8.5)	63.0 (8.8)		58.7 (3.2)	59.3 (5.8)		63.9 (8.3)	64.1 (9.3)	
	Median	62	61		60.5	59		62	62	
	Q25-Q75	59.0-65.0	59.0-68.0		57.0-61.5	55.0-61.5		59.0-65.0	59.0-68.0	
	Min-Max	54.0-96.0	51.0-90.0		55.0-66.0	52.0-71.0		54.0-90.0	51.0-90.0	
TC	N	70	70	0.004	16	16	0.382	54	54	<0.001
	Mean (SD)	0.7 (0.3)	0.8 (0.3)		0.8 (0.2)	0.8 (0.2)		0.8 (0.3)	0.8 (0.3)	
	Median	0.8	0.8		0.8	0.8		0.8	0.8	
	Q25-Q75	0.4-0.9	0.6-1.0		0.9-0.9	0.7-0.9		0.3-0.9	0.6-1.0	
	Min-Max	0.2-1.2	0.3-1.2		0.3-1.2	0.3-1.0		0.2-1.0	0.2-1.2	
SGOT	N	70	70	<0.001	16	16	0.113	54	54	<0.001
	Mean (SD)	16.6 (3.4)	21.8 (10.7)		15.7 (2.4)	21.1 (13.9)		16.8 (3.7)	22.0 (9.8)	
	Median	16	17		15.5	16.5		16	17	
	Q25-Q75	15.0-18.0	15.0-23.0		14.5-16.0	15.0-19.5		15.0-19.0	15.0-28.0	
	Min-Max	11.0-29.0	11.0-96.0		12.0-21.0	12.0-96.0		11.0-29.0	11.0-43.0	
SGTP	N	70	70	0.731	16	16	0.486	54	54	0.406
	Mean (SD)	20.3 (9.8)	20.5 (10.6)		22.3 (12.0)	21.3 (11.2)		19.7 (5.1)	20.3 (10.5)	
	Median	17	16		19	17		16.5	16	
	Q25-Q75	15.0-22.0	15.0-18.0		14.5-23.5	16.0-19.5		15.0-20.0	15.0-18.0	
	Min-Max	12.0-56.0	12.0-60.0		12.0-56.0	14.0-56.0		12.0-56.0	12.0-60.0	
ALP	N	70	70	0.803	16	16	0.842	54	54	0.813
	Mean (SD)	67.2 (21.0)	74.7 (30.8)		61.6 (22.6)	63.8 (22.6)		68.6 (20.4)	77.9 (32.3)	
	Median	64	69		57.5	58		68	71.5	
	Q25-Q75	54.0-85.0	56.0-91.0		44.0-83.0	48.5-86.0		55.0-90.0	59.0-94.0	
	Min-Max	20.0-97.0	20.0-238.0		20.0-96.0	20.0-98.0		20.0-97.0	31.0-238.0	
CEA	N	70	70	0.078	16	16	0.104	54	54	0.305
	Mean (SD)	2.7 (2.5)	2.5 (2.1)		3.0 (1.5)	2.8 (1.2)		2.6 (2.7)	2.4 (2.3)	
	Median	2	2		2.5	2		2	2	
	Q25-Q75	1.2-3.0	1.5-3.0		1.7-4.3	1.6-3.8		1.2-2.8	1.4-2.9	
	Min-Max	0.7-15.0	0.7-13.0		1.0-5.4	1.0-4.6		0.7-15.0	0.7-13.0	
Ca19	N	70	70	0.038	16	16	0.45	54	54	0.075
	Mean (SD)	8.1 (6.7)	7.2 (5.9)		11.0 (8.3)	9.9 (8.3)		7.2 (5.0)	6.4 (4.8)	
	Median	5	5		11	5.5		5.5	4.5	
	Q25-Q75	3.0-12.0	2.0-11.0		4.5-14.0	4.0-12.5		3.0-11.0	1.0-11.0	
	Min-Max	1.0-32.0	1.0-28.0		2.0-32.0	1.0-28.0		1.0-31.0	1.0-16.0	
FNO-r (mic)	N	70	70	<0.001	16	16	0.802	54	54	<0.001
	Mean (SD)	7.2 (0.5)	8.3 (0.8)		7.4 (0.4)	8.2 (0.7)		7.2 (0.8)	8.3 (0.8)	
	Median	7.2	8.2		7.2	8.5		7.2	8.2	
	Q25-Q75	6.9-7.6	7.8-8.9		7.1-7.8	7.5-8.6		6.7-7.8	7.8-8.9	
	Min-Max	6.2-8.5	6.9-10.6		6.9-8.5	6.9-9.2		6.2-8.1	7.0-10.6	
FNO-f (mic)	N	70	70	<0.001	16	16	<0.001	54	54	<0.001
	Mean (SD)	7.6 (0.6)	8.3 (0.5)		7.4 (0.6)	8.4 (0.6)		7.6 (0.6)	8.3 (0.5)	
	Median	7.5	8.3		7.3	8.4		7.5	8.3	
	Q25-Q75	7.0-8.0	8.0-8.6		7.1-8.1	7.8-8.8		7.2-8.0	8.0-8.6	
	Min-Max	6.3-8.8	7.5-9.5		6.3-8.2	7.5-9.2		6.3-8.8	7.5-9.5	
Aia TS (%)	N	70	70	<0.001	16	16	<0.001	54	54	<0.001
	Mean (SD)	16.7 (2.3)	21.2 (4.2)		17.0 (2.8)	22.4 (5.4)		16.7 (2.1)	20.8 (3.7)	
	Median	16.9	21.3		16.3	21.4		16.9	21.3	
	Q25-Q75	14.8-17.9	18.0-23.6		14.8-19.3	18.0-25.2		14.8-17.9	18.0-23.6	
	Min-Max	12.5-21.9	14.5-32.0		12.5-21.6	15.6-32.0		12.5-21.9	14.5-31.0	

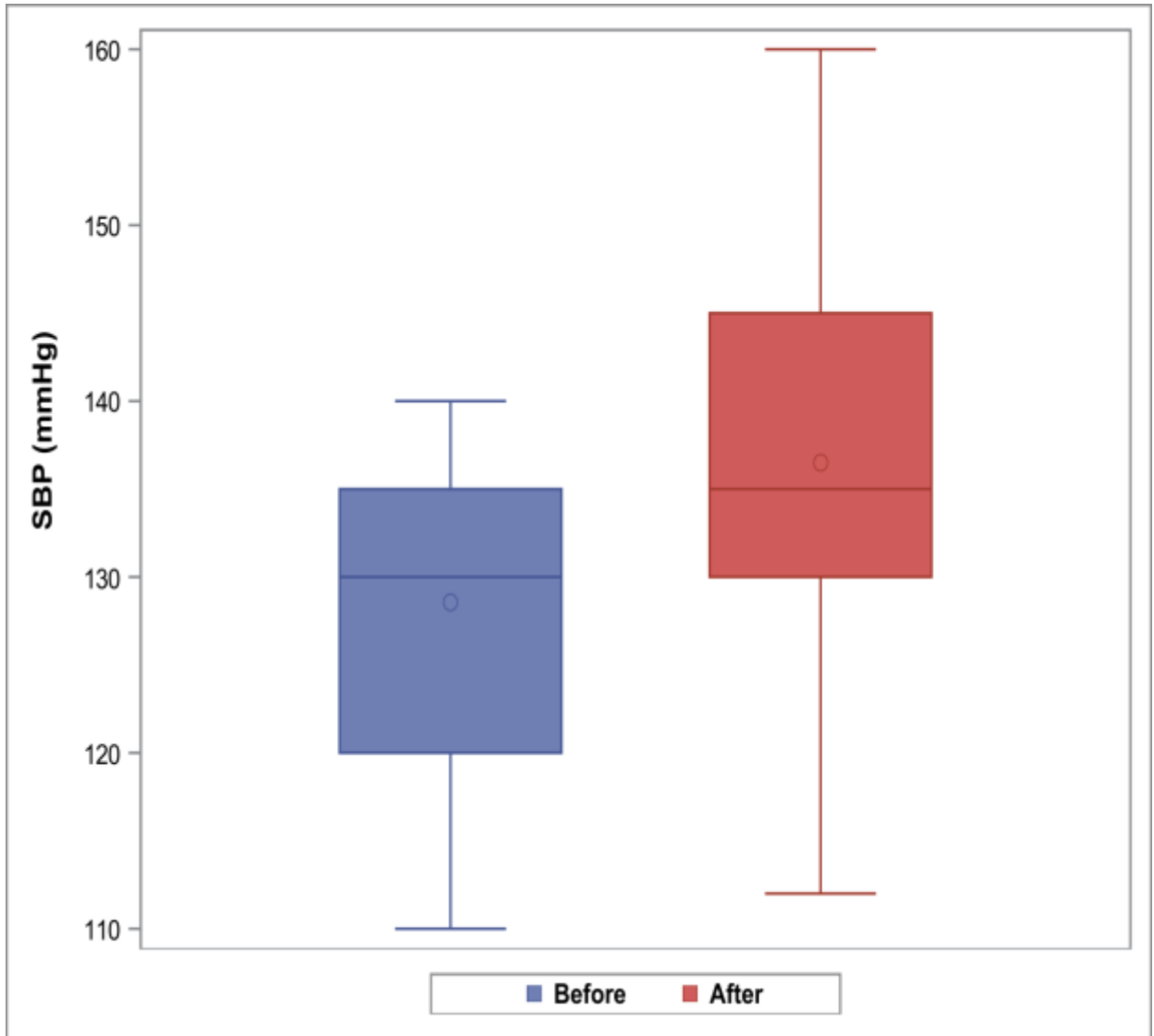
*Wilcoxon signed-rank test

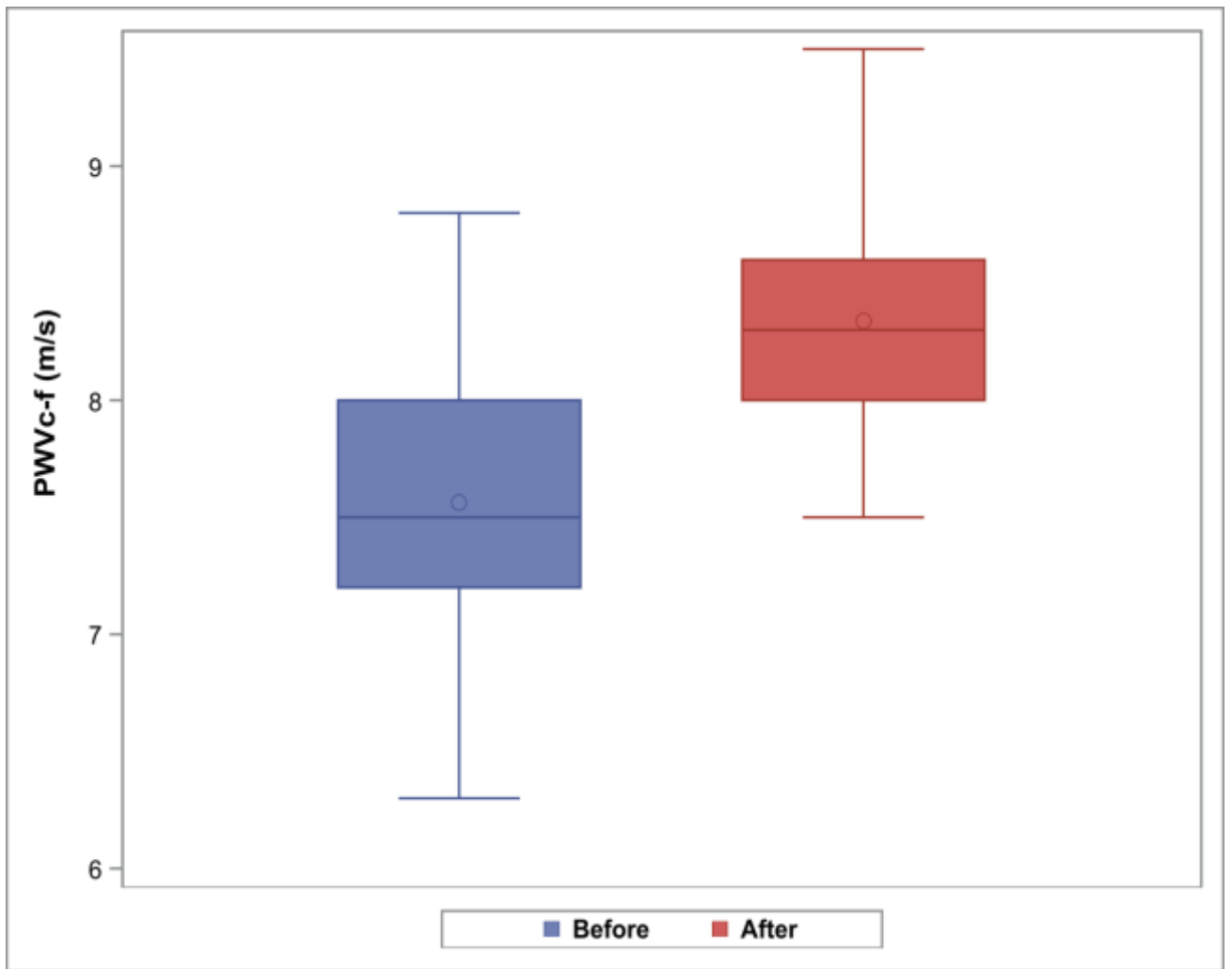
Από τις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων μετά τη χημειοθεραπεία και σημαντική αύξηση της SGOT και της ALP. Πιο συγκεκριμένα τα ουδετερόφιλα μειώθηκαν μετά τη χημειοθεραπεία 4.0 έναντι 3.7 p=0.006, η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε οριακά 12.6 έναντι

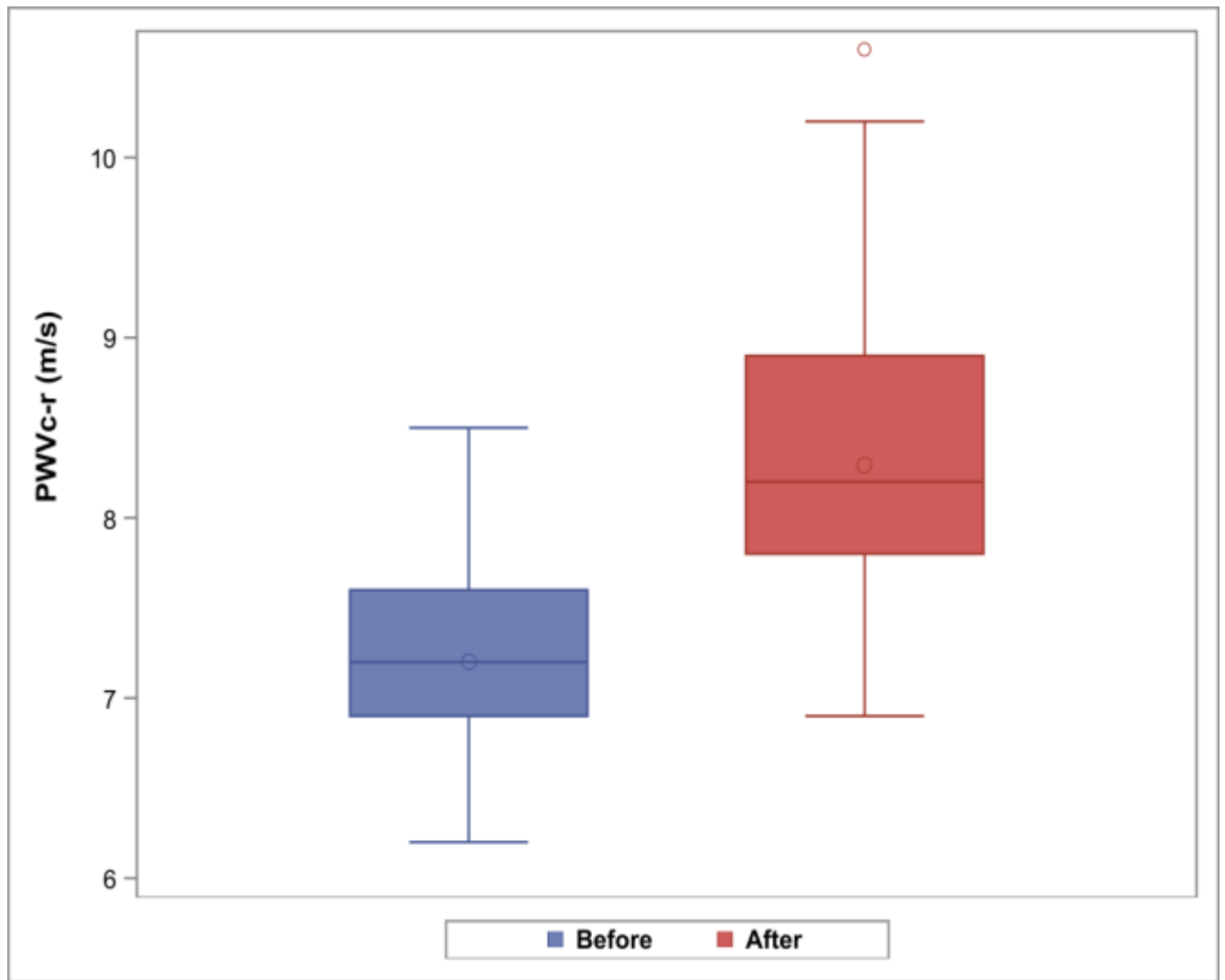
12.8 $p=0.04$, τα αιμοπετάλια μειώθηκαν 262 έναντι 167, $p<0.001$, η SGOT αυξήθηκε 16 έναντι 21 $p<0.001$ η ALP αυξήθηκε 67 έναντι 74 $p=0.003$ και το CA19-9 μειώθηκε 8.1 έναντι 7.2 $p=0.05$.

Στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση όλων των δεικτών μετά τη χημειοθεραπεία, του PWVc-r, PWVc-f και του AIX₇₅. Πιο συγκεκριμένα το PWVc-r αυξήθηκε πριν και μετά τη χημειοθεραπεία τόσο στον συνολικό πληθυσμό 7.2m/s έναντι 8.3m/s $p<0.001$ όσο και στις δύο κατηγορίες χημειοθεραπευτικών σχημάτων FOLFOX 7.4m/s έναντι 8.2m/s $p<0.001$ και XELOX 7.2m/s έναντι 8.3m/s $p<0.001$, το PWVc-f αυξήθηκε πριν και μετά τη χημειοθεραπεία τόσο στο συνολικό πληθυσμό 7.6m/s έναντι 8.3m/s $p<0.001$ όσο και στις δύο κατηγορίες χημειοθεραπευτικών σχημάτων FOLFOX 7.3m/s έναντι 8.4m/s $p<0.001$ και XELOX 7.6m/s έναντι 8.3m/s $p<0.001$ και το AIX₇₅ αυξήθηκε πριν και μετά τη χημειοθεραπεία τόσο στον συνολικό πληθυσμό 16.7% έναντι 21.2% $p<0.001$ όσο και στις δύο κατηγορίες χημειοθεραπευτικών σχημάτων FOLFOX 17% έναντι 22.4% $p<0.001$ και XELOX 16.7% έναντι 20.8% $p<0.001$. Στα διαγράμματα που ακολουθούν παρουσιάζονται σχηματικά οι παρατηρηθείσες διαφορές πριν και μετά την χημειοθεραπεία στην συστολική ΑΠ καθώς και στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας.









Κανένας από τους παράγοντες που εξετάστηκαν στη μονοπαραγοντική ανάλυση δεν σχετίστηκε σημαντικά με την αλλαγή στα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης μετά τη χημειοθεραπεία. Σε ότι αφορά τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας οι αρχικές τιμές του PWVc-r και του PWVc-f σχετίστηκαν με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν μετά τη χημειοθεραπεία, ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο για το AIX₇₅ του οποίου η μεταβολή ήταν ανεξάρτητη από την τιμή αναφοράς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Table 4. Univariate linear regression analyses with SBP change (after-before chemotherapy) as the dependent variable.

Overall population: N= 70				
Parameter	beta	95% CI		p-value
		Low	Upper	
Gender (Male)	-5.18	-10.70	0.34	0.065
Treatment type (XELOX)	-1.96	-7.47	3.55	0.481
Treatment duration (months)	0.19	-1.71	2.09	0.843
Age	-0.03	-0.25	0.19	0.774
BMI (kg/ m ²)	0.11	-0.42	0.64	0.679
SBP (prior treatment onset)	-0.20	-0.45	0.05	0.117
DBP (prior treatment onset)	-0.07	-0.32	0.19	0.598
Pulse (prior treatment onset)	0.07	-0.27	0.40	0.699
EF (prior treatment onset)	-0.11	-0.90	0.69	0.790
TKE (prior treatment onset)	0.30	-0.22	0.82	0.250
CRP (prior treatment onset)	-1.08	-2.97	0.80	0.254
Neutrophils (prior treatment onset)	0.97	-1.46	3.41	0.427
HB (prior treatment onset)	0.96	-0.67	2.58	0.245
PLT (prior treatment onset)	-0.01	-0.05	0.02	0.426
Creatinine (prior treatment onset)	-0.13	-17.47	17.22	0.989
Creatinine clearance (prior treatment onset)	0.10	-0.17	0.38	0.454
Total cholesterol (prior treatment onset)	-0.56	-8.33	7.20	0.885
SGOT (prior treatment onset)	-0.35	-1.02	0.33	0.308
SGPT (prior treatment onset)	0.18	-0.06	0.41	0.134
ALP (prior treatment onset)	0.03	-0.08	0.14	0.582
CEA (prior treatment onset)	0.16	-0.78	1.10	0.741
Ca19 (prior treatment onset)	0.05	-0.30	0.40	0.779
PWVc-r (m/s) (prior treatment onset)	-3.00	-7.36	1.36	0.174
PWVc-f (m/s) (prior treatment onset)	0.40	-3.64	4.43	0.845
Aix 75 (%) (prior treatment onset)	0.09	-0.93	1.12	0.856

Table 5. Univariate linear regression analyses with PWVc-R change (after-before chemotherapy) as the dependent variable.

Overall population: N= 70				
Parameter	beta	95% CI		p-value
		Low	Upper	
Gender (Male)	-0,13	-0,66	0,41	0,64
Treatment type (XELOX)	0,38	-0,14	0,90	0,145
Treatment duration (months)	0,06	-0,12	0,24	0,48
Age	-0,02	-0,04	0,00	0,097
BMI (kg/ m ²)	0,00	-0,05	0,05	0,991
SBP (prior treatment onset)	0,00	-0,02	0,02	0,961
DBP (prior treatment onset)	-0,01	-0,03	0,02	0,574
Pulse (prior treatment onset)	-0,01	-0,04	0,03	0,735
EF (prior treatment onset)	0,04	-0,04	0,11	0,315
TKE (prior treatment onset)	-0,01	-0,06	0,04	0,607
CRP (prior treatment onset)	-0,10	-0,28	0,08	0,262
Neutrophils (prior treatment onset)	0,04	-0,20	0,27	0,756
HB (prior treatment onset)	-0,09	-0,25	0,06	0,229
PLT (prior treatment onset)	0,00	-0,01	0,00	0,119
Creatinine (prior treatment onset)	1,35	-0,27	2,96	0,1
Creatinine clearance (prior treatment onset)	0,02	-0,01	0,05	0,118
Total cholesterol (prior treatment onset)	-0,41	-1,14	0,32	0,27
SGOT (prior treatment onset)	-0,02	-0,08	0,05	0,616
SGPT (prior treatment onset)	0,00	-0,03	0,02	0,814
ALP (prior treatment onset)	0,00	-0,01	0,01	0,937
CEA (prior treatment onset)	-0,01	-0,10	0,08	0,78
Ca19 (prior treatment onset)	0,00	-0,04	0,03	0,817
PWVc-r (m/s) (prior treatment onset)	-0,91	-1,27	-0,56	<0.001
PWVc-f (m/s) (prior treatment onset)	0,11	-0,28	0,49	0,579
Aix 75 (%) (prior treatment onset)	-0,07	-0,17	0,02	0,133

Table 6. Univariate linear regression analyses with PWVc-F change (after-before chemotherapy) as the dependent variable.

Overall population: N= 70				
Parameter	beta	95% CI		p-value
		Low	Upper	
Gender (Male)	0,15	-0,14	0,45	0,306
Treatment type (XELOX)	-0,20	-0,49	0,09	0,183
Treatment duration (months)	0,06	-0,04	0,16	0,217
Age	0,00	-0,01	0,01	0,617
BMI (kg/ m ²)	0,01	-0,02	0,04	0,615
SBP (prior treatment onset)	0,00	-0,02	0,01	0,542
DBP (prior treatment onset)	0,00	-0,01	0,01	0,845
Pulse (prior treatment onset)	0,01	-0,01	0,03	0,354
EF (prior treatment onset)	0,00	-0,05	0,04	0,844
TKE (prior treatment onset)	-0,02	-0,05	0,01	0,122
CRP (prior treatment onset)	0,00	-0,10	0,10	0,988
Neutrophils (prior treatment onset)	0,09	-0,04	0,22	0,172
HB (prior treatment onset)	-0,09	-0,17	0,00	0,045
PLT (prior treatment onset)	0,00	0,00	0,00	0,396
Creatinine (prior treatment onset)	0,11	-0,81	1,03	0,813
Creatinine clearance (prior treatment onset)	0,01	-0,01	0,02	0,496
Total cholesterol (prior treatment onset)	0,30	-0,10	0,71	0,142
SGOT (prior treatment onset)	0,00	-0,04	0,03	0,887
SGPT (prior treatment onset)	0,01	0,00	0,02	0,119
ALP (prior treatment onset)	0,00	-0,01	0,00	0,276
CEA (prior treatment onset)	-0,01	-0,06	0,04	0,645
Ca19 (prior treatment onset)	0,00	-0,02	0,02	0,962
PWVc-r (m/s) (prior treatment onset)	-0,08	-0,32	0,15	0,479
PWVc-f (m/s) (prior treatment onset)	-0,52	-0,69	-0,34	<0.001
Aix 75 (%) (prior treatment onset)	-0,04	-0,10	0,01	0,109

Table 7. Univariate linear regression analyses with Aix 75 (%) change (after-before chemotherapy) as the dependent variable.

Overall population: N= 70

Parameter	beta	95% CI		p-value
		Low	Upper	
Gender (Male)	-0,28	-2,17	1,60	0,766
Treatment type (XELOX)	-1,20	-3,02	0,62	0,193
Treatment duration (months)	-0,51	-1,13	0,11	0,106
Age	0,04	-0,04	0,11	0,323
BMI (kg/ m ²)	-0,08	-0,26	0,09	0,344
SBP (prior treatment onset)	0,09	0,01	0,17	0,033
DBP (prior treatment onset)	-0,03	-0,12	0,05	0,439
Pulse (prior treatment onset)	-0,03	-0,15	0,08	0,542
EF (prior treatment onset)	-0,02	-0,28	0,25	0,888
TKE (prior treatment onset)	0,01	-0,17	0,18	0,924
CRP (prior treatment onset)	-0,25	-0,88	0,38	0,43
Neutrophils (prior treatment onset)	0,51	-0,30	1,31	0,212
HB (prior treatment onset)	-0,12	-0,67	0,42	0,653
PLT (prior treatment onset)	0,00	-0,01	0,01	0,591
Creatinine (prior treatment onset)	-2,79	-8,53	2,94	0,334
Creatinine clearance (prior treatment onset)	-0,05	-0,14	0,04	0,256
Total cholesterol (prior treatment onset)	-0,17	-2,76	2,42	0,897
SGOT (prior treatment onset)	0,00	-0,23	0,22	0,984
SGPT (prior treatment onset)	0,03	-0,05	0,10	0,525
ALP (prior treatment onset)	0,04	0,00	0,07	0,043
CEA (prior treatment onset)	0,16	-0,16	0,47	0,324
Ca19 (prior treatment onset)	0,07	-0,05	0,18	0,251
PWVc-r (m/s) (prior treatment onset)	0,43	-1,04	1,90	0,56
PWVc-f (m/s) (prior treatment onset)	0,37	-0,97	1,71	0,586
Aix 75 (%) (prior treatment onset)	0,17	-0,17	0,51	0,314

6.0 Συζήτηση

Τα βασικά ευρήματα της παρούσας μελέτης συνοψίζονται ως εξής- 1. Οι ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία έχουν σημαντικά υψηλότερη συστολική ΑΠ μετά από τουλάχιστον 6 κύκλους χημειοθεραπείας, ενώ η διαστολική ΑΠ και οι παλμοί δεν φαίνεται να επηρεάζονται σημαντικά. Το κλάσμα εξώθησης πριν και μετά τη χημειοθεραπεία επίσης δεν παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές.² Οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας παρουσιάζουν σημαντική αύξηση μετά τη χημειοθεραπεία στο σύνολο των ασθενών καθώς και σε κάθε υποομάδα χημειοθεραπευτικού σχήματος ξεχωριστά. 3. Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στους δείκτες ανακλώμενων κυμάτων επηρεάζονταν από τις τιμές αναφοράς κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας, ενώ ο δείκτης ενίσχυσης δεν επηρεαζόταν από τις τιμές αναφοράς του κάθε ασθενούς. Η συγκεκριμένη μελέτη είναι προδρομική με πρωτότυπο σχεδιασμό και μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν ανευρέθη παρόμοιου σχεδιασμού μελέτη.

Η καρδιαγγειακή νόσος και τα αδενώματα ορθού και παχέος εντέρου, που μπορεί να οδηγήσουν σε κολοορθικό καρκίνο, φαίνεται πως μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Από την άλλη η αρτηριακή σκληρία παίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Οι δείκτες ανακλώμενων κυμάτων αποτελούν εκφραστές της αγγειακής βλάβης και χρησιμοποιούνται πια ευρέως για τη διάγνωση της αθηροσκλήρυνσης¹¹⁷. Από προηγούμενες μελέτες έχει προταθεί ότι οι ασθενείς με αδενώματα σε παχύ έντερο και ορθό παρουσιάζουν αυξημένους δείκτες ανακλώμενων κυμάτων ,γεγονός που σηματοδοτεί με σχέση αιτίου αιτιατού ανάμεσα στην αθηρωμάτωση και τα αδενώματα, και δημιουργεί ένα νέο πεδίο ερευνητικού

ενδιαφέροντος για την αποκάλυψη των συνδεδετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανάμεσα στις δύο αυτές νοσολογικές οντότητες¹¹⁸.

Στην δική μας μελέτη το PWV σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο ήταν αυξημένο μετά την χημειοθεραπεία και μάλιστα η αύξηση που παρατηρήθηκε ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που είχαν υψηλότερες τιμές αναφοράς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας ανεξάρτητα από το χημειοθεραπευτικό σχήμα που ακολουθήθηκε. Αυτό το εύρημα κατατείνει προς μάλλον μια οξεία βλάβη του αγγειακού συστήματος παρά προς μια χρόνια με δεδομένο ότι η αύξηση των δεικτών σκληρίας παρατηρήθηκε μετά από 6 έως το πολύ 12 κύκλους χημειοθεραπείας. Αναζητώντας πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που θα μπορούσαν να δικαιολογούν τα ευρήματα μπορούμε να πούμε πως υπάρχει για οξεία ενδοθηλιακή βλάβη, πιθανά αύξηση του μυϊκού τόνου, αγγειοσυστολή, μειωμένη σύνθεση NO μηχανισμοί που έχουν και στο παρελθόν ενοχοποιηθεί σε ασθενείς με μεταστατικές κακοήθειες και σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες¹¹⁹. Παράλληλα ο δείκτης ενίσχυσης Aix75, που αποτελεί δείκτη έμμεσης μέτρησης αρτηριακής σκληρίας ήταν υψηλότερος μετά το τέλος της χημειοθεραπείας ανεξάρτητα από τον καρδιακό παλμό των ασθενών καθώς και τις τιμές αναφοράς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, εύρημα που δεν είχε διαφορά ανάλογα με το χορηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Ο δείκτης Aix είναι ένας σύνθετος δείκτης στην μέτρησή του που είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, το ύψος και την καρδιακή συχνότητα του ασθενούς. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μια καθαρή επιβάρυνση στον δείκτη ενίσχυσης ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες, γεγονός που καταδεικνύει πως ότι η κακοήθεια και η χημειοθεραπεία μπορούν να επιδράσουν στο κεντρικό αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών αυτών.

Η αύξηση στα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε μετά το πέρας της χημειοθεραπείας παράλληλα με την οξεία αγγειοσυστολή θα μπορούσαν να

θεωρηθούν υπεύθυνοι για την αύξηση των τιμών του κεντρικού δείκτη ενίσχυσης Aix75. Αυτή η αυξημένη αγγειακή τοξικότητα θα μπορούσε επίσης να αποδοθεί σε αυξημένη συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων, υψηλή θρομβωτική δραστηριότητα των μακροφάγων, διαταραχή του μονοπατιού αντιπηκτικότητας της πρωτεΐνης C καθώς και ενεργοποίηση του επιφανειακού παράγοντα που όλοι μαζί οι μηχανισμοί με την σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν στην δημιουργία μικροεμβόλων και μείωση της αιματικής ροής κατά το οποίο συχνά παρατηρείται στις κακοήθειες, οι οποίες ως είναι γνωστό χαρακτηρίζονται ως υψηλά θρομβωγόνες νοσολογικές οντότητες^{120,121}.

Ο αυξημένος κίνδυνος πρόωμης καρδιακής νόσου σε ασθενείς με κακοήθεια οφείλεται σε αλληλοεπικάλυψη των παραγόντων κινδύνου για κακοήθεια και καρδιαγγειακή νόσο καθώς και της καρδιοτοξικότητας των χορηγούμενων χημειοθεραπειών. Οι βασικές καρδιαγγειακές επιπλοκές που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμία, η στεφανιαία νόσο, οι βαλβιδοπάθειες, αιμορραγικά ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, διαταραχές του αγγειακού δικτύου με ανάπτυξη περιφερικής αγγειακή νόσου και φλεβοθρομβώσεις¹²². Στην παρούσα μελέτη και μετά το πέρας της χημειοθεραπείας δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες καρδιαγγειακές επιπλοκές σε κανέναν από τους ασθενείς. Πιθανότα το γεγονός ότι οι ασθενείς που εντάχτηκαν στην μελέτη δεν είχαν γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σε συνδυασμό με το καλό κλάσμα εξώθησης κατά την έναρξη της θεραπείας να αποτέλεσε την αιτία.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί έκφραση των μειωμένων ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών και προβλεπτικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην ουσία πρόκειται για έναν πρώιμο δείκτη των δομικών και λειτουργικών αλλαγών που επισυμβαίνουν στο αγγειακό δίκτυο, οι οποίες γενικά εμφανίζονται πολύ νωρίτερα από την κλινική εκδήλωση της νόσου¹²³. Επομένως μπορούμε να συμπεράνουμε πως στους ασθενείς της μελέτης οι παρατηρηθείσες αγγειακές μεταβολές με την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας θέτουν

τους ασθενείς αυτούς υποψήφιους για την κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο μέλλον.

Πολλές αγγειακές επιπλοκές έχουν συσχετιστεί με τις διάφορες χημειοθεραπείες και περιλαμβάνουν παθήσεις όπως το Raynaud φαινόμενο, η υπέρταση, το έμφραγμα μυοκαρδίου, η περιφερική αγγειακή νόσος, η θρόμβωση της ηπατικής φλέβας, η αγγειακή τοξικότητα και η αναστολή της αγγειογένεσης. Η πειραματική in vivo εκτίμηση της αγγειακής τοξικότητας επαγόμενης από τα χημειοθεραπευτικά σχήματα αποτελεί μία επιστημονική πρόκληση^{124,125}.

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία είτε με FOLFOX είτε με XELOX. Η οξαλιπλατίνα είναι ο κοινός χημειοθεραπευτικός παράγοντας και για τα δύο σχήματα. Το 5-FU χορηγείται με την μορφή έγχυσης με διάφορες στρατηγικές ως μέρος τους σχήματος FOLFOX. Δρα μέσω αναστολής του ενζύμου συνθάση της θυμιδιλάτης το οποίο εμπλέκεται στην σύνθεση του νουκλεοτιδίου της πυριμιδίνης. Χορηγείται με λευκοβορίνη η οποία σταθεροποιεί την προσκόλληση του 5-FU στην συνθάση της θυμιδιλάτης και αναστέλλει την σύνθεση του DNA^{126,127}.

Η ενδοφλέβια έγχυση καθώς και ο τρόπος και η διάρκειά της έχουν συσχετιστεί με διάφορες παρενέργειες όπως λευκοπενία, στοματίτιδα, διάρροια, ερύθημα δέρματος, σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, και άμεση καταστροφή των καρδιακών μυϊκών κυττάρων καθώς και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η συνεχής έγχυση θεωρείται πιο αποτελεσματική πλην όμως έχει συσχετιστεί με επεισόδια στηθάγχης σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τις bolus δόσεις. Η καρδιοτοξικότητα παρατηρείται σε ποσοστό 1.2%-7.6% για ασθενείς που λαμβάνουν 5-FU και οδηγεί σε αρρυθμίες, έμφραγμα μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο. Η τοξικότητά του συνήθως υποστρέφεται και παράλληλα υποστρέφονται και οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οι αρρυθμίες. Η προφυλακτική θεραπεία με βεραπαμίλη και νιτρώδη πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή

στεφανιαία νόσο καθώς και σε συμπτωματικούς ασθενείς στη διάρκεια της χημειοθεραπείας.

Η καπεσιταμπίνη είναι νεότερος παράγοντας αποτελεί μέρος του σχήματος XELOX χορηγείται σε μορφή χαπιών και αποτελεί προ-φάρμακο το οποίο υφίσταται ενζυματική τροποποίηση σε 5FU στον οργανισμό. Γενικά έχει συσχετιστεί με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την ενδοφλέβια μορφή¹²⁸.

Παρόλαυτά και η καπεσιταμπίνη έχει συσχετιστεί σε μικρότερο ποσοστό με στεφανιαίο σπασμό, αρρυθμίες και οξεία μυοκαρδιοπάθεια. Και στα δύο σχήματα στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας μετά το πέρας της χημειοθεραπείας γεγονός που μας επιτρέπει να συμπεράνουμε πως τόσο το 5-FU όσο και οι μεταβολίτες της καπεσιταμπίνης έχουν άμεση και οξεία επίδραση στην αγγειακή δομή και λειτουργία¹²⁹. Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του κλάσματος εξώθησης ή επεισόδια οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι υπόλοιπες μη καρδιολογικής προέλευσης ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν καταγράφηκαν. Καμμία δεν ήταν τόσο σοβαρή ώστε να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας. Επίσης κανένας από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε να αλλάξει χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Το γεγονός ότι η μόνη μεταβλητή που επηρέασε τα επίπεδα μεταβολής του PWV ήταν οι τιμές αναφοράς μπορεί να ερμηνευτεί πως οι ασθενείς με περισσότερο επηρεασμένη αρτηριακή σκληρία προ ενάρξεως χημειοθεραπείας είχαν μεγαλύτερη μεταβολή και άρα επηρεάστηκαν περισσότερο από την χημειοθεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε το ίδιο στον δείκτη ενίσχυσης.

Η παρούσα μελέτη ήταν προοπτικού χαρακτήρα και σχεδιασμού. Εντούτοις υπάρχουν περιορισμοί στην μελέτη οφειλόμενοι κυρίως στον μικρό αριθμό των συμμετεχόντων. Η έλλειψη control group αποτελεί έναν περιορισμό ακόμα πλην όμως σε τέτοιες μελέτες δεν υπάρχει η δυνατότητα control group διότι αντίκειται των κανόνων ηθικής και

δεοντολογίας. Μεγαλύτερης κλίμακας μελέτες με περισσότερους ασθενείς έτσι ώστε να υπάρχει η δυνατότητα να επιβεβαιωθούν ανάλογα αποτελέσματα και να μπορούν να γενικευτούν ασφαλέστερα.

Συμπερασματικά

1. Οι ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III που υποβάλλονται σε adjuvant συμπληρωματική θεραπεία παρουσιάζουν αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από 6 έως 12 κύκλους χημειοθεραπείας
2. Οι ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III που υποβάλλονται σε adjuvant (συμπληρωματική) θεραπεία δεν παρουσιάζουν μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού παλμού μετά το πέρας της θεραπείας
3. Οι ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III που υποβάλλονται σε adjuvant (συμπληρωματική) θεραπεία δεν παρουσιάζουν μεταβολή του κλάσματος εξώθησης μετά το πέρας της θεραπείας
4. Οι ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III που υποβάλλονται σε adjuvant (συμπληρωματική) θεραπεία παρουσιάζουν αύξηση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας και πιο συγκεκριμένα των ανακλώμενων κυμάτων PWVc-r και PWVc-f καθώς και του δείκτη ενίσχυσης Aix75. Η αύξηση αυτή είναι ανεξάρτητη από συγγυτικούς παράγοντες και μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση της χημειοθεραπείας και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της κακοήθειας που όπως είναι γνωστό αλληλεπιδρούν με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αυξάνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων
5. Από τους παράγοντες που επηρέασαν την παρατηρούμενη μεταβολή στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας ο μόνος που παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα ήταν οι αρχικές τιμές αναφοράς του PWV. Όσο μεγαλύτερες ήταν οι αρχικές τιμές τόσο μεγαλύτερη και η

μεταβολή που παρατηρήθηκε. Δεν ίσχυσε όμως το ίδιο και για τον δείκτη κεντρικής ενίσχυσης.

7.0 Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή Αν και οι νεότερες θεραπείες για τον καρκίνο έχουν βελτιώσει συνολικά την επιβίωση των ασθενών έχουν επιπλέον συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες και καρδιοτοξικότητα. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αναζητηθεί η επίπτωση στο καρδιαγγειακό σύστημα της adjuvant χημειοθεραπείας και κυρίως στους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας ασθενών με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III.

Υλικό και Μέθοδοι Στην μελέτη περιελήφθησαν 70 ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία είτε με FOLFOX (n=16) είτε με XELOX (n=54). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη καρδιολογική εκτίμηση πριν και στο τέλος της χημειοθεραπείας. Η αρτηριακή σκληρία εκτιμήθηκε με τον προσδιορισμό των δεικτών pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) ενώ πλήρης εργαστηριακός έλεγχος έγινε πριν την έναρξη και μετά το πέρας της χημειοθεραπείας.

Αποτελέσματα Οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα carotid-radial PWV, carotid femoral PWV και Aix μετά την χημειοθεραπεία ($p < 0.001$); ευρήματα που παρέμειναν σημαντικά και μετά από εξέταση των δύο υποομάδων χημειοθεραπείας χωριστά. Η αύξηση ήταν ανεξάρτητη από συγχυτικούς παράγοντες. Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε πως η μεταβολή του PWVc-r και PWVc-f ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερες τιμές αναφοράς στους δείκτες ανακλώμενων κυμάτων ενώ ανάλογη συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε για τον Aix75.

Συμπέρασμα Υπάρχει καθαρή επιβάρυνση στην αρτηριακή σκληρία μετά από adjuvant χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μη μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο. Αυτό αποτελεί σημαντικό κλινικό εύρημα καθώς σηματοδοτεί πως η γνώση αυτής της επίδρασης μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμο εντοπισμό πιθανών καρδιαγγειακών επιπλοκών.

8.0 Περίληψη στα Αγγλικά

Background: Even though new cancer therapies have improved the overall survival yet in some cases they have been associated with adverse effects including increased cardiotoxicity. The purpose of the present study was to assess the cardiovascular effects of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer and mainly the impact on arterial stiffness indices.

Material and Methods: A total of 70 patients with non -metastatic colorectal cancer were included in the study who were treated either with FOLFOX (n=16) or with XELOX (n=54) adjuvant chemotherapy. All patients were subjected to full cardiovascular evaluation at the beginning and the end of chemotherapy. Arterial stiffness was assessed by means of pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix), whereas full laboratory examinations were contacted prior and soon after the termination of chemotherapy.

Results: Patients exhibited significantly higher levels of carotid-radial PWV, carotid femoral RWV and Aix post chemotherapy ($p < 0.001$); these findings remained significant when examined separately in each treatment subgroup (FOLFOX, XELOX). The observed changes were independent of treatment regimen and baseline patient characteristics. Univariate regression analyses showed that baseline PWV_{c-r} and PWV_{c-f} were the only factors associated with PWV_{c-r} and PWV_{c-f} change while Aix change was independent of its baseline value.

Conclusion: There is a clear burden in arterial stiffness indices post adjuvant chemotherapy for colorectal cancer in both groups of chemotherapy. This is a finding of important clinical significance however more prospective studies are required in order to encode the possible mechanisms involved.

9.0 Βιβλιογραφία

1. Emdin CA, Ragimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603-615.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:228502295.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infraction in 52 countries (the INTERHESRT study) case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
4. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez Fj, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe; the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143-2152.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-middle- and low-income countries. *JAMA* 2013; 310:959-968.

6. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994-2011. *Lancet* 2014;383:1912-1919.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntener P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223.
8. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389:37-65.
9. Selem SS, Castro MA, César CL, et al. Validade da Hipertensão Autorreferida Associa-se Inversamente com a Escolaridade em Brasileiros. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1);52-59.
10. De Oliveira-Martins S, Oliveira T, Gomes JJ, et al. Factores associados à hipertensão arterial nos utentes de farmácias em Portugal. *Revista de Saúde Pública.* 2011;45(1)136-144.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):507-20.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-104.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15;71(19):e127-248.
14. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension : Part I : Definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-35.
 15. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 276: 676-80.
 16. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8545-51.
 17. Cowley AW. Long term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72: 231-300.
 18. Koren MJ, Devereux RB. Mechanism, effects and reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 87-95.
 19. Van Hooft MS, Gobbee DE, Waal Manning HJ, Hofman A. Hemodynamic characteristics of the early phase of primary hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1100-06.
 20. Julius S, Kause L, Schork NJ. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9: 77-84.
 21. Korner 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.
 22. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of pathophysiology of hypertension. *Circ Res* 1969; 24 (Supp I): I1-I14.
 23. Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 600-6.

24. Campese VM, Tawadrous M, Bigazzi R et al. Salt intake and plasma arterial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 335-40.
25. Barba G, Cappuccio FP, Russ L et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996; 27: 1160- 4.
26. Kaplan NH. Dietary salt intake and blood pressure. *JAMA* 1984; 251: 1421-30.
27. Page LB, Vandevent DE, Nader K et al. Blood pressure of Qush' qui pastoral nomads in Iran in relation to culture, diet and body form. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 527-38.
28. Carvalho JJM, Baruzzi RG, Howard PF et al. Blood pressure in four remote populations in the Intersalt study. *Hypertension* 1989; 14: 238-46.
29. Klag MJ, He J, Corsh J et al. The contribution of urinary cautions to the blood pressure differences associated with migration. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 295-303.
30. Weinberger NH, Miller JZ et al. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (Suppl II): II127-III134.
31. Stiffert W, Dusing R. Sodium proton exchange and primary hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 649- 55.
32. Yo Y, Nagano M, Moriguchi A et al. Pre-dominance of nocturnal sympathetic nervous activity in salt-sensitive normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1996; 9: 726- 31.
33. Compese VM, Mann A, Wuzgaft A. Effect of I-arginine on systemic and renal hemodynamics in salt-sensitive hypertension [Abstract]. *J Am Soc Neghool* 1996; 7: 1547.

34. Nestel RJ, Clifton PM, Noakes M et al. Enhanced blood pressure response to dietary salt in elderly women, especially those with small waist hip ratio. *J Hypertens* 1993; 11: 1387-94.
35. Guyton AC, Hall JE, Coleman TG et al. The dominant role of kidneys in long term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In Laragh JH, Brenner BM (eds) : *Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1995; pp 1311-26.
36. Laragh JH. Sealey JE : Renin system under standard for analysis and treatment of hypertensive patients : a means to quantify the vasoconstrictor elements, diagnose curable renal and adrenal causes, assess risk of cardiovascular morbidity, and find the best fit drug regimen. In Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed Raven Press, New York, 1995; pp 1813-36.
37. Mulvaney MJ. Structural changes in the resistance vessels in human hypertension. In Laragh JH, Brenner Brg (eds). *Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed. Reven Press, New York, 1995; 503-13.
38. Domincrak AF, Davidson AO, Bohr DF. Plasma membrane in hypertension : microviscosity and calcium stabilization. *Hypertens Res* 1994; 17: 79-86.
39. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
40. Cowley AW, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1581-9.
41. Haynes WG, Noon JP, Walker BR, Webb DJ. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens* 1993; 11: 1375-80.

42. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y et al. The effects of an endothelin antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *NEJM* 1998; 338: 784-90.
43. Herizi A, Jover B, Bouriquet N et al. Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Hypertension* 1998; 31: 10-4.
44. Oren S, Grossman E, Frohlich ED. Arterial and venous compliance in obese and non obese subjects. *Am J Cardiol* 1996; 77: 665-776.
45. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995; 9: 15-7.
46. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996; 45: 699-706.
47. Donnelly R, Connell JMC. Insulin resistance : possible role in the aetiology and clinical cause of hypertension. *Clin Sci* 1992; 83: 265-75.
48. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *NEJM* 1987; 317: 350-7
49. Mancia G, De Barker G, Dominiczak A. et al. 2007 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* 2007; 25: 1105-1187
50. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158

51. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, *et al.* Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; **96**: 308–15.
52. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, *et al.* Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; **111**: 3384–90.
53. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; **281**: 634–9.
54. Mitchell GF, Vasani RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, *et al.* Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; **297**: 709–15.
55. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 932–43.
56. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; **105**: 1652–60.
57. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; **90**: 251–62.
58. Beattie D, Xu C, Vito R, Glagov S, Whang MC. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng* 1998; **120**: 602–7.
59. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1994; **19**: 426–34.
60. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial

- infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 14–22.
61. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, *et al.* Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; **91**: 1981–7.
62. Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res* 2000; **49**: 11–8.
63. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, *et al.* Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; **358**: 1400–4.
64. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 2021–6.
65. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998; **98**: 2453–60
66. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 29–33.
67. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, *et al.* Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; **109**: 594–600.
68. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, *et al.* Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome

- scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the framingham heart study. *Hypertension* 2000; **36**: 477–83.
69. Atwood LD, Samollow PB, Hixson JE, Stern MP, MacCluer JW. Genome-wide linkage analysis of blood pressure in Mexican Americans. *Genet Epidemiol* 2001; **20**: 373–82.
70. Camp NJ, Hopkins PN, Hasstedt SJ, Coon H, Malhotra A, Cawthon RM, *et al.* Genome-wide multipoint parametric linkage analysis of pulse pressure in large, extended Utah pedigrees. *Hypertension* 2003; **42**: 322–8.
71. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, *et al.* Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; **14**: 755–60.
72. Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, Ralston SH, Montgomery HE, Gallagher AM, *et al.* Effect of a COL1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance. *Hypertension* 2001; **38**: 444–8.
73. Schut AF, Janssen JA, Deinum J, Vergeer JM, Hofman A, Lamberts SW, *et al.* Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 2003; **34**: 1623–7.
74. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, *et al.* Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and ventricular enlargement. *Circulation* 1997; **96**: 4254–60.

75. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, *et al.* Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001; **88**: 980–6.
76. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, *et al.* Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-490
77. 64. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, *et al.* Heart rate: An important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002;39:1083-1087
78. 65. Haesler E, Lyon X, Pruvot E, *et al.* Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis. *J Hypertens* 2004;22:1317-1322.
79. 66. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. *J Hypertens* 2003;21:487-490
80. 67. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, *et al.* Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: Influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 2005;45:222-226
81. 68. Zambanini A, Mc GTSA, Hughes AD, *et al.* Central aortic pressure influences pulse wave velocity. *Hypertension* 2002;40:10-11.
82. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
83. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, Edvardsen T, Popescu BA, Farmakis D, *et al.* EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)--EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(5):466–470.

84. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P, Nodari S, Triggiani M, Monte I, et al. Preventing antineoplastic drug-related cardiomyopathy: old and new therapeutic strategies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016 May;17(Suppl 1):S64–S75
85. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;118(8) Suppl:2270–2276.
86. Krystal JI, Reppucci M, Mayr T, Fish JD, Sethna C. Arterial stiffness in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1832–1837.
87. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252.
88. Chaosuwannakit N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):166–172.
89. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(8):877–885.
90. Res E, Kyvelou SM, Vlachopoulos C, Manousou K, Tousoulis D, Stefanadis C, Pektasides D. [Metastatic malignancies and the effect on arterial stiffness and blood pressure levels: the possible role of chemotherapy.](#) *Onco Targets Ther*. 2018 Oct 11;11:6785-6793.
91. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–1403.

- 2014 (Socialstyrelsen, Stockholm) [CancerincidenceSweden2014], <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20008/2015-1226.pdf> (accessed 29 Sep 2016).
93. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. (2014) Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol* **15**(1):23–34.
94. Kolfshoten NE, Wouters MW, Gooiker GA, Eddes EH, Kievit J, Tollenaar RA and Marang-van de Mheen PJ: Dutch surgical colorectal audit group: nonelective colon cancer resections in elderly patients: results from the dutch surgical colorectal audit. *Dig Surg*. 29:412–419. 2012.
95. Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, Tyndall A and Hohmann J: Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol*. 19:8502–8514. 2013.
96. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J and Bouvier AM: Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 59:1383–1388. 2010.
97. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, et al: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 366:687–696. 2012.
98. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, Nikolaou K, Lottes A, Geisbüsch S, Kramer H, et al: Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut*. 58:241–248. 2009.

99. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, et al: SIGGAR investigators: computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 381:1194–1202. 2013.
100. Bipat S, Niekel MC, Comans EF, Nio CY, Bemelman WA, Verhoef C and Stoker J: Imaging modalities for the staging of patients with colorectal cancer. *Neth J Med*. 70:26–34. 2012
101. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L and Giovagnoni A: Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 31:19–31. 2010.
102. Siani LM and Pulica C: Stage I-IIIc right colonic cancer treated with complete mesocolic excision and central vascular ligation: quality of surgical specimen and long term oncologic outcome according to the plane of surgery. *Minerva Chir*. 69:199–208. 2014.
103. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109–3116
104. 1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–1403.
105. 2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29.

106. 3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
107. 4. de Forni, M., Malet-Martino, M.C., Jaillais, P. et al. **Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study.** *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1795–1801
108. 5. Akhtar, S.S., Salim, K.P., and Bano, Z.A. **Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study.** *Oncology.* 1993; 50: 441–444
109. 6. Alter, P., Herzum, M., Soufi, M. et al. **Cardiotoxicity of 5-fluorouracil.** *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2006; 4: 1–5
110. 7. Alter, P., Herzum, M., Soufi, M. et al. **Cardiotoxicity of 5-fluorouracil.** *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2006; 4: 1–5
111. 8. Murphy T.K., Calle E.E., Rodriguez C., Kahn H.S., Thun M.J. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2000;152:847–854.
112. 9. Komninou D., Ayonote A., Richie J.P. Jr., Rigas B. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2003;228:396–405.
113. KEMMOTSU O, UEDA M, OTSUKA H, YAMAMURA T, WINTER DC, ECKERLE JS. Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology* 1991, 75:333–340.
114. 182. ALVI P, LIO G, LABAT C, RICCI E, PANNIER B, BENETOS A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: ThePulsePen device. *J Hypertens* 2004, 22:2285–2293.

115. 183. NG KG, TING CM, YEO JH, SIM KW, PEH WL, CHUA NH ET AL. Progress on the development of the MediWatch ambulatory blood pressure monitor and related devices. *Blood Press Monit* 2004, 9:149–165.
116. 184. CHEN CH, TING CT, NUSSBACHER A, NEVO E, KASS DA, PAK P ET AL. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996, 27:168–175.
117. Frezza E.E, Wachtel M.s and Chiriva-Internati, M: Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006; 55: 285-291.
118. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Kojji Y., Hirayama Y, Yamamoto Y and Hori S. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2003; 26: 615-622.
119. Lim YJ, Kwack WG., Lee YS, Hahm KB, Kim YK. Increased pulse wave velocity reflecting arterial stiffness in patients with colorectal adenomas. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47: 261-265.
120. Res E, Kyvelou SM, Vlachopoulos C, Manousou K, Tousoulis D, Stefanadis C, Pektasides D. Metastatic malignancies and the effect on arterial stiffness and blood pressure levels: the possible role of chemotherapy. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 6785-6793.
121. Chaosuwanakit N, D' Agostino R Jr, Craig A, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 166-172.
122. Westerhof N. & Westerhof B. E. A review of methods to determine the functional arterial parameters stiffness and resistance. *J Hypertens* 31;2013: 1769–1775.
123. Janner J. H., Godtfredsen N. S., Ladelund S., Vestbo J. & Prescott E. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *J Hum Hypertens* 26; 2012:476–484.

124. Ben Aharon I, Bar Joseph H, Tzabari M, et al. Doxorubicin-induced vascular toxicity-targeting potential pathways may reduce procoagulant activity. *PLoS One*. 2013;8:9.
125. Woodley-Cook J, Shin LY, Swystun L, Caruso S, Beaudin S, Liaw PC. Effects of the chemotherapeutic agent doxorubicin on the protein C anticoagulant pathway. *Mol Cancer Ther*. 2006;12:3303–3311.
126. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B et al. Cardiac lesions induced by 5-fluorouracil in the rabbit. *Hum Exp Toxicol* 2006;25: 305-309.
127. Muneoka K, Shirai Y, Yokoyama N et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity induced by alpha-fluro-beta-alanine. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 441-443.
128. Wolfe, S., Barton, D., Kottschade, L., Grothey, A., & Loprinzi, C. (2008). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *European Journal of Cancer*, 44(11), 1507–1515.
129. Yamamoto, D.S., Viale, P.H., & Zhao, G. (2004). Severe acneiform rash. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 8(6), 654–656.

