

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π. Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

<<ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-  
ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ>>

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αρτηριακή υπέρταση.  
Συστηματική ανασκόπηση.

Βασιλική Ταφραλή

Επιβλέπων: Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης

Αθήνα 2020



## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η υπέρταση είναι μία από τις πιο συχνές ασθένειες σε παγκόσμιο επίπεδο, και αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μία από τις πιο βασικές παθολογικές διαδικασίες της υπέρτασης. Για τη μεγαλύτερη ευκολία και τη μικρότερη δυνατή επέμβαση, έχει επιχειρηθεί εδώ και πολλά χρόνια η εύρεση βιοδεικτών που μετρώνται σε δείγματα αίματος και μπορούν να εκτιμήσουν την ενδοθηλιακή δραστηριότητα.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη των δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση.

**Μεθοδολογία:** Οι δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση εξετάστηκαν βάσει των ήδη υπάρχουσών, δημοσιευμένων μελετών, μέσω μίας συστηματικής ανασκόπησης. Προκειμένου να εντοπιστούν οι καταλληλότερες για το θέμα έρευνες, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις έγκυρες βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus και Science Direct, και η αναζήτηση αυτή πραγματοποιήθηκε μέσω της αξιοποίησης συνδυασμού των ακόλουθων λέξεων – κλειδιών: Hypertension, Hypertensive, Endothelial dysfunction, Markers, Biomarkers, Serum Markers, Indices, FMD, Flow –mediated dilation, Microalbuminuria, Endocan, και Pentraxin 3.

**Αποτελέσματα:** Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, εντοπίστηκαν συνολικά 24 μελέτες: 4 μελέτες για την ενδοκάνη, 4 για την πεντραξίνη 3, 10 για τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, 4 για τη μικρολευκωματινουρία, και 2 για άλλες δείκτες. Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή μπορεί να αξιοποιηθεί για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και είναι δυνατόν να προβλέψει την ανάπτυξη της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η ενδοκάνη αποτελεί έναν σχετικά νέο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με υπέρταση, και βάσει των επιπέδων του δείκτη αυτού, μπορούν να εντοπιστούν οι επιδράσεις των διάφορων φαρμάκων, ενώ, παράλληλα, τα επίπεδα της ενδοκάνης του ορού σχετίζονται ανεξάρτητα με την παρουσία και σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με υπέρταση. Η πεντραξίνη 3 στον ορό μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματικό δείκτη αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε άτομα με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, και σε άτομα με dipper ή non – dipper

υπέρταση, και είναι εξίσου ή ακόμα και περισσότερο αποτελεσματικός δείκτης με τα επίπεδα CRP και με τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή.

**Συμπεράσματα:** Βασικοί αξιόπιστοι και αποτελεσματικοί δείκτες για την ενδοθηλιακή λειτουργία στην υπέρταση είναι η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, η πεντραξίνη 3, η ενδοκάνη και η μικρολευκωματινουρία, ενώ μέσω της σύγκρισης με τους παραπάνω δείκτες, πολλές μελέτες αναδεικνύουν και νέους πιθανούς δείκτες. Οι δείκτες αυτοί μπορούν επίσης να αξιοποιηθούν στην πρόγνωση, μέσω της ικανότητας πρόβλεψης της ανάπτυξης της υπέρτασης ή μέσω της διάκρισης των ασθενών με υπέρταση σε υποομάδες, ώστε κάθε υποομάδα να δεχθεί διαφορετική θεραπεία, πιο κατάλληλη στη δική της περίπτωση.

**Λέξεις – Κλειδιά:** υπέρταση, δείκτες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

## Περίληψη στην αγγλική

**Introduction:** Hypertension is one of the most common diseases worldwide and one of the greatest problems of public health. Endothelial dysfunction plays an important role in the pathological basis of hypertension. The last few decades, serum biomarkers have been discovered in order to assess the endothelial function.

**Aim:** The aim of this study is to estimate serum biomarkers of endothelial dysfunction.

**Methodology:** In this study serum markers of hypertension have been determined based on published studies through a systematic review. Databases such as Pubmed, Scopus and Science Direct have been used in order to find the most valid studies that have been published the last few years by using the following key words: Hypertension, Hypertensive, Endothelial dysfunction, Markers, Biomarkers, Serum Markers, Indices, FMD, Flow –mediated dilation, Microalbuminuria, Endocan, and Pentraxin 3.

**Results:** Based on the literature 24 studies have been found and used in this review, 4 for endocan, 4 for pentraxin 3, 10 for flow-mediated dilation, 4 for microalbuminuria and 2 studies for other serum biomarkers. Flow-mediated dilation may be used for the estimation of endothelial dysfunction and may also predict the development of pre-eclampsia and hypertension in pregnancy during the 3<sup>rd</sup> trimester. Endocan constitutes a relative new biomarker of endothelial dysfunction which can be used to compare and contrast the action of two different drug categories on hypertension. It is also associated with the presence of coronary artery disease in hypertensive patients. Pentraxin 3 is a more effective marker of endothelial function in patients with pulmonary hypertension and people with dipper and non-dipper types of hypertensive disease and it may even be as effective as CRP levels and FMD.

**Conclusion:** Some of the most reliable and effective markers of endothelial dysfunction in hypertension are endocan, pentraxin 3, flow-mediated dilation and microalbuminuria and through the comparison and the use of those four more biomarkers may be discovered. The latter may also be used for the prognosis and categorization of hypertension in subgroups.

**Key-words:** hypertension, biomarker, endothelial dysfunction

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη .....	3
Εισαγωγή .....	9
Θεωρητικό Μέρος.....	10
Κεφάλαιο 1 Υπέρταση .....	10
1.1 Ορισμός.....	10
1.2 Επιδημιολογία.....	10
1.3 Παθογένεση .....	11
1.4 Είδη Υπέρτασης.....	12
1.4.1 Ιδιοπαθής Υπέρταση .....	12
1.4.2 Δευτερογενής Υπέρταση.....	12
1.4.3 Ανθεκτική Υπέρταση.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4.4 Υπέρταση της κύησης.....	13
1.4.5 Υπέρταση της «λευκής μπλούζας».....	14
1.4.6 Συγκαλυμμένη Υπέρταση .....	15
1.4.7 Κακοήθης Υπέρταση .....	15
1.5 Διάγνωση .....	16
1.6 Θεραπεία.....	17
Κεφάλαιο 2 .....	18
2.1 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία .....	18
2.2 Δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και Υπέρταση.....	20
2.3 Ενδοκάνη .....	22
2.4 Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή .....	22
2.5 Πεντραξίνη 3.....	23
Ειδικό Μέρος .....	25
Κεφάλαιο 3 Σκοπός και Δευτερεύοντες Στόχοι.....	25

Κεφάλαιο 4 Μεθοδολογία.....	26
Κριτήρια εισόδου / Κριτήρια Αποκλεισμού μελετών.....	26
Κεφάλαιο 5 Αποτελέσματα.....	31
5.1 Ενδοκάνη .....	31
5.2 Πεντραξίνη 3.....	38
5.3 Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή.....	46
5.4 Μικρολευκωματινουρία.....	64
5.5 Άλλοι Δείκτες .....	72
Κεφάλαιο 6 Συζήτηση – Συμπεράσματα .....	77
Βιβλιογραφία .....	82



## Εισαγωγή

Η υπέρταση είναι μία από τις πιο συχνές ασθένειες σε παγκόσμιο επίπεδο, και αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας (Alp *et al*, 2019; Grassi *et al*, 2016; Yesiltepe *et al*, 2017). Παρόλο που υπάρχουν ποικίλοι αιτιολογικοί παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μία από τις πιο βασικές παθολογικές διαδικασίες της υπέρτασης. Στην κλινική πρακτική, ωστόσο, δεν υπάρχουν άμεσες μέθοδοι για τη μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, και ως εκ τούτου, αξιοποιούνται διάφορες έμμεσες προσεγγίσεις προκειμένου να εντοπιστεί ο βαθμός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Alp *et al*, 2019).

Μέχρι σήμερα, έχουν αναπτυχθεί ποικίλες επεμβατικές και μη μέθοδοι, ωστόσο, ιδανικό έλεγχο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας θα αποτελούσε ο έλεγχος μέσω κάποιου εξαιρετικά έγκυρου και αξιόπιστου δείκτη, ώστε να αποφεύγεται η επέμβαση. Για τη μεγαλύτερη ευκολία και τη μικρότερη δυνατή επέμβαση, λοιπόν, έχει επιχειρηθεί εδώ και πολλά χρόνια η εύρεση βιοδεικτών που μετρώνται σε δείγματα αίματος και μπορούν να εκτιμήσουν την ενδοθηλιακή δραστηριότητα. Οι βιοδείκτες αυτοί θα μπορούσαν εύκολα να ενταχθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική και να διευκολύνουν τη διαδικασία ελέγχου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη των δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση. Αρχικά, στο θεωρητικό μέρος, αναφέρονται ορισμένες πληροφορίες για την υπέρταση και για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενώ στο ειδικό μέρος, πραγματοποιείται μία συστηματική ανασκόπηση των πρόσφατων, σχετικών με τους δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ερευνών.

## **Θεωρητικό Μέρος**

### **Κεφάλαιο 1 Υπέρταση**

#### **1.1 Ορισμός**

Ως υπέρταση ορίζεται η παρουσία χρονίως αυξημένης συστολικής ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης πάνω από ένα προκαθορισμένο όριο (Konukoglu & Uzun, 2017). Πιο συγκεκριμένα, σήμερα, ως υπέρταση αναφέρεται η σταθερά αυξημένη αρτηριακή πίεση που είναι υψηλότερη των 130 / 80 mmHg (Williams B, *et al* 2018).

#### **1.2 Επιδημιολογία**

Η υπέρταση είναι μία από τις πιο συχνές ασθένειες σε παγκόσμιο επίπεδο, και αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου για νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών αιτίων (Alp *et al*, 2019; Grassi *et al*, 2016). Πρόκειται για ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας, λόγω του υψηλού επιπολασμού της στον γενικό πληθυσμό, ο οποίος στις διάφορες χώρες κυμαίνεται μεταξύ 30% και 45% (O'Shea *et al*, 2017; Yesiltepe *et al*, 2017).

Παρά την σημαντική πρόοδο στη συντηρητική και την επεμβατική θεραπεία, η υπέρταση παραμένει η πιο συχνή συνθήκη στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Σήμερα, η υπέρταση διαγιγνώσκεται στο 20% έως 50% των ενήλικων ατόμων, και το 10% έως 30% των ατόμων αυτών υποφέρουν από ανθεκτική υπέρταση. Η μη διαγνωσμένη υπέρταση ή ο ανεπαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε διάφορες απειλητικές για τη ζωή συνθήκες, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ακόμα και ο θάνατος (Musialowska *et al*, 2018).

Ο πιο συνηθισμένος τύπος υπέρτασης είναι η ιδιοπαθής υπέρταση, ωστόσο, η δευτεροπαθής υπέρταση πολλές φορές υποδιερευνάται και υποδιαγιγνώσκεται, κι έτσι, δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό επηρεάζει τον πληθυσμό (O'Shea *et al*, 2017).

Συνολικά, η υπέρταση μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένας «σιωπηλός δολοφόνος», διότι συχνά δεν παρουσιάζει κάποια εμφανή συμπτωματολογία, αλλά ευθύνεται για ένα μεγάλο αριθμό θανάτων και αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο (O'Shea *et al*, 2017). Πρόκειται για τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, ο κίνδυνος της οποίας αυξάνεται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα, η υψηλή αρτηριακή πίεση προκαλεί την καταστροφή των οργάνων με την πάροδο των χρόνων και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου ή νεφρικής νόσου, και θανάτου (Yesiltepe *et al*, 2017). Επιπλέον, οι ασθενείς με υπέρταση τείνουν να αναπτύσσουν διαβήτη και πολλοί ασθενείς με διαβήτη είναι υπερτασικοί, ενώ η παρουσία διαβήτη διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με υπέρταση (Huang *et al*, 2016).

### **1.3 Παθογένεση**

Η παθογένεση της υπέρτασης είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, αφού περιλαμβάνει την αυξημένη συστηματική αγγειακή αντίσταση, την αρτηριακή σκλήρυνση, την κατακράτηση υγρών, την αυξημένη καρδιακή παροχή, ή συνδυασμό όλων των παραπάνω παραγόντων (Yesiltepe *et al*, 2017). Συγκεκριμένα, η παθοφυσιολογία της υπέρτασης σχετίζεται με ποικίλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών παραγόντων, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της μειωμένης ροής αίματος στα τριχοειδή, της μείωσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών και του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (Konukoglu & Uzun, 2017). Επίσης, στον καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω υπέρτασης, παίζουν ρόλο διάφοροι βασικοί μηχανισμοί, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες της φλεγμονής (Grassi *et al*, 2016).

Η φλεγμονή και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχουν προταθεί στα πειραματικά μοντέλα ως σημαντικοί παράγοντες παθογένεσης της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Η μειωμένη αγγειοδιαστολή και η ανεπάρκεια λεμφοκυττάρων ως αποτέλεσμα της περιαγγειακής λεμφοκυτταρικής διήθησης θα μπορούσαν να συμβάλουν στην παθογένεση της υπέρτασης. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί απώλεια της φυσιολογικής ενδοθηλιακής λειτουργίας παρουσία σοβαρών καρδιαγγειακών

παραγόντων κινδύνου, όπως η γήρανση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία και η υπέρταση (Musialowska *et al*, 2018).

## **1.4 Είδη Υπέρτασης**

### **1.4.1 Ιδιοπαθής Υπέρταση**

Η ιδιοπαθής, ή πρωτογενής υπέρταση, αποτελεί τον πιο συχνό τύπο υπέρτασης, αφού ευθύνεται για το 90% έως 95% περίπου του συνόλου των περιπτώσεων της υπέρτασης. Πρόκειται για την υπέρταση όπου δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός σαφούς αιτιολογίας, και η ανάπτυξή της φαίνεται ότι οφείλεται σε μία αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η ιδιοπαθής υπέρταση είναι μία ετερογενής διαταραχή, με διαφορετικούς ασθενείς να έχουν διαφορετικούς παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένη αρτηριακή πίεση. Η παχυσαρκία, η αυξημένη πρόσληψη άλατος ή / και η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ, η χαμηλή πρόσληψη καλίου ή / και η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, το στρες, η καθιστική ζωή, η γήρανση και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι παράγοντες που συμβάλλουν όλοι στην ανάπτυξη υπέρτασης (O'Shea *et al*, 2017).

### **1.4.2 Δευτερογενής Υπέρταση**

Η δευτερογενής υπέρταση αναφέρεται στην αρτηριακή υπέρταση λόγω μίας αναγνωρίσιμης αιτίας και επηρεάζει το 5% έως 10% του γενικού υπερτασικού πληθυσμού. Οι αναγνωρίσιμες αιτίες περιλαμβάνουν τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, τον υποθυρεοειδισμό, την αποφρακτική άπνοια ύπνου, τη νεφρική παρεγχυματική νόσο, τη νεφραγγειακή νόσο, το σύνδρομο Cushing, τον υπερπαραθυρεοειδισμό, την κύηση, το φαιοχρωμοκύτωμα, και την ακρομεγαλία. Ο επιπολασμός της δευτερογενούς υπέρτασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία και τα κλινικά χαρακτηριστικά του ελεγχμένου πληθυσμού (O'Shea *et al*, 2017).

### 1.4.3 Ανθεκτική Υπέρταση

Η ανθεκτική υπέρταση (“sustained hypertension”) ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση άνω των 140 mm Hg σε ιατρικό περιβάλλον και ημερήσια περιπατητική συστολική αρτηριακή πίεση ανώτερη των 135 mm Hg ή / και διαστολική αρτηριακή πίεση άνω των 90 mm Hg σε ιατρικό περιβάλλον και ημερήσια περιπατητική διαστολική αρτηριακή πίεση ανώτερη των 85 mm Hg (Weber *et al*, 2014). Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε ιατρικό περιβάλλον αλλά και εκτός ιατρικού περιβάλλοντος, δηλαδή στο σπίτι. Επιπλέον, η ανθεκτική υψηλή αρτηριακή πίεση είναι ένας δείκτης της ηλικίας, του άγχους, της διατροφής, της καθιστικής ζωής, ή όλων των παραπάνω παραγόντων. Επίσης, η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται στενά με την βλάβη οργάνων και με αποτυχία λειτουργίας πολλών οργάνων του ανθρώπινου σώματος, όπως είναι ο εγκέφαλος, οι νεφροί και η καρδιά (Konukoglu & Uzun, 2017).

### 1.4.4 Υπέρταση της κήσης

Η υπέρταση της κήσης ορίζεται ως η κατάσταση όπου η συστολική αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη από 140 mmHg και η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 90 mmHg. Πρόκειται για μία παροδική υπέρταση κατά τη διάρκεια της κήσης, σε μία προηγουμένως νορμοτασική γυναίκα που ταυτοποιήθηκε στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης της με υψηλή αρτηριακή πίεση σε δύο μετρήσεις αρτηριακής πίεσης που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 4 ώρες (Malhotra *et al*, 2018).

Η προεκλαμψία αποτελεί επίσης μία πολύ συχνή επιπλοκή της κήσης, η οποία ορίζεται ως η παρουσία υπέρτασης με επιπρόσθετη παρουσία επίπεδων πρωτεΐνης στα ούρα μεγαλύτερων των 0,3 γραμμαρίων ή με αναλογία πρωτεΐνης / κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση με 0,3 (Malhotra *et al*, 2018). Η υπέρταση της κήσης και η προεκλαμψία περιπλέκουν το 3% έως 14% περίπου των κήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο, και αποτελούν ένα από τα πιο βασικά αίτια μητρικής και περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως (Claros, 2017; Alves *et al*, 2015).

Υπάρχουν δύο τύποι προεκλαμψίας: η πρόωμη προεκλαμψία με ανεπιθύμητες ενέργειες για τη μητέρα και το έμβρυο και η καθυστερημένη προεκλαμψία με χαμηλή εμπλοκή του εμβρύου και πιο ευνοϊκή πρόγνωση για τη μητέρα και το έμβρυο (Claros, 2017). Η ακριβής παθογένεση της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας δεν είναι γνωστή έως σήμερα, και γενικά θεωρείται ότι πολλοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στις εν λόγω καταστάσεις. Ένας παράγοντας που έχει συσχετιστεί ισχυρά με τη συγκεκριμένη διαταραχή είναι η ευρεία μητρική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία εκδηλώνεται από τον αγγειακό τόνο, την υψηλή αγγειακή αντίσταση και την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται των κλινικών χαρακτηριστικών της υπέρτασης κύησης και τη προεκλαμψίας, ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν και σε ποιο βαθμό μπορεί να προβλεφθούν οι παθολογικές αυτές καταστάσεις μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Malhotra *et al*, 2018). Η υπέρταση στην κύηση μπορεί να είναι η έναρξη διάφορων αγγειακών και μεταβολικών μεταβολών στο μέλλον, επομένως, η πρόληψή της είναι εξαιρετικά σημαντική (Claros, 2017).

#### **1.4.5 Υπέρταση της «λευκής μπλούζας»**

Η υπέρταση της «λευκής μπλούζας» (“White coat hypertension”) ορίζεται ως η παρουσία αυξημένης αρτηριακής πίεσης στις κλινικές συνθήκες με τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση στο σπίτι να μετράται κατά τη διάρκεια της ημέρας με σύστημα παρακολούθησης της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης (“Ambulatory Blood Pressure Monitoring System”, ABPM system) (Jurko *et al*, 2018). Ο επιπολασμός της υπέρτασης της λευκής μπλούζας στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι πολύ υψηλή και κυμαίνεται μεταξύ 23% και 47%, ενώ η επίπτωση του συγκεκριμένου τύπου υπέρτασης αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό και με τη γήρανση του πληθυσμού (Franklin *et al*, 2016; Jurko *et al*, 2018). Η υπέρταση λευκής μπλούζας έχει χαρακτηριστεί ως ένας παράγοντας κινδύνου για τη μεταγενέστερη σχετιζόμενη με την αθηροσκλήρωση νοσηρότητα, η οποία φαίνεται να είναι παρόμοια με την απαραίτητη ή ιδιοπαθή υπέρταση (“essential hypertension”) (Jurko *et al*, 2018).

### 1.4.6 Συγκαλυμμένη Υπέρταση

Η υπέρταση τυπικά διαγιγνώσκεται σε ένα κλινικό περιβάλλον ύστερα από μία ή περισσότερες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης που φτάνουν σε μία καθορισμένη τιμή – όριο. Ωστόσο, περίπου 1 στα 4 άτομα με κλινική αρτηριακή πίεση κάτω του υπερτασικού εύρους που δεν λαμβάνουν θεραπεία θα έχουν υπερτασικό εύρος αρτηριακής πίεσης εκτός του κλινικού περιβάλλοντος, ένας φαινότυπος που χαρακτηρίζεται ως «συγκαλυμμένη υπέρταση» (Anstey *et al*, 2019). Η συγκαλυμμένη υπέρταση ορίζεται ως «η κλινική αρτηριακή πίεση μικρότερη των 140 / 90 mmHg και ημερήσια περιπατητική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση των 135 /85 mmHg» (Yano & Oparil, 2017).

Η συγκαλυμμένη υπέρταση είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για υποκλινική καρδιαγγειακή ασθένεια, και σε σύγκριση με τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση, σχετίζεται με διπλάσιο και μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου (Anstey *et al*, 2019). Η διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης με έναν ακριβή και άνετο τρόπο είναι δύσκολη (Yano & Oparil, 2017). Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες, είναι πολύ σημαντικό ο έλεγχος της υπέρτασης εκτός των κλινικών συνθηκών, προκειμένου να αποφεύγεται η έλλειψη θεραπείας των ατόμων με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, ένα σημαντικό εμπόδιο για τον έλεγχο ρουτίνας της συγκαλυμμένης υπέρτασης είναι ότι δεν είναι σαφές ποιος θα πρέπει να ελέγχεται, ενώ ο έλεγχος όλων των ατόμων εκτός κλινικών συνθηκών είναι μία ιδιαίτερα δύσκολη και πολύπλοκη διαδικασία (Anstey *et al*, 2019).

### 1.4.7 Κακοήθης Υπέρταση

Η κακοήθης υπέρταση (“Malignant Hypertension”, MHT) είναι η πιο σοβαρή μορφή της υπέρτασης. Τα δύο βασικά χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου τύπου υπέρτασης είναι η εξαιρετικά υψηλή αρτηριακή πίεση με τη διαστολική αρτηριακή πίεση να βρίσκεται άνω των 130 mmHg τη στιγμή της διάγνωσης και η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια βαθμού III ή IV, βάσει της ταξινόμησης των Keith *et al* (1974). Ωστόσο, πρόσφατα, ο ορισμός της κακοήθους υπέρτασης έχει αναθεωρηθεί

προκειμένου να δοθεί έμφαση στη βλάβη πολλαπλών οργάνων, καθώς η συνολική πρόγνωση των ασθενών με κακοήθη υπέρταση κυρίως εξαρτάται από τη λειτουργία του εγκεφάλου, των νεφρών και της καρδιάς (Domek *et al*, 2020). Η συχνότητα εμφάνισης της κακοήθους υπέρτασης είναι σχετικά σπάνια, με την επίπτωσή της να κυμαίνεται μεταξύ ενός έως δύο περιστατικών ανά εκατομμύριο ανά έτος σε παγκόσμιο επίπεδο (Naranjo & Paul, 2020).

Υπάρχουν ποικίλα αίτια κακοήθους υπέρτασης, τα οποία περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη μη συμμόρφωση στη θεραπεία, την ενδοκρινική δυσλειτουργία, όπως η νόσος Cushing, τις νεφροαγγειακές νόσους, όπως η νεφρική αρτηριακή στένωση, τη νεφρική παρεγχυματική νόσο, την απόσυρση της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής, τις διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος και τις αμφεταμίνες (Naranjo & Paul, 2020). Η κακοήθης υπέρταση μπορεί να θέσει μία διαγνωστική πρόκληση, ενώ, παράλληλα, η έγκαιρη διάγνωση είναι απαραίτητη για την σωστή θεραπεία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με κακοήθη υπέρταση έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς χωρίς κακοήθη υπέρταση, και η διαφορά αυτή οφείλεται κυρίως στη νεφρική ανεπάρκεια που οδηγεί στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Επιπλέον, το βασικό διαγνωστικό πρόβλημα προκαλείται από την έλλειψη εμφανών συμπτωμάτων στους ασθενείς (Domek *et al*, 2020).

## 1.5 Διάγνωση

Η ακριβής μέτρηση της αρτηριακής πίεσης είναι κρίσιμης σημασίας τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη διαχείριση της υπέρτασης (Daskalopoulou *et al*, 2015). Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης ξεκινά στους περισσότερους ασθενείς από τη συμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου είναι μία σημαντική παράμετρος, ωστόσο, ιδίως στην περίπτωση της μη συγκεκριμένης υπέρτασης λευκής μπλούζας (Welmelt & Schunkert, 2017).

Τόσο οι έλεγχοι ρουτίνας όσο και οι ειδικοί βιοχημικοί έλεγχοι είναι εξαιρετικά σημαντικοί για την αξιολόγηση των ασθενών και την επικείμενη αντιμετώπιση της κατάστασής τους. Η κλινική αξιολόγηση του ασθενούς



περιλαμβάνει τη λήψη ενός πλήρους κλινικού ιστορικού για τη διατροφή (πρόσληψη άλατος κ.α.), την καταγραφή συγκεκριμένων στοιχείων, όπως το εάν ο ασθενής καπνίζει ή λαμβάνει συγκεκριμένα φάρμακα, ενώ ακολουθεί η ιατρική εξέταση του ασθενούς (O'Shea *et al*, 2017).

Ο βιοχημικός έλεγχος εξυπηρετεί στον προσδιορισμό των υπερτασικών ατόμων που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο βάσει των ενδείξεων της δυσλιπιδαιμίας, της νεφρικής βλάβης, της δυσγλυκαιμίας, της βλάβης του οργάνου στόχου, καθώς και στον αποκλεισμό διάφορων αιτιών της υπέρτασης. Ο βασικός στόχος του βιοχημικού ελέγχου είναι ο προσδιορισμός των ασθενών με συγκεκριμένη και θεραπεύσιμη αιτιολογία της υπέρτασης, κι έτσι, βάσει των αποτελεσμάτων αυτών, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε ομάδες, και διαφοροποιείται ο τύπος και η ένταση της επικείμενης αντιμετώπισης και θεραπείας (O'Shea *et al*, 2017).

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η σωστή προετοιμασία του ασθενούς, το κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και η χρήση ακριβών και έγκυρων συσκευών μέτρησης της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητα για τη σωστή και ακριβή διάγνωση της υπέρτασης, αλλά σε πρακτικό επίπεδο, αυτά πολλές φορές υποτιμώνται, με αποτέλεσμα, τη σημαντική πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης της υπέρτασης σε μεγάλο τμήμα του πληθυσμού. Για το λόγο αυτό, εισήχθησαν οι αυτόματες και οι ημιαυτόματες, μη επεμβατικές συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε κλινικό επίπεδο όσο και στο επίπεδο της κοινότητας (Campbell *et al*, 2014).

## **1.6 Θεραπεία**

Για να επιτευχθεί ο κατάλληλος στόχος στην αρτηριακή πίεση, είναι διαθέσιμα σήμερα πολλά αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα. Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, ο στόχος για την αρτηριακή πίεση για τους περισσότερους ασθενείς είναι να βρίσκεται εκείνη σε μικρότερα επίπεδα από 140 / 90 mm Hg (Welmelt & Schunkert, 2017). Σήμερα, υπάρχουν περίπου 69 εγκεκριμένα φάρμακα που ανήκουν σε 15 διαφορετικές τάξεις, και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τους παράγοντες αντι-αλδοστερόνης, τους ανταγωνιστές υποδοχέων ορυκτοκορτικοειδώντων αναστολέων

συνθάσης αλδοστερόνης, τους κεντρικά ενεργούς αναστολείς αμινοπεπτιδάσης, και τους αναστολείς βασοπεπτιδάσης (Opail *et al*, 2015).

Ωστόσο, τα αντιϋπερτασικά φάρμακα που αξιοποιούνται στοχεύουν τυχαία και χωρίς σαφή αναφορά στα πιθανά αίτια της αυξημένης αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς. Έτσι, παρά την παρουσία και τη χορήγηση αντιϋπερτασικών φαρμάκων, τα επίπεδα ελέγχου της υπέρτασης είναι γενικά χαμηλά και παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην αντίληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της υπέρτασης, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης είναι ανεπαρκής σε λιγότερο από τους μισούς υπερτασικούς ασθενείς (μικρότερος από 140/90 mm Hg) (Welmelt & Schunkert, 2017; Yesiltepe *et al*, 2017).

Συγκεκριμένα, μόνο το 34% των υπερτασικών ασθενών φτάνουν τα επιθυμητά επίπεδα των 140 / 90 mm Hg στις ΗΠΑ, ενώ στις χώρες της ανατολικής Ευρώπης, το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνει επαρκές έλεγχο της αρτηριακής πίεσης ανέρχεται στο 27%. Η κατάσταση αυτή δεν σχετίζεται μόνο με την αποτυχία ανίχνευσης και θεραπείας της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, αλλά σχετίζεται επίσης με μία αποτυχία αντιστοίχισης των παθολογικών μηχανισμών αύξησης της αρτηριακής πίεσης με τη δράση των αντιϋπερτασικών φαρμάκων (Yesiltepe *et al*, 2017).

## **Κεφάλαιο 2**

### **2.1 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία**

Το αγγειακό ενδοθήλιο κατέχει έναν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση καρδιαγγειακών ασθενειών και παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης, μέσω της παραγωγής και απελευθέρωσης διάφορων αγγειοδραστικών ουσιών, όπως το μονοξειδίο του αζώτου, οι προσταγλανδίνες, και η ενδοθηλίνη, οι οποίες εγγυώνται ένα φυσιολογικό επίπεδο ιξώδους του αίματος και την αναστολή της αγγειακής φλεγμονώδους απόκρισης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του λείου μυός (Buda *et al*, 2017; Celik *et al*, 2015).

Ανάμεσα στο αίμα και στο αγγειακό τοίχωμα, το ενδοθήλιο σχηματίζει ένα μηχανικό και ένα βιολογικό «φράγμα». Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα αιμοπετάλια, στα λευκοκύτταρα και στο αγγειακό τοίχωμα, η φλεγμονή, η βλάβη του αγγειακού τόνου, ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του αγγειακού λείου μυός και η οξείδωση των λιπιδίων μπορούν να ενεργοποιήσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δρουν μέσω της έκκρισης χαλαρωτικών ή / και περιοριστικών μορίων (Konukoglu & Uzun, 2017).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτίθενται σε διατμητική τάση (“shear stress”), με αποτέλεσμα τη ροή του αίματος, και μπορούν να μετατρέψουν τα μηχανικά ερεθίσματα σε βιοχημικά ή ενδοκυτταρικά σήματα, όπως είναι η έκφραση των γονιδίων, η απόπτωση, ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση. Ως εκ τούτου, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με ποικίλες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της μετάστασης του καρκίνου, της αθηροσκλήρωσης και των φλεγμονωδών νόσων (Rajendran *et al*, 2013).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μειώσεις στο υπόστρωμα αζώτου και από αυξήσεις σε ουσίες που προκαλούν αγγειοσυστολή. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε μειωμένο αγγειακό τόνο, σε παρουσία προθρομβωτικών και προφλεγμονωδών καταστάσεων και σε αυξημένο πολλαπλασιασμό του αρτηριακού τοιχώματος, οδηγώντας σε αναδιαμόρφωση του αγγειακού «κρεβατιού» (“vascular bed”). Όλες αυτές οι αλλαγές συμβάλλουν όχι μόνο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά επίσης στη συμμετοχή σε μεταγενέστερα γεγονότα, όταν προκαλείται αγγειακή απόφραξη, μειώνοντας τη ροή του αίματος και συμβάλλοντας στη θρόμβωση και στον αγγειοσπασμό (Buda *et al*, 2017).

Παρουσία, λοιπόν, διάφορων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και οξειδωτικού στρες, που προκαλούνται από διάφορες ασθένειες, η φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία επηρεάζεται αρνητικά (Celik *et al*, 2015). Ο όρος «ενδοθηλιακή δυσλειτουργία» χρησιμοποιείται για την περιγραφή του αλλοιωμένου μεταβολισμού του διαθέσιμου νιτρικού οξειδίου (“Nitric Oxide”, NO) ή της ανισορροπίας των διάφορων, προερχόμενων από το ενδοθήλιο, χαλαρωτικών και περιοριστικών παραγόντων (Konukoglu & Uzun, 2017).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένα φαινόμενο που συνδέει ποικίλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, όπως είναι η υπέρταση,

η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης (Marques *et al*, 2018). Η υπέρταση, όπως και άλλες ασθένειες, καταστρέφει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω αιμοδυναμικών αλλαγών, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε ανοδική έκφραση των μορίων προσκόλλησης, όπως και η P – σελεκτίνη (P selectin) και το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (“InterCellular Adhesion Molecule - 1”, ICAM - 1), και σε αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων στον ορό, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (“Tumor Necrosis Factor - α”, TNF - α) και η ιντερλευκίνη 6 (“interleukin 6”) (Huang *et al*, 2016). Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, πρόσφυση / διήθηση των λευκοκυττάρων και παραγωγή διάφορων κυτοκινών, όπως η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (“High Sensitive C – reactive protein”, hsCRP), η E σελεκτίνη, η P σελεκτίνη, το αγγειακό μόριο προσκόλλησης (“Vascular Adhesion Molecule - 1”, VCAM-1) και το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM-1) (Celik *et al*, 2015). Όλες οι παραπάνω επιδράσεις ξεκινούν την αθηροσκληρωτική διαδικασία, ενώ η αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης προάγει περαιτέρω τη μετανάστευση μονοκυττάρων / μακροφάγων κατά μήκος του αγγειακού τοιχώματος, οδηγώντας σε αθηροσκλήρωση και φλεγμονή, ενώ εν τέλει, η αθηρογόνος διαδικασία αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών γεγονότων (Huang *et al*, 2016).

## 2.2 Δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και Υπέρταση

Παρόλο που υπάρχουν ποικίλοι αιτιολογικοί παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μία από τις πιο βασικές παθολογικές διαδικασίες της υπέρτασης. Στην κλινική πρακτική, ωστόσο, δεν υπάρχουν άμεσες μέθοδοι για τη μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, και ως εκ τούτου, αξιοποιούνται διάφορες έμμεσες προσεγγίσεις προκειμένου να εντοπιστεί ο βαθμός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Alp *et al*, 2019).

Η ενδοθηλιακή λειτουργία συνήθως εκτιμάται μέσω της μέτρησης των αγγειοκινητικών αποκρίσεων ή των φλεγμονωδών βιοδεικτών που προέρχονται από το ενδοθήλιο. Οι ενδοθηλιακές αγγειοκινητικές λειτουργίες που μετρώνται στην

καρδιά και στην περιφερική κυκλοφορία είναι προγνωστικός παράγοντας της έκβασης, και οι ιατρικές παρεμβάσεις που μπορούν να αναστρέψουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από την άμεση ικανότητα των παρεμβάσεων αυτών να μειώσουν την αρτηριακή πίεση (Buda *et al*, 2017).

Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί τόσο με επεμβατικές όσο και με μη επεμβατικές μεθόδους απεικόνισης, καθώς και μέσω της μέτρησης φλεγμονωδών βιοδεικτών. Οι αλλαγές στην ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να συμβούν ως απόκριση σε διάφορα φαρμακολογικά ερεθίσματα, και για το λόγο αυτό, διάφορες μη επεμβατικές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας εστιάζουν στις στεφανιαίες αρτηρίες. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν τη μαγνητική τομογραφία (“Magnetic Resonance Imaging”, MRI) και την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (“Positron Emission Tomography”, PET), τα αποτελέσματα των οποίων μεταβάλλονται σε απόκριση σε αγγειοδραστικούς παράγοντες. Ωστόσο, τόσο η MRI όσο και η PET δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας λόγω του υψηλούς κόστους τους και της χαμηλής προσβασιμότητάς τους (Buda *et al*, 2017).

Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί και αξιοποιούνται άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι για την εκτίμηση των περιφερικών αρτηριών κατά τον έλεγχο για υποκλινική αθηροσκλήρωση. Οι μέθοδοι αυτοί περιλαμβάνουν τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή (“Flow – mediated Dilatation”, FMD), την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (“Pulse – Wave Velocity”, PWV), τον δείκτη αστραγάλου - βραχίονα (“Ankle – Brachial Index”, ABI), και τη μέτρηση της πάχυνσης του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα (“Carotid artery Intima – Media Thickness”, IMT) (Brandes, 2014; Buda *et al*, 2017; Widmer & Lerman, 2014).

Παρά την ύπαρξη όλων των παραπάνω μεθόδων, για τη μεγαλύτερη ευκολία και τη μικρότερη δυνατή επέμβαση, έχει επιχειρηθεί η εύρεση βιοδεικτών που μετρώνται σε δείγματα αίματος και μπορούν να εκτιμήσουν την ενδοθηλιακή δραστηριότητα. Οι βιοδείκτες αυτοί θα μπορούσαν εύκολα να ενταχθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική και να διευκολύνουν τη διαδικασία ελέγχου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Μεταξύ των διαλυτών δεικτών της ενδοθηλιακής λειτουργίας ανήκουν ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1

(“Plasminogen Activator Inhibitor - 1”, PAI - 1), ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (“Tissue – Plasminogen Activator”, t - PA) και ο παράγοντας von Willebrand (vWF), ενώ άλλοι πιθανοί βιοδείκτες περιλαμβάνουν κυτοκίνες, μόρια πρόσφυσης και δείκτες οξειδωτικού στρες (Buda *et al*, 2017). Πολλές μελέτες έως σήμερα έχουν δείξει ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα των ICAM - 1, ιντερλευκίνης 6, P – σελεκτίνης και TNF - α είναι αυξημένα σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η υπέρταση, και για το λόγο αυτό, οι συγκεκριμένες ουσίες έχουν αποτελέσει δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε ασθενείς με υπέρταση (Huang *et al*, 2016).

### **2.3 Ενδοκάνη**

Η ενδοκάνη, η οποία παλαιότερα ονομαζόταν και ειδικό μόριο 1 ενδοθηλιακών κυττάρων (“Endothelial cell specific molecule - 1”, ESM -1), ανήκει στη δομή της πρωτεογλυκάνης της θεικής δερματάνης και απελευθερώνεται ενεργά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Celik *et al*, 2015; Cimen *et al*, 2016). Η ενδοκάνη αντιπροσωπεύει έναν βασικό ρυθμιστή σοβαρών κυτταρικών διαδικασιών, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των κυττάρων και μεταβάλλεται σε πολλές εξαρτώμενες από το ενδοθήλιο παθολογικές καταστάσεις, όπως η φλεγμονή και ο καρκίνος, και για το λόγο αυτό, θεωρείται ως ένας σχετικά νέος δείκτης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Celik *et al*, 2015). Ωστόσο, πριν το 2010, μόνο μία μελέτη είχε εκτιμήσει τα επίπεδα ενδοκάνης στο πλάσμα ασθενών με υπέρταση, και έδειξε ότι υπήρχε σημαντική αύξηση, σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Koh *et al*, 2003).

### **2.4 Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή**

Μεταξύ των μεθόδων που αξιολογούν την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω της μέτρησης της απόκρισης στη διατμητική τάση (“shear stress”), ανήκει και η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή. Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή είναι η πιο πρακτική και αποτελεσματική μέθοδος και εξαρτάται από τη μέτρηση της αναλογίας της διαστολής στη βραχιόνια αρτηρία. Η διαστολή της βραχιόνιας

αρτηρίας επάγεται από τα αυξημένα επίπεδα αζώτου ως απόκριση στην αυξημένη τάση διάτμησης στο αγγειακό τοίχωμα (Alp *et al*, 2019).

Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη, μη επεμβατική μέθοδος υπερήχων για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η εξασθένηση της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής αναγνωρίζεται ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο (Marques *et al*, 2018).

Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή μπορεί να παρέχει χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες διότι η άμεση εκτίμηση της λειτουργίας του αρτηριακού τοιχώματος, σε αντίθεση με τη μέτρηση των παραγόντων κινδύνου που την επηρεάζει, μπορεί να βελτιώσει την προγνωστική ισχύ. Συγκεκριμένα, βάσει παλαιότερων μελετών, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα καρδιακά γεγονότα, και η προγνωστική αυτή ικανότητα του εν λόγω δείκτη μπορεί να υπερβαίνει εκείνη των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου (Green *et al*, 2011).

### **2.5 Πεντραξίνη 3**

Η πεντραξίνη 3 (PTX3) είναι μία μακριά, εκκριτική γλυκοπρωτεΐνη που αποτελεί μέρος της οικογένειας των πεντραξινών, όπως είναι η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (“C – reactive Protein”, CRP) και το αμυλοειδές P (“Serum Amyloid P component”, SAP) (Buda *et al*, 2017). Οι πρωτεΐνες της οικογένειας των πεντραξινών είναι πρωτεΐνες οξείας φάσης που θεωρούνται βασικοί συστατικοί παράγοντες της χυμικής έμφυτης ανοσίας. Η πεντραξίνη 3 είναι κατά 98% ταυτόσημη με το γονίδιο 14 που διεγείρεται από τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (“TNF – Stimulated Gene 14”, TSG14) (Inoue *et al*, 2012).

Η σύνθεση της πεντραξίνης 3 διεγείρεται τοπικά από τις αλληλεπιδράσεις των βακτηριακών προϊόντων, του παράγοντα νέκρωσης όγκων και της ιντερλευκίνης 1b, αλλά όχι της ιντερλευκίνης 6, στα μακροφάγα, στα μυελοειδή κύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αντιθέτως, οι μικρότερες πεντραξίνες SAP και CRP συντίθενται στο ήπαρ ύστερα από διέγερση της ιντερλευκίνης 6 και σε μικρότερη βαθμό, της ιντερλευκίνης 1b (Inoue *et al*, 2012). Η

πεντραξίνη 3 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στις αθηροσκληρωτικές πλάκες και στα καρδιακά μυοκύτταρα, και η ρήξη ή διαρροή των αθηροσκληρωτικών πλακών ή ο τραυματισμός του μυοκαρδίου μπορούν να απελευθερώσουν υψηλά επίπεδα της πεντραξίνης 3 στη ροή του αίματος. Ως εκ τούτου, οι συγκεντρώσεις της πεντραξίνης 3 στο πλάσμα μπορούν να συσχετιστούν με δείκτες της καρδιακής βλάβης, όπως είναι η τροπονίνη T και η πρωτεΐνη H – FABP (“Heart Fatty Acid – Binding Protein”) (Buda *et al*, 2017).

Η συσχέτιση των επιπέδων πεντραξίνης 3 στον ορό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον ζήτημα προς διερεύνηση λόγω της πιθανής χρήσης της πεντραξίνης 3 ως διαγνωστικό και προγνωστικό βιοδείκτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα πεντραξίνης 3 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με υπέρταση, και αναμένεται να διαπιστωθεί πόσο χρήσιμος και ακριβής είναι ο συγκεκριμένος δείκτης για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Alp *et al*, 2019).



## Ειδικό Μέρος

### Κεφάλαιο 3 Σκοπός και Δευτερεύοντες Στόχοι

Ο κύριος σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση. Βάσει του σκοπού αυτού, τίθενται οι ακόλουθοι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης:

- Η εύρεση τυχόν νέων δεικτών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που έχουν αναδεχθεί σε υπερτασικούς ασθενείς.
- Η εξέταση της αξιοπιστίας, της εγκυρότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας χρήσης συγκεκριμένων δεικτών για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς.
- Η σύγκριση δύο ή περισσότερων δεικτών ως προς την αποτελεσματικότητα, την αξιοπιστία και την ασφάλεια χρήσης τους.
- Η διερεύνηση των μεταβολών των επιπέδων διάφορων δεικτών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς, ύστερα από χορήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων ή θεραπειών.

## **Κεφάλαιο 4 Μεθοδολογία**

Οι δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση εξετάστηκαν βάσει των ήδη υπάρχουσών, δημοσιευμένων μελετών, μέσω μίας συστηματικής ανασκόπησης. Προκειμένου να εντοπιστούν οι καταλληλότερες για το θέμα έρευνες, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις έγκυρες βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus και Science Direct, και η αναζήτηση αυτή πραγματοποιήθηκε μέσω της αξιοποίησης συνδυασμού των ακόλουθων λέξεων – κλειδιών:

- Hypertension
- Hypertensive
- Endothelial dysfunction
- Markers
- Biomarkers
- Serum Markers
- Indices
- FMD
- Flow –mediated dilation
- Microalbuminuria
- Endocan
- Pentraxin 3

### **Κριτήρια εισόδου / Κριτήρια Αποκλεισμού μελετών**

Αφού συγκεντρώθηκαν όλα τα άρθρα βάσει της αναζήτησης με τις κατάλληλες λέξεις – κλειδιά, τα άρθρα αυτά αξιολογήθηκαν ως προς διάφορα χαρακτηριστικά και επιλέχθηκαν προς ανάλυση μόνο εκείνα που πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια. Αναλυτικότερα, ως κριτήρια εισόδου των μελετών στην παρούσα ανασκόπηση καθορίστηκαν τα ακόλουθα:

- Η γλώσσα γραφής των μελετών θα πρέπει να είναι είτε η αγγλική είτε η ελληνική.

- Οι μελέτες θα πρέπει να έχουν δημοσιευθεί σε έγκυρα, επιστημονικά περιοδικά.
- Οι έρευνες θα πρέπει να εστιάζουν στον άνθρωπο.
- Οι έρευνες θα πρέπει να έχουν δημοσιευθεί από το 2010 και ύστερα.
- Οι έρευνες θα πρέπει να είναι πρωτογενείς.
- Οι έρευνες θα πρέπει να έχουν θέμα σχετικό με τους δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση.

Βάσει των παραπάνω κριτηρίων εισόδου, προσαρμόστηκαν και τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού. Βάσει των κριτηρίων αυτών, αποκλείονται οι εξής μελέτες:

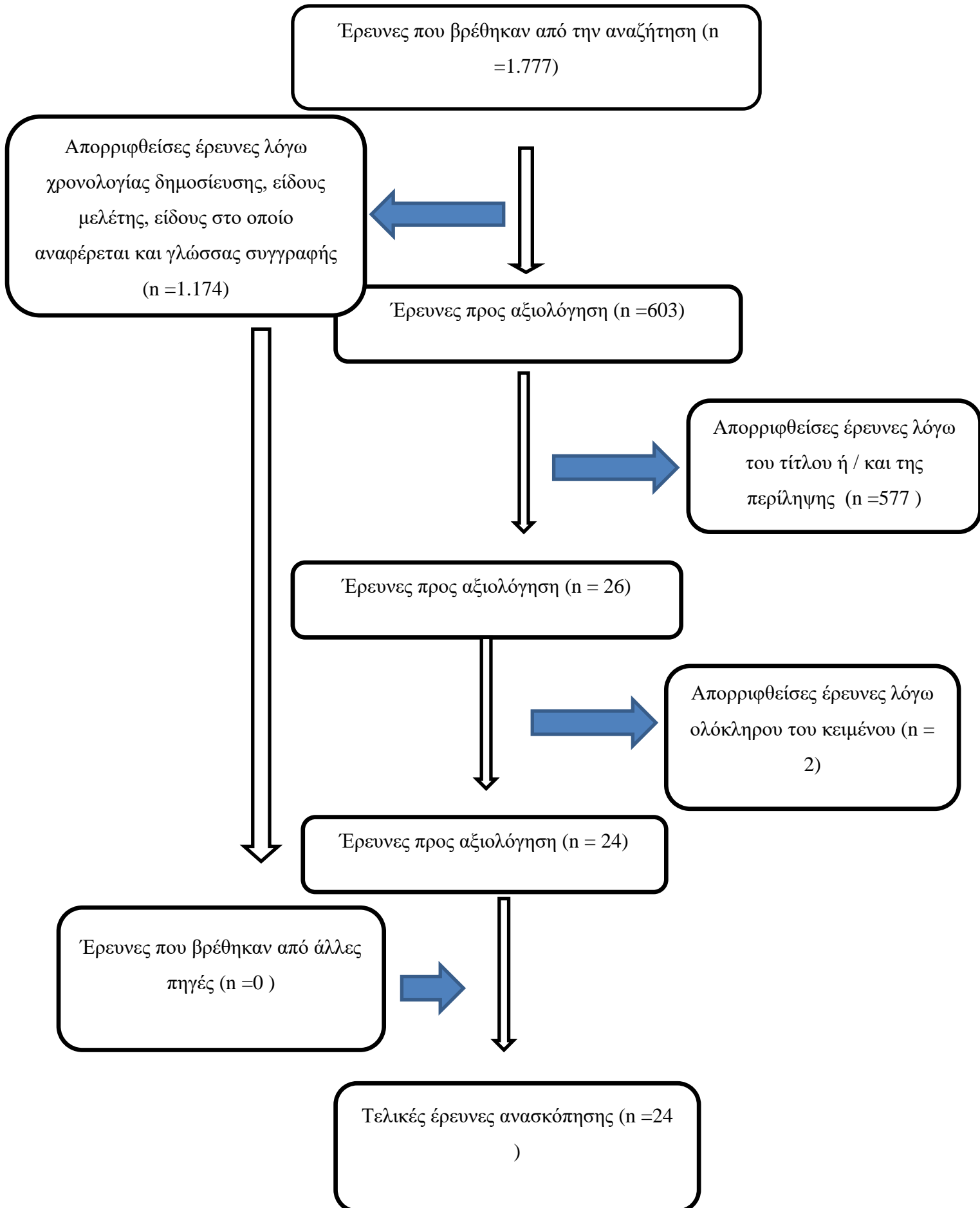
- Οι μελέτες που γράφτηκαν σε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής ή της ελληνικής.
- Οι μελέτες που δεν έχουν δημοσιευθεί σε έγκυρα, επιστημονικά περιοδικά.
- Οι έρευνες που εστιάζουν σε άλλο είδος εκτός του ανθρώπου.
- Οι έρευνες που δημοσιεύθηκαν πριν το 2010.
- Οι δευτερογενείς έρευνες, και κυρίως οι ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις, καθώς και οι αναφορές περιστατικών.
- Οι έρευνες που έχουν θέμα μη σχετικό με τους δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην υπέρταση.

**Πίνακας 1**

	<b>Λέξεις-Κλειδιά</b>	<b>Αριθμός μελετών</b>
<b>Υπέρταση</b>	<b>1. hypertension</b>	540.624
	<b>2. hypertensive</b>	540.624
<b>3. #1 OR #2</b>		540.624
<b>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</b>	<b>4. Endothelial dysfunction</b>	25.977
<b>5. #4</b>		25.977
<b>Δείκτες</b>	<b>6. marker</b>	1.397.265
	<b>7. markers</b>	1.397.265
	<b>8. biomarker</b>	918.810
	<b>9. biomarkers</b>	918.810
	<b>10. serum markers</b>	897.096
	<b>11. Flow – mediated dilation</b>	3.507
	<b>12. FMD</b>	8.097

	<b>13. Microalbuminuria</b>	9.116
	<b>14. Endocan</b>	359
	<b>15. Pentraxin - 3</b>	1.467
<b>16. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</b>		1.454.111
<b>17. #3 AND #5 AND #13</b>		1.777
<b>18. #14 μετά από φίλτρα</b>		603

## Διάγραμμα Ροής



## Κεφάλαιο 5 Αποτελέσματα

### 5.1 Ενδοκάνη

Στη μελέτη των Celik *et al* (2015), διερευνήθηκαν οι συγκριτικές επιδράσεις της αμλοδιπίνης και της βαλσαρτάνης στα επίπεδα ενδοκάνης σε νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς. Το μέγεθος του δείγματος ήταν ίσο με 37 υπερτασικοί ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία, και οι ασθενείς αυτοί διαχωρίστηκαν στην αρχή της μελέτης σε δύο θεραπευτικές ομάδες με τυχαίο τρόπο. Η μία ομάδα λάμβανε καθημερινά 10 mg αμλοδιπίνης ή 160 mg βαλσαρτάνης, και το συνολικό διάστημα θεραπείας ήταν 3 μήνες. Πριν την έναρξη της εβδομάδας και κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πραγματοποιούνταν μετρήσεις της σφυγμομανομετρικής αρτηριακής πίεσης και της ενδοκάνης του ορού. Βάσει των αποτελεσμάτων, ύστερα από μία τρίμηνη περίοδο θεραπείας, οι τιμές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης μειώθηκαν σημαντικά από την αντιυπερτασική θεραπεία, και τα επίπεδα ενδοκάνης μειώθηκαν σημαντικά και στις δύο θεραπείες. Ωστόσο, η αμλοδιπίνη προκάλεσε μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση στα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδοκάνης, σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη, ύστερα από το τέλος της θεραπείας (Celik *et al*, 2015). Και τα δύο φάρμακα μείωσαν τις τιμές της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας, αλλά η στατιστικά σημαντική διαφορά από την αρχική κατάσταση παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα της αμλοδιπίνης. Αντίθετα, καμία συσχέτιση δεν εντοπίστηκε ανάμεσα στα επίπεδα ενδοκάνης του πλάσματος και στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συνεπώς, γίνεται σαφές πως η ενδοκάνη αποτελεί έναν σχετικά νέο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με υπέρταση, και βάσει των επιπέδων του δείκτη αυτού, μπορούν να εντοπιστούν οι επιδράσεις των διάφορων φαρμάκων, όπως είναι η αμλοδιπίνη και η βαλσαρτάνη που εξετάστηκαν στην παραπάνω μελέτη. Βάσει της εν λόγω μελέτης, και η αμλοδιπίνη και η βαλσαρτάνη επιτυγχάνουν τη μείωση των επιπέδων ενδοκάνης σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με υπέρταση (Celik *et al*, 2015).

Οι Wang *et al* (2015) εξέτασαν εάν τα επίπεδα της ενδοκάνης στον ορό σχετίζονται με την παρουσία και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με υπέρταση. Στο πλαίσιο αυτό, εξετάστηκαν 164 ασθενείς με υπέρταση και 55 υγιή άτομα ως προς τα επίπεδα ενδοκάνης και ως προς τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου, μέσω του δείκτη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα της ενδοκάνης του ορού σχετίζονται ανεξάρτητα με την παρουσία και σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με υπέρταση (Wang *et al*, 2015).

Οι Cimen *et al* (2016) διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στο πρότυπο κερκαδικής αρτηριακής πίεσης και στα επίπεδα ενδοκάνης του πλάσματος με την hsCRP σε ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα με υπέρταση. Το δείγμα αποτελούνταν από 35 ασθενείς με υπέρταση dipper, 35 ασθενείς με non - dipper υπέρταση και 35 υγιή άτομα, και στα άτομα αυτά, εκτιμήθηκε η 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα της hsCRP και τα επίπεδα της ενδοκάνης. Παρά τις παρόμοιες μέσες τιμές της ημερήσιας και της 24ωρης αρτηριακής πίεσης μεταξύ ασθενών με dipper και non - dipper υπέρταση, στατιστικά υψηλότερη νυχτερινή αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών με non - dipper υπέρταση. Οι ασθενείς με non - dipper υπέρταση είχαν υψηλότερα επίπεδα ενδοκάνης σε σύγκριση με τους ασθενείς με dipper υπέρταση και τα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, και τα επίπεδα hsCRP ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με non - dipper υπέρταση. Έτσι, η ενδοκάνη και η hsCRP συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το μοτίβο της non - dipper υπέρτασης. Συνολικά, τα υψηλότερα επίπεδα της ενδοκάνης βρέθηκαν στους ασθενείς με non - dipper υπέρταση, και η υπέρταση αυτή συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την ενδοκάνη και με την hsCRP (Cimen *et al*, 2016).

Ο κύριος σκοπός της μελέτης των Musialowska *et al* (2018) ήταν η σύγκριση των συγκεντρώσεων ενδοκάνης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και σε υγιή άτομα. Συγκεκριμένα, συγκεντρώθηκαν 103 ασθενείς με υπέρταση και 21 υγιείς εθελοντές, στους οποίους αναλύθηκε η συσχέτιση μεταξύ της ενδοκάνης, των κατεχολαμινών και του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Βάσει των αποτελεσμάτων, η μέση συγκέντρωση ενδοκάνης στους ασθενείς με υπέρταση ήταν σημαντικά υψηλότερη από την ομάδα ελέγχου, και η συγκέντρωση της ενδοκάνης συσχετίστηκε θετικά με τη νορεπινεφρίνη και τη ρεναλάση. Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα



στην ενδοκάνη και των δείκτη μάζας σώματος και τον αριθμό των λευκοκυττάρων. Συνεπώς, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η συγκέντρωση της ενδοκάνης στο πλάσμα ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ελεγχόμενη, ιδιοπαθή υπέρταση, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, και η υψηλότερη αυτή συγκέντρωση ενδοκάνης στους ασθενείς με υπέρταση μπορεί να αντανακλά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον πληθυσμό αυτό (Musialowska *et al*, 2018).

Μελέτη	Χώρα διεξαγωγής της μελέτης	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Διάρκεια μελέτης	Δείκτης / Δείκτες υπό αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Celik <i>et al</i> , 2015	Τουρκία	Συγκριτική, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη	Η διερεύνηση των συγκριτικών επιδράσεων της αμλοδιπίνης και της βαλσαρτάνης στα επίπεδα ενδοκάνης σε νεοδιαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς.	37 νεοδιαγνωσμένοι υπερτασικοί ασθενείς	3 μήνες	Ενδοκάνη	<p>Ύστερα από μία τρίμηνη περίοδο θεραπείας, τα επίπεδα ενδοκάνης μειώθηκαν σημαντικά και στις δύο θεραπείες αλλά η αμλοδιπίνη προκάλεσε μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση στα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδοκάνης.</p> <p>Καμία συσχέτιση δεν εντοπίστηκε ανάμεσα στα επίπεδα ενδοκάνης του πλάσματος και στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.</p>

Wang <i>et al</i> , 2015	Κίνα	-	Εξέταση του εάν τα επίπεδα της ενδοκάνης στον ορό σχετίζονται με την παρουσία και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με υπέρταση.	164 ασθενείς με υπέρταση και 55 υγιή άτομα	1 έτος	Ενδοκάνη	Τα επίπεδα της ενδοκάνης του ορού σχετίζονται ανεξάρτητα με την παρουσία και σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με υπέρταση.
Cimen <i>et al</i> , 2016	Τουρκία	-	Η διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στο πρότυπο κερκαδικής αρτηριακής πίεσης και στα επίπεδα ενδοκάνης του πλάσματος με την hsCRP σε ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα με υπέρταση.	35 ασθενείς με υπέρταση dipper, 35 ασθενείς με non - dipper υπέρταση και 35 υγιή άτομα	-	Ενδοκάνη, hsCRP	Παρά τις παρόμοιες μέσες τιμές της ημερήσιας και της 24ωρης αρτηριακής πίεσης μεταξύ ασθενών με dipper και non – dipper υπέρταση, στατιστικά υψηλότερη νυχτερινή αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών με non – dipper υπέρταση.  Οι ασθενείς με non – dipper

							<p>υπέρταση είχαν υψηλότερα επίπεδα ενδοκάνης σε σύγκριση με τους ασθενείς με δίπρη υπέρταση και τα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, και τα επίπεδα hsCRP ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με non – δίπρη υπέρταση.</p>
<p>Musialowska <i>et al</i>, 2018</p>	<p>Πολωνία</p>	-	<p>Η σύγκριση των συγκεντρώσεων ενδοκάνης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και σε υγιή άτομα.</p>	<p>103 ασθενείς με υπέρταση και 21 υγιείς εθελοντές</p>	-	<p>Ενδοκάνη</p>	<p>Η μέση συγκέντρωση ενδοκάνης στους ασθενείς με υπέρταση ήταν σημαντικά υψηλότερη από την ομάδα ελέγχου.</p> <p>Η συγκέντρωση της ενδοκάνης συσχετίστηκε θετικά με τη νορεπινεφρίνη και τη ρεναλάση.</p> <p>Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην</p>

							ενδοκάνη τον δείκτη μάζας σώματος και τον αριθμό των λευκοκυττάρων.
--	--	--	--	--	--	--	---

## 5.2 Πεντραξίνη 3

Οι Yasunaga *et al* (2014) συνέκριναν τις σχέσεις ανάμεσα στην ενδοθηλιακή λειτουργία που εκτιμάται μέσω της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής και στην ενδοθηλιακή λειτουργία που μετρήθηκε μέσω των επιπέδων της πεντραξίνης 3 του πλάσματος και της hs – CRP. Σε ένα δείγμα 36 ασθενών με στεφανιαία νόσο, εκ των οποίων το 80,6% είχαν και υπέρταση, μετρήθηκαν τα επίπεδα διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής, πεντραξίνης 3 και hsCRP, και οι τιμές αυτές συγκρίθηκαν τόσο κατά την πρώτη μέτρηση όσο και μεταγενέστερα. Τα αποτελέσματα έδειξαν την ύπαρξη αρνητικών συσχετίσεων μεταξύ των τιμών διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής και των επιπέδων πεντραξίνης 3 και hsCRP κατά την πρώτη μέτρηση, και σημαντικές συσχετίσεις με τη λήψη στατινών ή ανταγωνιστών ασβεστίου (Yasunaga *et al*, 2014). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η λήψη στατινών και ανταγωνιστών ασβεστίου, καθώς και τα επίπεδα της πεντραξίνης 3 είναι ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία. Ο λόγος μεταβολής της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής μεταξύ των δύο μετρήσεων συσχετίστηκε πιο ισχυρά με την πεντραξίνη 3, σε σύγκριση με την hsCRP, και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς με μειωμένη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή είχαν αυξημένα επίπεδα πεντραξίνης 3 σε σύγκριση με την hsCRP. Επιπλέον, η αναλογία των ασθενών με αυξημένα επίπεδα πεντραξίνης 3, αλλά όχι με αυξημένα επίπεδα hsCRP, μειώθηκε σημαντικά μεταξύ εκείνων με αυξημένες τιμές διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής, και όχι τόσο εκείνων με μειωμένες τιμές FMD. Συνεπώς, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να προβλεφθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια από τα επίπεδα της πεντραξίνης 3 του πλάσματος, σε σύγκριση με τα επίπεδα hsCRP του ορού (Yasunaga *et al*, 2014).

Το ίδιο έτος, οι Karakurt *et al* (2014) δημοσίευσαν μία συγχρονική μελέτη όπου εκτιμήθηκαν τα επίπεδα πεντραξίνης 3 στον ορό και τα επίπεδα της hs – CRP σε παιδιά με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, ως δευτερογενής συννοσηρότητα σε καρδιακά προβλήματα, και εξετάστηκε ο ρόλος της φλεγμονής στην πνευμονική υπέρταση. Συνολικά, στην εν λόγω μελέτη συμμετείχαν 31 παιδιά με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, τα οποία εκτιμήθηκαν με καρδιακό καθετηριασμό και λάμβαναν συγκεκριμένα πνευμονικά αγγειοδιασταλτικά, και 39 παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, τα οποία ήταν υγιή. Στα παιδιά του δείγματος,

καταγράφηκαν συγκεκριμένες πληροφορίες, όπως το φύλο, η ηλικία, το βάρος, έγινε σωματική εξέταση, και μετρήθηκαν στο αίμα τα επίπεδα πεντραξίνης 3, hsCRP και NT – ProBNP (“N – terminal pro – Brain Natriuretic Peptide”). Βάσει των αποτελεσμάτων, τα επίπεδα πεντραξίνης 3 ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των παιδιών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών ατόμων, και σημαντικά υψηλότερα ήταν και τα επίπεδα hs – CRP στον ορό στην ομάδα των ασθενών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συνεπώς, η πεντραξίνη 3 και η hs – CRP αυξάνονται σημαντικά στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, και ως εκ τούτου, η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στη σοβαρή πνευμονική υπέρταση και στην προοδευτική πνευμονική αρτηριακή υπέρταση στα παιδιά με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (Karakurt *et al*, 2014).

Βασικός σκοπός της μελέτης των Buda *et al* (2017) ήταν η ανάλυση της επίδρασης της καντεσαρτάνης σε δύο φλεγμονώδεις βιοδείκτες, της πεντραξίνης 3 και της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης, σε σύγκριση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, σε υπερτασικούς ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Το δείγμα αποτελούνταν από 365 ασθενείς, εκ των οποίων οι 127 ήταν υπερτασικοί ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καντεσαρτάνη, οι 134 ήταν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως διουρητικά, β αναστολείς και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, και 103 άτομα χωρίς υπέρταση. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκε με κλασσικές μεθόδους και αυτές συσχετίστηκαν με τους δύο εξεταζόμενους βιοχημικούς δείκτες. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν καντεσαρτάνη είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή πεντραξίνης 3 και hs – CRP, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Συνεπώς, η καντεσαρτάνη μειώνει τα επίπεδα της πεντραξίνης και της hs – CRP του πλάσματος σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, και συνεπώς, η καντεσαρτάνη φαίνεται πως έχει πιο ισχυρή δράση στην αναστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και παρέχει πιο υψηλή αγγειακή προστασία από άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (Buda *et al*, 2017).

Οι Alp *et al* (2019) διεξήγαγαν μία μελέτη προκειμένου να διερευνήσουν τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα πεντραξίνης 3 στον ορό (PTX3) και στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή σε ασθενείς με υπέρταση dipper και σε ασθενείς με non - dipper υπέρταση. Το δείγμα αποτελούνταν από 90 ασθενείς με

υπέρταση, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει του ελέγχου της 24ωρης αρτηριακής πίεσης (“Ambulatory Blood Pressure Monitoring”, ABPM), κι έτσι οι 38 ασθενείς είχαν προφίλ dipper και οι 52 ασθενείς είχαν προφίλ non – dipper. Η μη επεμβατική εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας διεξήχθη με τη μέθοδο της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα της πεντραξίνης 3 στον ορό ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με non – dipper υπέρταση, σε σύγκριση με εκείνους με dipper υπέρταση. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πεντραξίνης 3 στον ορό και της αναλογίας της βασικής διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής προς τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή υπεραιμίας. Συνεπώς, τα επίπεδα πεντραξίνης 3 στον ορό σχετίζονται στενά με τα μέτρα έμμεσης, μη επεμβατικής εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας (διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή) τόσο στους dipper όσο και στους non – dipper υπερτασικούς ασθενείς (Alp *et al*, 2019).





Μελέτη	Χώρα διεξαγωγής της μελέτης	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Διάρκεια μελέτης	Δείκτης / Δείκτες υπό αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Yasunaga <i>et al</i> , 2014	Ιαπωνία	Αναδρομική μελέτη	Η σύγκριση των σχέσεων ανάμεσα στην ενδοθηλιακή λειτουργία που εκτιμάται μέσω της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής και στην ενδοθηλιακή λειτουργία που μετρήθηκε μέσω των επιπέδων της πεντραξίνης 3 και της hs-CRP του πλάσματος.	36 ασθενείς	16 μήνες	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, πεντραξίνη 3, hsCRP	<p>Τα αποτελέσματα έδειξαν την ύπαρξη αρνητικών συσχετίσεων μεταξύ των τιμών διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής και των επιπέδων πεντραξίνης 3 και hsCRP κατά την πρώτη μέτρηση, και σημαντικές συσχετίσεις με τη λήψη στατινών ή ανταγωνιστών ασβεστίου.</p> <p>Τα επίπεδα της πεντραξίνης 3 είναι ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία.</p> <p>Ο λόγος μεταβολής της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής μεταξύ των δύο</p>

							μετρήσεων συσχετίστηκε πιο ισχυρά με την πεντραζίνη 3, σε σύγκριση με την hsCRP, και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς με μειωμένη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή είχαν αυξημένα επίπεδα πεντραζίνης 3 σε σύγκριση με την hsCRP.
Karakurt <i>et al</i> , 2014	Τουρκία	Συγχρονική μελέτη	Η εκτίμηση των επιπέδων πεντραζίνης 3 στον ορό και των επιπέδων της hs – CRP σε παιδιά με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και η εξέταση του ρόλου της φλεγμονής στην πνευμονική	31 παιδιά με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και 39 υγιή παιδιά	-	Πεντραζίνη 3, hsCRP, NT - ProBNP	Τα επίπεδα πεντραζίνης 3 ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των παιδιών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών ατόμων, και σημαντικά υψηλότερα ήταν και τα επίπεδα hs – CRP στον ορό στην ομάδα των ασθενών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

			υπέρταση.				
Buda <i>et al</i> , 2017	Ρουμανία	Συγχρονική, προοπτική, συγκριτική μελέτη	Η ανάλυση της επίδρασης της καντεσαρτάνης σε δύο φλεγμονώδεις βιοδείκτες, της πεντραξίνης 3 και της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης, σε σύγκριση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, σε υπερτασικούς ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.	365 άτομα	15 μήνες	Πεντραξίνη 3, hs – CRP	Οι ασθενείς που έλαβαν καντεσαρτάνη είχαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή πεντραξίνης 3 και hs – CRP, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

<p>Alp <i>et al</i>, 2019</p>	<p>Τουρκία</p>	<p>Συγχρονική μελέτη</p>	<p>Η διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στα επίπεδα πεντραζίνης 3 στον ορό (PTX3) και στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή σε ασθενείς με υπέρταση dipper και σε ασθενείς με non - dipper υπέρταση.</p>	<p>90 ασθενείς με υπέρταση</p>	<p>13 μήνες</p>	<p>Πεντραζίνη 3, Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή (FMD)</p>	<p>Τα επίπεδα της πεντραζίνης 3 στον ορό ήταν υψηλότερα  στους ασθενείς με non – dipper υπέρταση, σε σύγκριση με εκείνους με dipper υπέρταση.  Παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πεντραζίνης 3 στον ορό και της αναλογίας της βασικής διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής προς τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή υπεραϊμίας.</p>
-----------------------------------	----------------	------------------------------	---	------------------------------------	-----------------	--	---

### 5.3 Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή

Οι Veerabhadrapa *et al* (2011) διεξήγαγαν μία μελέτη προκειμένου να κατανοήσουν καλύτερα την παθοφυσιολογία του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με την συγκεκριμένη υπέρταση, και έτσι εκτιμήθηκαν η συχνότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης υπέρτασης, ο ρόλος της ενδοθηλιακής λειτουργίας, οι φλεγμονώδεις δείκτες στο πλάσμα, ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, η υψηλής ευαισθησίας C – αντιδρώσα πρωτεΐνη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF –  $\alpha$ ), και η πιθανή σχέση ανάμεσα στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στους φλεγμονώδεις δείκτες σε υγιή, προϋπερτασικά άτομα. Το δείγμα αποτελούνταν από 50 Αφροαμερικάνους που δεν ακολουθούσαν καθιστική ζωή, δεν ήταν διαβητικοί, δεν είχαν καρδιαγγειακή νόσο και δεν κάπνιζαν, ενώ η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκε με τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας. Ακολούθησαν μετρήσεις ιατρού προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της προϋπέρτασης σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες και κατόπιν σε αυτούς τους ασθενείς τοποθετήθηκαν συσκευές 24ωρης καταγραφής για να εντοπιστεί το πιθανό φαινόμενο συγκάλυψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα άτομα με συγκεκριμένη υπέρταση είχαν υψηλότερα επίπεδα hsCRP και μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα με πραγματική προϋπέρταση. Επίσης, η ενδοθηλιακή λειτουργία συσχετίστηκε αντίστροφα με την hsCRP σε άτομα με συγκεκριμένη υπέρταση. Η συγκεκριμένη υπέρταση εντοπίστηκε στο 58% των Αφροαμερικανών, γεγονός που υποδεικνύει ότι ένα φαινόμενο συγκάλυψης μπορεί να υπάρχει και στα άτομα με προϋπέρταση που παρουσιάζουν μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία (Veerabhadrapa *et al*, 2011).

Σκοπός της μελέτης των Xu *et al* (2012) ήταν η διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στο μέγεθος του αριστερού κόλπου, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και σε διάφορους δείκτες της βλάβης του οργάνου στόχου (“Target Organ Damage”, TOD), και για το λόγο αυτό, μετρήθηκε η διάμετρος του αριστερού κόλπου και η ενδοθηλιακή λειτουργία των ασθενών με υπέρταση με ή χωρίς βλάβη του οργάνου στόχου. Το δείγμα αποτελούνταν από 197 ασθενείς με υπέρταση, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε 4 επιμέρους ομάδες: στην ομάδα χωρίς βλάβη στο όργανο στόχο, στην ομάδα με μία βλάβη, στην ομάδα με δύο βλάβες και στην ομάδα με 3 και

περισσότερες βλάβες. Η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκε με τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας, ενώ, παράλληλα, εκτιμήθηκαν ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (“Left Ventricular Mass Index”, LVMI), η ταχύτητα σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας (“Carotid to femoral pulse wave velocity”, cf-PWV), η πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδας (“Intima – media thickness”), η αναλογία αλβουμίνης – κρεατινίνης στα ούρα (“Urinary Albumin – Creatinine Ratio”, UACR), και τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (Xu *et al*, 2012). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μέγεθος του αριστερού κόλπου ήταν αυξημένο στο 50,8% των ασθενών και συσχετίστηκε με τον αριθμό των βλαβών στο όργανο στόχο. Η διάμετρος του αριστερού κόλπου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με 3 και περισσότερες βλάβες στο όργανο στόχο, και η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με διεύρυνση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου. Η διάμετρος του αριστερού κόλπου παρουσίασε σημαντική σχέση με την κρεατινίνη του ορού, με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας, με την αναλογία αλβουμίνης – κρεατινίνης στα ούρα, με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και με την πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδας. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης της διεύρυνσης του αριστερού κόλπου βρέθηκαν να είναι η διάρκεια της υπέρτασης, ο δείκτης μάζας σώματος, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, και ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας, ενώ η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή συσχετίστηκε ισχυρά με το αρσενικό φύλο, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου και την παλμική πίεση. Συνολικά, συμπεραίνεται ότι η διεύρυνση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας δείκτης για την αξιολόγηση της βλάβης του οργάνου στόχου σε ασθενείς με υπέρταση (Xu *et al*, 2012).

Οι Alves *et al* (2015) επιχείρησαν στη μελέτη τους να καθορίσουν εάν η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας κατά τη διάρκεια του τέλους του πρώτου τριμήνου της κύησης είναι δυνατόν να προβλέψει την εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης. Για το σκοπό αυτό, εκτιμήθηκε η μητρική ενδοθηλιακή λειτουργία, με τη χρήση της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας, σε 487 γυναίκες σε κύηση, και ακολούθως, οι συμμετέχουσες παρακολούθηθηκαν προοπτικά και

κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες ανάλογα με τα αποτελέσματα ως προς τις διαταραχές της υπέρτασης. Συνολικά, από τις 487 γυναίκες, το 1,8% διαγνώστηκε με προεκλαμψία πρώιμης έναρξης, το 4,5% διαγνώστηκε με προεκλαμψία καθυστερημένης έναρξης, το 9,7% ανέπτυξε υπέρταση κύησης και το εναπομένον 84% των γυναικών δεν εμφάνισε κάποια διαταραχή υπέρτασης. Από τα αποτελέσματα των αναλύσεων των περιοχών κάτω από την καμπύλη ROC, προέκυψε ότι η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή δεν ήταν ικανή να προβλέψει τις υπερτασικές διαταραχές. Συνεπώς, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή δεν αποτελεί έναν πιθανό δείκτη πρόβλεψης των υπερτασικών διαταραχών σε γυναίκες που βρίσκονται σε κύηση, κατά το πρώτο τρίμηνο (Alves *et al*, 2015).

Ο βασικός σκοπός της προοπτικής μελέτης κοόρτης των De Sousa *et al* (2016) ήταν η εκτίμηση της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας και της μεταβολής του δείκτη σφυγμικότητας (“Pulsatility Index Change”, PIC) ως ανεξάρτητες παραμέτρους για την πρόβλεψη των υπερτασικών διαταραχών (υπέρταση κύησης και προεκλαμψία) στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Το δείγμα αποτελούνταν από 372 γυναίκες σε κύηση, στις οποίες μετρήθηκαν οι δύο αυτοί δείκτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μαρτύρων και των γυναικών με υπέρταση ως προς τους δείκτες FMD και PIC. Οι περιοχές κάτω από την καμπύλη ROC για την πρόβλεψη της υπέρτασης κύησης μέσω της χρήσης των FMD και PIC ήταν ίσες με 0,59 και 0,60, αντίστοιχα, ενώ οι περιοχές κάτω από την καμπύλη ROC για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας μέσω της χρήσης των FMD και PIC ήταν ίσες με 0,55 και 0,52, αντίστοιχα. Συνεπώς, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή και η μεταβολή του δείκτη σφυγμικότητας δεν μπορούν να προβλέψουν τις διαταραχές υπέρτασης στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (De Sousa *et al*, 2016).

Σκοπός της ελεγχόμενης, διπλότυφλης, τυχαιοποιημένης μελέτης των Grassi *et al* (2016) ήταν η διερεύνηση των επιδράσεων του μαύρου τσαγιού στον αριθμό των κυκλοφορούντων αγγειογόνων κυττάρων (“Circulating Angiogenic Cells”, CACs) και στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή πριν και μετά την από του στόματος κατανάλωση λιπαρού γεύματος σε ασθενείς με υπέρταση. Ένα σύνολο 19 ασθενών διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το εάν λάμβαναν μαύρο τσάι (150 mg πολυφαινόλες) ή εικονικό ρόφημα δύο φορές την ημέρα για συνολικό διάστημα 8



ημερών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και ύστερα από την κατανάλωση κρέμας σαντιγί, και η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή μετρήθηκε τόσο στην αρχή της έρευνας όσο και ύστερα από την κατανάλωση των προϊόντων (Grassi *et al*, 2016). Συγκριτικά με το εικονικό ρόφημα, το μαύρο τσάι αύξησε τα λειτουργικά ενεργά κυκλοφορούντα αγγειογόνα κύτταρα και τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, και ύστερα από 1, 2, 3 και 4 ώρες από την κατανάλωση, το τσάι αύξησε περαιτέρω τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή με μέγιστη απόκριση 2 ώρες ύστερα από την πρόσληψη. Η δοκιμασία με το λίπος μείωσε τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, ενώ η κατανάλωση του τσαγιού αντιστάθμισε την εξασθένηση αυτή της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής. Συνεπώς, η συγκεκριμένη μελέτη ανέδειξε τις αγγειακές προστατευτικές ιδιότητες του μαύρου τσαγιού, μέσω της αύξησης του αριθμού των κυκλοφορούντων αγγειογόνων κυττάρων και της πρόληψης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλείται από οξεία πρόσληψη λίπους σε υπέρτασικούς ασθενείς (Grassi *et al*, 2016).

Στην προοπτική, επεμβατική μελέτη των Yesiltepe *et al* (2017), εξετάστηκε η συμβολή του αρνητικού ισοζυγίου υγρών στον έλεγχο της υπέρτασης και η επίδρασή του στις ενδοθηλιακές και καρδιακές λειτουργίες μεταξύ ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση που δεν πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς του δείγματος αρχικά ελέγχθηκαν ως προς την κατάσταση όγκου τους, ακολούθως, ελέγχθηκαν ως προς την αρτηριακή τους πίεση για 24 ώρες, και εκτιμήθηκαν οι ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις, η πάχυνση του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα και η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή. Ύστερα από ένα χρόνο παρακολούθησης, οι ασθενείς στην ομάδα του αρνητικού ισοζυγίου βρέθηκαν να έχουν σημαντικά χαμηλότερη πάχυνση του ενδοθηλίου, του έσω μέσου χιτώνα, χαμηλότερο δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας, χαμηλότερη μέση διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, χαμηλότερη διάμετρο αριστερής κοιλίας, χαμηλότερη αναλογία non – dipper ασθενών, και υψηλότερη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή. Επιπλέον, στην εν λόγω ομάδα, η καταστροφή του οργάνου στόχου μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Συνεπώς, γίνεται σαφές ότι η κατάσταση αρνητικής ενυδάτωσης είναι πολύ σημαντική ως προς τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τις ενδοθηλιακές και καρδιακές λειτουργίες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που δεν πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια (Yesiltepe *et al*, 2017).

Ο βασικός σκοπός της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης των Marques *et al* (2018) ήταν ο καθορισμός του εάν η οξεία χορήγηση trans – ρεσβερατρόλης βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς μεταξύ 45 και 65 ετών. Τα άτομα που έλαβαν μέρος στην εν λόγω μελέτη διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες με τυχαίο τρόπο: η μία ομάδα έλαβε μία μονή δόση trans – ρεσβερατρόλη 300 mg και ακολούθησε μία εβδομάδα «έκπλυσης», ενώ στη δεύτερη ομάδα, οι ασθενείς έλαβαν placebo φάρμακο αντί για την trans – ρεσβερατρόλη. Στους συμμετέχοντες μετρήθηκαν η αρτηριακή πίεση, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή και η αορτική συστολική αρτηριακή πίεση πριν την παρέμβαση και 1,5 ώρα ύστερα από αυτήν (Marques *et al*, 2018). Από τα αποτελέσματα, προέκυψε ότι η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή αυξήθηκε σημαντικά στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες στην ομάδα της trans – ρεσβερατρόλης. Αντίθετα, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των αρχικών και των τελικών τιμών της αρτηριακής πίεσης και της αορτικής συστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς με υψηλότερες τιμές LDL χοληστερόλης είχαν καλύτερη απόκριση ως προς τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή στην trans – ρεσβερατρόλη, σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλότερη LDL χοληστερόλη. Συνεπώς, η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι η οξεία χορήγηση trans – ρεσβερατρόλης επιφέρει μία βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία των ασθενών με υπέρταση, και ιδίως στις γυναίκες και στους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης, ανεξάρτητα από την απουσία αλλαγών στην αρτηριακή πίεση (Marques *et al*, 2018).

Οι Malhotra *et al* (2018) διεξήγαγαν μία μελέτη με σκοπό την εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και συγκεκριμένα, της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής, ως τρόπο πρόβλεψης της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε σειριακή εκτίμηση της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας στο πρώτο, το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης σε 654 γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε σημαντική πτώση στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή από το πρώτο τρίμηνο έως το τρίτο τρίμηνο, ενώ η μείωση στην ομάδα των γυναικών με υπέρταση της κύησης ήταν πιο έντονη σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες. Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή στο τρίτο τρίμηνο ήταν δυνατόν να προβλέψει την ανάπτυξη της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας. Συνεπώς, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή αποτελεί έναν μη

επεμβατικό δείκτη για την πρόβλεψη της ανάπτυξης της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας (Malhotra *et al*, 2018).

Στη μελέτη των Moreno *et al* (2018), επιχειρήθηκε η εκτίμηση των επιδράσεων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος, στην πάχυνση του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα, και στον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, συγκρίνοντας τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη και τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μη ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2. Συνεπώς, διαμορφώθηκαν δύο ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης HbA1c: η ομάδα με HbA1c μικρότερο από 7% (ελεγχόμενος διαβήτης), και η ομάδα με HbA1c μεγαλύτερο ή ίσο με 7% (μη ελεγχόμενος διαβήτης), και οι συμμετέχοντες ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν στις ομάδες αυτές ήταν 98 και 122 αντίστοιχα (Moreno *et al*, 2018). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξαν διαφορές ως προς τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά ο δείκτης μάζας σώματος ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με μη ελεγχόμενο διαβήτη. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή δυσκαμψία ήταν χειρότερες στους ασθενείς με μη ελεγχόμενο διαβήτη, ενώ ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας και η πάχυνση του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι η HbA1c ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής και της ταχύτητας σφυγμικού κύματος σε όλους τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ως εκ τούτου, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μπορεί να προβλέψει τον βαθμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και το βαθμό αρτηριακής δυσκαμψίας στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ανεξάρτητα από τον έλεγχο ή μη του σακχαρώδη διαβήτη (Moreno *et al*, 2018).

Οι Jurko *et al* (2018) διεξήγαγαν μία μελέτη προκειμένου να αξιολογήσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία των παιδιών με «υπέρταση της λευκής μπλούζας» και ιδιοπαθή υπέρταση, μέσω της χρήσης μίας νέας μεθόδου που βασίζεται στην εκτίμηση της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής. Το δείγμα αποτελούνταν από 106 παιδιά: 30 παιδιά με υπέρταση λευκής μπλούζας, 30 παιδιά με ιδιοπαθή υπέρταση και 46 υγιή παιδιά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή και στην ιδιοπαθή υπέρταση και στην υπέρταση λευκής μπλούζας ήταν

χαμηλότερη από τα υγιή παιδιά, αλλά οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων με υπέρταση δεν ήταν σημαντικές. Ανεπαρκής διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή βρέθηκε και στις δύο ομάδες υπέρτασης, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου, και η εμφάνιση ανεπαρκούς διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής ήταν σημαντικά υψηλότερη στα παιδιά με υπέρταση σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων της υπέρτασης. Συνολικά, λοιπόν, η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως αυτή υποδεικνύεται από την εξασθενημένη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, στους παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας θα μπορούσε να συμβάλει στην αποσαφήνιση των μηχανισμών του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου (Jurko *et al*, 2018).

Μελέτη	Χώρα διεξαγωγής της μελέτης	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Διάρκεια μελέτης	Δείκτης / Δείκτες υπό αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Veerabhadrapa <i>et al</i> , 2011	ΗΠΑ	-	Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με την συγκεκαλυμμένη υπέρταση.	50 άτομα	-	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας	Τα άτομα με συγκεκαλυμμένη υπέρταση είχαν υψηλότερα επίπεδα hsCRP και μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα με πραγματική προϋπέρταση.  Η ενδοθηλιακή λειτουργία συσχετίστηκε αντίστροφα με την hsCRP σε άτομα με συγκεκαλυμμένη υπέρταση.
Xu <i>et al</i> , 2012	Κίνα	-	Η διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στο μέγεθος του αριστερού κόλπου, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και σε διάφορους δείκτες της	197 ασθενείς με υπέρταση	-	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας	Η διάμετρος του αριστερού κόλπου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με 3 και περισσότερες βλάβες στο όργανο στόχο, και η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή ήταν χαμηλότερη

			βλάβης του οργάνου στόχου.				<p>στους ασθενείς με διεύρυνση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου.</p> <p>Ως ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης της διάτασης του αριστερού κόλπου βρέθηκαν να είναι η διάρκεια της υπέρτασης, ο δείκτης μάζας σώματος, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, και ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας, ενώ η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή συσχετίστηκε ισχυρά με το αρσενικό φύλο, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου και την παλμική πίεση.</p>
--	--	--	----------------------------	--	--	--	---

Alves <i>et al</i> , 2015	Βραζιλία	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Ο καθορισμός του εάν η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας κατά τη διάρκεια του τέλους του πρώτου τριμήνου της κύησης είναι δυνατόν να προβλέψει την εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης.	487 γυναίκες σε κύηση	18 μήνες	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή	<p>Από τις 487 γυναίκες, το 1,8% διαγνώστηκε με προεκλαμψία πρώιμης έναρξης, το 4,5% διαγνώστηκε με προεκλαμψία καθυστερημένης έναρξης, το 9,7% ανέπτυξε υπέρταση κύησης και το εναπομένον 84% των γυναικών δεν εμφάνισε κάποια διαταραχή υπέρτασης.</p> <p>Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή δεν ήταν ικανή να προβλέψει τις υπερτασικές διαταραχές στις γυναίκες σε κύηση.</p>
------------------------------	----------	------------------------------	---	-----------------------	----------	-----------------------------------	--

De Sousa <i>et al</i> , 2016	Βραζιλία	Προοπτική μελέτη κοορτής	Η εκτίμηση της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας και της μεταβολής του δείκτη σφυγμικότητας PIC ως ανεξάρτητες παραμέτρους για την πρόβλεψη των υπερτασικών διαταραχών στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.	372 γυναίκες σε κύηση	28 μήνες	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, μεταβολή του δείκτη σφυγμικότητας	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μαρτύρων και των γυναικών με υπέρταση ως προς τους δείκτες FMD και PIC.
Grassi <i>et al</i> , 2016	Ιταλία	Τυχαιοποιημένη, διπλότυφλη, ελεγχόμενη, διασταυρούμενη μελέτη	Η διερεύνηση των επιδράσεων του μαύρου τσαγιού στον αριθμό των κυκλοφορούντων αγγειογόνων κυττάρων και στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή πριν και	19 ασθενείς με υπέρταση	13 μήνες	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή	Το μαύρο τσάι αύξησε τα λειτουργικά ενεργά κυκλοφορούντα αγγειογόνα κύτταρα και τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, και ύστερα από 1, 2, 3 και 4 ώρες από την κατανάλωση, το τσάι αύξησε



			μετά την από του στόματος κατανάλωση λιπαρού γεύματος σε ασθενείς με υπέρταση.				<p>πραιτέρω τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή με μέγιστη απόκριση 2 ώρες ύστερα από την πρόσληψη.</p> <p>Η δοκιμασία με το λίπος μείωσε τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, ενώ η κατανάλωση του τσαγιού αντιστάθμισε την εξασθένηση αυτή της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής.</p>
Yesiltepe <i>et al</i> , 2017	Τουρκία	Προοπτική, επεμβατική μελέτη	Η συμβολή της αρνητικής ισορροπίας υγρών στον έλεγχο της υπέρτασης και η επίδρασή της στις ενδοθηλιακές και καρδιακές λειτουργίες μεταξύ ασθενών με	50 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση	1 έτος	Πάχυνση του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα, διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή	Ύστερα από ένα χρόνο παρακολούθησης, οι ασθενείς στην αρνητικά ενυδατωμένη ομάδα βρέθηκαν να έχουν σημαντικά χαμηλότερη πάχυνση του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα, χαμηλότερο δείκτη μάζας της

			<p>ιδιοπαθή υπέρταση που δεν έχουν νεφρική ανεπάρκεια.</p>				<p>αριστερής κοιλίας, χαμηλότερη μέση διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, χαμηλότερη διάμετρο αριστερής κοιλίας, χαμηλότερη αναλογία non – dipper ασθενών, και υψηλότερη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή.</p> <p>Επιπλέον, στην εν λόγω ομάδα, η καταστροφή του οργάνου στόχου μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της μελέτης.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

<p>Marques <i>et al</i>, 2018</p>	<p>Βραζιλία</p>	<p>Τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη, διπλότυφλη, ελεγχόμενη μελέτη</p>	<p>Ο καθορισμός του εάν η οξεία χορήγηση trans – ρεσβερατρόλης βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς μεταξύ 45 και 65 ετών.</p>	<p>24 υπερτασικοί ασθενείς</p>	<p>-</p>	<p>Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή</p>	<p>Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή αυξήθηκε σημαντικά στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες στην ομάδα της trans – ρεσβερατρόλης.</p> <p>Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των αρχικών και των τελικών τιμών της αρτηριακής πίεσης και της αορτικής συστολικής αρτηριακής πίεσης.</p> <p>Οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης είχαν καλύτερη απόκριση ως προς τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή στην trans – ρεσβερατρόλη, σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλότερη LDL</p>
---------------------------------------	-----------------	--	---	--	----------	--	---

							χοληστερόλη.
Malhotra <i>et al</i> , 2018	Ινδία	Προοπτική μελέτη	Η εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και συγκεκριμένα, της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής, ως τρόπο πρόβλεψης της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας.	654 γυναίκες σε κύηση	3 έτη		<p>Παρατηρήθηκε σημαντική πτώση στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή από το πρώτο τρίμηνο έως το τρίτο τρίμηνο, ενώ η μείωση στην ομάδα των γυναικών με υπέρταση της κύησης ήταν πιο έντονη σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες.</p> <p>Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή στο τρίτο τρίμηνο ήταν δυνατόν να προβλέψει την ανάπτυξη της υπέρτασης κύησης και της</p>

							προεκλαμψίας.
Moreno <i>et al</i> , 2018	Βραζιλία	-	Η εκτίμηση των επιδράσεων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c στη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος, στην πάχυνση του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα, και στον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, συγκρίνοντας τους	220 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση	-	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, HbA1c	Δεν υπήρξαν διαφορές ως προς τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο ομάδων.  Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή δυσκαμψία ήταν χειρότερες στους ασθενείς με μη ελεγχόμενο διαβήτη, ενώ ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας και η πάχυνση του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

			ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη και τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μη ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2.				Η HbA1c ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής και της ταχύτητας σφυγμικού κύματος σε όλους τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.
Jurko <i>et al</i> , 2018	Σλοβακία	-	Η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας των παιδιών με «υπέρταση της λευκής μπλούζας» και ιδιοπαθή υπέρταση, μέσω της χρήσης μίας νέας μεθόδου που βασίζεται στην εκτίμηση της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής.	106 παιδιά	-	Διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή	Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή στην ιδιοπαθή υπέρταση και στην υπέρταση λευκής μπλούζας ήταν χαμηλότερη από τα υγιή παιδιά, αλλά οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων με υπέρταση δεν ήταν σημαντικές.  Ανεπαρκής διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή βρέθηκε και στις

							δύο ομάδες υπέρτασης, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου, και η εμφάνιση ανεπαρκούς διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής ήταν σημαντικά υψηλότερη στα παιδιά με υπέρταση σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων της υπέρτασης.
--	--	--	--	--	--	--	--

## 5.4 Μικρολευκωματινουρία

Σκοπός της μελέτης των Ogunniyi *et al* (2010) ήταν η σύγκριση του επιπολασμού της μικρολευκωματινουρίας σε 7 JNC κατηγορίες αρτηριακής πίεσης και η εξέταση των φυλετικών και εθνικών διαφορών στη μικρολευκωματινουρία μεταξύ ενήλικων ατόμων με υπέρταση, προϋπέρταση και ελεγχόμενη υπέρταση. Το δείγμα αποτελούνταν από 16.567 ενήλικα άτομα, τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν σε 7 κατηγορίες αρτηριακής πίεσης, και υπολογίστηκε η πιθανότητα απόκτησης μικρολευκωματινουρίας μεταξύ των κατηγοριών αυτών αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας ήταν ίσος με 4,5% για τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση, 6,3% για την προϋπέρταση, 12,4% για την υπέρταση σταδίου 1, 25,3% για την υπέρταση σταδίου 2, και 11,3% για τα άτομα με θεραπευμένη, ελεγχόμενη υπέρταση. Η ομάδα με ελεγχόμενη υπέρταση παρουσίασε την πιο υψηλή διαβάθμιση φυλής – εθνικότητας. Συνεπώς, οι ασθενείς με υπέρταση και προϋπέρταση παρουσιάζουν υψηλότερη πιθανότητα εκδήλωσης μικρολευκωματινουρίας σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, ιδίως τις εθνικές μειονότητες, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη βλάβη στο όργανο στόχο (Ogunniyi *et al*, 2010).

Οι Gupta *et al* (2011) πραγματοποίησαν μία μελέτη προκειμένου να αξιολογήσουν τους διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και να αξιολογήσουν τη μικροφλεγμονώδη κατάσταση στην ιδιοπαθή υπέρταση. Για το σκοπό αυτό, συγκεντρώθηκαν 60 νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, και κατηγοριοποιήθηκαν σε στάδιο 1 και σε στάδιο 2 βάσει των κριτηρίων JNC – VII, ενώ τα βασικά μέτρα έκβασης που αξιολογήθηκαν ήταν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού, το λιπιδαιμικό προφίλ, η ουρία αίματος, η αλβουμίνη των ούρων, και τα επίπεδα σακχάρων. Οι δείκτες που ελέγχθηκαν για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη φλεγμονή ήταν η μικρολευκωματινουρία, η hs – CRP και η αντιδραστικότητα της βραχιόνιας αρτηρίας (Gupta *et al*, 2011). Τα επίπεδα της CRP ήταν σημαντικά αυξημένα στην πλειονότητα των ασθενών, και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ποσοτικοποιήθηκε σε σημαντικά υψηλότερο βαθμό στην υπέρταση σταδίου 2, σε σύγκριση με την υπέρταση σταδίου 1. Τα επίπεδα της hs – CRP



βρέθηκαν να αυξάνονται και στα δύο στάδια υπέρτασης, με μη σημαντική διαφορά μεταξύ τους, ενώ σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε με το στάδιο της υπέρτασης, τη μικρολευκωματινουρία, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, την CRP και την ηλικία. Συνεπώς, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένας σημαντικός παράγοντας της ιδιοπαθούς υπέρτασης, και η σοβαρότητά της καθορίζεται από την ηλικία, την μικρολευκωματινουρία, την χοληστερόλη LDL, τα επίπεδα hs – CRP και το στάδιο της υπέρτασης (Gurta *et al*, 2011).

Η μελέτη των Yun *et al* (2014) εξέτασε τη σχέση ανάμεσα στη μικρολευκωματινουρία και την ενδοθηλιακή λειτουργία μεταξύ ασθενών με υπέρταση με καρωτιδικές πλάκες. Το δείγμα αποτελούνταν από 71 ασθενείς με υπέρταση με καρωτιδικές πλάκες και 20 υγιή άτομα, και η ομάδα με καρωτιδικές πλάκες διαχωρίστηκε στην ομάδα με μικρολευκωματινουρία και στην ομάδα χωρίς μικρολευκωματινουρία, ενώ η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκε με τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας. Βάσει των αποτελεσμάτων, η διαφορά της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με και χωρίς μικρολευκωματινουρία στην ομάδα των ασθενών με τις καρωτιδικές πλάκες. Όλοι οι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία είχαν σημαντικά χαμηλότερη μεταβολή της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς μικρολευκωματινουρία. Η μεταβολή της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής είχε σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις με τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη, τη γλυκόζη, την λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας και την C – αντιδρώσα πρωτεΐνη. Συνεπώς, η μικρολευκωματινουρία ενδέχεται να επιδεινώνει την αρτηριακή δυσλειτουργία και κατέχει ένα ρόλο στην αρτηριακή ενδοθηλιακή λειτουργία των ασθενών με υπέρταση και καρωτιδικές πλάκες (Yun *et al*, 2014).

Οι Ozturk *et al* (2017) διεξήγαγαν μία μελέτη προκειμένου να αξιολογήσουν τη σχέση μεταξύ της πάχυνσης του ηχοκαρδιογραφικού επικαρδιακού λιπώδους ιστού (“Epicardial adipose tissue”, EAT) και της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με υπέρταση. Το δείγμα αποτελούνταν από 75 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που υποβλήθηκαν σε διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία για τη μέτρηση του πάχους του επικαρδιακού λιπώδους ιστού. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την αναλογία της αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα: η ομάδα 1 είχε

νορμολευκωματινουρία (0 έως 30 mg/24hr), ενώ η ομάδα 2 είχε μικρολευκωματινουρία (30 έως 300 mg/24hr), και τα χαρακτηριστικά που αξιολογήθηκαν ήταν η αντιϋπερτασική θεραπεία, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η θεραπεία στατίνης, η αρτηριακή πίεση, καθώς και τα επίπεδα της αλβουμίνης, των τριγλυκεριδίων, της αιμοσφαιρίνης, της κρεατινίνης, της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης, της ολικής χοληστερόλης στον ορό και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Ozturk *et al*, 2017). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία είχαν σημαντικά υψηλότερες μέσες τιμές πάχυνσης του επικαρδιακού λιπώδους ιστού από την ομάδα με νορμολευκωματινουρία. Επίσης, στατιστικά σημαντικές, θετικές σχέσεις εντοπίστηκαν ανάμεσα στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό και στην ηλικία, στην κρεατινίνη του ορού, στη μάζα της αριστερής κοιλίας, στον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και στην αναλογία αλβουμίνης προς κρεατινίνη. Συνεπώς, η πάχυνση του επικαρδιακού λιπώδους ιστού θα μπορούσε να συσχετιστεί με τη μικρολευκωματινουρία σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, και για το λόγο αυτό, ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός θα μπορούσε να αναγνωριστεί ως ένας αξιόπιστος δείκτης για την διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Ozturk *et al*, 2017).

Μελέτη	Χώρα διεξαγωγής της μελέτης	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Διάρκεια μελέτης	Δείκτης / Δείκτες υπό αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Ogunniyi <i>et al</i> , 2010	ΗΠΑ	Συγχρονική μελέτη	Η σύγκριση του επιπολασμού της μικρολευκωματινουρίας σε 7 JNC κατηγορίες αρτηριακής πίεσης και η εξέταση των φυλετικών και εθνικών διαφορών στη μικρολευκωματινουρία μεταξύ ενήλικων ατόμων με υπέρταση, προϋπέρταση και ελεγχόμενη υπέρταση.	16.567 ενήλικα άτομα	7 έτη	Μικρολευκωματινουρία	Ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας ήταν ίσος με 4,5% για τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση, 6,3% για την προϋπέρταση, 12,4% για την υπέρταση σταδίου 1, 25,3% για την υπέρταση σταδίου 2, και 11,3% για τα άτομα με θεραπευμένη, ελεγχόμενη υπέρταση.  Η ομάδα με ελεγχόμενη υπέρταση παρουσίασε την πιο υψηλή διαβάθμιση φυλής – εθνικότητας.
Gupta <i>et al</i> , 2011	Ινδία	-	Η αξιολόγηση των παραγόντων που	60 νεοδιαγνωσμένοι	-	Μικρολευκωματινουρία	Τα επίπεδα της CRP ήταν σημαντικά αυξημένα στην

			<p>επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και η αξιολόγηση της μικροφλεγμονώδους κατάστασης στην ιδιοπαθή υπέρταση.</p>	<p>ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση</p>			<p>πλειονότητα των ασθενών, και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ποσοτικοποιήθηκε σε σημαντικά υψηλότερο βαθμό στην υπέρταση σταδίου 2, σε σύγκριση με την υπέρταση σταδίου 1.</p> <p>Τα επίπεδα της hs – CRP βρέθηκαν να αυξάνονται και στα δύο στάδια υπέρτασης, με μη σημαντική διαφορά μεταξύ τους, ενώ σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε με το στάδιο της υπέρτασης, τη μικρολευκωματινουρία, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, την CRP και την ηλικία.</p>
--	--	--	--	--------------------------------------	--	--	---

Yun <i>et al</i> , 2014	Κίνα	-	Η εξέταση της σχέσης ανάμεσα στη μικρολευκωματινουρία και την ενδοθηλιακή λειτουργία μεταξύ ασθενών με υπέρταση με καρωτιδικές πλάκες.	71 ασθενείς με υπέρταση με καρωτιδικές πλάκες και 20 υγιή άτομα	1 έτος	Μικρολευκωματινουρία, διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή	<p>Η διαφορά της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με και χωρίς μικρολευκωματινουρία στην ομάδα των ασθενών με τις καρωτιδικές πλάκες.</p> <p>Όλοι οι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία είχαν σημαντικά χαμηλότερη μεταβολή της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς μικρολευκωματινουρία.</p> <p>Η μεταβολή της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολή είχε σημαντικές αρνητικές</p>
----------------------------	------	---	--	---	--------	---	---

							<p>συσχετίσεις με τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη, τη γλυκόζη, την λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας και την C – αντιδρώσα πρωτεΐνη.</p>
<p>Ozturk <i>et al</i>, 2017</p>	<p>Τουρκία</p>	<p>Συγχρονική μελέτη</p>	<p>Η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πάχυνσης του ηχοκαρδιογραφικού επικαρδιακού λιπώδους ιστού (EAT) και της μικρολευκωματουρίας σε ασθενείς με υπέρταση.</p>	<p>75 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση</p>	<p>3 μήνες</p>	<p>Μικρολευκωματουρία, επικαρδιακός λιπώδης ιστός</p>	<p>Οι ασθενείς με μικρολευκωματουρία είχαν σημαντικά υψηλότερες μέσες τιμές πάχυνσης του επικαρδιακού λιπώδους ιστού από την ομάδα με νορμολευκωματουρία.</p> <p>Στατιστικά σημαντικές, θετικές σχέσεις εντοπίστηκαν ανάμεσα στον επικαρδιακό λιπώδη ιστό και στην ηλικία, στην κρεατινίνη του ορού, στη</p>

							μάζα της αριστερής κοιλίας, στον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και στην αναλογία αλβουμίνης προς κρεατινίνη.
--	--	--	--	--	--	--	---

## 5.5 Άλλοι Δείκτες

Οι Huang *et al* (2016) πραγματοποίησαν μία μελέτη προκειμένου να εξετάσουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη φλεγμονή στην υπέρταση και στον προδιαβήτη μέσω της μελέτης των μορίων προσκόλλησης και των φλεγμονωδών παραγόντων. Το δείγμα της εν λόγω μελέτης αποτελούνταν από 133 εξωτερικούς ασθενείς, οι οποίοι μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις επιμέρους ομάδες: στην ομάδα των μαρτύρων που δεν είχαν ούτε υπέρταση ούτε προδιαβήτη, στην οποία ανήκαν συνολικά 39 άτομα, στην ομάδα των ασθενών μόνο με υπέρταση, η οποία περιελάμβανε 34 άτομα, και στην ομάδα των ασθενών με υπέρταση και με προδιαβήτη, όπου περιλαμβάνονταν 60 άτομα. Από τους συμμετέχοντες απομονώθηκε πλάσμα από δείγματα αίματος νηστείας, και ως δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της φλεγμονής εξετάστηκαν οι συγκεντρώσεις του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης 1 (“InterCellular Adhesion Molecule - 1”, ICAM - 1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (“Tumor Necrosis Factor -  $\alpha$ ”, TNF -  $\alpha$ ), η P – σελεκτίνη (P selectin) και η ιντερλευκίνη 6 (“interleukin 6”) (Huang *et al*, 2016). Βάσει των αποτελεσμάτων, οι ομάδες των ασθενών με υπέρταση και των ασθενών με υπέρταση και προδιαβήτη παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα και των τεσσάρων εξεταζόμενων βιοδεικτών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα των ασθενών με υπέρταση και προδιαβήτη παρουσίασε επίσης σημαντικά υψηλότερα επίπεδα των TNF -  $\alpha$  και ICAM - 1, σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με υπέρταση, ενώ μη σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν στα επίπεδα της P σελεκτίνης και της ιντερλευκίνης 6 μεταξύ των ομάδων αυτών. Συνεπώς, ο προδιαβήτης και η υπέρταση προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή, μέσω της αύξησης των επιπέδων των διαλυτών μορίων προσκόλλησης και των φλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ η συνύπαρξη των δύο αυτών ασθενειών μπορεί να επιδεινώσει ακόμα περισσότερο την φλεγμονή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης των TNF -  $\alpha$  και ICAM - 1 (Huang *et al*, 2016).

Βασικός σκοπός της μελέτης των Machalinska *et al* (2018) ήταν η εξέταση του εάν μία ελαττωματική απόκριση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς σχετίζεται με επαγόμενη από υπέρταση ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σε ένα δείγμα 37 ασθενών με υπέρταση και 41 υγιών ατόμων, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης 6, της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων  $\alpha$



(TNF $\alpha$ ), και οι αποκρίσεις των αγγείων στη διέγερση της διακύμανσης της τάσης εξετάστηκαν με τη μέθοδο DVA (“Dynamic Vessel Analysis”). Βάσει των αποτελεσμάτων της εν λόγω έρευνας, τόσο οι αρτηριακές όσο και οι φλεβικές αποκρίσεις στη διέγερση της διακύμανσης της τάσης (“flicker”) μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς με υπέρταση, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Συγκεκριμένα, η διαστολή τόσο των αρτηριών όσο και των φλεβών ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών με υπέρταση (Machalinska *et al*, 2018). Επίσης, στην ομάδα των ασθενών με υπέρταση, υπήρξε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής απάντησης στη διέγερση της διακύμανσης τάσης και της συγκέντρωσης C – αντιδρώσας πρωτεΐνης στο πλάσμα. Τέλος, οι συγκεντρώσεις του TNF $\alpha$  στο πλάσμα συσχετίστηκαν αρνητικά με την αρτηριακή απάντηση στη διέγερση της διακύμανσης τάσης. Συνεπώς, η μέθοδος DVA αντανακλά άμεσα στην πραγματική μεταβολική κατάσταση του ενδοθηλίου του αμφιβληστροειδούς, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα πρώιμο, μη επεμβατικό εργαλείο ελέγχου για την ανίχνευση της παν-ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με υπέρταση (Machalinska *et al*, 2018).

ελέτη	Χώρα διεξαγωγής της μελέτης	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Διάρκεια μελέτης	Δείκτης / Δείκτες υπό αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Huang <i>et al</i> , 2016	Κίνα	-	Η εξέταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της φλεγμονής στην υπέρταση και στον προδιαβήτη μέσω της μελέτης των μορίων προσκόλλησης και των φλεγμονωδών παραγόντων.	34 ασθενείς με υπέρταση, 60 ασθενείς με υπέρταση και προδιαβήτη, και 39 ασθενείς χωρίς υπέρταση ούτε προδιαβήτη	-	TNF – α, ICAM – 1, P σελεκτίνη, ιντερλευκίνη 6	Οι ομάδες των ασθενών με υπέρταση και των ασθενών με υπέρταση και προδιαβήτη παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα και των τεσσάρων εξεταζόμενων βιοδεικτών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα των ασθενών με υπέρταση και προδιαβήτη παρουσίασε επίσης σημαντικά υψηλότερα επίπεδα των TNF - α και ICAM - 1, σε σύγκριση με την ομάδα

							ασθενών με υπέρταση, ενώ μη σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν στα επίπεδα της P σελεκτίνης και της ιντερλευκίνης 6 μεταξύ των ομάδων αυτών.
Machalinska <i>et al</i> , 2018	Πολωνία	-	Η εξέταση του εάν μία ελαττωματική απόκριση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς σχετίζεται με επαγόμενη από υπέρταση ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.	37 ασθενείς με υπέρταση και 41 υγιή άτομα	-	Συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης 6, της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNFα)	Τόσο οι αρτηριακές όσο και οι φλεβικές αποκρίσεις στη διέγερση της διακύμανσης της τάσης (“flicker”) μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς με υπέρταση, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.  Στην ομάδα των ασθενών με υπέρταση, υπήρξε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής απάντησης στη διέγερση της διακύμανσης τάσης και της συγκέντρωσης C – αντιδρώσας πρωτεΐνης

							<p>στο πλάσμα.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις του TNFα στο πλάσμα συσχετίστηκαν αρνητικά με την αρτηριακή απάντηση στη διέγερση της διακύμανσης τάσης.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

## Κεφάλαιο 6 Συζήτηση – Συμπεράσματα

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι διάφορες μελέτες που διεξήχθησαν στον τομέα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι το σημείο εκκίνησης της παθολογίας της είναι η φλεγμονή. Έτσι, διάφοροι φλεγμονώδεις βιοδείκτες έχουν ανακαλυφθεί και μελετηθεί, ώστε να διευκολυνθεί ο εντοπισμός και η μελέτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και ορισμένοι από τους δείκτες αυτούς παρουσιάζουν τη συστηματική φλεγμονή, ενώ άλλοι είναι πιο εξειδικευμένοι βιοδείκτες και παρουσιάζουν την τοπική φλεγμονή.

Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή αποτελεί έναν ευρέως διαδεδομένο δείκτη που αξιοποιείται για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και βάσει αυτού του δείκτη, μπορεί να προσδιοριστεί η λειτουργία του ενδοθηλίου υπό συγκεκριμένες συνθήκες ή η επίδραση κάποιας θεραπείας στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με υπέρταση (Grassi *et al*, 2016; Yesiltepe *et al*, 2017). Για παράδειγμα, η οξεία χορήγηση trans – ρεσβερατρόλης επιφέρει μία βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία των ασθενών με υπέρταση, και ιδίως στις γυναίκες και στους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης, ανεξάρτητα από την απουσία αλλαγών στην αρτηριακή πίεση (Marques *et al*, 2018).

Η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή σχετίζεται ανεξάρτητα με την παλμική πίεση και με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, και είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με αυξημένη διάμετρο του αριστερού κόλπου. Δεδομένου ότι η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή αποτελεί έναν δείκτη που χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η διεύρυνση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου, η οποία σχετίζεται με τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας δείκτης για την αξιολόγηση της βλάβης του οργάνου στόχου σε ασθενείς με υπέρταση (Xu *et al*, 2012). Βάσει της σύγκρισης με τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μπορεί επίσης να προβλέψει τον βαθμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και το βαθμό αρτηριακής δυσκαμψίας στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ανεξάρτητα από τον έλεγχο ή μη του σακχαρώδη διαβήτη (Moreno *et al*, 2018).

Οι Alves *et al* (2015) επιχείρησαν στη μελέτη τους να καθορίσουν εάν η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας κατά τη διάρκεια του τέλους του πρώτου τριμήνου της κύησης είναι δυνατόν να προβλέψει την εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης και έδειξαν ότι δεν είναι ικανή να προβλέψει τις υπερτασικές διαταραχές. Συνεπώς, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή δεν θα πρέπει να είναι ένας πιθανός δείκτης πρόβλεψης των υπερτασικών διαταραχών σε γυναίκες που βρίσκονται σε κύηση, κατά το πρώτο τρίμηνο (Alves *et al*, 2015). Το εύρημα αυτό συνάδει με εκείνο άλλης μελέτης, όπου η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή βρέθηκε ότι δεν παρουσιάζει καλή πρόβλεψη για τις διαταραχές υπέρτασης στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (De Sousa *et al*, 2016). Αντίθετα, στο τρίτο τρίμηνο, η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή είναι δυνατόν να προβλέψει την ανάπτυξη της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας, επομένως, η ίδια αποτελεί έναν μη επεμβατικό δείκτη για την πρόβλεψη της ανάπτυξης της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας (Malhotra *et al*, 2018).

Η διαφορά της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής σε ασθενείς με υπέρταση με καρωτιδικές πλάκες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με και χωρίς μικρολευκωματινουρία και όλοι οι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη μεταβολή της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς μικρολευκωματινουρία. Συνεπώς, η μικρολευκωματινουρία ενδέχεται να επιδεινώνει την αρτηριακή δυσλειτουργία και κατέχει ένα ρόλο στην αρτηριακή ενδοθηλιακή λειτουργία των ασθενών με υπέρταση και καρωτιδικές πλάκες (Yun *et al*, 2014).

Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, οι ασθενείς με υπέρταση και προϋπέρταση παρουσιάζουν υψηλότερη πιθανότητα μικρολευκωματινουρίας σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη βλάβη στο όργανο στόχο (Ogunpıyi *et al*, 2010) ενώ, παράλληλα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένας σημαντικός παράγοντας της ιδιοπαθούς υπέρτασης, και η σοβαρότητά της καθορίζεται από την ηλικία, την μικρολευκωματινουρία, την χοληστερόλη LDL, τα επίπεδα hs – CRP και το στάδιο της υπέρτασης (Gupta *et al*, 2011).

Με την μικρολευκωματινουρία έχει συσχετιστεί σημαντικά η πάχυνση του επικαρδιακού λιπώδους ιστού σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, και για το λόγο αυτό, ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός θα μπορούσε να αναγνωριστεί ως ένας

αξιόπιστος δείκτης για την διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Ozturk *et al*, 2017).

Η ενδοκάνη αποτελεί έναν σχετικά νέο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με υπέρταση, και βάσει των επιπέδων του δείκτη αυτού, μπορούν να εντοπιστούν οι επιδράσεις των διάφορων φαρμάκων (Celik *et al*, 2015). Για παράδειγμα, σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη, η αμλοδιπίνη και η βαλσαρτάνη επιτυγχάνουν τη μείωση των επιπέδων ενδοκάνης σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με υπέρταση (Celik *et al*, 2015). Η συγκέντρωση της ενδοκάνης στο πλάσμα βρέθηκε να είναι υψηλότερη στους ασθενείς με ελεγχόμενη, ιδιοπαθή υπέρταση, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, και η υψηλότερη αυτή συγκέντρωση ενδοκάνης στους ασθενείς με υπέρταση μπορεί να αντανακλά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον πληθυσμό αυτό (Musialowska *et al*, 2018). Επίσης, τα επίπεδα της ενδοκάνης του ορού σχετίζονται ανεξάρτητα με την παρουσία και σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με υπέρταση (Wang *et al*, 2015). Τέλος, οι ασθενείς με non – dipper υπέρταση είχαν υψηλότερα επίπεδα ενδοκάνης σε σύγκριση με τους ασθενείς με dipper υπέρταση και τα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, κι έτσι, η ενδοκάνη θα μπορούσε να διερευνηθεί περαιτέρω ως ένας δείκτης διάκρισης των ασθενών με dipper και non – dipper υπέρταση (Cimen *et al*, 2016).

Τέλος, ένας άλλος δείκτης που εξετάστηκε στην παρούσα έρευνα ήταν η πεντραξίνη 3. Η πεντραξίνη 3 είναι ένας φλεγμονώδης βιοδείκτης που ανήκει στην ίδια οικογένεια με την υψηλής ευαισθησίας C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (“high – selectivity C – reactive protein”, hs - CRP), αλλά είναι πιο ειδικός βιοδείκτης, λόγω του τόπου παραγωγής του, αφού παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και όχι στο ήπαρ όπως η hs – CRP (Buda *et al*, 2017). Μέχρι σήμερα, έχουν διεξαχθεί λίγες μόνο μελέτες που εστιάζουν στην πεντραξίνη, οι οποίες χρονολογούνται από το 2012 και ύστερα, γεγονός που υποδεικνύει πως η πεντραξίνη 3 είναι ένας νέος βιοδείκτης που προτάθηκε για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σύμφωνα με τις σχετικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν, τα επίπεδα της πεντραξίνης 3 στον ορό μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματικό δείκτη αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε άτομα με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, και σε άτομα με dipper ή non – dipper υπέρταση, και είναι εξίσου αποτελεσματικός δείκτης με τα επίπεδα CRP και με τη διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή (Alp *et al*, 2019; Karakurt *et al*, 2014).

Μάλιστα, σύμφωνα με μία μελέτη, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να προβλεφθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια από τα επίπεδα της πεντραξίνης 3 του πλάσματος, σε σύγκριση με τα επίπεδα hsCRP του ορού (Yasunaga *et al*, 2014). Τέλος, η πεντραξίνη 3 έχει δοκιμαστεί και ως προς την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκου, όπου βρέθηκε ότι η καντεσαρτάνη μειώνει τα επίπεδα της πεντραξίνης και της hs – CRP του πλάσματος σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, και συνεπώς, ο δείκτης αυτός μπορεί να αξιοποιηθεί για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και σε μελέτες διερεύνησης της αποτελεσματικότητας διάφορων φαρμάκων για την υπέρταση (Buda *et al*, 2017). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των υπαρχουσών μελετών για την πεντραξίνη 3 είναι σχετικά περιορισμένος, επομένως, χρειάζεται η διεξαγωγή και η δημοσίευση περισσότερων σχετικών ερευνών, ώστε να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η εγκυρότητά της ως δείκτης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Τέλος, για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, χρησιμοποιούνται και άλλοι δείκτες, όπως οι συγκεντρώσεις του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης 1 (“InterCellular Adhesion Molecule - 1”, ICAM - 1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (“Tumor Necrosis Factor - α”, TNF - α), η P – σελεκτίνη (P selectin) και η ιντερλευκίνη 6 (“interleukin 6”) (Huang *et al*, 2016).

Από την παρούσα ανασκόπηση, λοιπόν, προκύπτει ότι βασικοί αξιόπιστοι και αποτελεσματικοί δείκτες για την ενδοθηλιακή λειτουργία στην υπέρταση είναι η διαμεσολαβούμενη από ροή διαστολή, η πεντραξίνη 3, η ενδοκάνη και η μικρολευκωματινουρία, ενώ μέσω της σύγκρισης με τους παραπάνω δείκτες, πολλές μελέτες αναδεικνύουν και νέους πιθανούς δείκτες. Ιδιαίτερη σημασία, μάλιστα, για τους εξεταζόμενους δείκτες κατέχει, όχι μόνο το να μπορούν να επιδείξουν την ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς, αλλά και να αξιοποιηθούν στην πρόγνωση, μέσω της ικανότητας πρόβλεψης της ανάπτυξης της υπέρτασης ή μέσω της διάκρισης των ασθενών με υπέρταση σε υποομάδες, ώστε κάθε υποομάδα να δεχθεί διαφορετική θεραπεία, πιο κατάλληλη στη δική της περίπτωση. Βέβαια, προκειμένου να αξιοποιηθούν οι εξεταζόμενοι δείκτες σε κλινικό επίπεδο, θα πρέπει να διεξαχθούν πολυάριθμες, σχετικές μελέτες προκειμένου να επαληθευτεί η αξιοπιστία και η αποτελεσματικότητά τους.



Δυνατό σημείο της παρούσας έρευνας αποτελεί η συγκέντρωση όλων των πρόσφατων ευρημάτων, και συγκεκριμένα, των ευρημάτων της τελευταίας 10ετίας, για τους δείκτες της διαμεσολαβούμενης από ροή διαστολής, της μικρολευκωματινουρίας, της πεντραξίνης 3 και της ενδοκάνης σε ασθενείς με υπέρταση. Ωστόσο, σημαντικός περιορισμός αποτελεί η υψηλή ετερογένεια των δημοσιευμένων μελετών, με αποτέλεσμα να μην επιβεβαιώνονται τα ίδια ευρήματα, αλλά να προκύπτουν νέα ευρήματα, εξίσου χωρίς επιβεβαίωση. Για το λόγο αυτό, χρειάζεται η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών που να εστιάζουν στη χρήση συγκεκριμένου δείκτη σε συγκριμένο πληθυσμό, ώστε να προκύψουν πιο κλινικά εφαρμόσιμα ευρήματα.

## Βιβλιογραφία

1. Alves, J.A.G., Miyague, A.H., de Sousa, P.C.P., Maia, S.B., Costa, F.S., Martins, W.P. (2015). Brachial artery flow mediated dilation in the first trimester to predict the occurrence of hypertensive disorders during pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy*, **37**(4), pp.316-320.
2. Anstey, D.E., Moise, N., Kronish, I., Abdalla, M. (2019). Masked hypertension: whom and how to screen? *Current hypertension reports*, **21**(4), pp.26.
3. Brandes, R.P. (2014). Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*, **64**, pp.924-928.
4. Buda, V., Andor, M., Cristescu, C., Voicu, M., Cochera, F., Tuduce, P., Petrescu, L., Tomescu, M.C. (2017). The effect of candesartan on pentraxin – 3 plasma levels as marker of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension. *Irish Journal of medical science*, **186**(3), pp.621-629.
5. Celik, T., Balta, S., Karaman, M., Ahmet, A.S., Demirkol, S., Ozturk, C., Dinc, M., Unal, H.U., Yilmaz, M.I., Kilic, S., Kurt, G., Tas, A., Iyisoy, A., Quarti – Trevano, F., Fici, F., Grassi, G. (2015). Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan. *Blood Pressure*, **24**(1), pp.55-60.
6. Cimen, T., Bilgin, M., Akyel, A., Felekoglu, M.A., Nallbani, A., Ozdemir, S., Erden, G., Ozturk, A., Dogan, M., Yeter, E. (2016). Endocan and non – dipping circadian pattern in newly diagnosed essential hypertension. *Korean circulation journal*, **46**(6), pp.827-833.
7. Claros, N.M. (2017). Gestational hypertension. *Hipertension y riesgo vascular*, **34**(S2), pp.22-25.
8. De Sousa, P.C.P., Alves, J.A.G., Moura, S.B.M.E.H., Junior, E.A., Martins, W.P., Costa, F.D.S. (2016). Brachial artery flow mediated dilation and pulsatility index change as independent predictors for hypertensive disorders in the second trimester of pregnancy. *European Journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, **200**, pp.94-97.
9. Domek, M., Gumprecht, J., Lip, G.Y.H., Shantsila, A. (2020). Malignant hypertension: does this still exist? *Journal of human hypertension*, **34**(1), pp.1-4.

10. Grassi, D., Draijer, R., Schalkwijk, C., Desideri, G., D' Angeli, A., Francavilla, S., Mulder, T., Ferri, C. (2016). Black tea increases circulating endothelial progenitor cells and improves flow mediated dilatation counteracting deleterious effects from a fat load in hypertensive patients: A randomized controlled study. *Nutrients*, **8**(11), pp.727.
11. Green, D.J., Jones, H., Thijssen, D., Cable, N.T., Atkinson, G. (2011). Flow – mediated dilation and cardiovascular event prediction: Does nitric oxide matter? *Hypertension*, **57**(3), pp.363-369.
12. Gupta, V., Sachdeva, S., Khan, A.S., Haque, S.F. (2011). Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi journal of kidney disease and transplantation*, **22**(1), pp.97-103.
13. Huang, Z., Chen, C., Li, S., Kong, F., Shan, P., Huang, W. (2016). Serum markers of endothelial dysfunction and inflammation increase in hypertension with prediabetes mellitus. *Genetic testing and molecular biomarkers*, **20**(6), pp.322-327.
14. Inoue, K., Kodama, T., Daida, H. (2012). Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *International Journal of Vascular Medicine*, **2012**, 657025.
15. Jurko, A.J., Jurko, T., Minarik, M., Mestanik, M., Mestanikova, A., Micieta, V., Visnovcova, Z., Tonhajzerova, I. (2018). Endothelial function in children with white – coat hypertension. *Heart Vessels*, **33**(6), pp.657-663.
16. Kaith, N.M., Wagener, H.P., Barker, N.W. (1974). Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *The American Journal of the Medical Sciences*, **268**, pp.336-345.
17. Karakurt, C., Baspinar, O., Ceik, F.S., Taskapan, C., Sahin, A.D., Yologlu, S. (2014). Serum pentraxin 3 and hs – CRP levels in children with severe pulmonary hypertension. *Balkan medical journal*, **31**(3), pp.219-223.
18. Koh, K.K., Ahn, J.Y., Han, S.H., Kim, D.S., Jin, D.K., Kim, H.S., Shin, M.S., Ahn, T.H., Choi, I.S., Shin, E.K. (2003). Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*, **42**(5), pp.905-910.
19. Konukoglu, D., Uzun, H. (2017). Endothelial dysfunction and hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*, **956**, pp.511-540.

20. Machalinska, A., Pius – Sadowska, E., Babiak, K., Salacka, A., Safranow, K., Kawa, M.P., Machalinski, B. (2018). Correlation between flicker – induced retinal vessel vasodilatation and plasma biomarkers of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Current eye research*, **43**(1), pp.128-134.
21. Malhotra, A.S., Goel, P., Chaudhary, A., Kochhar, S., Kaur, G., Bhagat, A. (2018). Serial profile of flow – mediated dilatation in primigravida for prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Hypertension in pregnancy*, **37**(4), pp.212-219.
22. Marques, B.C.A.A., Trindade, M., Aquino, J.C.F., Cunha, A.R., Gismondi, R.O., Neves, M.F., Oigman, W. (2018). Beneficial effects of acute trans – resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Clinical and experimental hypertension*, **40**(3), pp.218-223.
23. Moreno, B., de Faria, A.P., Ritter, A.M.V., Yugar, L.B.T., Ferreira – Melo, S.E., Amorim, R., Modolo, R., Fattori, A., Yugar – Toledo, J.C., Coca, A., Moreno, H. (2018). Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. *Journal of clinical hypertension*, **20**(5), pp.910-917.
24. Musialowska, D., Zbroch, E., Koc – Zorawska, E., Musialowski, P., Malyszko, J. (2018). Endocan concentration in patients with primary hypertension. *Angiology*, **69**(6), pp.483-489.
25. Naranjo, M., Paul, M. (2020). *Malignant Hypertension*. Treasure Island (FL): StatPearls.
26. Ogunniyi, M.O., Croft, J.B., Greenlund, K.J., Giles, W.H., Mensah, G.A. (2010). Racial / ethnic differences in microalbuminuria among adults with prehypertension and hypertension: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *American Journal of hypertension*, **23**(8), pp.859-864.
27. Ozturk, M.T., Ebinc, F.A., Okyay, G.U., Kutlugun, A.A. (2017). Epicardial adiposity is associated with microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Acta cardiologica sinica*, **33**(1), pp.74-80.
28. Rajendran, P., Pengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. *International Journal of Biological Sciences*, **9**, pp.1057-1069.

29. Szpera – Gozdiewicz, A., Kosicka, K., Gozdiewicz, T., Krzyscin, M., Wirstlein, P., Siemiakowska, A., Glowska, F.K., Wender – Ozegowska, E., Markwitz, W., Breborowicz, G.H. (2020). Serum endocan concentration and its correlation with severity of hypertensive disorders in pregnancy. *The Journal of maternal – fetal & neonatal medicine*, **33**(14), pp.2313-2319.
30. Veerabhadrapa, P., Diaz, K.M., Fearheller, D.L., Sturgeon, K.M., Williamson, S.T., Crabbe, D.L., Kashem, A.M., Brown, M.D. (2011). Endothelial – dependent flow – mediated dilation in African Americans with masked – hypertension. *American journal of hypertension*, **24**(10), pp.1102-1107.
31. Wang, X.S., Yang, W., Luo, T., Wang, J.M., Jing, Y.Y. (2015). Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genetic testing and molecular biomarkers*, **19**(3), pp.124-127.
32. Weber, M.A., Schiffrin, E.L., White, W.B., Mann, S., Lindholm, L.H., Kenerson, J.G., Flack, J.M., Carter, B.L., Materson, B.J., Ram, C.V., Cohen, D.L., Cadet, J.C., Jean – Charles, R.R. et al. (2014). Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of clinical hypertension*, **16**(1), pp.14-26.
33. Widmer, R.J., Lerman, A. (2014). Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Global Cardiology Science and Practice*, **2014**(3), pp.291-308.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, **39**: pp.3021-3104.
35. Xu, J.Z., Wu, S.Y., Yan, Y.Q., Xie, Y.S., Ren, Y.R., Yin, Z.F., Shi, C.Z., Wang, C.Q. (2012). Left – Atrial Diameter, flow – mediated dilation of brachial artery and target organ damage in Chinese patients with hypertension. *Journal of Human hypertension*, **26**(1), pp.41-47.
36. Yano, Y., Oparil, S. (2017). Masked hypertension. *Current hypertension reports*, **19**(10), pp.81.

37. Yun, L., Xu, R., Zhang, L., Li, G., Huang, S., Yao, Y., Li, J. (2014). The role of microalbuminuria in arterial endothelial dysfunction in hypertensive patients with carotid plaques. *International Heart Journal*, **55**(2), pp.153-159.
38. Yasunaga, T., Ikeda, S., Koga, S., Nakata, T., Yoshida, T., Masuda, N., Kohno, S., Maemura, K. (2014). Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high – sensitive C – reactive protein. *International heart journal*, **55**(2), pp.160-164.
39. Yesiltepe, A., Dizdar, O.S., Gorkem, H., Dondurmaci, E., Ozkan, E., Koc, A., Baktir, A.O., Gunal, A.I. (2017). Maintenance of negative fluid balance can improve endothelial and cardiac functions in primary hypertensive patients. *Clinical and experimental hypertension*, **39**(6), pp.579-586.