

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



**Ο προγνωστικός ρόλος των λειτουργικών εφεδρειών νεφρού στην εξέλιξη του ρυθμού
σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση**

ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΘΗΝΑ 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΠΗΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



**Ο προγνωστικός ρόλος των λειτουργικών εφεδρειών νεφρού στην εξέλιξη του ρυθμού
σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση**

ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΙΑΤΡΟΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΘΗΝΑ 2022

Ημερομηνία αιτήσεως υποψήφιας διδάκτορος: 06/09/2017

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 26/09/2017

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

1. **Κωνσταντίνος Τσιούφης (Επιβλέπον Μέλος):** Καθηγητής Καρδιολογίας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

2. **Δημήτριος Τούσουλης:** Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

3. **Δημήτριος Βλαχάκος:** Ομότιμος Καθηγητής Νεφρολογίας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 9/10/2017

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 07/10/2022

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: 12/10/2022

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Γεράσιμος Δ. Σιάσος, Καθηγητής

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Κωνσταντίνος Τσιούφης, Καθηγητής (Επιβλέπον Μέλος)
2. Δημήτριος Τούσουλης, Ομότιμος Καθηγητής
3. Δημήτριος Βλαχάκος, Ομότιμος Καθηγητής
4. Κωνσταντίνα Αγγέλη, Καθηγήτρια
5. Ελευθέριος Τσιάμης, Αναπληρωτής Καθηγητής
6. Σμαραγδή Μαρινάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
7. Σοφία Λιονάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: Άριστα

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

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

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ Ο ΚΩΟΣ (460-370π.Χ)

Στους γονείς μου Τάσο και Τούλα,

στον άνδρα μου Χρήστο,

στους δασκάλους μου

Περιεχόμενα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	9
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	17
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	19
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
Κεφάλαιο 1: ANATOMIA ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	22
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ANATOMΙΑΣ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΝΕΦΡΩΝ	22
I. Αγγείωση νεφρού.....	23
II. Σπείραμα.....	25
III. Ουροφόρα Σωληνάρια	27
IV. Διάμεσος χώρος.....	27
V. Η παρασπειραματική συσκευή.....	28
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	28
I. Στοιχεία φυσιολογίας και ρυθμός σπειραματικής διήθησης.....	28
II. Νεφρική ροή πλάσματος.....	31
III. Αυτορρυθμιση νεφρικής ροής αίματος και ρυθμός σπειραματικής διήθησης.....	31
IV. Μηχανισμοί ελέγχου της νεφρικής αιμοδυναμικής κυκλοφορίας.....	33
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	35
I. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης.....	35
II. Σωληναριακή λειτουργία.....	37
III. Προσδιορισμός του GFR: μετρούμενος και εκτιμώμενος	37
Κεφάλαιο 2: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	45
I. Επιπολασμός και ορισμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	45
II. Σταδιοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.....	46
III. Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου και θάνατος.....	49
IV. Πρόγνωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου βάσει GFR και αλβουμινουρίας.....	51

Κεφάλαιο 3: ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΦΕΔΡΕΙΕΣ	52
I. Ιστορική αναδρομή και ορισμός	52
II. Μέθοδοι προσδιορισμού του RFR.....	57
III. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν την οξεία αύξηση του GFR μετά από πρωτεϊνικό γεύμα ή έγχυση αμινοξέων.....	60
IV. Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες και Χρόνια Νεφρική Νόσος.....	62
V. Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες και Οξεία Νεφρική Βλάβη	64
VI. Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες και Αρτηριακή Υπέρταση.....	65
Κεφάλαιο 4: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	68
I. Αρτηριακή υπέρταση και σύγχρονα δεδομένα	68
II. Ορισμός και ταξινόμηση της αρτηριακής υπέρτασης	70
III. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης	71
IV. Παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης.....	73
V. Παθογένεια της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης.....	75
VI. Η σχετιζόμενη με την υπέρταση βλάβη οργάνων	80
VII. Αρτηριακή υπέρταση και νεφρική Βλάβη.....	86
VIII. Εξέλιξη νεφρικής λειτουργίας (μεταβολή GFR) σε υπερτασικούς ασθενείς βάσει επιπέδων ρύθμισης αρτηριακής πίεσης και επιπέδου νεφρικής λειτουργίας	89
IX. Αντιυπερτασική θεραπεία και επίδραση στο ρυθμό εξέλιξης του GFR και στη μικροαλβουμινουρία.....	91
X. Αντιυπερτασική αγωγή: δεδομένα για το ρόλο Βαλσαρτάνης και Αμιλοδιπίνης.....	94
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	96
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	97
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	97
I. Πληθυσμός μελέτης - Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	97
II. Σχεδιασμός μελέτης.....	98
III. Μετρήσεις	99

Αρτηριακή Πίεση Ιατροείου.....	99
24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης	99
Διαγνωστικά όρια υπέρτασης	101
Δοκιμασία μέτρησης Λειτουργικών Νεφρικών Εφεδρειών	101
IV. Έναρξη και τιτλοποίηση αντιυπερτασικής θεραπείας και στάδια επανελέγχου	103
V. Στατιστική Ανάλυση.....	103
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	105
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	120
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	125
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ.....	126
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	127
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	128
SUMMARY.....	131
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:	134

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία:

Όνοματεπώνυμο: Αικατερίνη Δαμιανάκη

Ημ. Γέννησης: 21.02.1987

Ιδιότητα: Ιατρός Νεφρολόγος

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2001-2004: Ράλλειο Ενιαίο Λύκειο Θηλέων Πειραιώς, Βαθμός Απολυτηρίου 19,3/20

2004-2010: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Βαθμός Πτυχίου 7,45/10

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2010-2014 **Απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος** στο Τομέα Βασικών Ιατρικών Επιστημών του Τμήματος Επιστημών Υγείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών με θέμα *(Διάστημα εμπεριέχον προσωρινή παύση λόγω υπηρεσίας υπαίθρου)* «Μελέτη των πολυμορφισμών των γονιδίων του υποδοχέα της βαζοπρεσίνης και του υποδοχέα των ανδρογόνων και η συσχέτισή τους με τη σεξουαλική συμπεριφορά και γενετική προδιάθεση στις γυναίκες με σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών»

2017-σήμερα: **Υποψήφια Διδάκτωρ ΕΚΠΑ:** Ο προγνωστικός ρόλος των λειτουργικών εφεδρειών νεφρού στην εξέλιξη του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2011-2012: **Υπηρεσία Υπαίθρου,** Περιφερικό Ιατρείο Ελαφονήσου Κέντρο Υγείας Νεαπόλεως (άγονο) ευθύνης του Γενικό Νοσοκομείο – Κέντρο Υγείας Μολάων

2012 –2014: **Ειδικότητα ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ** στο Γενικό Νοσοκομείο Ηλείας

2015-2019: **Ειδικότητα ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ** στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο» με τρίμηνη θητεία στο Νεφρολογικό Τμήμα και Μονάδα Υπέρτασης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λωζάννης (CHUV), Ελβετία

2019-2020: **Ειδικευμένη Νεφρολόγος σε παράταση θητείας** στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

2020-2022: **Επιστημονικός Συνεργάτης και Ειδικός Νεφρολόγος** στο Νεφρολογικό Τμήμα και Μονάδα Υπέρτασης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λωζάννης (CHUV), Ελβετία

ΤΙΤΛΟΣ ΣΠΟΥΔΩΝ/ΑΔΕΙΑ

08/2010: **Άδεια ασκήσεως Ιατρικού επαγγέλματος, Αθήνα**

07/2019: **Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας στη Νεφρολογία, Αθήνα**

12/2014: **Απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος στις Βασικές Ιατρικές Επιστήμες, Πανεπιστήμιο Πατρών, Βαθμός Πτυχίου Άριστα**

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ **Αγγλική:** First Certificate in English, **Γαλλική:** Diplôme d' Études en langue française B1 et B2, **Γερμανική:** βασικές γνώσεις

ΚΛΙΝΙΚΗ - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2010-2014:** -Εργαστηριακή εμπειρία στην απομόνωση γονιδιωματικού DNA, PCR μέθοδο και ηλεκτροφόρηση σε πηκτώματα και σε τριχοειδή, Ικανοποιητική εξοικείωση με ψηφιακές βάσεις δεδομένων νουκλεοτιδικών αλληλουχιών και με προγράμματα ανάλυσης νουκλεοτιδικών αλληλουχιών (BLAST,NCBI-GENBANK)
- 2015-σήμερα:** -Κλινική Νεφρολογία και Επείγοντα Περιστατικά, συνταγογράφηση μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση, συνεδρίες επείγουσας πλασμαφαίρεσης), τοποθέτηση προσωρινών αγγειακών προσπελάσεων (κεντρικός φλεβικός καθετήρας αιμοκάθαρσης), εξωτερικά ιατρεία και παρακολούθηση ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο, αρτηριακή υπέρταση και νεφροπάθειες, διενέργεια βιοψίας νεφρού με χρήση υπερήχου (real-time), υπερηχογράφημα νεφρών και έγχρωμο Doppler νεφρικών αρτηριών

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- 2015-2019:** -Ενεργή συμμετοχή σε μαθήματα διδασκαλίας, παρουσιάσεις περιστατικών και ανασκόπηση βιβλιογραφίας της Νεφρολογικής Κλινικής, της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής και της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο». Συμμετοχή σε εκπαιδευτικά μαθήματα για τη νοσηλευτική ειδικότητα της Παθολογίας στο ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
- 2019-σημερα:** -Ενεργή συμμετοχή σε μαθήματα διδασκαλίας στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών ΑΥ και Καρδιαγγειακά Νοσήματα του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με υπεύθυνο τον Καθηγητή Κωνσταντίνο Τσιούφη
- 2019-2020:** -Ενεργή συμμετοχή σε μαθήματα άσκησης στην αιμοκάθαρση στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών ΑΥ και Καρδιαγγειακά Νοσήματα του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με υπεύθυνο τον Καθηγητή Κωνσταντίνο Τσιούφη
- 2019:** -Συμμετοχή σε σύγγραμμα του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών ΑΥ και Καρδιαγγειακά Νοσήματα του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με υπεύθυνο τον Καθηγητή Κωνσταντίνο Τσιούφη (Αρτηριακή Υπέρταση στη Χρόνια Νεφρική Νόσο και σε Ασθενείς με Πολυκυστική Νόσο Νεφρών)
- 2020-2022:** -Ενεργή συμμετοχή σε παρουσιάσεις περιστατικών και ανασκόπηση βιβλιογραφίας στο Νεφρολογικό Τμήμα και Μονάδα Υπέρτασης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λωζάννης (CHUV), Ελβετία
- 2021-2022:** -Τηλε-μαθήματα κλινικής ιστοπαθολογίας του Α'Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, χειμερινό εξάμηνο ακαδημαϊκού έτους 2021-22 με υπέθυνο τον Καθηγητή Ανδρέα Λάζαρη

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

2015-σήμερα: Μέλος της ερευνητικής ομάδας της Μονάδας Υπέρτασης της Α' Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

2018-σήμερα: **Συμμετοχή σε Workshops-Πιστοποιητικά**

-Hands-On Workshop: Renal Ultrasound in Hypertension (Basics) (on behalf of the ESH Working Group on Hypertension and the Kidney), Barcelona 8/6/2018

-Hands on Renal Ultrasound Refreshment Course, 50th Annual Meeting Swiss Society of Nephrology, 6-8/12/2018 Interlaken, Switzerland

-Advances in Research Conference: Machine Learning and Kidney Diseases, Kidney Week 2019, 5-10/11/19, Washington DC, USA

-Tips on heart and Kidney ultrasound, 12th Symposium Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction 2020, 17-18/1/2020, Athens, Greece

-Certificate of Completion: Good Clinical Practice, National Institute On Drug Abuse Clinical Trials Networks

-European Society for Clinical Nutrition and Metabolism: Nutritional Support in Renal Diseases

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΚΡΙΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

2022 Blood Pressure journal (endorsed by the European Society of Hypertension)

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

2017-2019: -Ενεργός συμμετοχή σε τυχαιοποιημένη, Φάσης 3 σε ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, (GlaxoSmithKline Research & Development Ltd)

2020-2022: -Ενεργή συμμετοχή σε Τυχαιοποιημένη, Φάσης 2 μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοχής του αναστολέα συνθάσης της αλδοστερόνης, DP13, κατά τη διάρκεια 8 εβδομάδων θεραπείας (DAMIAN Pharma AG, Switzerland)

-Ενεργή συμμετοχή προοπτική μελέτη παρατήρησης, case-control study "Central blood pressure regulation by the brainstem and influence by renal sympathetic afference: a functional magnetic resonance imaging (MRI) study in hypertensive and normotensive participants" (NCT03473275) (P.I: Prof. Gregoire Wuerzner, Service de Néphrologie et d' Hypertension, CHUV Lausanne)

-Ενεργή συμμετοχή σε μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης για την πιστοποίηση της λειτουργίας της οπτικής συσκευής μέτρησης αρτηριακής πίεσης καρπού Aktia συγκριτικά με διπλή ακρόαση (NCT04027777) (AKTIA SA, Switzerland, P.I: Prof. Gregoire Wuerzner, Service de Néphrologie et d' Hypertension, CHUV Lausanne)

-Ενεργή συμμετοχή στην παρεμβατική, μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη Restoring hemodynamic stability using targeted epidural spinal stimulation following spinal cord injury (NCT04994886) (P.I: Prof. Jocelyne Bloch Service de Neurochirurgie, CHUV Lausanne)

ΜΕΛΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ:

- Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία
- Ευρωπαϊκή Νεφρολογική Εταιρεία (ERA-EDTA)
- Ελληνική Εταιρία Υπέρτασης
- Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH)
- Ινστιτούτο Μελέτης, Έρευνας, Εκπαίδευσης και Θεραπείας Νοσημάτων Αγγείων, Καρδιάς, Εγκεφάλου και Νεφρών «I.N.A.K.E.N»

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Neoklis, A. G., Anastasia, K. A., **Damianaki, K.**, Nikolaos, D. R., Markantes, G., Papadopoulos, V., Adonakis GL, Decavalas G. & Panidis. D. Polycystic Ovarian Morphology is Associated with Hyperandrogenemia and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *J Steroids Horm Sci*, 7(1), 1-5 (2016)
- **Damianaki K**, Lourenco JM, Braconnier P, Ghobril JP, Devuyst O, Burnier M, Lenglet S, Augsburg M, Thomas A, Pruijm M. Renal handling of zinc in chronic kidney disease patients and the role of circulating zinc levels in renal function decline. *Nephrology Dialysis Transplantation*,35(7), 1163-1170.
- Alexakou, Z., Kourniotis, D., Mpora, M., Aggelis, G., **Damianaki, A.**, Chalkia, A., Kapota A, Tsalapaki C, Giannou P, Vasilopoulos D, Petras, D. (2020). Relapsing MPO- positive vasculitis with lung hemorrhage in a patient on hemodialysis. *J Urol Ren Dis*,5, 1184.
- **Damianaki, K.**, Burnier, M., Dimitriadis, K., Tsioufis, C., & Petras, D. Renal Functional Reserve Is Related to the Nondipping Phenotype and to the Exercise Heart Rate Response in Patients with Essential Hypertension and Preserved Renal Function. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(5):737-747.
- Alexakou Zoi, **Damianaki Katerina**, Kourniotis Dimitrios, Mpora Margarita, Petras Dimitrios. A rare case of Nephrotic syndrome in the setting of Sjogren Syndrome-related Cryoglobulinemic Vasculitis, *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation (SJKDT)* (in press)
- **Damianaki A**, Polychronopoulou E, Wuerzner G, Burnier M. New Aspects in the Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease not on Renal Replacement Therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022 Mar;29(2):125-135.
- Hendriks-Balk MC, **Damianaki A**, Polychronopoulou E, Brito W, Pruijm M, Wuerzner G. Contrast-Enhanced Ultrasonography Enables the Detection of a Cold Pressor Test-Induced Increase in Renal Microcirculation in Healthy Participants. *Front Cardiovasc Med.* 2022 May 20;9:899327.
- **Damianaki A**, Theiler K, Beaney T, Wang W, Burnier M, Wuerzner G. High blood pressure screening in pharmacies during May Measurement Month campaigns in Switzerland. *Blood Press.* 2022 Dec;31(1):129-138.
- **Damianaki A**, Brito W, Garessus J, Schneider A, Maillard M, Burnier M, Pruijm M. Contrast enhanced ultrasound and protein shakes are not alternatives for inulin clearance and meat to assess renal functional reserve in humans. *Kidney Blood Press Res* 2022 Oct 3. doi: 10.1159/000527313.
- **Damianaki A.**, Wang, W., Beaney, T., Burkard, T., Sudano, I., Burnier, M., & Wuerzner, G. (2022). May Measurement Month 2017–2019: results from Switzerland. *European Heart Journal Supplements*, 24(Supplement_F), F38-F40.

- **Damianaki A., Stambolliu E., Alexakou Z., Petras D.** Expanding the potential therapeutic options of hemoperfusion in the era of improved sorbent biocompatibility. *Kidney Res Clin Pract.* (in press)

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **Κλινική Περίπτωση Ταχέως Εξελισσόμενης Σπειραματονεφρίτιδας στα πλαίσια Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας, Κ.Δαμιανάκη, Π.Γιάννου, Θ.Σαμοίλη, Χ.Γακιοπούλου, Σ.Γιαννούλη, Δ.Πετράς** (90^η Επιστημονική Συνάντηση της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρίας, Θεσ/κη 19 - 20/11/2015, Ελλάδα)
- **Η Οξεία Νεφρική Βλάβη και η ενδοσσοκομειακή μεταβολή των επιπέδων ουρικού οξέος προβλέπουν συνεργικά πρόιμη θνητότητα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου** Π.Γιάννου, Α.Δαμιανάκη, Α.Χαλκιά, Α.Καποτά, Γ.Λάζαρος, Δ.Πετράς (19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Καλαμάτα 11-14/05/2016, Ελλάδα)
- **Η αποτελεσματικότητα της Ριτουξιμάμπης σε ασθενείς με ANCA αγγειίτιδα και νεφρική συμμετοχή,** Π.Γιάννου, Κ.Θωμάς, Α.Δαμιανάκη, Α.Χαλκιά, Δ. Βασιλόπουλος, Δ.Πετράς (19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Καλαμάτα 11-14/05/2016, Ελλάδα)
- **On-Line Αιμοδιαδιήση: χορήγηση υγρού υποκατάστασης πριν ή μετά το φίλτρο?** Α.Δαμιανάκη, Π.Γιάννου, Α.Χαλκιά, Α.Καποτά, Δ.Πετράς, 94^η Επιστημονική Συνάντηση της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρίας, Θεσ/κη 16-18/11/2017, Ελλάδα)
- **Αξιολόγηση του ρόλου των PLA2R σε ασθενείς με ιδιοπαθή μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια,** Π.Κούκη, Α.Δαμιανάκη, Ε.Βεντούρη, Ε.Δαφνής, Κ.Στυλιανού, Χ.Γακιοπούλου, Α.Καποτά, Δ.Πετράς (20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Αθήνα 3-6/5/2018, Ελλάδα)
- **Χαρακτηριστικά και πρόγνωση σε ενήλικες με IgA αγγειίτιδα με νεφρική προσβολή.** Χαλκιά Α, Αλεξάκου Ζ, Καποτά Α, Δαμιανάκη Κ, Κούκη Π, Πετράς Δ. (4^η Δημερίδα με Θέμα: Αγγειίτιδες, Αθήνα, 28-29/9/2018, Ελλάδα)
- **Οι λειτουργικές Νεφρικές εφεδρείες και η συσχέτισή τους με τη δοκιμασία κόπωσης και την 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση** Κατερίνα Δαμιανάκη, Κωνσταντίνος Τσιούφης, Κυριάκος Δημητριάδης, Δημήτρης Πετράς (20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 19-21/11/2020)
- **Renal Functional Reserve is related to the non dipping phenotype and to the excercise heart rate response in patients with essential hypertension and preserved renal function, Damianaki, K., Burnier, M., Dimitriadis, K., Vlahakos D, Tsioufis, C., & Petras D.** (ESH on-air Joint meeting 11-14.04.2021)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- **Insights from Speckle Tracking Echo in Detecting Differences in Myocardial Function in End-Stage Renal Disease.** (Panagiota E. Giannou, Vasiliki Kakiouzi, Athanasia Kapota, Aikaterini Damianaki, Constantina Aggeli, Dimitrios Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup. 2016).
- **Efficacy and Safety of Rituximab in Patients with ANCA Associated Vaculitis and Renal Diseases in Clinical Practice.** P.Giannou, K.Thomas, A.Chalkia, A.Damianaki, D.Vasilopoulos, D.Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup. 2016).
- **On-line Hemodiafiltration: Which Mode for Better Cost Effectiveness.** Panagiota E. Giannou, Athanasia Kapota, Aikaterini Damianaki, Aglaia Chalkia, Dimitrios

- Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup. 2016)
- **The Role of Peritoneal Dialysis in Congestive Heart Failure: One Center Experience.** P.Giannou, A.Kapota, **A.Damianaki**, G.Bougatsos, C.Chrysohoou, D.Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup.2017)
 - **Renal Functional Reserve is related to exercise heart rate in essential hypertensive patients: a novel link between the kidneys and the heart.** **A.Damianaki**, A.Chalkia, K.Tsioufis, K.Dimitriadis, D.Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup. 2017)
 - **Exercise heart rate during treadmill test is related to renal functional reserve in essential hypertensive patients: a novel link between the heart and the kidneys (K.Damianaki, K.Tsioufis, K.Dimitriadis, D.Konstantinidis, T.Kalos, A.Kasiakogias, V.Katsi, G.Peskesis, D.Tousoulis, D.Petras (Journal of Hypertension ESH 2018 Abstract Book)**
 - **Evaluation of the Full-Home Immunofluorescence Pattern (FH) in Patients Without Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Single Center Observation Study.** P.Kouki, **A.Damianaki**, A.Chalkia, P.Giannou, H.Gakiopoulou, D.Vasilopoulos, D.Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup. 2018)
 - **Management of Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass Surgery.** D. Petras, P.Giannou, A. Katsaros, A. Chalkia, A. Kapota, **A.Damianaki**, T. Psaros (AKI & CRRT 2018 San Diego, California)
 - **Renal handling of Zinc in a cohort of chronic kidney disease patients as compared to normo-and hypertensive controls with preserved renal function. Dr. Katerina Damianaki, Mr. Joao Miguel Lourenco, Dr. Philippe Braconnier, Mr. Jean-Pierre Ghobril, Prof. Olivier Devuyst, Prof. Michel Burnier, Prof. Murielle Bochud, Prof. Aurelien Thomas, Dr. Menno Pruijm (Swiss Med Wkly 2018 Supplementum 234)**
 - **The predictive role of visit-to-visit glomerular filtration rate variability for cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension: Data from a Greek 8-year-follow-up study.** Konstantinos P. Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, Alexandros Kasiakogias, Georgios Drosos, Nikos Karaminas, Panagiotis Iliakis, **Katerina Damianaki** and Dimitris Tousoulis (JACC Suppl 2019)
 - **Incidence and Risk Factors of Serious Infections in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement.** Aglaia Chalkia, Konstantinos Thomas, Athanasia Kapota, **Aikaterini A. Damianaki**, Pinelopi Kouki, Dimitrios Vassilopoulos, Dimitrios I. Petras. (JASN Kidney Week Abstract Sup. 2019)
 - **Effects of Combined Expanded Hemodialysis (HDx) and Hemoadsorption (HA) in Hemodialysis (HD) Patients: A Single Center's Experience.** **Katerina Damianaki**, Dimitris Kourniotis, Zoe Alexakou, Margarita Mpora, Panagiota E. Giannou, Dimitrios I. Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup. 2020)
 - **Hypertensive patients have a decreased microperfusion response during a cold pressure test compared to healthy participants.** Hendriks-Balk Marielle, **Damianaki Katerina**, De Brito Wendy, Polychronopoulou Erietta, Pruijm Menno, Wuerzner Gregoire (Swiss Med Wkly 2018 Supplementum 256)
 - **Blood Pressure Awareness and Control in Swiss Pharmacies during MMM17-18 Campaigns.** **Katerina Damianaki**, Gerald Menetre, Michel Burnier, Gregoire Wuerzner, 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Megaro Mousikis Athens, 17-21/06/2022
 - **Differences in BOLD-MRI signal intensity between hypertensive patients and healthy volunteers.** Mariëlle Hendriks-Balk, Sandra Da Costa, Erietta

Polychronopoulou, **Katerina Damianaki**, Kenji Theiler, Dimitri Van De Ville, Gregoire Wuerzner (Journal of Hypertension ESH 2022 Abstract Book)

- **Renal microperfusion response to a cold pressure test is decreased in hypertensive patients.** Mariëlle Hendriks-Balk, Aikaterini Damianaki, Erietta Polychronopoulou, Wendy Brito, Menno Pruijm, Grégoire Wuerzner (Journal of Hypertension ESH 2022 Abstract Book)

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **Αξιολόγηση του full house προτύπου στον ανοσοφθορισμό σε ασθενείς χωρίς νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου.** Κ.Δαμιανάκη, Π.Κούκη, Π.Γιάννου, Α.Χαλκιά, Χ.Γακιοπούλου, Δ.Βασιλόπουλος, Δ.Πετράς (20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Αθήνα 3-6/5/2018, Ελλάδα)
- **Οι λειτουργικές Νεφρικές εφεδρείες και η συσχέτισή τους με τη δοκιμασία κόπωσης και την 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.** Κατερίνα Δαμιανάκη, Κωνσταντίνος Τσιούφης, Κυριάκος Δημητριάδης, Δημήτρης Πετράς (20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Αθήνα 3-6/5/2019)
- **Ιδιοπαθής Full House Νεφροπάθεια σε ασθενή χωρίς Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο (παρουσίαση περιστατικού).** Κ.Δαμιανάκη, Α. Χαλκιά, Α. Καποτά, Π.Κούκη, Χ. Τσαλαπάκη, Δ. Βασιλόπουλος, Δ. Πετράς, (21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Δελφοί 29/5 -1/6/ 2019, Ελλάδα)
- **Χαρακτηριστικά και Πρόγνωση σε ενήλικες με IgA αγγειίτιδα με νεφρική προσβολή.** Α.Χαλκιά, Κ.Δαμιανάκη, Κ.Θωμάς, Π.Κούκη, Δ. Βασιλόπουλος, Δ.Πετράς (21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Δελφοί, Μάιος 29-Ιούνιος 1,2019)

ΟΜΙΛΗΤΗΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **Workshop:Assessment of kidney function: the Nephrologist's insight,** A.Damianaki (24th Hellenic Scientific Conference of Medical Students, Athens 29/4/2018, Greece)
- **Οι Λειτουργικές Εφεδρείες Νεφρού,** 17ο Συμπόσιο Εντατικής Ιατρικής Ενόπλων Δυνάμεων, 13-14/09/2019, Αθήνα
- **Πρακτική διαχείριση ασθενών με καρδιονεφρικά προβλήματα: Άνδρας 72 ετών με οιδήματα και υπονατριαιμία,** (13th Symposium Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction 2021 with international participation Αθήνα 14-16/1/2021)
- **Η σημασία του RFR στην πρόληψη της Οξείας νεφρικής Βλάβης,** Acute Kidney Injury Meeting 2021, Megaro Mousikis, Athens 17-18/9/21, Greece
- **An 82 years old uncontrolled hypertensive male with ankle edema and low serum sodium levels (Na+=126mEq/l),** 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Megaro Mousikis Athens, 17-21/06/2022
- **Η σημασία του RFR και της αναιμίας στην εξέλιξη της ONB σε XNN,** Acute Kidney Injury Meeting 2022, Hellenic Pasteur Institute, Athens 7-8/10/22, Greece

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Πλήρεις δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά:

1. **Damianaki K**, Burnier M, Dimitriadis K, Tsioufis C, Petras D: Renal Functional Reserve Is Related to the Non dipping Phenotype and to the Exercise Heart Rate Response in Patients with Essential Hypertension and Preserved Renal Function. Kidney Blood Press Res 2020;45:737-747. doi: 10.1159/000508939

2. **Damianaki A**, Brito W, Garessus J, Schneider A, Maillard M, Burnier M, Pruijm M.: Contrast enhanced ultrasound and protein shakes are not alternatives for inulin clearance and meat to assess renal functional reserve in humans. *Kidney Blood Press Res* 2022 doi: 10.1159/000527313

Δημοσιευμένες περιλήψεις σε διεθνή περιοδικά:

1. **Renal Functional Reserve is related to exercise heart rate in essential hypertensive patients: a novel link between the kidneys and the heart.** **A.Damianaki**, A.Chalkia, K.Tsioufis, K.Dimitriadis, D.Petras (JASN Kidney Week Abstract Sup 2017)
2. **Exercise heart rate during treadmill test is related to renal functional reserve in essential hypertensive patients: a novel link between the heart and the kidneys** (**K. Damianaki**, K. Tsioufis, K. Dimitriadis, D. Konstantinidis, T. Kalos, A. Kasiakogias, V. Katsi, G. Peskesis, D. Tousoulis, D. Petras (Journal of Hypertension ESH 2018 Abstract Book)
3. **Renal Functional Reserve is related to the non-dipping phenotype and to the exercise heart rate response in patients with essential hypertension and preserved renal function.** **K.Damianaki**, K., Burnier, M.,Dimitriadis, K., Vlahakos D, Tsioufis, C., & Petras (Journal of Hypertension ESH 2021 Abstract Book)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής, αισθάνομαι το εντονότατο χρέος να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή Καρδιολογίας και διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής **κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη**, για την ακέραια εμπιστοσύνη που μου επέδειξε, τη διαρκή επιστημονική του καθοδήγηση και τη μοναδική δυνατότητα που μου πρόσφερε να συνδυάσω με αυτό το θέμα της διατριβής δύο από τις μεγάλες μου αγάπες στο χώρο της Ιατρικής, τη Νεφρολογία -όντας Ειδικός Νεφρολόγος- και την Αρτηριακή Υπέρταση. Το παρόν εγχείρημα δε θα ήταν εφικτό χωρίς τις προτάσεις του και τις πολύτιμες ευκαιρίες που μου πρόσφερε. Θα αποτελεί πάντα για μένα αληθινό πρότυπο ήθους και επιστήμονα.

Ακολούθως, θα ήθελα να εκφράσω τα ολόθερμα ευχαριστώ και την ευγνωμοσύνη μου στον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών **κ. Δημήτριο Τούσουλη** και τον Ομότιμο Καθηγητή Νεφρολογίας **κ. Δημήτριο Βλαχάκο**, που δέχθηκαν πρόθυμα να αποτελέσουν μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου καθώς και για την πολύπλευρη στήριξη και καθοδήγηση που μου πρόσφεραν στη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον άνθρωπο που μου εμφύσησε την αγάπη για τη Νεφρολογία και για το αέναο κυνήγι της Γνώσης, το Συντονιστή Διευθυντή του Νεφρολογικού Τμήματος του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» **κ. Δημήτριο Πετρά**. Στο μυαλό μου ηχούν ακόμα οι επίμονες παραινέσεις του για τη μη αποστειρωμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας και την ανάγκη για κριτική σκέψη απέναντι σε κάθε καθημερινό κλινικό ερώτημα. Είναι ο άνθρωπος που συνέβαλλε τα μέγιστα στην υλοποίηση των επιστημονικών μου ανησυχιών ως νέα ιατρός από την πρώτη στιγμή και χωρίς τη στήριξη του δε θα ήταν δυνατή η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά και είμαι βαθύτατα ευγνώμων στον Επιμελητή Α' Καρδιολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» **κ. Κυριάκο Δημητριάδη** για την πολύπλευρη βοήθειά του, τις πολύτιμες συμβουλές του και τον άψογο τρόπο με τον οποίο συνεργαστήκαμε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής αλλά και σε πληθώρα λοιπών πρωτοκόλλων που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους **Συνεργάτες** της Μονάδας Υπέρτασης της Α' Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» για την πολύτιμη συμβολή τους και την άριστη συνεργασία τους στο κλινικό και ερευνητικό πεδίο καθώς και όλους τους **ασθενείς** που δέχτηκαν να λάβουν μέρος στην παρούσα μελέτη.

Πρέπει επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Ομότιμο καθηγητή Παθολογίας και Νεφρολογίας-Υπέρτασης **κ. Michel Burnier** και τον Νεφρολόγο **κ. Menno Pruijm** του Νεφρολογικού Τμήματος και Μονάδας Υπέρτασης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λωζάννης (CHUV) με τους οποίους συνεργάστηκα στα πλαίσια της μετεκπαίδευσής μου στο εξωτερικό, για την ανεκτίμητη συμβολή τους.

Ευγνωμονώ τους Μέντορες της ζωής μου, τους γονείς μου **Τάσο και Τούλα**, για την παροχή των υλικών, ηθικών και πνευματικών εφοδίων για την πορεία μου στη ζωή και στην Ιατρική. Τους οφείλω δικαιωματικά ένα τεράστιο ευχαριστώ για τις θυσίες τους, για όλα όσα κάνουν καθημερινά για μένα και κυρίως για την αδιαπραγμάτευτη αγάπη και βαθιά πίστη τους σε εμένα.

Τέλος, οφείλω βαθιά ευγνωμοσύνη στο σύντροφο της ζωής μου και άνδρα μου, **Χρήστο**, ο οποίος βούτηξε μαζί μου σε αυτό το -κατά καιρούς- δύσκολο ταξίδι. Τον ευχαριστώ για την υπομονή του με την οποία με άκουσε, για τη χαρά και τον ενθουσιασμό με τον οποίο μοιράστηκε κάθε μου εύρημα και επιτυχία και για την ακλόνητη πίστη του ότι «θα τα καταφέρεις».

Αικατερίνη Δαμιανάκη 2022

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας βασιζόμενη στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) δε φαίνεται να παρέχει απαραίτητα ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την πρόιμη απώλεια νεφρώνων και λειτουργικής νεφρικής μάζας. Δυστυχώς η κρεατινίνη ορού παραμένει ένας λιγότερο αξιόπιστος δείκτης, καθώς οι ασθενείς μπορούν να χάσουν ως και το 50% της νεφρικής λειτουργίας τους -με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα άτομα με μονήρη νεφρό (επίκτητα ή συγγενώς)- χωρίς να επέλθει καμία αλλαγή σε αυτή.

Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην ανεύρεση περισσότερο ευαίσθητων αλλά και πρωιμότερων δεικτών ανίχνευσης της απώλειας νεφρικής λειτουργίας, ακόμα όταν αυτή βρίσκεται σε υποκλινικό στάδιο.

Σύμφωνα με την υπόθεση του Brenner, η απώλεια νεφρώνων οδηγεί σε αντιρροπιστική υπερδιήθηση από τους εναπομείναντες νεφρώνες διατηρώντας έτσι το GFR σταθερό. Η κρεατινίνη ορού αρχίζει να αυξάνει μόνο όταν οι εφεδρείες των ήδη επιφορτισμένων εναπομείναντων νεφρώνων εξαντληθούν και η αντιρρόπηση πλέον δεν επαρκεί.

Κατά συνέπεια, η ανάγκη ανεύρεσης ενός διαγνωστικού εργαλείου που δύναται να ανιχνεύσει την πρόιμη και υποκλινική απώλεια νεφρώνων οδήγησε στην ιδέα της μέτρησης των Λειτουργικών Νεφρικών Εφεδρειών. Πρόκειται για ένα όρο που συναντάται στη διεθνή βιβλιογραφία ως Renal Functional Reserve (RFR) και περιγράφει την ικανότητα των νεφρών να αναπροσαρμόζουν το επίπεδο λειτουργίας τους μετά από συγκεκριμένα ερεθίσματα. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ποικίλα ερεθίσματα που κινητοποιούν το RFR, όπως η χρήση από του στόματος πρωτεϊνικού φορτίου (μαγειρεμένο κρέας), η ενδοφλέβια χορήγηση ντοπαμίνης ή αμινοξέων (L-arginine ή μίγματα αμινοξέων) και η εφαρμογή μηχανικής πίεσης στην κοιλιακή χώρα. Κατόπιν, το RFR υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ του μετρούμενου/υπολογιζόμενου GFR ηρεμίας (βάσει ενδογενούς κάθαρσης κρεατινίνης, κάθαρσης ινουλίνης ή κάθαρσης ραδιοϊσότοπων κ.ά) και του μετρούμενου/υπολογιζόμενου GFR μετά από το εκάστοτε χρησιμοποιούμενο ερέθισμα. Έως τώρα, η από του στόματος πρωτεϊνική φόρτιση με τη μορφή γεύματος αποτελεί μία λιγότερο πολύπλοκη, λιγότερο επεμβατική αλλά εξίσου αξιόπιστη μέθοδο.

Η μείωση του RFR έχει ερευνηθεί εκτενέστερα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και λιγότερο σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, με τους ακριβείς εμπλεκόμενους μηχανισμούς να βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση. Άλλωστε στις ανωτέρω καταστάσεις οι νεφροί βρίσκονται σε μία κατάσταση υπερδιήθησης και θεωρητικά καταναλώνουν μέρος των λειτουργικών τους εφεδρειών.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτουν ελλιπή δεδομένα τόσο για τον προγνωστικό ρόλο του RFR στο ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας όσο και για τη σχέση του RFR με το αιμοδυναμικό φορτίο, την ινότροπη απάντηση και με τις βλάβες οργάνων-στόχων σε έδαφος ιδιοπαθούς υπέρτασης. Συνεπώς, η χρήση αυτού του υποσχόμενου διαγνωστικού δείκτη στην έγκαιρη αναγνώριση και διαστρωμάτωση του κινδύνου αυτών των ασθενών, φαίνεται να αποτελεί σημαντική πρόκληση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Επιπλέον μπορεί να αποτελέσει έναν οδηγό για εξατομικευμένη θεραπεία, τροποποίηση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και τακτικότερη νεφρολογική παρακολούθηση.

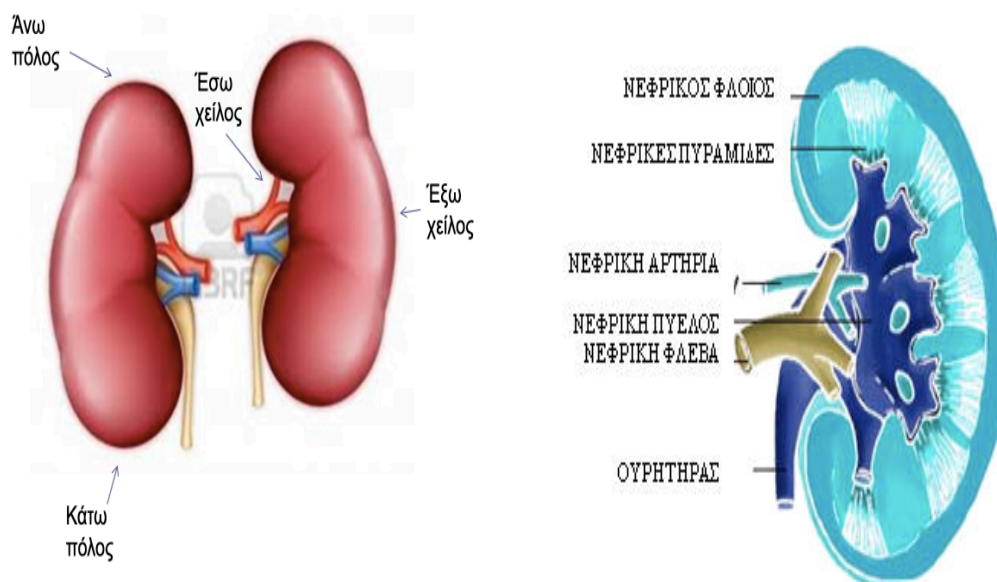
Συμπερασματικά, με την παρούσα εργασία στοχεύσαμε στη διερεύνηση του προγνωστικού ρόλου των Λειτουργικών Νεφρικών Εφεδρειών στο ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας αλλά και στην αναγνώριση πιθανών διαφορών στο αιμοδυναμικό φορτίο (αρτηριακή πίεση ιατρείου και 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης), στην ινότροπη απάντηση κατά τη δοκιμασία κόπωσης και σε βλάβες οργάνων-στόχων ανάλογα με το επίπεδο του RFR σε μη-διαβητικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και διατηρημένη νεφρική λειτουργία ($eGFR \geq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΝΕΦΡΩΝ

Οι νεφροί αποτελούν οπισθοπεριτοναϊκά όργανα που βρίσκονται παρασπονδυλικά αντίστοιχα προς το ύψος των δύο πρώτων οσφυϊκών σπονδύλων. Στον ενήλικα ο δεξιός νεφρός βρίσκεται σε χαμηλότερη θέση από τον αριστερό. Ο κάθε νεφρός έχει βάρος 115-170 gr, επιμήκη διάμετρο 11-12 cm και περιβάλλεται από περινεφρικό λίπος και περιτονία. Ανατομικά διακρίνουμε άνω και κάτω πόλο, πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια καθώς και έξω και έσω χείλος (πύλη) (Εικόνα 1) [1].



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση ανατομία νεφρού σε τρισδιάστατη και οβελιαία διατομή

Ο ανθρώπινος νεφρός έχει πολυθηλώδη διαμόρφωση. Η διατομή του αποκαλύπτει δύο διακριτές περιοχές, την εσωτερική σκούρα (μυελός) και την περιβάλλουσα αυτήν (φλοιός). Ο μυελός διαιρείται σε 8-18 κωνικές λωρίδες, τις νεφρικές πυραμίδες οι βάσεις των οποίων φθάνουν στην περιοχή του ορίου φλοιού-μυελού. Η κορυφή τους εισέρχεται στην πύελο σχηματίζοντας τις νεφρικές θηλές. Οι ελάχιστονες κάλυκες προκύπτουν από συνένωση γειτονικών νεφρικών θηλών. Οι ελάχιστονες κάλυκες συνενωμένοι δημιουργούν τους τρεις

μείζονες κάλυκες. Τέλος, η συνένωση των τριών μειζόνων καλύκων, σχηματίζει την νεφρική πύελο (*Εικόνα 1*).

Ο νεφρώνας αποτελεί τη μικρότερη ανεξάρτητη ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού. Κάθε νεφρός αποτελείται από 1 εκατομμύριο περίπου νεφρώνες [2]. Ο αριθμός τους, που δύναται να ποικίλλει σημαντικά ανάμεσ στα άτομα, είναι ήδη προκαθορισμένος από την ενδομήτριο ζωή. Μετά τη γέννηση, δε δημιουργούνται νέοι νεφρώνες και έτσι η απώλεια νεφρώνων δε μπορεί να αντικατασταθεί. Αναλυτικότερα, ο νεφρώνας αποτελείται από το νεφρικό σωματίο ή σωματίο του Bowman και από το σωληναριακό τμήμα, όλα προερχόμενα εμβρυογενετικώς από το μετανεφρικό βλάστημα [3].

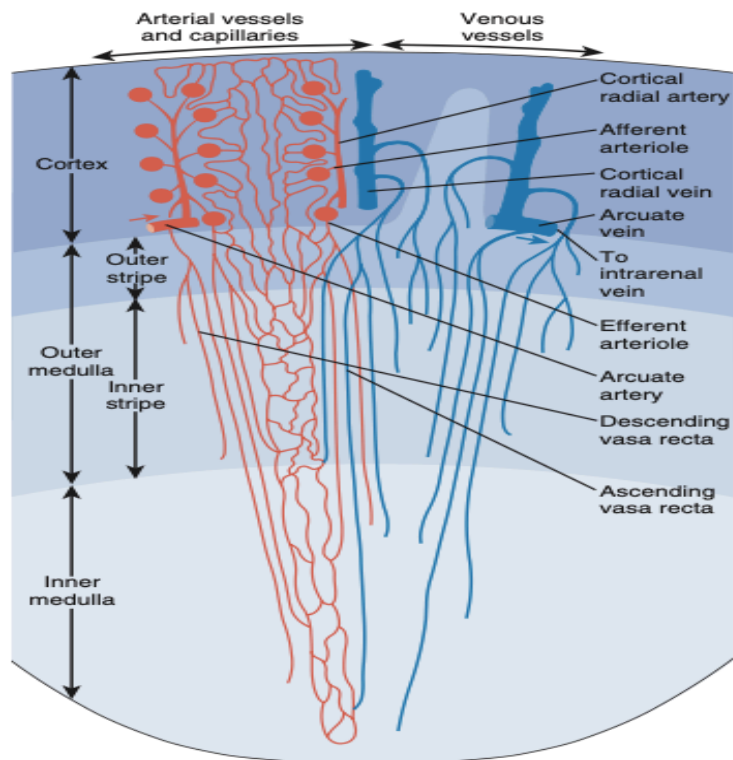
Τα νεφρικά σωματία βρίσκονται αποκλειστικά στο νεφρικό φλοιό και προσδίδουν σε αυτόν τη χαρακτηριστική κοκκώδη εμφάνισή του. Ανάλογα με τη θέση τους στο φλοιό διακρίνονται τρεις κατηγορίες νεφρώνων: οι επιφανειακοί νεφρώνες (προς τη νεφρική κάψα), οι νεφρώνες στη μεσαία φλοιώδη μοίρα και οι νεφρώνες στο όριο μετάπτωσης φλοιού-μυελού (παραμυελικοί νεφρώνες) που διαθέτουν μακριές αγκύλες Henle που πορεύονται βαθιά μέχρι τις νεφρικές θηλές.

I. Αγγείωση νεφρού

Οι νεφροί δέχονται μεγάλη αιμάτωση που αντιστοιχεί περίπου στο 20% της καρδιακής παροχής. Η αιμάτωση κάθε νεφρού επιτελείται από μία κύρια νεφρική αρτηρία η οποία προέρχεται από την κοιλιακή αορτή. Η νεφρική αρτηρία διαχωρίζεται σε πρόσθιο και οπίσθιο κλάδο ενώ ο πρόσθιος κλάδος χωρίζεται σε τμηματικές αρτηρίες. Όλες οι αρτηρίες είναι τελικές και άρα η απόφραξή τους θα οδηγήσει σε ισχαιμική νέκρωση του αντίστοιχου νεφρικού ιστικού τμήματος. Από αυτές, ξεκινούν οι μεσολόβιες αρτηρίες οι οποίες πορεύονται κατά μήκος των στηλών του Bertini μεταξύ των νεφρικών πυραμίδων. Δίνουν γένεση στις τοξοειδείς αρτηρίες, στο ύψος της φλοιο-μυελώδους συμβολής, οι οποίες πορεύονται κατά το μήκος της. Με τη σειρά τους, δημιουργούν τις μεσολοβίδιες αρτηρίες οι οποίες διασχίζουν το φλοιό με κατεύθυνση προς τη νεφρική κάψα.

Κατά την πορεία αυτή και σε όλα τα επίπεδα του φλοιού εκφύονται από τις τοξοειδείς αρτηρίες τα προσαγωγά αρτηρίδια των σπειραμάτων. Από τα προσαγωγά αρτηρίδια ξεκινάει η σπειραματική κυκλοφορία ενώ από τα απαγωγά αρτηρίδια θα δημιουργηθεί το δίκτυο των περισωληναριακών τριχοειδών.

Το δίκτυο των περισωληναριακών τριχοειδών είναι αυτό από το οποίο θα λαμβάνουν αιμάτωση τα ουροφόρα σωληνάρια (*Εικόνα 2*).



Εικόνα 2. Απεικόνιση της σπειραματικής μικροκυκλοφορίας (αναπαραγωγή από Comprehensive Clinical Nephrology 6th Edition). Τα προσαγωγά αρτηριόλια παρέχουν αιμάτωση στο σπείραμα και τα απαγωγά εγκαταλείποντας το σπείραμα, διαχωρίζονται στα κατιόντα ευθεία αγγεία που μαζί με τα ανιόντα ευθεία αγγεία σχηματίζουν τριχοειδικά πλέγματα στο νεφρικό μυελό. *Cortex*: φλοιός; *outer medulla*: εξωτερικός μυελός; *inner medulla*: εσωτερικός μυελός; *afferent arteriole*: προσαγωγό αρτηριόλιο; *efferent arteriole*: απαγωγό αρτηριόλιο; *arcuate artery*: τοξοειδής αρτηρία; *descending/ascending vasa recta*: κατιόντα/ανιόντα ευθεία αγγεία; *intrarenal vein*: ενδονεφρική φλέβα; *arcuate vein*: τοξοειδής φλέβα; *cortical radial vein*: ακτινωτή φλέβα

Τα σπειραματικά τριχοειδή είναι μοναδικά καθώς υπάρχουν αγγεία αντίστασης (προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο) πριν και μετά από αυτά [4]. Το προσαγωγό αρτηρίδιο είναι το κύριο σημείο ρύθμισης των προσπειραματικών αντιστάσεων. Εισερχόμενο στην κάψα του Bowman χωρίζεται σε άφθονα τριχοειδή. Το απαγωγό αρτηρίδιο είναι μικρότερο σε μήκος από το προσαγωγό, αλλά λόγω του μικρού του εύρους προβάλλει σημαντική αντίσταση στη νεφρική ροή. Εξέρχεται του σπειράματος και χωρίζεται σε περισωληναριακά τριχοειδή που τροφοδοτούν τα νεφρικά σωληνάκια. Τα απαγωγά αρτηρίδια του έσω φλοιού δίνουν γένεση στα ευθεία αγγεία, τα οποία κατευθύνονται προς τον έσω μυελό μέχρι τις νεφρικές θηλές.

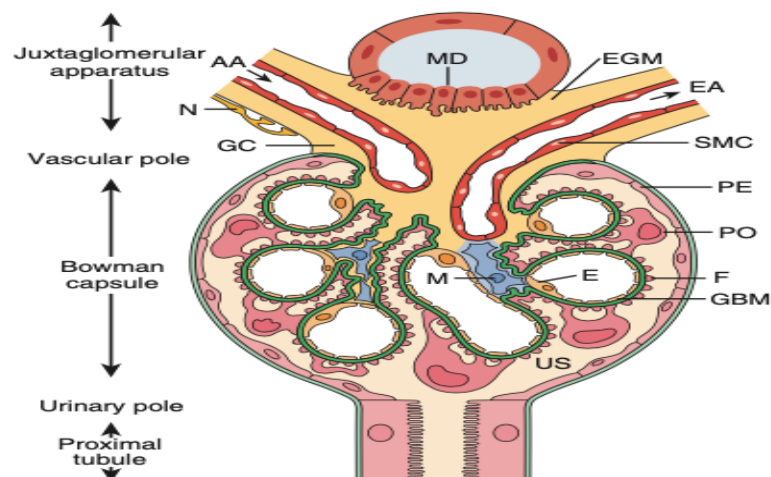
Εκτός από το ρόλο τους στην αιμάτωση του έσω μυελού, συμμετέχουν στο μηχανισμό συμπίκνωσης των ούρων.

Αντίθετα, η αιματική ροή στο μυελό είναι περιορισμένη (10% της φλοιόδους). Το μεγαλύτερο ποσοστό της περιορίζεται στον έξω μυελό όπου η αιμάτωση του εγγύς εσπειραμένου και του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle οφείλει να είναι πλούσια λόγω της ενεργητικής μεταφοράς ουσιών που επιτελείται στα τμήματα αυτά. Ο έσω μυελός αιματώνεται από τα ευθέα αγγεία τα οποία πορεύονται προς τη νεφρική θηλή και στη συνέχεια επιστρέφουν, πορευόμενα παράλληλα προς τα κατιόντα σκέλη τους, προς τον έξω μυελό σχηματίζοντας αγκύλη. Η παράλληλη πορεία των κατιόντων με τα ανιόντα σκέλη των ευθέων αγγείων, σε συνδυασμό με την αντίστοιχη πορεία των σκελών της αγκύλης του Henle, επιτρέπει παλίνδρομες ανταλλαγές ουσιών και τη διατήρηση υψηλής ωσμωτικότητας στο μυελό, προϋποθέσεις απαραίτητες για την επιτυχή συμπίκνωση των ούρων (μηχανισμός παλίνδρομων ροών). Αντίστοιχα με τις ενδονεφρικές αρτηρίες συμπορεύονται οι ενδονεφρικές φλέβες. Οι ενδονεφρικές αρτηρίες, τα προσαγωγά και απαγωγά αρτηρίδια συμπορεύονται με συμπαθητικές νευρικές ίνες.

II. Σπείραμα

Το νεφρικό σωμάτιο αποτελείται από το σπείραμα και ένα επιθηλιακό έλυτρο, την κάψα του Bowman. Το σπείραμα, προσκολλημένο στο μεσάγγειο, δημιουργείται από ένα θύσανο τριχοειδικών αγκυλών οι οποίες ξεκινούν από το προσαγωγό αρτηρίδιο. Στο σπείραμα διακρίνουμε δύο πόλους: τον αγγειακό πόλο στην πύλη του σπειράματος με το προσαγωγό αρτηρίδιο (που συμπεριλαμβάνει τα κοκκιώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής που εκκρίνουν τη ρενίνη) και το εξερχόμενο απαγωγό αρτηρίδιο, καθώς και τον ουρικό πόλο όπου αρχίζει το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (*Εικόνα 3*). Λόγω της εγκόλπωσης του σπειράματος, η κάψα του Bowman χωρίζεται σε δύο πέταλα μονόστιβων επιθηλιακών κυττάρων, το εσωτερικό περισπλάγχνιο και το περίτονο πέταλο, ανάμεσα στα οποία βρίσκεται ο ουρικός χώρος του Bowman [5]. Το περίτονο πέταλο της κάψας του Bowman αποτελείται από πλατιά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα. Το περισπλάγχνιο πέταλο έρχεται σε επαφή με τις σπειραματικές αγκύλες και με το περίτονο πέταλο που περιβάλλει το νεφρικό σωμάτιο (εκτός από την περιοχή του αγγειακού πόλου) και αποτελείται από υψηλής διαφοροποίησης επιθηλιακά κύτταρα, τα ποδοκύτταρα, που η διαφοροποίησή τους ολοκληρώνεται πριν τη γέννηση. Τα ποδοκύτταρα καλύπτουν την ουρική επιφάνεια των τριχοειδών ενώ τα κενά ανάμεσα τους καλύπτονται από το σχισμοειδές διάφραγμα.

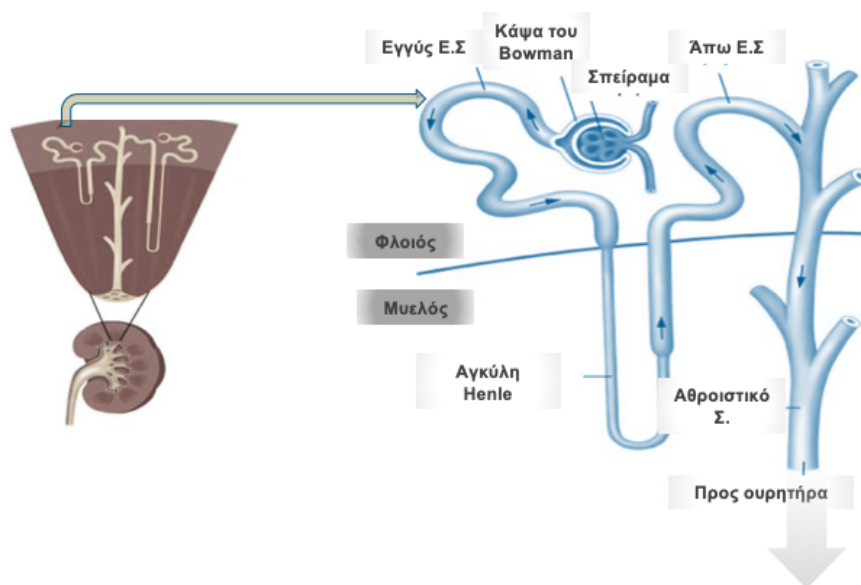
Πρωτεΐνες όπως η ποδοκαξυλίνη καλύπτουν την αυλική μεμβράνη τους και το σχισμοειδές διάφραγμα και είναι υπεύθυνες για το αρνητικό φορτίο τους. Τα ποδοκύτταρα επιπλέον διαθέτουν ανέπαφες ποδοειδείς προσεκβολές (ορατές σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο). Αναλυτικότερα, ποδοειδείς εκβλαστήσεις δύο γειτονικών ποδοκυττάρων διαπλέκονται μεταξύ τους με το σχισμοειδές διάφραγμα, τη σπειραματική βασική μεμβράνη -η οποία είναι πλούσια σε κολλαγόνο IV,V,VI, εντακτίνη, λαμινίνη 11, πρωτεογλυκάνες θειική ηπαράνη- και τους πόρους του ενδοθηλίου. Το ενδοθήλιο και η επιφάνεια των ποδοκυττάρων είναι αρνητικά φορτισμένα λόγω παρουσίας του αρνητικά φορτισμένου γλυκοκάλυκα που περιέχει την ποδοκαξυλίνη. Οι τρεις αυτές στοιβάδες (ενδοθήλιο-βασική μεμβράνη-σπλαγχνικό επιθήλιο) αποτελούν την επιφάνεια διήθησης του νεφρικού σωματίου προσφέροντας έναν άρτιο φραγμό σχήματος, μεγέθους και φορτίου μορίων [6]. Τέλος, η κάθε σπειραματική τριχοειδική αγκύλη (ομάδα τριχοειδών) υποστηρίζεται από τα μεσεγγυματογενούς προέλευσης μεσαγγειακά κύτταρα και από τη θεμέλια ουσία του μεσαγγείου στην οποία τα τελευταία εδράζονται.



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση του σπειράματος και της παρασπειραματικής συσκευής (Αναπαραγωγή από Comprehensive Clinical Nephrology 6th Edition)
Juxtaglomerular apparatus: παρασπειραματική συσκευή; *vascular pole*: αγγειακός πόλος; *urinary pole*: ουρικός πόλος; *Bowman capsule*: κάψα Bowman; *Proximal tubule*: εγγύς σωληνάριο; *AA*: προσαγωγό αρτηριόλιο; *MD*: πυκνή κηλίδα; *EGM*: εξωσπειραματικό μεσάγγειο; *EA*: απαγωγό αρτηριόλιο; *N*: συμπαθητική νεύρωση; *GC*: κοκιδώδη κύτταρα; *SMC*: λεία μυϊκά κύτταρα; *PE*: πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα; *PO*: ποδοκύτταρα; *M*: μεσάγγειο; *E*: ενδοθήλιο; *F*: ποδοειδείς προσεκβολές; *GBM*: σπειραματική βασική μεμβράνη; *US*: ουροφόρος χώρος

III. Ουροφόρα Σωληνάρια

Το σωληναριακό τμήμα του νεφρικού σωματίου αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle με το ανιόν και κατιόν σκέλος της, το συνδετικό σωληνάριο και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο (Εικόνα 4). Τέλος το αθροιστικό σωληνάριο δημιουργείται στο νεφρικό φλοιό όπου συναντώνται πολλοί νεφρώνες. Σε κάθε αθροιστικό σωληνάριο εκβάλλουν περισσότεροι από ένας νεφρώνες μέσω του συνδετικού σωληναρίου. Γειτονικά αθροιστικά σωληνάρια στη συνέχεια συναθροίζονται και εκβάλλουν στις νεφρικές θηλές.



Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση των ουροφόρων σωληναρίων και της σχέσης τους με γειτονικά σπειράματα (αναπαραγωγή από 2022 Uptodate, *Εγγύς Ε.Σ.*: εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο; *Άπω Ε.Σ.*: άπω εσπειραμένο σωληνάριο; *Αθροιστικό Σ.*: αθροιστικό σωληνάριο)

IV. Διάμεσος χώρος

Ο διάμεσος χώρος αφορά μόνο το 5-7% του φλοιού και αρκετά περισσότερο το μυελό. Αποτελεί φραγμό για την απώλεια μορίων από τον υπερωσμωτικό μυελό στο φλοιό. Διαθέτει ινοβλάστες υπεύθυνους και για την παραγωγή της ερυθροποιητίνης, δένδριτικά κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία. Στο βαθύτερο μυελό περιέχονται λιπίδια και παράγονται πρωτεογλυκάνες.

V. Η παρασπειραματική συσκευή

Η παρασπειραματική συσκευή αποτελεί ένα μικρό ενδοκρινές όργανο που στοχεύει στη λειτουργική σύνδεση μεταξύ της σύστασης του σωληναριακού υγρού, του τόνου του προσαγωγού αρτηριδίου και του ρυθμού έκκρισης ρενίνης. Το προσαγωγό αρτηρίδιο, καθώς πλησιάζει το νεφρικό σωματίο, δημιουργεί την παρασπειραματική συσκευή η οποία αποτελείται από την πυκνή κηλίδα, το έξω-σπειραματικό μεσάγγειο, το τελικό τμήμα του προσαγωγού αρτηριδίου με τα κοκκιώδη ρениνοπαραγωγά κύτταρά του (χαρακτηριζόμενο από πλούσια συμπαθητική νεύρωση) και το αρχικό τμήμα του απαγωγού αρτηριδίου (Εικόνα 3). Η πυκνή κηλίδα αποτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα στο τοίχωμα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, στο σημείο όπου εφάπτεται με το εξωσπειραματικό μεσάγγειο.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

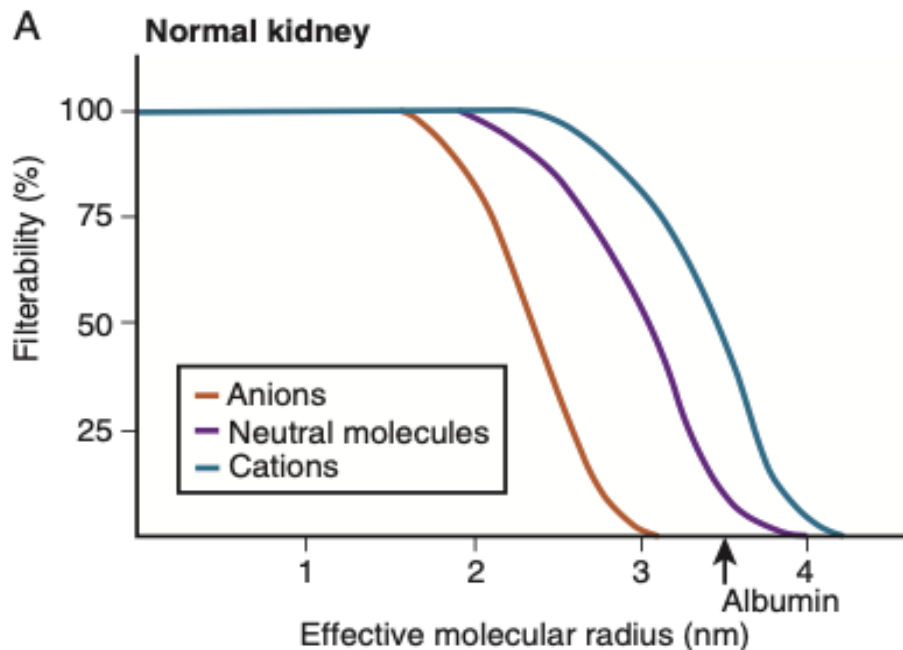
I. Στοιχεία φυσιολογίας και ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Οι νεφροί δέχονται αιματική ροή 400ml/λεπτό για κάθε 100 γραμμάρια βάρους, η οποία αντιστοιχεί στο 20% με 25% της καρδιακής παροχής, από τα οποία το 16-20% καταλήγουν ως διήθημα ελεύθερο πρωτεϊνών (υπερδιήθημα / πρόουρο) στο χώρο του Bowman.

Η διαδικασία παραγωγής ούρων ξεκινάει με την παραγωγή αυτού του υπερδιηθήματος πλάσματος ακολουθώντας το εξής μονοπάτι: θυριδωτό ενδοθήλιο → τριχοειδική βασική μεμβράνη → ποδοκύτταρα.

Το μεσάγγειο, που όπως αναφέρθηκε γεμίζει το χώρο μεταξύ των τριχοειδικών αγκυλών, διαθέτει ικανότητα συστολής, τροποποιώντας έτσι τη διαθέσιμη επιφάνεια διήθησης. Η διήθηση εξαρτάται κυρίως από το μοριακό μέγεθος, το σχήμα και λιγότερο από το φορτίο της ουσίας. Μόρια διαμέτρου >4 nm δε διαπερνούν το σπειραματικό φραγμό. Το θυριδωτό ενδοθήλιο έχει διάμετρο 50-100nm ενώ οι ποδοειδείς προσεκβολές δημιουργούν κενά διαμέτρου 30-40 nm με το σχισμοειδές διάφραγμα ανάμεσα τους να παρέχει τον κυριότερο φραγμό. Το αρνητικό φορτίο των ανωτέρω δομών (λόγω του γλυκοκάλυκα) και της βασικής μεμβράνης (λόγω της θεικής ηπαράνης) απωθούν αρνητικά φορτισμένα μόρια και κυρίως πρωτεΐνες. Σχετικά με το μόριο της αλβουμίνης που διαθέτει οριακή διάμετρο (3.6nm), ο φραγμός του φορτίου είναι αυτός που εμποδίζει τη διέλευση της και συνεπώς την παρουσία

της στα ούρα (Εικόνα 5). Ωστόσο, προτείνεται και η υπόθεση ότι η αλβουμίνη τελικά περνάει φυσιολογικά το φραγμό αλλά επαναροφάται σχεδόν πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο [7].

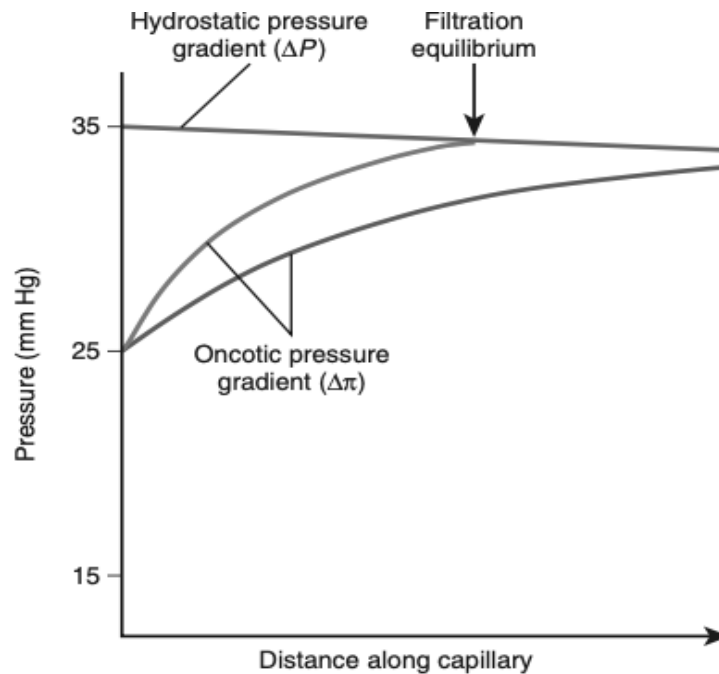


Εικόνα 5. Διάγραμμα αναπαράστασης της διήθησης βάσει φραγμού μεγέθους και φορτίου (Αναπαραγωγή από Comprehensive Clinical Nephrology 6th Edition) *Filterability*: % διηθητικής ικανότητας; *effective molecular radius*: διάμετρος μορίου; *anions*: ανιόντα; *neutral molecules*: ουδέτερα φορτισμένα μόρια; *cations*: κατιόντα

Σε επίπεδο σπειράματος, η κινητήρια δύναμη της σπειραματικής διήθησης (πίεση διηθήσεως) καθορίζεται από το άθροισμα της κλίσης υδροστατικής πίεσης και ογκοτικής πίεσης από το πλάσμα προς το χώρο του Bowman. Η σπειραματική διήθηση του έκαστου νεφρώνα (single nephron GFR) καθορίζεται από το γινόμενο της πίεσης διηθήσεως και του συντελεστή υπερδιήθησης και υπολογίζεται ως εξής: $K_f [(P_{gc} - P_{bs}) - (\pi_{gc} - \pi_{bs})]$ όπου K_f ο συντελεστής υπερδιήθησης, P_{gc} η υδροστατική πίεση του σπειραματικού τριχοειδούς (45mmHg), P_{bs} η υδροστατική πίεση του χώρου του Bowman (10mmHg), π_{gc} η ογκοτική πίεση του σπειραματικού τριχοειδούς (25mmHg) και π_{bs} η ογκοτική πίεση του χώρου του Bowman (0 mmHg).

Έτσι, η πίεση διηθήσεως υπολογίζεται στα 10mmHg στο τέλος του απαγωγού αρτηριδίου. Καθώς η διήθηση του πλάσματος από το αίμα γίνεται κατά μήκος των σπειραματικών τριχοειδών, η συγκέντρωση των πρωτεϊνών αυξάνει και άρα και η ογκοτική πίεση του

σπειραματικού τριχοειδούς (π_{gc}). Θεωρητικά, στο απαγωγό αρτηρίδιο, η π_{gc} εξισώνεται με την υδροστατική πίεση και η πίεση διηθήσεως αγγίζει το μηδέν (σημείο εξισορρόπησης διηθήσεως) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Σπειραματική πίεση διηθήσεως κατά μήκος του σπειραματικού τριχοειδούς. (Αναπαραγωγή από Comprehensive Clinical Nephrology 6th Edition) Η κλίση της υδροστατικής πίεσης (*hydrostatic pressure gradient*) παραμένει σχετικά σταθερή κατά μήκος του τριχοειδούς (*distance along capillary*) ενώ η αντιστιθέμενη κλίση ογκοτικής πίεσης (*oncotic pressure gradient*) αυξάνει καθώς υγρό ελεύθερο πρωτεϊνών διηθείται.

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αποτελεί το άθροισμα των GFR του κάθε λειτουργικού νεφρώνα (single-nephron GFR). Από τα σπειράματα διηθούνται περίπου 180 λίτρα πλάσματος ημερησίως (125ml/min), από τα οποία το 99% επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια [8].

Σε φυσιολογικά άτομα ο GFR κυμαίνεται στα 130 και 120 ml/min/1.73m² για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Η μέτρηση του μπορεί να γίνει με μεθόδους νεφρικής κάθαρσης. Η νεφρική κάθαρση κάθε ουσίας που δε μεταβολίζεται από το νεφρό, είναι ο όγκος του πλάσματος που απαιτείται για να απεκκριθεί η ουσία στα ούρα στη μονάδα του χρόνου και εκφράζεται από τη σχέση: $C_{\gamma} = U_{\gamma} / P_{\gamma} \times V$, όπου C_{γ} είναι η νεφρική κάθαρση της ουσίας γ , U_{γ} και P_{γ} οι συγκεντρώσεις της ουσίας γ στα ούρα και πλάσμα και V ο ρυθμός ροής ούρων. Αν

η ουσία διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και δεν επαναρροφάται ή απεκκρίνεται από το σωληνάριο, τότε η νεφρική της κάθαρση ισούται με το GFR.

II. Νεφρική ροή πλάσματος

Η νεφρική ροή πλάσματος ισοδυναμεί με 650 ml/min και μπορεί εμμέσως να προσδιοριστεί με τη χρήση ουσιών που υφίστανται σπειραματική διήθηση και σχεδόν απόλυτη σωληναριακή απέκκριση όπως το παρααμινοϊππουρικό οξύ (PAH). Ωστόσο αυτές οι μέθοδοι είναι επεμβατικές καθώς προϋποθέτουν ενδοφλέβια έγχυση και παρουσιάζουν μεγάλο κόστος.

III. Αυτορρύθμιση νεφρικής ροής αίματος και ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Αν και οι οξείες μεταβολές στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ) προάγουν αλλαγές στη νεφρική ροή αίματος και στο GFR, η ύπαρξη μηχανισμών αυτορρύθμισης τους επαναφέρουν στο φυσιολογικό σε μερικά δευτερόλεπτα [9]. Η αυτορρύθμιση επιτυγχάνεται σε επίπεδο προσαγωγού αρτηριδίου και θεωρείται αποτέλεσμα συνδυασμού δύο μηχανισμών:

A) Μυογενές αντανακλαστικό: Η αυξημένη νεφρική πίεση αιματώσεως διατείνει τις αρτηρίες και τα προσαγωγά αρτηρίδια, εκπολώνει τα λεία μυϊκά κύτταρα και προάγει τη σύσπαση του αγγειακού τοιχώματος.

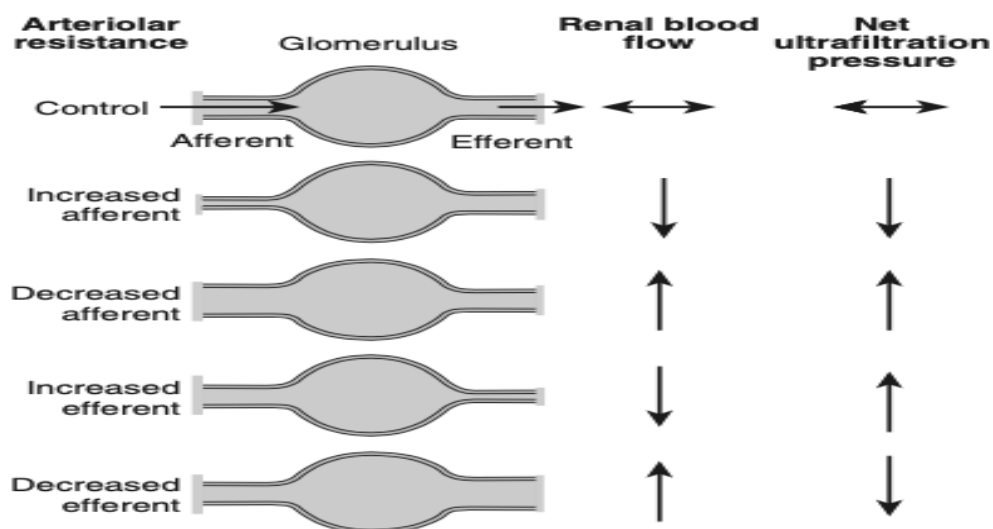
B) Παλίνδρομος σωληναριοσπειραματικός μηχανισμός (tubuloglomerular feedback, TGF): Η αυξημένη νεφρική πίεση αιματώσεως θα αυξήσει τη μεταφορά NaCl στην πυκνή κηλίδα και αυτό με τη σειρά του θα προάγει την αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου του αντίστοιχου νεφρώνα.

Οι δύο μηχανισμοί δρουν με στόχο την αποκατάσταση της νεφρικής ροής αίματος και της P_{gc} στα φυσιολογικά επίπεδα, αντιστρέφοντας έτσι την αρχική αλλαγή που επέρχεται στο GFR.

Οι δύο μηχανισμοί εξαρτώνται από τη σηματοδότηση του συστήματος εξωκυττάριας τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Κατά τη διάταση των αγγείων παράγεται ATP που μέσω ειδικών πουρινουποδοχέων προάγουν την αγγειοσύσπαση. Το ATP είναι μεσολαβητής και του μηχανισμού TGF. Η αυξημένη μεταφορά NaCl στην πυκνή κηλίδα οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψή του από τα κύτταρα της αγκύλης του Henle μέσω του συμμεταφορέα $Na^+, K^+, 2Cl^-$, διεγείροντας έτσι την απελευθέρωση ATP. Το ATP έχει άμεση αγγειοσυσπαστική δράση στο προσαγωγό αρτηρίδιο, ενεργοποιώντας τους ειδικούς πουρινουποδοχείς να εκπολώσουν τα λεία μυϊκά κύτταρα. Ωστόσο, καθώς η πυκνή κηλίδα διαχωρίζεται ανατομικά από το

εξωπείραματικό μεσάγγειο, το τελικό σήμα για το μηχανισμό TGF φαίνεται να είναι η αδενοσίνη που δρα σε A_1 υποδοχείς προκαλώντας αγγειοσύσπαση [10].

Η ευαισθησία του TGF ρυθμίζεται σε τοπικό επίπεδο από την τοπικά παραγόμενη αγγειοτενσίνη II, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και από κάποια εικοσανοειδή. Παρά τη νεφρική αυτορρύθμιση, άλλοι παράγοντες -κυρίως νευροορμονικοί (συμπαθητική νεύρωση νεφρού, επινεφρίνη, αδενοσίνη, αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη-1, NO, νατριουρητικά πεπτίδια, προσταγλανδίνες κ.ά.) που επηρεάζουν τις αντιστάσεις προσαγωγού και απαγωγού αρτηριδίου- μαζί με αλλαγές στο συντελεστή επιφάνειας διήθησης μπορούν να τροποποιήσουν τη νεφρική αιμοδυναμική. Έτσι προκύπτουν ακόμα και ταυτοχρόνως αντίθετες μεταβολές στη νεφρική ροή αίματος και στο GFR (Εικόνα 7). Επιπλέον, βλάβες στο προσαγωγό αρτηρίδιο, συχνά απαντώμενες σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και προοδευτική νεφρική νόσο, μπορούν να παρεμβαίνουν στους νεφρικούς αυτορυθμιστικούς μηχανισμούς.



Εικόνα 7. Αιμοδυναμική σπειράματος (Αναπαραγωγή από Comprehensive Clinical Nephrology 6th Edition) Αλλαγές στην αντίσταση προσαγωγού (afferent) ή απαγωγού (efferent) αρτηριολίου θα τροποποιήσουν τη νεφρική ροή αίματος (renal blood flow) και την πίεση υπερδιήθησης (net ultrafiltration pressure). Ωστόσο, η επίδραση στην πίεση υπερδιήθησης εξαρτάται από τις σχετικές αλλαγές στις αντιστάσεις του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριολίου. Το τελικό αποτέλεσμα στο GFR θα εξαρτηθεί όχι μόνο από την νεφρική ροή αίματος και την πίεση υπερδιήθησης αλλά και από το συντελεστή K_f .

Η ποσοτική και ποιοτική σύσταση των τελικών ούρων καθορίζεται από τη σπειραματική διήθηση που βασίζεται σε «φυσικές» κυρίως δυνάμεις (ενδοτριχοειδική, υδροστατική, κολλοειδωσμοτική πίεση και πίεση υπερδιήθησης κ.α.), αλλά και από πλήθος πολύπλοκων, ενεργητικών και μη, σωληναριακών μηχανισμών επαναρρόφησης και απέκκρισης της πλειονότητας των συστατικών του οργανισμού. Αυτά προσαρμόζονται ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες διατήρησης της εσωτερικής ομοιόστασης του οργανισμού. Η σωληναριακή μεταφορά ουσιών βασίζεται στη διάχυση, στη διευκολυνόμενη διάχυση μέσω μεμβρανικών καναλιών και στην ενεργητική μεταφορά.

IV. Μηχανισμοί ελέγχου της νεφρικής αιμοδυναμικής κυκλοφορίας

Υπάρχει στενή αιμοδυναμική και λειτουργική συσχέτιση μεταξύ των νεφρών και του καρδιαγγειακού (ΚΑΓ) συστήματος καθώς οι νεφροί, με τις σύνθετες λειτουργίες τους, κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας, του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος και των επιπέδων ΑΠ. Η επικοινωνία και η αλληλεπίδραση των νεφρών με το ΚΑΓ σύστημα επιτυγχάνεται μέσω ποικίλων διαμεσολαβητικών συστημάτων όπως: το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ), την αντιδιουρητική ορμόνη, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), τα εικοσανοειδή, την υδροστατική πίεση του διάμεσου χώρου και την παρουσία NO, κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου και των ενδοθηλίων [5].

- ΣΝΣ: Μία μείωση στην ΑΠ ή/και στην κεντρική φλεβική πίεση οδηγεί σε μείωση της προσαγωγού σηματοδότησης από τους αρτηριακούς τασεο-υποδοχείς και υποδοχείς όγκου στους κόλπους, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί αντανάκλαστική αύξηση της συμπαθητικής εκφόρτισης. Η μείωση της απέκκρισης Na^+ στα ούρα μεσολαβείται μέσω α) αγγειοσύσπασης των σπειραματικών προσαγωγών (κυρίως) και απαγωγών αρτηριδίων με συνέπεια τη μείωση του GFR και της νεφρικής ροής αίματος, β) διέγερσης της επαναρρόφησης Na^+ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και γ) διέγερσης της παραγωγής ρενίνης από τα εξειδικευμένα κύτταρα του προσαγωγού αρτηριδίου. Άλλωστε η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ έχει συσχετιστεί με κατακράτηση Na^+ και σπειραματική υπέρταση. Σύμφωνα μάλιστα με τη μελέτη Simplicity προτάθηκε αρχικώς ότι η άμφω συμπαθητική απονεύρωση, μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμη μείωση επιπέδων ΑΠ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση [11].

- ΣΡΑΑ: Αποτελεί κεντρικό σημείο στη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου και της ΑΠ. Η ρενίνη όπως αναφέρθηκε παράγεται και αποθηκεύεται σε ειδικά κύτταρα του προσαγωγού

αρτηριδίου που αποτελούν μέρος της παρασπειραματικής συσκευής. Η απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία συμβαίνει ως απάντηση σε α) αυξημένη συμπαθητική εκφόρτιση, β) μειωμένη διάταση του τοιχώματος του προσαγωγού λόγω μειωμένης νεφρικής άρδευσης και γ) μειωμένη μεταφορά NaCl στην πυκνή κηλίδα. Η ρενίνη καταλύει την παραγωγή του δεκαπεπτιδίου της αγγειοτενσίνης I από το κυκλοφορούν αγγειοτενσινογόνο που παράγεται στο ήπαρ. Η αγγειοτενσίνη I, μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), μετατρέπεται στο οκταπεπτιδίο αγγειοτενσίνη II, και έτσι επιδρά στον έλεγχο του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου και της ΑΠ. Αναλυτικότερα, οι δράσεις της αγγειοτενσίνης II αφορούν γενικευμένη αγγειοσύσπαση, συμπεριλαμβανομένης αυτής του προσαγωγού και κυρίως του απαγωγού αρτηριολίου, με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ αλλά και την ταυτόχρονη μείωση της νεφρικής ροής αίματος, την άμεση διέγερση επαναρρόφησης Na⁺ από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, την άμεση διέγερση του συμμεταφορέα NaCl (ευαίσθητο σε θειαζίδες) στο άπω εσπειραμένο και τέλος τη διέγερση της έκκρισης της αλδοστερόνης από τον επινεφριδιακό φλοιό η οποία και αυτή με τη σειρά της θα οδηγήσει σε κατακράτηση Na⁺ [12].

- Αντιδιουρητική ορμόνη: Παράγεται από τους υπεροπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες και μεταφέρεται στην οπίσθια υπόφυση. Απελευθερώνεται ως απάντηση στην αύξηση της ωσμωτικότητας πλάσματος και στη σημαντική μείωση της ΑΠ. Οι δράσεις της μεσολαβούνται μέσω των V_{1a}, V_{1b} και V₂ υποδοχέων. Οι V_{1a} βρίσκονται στα λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλούν αγγειοσύσπαση ενώ ανευρίσκονται εξίσου και σε κάποια νεφρικά σωληναριακά τμήματα επηρεάζοντας τη μεταφορά Na⁺ σε αυτά. Οι V_{1b} βρίσκονται στην οπίσθια υπόφυση όπου η αντιδιουρητική ελέγχει την ACTH. Οι V₂ βρίσκονται στη βασικοπλάγια επιφάνεια των θεμέλιων κυττάρων του άπω νεφρώνα και η ενεργοποίησή τους οδηγεί στην έκφραση των καναλιών ακουαπορίνης-2 στην αυλική επιφάνεια, μετατρέποντας τα τμήματα αυτά διαπερατά στο νερό.

- Εικοσανοειδή: Αποτελούν μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος και παράγονται μέσω των ενζυμικών συστημάτων κυκλοξυγενάσης (COX-1,2), κυτοχρώματος P450 και λιποξυγενάσης. Τα κυριότερα παραγόμενα νεφρικά εικοσανοειδή που προκύπτουν μέσω των COX είναι οι προσταγλανδίνες (PG) I₂ και E₂ που με τις αγγειοδιασταλτικές του δράσεις μετριάζουν τη δράσεις των νεφρικών αγγειοσυσπαστικών μεσολαβητών (νορεπινεφρίνη, αγγειοτενσίνη II κ.ά) και της θρομβοξάνης A₂. Υπό κανονικές συνθήκες, ο ρόλος τους είναι περιορισμένος αλλά σε συνθήκες στρες, όπως επί υποβολαιμίας, προστατεύουν τους νεφρούς από υπέρμετρες λειτουργικές αλλαγές. Η PGE₂ διαθέτει εξίσου σωληναριακές δράσεις, αναστέλλοντας την επαναρρόφηση Na⁺ στην αγκύλη του Henle και Na⁺ και ύδατος στο

αθροιστικό σωληνάριο [13]. Τα εικοσανοειδή παραγόμενα μέσω του κυτοχρώματος P450, έχουν πολύπλοκες αυτοκρινείς/παρακρινείς δράσεις στη νεφρική μικροκυκλοφορία και στα σωληνάρια, προς το παρόν μη πλήρως κατανοητές. Το σύστημα της λιποξυγενάσης ενεργοποιείται σε φλεγμονή. Αξιοσημείωτο είναι ότι η COX-2, παρούσα στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, έχει κριτικό ρόλο στην απελευθέρωση της ρενίνης ως απάντηση στη μειωμένη μεταφορά NaCl στην πυκνή κηλίδα. Μία μειωμένη διαιτητική πρόσληψη Na⁺ αυξάνει την έκφραση της COX-2 στην πυκνή κηλίδα και ταυτόχρονα επάγει την έκκριση ρενίνης.

- Ενδοθηλίνες: Αποτελούν δυνητικά αγγειοσυσπαστικά πεπτίδια στα οποία οι νεφροί είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι, με κύρια μορφή τους την ενδοθηλίνη-1 η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση σε προσαγωγά και απαγωγά αρτηρίδια αλλά και στα μεσαγγειακά κύτταρα μειώνοντας έτσι το Kf [14]. Συνεπώς, με αυτόν τον τρόπο μειώνει το GFR και τη νεφρική ροή αίματος, ενώ έχει δράση και στα σωληνάρια (αύξηση απέκκρισης Na⁺ και ύδατος στα ούρα).

- Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP): Η διάταση των κόλπων σε αύξηση του όγκου αίματος οδηγεί σε απελευθέρωση του ANP από τα αντίστοιχα μυοκύτταρα. Το ANP αυξάνει την απέκκριση Na⁺ έμμεσα μέσω της καταστολής της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης και άμεσα μέσω αναστολής της σωληναριακής επαναρρόφησης στο μυελώδες αθροιστικό σωληνάριο. Σε μεγάλες δόσεις, λόγω της αγγειοδιαστολής των αρτηριολίων και της χαλάρωσης των μεσαγγειακών κυττάρων οδηγεί σε αύξηση του GFR.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

I. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Τα φυσιολογικά όρια για το GFR εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο, τη σωματική μάζα και κυμαίνονται σε 130 και 120 ml/min/1.73m² για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα, με σημαντικές όμως αποκλίσεις μεταξύ των υγιών ατόμων [15]. Ο διορθωμένος βάσει επιφάνειας σώματος GFR υπολογίζεται περίπου 8% μικρότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, ενώ μετά την ηλικία των 40 ετών ο GFR παρουσιάζει μέση έκπτωση 1ml/min/1.73m² ανά έτος [16]. Πέραν της φυσιολογικής γήρανσης, πλήθος φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων όπως η κύηση, η ΑΥ, τα φάρμακα και η νεφρική νόσος μπορούν να τον επηρεάσουν. Για το λόγο αυτό, τα ανωτέρω θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όταν ερμηνεύεται ο GFR του κάθε ασθενούς.

Οι ασθενείς με νεφρική νόσο/βλάβη παρουσιάζουν ποικιλία στις κλινικές εκδηλώσεις. Αναλυτικότερα, κάποιοι θα παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα άμεσα σχετιζόμενα με τους νεφρούς όπως μακροσκοπική αιματουρία, οσφυαλγία ή/και εξωνεφρικά συμπτώματα όπως οίδημα, ΑΥ ή σημεία ουραιμίας. Ωστόσο, άλλοι ασθενείς μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί έως ότου ανευρεθεί μία αύξηση της κρεατινίνης ορού (SCr) ή μία παθολογική ανάλυση ούρων σε τυχαίο έλεγχο ρουτίνας.

Από τη στιγμή όμως που θα διαγνωστεί η νεφρική νόσος, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας, η ταχύτητα εξέλιξής της καθώς και η υποκείμενη διαταραχή πρέπει να προσδιοριστούν. Αν και το ιστορικό και η φυσική εξέταση προσφέρουν σημαντική διαγνωστική βοήθεια, ο προσδιορισμός του GFR για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας από τη μία πλευρά και η ανάλυση των ούρων (παρουσία λευκωματουρίας, ενεργό ίζημα ούρων) συνδυαστικά με τον έλεγχο εμφάνισης ή επιδείνωσης ΑΥ από την άλλη, αποτελούν τα απαραίτητα εργαλεία στη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Συνεπώς, ο GFR παρέχει πληροφορίες για τη νεφρική λειτουργία (καθώς αντανακλά τον αριθμό των λειτουργικών νεφρώνων), για το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας ενώ ταυτόχρονα βοηθάει στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Ωστόσο, δεν αναδεικνύει τη φύση-αιτία της υποκείμενης νεφρικής βλάβης.

Σε αρχικά στάδια, προτού ακόμα αρχίσουν τα συμπτώματα της νεφρικής ανεπάρκειας, ο GFR δύναται να ανευρεθεί επηρεασμένος ενώ επίσης φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα των δομικών ανωμαλιών στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Ο GFR μπορεί να προβλέπει σημεία και συμπτώματα ουραιμίας, ειδικά όταν αυτός μειωθεί σε επίπεδα κάτω των 10-15ml/min. Δυστυχώς όμως δεν αποτελεί τον ιδανικό δείκτη, καθώς υπάρχουν δυσκολίες στην άμεση μέτρησή του.

Πρέπει να σημειωθεί πως υπάρχουν επίσης περιπτώσεις νεφρικής βλάβης με το GFR να παραμένει «φαινομενικά» εντός φυσιολογικών ορίων. Επιπροσθέτως, μία αύξηση στο GFR δεν υποδηλώνει απαραίτητα βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αλλά μπορεί να αντανακλά και μία παθολογική αύξηση της διήθησης λόγω αιμοδυναμικών παραγόντων.

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας με τον προσδιορισμό του GFR έχει πρωτεύουσα σημασία στο πλαίσιο πρόληψης, ειδικά σε άτομα πάσχοντα από χρόνια νοσήματα, δυνητικά επιβλαβή για τη νεφρική λειτουργία όπως η ΑΥ και ο σακχαρώδης διαβήτης. Έχει εξίσου καίριο ρόλο στο πλαίσιο αναγνώρισης της έγκαιρης παραπομπής των ασθενών αυτών σε νεφρολόγο.

Τέλος, η νεφρική λειτουργία οφείλει επίσης να ελέγχεται με προσδιορισμό του GFR σε περιπτώσεις χορήγησης δυνητικά τοξικών φαρμάκων τα οποία έχουν κυρίως νεφρική

απέκκριση. Η δόση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να προσαρμόζεται εφόσον ο GFR βρεθεί μειωμένος.

II. Σωληναριακή λειτουργία

Η βλάβη στο διαμεσοσωληναριακό χώρο σχετίζεται με τα επίπεδα του GFR και την εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια. Τα νεφρικά σωληνάκια αποτελούν το 95% της νεφρικής μάζας και επιφορτίζονται με πλήθος λειτουργιών (ρύθμιση οξεοβασικής ισορροπίας, απέκκριση νατρίου, συμπύκνωση-αραιώση ούρων, ισορροπία ύδατος κ.ά) ώστε να διαμορφώσουν την τελική σύσταση ούρων. Ωστόσο, η εκτίμηση της σωληναριακής λειτουργίας στην καθημερινή κλινική πράξη είναι περιορισμένη.

III. Προσδιορισμός του GFR: μετρούμενος και εκτιμώμενος

Η μέτρηση του GFR είναι μία πολύπλοκη και χρονοβόρος μέθοδος για να εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πράξη. Για το λόγο αυτό ο GFR «εκτιμάται» με τη βοήθεια ενδογενών δεικτών του αίματος όπως π.χ. η κρεατινίνη ορού. Ωστόσο, η γνώση του ακριβούς GFR κατέχει σημαντική θέση στις περιπτώσεις τροποποίησης της δοσολογίας ιδιαίτερα τοξικών και στενού θεραπευτικού εύρους φαρμάκων (π.χ. χημειοθεραπευτικά), στις περιπτώσεις πριν από τη δωρεά νεφρού για το δότη καθώς και στη μεταμόσχευση νεφρού για το λήπτη (προ της ένταξής του σε εξωνεφρική κάθαρση). Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η μέτρησή του και όχι η εκτίμησή του με τους ενδογενείς δείκτες ή τις εξισώσεις.

Αν και ο πραγματικός GFR είναι μία ιδιότητα που δε μπορεί να μετρηθεί άμεσα στους ανθρώπους, ο καλύτερος τρόπος προσδιορισμού του είναι με τη μέτρηση της κάθαρσης ενός ιδανικού δείκτη-ουσίας (χ). Ο μετρούμενος GFR προκύπτει χρησιμοποιώντας ένα δείκτη (χ), ο οποίος διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, δεν απεκκρίνεται, δεν επαναροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια και δε μεταβάλλεται κατά την απέκκρισή του από το νεφρό. Αναλυτικότερα η νεφρική κάθαρση του δείκτη (χ) μπορεί να μετρηθεί βάσει της εξίσωσης $C_{\chi} = U_{\chi}/P_{\chi} \times V$, όπου C_{χ} είναι η νεφρική κάθαρση του δείκτη (χ), U_{χ} και P_{χ} οι συγκεντρώσεις του δείκτη (χ) στα ούρα και στο πλάσμα και V ο ρυθμός ροής ούρων. Δεδομένου ότι αυτός ο δείκτης πληροί τις άνωθεν προϋποθέσεις, ο διηθούμενος όγκος ισούται από το ρυθμό απέκκρισης στα ούρα, δηλαδή: $GFR \times P_{\chi} = U_{\chi} \times V$. Συνδυάζοντας λοιπόν τις δύο αυτές εξισώσεις, προκύπτει ότι ο GFR ισούται με τη κάθαρση του δείκτη (χ), $GFR = C_{\chi}$

Η κάθαρση του πλάσματος από μία ουσία-δείκτη αποτελεί μία άλλη εναλλακτική για τη μέτρηση του GFR χωρίς την ανάγκη της συλλογής ούρων. Πραγματοποιείται μετά από ενδοφλέβια έγχυση ενός εξωγενούς δείκτη και με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της συγκέντρωσής του στο πλάσμα ανά συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Η εξίσωση κάθαρσης προκύπτει ως εξής: $C_x = A_x / P_x$, όπου A_x είναι η ποσότητα του εγχεόμενου εξωγενούς δείκτη και P_x η συγκέντρωσή του στο πλάσμα όπως αυτή υπολογίζεται από τις καμπύλες συγκέντρωσης του στο χρόνο.

Ο ιδανικός (gold standard) εξωγενής δείκτης είναι η ινουλίνη, η οποία διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, δεν απεκκρίνεται, δεν επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια και δε μεταβολίζεται από το νεφρό [17]. Επομένως, όση ποσότητα ινουλίνης διηθείται τόση και αποβάλεται από τους νεφρούς. Ωστόσο το κόστος της, η απαραίτητη συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, ο απαραίτητος καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης και οι πολλαπλές αιμοληψίες καθιστούν περιορισμένη τη χρήση της.

Άλλοι εξωγενείς δείκτες όπως τα σημασμένα ραδιοϊσότοπα (iohexol, EDTA, DTPA), παρουσιάζουν εξίσου περιορισμούς στην ευρεία κλινική εφαρμογή τους.

Λόγω των αναφερθέντων περιορισμών στη χρήση των εξωγενών δεικτών, οι εξισώσεις προσδιορισμού του εκτιμώμενου GFR [Cockcroft-Gault, the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) και Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) εξίσωση] καθώς και η χρήση του υπολογισμού της Κάθαρσης Κρεατινίνης (Creatinine Clearance, CrCl), βρίσκουν πιο ευρεία εφαρμογή. Ωστόσο βασική και απαραίτητη προϋπόθεση για τη χρήση εξισώσεων αποτελεί η συνύπαρξη σταθερής νεφρικής λειτουργίας [18].

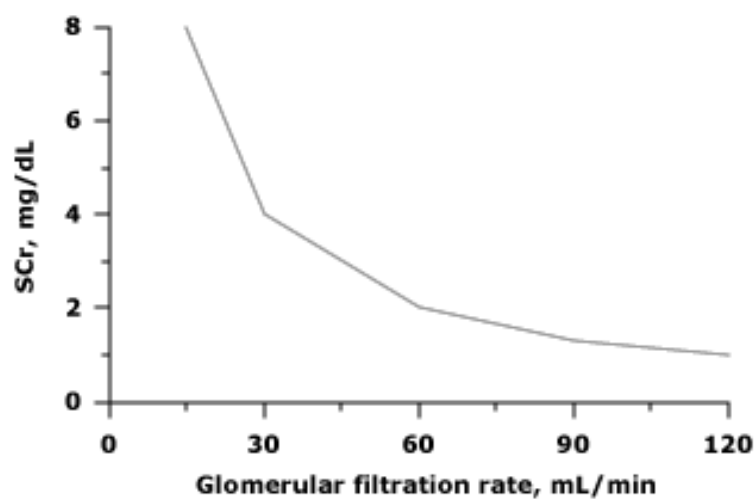
Και στις δύο περιπτώσεις προσδιορισμού του εκτιμώμενου GFR, χρησιμοποιείται η SCr ως ενδογενής δείκτης. Άλλοι χρησιμοποιούμενοι ενδογενείς δείκτες περιλαμβάνουν τη cystatin C και την ουρία, με την τελευταία να παρουσιάζει ομοίως αντίστροφη σχέση με το GFR. Ωστόσο, μία μεταβολή της ουρίας μπορεί να συμβεί ανεξαρτήτως από το GFR, καθώς αυτή επηρεάζεται από υψηλές πρωτεϊνικές δίαιτες, από καταβολισμό ιστών (π.χ. σε αιμορραγία) και από τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Επιπλέον, το 40-50% της ουρίας επαναρροφάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Συνεπώς σε συνθήκες υποβολαιμίας αυξάνει η επαναρρόφησή της και άρα τα επίπεδά της στο αίμα. Μάλιστα, επί δίαιτας χαμηλή σε πρωτεΐνη ή επί ηπατικής νόσου, τόσο η ουρία όσο και η κρεατινίνη παραμένουν κοντά στα φυσιολογικά όρια παρά τη σχετικά μεγάλη μείωση του GFR [19].

Υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί περιορισμοί στη χρήση των ενδογενών δεικτών. Η κρεατινίνη παράγεται από τους μυς, λαμβάνεται με διαιτητική πρόσληψη και

απελευθερώνεται στην κυκλοφορία με σχετικά σταθερό ρυθμό. Διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, δεν επαναρροφάται και δε μεταβολίζεται. Ωστόσο ένα ποσοστό της υφίσταται σωληναριακή απέκκριση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μέσω ειδικών μεταφορέων οργανικών κατιόντων. Έτσι το 10-40% της κρεατινίνης στα ούρα προκύπτει από σωληναριακή απέκκριση [20].

Εάν ο GFR, η σωληναριακή απέκκριση κρεατινίνης, η πρόσληψη της (διαιτητική) και η μυϊκή μάζα παραμένουν σταθερά, τότε και μόνο η συγκέντρωσή της στο πλάσμα θα παραμένει σταθερή. Μόνο σε αυτή την περίπτωση, η απέκκριση της κρεατινίνης ($GFR \times SCr$) θα ισούται με την παραγωγή της και θα είναι σταθερή.

Κατά συνέπεια, προκύπτει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ GFR και SCr. Για παράδειγμα, αν ο GFR μειωθεί κατά 50%, τότε η απέκκριση κρεατινίνης αρχικά θα μειωθεί. Με δεδομένο ότι η διαιτητική πρόσληψη, η μυϊκή μάζα και η σωληναριακή απέκκριση παραμένουν σταθερά, αυτή η μείωση του GFR θα οδηγήσει σε αύξηση της SCr, έως ότου αυτή διπλασιαστεί. Σε αυτό το σημείο, το διηθούμενο φορτίο θα ισούται πάλι με το απεκκρινόμενο. Από την καμπύλη που αναδεικνύει τη σχέση μεταξύ SCr και GFR (Εικόνα 8), θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι σε ασθενείς με ήπια νεφρική νόσο, μία μικρή αύξηση της SCr θα αντιστοιχεί σε μεγάλη έκπτωση του GFR. Αντίθετα σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, αυτή η αύξηση θα αντιστοιχεί σε μικρότερου βαθμού έκπτωση του GFR. Στην πραγματικότητα αυτό που συμβαίνει είναι ότι σε μία μείωση του GFR, θα προκύψει ταυτόχρονα αντιρροπιστική αύξηση της σωληναριακής απέκκρισης, η οποία τείνει να μετριάσει την αύξησή της στον ορό. Κατά συνέπεια, μία μείωση του GFR κατά το ήμισυ, δεν οδηγεί απαραίτητα σε διπλασιασμό της SCr αλλά σε μία μικρότερη αύξησή της.



Εικόνα 8. Διάγραμμα σχέσης της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού (SCr) και του GFR (Αναπαραγωγή από 2022 UpToDate)

Οι αποκλίσεις στην παραγωγή, απέκκριση και εξωνεφρική έκκριση της κρεατινίνης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν ως σημαντικοί περιορισμοί για τη χρήση της στον προσδιορισμό του GFR. Είναι γνωστό πως η παραγωγή της ποικίλλει μεταξύ των ατόμων αλλά και στη διάρκεια των χρόνων. Τα άτομα με χορτοφαγική πρόσληψη ή/και με μειωμένη μυϊκή μάζα παράγουν διαφορετικές ποσότητες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Ιδιαίτερα σε πρόωμη νεφρική νόσο, η αρχική μείωση του GFR αποτυπώνεται ως μία ελάχιστη αύξηση της SCr (από 0.1-0.2 mg/dl). Έτσι, οι ασθενείς με μετρούμενο (μέσω ινουλίνης ή μέσω σημασμένων ραδιοϊσότοπων) GFR στα 60-80ml/min θα παρουσιάζουν SCr εντός φυσιολογικών ορίων ενώ στην πραγματικότητα θα υπάρχει σημαντική έκπτωση στη νεφρική τους λειτουργία [20]. Ωστόσο, όταν η SCr ξεπεράσει το όριο των 1.5-2 mg/dl, η ικανότητα αύξησης της σωληναριακής απέκκρισης υφίσταται κορεσμό. Μετά το σημείο αυτό, μία σταθερή τιμή συνήθως αντιπροσωπεύει ένα σταθερό GFR.

Τέλος, ορισμένα φάρμακα παρεμβαίνουν τόσο στη σωληναριακή απέκκρισή της όσο και στις μεθόδους εργαστηριακής της μέτρησης [21, 22]. Διατροφικά συμπληρώματα και αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες τροποποιούν εξίσου την παραγωγή της στον οργανισμό. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι αιτίες της λανθασμένης εκτίμησης του GFR βασισόμενη στη χρήση SCr ως ενδογενή δείκτη.

Πίνακας 1. Πηγές λανθασμένης εκτίμησης του GFR βασισόμενη στη χρήση της κρεατινίνης

<i>Πηγή λανθασμένης εκτίμησης GFR με τη χρήση της κρεατινίνης</i>	<i>Παραδείγματα</i>
<i>Μη σταθερή κατάσταση</i>	Οξεία Νεφρική Βλάβη
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή κρεατινίνης</i>	Εθνικότητα, ακραία μυϊκή μάζα, υψηλή πρωτεϊνική διαίτα, παθήσεις με μυϊκή αποδόμηση
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την σωληναριακή απέκκριση κρεατινίνης</i>	Φάρμακα (τριμεθοπρίμη, σιμετιδίνη, φενοφιβράτη)
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την εξωνεφρική αποβολή κρεατινίνης</i>	Αιμοκάθαρση, αναστολή εντερικών ενζύμων από αντιβιοτικά, αυξημένη απώλεια εξωκυτταρίου όγκου
<i>Υψηλός GFR</i>	
<i>Αλληλεπίδραση με τις μεθόδους προσδιορισμού κρεατινίνης</i>	Χολερυθρίνη, φάρμακα, χημικοί παράγοντες (γλυκόζη, κετόνες κ.ά)

α) Εκτιμώμενος GFR μέσω κάθαρσης κρεατινίνης (CICr)

Αν τελικά αγνοηθεί η επίδραση της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης, τότε όλη η διηθούμενη κρεατινίνη ($GFR \times SCr$) θα απεκκρίνεται στα ούρα και θα ισούται με το γινόμενο της κρεατινίνης ούρων και του ρυθμού ροής ούρων ($U_{Cr} \times V$). Έτσι προκύπτουν οι εξής σχέσεις:

$$GFR \times SCr = U_{Cr} \times V \iff GFR = U_{Cr} \times V / SCr.$$

Η εξίσωση αυτή ονομάζεται CICr και τείνει να υπερεκτιμά το GFR κατά 10-20% καθώς ένα ποσοστό της U_{Cr} προέρχεται από τη σωληναριακή απέκκριση [23]. Παρόλα αυτά, το λάθος αυτό σχεδόν εξισορροπείται από τις προκύπτουσες αποκλίσεις κατά την εργαστηριακή μέτρησή της με τη μέθοδο Jaffe [21]. Για τον υπολογισμό της CICr απαιτείται συλλογή ούρων 24ώρου καθώς οι συντομότερες μετρήσεις δίνουν λιγότερο αξιόπιστα αποτελέσματα. Μία μη έγκυρη συλλογή ούρων ή/και μια αυξημένη σωληναριακή απέκκρισή της (ιδίως σε πιο προχωρημένα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας) αποτελούν τα δύο βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου.

Τέλος, η σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν τη σωληναριακή απέκκρισή της όπως η σιμετιδίνη, έχει προταθεί σα λύση αυτών των προβλημάτων υπολογισμού της CICr ώστε να περιοριστεί ο βαθμός που αυτά επιδρούν στο τελικό αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά φαίνεται να υπάρχει μία σημαντική απόκλιση στη δράση της σιμετιδίνης μεταξύ των ατόμων και κατά συνέπεια να μην προκύπτουν πάντα συγκρίσιμα αποτελέσματα.

β) Εκτιμώμενος GFR μέσω χρήσης εξισώσεων

Όπως άλλωστε συμβαίνει με την CICr, έτσι και η χρήση των εξισώσεων προϋποθέτουν την ύπαρξη σταθερής κατάστασης και όχι μίας κατάστασης όπου το GFR μεταβάλλεται γρήγορα (π.χ σε οξεία νεφρική βλάβη). Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες εξισώσεις είναι οι Cockcroft-Gault, η Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) και η Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) εξίσωση. Οι CKD-EPI και MDRD τροποποιούνται σύμφωνα με την επιφάνεια μάζα σώματος, με την πρώτη να είναι περισσότερο αξιόπιστη.

- Cockcroft-Gault εξίσωση: επιτρέπει να υπολογιστεί η κάθαρση κρεατινίνης από την SCr ενός ασθενούς ως εξής: $(140 - \text{ηλικία}) \times I.S.B \text{ (kg)} / SCr \text{ (mg/dl)} \times 72$. Αυτή η μαθηματική φόρμουλα λαμβάνει υπόψιν την υπόθεση ότι η παραγωγή κρεατινίνης μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας και είναι μεγαλύτερη σε άτομα με μεγαλύτερο σωματικό βάρος. Ιστορικά, χρησιμοποιήθηκε όταν η παχυσαρκία στο γενικό πληθυσμό ήταν λιγότερο συχνά απαντώμενη, καθώς πλέον το υψηλότερο σωματικό βάρος προκύπτει από περισσότερη

λιπώδη μάζα και όχι μυϊκή μάζα. Για τις γυναίκες, η εξίσωση απαιτεί να πολλαπλασιαστεί με το συντελεστή 0.85. Δεν προσαρμόζεται στην επιφάνεια μάζας σώματος και για το λόγο αυτό προκειμένου να γίνεται σύγκριση με φυσιολογικές τιμές, το αποτέλεσμα της εξίσωσης πρέπει να προσαρμόζεται στην επιφάνεια μάζας σώματος.

Η Cockcroft-Gault υπερεκτιμά την CrCl κατά 10-40% καθώς δεν έχει γίνει αναθεώρηση σύμφωνα με τα νεότερα αντιδραστήρια αναφοράς για τη μέτρηση της SCr.

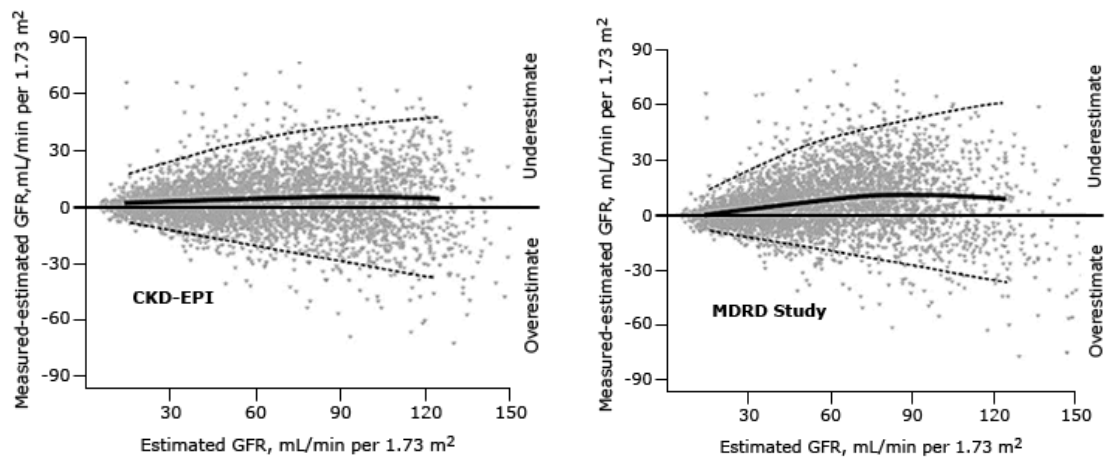
- MDRD εξίσωση: έχει προκύψει βάσει δεδομένων ενήλικων, μη-διαβητικών ασθενών Καυκάσιας φυλής, με μέση ηλικία 51 ± 12.7 έτη και μέσο GFR $40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ που έλαβαν μέρος στη μελέτη MDRD. Η μέτρηση του GFR έγινε μεσώ της κάθαρσης ούρων ραδιοϊσότοπου (Iothalamate) [24].

Έκτοτε η εξίσωση έχει τροποποιηθεί ώστε να συμβαδίζει με τις νεότερες εργαστηριακές τεχνικές μέτρησης της κρεατινίνης και είναι η ακόλουθη: $\text{GFR (mL/min/1.73m}^2) = 175 \times \text{SCr (exp[-1.154])} \times \text{Ηλικία (exp [-0.203])} \times (0.742 \text{ αν γυναίκα}) \times (1.21 \text{ αν μαύρη φυλή})$. Ωστόσο, οι Cockcroft-Gault και MDRD εξισώσεις φαίνεται να είναι λιγότερο ακριβείς για την εκτίμηση του GFR σε παχύσαρκους ασθενείς, σε ασθενείς με φυσιολογικό ή/και πλησίον του φυσιολογικού GFR και σε άτομα ορισμένων εθνικοτήτων [25-33].

- CKD-EPI εξίσωση: η εξίσωση αυτή αναπτύχθηκε προκειμένου να παρέχει πιο ακριβείς εκτιμήσεις του GFR μεταξύ των ατόμων που έχουν φυσιολογικό ή πλησίον του φυσιολογικού GFR ($>60 \text{ ml/min/1.73m}^2$).

Αναλυτικότερα, προέκυψε από δεδομένα μελετών στις οποίες ο GFR μετρήθηκε με χρήση εξωγενών δεικτών (π.χ. Iothalamate) σε άτομα με ή χωρίς νεφρική νόσο. Η εξίσωση αυτή παρουσιάζει το ίδιο αξιόπιστα αποτελέσματα με την εξίσωση MDRD σε άτομα με εκτιμώμενο GFR $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ και περισσότερο αξιόπιστα σε άτομα με ακόμα υψηλότερες τιμές eGFR.

Στην *Εικόνα 9* αποτυπώνεται η σύγκριση του μετρούμενου και εκτιμώμενου GFR με βάση τις εξισώσεις CKD-EPI και MDRD.



Εικόνα 9: Σύγκριση του μετρούμενου GFR και του εκτιμώμενου GFR βάσει των εξισώσεων CKD-EPI και MDRD (αναπαραγωγή από [34])

- Αναθεωρημένες εξισώσεις με χρήση της Cystatin C: Και οι τρεις προαναφερθείσες εξισώσεις για τον προσδιορισμό του eGFR, παρουσιάζουν το σχετικό μειονέκτημα ότι συμπεριλαμβάνουν στον υπολογισμό τους την SCr, η οποία όπως αναλύθηκε εκτενώς δεν αποτελεί τον ιδανικό δείκτη γιατί επηρεάζεται από διάφορες παραμέτρους και καταστάσεις (π.χ εγκυμοσύνη, ασυνήθιστη μυϊκή μάζα κτλ). Για το λόγο αυτό, στις αναθεωρημένες εξισώσεις προτάθηκε η χρήση της cystatin C ορού, μόνη της ή σε συνδυασμό με την SCr. Φαίνεται να παρέχουν πιο αξιόπιστο προσδιορισμό του eGFR αλλά είναι πιο πολύπλοκες στην καθημερινή κλινική πράξη [35-38]. Η cystatin C αποτελεί μια χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη παραγόμενη από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα, που διηθείται από το σπείραμα και δεν επαναροφάται. Ωστόσο μεταβολίζεται στα σωληνάρια, πράγμα που την αποκλείει για την άμεση μέτρηση της κάθαρσης. Ο ρυθμός παραγωγής της είναι σχετικά σταθερός και σε αντίθεση με την SCr δεν επηρεάζεται από τις διατροφικές αλλαγές. Μετέπειτα μελέτες έδειξαν ότι υψηλότερα επίπεδα cystatin C σχετίζονται με το άρρεν φύλο, με μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερο ύψος και βάρος, μεγαλύτερη σωματική και λιπώδη μάζα, με την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και θυρεοειδοπάθειας και με δείκτες φλεγμονής. Προβλήματα παρουσιάζει και ο εργαστηριακός προσδιορισμός της, με αποκλίσεις στις τιμές της μεταξύ των εργαστηρίων.

Στον Πίνακα 2 σημειώνονται οι κύριες αιτίες που οδηγούν σε λανθασμένη εκτίμηση του GFR βασισμένη στη χρήση της Cystatin C.

Πίνακας 2: Πηγές λανθασμένης εκτίμησης του GFR βασισόμενη στη χρήση της Cystatin

<i>Πηγή λανθασμένης εκτίμησης GFR με τη χρήση της Cystatin C</i>	<i>Παραδείγματα</i>
<i>Μη σταθερή κατάσταση</i>	Οξεία Νεφρική Βλάβη
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή cystatin C</i>	Εθνικότητα, διαταραχές θυρεοειδούς, χορήγηση κορτικοειδών, πιθανά ο διαβήτης
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση cystatin C</i>	αδιευκρίνιστοι
<i>Παράγοντες που επηρεάζουν την εξωνεφρική αποβολή cystatin C</i>	Αυξημένη επί σοβαρά μειωμένου GFR
<i>Υψηλός GFR</i>	
<i>Αλληλεπίδραση με τις μεθόδους προσδιορισμού της cystatin C</i>	Ετεροφιλικά αντισώματα

Συνοψίζοντας, η χρήση της SCr στις ανωτέρω εξισώσεις αποτελεί σημαντικό περιορισμό (βλέπε περιορισμούς σε Πίνακα 1) κυρίως λόγω της διαφορετικής παραγωγής κρεατινίνης ανάμεσα στα άτομα. Επομένως, αυτές οι εξισώσεις φαίνεται να είναι λιγότερο αξιόπιστες ιδιαίτερα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, όπως για παράδειγμα οι διαβητικοί ασθενείς με υψηλό GFR, τα άτομα που ανήκουν σε συγκεκριμένες εθνικότητες π.χ Ασιάτες, οι γυναίκες κατά την κύηση και τα άτομα με ασυνήθιστη μυϊκή μάζα (π.χ ακρωτηριασμένα άτομα ή άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία). Σε αυτή τη βάση, ένα επιβεβαιωτικό τεστ της εκτίμησης του GFR με Cystatin C ή με συνδυασμό cystatin C και SCr, με 24ωρη συλλογή ούρων για CrCr ή/και με μέτρηση της κάθαρσης εξωγενούς δείκτη (ινουλίνη, ραδιοϊσότοπα) πιθανά να εκτιμούν πιο αξιόπιστα τον πραγματικό GFR.

Κεφάλαιο 2: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

I. Επιπολασμός και ορισμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η ΧΝΝ αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με εκτιμώμενο επιπολασμό 8-16% στις δυτικές χώρες [39]. Έχει κύρια επίδραση στην παγκόσμια υγεία άμεσα ως αιτία παγκόσμιας νοσηρότητας και θνητότητας, και έμμεσα ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΚΑΓ νόσο. Παγκοσμίως το 2017, 1.2 εκατομμύρια άτομα απεβίωσαν λόγω ΧΝΝ ενώ 697.5 εκατομμύρια ήταν οι περιπτώσεις ΧΝΝ, με το 1/3 των ασθενών αυτών να ζει σε Κίνα και Ινδία. Με τον αυξανόμενο επιπολασμό της ΑΥ και του σακχαρώδους διαβήτη, υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της ΧΝΝ σε ενήλικες άνω των 30 ετών θα αυξηθεί από 14.4% το 2020 σε 16.7 το 2030 [40]. Στον παγκόσμιο χάρτη, τα στάδια 1-2 αφορούν το 5% (4.5-5.5), το στάδιο 3 το 3.9% (3.5-4.3), το στάδιο 4 το 0.16% (0.13-0.19), το στάδιο 5 το 0.07% (0.06-0.08), την αιμοκάθαρση 0.041% (0.037-0.044) και τη μεταμόσχευση 0.011% (0.010-0.012) [41].

Η παρουσία της ΧΝΝ επιβεβαιώνεται από την παρουσία νεφρικής βλάβης ή/και από τον ελαττωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), ανεξαρτήτως αιτίας. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΧΝΝ είναι τα εξής [42]: 1.Νεφρική βλάβη για διάστημα ≥ 3 μήνες, η οποία καθορίζεται από δομικές και λειτουργικές διαταραχές των νεφρών, με ή χωρίς μείωση του GFR, και οι οποίες εκδηλώνονται με παθολογοανατομικές αλλοιώσεις ή δείκτες νεφρικής βλάβης {διαταραχές στον εργαστηριακό (αίματος ή/και ούρων) ή στον απεικονιστικό έλεγχο} και 2.GFR<60ml/min/1.73m² για διάστημα ≥ 3 μήνες με ή χωρίς νεφρική βλάβη. Το διάστημα των 3 μηνών είναι απαραίτητο προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ οξείας νεφρικής νόσου και ΧΝΝ.

Αναλυτικότερα, η νεφρική βλάβη περιλαμβάνει παθολογοανατομικές βλάβες σε αυτόχθονες ή μεταμοσχευμένους νεφρούς. Οι κλινικοί δείκτες της περιλαμβάνουν:

-Αλβουμινουρία: Στην κλινική πράξη αποτελεί το συχνότερο προσδιοριζόμενο δείκτη νεφρικής βλάβης. Αντανακλά την αύξηση της σπειραματικής διαπερατότητας σε μακρομόρια [43] και πιθανά την πρωτοπαθή νεφρική νόσο ή τη νεφρική προσβολή σε συστηματικά νοσήματα. Η αλβουμινουρία πιθανώς αντικατοπτρίζει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που απαντάται σε έδαφος ΑΥ, σακχαρώδους διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας κ.ά. Για τον έλεγχό της, χρησιμοποιείται ο δείκτης αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων (ACR, albumin-to-creatinine ratio) με αποδεκτό όριο τα 30mg/g. Τα άτομα με ACR>30mg/g έχουν αυξημένο κίνδυνο για ολική και ΚΑΓ θνητότητα, τελικό στάδιο ΧΝΝ, οξεία νεφρική βλάβη (ONB) και εξέλιξη της ΧΝΝ συγκριτικά με άτομα που παρουσιάζουν χαμηλότερο ACR ακόμα και στην

περίπτωση που ο GFR βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων [42, 44, 45]. Οι ταινίες αντίχνευσης αλβουμίνης στα ούρα και οι 24-ωρες συλλογές ούρων αποτελούν εξίσου μία δυνατότητα ποσοτικού ελέγχου της απεκκρινόμενης στα ούρα αλβουμίνης.

-Παρουσία παθολογικού ιζήματος ούρων: Η παρουσία ερυθροκυτταρικών ή λευκοκυτταρικών κυλίνδρων, δύσμορφων ερυθρών αιμοσφαιρίων, οβάλ λιπαρών σωματίων κ.ά. υποδηλώνουν σπειραματική ή σωληναριακή βλάβη

-Σωληναριακές ανωμαλίες: Αφορούν νεφρική σωληναριακή οξέωση, νεφρογενή άποιο διαβήτη, σύνδρομο Fanconi, κυστινουρία και μη αλβουμινουρική πρωτεϊνουρία

-Ανωμαλίες στον απεικονιστικό έλεγχο: Η νεφρική βλάβη αφορά την ανεύρεση απεικονιστικών ανωμαλιών όπως πολυκυστικοί νεφροί, υδρονέρωση, ουλές σε φλοιό λόγω νεφρικών εμφράκτων, πυλονεφρίτιδας ή σχετιζόμενων με κυστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση, στένωση νεφρικής αρτηρίας και ρικνοί, υπερηχογενείς νεφροί

-Παθολογοανατομικές βλάβες: Διαπιστώνονται με νεφρική βιοψία και αποδεικνύουν σπειραματική, αγγειακή ή και σωληναριοδιάμεση βλάβη

- Ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού

Σχετικά με το GFR το αποδεκτό όριο για τον ορισμό ελαττωμένου GFR αποτελούν τα 60ml/min/1.73m² με βάση τις μετρήσεις νεφρικής κάθαρσης στον υγιή πληθυσμό και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ασθενείς με GFR<60ml/min/1.73m² έχουν αυξημένο κίνδυνο για ολική και ΚΑΓ θνητότητα, τελικό στάδιο ΧΝΝ, ΟΝΒ και εξέλιξη σε ΧΝΝ συγκριτικά με αυτούς που έχουν ≥60ml/min/1.73m² ακόμα και όταν το ACR παραμένει φυσιολογικό [42, 44, 46]. Στους ασθενείς με νεφρική νόσο, η μείωση του GFR μπορεί να υποδηλώνει είτε εξέλιξη της υποκείμενης νόσου είτε ανάπτυξη νέας και συχνά αναστρέψιμης διαταραχής όπως η μειωμένη νεφρική αιμάτωση στο πλαίσιο υποβολαιμίας.

II. Σταδιοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η σταδιοποίηση της ΧΝΝ στοχεύει στην καθοδήγηση της θεραπείας και στην αξιολόγηση του κινδύνου εξέλιξης και επιπλοκών της ΧΝΝ. Δεδομένου ότι ο GFR έχει προγνωστική σημασία σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι ασθενείς αυτοί κατηγοριοποιούνται σε 6 στάδια νεφρικής ανεπάρκειας βάσει του GFR (πίνακας 3), βάσει του βαθμού της αλβουμινουρίας σε 3 στάδια (πίνακας 4) και βάσει της υποκείμενης αιτίας [42, 47, 48]. Ωστόσο, ένας μειωμένος GFR αποτελεί δυσμενέστερο προγνωστικό παράγοντα για επιπλοκές της ΧΝΝ από ότι η υψηλή αλβουμινουρία. Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ απώλειας νεφρικής μάζας (π.χ. απώλεια νεφρώνων) και απώλειας GFR. Ο νεφρός μπορεί να

προσαρμοστεί σε μία απώλεια νεφρώνων μέσω αντιρροπιστικής υπερδιήθησης ή/και μέσω αύξησης της σωληναριακής μεταφοράς στους εναπομείναντες φυσιολογικούς νεφρώνες [8, 49]. Έτσι, μια απώλεια του ήμισυ της συνολικής νεφρικής μάζας, δεν οδηγεί απαραίτητα σε μείωση κατά 50% του GFR.

Πίνακας 3: Στάδια ΧΝΝ βάσει του GFR

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	GFR (ml/min/1.73m²)
Στάδιο 1 (G1)	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	>90 mL/min/1.73 m ²
Στάδιο 2 (G2)	Νεφρική βλάβη με μικρού βαθμού ελάττωση του GFR	60 - 89 mL/min/1.73 m ²
Στάδιο 3a (G3a)	Νεφρική βλάβη με μέτριου βαθμού ελάττωση του GFR	45 - 59 mL/min/1.73 m ²
Στάδιο 3b (G3b)	Νεφρική βλάβη με μέτριου βαθμού ελάττωση του GFR	30 - 44 mL/min/1.73 m ²
Στάδιο 4 (G4)	Νεφρική βλάβη με μεγάλου βαθμού ελάττωση του GFR	15 - 29 mL/min/1.73 m ²
Στάδιο 5 (G5)	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	<15 mL/min/1.73 m ² ή υπό εξωνεφρική κάθαρση

Πίνακας 4: Στάδια ΧΝΝ βάσει του σταδίου αλβουμινουρίας

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ACR
A1	Φυσιολογικού εύρους-ηπίως αυξημένη αλβουμινουρία	<30mg/g
A2	Μετρίως αυξημένη αλβουμινουρία	30-299mg/g
A3	Αυξημένη αλβουμινουρία	≥300mg/g

Η προσθήκη της αλβουμινουρίας στη σταδιοποίηση της ΧΝΝ προέκυψε εκ των υστέρων, λόγω του αυξημένου κινδύνου για θνητότητα, εξέλιξη ΧΝΝ και ΧΝΝ τελικού σταδίου σε υψηλότερα επίπεδα αλβουμινουρίας ανεξαρτήτως του επιπέδου GFR [42, 50]. Τιμές $ACR \geq 30 \text{mg/g}$, ακόμα και όταν ο GFR είναι $>60 \text{ml/min/1.73m}^2$, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο. Ωστόσο, κίνδυνος φαίνεται να υπάρχει ακόμα και σε επίπεδα ACR μεταξύ 10-29mg/g. Κατά συνέπεια ακόμα και επί φυσιολογικού (high-normal) ACR, θα πρέπει να υπάρχει σχετική παρακολούθηση.

Η ανεύρεση της αιτίας της ΧΝΝ είναι εξίσου σημαντική τόσο για την πρόγνωση όσο και για τη θεραπεία. Παραδοσιακά υπάρχει η διάκριση μεταξύ της παρουσίας ή μη συστηματικής νόσου που επηρεάζει τους νεφρούς. Οι νεφροί συχνά αποτελούν «θύμα» συγκεκριμένων νοσημάτων, όπως στην περίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη, ενώ στις ιδιοπαθείς περιπτώσεις η νόσος εντοπίζεται μεμονωμένα στους νεφρούς. (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Κατάταξη αιτιών ΧΝΝ ανάλογα με το σημείο νεφρικής προσβολής και την παρουσία ή μη συστηματικής νόσου

	<i>Παράδειγμα συστηματικής νόσου που επηρεάζει τους νεφρούς</i>	<i>Παράδειγμα πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου (απουσία συστηματικού νοσήματος)</i>
<i>Σπειραματικές Νόσοι</i>	Σακχαρώδης διαβήτης, φάρμακα, λοιμώξεις, νεοπλασίες, αυτοάνοσα νοσήματα	Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, μεμβρανώδης νεφροπάθεια, νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων
<i>Σωληναριοδιάμεσες Νόσοι</i>	Λοιμώξεις, σαρκοείδωση, φάρμακα, περιβαλλοντικές τοξίνες, νεοπλασίες	Λοιμώξεις ουροποιητικού, λίθοι, απόφραξη
<i>Αγγειακές Νόσοι</i>	Υπέρταση, έμβολα χοληστερόλης, συστηματική αγγειίτιδα, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	ANCA-σχετιζόμενη αγγειίτιδα εντοπιζόμενη μόνο στο νεφρό (renal limited)
<i>Κυστικές & Κληρονομικές Νόσοι</i>	Πολυκυστική νόσος νεφρών, σύνδρομο Alport, νόσος Fabry	Μυελώδης κυστική νόσος, ποδοκυττοπάθειες, νεφρική δυσπλασία

Τα αίτια φαίνεται να παρουσιάζουν γεωγραφική ποικιλομορφία. Στις αναπτυγμένες χώρες, η ΑΥ και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν τις συχνότερες αιτίες ΧΝΝ ενώ σε άλλες γεωγραφικές περιοχές, όπως σε Ανατολική Ασία, σημαντική συχνότητα παρουσιάζουν συγκεκριμένες σπειραματοπάθειες.

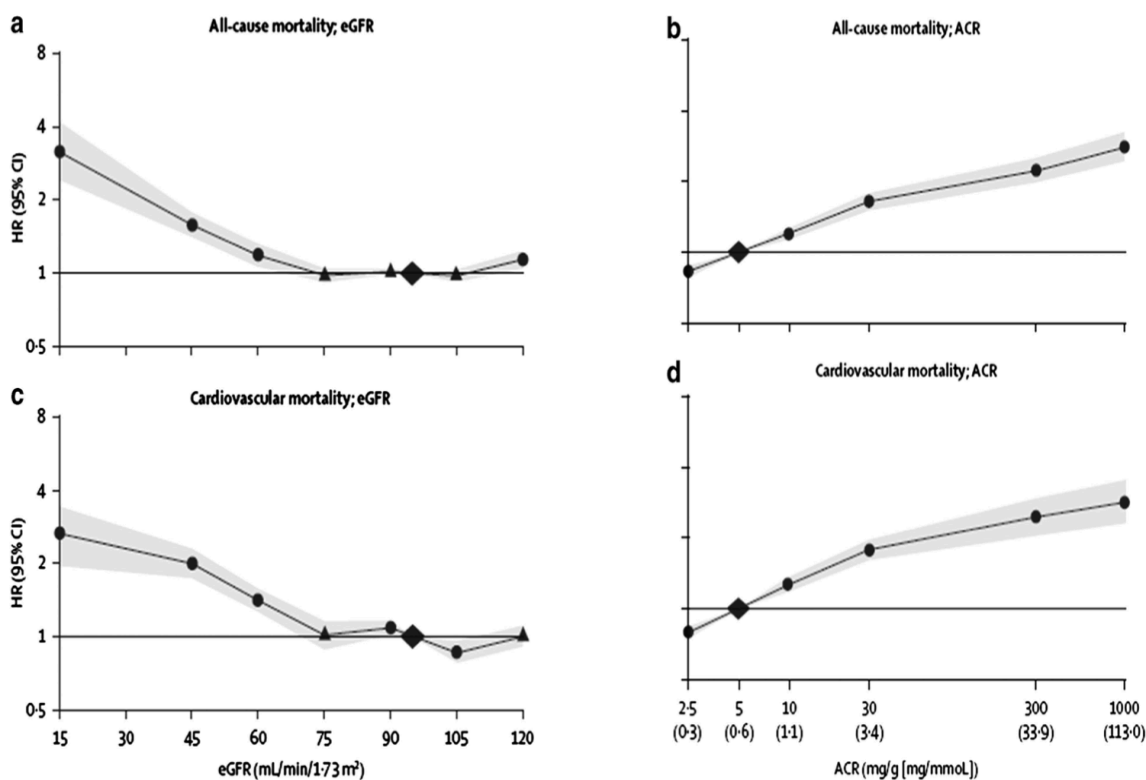
III. Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου και θάνατος

Η ΧΝΝ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΓ νόσο. Τα άτομα που πάσχουν από ΧΝΝ είναι πιθανότερο να υποστούν ένα ΚΑΓ σύμβαμα, παρά να καταλήξουν σε τελικό στάδιο ΧΝΝ. Ταυτόχρονα φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση, με υψηλότερη θνητότητα μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και υψηλότερο κίνδυνο για νέο έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η ρύθμιση των τροποποιήσιμων ΚΑΓ παραγόντων κινδύνου, όπως είναι ο έλεγχος της ΑΠ και του σακχαρώδους διαβήτη, καθυστερεί την εξέλιξη της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο.

Σε επίπεδα $eGFR$ 45-59ml/min/1.73m² ο ΚΑΓ κίνδυνος αυξάνει κατά 43% ενώ σε επίπεδα $eGFR < 15$ ml/min/1.73m² ο ΚΑΓ κίνδυνος αυξάνει κατά 343% [51]. Αν και σαφέστατα ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στο στάδιο G5 της ΧΝΝ, περισσότερα συμβάματα θα συμβούν στα στάδια G3a-G3b λόγω της μεγαλύτερης επίπτωσης αυτών των σταδίων [52]. Μάλιστα, τα συμβάματα αυτά συμβαίνουν σε νεότερη ηλικία, προτείνοντας ισχυρά ότι η ΧΝΝ προάγει την ΚΑΓ νόσο με σημαντικά ταχύ ρυθμό [53].

Η πρόγνωση μετά από οξύ σύμβαμα σχετίζεται με το επίπεδο του GFR, με σημαντική αύξηση στη θνητότητα να σημειώνεται όταν πλέον ο GFR πέσει σε επίπεδα χαμηλότερα από 45ml/min/1.73m² [54, 55]. Επιπλέον, στους ασθενείς με στάδιο G3a-G3b της μελέτης MDRD, τα επίπεδα cystatin C σχετίστηκαν ισχυρά με την ολική θνητότητα και την ΚΑΓ θνητότητα, ιδίως στους ηλικιωμένους ασθενείς [56]. Άλλες μελέτες και μετα-αναλύσεις ανέδειξαν συσχέτιση του $GFR < 60$ ml/min/1.73m² με τον επακόλουθο κίνδυνο για ολική και ΚΑΓ θνητότητα, νεφρική ανεπάρκεια, ONB και εξέλιξη σε ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό αλλά και σε πληθυσμούς με αυξημένο ΚΑΓ κίνδυνο [44-46].

Στην *Εικόνα 10* αποτυπώνεται η συσχέτιση της ολικής θνητότητας και ΚΑΓ θνητότητας σε κοόρτες γενικού πληθυσμού σύμφωνα με το επίπεδο του εκτιμώμενου GFR και το επίπεδο του ACR ούρων.



Εικόνα 10: Λόγος επικινδυνότητας (Hazard Ratio) για ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα σύμφωνα με τον εκτιμώμενο eGFR και το λόγο ACR ούρων σε κοόρτες γενικού πληθυσμού (αναπαραγωγή από [45])

Ο κίνδυνος για όλα τα καταληκτικά σημεία ήταν σχετικά σταθερός μεταξύ eGFR 75-105ml/min/1.73m², ενώ για την ολική θνητότητα παρατηρήθηκε μία U-shaped καμπύλη. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) ήταν σημαντικά αυξημένος σε επίπεδα GFR<60ml/min/1.73m² [57]. Αντιστοίχως, στην ίδια μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της αλβουμινουρίας (με ACR≥30mg/g ή με ένα (+) πρωτεΐνης σε ταινία εξέτασης δείγματος ούρων) με τον επακόλουθο κίνδυνο για ολική θνητότητα και θνητότητα από ΚΑΓ συμβάματα, νεφρική ανεπάρκεια, ONB και εξέλιξη ΧΝΝ τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε πληθυσμούς με αυξημένο ΚΑΓ κίνδυνο.

Η παρουσία λοιπόν μετρίως αυξημένης-υψηλής αλβουμινουρίας αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας και εμφάνισης εμφράγματος ανεξαρτήτως του GFR [58]. Πολλές μελέτες επισημαίνουν ότι ακόμα και χαμηλά επίπεδα αλβουμινουρίας σχετίζονται με αυξημένο ΚΑΓ κίνδυνο σε ασθενείς με διαβήτη, ανεξαρτήτως της νεφρικής τους λειτουργίας. Μελέτες και σε μη-διαβητικούς ασθενείς επιβεβαίωσαν ότι μικρές ποσότητες αλβουμινουρίας σχετίζονται εξίσου με αυξημένο ΚΑΓ κίνδυνο. Η μελέτη Third Copenhagen Study επισήμανε πως στα

άτομα με μικροαλβουμινουρία, ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου αυξάνεται ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, διαβήτη, ΑΥ και λιπίδια [59]. Επιπροσθέτως, η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) έδειξε ότι οποιοσδήποτε βαθμός αλβουμινουρίας είναι παράγοντας κινδύνου για ΚΑΓ συμβάματα σε άτομα με ή χωρίς διαβήτη [60].

IV. Πρόγνωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου βάσει GFR και αλβουμινουρίας

Η πρόγνωση της ΧΝΝ εξαρτάται από α) την αιτία της ΧΝΝ, β) το GFR, γ) το βαθμό της αλβουμινουρίας και δ) τις συνυπάρχουσες παθήσεις (π.χ ΑΥ). Ο κίνδυνος για τα τελικά καταληκτικά σημεία της νεφρικής νόσου, όπως η νεφρική ανεπάρκεια και η ONB, καθορίζεται κυρίως από την εξατομικευμένη κλινική διάγνωση, το GFR, το βαθμό αλβουμινουρίας ή άλλους δείκτες νεφρικής βλάβης. Όσο για τον ΚΑΓ κίνδυνο, αυτός καθορίζεται από το ιστορικό ΚΑΓ νόσου και από παραδοσιακούς και μη-παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Φαίνεται ότι ο συνδυασμός και όχι ξεχωριστά ο GFR ή η αλβουμινουρία, μπορούν να αποτυπώσουν την πρόγνωση ενός ασθενή με ΧΝΝ (Εικόνα 11) [50].

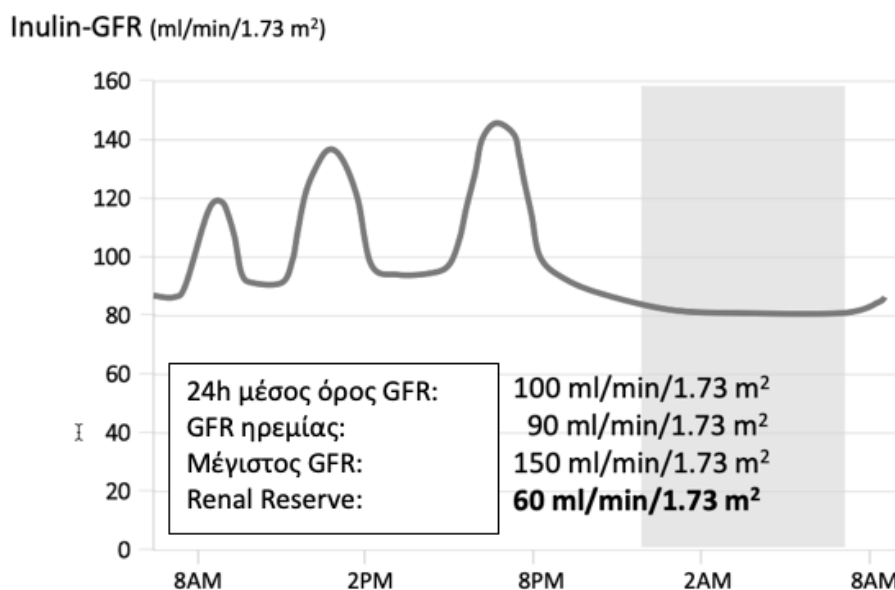
Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Εικόνα 11: Πρόγνωση ΧΝΝ βάσει GFR και επιπέδων αλβουμινουρίας (αναπαραγωγή από [42]) πράσινο χαμηλός κίνδυνος (αν απουσιάζουν δείκτες νεφρικής βλάβης τότε όχι ΧΝΝ), κίτρινο μέτρια αυξημένος κίνδυνος, πορτοκαλί αυξημένος κίνδυνος, κόκκινο πολύ υψηλός κίνδυνος

Κεφάλαιο 3: ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΦΕΔΡΕΙΕΣ

I. Ιστορική αναδρομή και ορισμός

Η νεφρική λειτουργία παραδοσιακά προσδιορίζεται με βάση το GFR. Ο GFR προσφέρει μία αδρή μέτρηση του αριθμού των λειτουργικών νεφρών καθώς αντικατοπτρίζει το άθροισμα του ρυθμού διήθησης του καθενός ξεχωριστά. Στην πραγματικότητα, ο GFR σε βασική κατάσταση (basal GFR), αποτελεί μία τιμή εκτιμώμενη κάτω από συγκεκριμένες διατροφικές και αιμοδυναμικές συνθήκες. Εξαρτάται ακόμα από την ηλικία, το φύλο και τη μάζα επιφάνειας σώματος. Παραμένει σχετικά σταθερός στην πάροδο των χρόνων αλλά ταυτόχρονα παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας (Εικόνα 12) [61, 62]. Εξάλλου, η νεφρική λειτουργία επηρεάζεται από τον κερκάρδιο κύκλο και διεγείρεται από πρωτεϊνικά γεύματα μέσα στη διάρκεια του 24ώρου [63]. Υπολογίζεται ότι σε υγιή άτομα, οι νεφροί σε σταθερή κατάσταση λειτουργούν στο 75% του μέγιστου GFR τους.

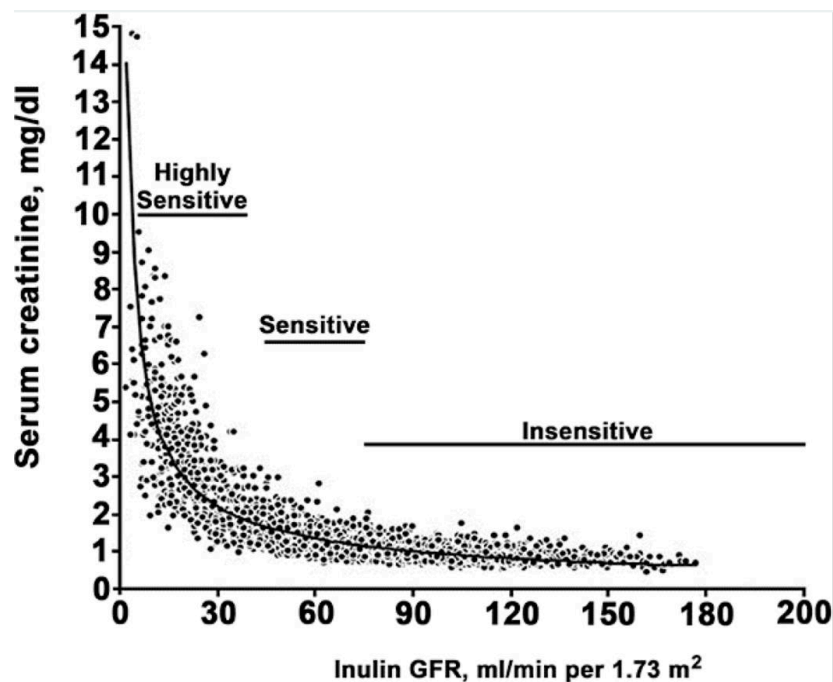


Εικόνα 12. Παράδειγμα ημερήσιας διακύμανσης του μετρούμενου μέσω ινουλίνης GFR (αναπαραγωγή από [64])

Ο GFR αποτελεί μέχρι και σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και για το λόγο αυτό ο ακριβής προσδιορισμός του είναι ζωτικής σημασίας σε ορισμένες περιπτώσεις. Στις περιπτώσεις που απαιτείται η μέτρησή του (π.χ σε χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων με στενό θεραπευτικό εύρος, σε αξιολόγηση δότη νεφρού, σε αξιολόγηση κινδύνου για ONBκ.α) και ταυτόχρονα η χρήση της ινουλίνης δεν είναι εφικτή, έχουν προταθεί τα ⁵¹Cr-EDTA, iothalamate, iohexol ως εναλλακτικοί αξιόπιστοι εξωγενείς

δείκτες για τη μέτρησή του [65, 66]. Ωστόσο όλες αυτές οι παραλλαγές είναι χρονοβόρες και με υψηλό κόστος για να εφαρμόζονται σε καθημερινή κλινική πράξη.

Για το λόγο αυτό, η SCr παραμένει σήμερα ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος αντιπροσωπευτικός ενδογενής δείκτης του GFR για τη διάγνωση και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Δεδομένου ότι η SCr και ο GFR δύναται να παραμείνουν εντός φυσιολογικών ορίων μέχρις ότου χαθεί το 50% των νεφρώνων, ο GFR ηρεμίας δε μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα ευαίσθητος δείκτης για την πρόμη ανίχνευση νεφρικής νόσου [15, 67]. Επίσης, αν και η δευτεροπαθώς -λόγω της χρόνιας νεφρικής βλάβης- έκπτωση του GFR συνοδεύεται από αύξηση της SCr, δυστυχώς σε τιμές $GFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ η SCr παραμένει ακόμα λιγότερο ευαίσθητη ως δείκτης έκφρασης της μεταβολής-μείωσης του GFR [30]. Αυτή η ανεπάρκεια της SCr ως ευαίσθητος δείκτης, αποτυπώνεται στο διάγραμμα της SCr σε συνάρτηση με το μετρούμενο -με χρήση ιουλίνης- GFR (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Σχέση κρεατινίνης ορού (Serum creatinine) και GFR μετρούμενου με ιουλίνη με απεικόνιση των περιοχών υψηλής (highly sensitive), μεσαίας (sensitive) και χαμηλής (insensitive) ευαισθησίας (αναπαραγωγή από [25])

Το διάγραμμα χωρίζεται σε τρεις περιοχές υψηλής, μεσαίας και χαμηλής ευαισθησίας (highly, medium και low sensitivity) της SCr ως ένας εκτιμητής του GFR βάσει της κλίσης της καμπύλης. Ας υποθέσουμε ότι μία γυναίκα έχει SCr 0.8mg/dl (περιοχή χαμηλής

ευαισθησίας) και άρα ο eGFR με τη φόρμουλα CKD-EPI είναι 80ml/min/1.73m². Μία αύξηση της SCr της κατά 0.3mg/dl αντιπροσωπεύει απώλεια του GFR της τάξης 33 ml/min/1.73m² από το basal GFR της. Στην περίπτωση που η ασθενής είχε αρχική τιμή SCr 2mg/dl (περιοχή μεσαίας ευαισθησίας), η αύξηση κατά 0.3mg/dl αντιστοιχεί σε απώλεια του GFR της τάξης 4ml/min/1.73m², ενώ αν η αρχική SCr είναι 4mg/dl (περιοχή υψηλής ευαισθησίας) η αύξηση κατά 0.3mg/dl ισοδυναμεί με απώλεια του GFR της τάξης 1ml/min/1.73m². Έτσι μπορεί να γίνει αντιληπτό ότι στο εύρος υψηλών τιμών GFR απαιτείται μία πολύ μεγάλη αλλαγή-μείωση στο GFR για να προκληθεί σημαντικά μετρήσιμη αλλαγή στην SCr. Αντιθέτως, σε εύρος χαμηλών τιμών GFR, μία μικρή μεταβολή του αποτυπώνεται ως μεγάλη αύξηση στη μετρούμενη SCr.

Με την SCr ή τον eGFR να προσφέρουν ποικίλη ευαισθησία ως μέτρο εκτίμησης των μεταβολών του GFR, διακρίνουμε την προφανή ανάγκη ανεύρεσης ενός καλύτερου δείκτη, περισσότερο ικανού να αναδειξεί με σαφήνεια μία πρόωμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Θεωρητικά, ένα διαγνωστικό εργαλείο που αντανακλά τη μέγιστη ικανότητα διήθησης των νεφρών και άρα το σύνολο των εφεδρειών του, θα μπορούσε να φανεί ιδιαίτερος χρήσιμο σε περιπτώσεις όπου μία υποκλινική νεφρική βλάβη είναι παρούσα και με τη SCr να βρίσκεται ακόμα εντός φυσιολογικών τιμών. Εξάλλου είναι γνωστό ότι η ΧΝΝ είναι ασυμπτωματική στα πολύ πρώιμα στάδια. Οι μεγάλες διαφορές μεταξύ των ατόμων που έχουν περιγράψει στην ετήσια μείωση του GFR και στην εξέλιξή τους προς το τελικό στάδιο, ίσως να σχετίζονται εν μέρει με την ανακρίβεια των κλασικών δεικτών (κυρίως της SCr και cystatin C) ενώ από την άλλη οι ακριβέστεροι μέθοδοι (μέσω ιουλίνης ή iothalamate) παραμένουν ακόμα χρονοβόρες και διαθέσιμες μόνο σε ορισμένα κέντρα [62, 68]. Σε αυτό το πλαίσιο η αξιολόγηση των εφεδρειών των νεφρών θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δυνητικά πιο ευαίσθητο δείκτη.

Ιστορικά, το 1930 έγινε η πρώτη αναφορά στις εφεδρικές δυνάμεις των νεφρών [69]. Σε αντιστοιχία με την μυοκαρδιακή και πνευμονική λειτουργία, υποτέθηκε η ύπαρξη μία πλεονάζουσας ή αδρανούς νεφρικής εφεδρείας με στόχο να μπορεί να χειρίζεται υπέρμετρες αιμοδυναμικές ή μεταβολικές απαιτήσεις.

Πενήντα χρόνια αργότερα (1983) ο Bosch και συνεργάτες, ονόμασαν αυτές τις δυνάμεις ως λειτουργικές νεφρικές εφεδρείες (Renal Functional Reserve, RFR). Μάλιστα παρατήρησαν τις άμεσες και μακροπρόθεσμες επιδράσεις της πρωτεϊνικής πρόσληψης στο GFR, συγκρίνοντας υγιή άτομα που βρίσκονταν σε δίαιτα αποκλειστικά με πρωτεΐνη ή με λαχανικά [70]. Φάνηκε ότι 1-2 ώρες μετά από πρωτεϊνικό φορτίο, τα άτομα παρουσίαζαν μία αύξηση στο GFR ανεξάρτητα από την τιμή του basal GFR. Η διαφορά αυτή μεταξύ του basal GFR

και του GFR μετά από πρωτεϊνικό φορτίο (stress GFR) προσδιορίζει τις λειτουργικές νεφρικές εφεδρείες ($RFR = \text{stress GFR} - \text{basal GFR}$).

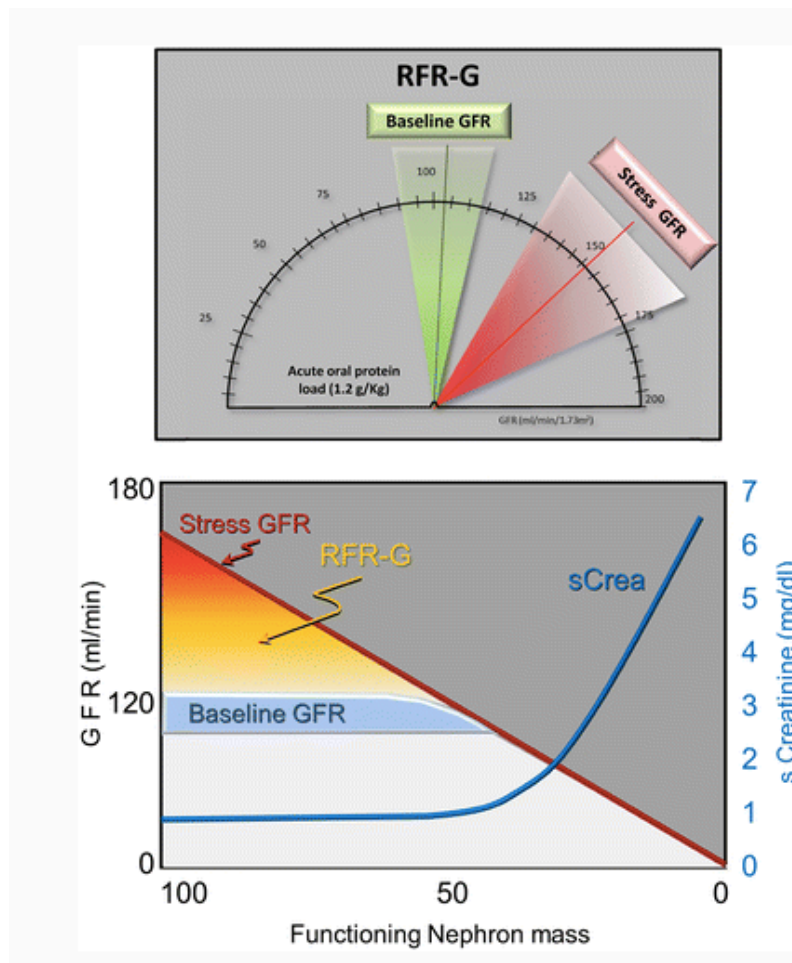
Οι Ronco και συνεργάτες (1988) μέτρησαν το RFR σε 5 γυναίκες μάρτυρες και 29 γυναίκες κατά τη διάρκεια του 1ου και 3ου τριμήνου εγκυμοσύνης στις οποίες απουσίαζαν εμφανή στοιχεία νεφρικής νόσου. Πρότειναν ότι η κύηση αποτελεί μια φυσιολογική κατάσταση υπερδιήθησης κατά την οποία συμβαίνει κατανάλωση μέρους των νεφρικών εφεδρειών. Ταυτοχρόνως επισημάνθηκε η δυνητική χρήση του RFR στην πρόωμη ανίχνευση της νεφρικής απάντησης/προσαρμοστικότητας (adaptation) σε επερχόμενες εγκυμοσύνες [71]. Αργότερα, ο Fliser και συνεργάτες (1993) συνέκριναν το RFR νέων και ηλικιωμένων ατόμων που παρουσίαζαν τιμές basal GFR εντός φυσιολογικών ορίων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σχετική διατήρηση των νεφρικών εφεδρειών ως την ηλικία των 80 ετών [72]. Ακολούθησε σειρά επιστημονικών αντιπαραθέσεων οι οποίες άμβλυναν τον αρχικό επιστημονικό ενθουσιασμό [73-77], έως ότου αυτός αναβιώθηκε από τους Ronco και Molitoris [62, 64, 78-80].

Στην πραγματικότητα το RFR αποτελεί ένα ανάλογο ισοδύναμο των καρδιακών εφεδρειών. Όταν οι φυσιολογικές ανάγκες αυξηθούν, η καρδιά ανταποκρίνεται με αύξηση της καρδιακής παροχής όπως άλλωστε συμβαίνει κατά τις δοκιμασίες κόπωσης, την άσκηση, την κύηση, την παρουσία σε υψηλό υψόμετρο κ.α. [81].

Κατά αντιστοιχία, σύμφωνα με την υπόθεση του Brenner, η απώλεια νεφρώνων οδηγεί σε αντιροπιστική υπερδιήθηση, η οποία και εξηγεί γιατί ο GFR παραμένει σταθερός για κάποιο διάστημα παρά την νεφρική απώλεια [82]. Σε διέγερση με συγκεκριμένο ερέθισμα που φυσιολογικά αυξάνει το GFR, οι ήδη επιφορτισμένοι εναπομείναντες νεφρώνες αρχίζουν σταδιακά να ανεπαρκούν. Συνεπώς, παρέχοντας ένα τέτοιο ερέθισμα θα μπορούσε να αποκαλυφθεί οποιαδήποτε υποκείμενη σιωπηλή νεφρική βλάβη.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις όπως η κύηση, παρατηρείται μία κατάσταση υπερδιήθησης η οποία προκύπτει αφενός λόγω ανατομικών μεταβολών και αφετέρου λόγω ορμονικών μεταβολών που χαρακτηρίζουν την εγκυμοσύνη. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε έδαφος σακχαρώδους διαβήτη ή ΑΥ, παρουσιάζεται μία αύξηση του GFR λόγω χαρακτηριστικών αιμοδυναμικών αλλαγών. Αυτή η «υπερλειτουργική» κατάσταση που χαρακτηρίζει αυτές τις νόσους οδηγεί προοδευτικά σε απώλεια νεφρώνων. Έτσι οι εναπομείναντες νεφρώνες πρέπει να επιφορτιστούν με περισσότερο έργο, έχοντας σαν κύριο στόχο να υποκαταστήσουν μέρος της απολεσθείσας λειτουργίας και να διατηρήσουν ακέραιο το συνολικό GFR του οργάνου με χρήση μέρους ή όλου του RFR. Μόνο όταν χαθεί >50% των εναπομείναντων νεφρώνων και εξαντληθούν πλήρως οι εφεδρείες (RFR), τότε

παρουσιάζεται η αύξηση της SCr με ταυτόχρονη ελλάτωση του GFR και εγκατάσταση ΧΝΝ (Εικόνα 14) [74].



Εικόνα 14. Σχηματική αναπαράσταση της έννοιας του RFR (αναπαραγωγή από [62])

Στο άνω μέρος της εικόνας παρουσιάζεται μια τυπική απάντηση του GFR ηρεμίας (baseline GFR) μετά από διέγερση με οξεία πρωτεϊνική φόρτιση. Η μέγιστη τιμή του GFR επιτυγχάνεται μετά από 3 ώρες και αποτελεί το stress GFR. Η διαφορά του baseline και stress GFR προσδιορίζει το RFR.

Στο κάτω μέρος της εικόνας φαίνεται πως η ικανότητα αύξησης του GFR σε διαφορετικά ερεθίσματα εξαρτάται από το ποσοστό των ακέραιων λειτουργικών νεφρώνων. Όταν η νεφρική μάζα χαθεί, τότε το stress GFR μειώνεται σχεδόν γραμμικά. Η SCr τείνει να αυξάνει όταν απολεσθεί >50% της νεφρικής μάζας. Το RFR είναι παρόν οποιαδήποτε στιγμή όπου ο baseline GFR είναι μικρότερος από τον stress GFR για συγκεκριμένη τιμή της λειτουργικής νεφρικής μάζας.

II. Μέθοδοι προσδιορισμού του RFR

Διαφορετικά ερεθίσματα όπως ντοπαμίνη, έγχυση αμινοξέων και πρωτεϊνικό φορτίο με μορφή γεύματος έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την κινητοποίηση των νεφρικών εφεδρειών, προάγοντας έτσι οξείες μεταβολές στο GFR [63, 70, 74, 83-86].

Αναλυτικότερα, χαμηλές δόσεις ντοπαμίνης έχουν φανεί να αυξάνουν το basal GFR με μικρή πτώση στο κλάσμα διηθήσεως, χωρίς όμως να επηρεάζουν τη συστηματική ΑΠ σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I [86, 87]. Σε άλλη μελέτη, ο συνδυασμός της χρήσης της ντοπαμίνης με έγχυση αμινοξέων οδήγησε σε σταθερό κλάσμα διηθήσεως [88].

Μεμονωμένα ή μίγματα αμινοξέων έχουν φανεί εξίσου ικανά να κινητοποιούν το RFR [89-92]. Το 1991, οι De Nicola και συνεργάτες, εφάρμοσαν τροποποιημένα τη μέθοδο σε υπερτασικά άτομα, χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά ενδοφλέβια έγχυση αμινοξέων [93] ενώ αργότερα, οι Ter Wee και συνεργάτες, παρουσίασαν τα αποτελέσματα της επίδρασης ενδοφλέβιας χορήγησης αμινοξέων στην αιμοδυναμική του νεφρού σε άτομα με ή χωρίς νεφρική νόσο [94]. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η χρήση της L-arginine, το υπόστρωμα της συνθάσης του NO, μπορεί να οδηγήσει σε ενδονεφρική αγγειοδιαστολή και έτσι σε αύξηση του basal GFR, με μεγαλύτερες μεταβολές να σημειώνονται μετά από του στόματος λήψη παρά με την ενδοφλέβια έγχυση της [95]. Ωστόσο μελέτες σε κύνες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν άλλα αμινοξέα εκτός της L-arginine, ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα, υποδηλώνοντας έτσι ότι η ενδονεφρική σύνθεση του NO δεν είναι ο μοναδικός υπεύθυνος μηχανισμός και ότι ένας ακέραιος παλίνδρομος σωληναριο-σπεραματικός μηχανισμός είναι εξίσου απαραίτητος [96].

Από την άλλη πλευρά, η χρήση αμινοξέων μη-διακλαδισμένης αλύσου όπως βαλίνη, λευκίνη και ισολευκίνη δε μετέβαλλαν το GFR σε μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους, προτείνοντας ότι οι ήπιες αυξήσεις στην αναλογία ινσουλίνης/γλυκαγόνου που προκαλούνται από την L-arginine παίζουν επιπρόσθετο ρόλο ως μεσολαβητές της ενεργοποίησης της συνθάσης του NO [97-100]. Επίσης, η χρήση γλυκίνης φάνηκε να οδηγεί σε αγγειοδιαστολή μέσω του N-Methyl-D-Aspartate Glutamate υποδοχέα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο [84].

Η κατανάλωση διαφόρων μορφών πρωτεϊνών από του στόματος (υπό μορφή γεύματος) φαίνεται να κινητοποιεί ικανά τις νεφρικές εφεδρείες. Το 1983 ο Bosch χρησιμοποίησε τη φόρτιση με 80g πρωτεΐνης από του στόματος (μαγειρεμένο κρέας) για να προσδιορίσει το RFR, υπολογίζοντας το ως τη διαφορά του stress GFR από το basal GFR [70, 101]. Ενώ οι αρχικές μελέτες χρησιμοποίησαν ζωικές και μη-ζωικές πρωτεΐνες, φαίνεται ότι το μέγιστο

αποτέλεσμα κινητοποίησης των νεφρικών εφεδρειών προκύπτει κυρίως από ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες σε σχέση με τη λακτοπρωτεΐνη ή τη σόγια [70, 102, 103]. Η απάντηση που παρουσιάζεται φαίνεται να είναι ανάλογη της ποσότητας του κρέατος που χορηγείται, με το μέγιστο της απάντησης να σημειώνεται στα 150 λεπτά μεταγευματικά [70, 74]. Γαλακτοκομικά προϊόντα ή και αλβουμίνη χρησιμοποιούνται κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς για πρακτικούς λόγους, με κάποιες μελέτες να δείχνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα σε σχέση με την κατανάλωση κρέατος [104, 105]. Φυτικές πρωτεΐνες, όπως σόγια, έχουν μικρότερη επίδραση στην κινητοποίηση του GFR [103, 106].

Αξίζει να σημειωθεί πως σε ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνικού φορτίου παρακάμπτεται ο γαστρεντερικός άξονας. Αυτός ίσως είναι και ο λόγος που η ενδοφλέβια χορήγηση παρέχει ελαφρώς διαφορετικά αποτελέσματα συγκριτικά με την από του στόματος λήψη. Μελέτες έχουν ήδη επισημάνει πως η πρόσληψη τροφής επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία και κυρίως το GFR, μέσω δράσης αγγειοδραστικών εντερικών ορμονών και πεπτιδίων όπως το παρόμοιο με το Γλυκαγόνο Πεπτίδιο-1 (GLP-1), η γουανυλίνη, η σεκρετίνη, η χολολυστοκινίνη, η γκρελίνη και το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), οι οποίοι πλέον έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικοί μεσολαβητές του γαστρεντερικού-νεφρικού άξονα [107, 108].

Τέλος, μελέτες με μικρό αριθμό ατόμων, αντικατέστησαν το πρωτεϊνικό ερέθισμα με την εφαρμογή μηχανικά ενδοκοιλιακής πίεσης, η οποία -μέσω της προκαλούμενης συμπίεσης των νεφρικών αγγείων- μειώνει τη νεφρική ροή και ενεργοποιεί αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς (για διατήρηση της νεφρικής ροής αίματος και του GFR). Αυτές οι αλλαγές μπορούν να μετρηθούν ως μεταβολή (πτώση) στο δείκτη αντίστασης νεφρικών αγγείων (Renal Resistive Index, RRI) [109, 110]. Καθώς το RRI υπολογίζει τη σχέση μεταξύ συστολής και διαστολής, αποτελεί ένα δείκτη της αντίστασης της ροής εντός των νεφρικών αγγείων και άρα ένα εργαλείο για εκτίμηση αλλαγών στην νεφρική αγγειακή αιμάτωση. Σε αυτή τη βάση, μία πτώση στο μετρούμενο RRI μίας ενδολοβίδιας αρτηρίας, μπορεί να θεωρηθεί ως έμμεση μέτρηση της προ-σπειραματικής αγγειοδιαστολής. Σε πρόσφατη μελέτη και κατόπιν σύγκρισης των αποτελεσμάτων που προέκυψαν με την κλασική μέθοδο του πρωτεϊνικού φορτίου, η διαφορά του RRI προ και μετά της μηχανικής εφαρμογής βάρους στην κοιλιακή χώρα συσχετίστηκε με το RFR, προτείνοντας έτσι έναν άλλο τρόπο κινητοποίησης και μέτρησης του RFR. Το κύριο πλεονέκτημα φαίνεται να είναι ο λιγότερος απαιτούμενος χρόνος. Ωστόσο η μέθοδος προϋποθέτει εμπειρία του χειριστή του υπερήχου καθώς και σωματοδομή ασθενούς που να επιτρέπει μετρήσεις των RRI [109].

Πέραν της επιλογής του κατάλληλου ερεθίσματος για την κινητοποίηση της νεφρικής απάντησης (γεύμα, ενδοφλέβια χορήγηση αμινοξέων, γλυκαγόνο κ.α), έχουν περιγραφεί

ποικίλες τεχνικές μέτρησης του basal και stress GFR για τον τελικό υπολογισμό του RFR. Οι αρχικές μελέτες βασίζονταν στις μετρήσεις ενδογενούς CICr αντί εξωγενών δεικτών όπως τα σημασμένα ραδιοϊσότοπα ή η ιουλίνη. Εντούτοις, με δεδομένο την πολυπλοκότητα και το κόστος μέτρησης του GFR με τους εξωγενείς δείκτες, η ευρεία εφαρμογή τους για τον υπολογισμό των νεφρικών εφεδρειών παραμένει λιγότερο ελκυστική [105, 111-113].

Αν και παραδοσιακά η χρήση της ιουλίνης αποτελεί το gold standard για τη μέτρηση του GFR, σε προηγούμενη συγκριτική μελέτη η ενδογενής CICr και η κάθαρση ιουλίνης μετά από πρωτεϊνικό φορτίο δε διέφεραν στατιστικώς σημαντικά. Αυτό υποδηλώνει ότι η CICr μπορεί να αποτελεί μία ασφαλή και αξιόπιστη εναλλακτική για την εκτίμηση του basal και stress GFR [71]. Συγκρίσιμες τιμές basal και stress GFR μέσω κάθαρσης Cystatin C πλάσματος, CICr και μέσω Tc-99m-DTPA GFR πριν και μετά από πρωτεϊνικό φορτίο διατυπώθηκαν σε άλλη πρόσφατη μελέτη [114]. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί η επίδραση της σωληναριακής απέκκρισης κρεατινίνης η οποία είναι παρούσα στις μετρήσεις με βάση την CICr.

Σχετικά πρόσφατα, οι Ronco και συνεργάτες, υπολόγισαν τις τιμές των basal και stress GFR και κατ' επέκταση το RFR στηριζόμενοι στην CICr, λαμβάνοντας δείγματα ούρων και αίματος σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα πριν και μετά από πρωτεϊνικό φορτίο (υπό μορφή μαγειρεμένου κρέατος). Κατόπιν συγκρίσεων της επίδρασης της ποσότητας της χορηγούμενης πρωτεΐνης στην νεφρική απάντηση υγιών μαρτύρων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση 1g/kg ή 2g/kg πρωτεΐνης, είναι το ίδιο ικανές να προάγουν στο μέγιστο επίπεδο τη θεμιτή νεφρική απόκριση, δηλαδή την κινητοποίηση του RFR. Με τον τρόπο αυτό προτάθηκε ένα λιγότερο πολύπλοκο, με επαναληψιμότητα και με συγκρίσιμα αποτελέσματα πρωτόκολλο προσδιορισμού του RFR [78, 115].

Τέλος, η χρήση των υπερήχων Doppler για τη μέτρηση της μεταβολής του RRI (πριν και μετά από συγκεκριμένο ερέθισμα) ως ανάλογο των νεφρικών εφεδρειών παραμένει ένα πεδίο υπό έρευνα, καθώς συγκριτικές μελέτες με το gold standard την ιουλίνη απουσιάζουν [109, 110, 116]. Από την άλλη η υπερηχογραφία ενισχυμένης αντίθεσης (contrast enhanced ultrasonography) έχει αναγνωριστεί ως ένα ευαίσθητο εργαλείο ανίχνευσης των μεταβολών στην νεφρική ροή αίματος. Σε μία πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε η νεφρική αιμοδυναμική πριν και μετά από χορήγηση πρωτεϊνικού γεύματος σε υγιή άτομα [117, 118].

III. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν την οξεία αύξηση του GFR μετά από πρωτεϊνικό γεύμα ή έγχυση αμινοξέων

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί οι οποίοι να εξηγούν την αύξηση του basal GFR μετά από οξύ πρωτεϊνικό φορτίο. Η αιχμή του GFR συμβαίνει χωρίς σημαντική μεταβολή στο κλάσμα διηθήσεως και άρα υποδηλώνει τη συμμετοχή της νεφρικής αγγειοδιαστολής κυρίως σε επίπεδο προ-σπειραματικών τριχοειδών.

Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν μεταβολικούς, ενδοκρινικούς, παρακρινικούς παράγοντες καθώς και τον παλίνδρομο σωληναριοσπειραματικό μηχανισμό, οι οποίοι όλοι τελικά συνεισφέρουν στην ικανότητα του πρωτεϊνικού φορτίου να διαστέλλει τα προ-σπειραματικά τριχοειδή.

Μεταβολικοί μηχανισμοί: Η αρχικά επικρατέστερη θεωρία αφορούσε την ιδέα ότι τα αμινοξέα δρουν ως μεταβολικά υποστρώματα στους νεφρούς και άρα αυξάνουν τον νεφρικό μεταβολισμό που με τη σειρά του θα μπορούσε να επάγει την αγγειοδιαστολή [119]. Ωστόσο η υπόθεση αυτή εγκαταλείφθηκε όταν η έγχυση μη-μεταβολίσιμων αμινοξέων, όπως το α-amino-isobutyric acid, οδήγησε σε παρόμοια νεφρική αγγειοδιαστολή σε πειράματα με κύνες. Επιπλέον, η απευθείας έγχυση αμινοξέων στη νεφρική αρτηρία δεν οδήγησε σε παρόμοια αύξηση της νεφρικής ροής αίματος και του GFR συγκριτικά με τη συστηματική (ενδοφλέβια) έγχυση των ίδιων αμινοξέων [96, 120].

Ενδοκρινικοί και παρακρινικοί παράγοντες: Έχουν προταθεί τόσο ενδοκρινικοί (γλυκαγόνο και ΣΡΑΑ) όσο και παρακρινικοί (NO, αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες) μηχανισμοί. Το NO παίζει κύριο ρόλο στην επαγόμενη από αμινοξέα αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής και άρα του GFR. Επιπροσθέτως, φάνηκε ότι οι αναστολές της συνθάσης του NO αμβλύνουν την νεφρική αγγειοδιασταλτική απάντηση και την υπερδιήθηση τόσο σε μελέτες με αρουραίους όσο και σε ανθρώπους [121-123].

Θα περίμενε λοιπόν κανείς ότι η έγχυση L-arginine, ως το κύριο υπόστρωμα της συνθάσης του NO, θα αυξάνει την παραγωγή NO. Ωστόσο και άλλα αμινοξέα προκαλούν νεφρική αγγειοδιαστολή, ενισχύοντας έτσι το γεγονός ότι δεν πρόκειται για το μοναδικό υπεύθυνο μηχανισμό [96].

Οι προσταγλανδίνες έχουν εξίσου μελετηθεί ως πιθανά εμπλεκόμενες. Ενώ η χρήση των αναστολέων τους (ινδομεθακίνη) οδήγησε σε άμβλυνση της φυσιολογικής αύξησης του GFR μεταγευματικά σε κάποιες μελέτες, σε άλλη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην νεφρική απέκκριση PGE₂ ή 6-ketoPGF₁ μετά από έγχυση αμινοξικού φορτίου [98, 124, 125].

Ρόλος έχει επίσης προταθεί για την επαγόμενη από την πρωτεϊνική φόρτιση αύξηση του γλυκαγόνου, της καλλικρεΐνης και της αγγειοτενσίνης, με αντικρουόμενες όμως απόψεις [73, 125, 126]. Κύνες και άνθρωποι μετά από παγκρεατεκτομή δεν παρουσιάζουν νεφρικές εφεδρείες (RFR) ενώ η έγχυση αμινοξέων που δεν επάγουν απελευθέρωση γλυκαγόνου έχει αποτύχει να αυξήσει το basal GFR [99, 127, 128]. Επιπρόσθετη ένδειξη που υποστηρίζει ρόλο για το γλυκαγόνο αποτελεί η παρατήρηση ότι η σωματοστατίνη (η οποία αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνου) αναστέλλει την αύξηση του GFR μετά από πρωτεϊνικό γεύμα ή έγχυση αμινοξέων [129]. Εντούτοις, αυτό που φαίνεται να διαδραματίζει καίριο ρόλο είναι η αναλογία γλυκαγόνου-ινσουλίνης, η οποία συσχετίστηκε θετικά με την αύξηση στο GFR μετά από έγχυση αμινοξέων σε υγιή άτομα [130].

Τέλος, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης δε φαίνεται να έχει κεντρικό ρόλο στην αιμοδυναμικές αλλαγές του νεφρού επαγόμενες από πρωτεϊνικό φορτίο, με την αγγειοτενσίνη II και τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος να παραμένουν αμετάβλητες μετά το πρωτεϊνικό γεύμα [131]. Η χορήγηση αναστολέων του άξονα όπως η καπτοπρίλη, δε φάνηκε να τροποποιεί την προκύπτουσα υπερδιήθηση μετά από οξύ φορτίο αμινοξέων.

Παλίνδρομος σωληναριοσπειραματικός μηχανισμός (TGF): Ο TGF αποτελεί ένα βασικό ενδογενή νεφρικό αυτορυθμιστικό μηχανισμό που ρυθμίζει τη σπειραματική διήθηση σε επίπεδο νεφρώνα. Ελέγχει τον τόνο του προσαγωγού αρτηριολίου και άρα την σπειραματική τριχοειδική πίεση σύμφωνα με το ρυθμό μεταφοράς υγρού και άλατος στην πυκνή κηλίδα. Μία αύξηση της ροής στον άπω νεφρώνα ενισχύει τη μεταφορά NaCl στην πυκνή κηλίδα που με τη σειρά της διεγείρει σειρά παρακρινικών παραγόντων όπως το NO και την τριφωσφορική αδενοσίνη. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί τελικώς στην αγγειοσύσπαση προσαγωγού αρτηριολίου και συνεπώς σε μείωση της σπειραματικής τριχοειδικής πίεσης και άρα σε πτώση του GFR. Το αντίθετο συμβαίνει επί μειωμένης ανίχνευσης NaCl όπου το τελικό αποτέλεσμα είναι η αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριολίου και άρα η αύξηση του GFR.

Υποστηρίζεται ότι η χορήγηση ενός πρωτεϊνικού φορτίου αυξάνει τη συγκέντρωση αμινοξέων πλάσματος και τη διήθηση τους στο σπείραμα, το οποίο με τη σειρά του διεγείρει την επαναρρόφησή τους από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο [132]. Η επαναρρόφηση αυτή συμβαίνει με συμμεταφορά με ιόντα Na^+ , γεγονός που θα οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση NaCl στην πυκνή κηλίδα. Αυτή η ανίχνευση της μειωμένης συγκέντρωσης του Na^+ από την πυκνή κηλίδα θα έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (NO, EDRF) και προσταγλανδινών σε τοπικό επίπεδο. Αυτοί οι αγγειοδιασταλτικοί μεσολαβητές προκαλούν κυρίως αγγειοδιαστολή προσαγωγού

αρτηριολίου με αποτέλεσμα την αύξηση του GFR και σύμφωνη αύξηση στη νεφρική ροή πλάσματος ώστε το κλάσμα διηθήσεως (filtration fraction) να παραμένει σταθερό [73]. Συνεπώς ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να εξηγεί εν μέρει την υπερδιήθηση που προκαλείται σε οξεία φόρτιση με αμινοξέα. Σε μελέτες με κύνες με σύνδρομο Fanconi και με αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε φουροσεμίδη με σκοπό να ανασταλεί η επαναρρόφιση Na^+ στην αγκύλη του Henle, δεν σημειώθηκε μεταβολή στο GFR μετά από πρωτεϊνικό φορτίο, υπογραμμίζοντας έτσι το ρόλο του TGF μηχανισμού [133, 134]. Εντούτοις, σε χρόνια υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα [132, 135, 136].

Άλλες μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους πάσχοντες από κεντρικό άποιο διαβήτη, επισημαίνουν το ρόλο της βαζοπρεσίνης στη διέγερση του ενδονεφρικού συστήματος ανακύκλωσης της ουρίας, με επακόλουθη αύξηση της ωσμωτικής κλίσης σε συγκεκριμένα τμήματα του νεφρώνα και μείωση της ενδοαυλικής συγκέντρωσης NaCl . Τελικώς υπάρχει διέγερση του μηχανισμού TGF με αποτέλεσμα την αύξηση του GFR [137, 138].

Τέλος, έχει προταθεί η υπόθεση της ύπαρξης ενός πληθυσμού αδρανών νεφρώνων στο φλοιό (που δε συμμετέχουν στη διήθηση σε συνθήκες ηρεμίας), οι οποίοι πιθανά να επιστρατεύονται υπό συνθήκες στρες, όπως στην περίπτωση της οξείας πρωτεϊνικής φόρτισης.

IV. Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες και Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η χρήση του RFR σε υπάρχουσα νεφρική νόσο έχει αποτελέσει θέμα αντιπαράθεσης στους ερευνητές, με αντικρουόμενα αποτελέσματα να προκύπτουν από τις διαφορετικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, με σπειραματονεφρίτιδες, με διαβητική νεφροπάθεια ή σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος [139-141]. Για αρκετά χρόνια, η αιμοδυναμική απάντηση των νεφρών σε πρωτεϊνική φόρτιση χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του RFR σε κατηγορίες ασθενών που μπορούν να παρουσιάζουν ένα basal GFR εντός των φυσιολογικών ορίων αλλά στην πραγματικότητα έχουν μειωμένες νεφρικές εφεδρείες. Επομένως η εκτίμηση του RFR σε συνδυασμό με το basal GFR θεωρήθηκε πρωτίστως ότι μπορεί να αποτελέσει ένα προγνωστικό εργαλείο για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Οι αρχικές μελέτες κατέδειξαν ότι το RFR παρουσιάζει προοδευτική έκπτωση ανάλογα με τη βαρύτητα του σταδίου της ΧΝΝ και την ηλικία [101, 142-144]. Αναλυτικότερα, οι Bosch και συνεργάτες, διαπίστωσαν πως οι ασθενείς με νεφρική νόσο παρουσίαζαν μειωμένο RFR ή/και μειωμένη δυνατότητα διήθησης, τα οποία φάνηκαν να συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής βλάβης [101]. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και από μετέπειτα μελέτες.

Εντούτοις, το ποσοστό αύξησης του GFR και της νεφρικής ροής πλάσματος από τις αρχικές τιμές αναφοράς βρέθηκαν παρόμοια τόσο στα υγιή άτομα όσο και στα άτομα με ΧΝΝ όταν το basal GFR κυμαινόταν σε επίπεδα 20-113ml/min. Οι ερευνητές υπέθεσαν πως οι εναπομείναντες νεφρώνες σε αυτούς τους ασθενείς είναι ικανοί να αυξάνουν τη διήθηση όπως και οι νεφρώνες των ατόμων χωρίς υποκείμενη νεφρική νόσο.

Οι Barai και συνεργάτες, αρκετά χρόνια αργότερα, συνέκριναν 25 υγιείς μάρτυρες και 100 ασθενείς που βρίσκονταν σε ποικίλα στάδια ΧΝΝ. Διαπίστωσαν ότι το RFR μειώνεται προοδευτικά στη ΧΝΝ ανάλογα με το στάδιο. Ωστόσο υπογράμμισαν ότι το RFR μπορεί να εξαντληθεί πλήρως ακόμα και σε περιπτώσεις με πολύ μικρή μείωση του basal GFR και ότι οι νεφροί είναι ικανοί να διατηρήσουν κάποιες εφεδρείες έως ότου το GFR πέσει κάτω από τα 15ml/min [111]. Από την άλλη πλευρά, σε μελέτη που περιλάμβανε παιδιά με ΧΝΝ, διαπιστώθηκε μεγαλύτερη αύξηση του GFR μετά από πρωτεϊνική φόρτιση και άρα υψηλότερο RFR σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [141]. Αντιθέτως, μελέτες σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ή σπειραματονεφρίτιδα με φυσιολογικό eGFR ηρεμίας, η πρωτεϊνική φόρτιση δεν οδήγησε σε αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης [140, 145].

Προοδευτική και μη αναστρέψιμη κατανάλωση του RFR στα πλαίσια υπερδιήθησης αναμένεται και στις περιπτώσεις των δοτών νεφρικού μοσχεύματος. Ερευνητές μέτρησαν με χρήση ραδιοϊσότοπου (iothalamate) το basal και stress GFR μετά από φορτίο χαμηλής δόσης ντοπαμίνης και αμινοξέων πριν τη δωρεά νεφρού προκειμένου να προσδιορίσουν το αρχικό RFR. Μετά τη μεταμόσχευση, η SCr αυξήθηκε από 0.96 ± 0.15 mg/dl σε 1.20 ± 0.24 mg/dl ενώ ο μετρούμενος basal GFR μειώθηκε από 113 σε 72ml/min/1.73m². Ο προ της δωρεάς basal GFR προσέφερε μία ικανοποιητική πρόβλεψη της νεφρικής λειτουργίας μετά τη δωρεά, ενώ η στατιστική δύναμη αυτής της πρόβλεψης ενισχύθηκε περαιτέρω όταν λήφθηκαν υπόψιν η ηλικία και το επιτευχθέν stress GFR, δηλαδή το αρχικό επίπεδο RFR. Οι δότες νεφρού με αρχικά μειωμένο basal GFR, λιγότερες νεφρικές εφεδρείες και με μεγαλύτερη ηλικία, αναμένεται να παρουσιάσουν σημαντική έκπτωση νεφρικής λειτουργίας μετά τη νεφρεκτομή, υποδηλώνοντας έτσι την πλήρη χρήση των νεφρικών εφεδρειών από τον εναπομείναντα νεφρό [146].

Παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα από τη χρήση του RFR στη ΧΝΝ, η αναγνώριση των ατόμων με κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ όσο και των ασθενών με ήδη εγκατεστημένη ΧΝΝ που βρίσκονται όμως σε ταχύτερη πορεία για το τελικό στάδιο παραμένει αληθινή πρόκληση. Η υποσχόμενη δυναμική του RFR στην πρόβλεψη της ταχύτερης έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ασθενών με ΧΝΝ και στην ανίχνευση πιθανής υποκλινικής νεφρικής νόσου

(χαρακτηριζόμενη από basal GFR εντός φυσιολογικών ορίων) αποτελεί σύγχρονο πεδίο επιστημονικών συζητήσεων [147, 148]

V. Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες και Οξεία Νεφρική Βλάβη

Η έλλειψη μεθόδων για πρόβλεψη ανάπτυξης ONB σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε ιατρογενείς παρεμβάσεις (π.χ μείζονα χειρουργεία ή απεικονιστικές εξετάσεις με χρήση σκιαγραφικών μέσων) αλλά και η απουσία αποτελεσματικών παρεμβάσεων για πρόληψη ή και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε ήδη εγκατεστημένη ONB, εξηγούν τα διατηρούμενα υψηλά ποσοστά της ιατρογενούς ONB. Αν και οι υπάρχοντες βιοδείκτες, όπως το NGAL, TIMP-2, IGFBP7, έχουν αναγνωρισθεί ως δείκτες νεφρικού στρες, εφόσον δηλαδή η νεφρική προσβολή έχει ήδη συμβεί, στην πραγματικότητα αδυνατούν να προσδιορίσουν εκ των προτέρων τον κίνδυνο βλάβης [149].

Οι λειτουργικές νεφρικές εφεδρείες μπορούν να αποτελέσουν ένα εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου πριν από θεραπευτικές ή διαγνωστικές παρεμβάσεις όπως αορτοστεφανιαία παράκαμψη, στεφανιογραφία κ.ά. Σε πρόσφατη μελέτη, φάνηκε ότι το χαμηλό RFR πριν από καρδιοχειρουργική παρέμβαση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής ONB. Επιπλέον, οι ασθενείς με επίπεδα προ-εγχειρητικού RFR κάτω από 15ml/min, είχαν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ONB συγκριτικά με αυτούς που είχαν RFR >15ml/min [150].

Το RFR έχει επίσης προταθεί ως διαγνωστικό μέσο για την πρόγνωση της ανάκαμψης των νεφρών μετά από επεισόδιο ONB ή και μετά από έκθεση σε στρεσογόνο ερέθισμα που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε υποκλινική ONB [80, 151]. Καθώς ο προσδιορισμός του eGFR με τη χρήση εξισώσεων ή με την CrCl₂ προϋποθέτει την ύπαρξη μίας σταθερής κατάστασης, η εφαρμογή τους για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα με ONB είναι ακατάλληλη. Η προσαρμογή των νεφρών με την προοδευτική χρήση των εφεδρειών όταν υπάρχουν αυξημένες φυσιολογικές απαιτήσεις ή/και νεφρική νόσος, επιτρέπει τη συνεχή κάθαρση των διαλυτών μορίων, διατηρώντας έτσι τη SCr σε φυσιολογικές τιμές εφόσον βέβαια υπάρχει απώλεια νεφρικής μάζας <50%. Έτσι, σε ασθενείς με ακέραιο RFR, αν μία οξεία νεφρική προσβολή προκαλέσει βλάβη σε λιγότερο από το 50% των νεφρώνων, το σύνδρομο μπορεί να παραμείνει υποκλινικό ακόμα και αν η έκθεση στον προσβλητικό παράγοντα είναι μεγάλη. Αν μέρος του RFR χαθεί λόγω επαναλαμβανόμενων προσβολών, ο ασθενής μελλοντικά θα αναπτύξει επιρρέπεια ή και ONB, ακόμα και στην περίπτωση που η νέα προσβολή είναι μικρότερης βαρύτητας. Επιπροσθέτως, μετά από φαινομενικά πλήρη

ανάκαμψη από ONB (δηλαδή σε $eGFR > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$), ο κίνδυνος για εξέλιξη σε ΧΝΝ είναι αυξημένος. Η σημασία του RFR σε αυτή τη βάση φάνηκε και από την πρόσφατη μελέτη των Hussan-Syed και συνεργατών με 86 ασθενείς να ακολουθούνται 3 μήνες μετά από καρδιοχειρουργική παρέμβαση. Όλοι οι ασθενείς που είχαν μετεγχειρητική ONB ($n=10$) και το 76.3% των ασθενών ($n=58$) χωρίς μετεγχειρητική ONB, παρουσίαζαν χαμηλότερο RFR σε σχέση με το προ-εγχειρητικό RFR [152].

Τελικά, η ικανότητα αναγνώρισης ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντική ανάπτυξη ΧΝΝ λόγω συνεχούς κατανάλωσης του RFR είτε εξαιτίας επεισοδίων ONB είτε εξαιτίας επαναλαμβανόμενων μη αντιληπτών νεφρικών προσβολών, αποτελεί κλινική και ερευνητική πρόκληση που εν μέρει θα μπορούσε να επιτευχθεί με την ευρύτερη χρήση του δείκτη RFR [153].

VI. Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες και Αρτηριακή Υπέρταση

Σε καταστάσεις χρόνιας υπερδιήθησης, όπως στην περίπτωση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ή ΑΥ, το RFR μπορεί να εξαντληθεί προοδευτικά, καθιστώντας τους ασθενείς αυτομάτως υψηλού κινδύνου για εξέλιξη σε ΧΝΝ [154, 155]. Με το διαβήτη να αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικότερα παραδείγματα υπερδιήθησης στα πρώτα του στάδια, οι Ter wee και συνεργάτες παρατήρησαν μία αντίστροφη συσχέτιση των νεφρικών εφεδρειών με το basal GFR στους ισουλινο-εξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες. Οι διαβητικοί ασθενείς με υψηλότερες τιμές basal GFR ήταν αυτοί που διέθεταν το μικρότερο RFR [142]. Αντιστοίχως, αυξημένο GFR σε επίπεδο νεφρώνα και αδυναμία της εγχεόμενης γλυκίνης να επάγει μεταβολή κινητοποίηση του RFR παρατηρήθηκε σε αρουραίους με two-kidney, one-clip Goldplat υπέρταση [93].

Έτσι η μελέτη των αιμοδυναμικών αλλαγών μετά από πρωτεϊνικό φορτίο σε ασθενείς με ΑΥ αποτέλεσε αντικείμενο ενδιαφέροντος και αντιπαράθεσης πολλών ερευνητών, με τις περισσότερες όμως μελέτες να συμπεριλαμβάνουν μικρό αριθμό συμμετεχόντων (<50) [156]. Οι μελέτες των Valvo και Losito ανέδειξαν μειωμένη νεφρική απάντηση στο πρωτεϊνικό φορτίο σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και φυσιολογικό basal GFR, υποστηρίζοντας την ύπαρξη μειωμένου RFR σε έδαφος ΑΥ [157, 158]. Προς την ίδια κατεύθυνση, η μελέτη των Sanaï και συνεργατών πρότεινε ότι οι νεφρικές εφεδρείες είναι διαταραγμένες σε ασθενείς με νατριο-ευαίσθητη υπέρταση [159].

Οι παρατηρήσεις αυτές ανέγειραν μεγάλες προσδοκίες για χρήση του RFR ως δείκτη ενδοπείραματικής υπέρτασης και αναγνώρισης των υπερτασικών ασθενών με κίνδυνο

ανάπτυξης νεφρικής νόσου. Εντούτοις, αντίθετα αποτελέσματα προέκυψαν από άλλη μελέτη όπου δεν τεκμηριώθηκε διαφορά στο RFR μεταξύ των ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα ιδιοπαθή υπέρταση και των υγιών μαρτύρων [160]. Με δεδομένο ότι η ΑΥ αποτελεί μία συχνή επιπλοκή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος κυρίως μέσου του μηχανισμού δράσης των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (π.χ κυκλοσπορίνη), οι Tack και συνεργάτες αποφάσισαν να εξετάσουν την μακροπρόθεσμη πιθανή προστασία της χρήσης των αναστολέων Ca^{++} στη νεφρική λειτουργία υπερτασικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος [161]. Έτσι συνέκριναν το RFR υπερτασικών και νορμοτασικών ληπτών και συμπέραναν ότι οι υπερτασικοί λήπτες νεφρού που έλαβαν αντιυπερτασική θεραπεία με αναστολείς Ca^{++} παρουσίαζαν υψηλότερο RFR από ότι οι νορμοτασικοί λήπτες στους 8 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, ενώ το RFR στον 1ο μήνα δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Σε τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, μελετήθηκε η επίδραση της ινδομεθακίνης (25mg) και της τρανδολαπρίλης (2mg), μόνες ή σε συνδυασμό, σε υπερτασικούς ασθενείς που έχρηζαν συστηματική χρήση ΜΣΑΦ. Τα αποτελέσματα της μελέτης υπέδειξαν ότι οι θεραπείες αυτές από μόνες τους ή σε συνδυασμό, δεν προκαλούν αλλαγές στη νεφρική ροή πλάσματος ή στο μετρούμενο GFR και δεν επηρεάζουν το επίπεδο των νεφρικών εφεδρειών [162].

Πολύ αργότερα, οι Zitta και συνεργάτες συνέκριναν το RFR υγιών μαρτύρων και υπερτασικών ασθενών μετά από πρωτεϊνική δίαιτα, προσδιορίζοντας τα basal και stress GFR με τη χρήση σινιστρίνης και παρααμινοιππουρικού οξέος. Στη συνέχεια, εξέτασαν την επίδραση χορήγησης φαρμάκων β-αναστολέα και αναστολέα MEA (αMEA) στη διατήρηση ή μη των επιπέδων RFR στον υπερτασικό πληθυσμό [112]. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΑΥ παρουσίαζαν μειωμένο RFR το οποίο τείνει να φυσιολογικοποιηθεί μετά από εξάμηνη ρύθμιση της ΑΥ με χρήση του β-αναστολέα και όχι με αMEA.

Ένα χρόνο αργότερα, οι O'Connor και συνεργάτες μελέτησαν τις πρώιμες πειραματικές αλλαγές και κατ' επέκταση το RFR (με χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης αμινοξέων) σε άτομα με φυσιολογική ΑΠ αλλά υπό ισχυρό γενετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ. Προτάθηκε ότι τα άτομα με ισχυρό θετικό οικογενειακό ιστορικό ΑΥ, παρουσιάζουν αρχόμενη διαταραχή στην αιμοδυναμική του νεφρού - πιθανόν στα πλαίσια διαταραχής του συνθάσης NO-εκφραζόμενη ως μειωμένο RFR αλλά με φυσιολογικό basal GFR [163]. Παρόμοια αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και σε μετέπειτα μελέτη [164].

Οι Peclly και συνεργάτες συνέκριναν παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς με eGFR εντός φυσιολογικών ορίων με υπερτασικούς φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος. Υπογράμμισαν την ανεξάρτητη συσχέτιση της παχυσαρκίας και της ΑΥ με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

η οποία μακροπρόθεσμα μπορεί να εκφραστεί κλινικά με εμφάνιση νεφρικής νόσου [165]. Ακολούθησε και άλλη μελέτη που συνέκρινε το RFR υπερτασικών ασθενών με $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ και με παρουσία ή μη στοιχείων υπερτασικής νεφροπάθειας με το RFR υγιών μαρτύρων. Διαπιστώθηκε μειωμένη νεφρική απάντηση και άρα μειωμένο RFR και στις δύο ομάδες υπερτασικών ασθενών, η οποία συσχετίστηκε θετικά με τη βαρύτητα της υπέρτασης [110].

Φτωχή απάντηση σε φόρτιση με οξύ πρωτεϊνικό γεύμα βρέθηκε και σε γυναίκες που βρίσκονταν στο 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και οι οποίες παρουσίαζαν φυσιολογική-υψηλή (high-normal) ΑΠ συγκριτικά με έγκυες γυναίκες ίδιου τριμήνου αλλά με φυσιολογική ΑΠ [166].

Μειωμένη νεφρική απάντηση μετά από ενδοφλεβια έγχυση L-arginine παρατηρήθηκε σε υποομάδα υπερτασικών ασθενών στη μελέτη των Bello και συνεργατών [167]. Αναλυτικότερα, η υποομάδα των υπερτασικών ασθενών με υψηλότερη μέση τιμή διαστολικής πίεσης και με non-dipping πρότυπο στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή, παρουσίαζε χαμηλές νεφρικές εφεδρείες μετρούμενες με κάθαρση ιουλίνης.

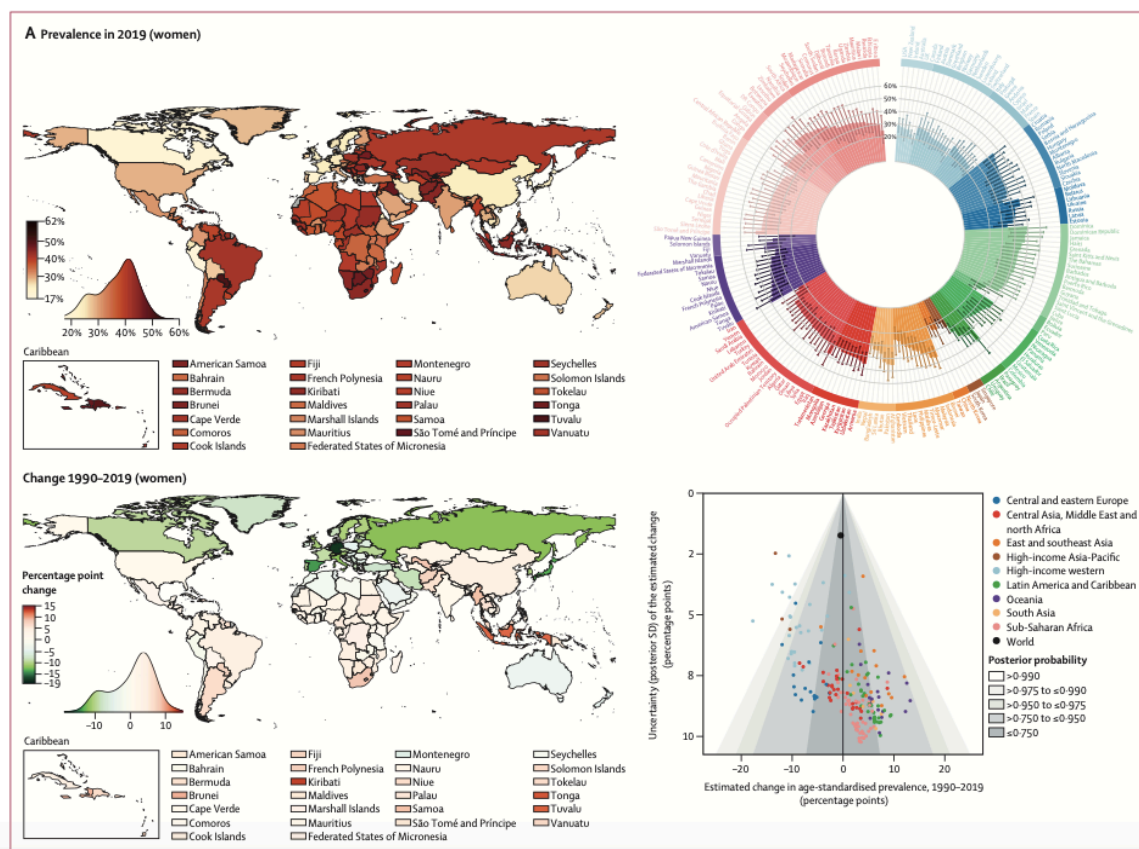
Προσφάτως, σε μελέτη που περιλάμβανε υπερτασικούς ασθενείς και υγιείς μάρτυρες, το RFR συσχετίστηκε με τη μεταβολή του δείκτη RRI προ και μετά οξείας πρωτεϊνικής φόρτισης και επισημάνθηκε ο πιθανός προγνωστικός ρόλος ενός αυξημένου RRI (μετά την πρωτεϊνική φόρτιση) στους υπερτασικούς με χαμηλές νεφρικές εφεδρείες. Ο σημαντικός και πιθανά διαγνωστικός ρόλος του RRI στην εκτίμηση των νεφρικών εφεδρειών αποτέλεσε αντικείμενο ενδιαφέροντος και άλλων ερευνητών [109, 116, 168].

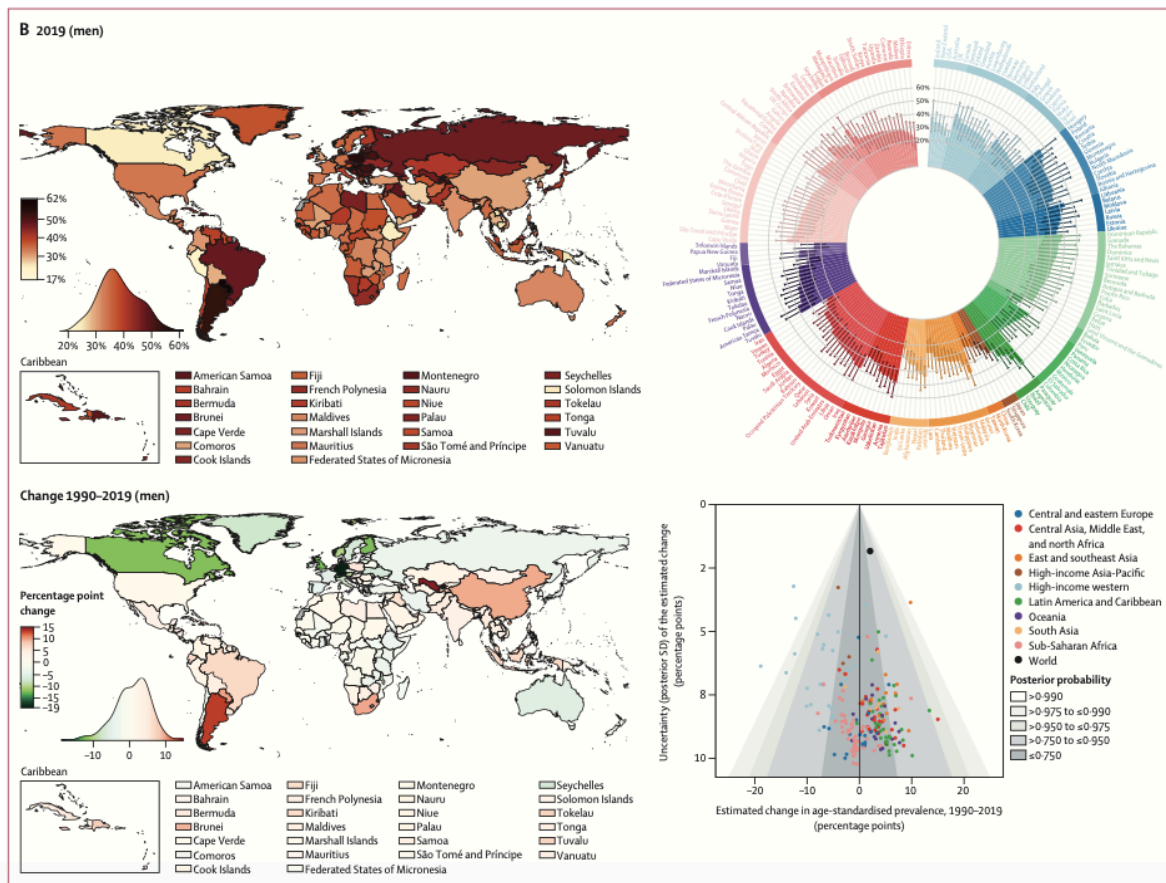
Κεφάλαιο 4: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

I. Αρτηριακή υπέρταση και σύγχρονα δεδομένα

Η ΑΥ ορίζεται ως τιμές συστολικής και/ή διαστολικής ΑΠ $\geq 140/90$ mmHg σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΓ επεισόδια και θανάτους παγκοσμίως, με τον επιπολασμό της να αυξάνει συνεχώς τις τελευταίες δεκαετίες δεδομένου της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, του δυτικού τρόπου ζωής και του αυξημένου επιπολασμού της παχυσαρκίας στο γενικό πληθυσμό. Το 2015 η ΑΥ οδήγησε σε 8.5 εκατομμύρια θανάτους από εγκεφαλικό, ισχαιμική καρδιακή νόσο και νεφρική νόσο παγκοσμίως [169, 170].

Σύμφωνα με πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από 184 χώρες (καλύπτοντας το 99.9% του παγκόσμιου πληθυσμού), ο αριθμός των ατόμων ηλικίας 30-79 ετών με ΑΥ διπλασιάστηκε από το 1990 στο 2019, από 331 εκατομμύρια γυναίκες και 317 εκατομμύρια άντρες το 1990 σε 626 και 652 εκατομμύρια το 2019 αντιστοίχως. Το 2019 ο επιπολασμός της ΑΥ σε ενήλικες γυναίκες και άντρες ήταν 32 και 34% αντιστοίχως (Εικόνα 15 Α και Β) [171].





Εικόνα 15. Χάρτης παγκόσμιου επιπολασμού αρτηριακής υπέρτασης στις γυναίκες (A άνω μέρος) και στους άντρες (B κάτω μέρος) (αναπαραγωγή από [171])

Μάλιστα το 41% των γυναικών και το 51% ανδρών με ΑΥ δεν αναφέρουν προηγούμενη διάγνωση ΑΥ. Τα ποσοστά της θεραπευόμενης ΑΥ ήταν 47% για τις γυναίκες και 38% για τους άνδρες, με λιγότερο από τους μισούς να παρουσιάζουν τιμές ΑΠ εντός των προτεινόμενων στόχων.

Καθώς ο πληθυσμός γηράσκει και υιοθετεί διαφορετικές διατροφικές συνήθειες, με επακόλουθη αύξηση του σωματικού του βάρους, ο παγκόσμιος επιπολασμός αναμένεται να συνεχίσει την άξουσα πορεία του. Υπολογίζεται ότι τα άτομα με ΑΥ θα αυξηθούν κατά 15-20% ως το 2025, αγγίζοντας το 1.5 δισεκατομμύριο [172].

Αξιοσημείωτο είναι ότι μετά τη δημοσίευση των Αμερικανικών Κατευθυντήριων Οδηγιών για τη διάγνωση και θεραπεία της ΑΥ με τον ορισμό της σε χαμηλότερες τιμές ΑΠ ιατρείου ($\geq 130/80\text{mmHg}$), ο επιπολασμός στις Η.Π.Α αυξήθηκε στο 45.6% [173].

Στον ελληνικό χώρο, τα δεδομένα για τον επιπολασμό της ΑΥ προέρχονται από περιορισμένο αριθμό επιδημιολογικών μελετών (DIDIMA, ATTICA, NAOUSSA, EPIC, MMM, EMENO), αναδεικνύοντας τον σε ποσοστά από 28-42% ανάλογα με την ηλικία [174-

179]. Επιπλέον, περίπου το 1/3 των ασθενών στον ελληνικό χώρο είναι αδιάγνωστοι ενώ λιγότερο από το 1/3 έχουν καλή ρύθμιση της ΑΠ. Επίσης, καταγράφηκαν υψηλά ποσοστά συνύπαρξης ΑΥ με άλλους ΚΑΓ παράγοντες (30% καπνιστές, 17% με σακχαρώδη διαβήτη, 66% με υπερλιπιδαιμία, 17% με υπερουριχαιμία, 52% με κοιλιακή παχυσαρκία, 34% με μεταβολικό σύνδρομο). Συγκρίσιμα με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες παραμένουν τα ποσοστά που αφορούν την επίπτωση των βλαβών σε όργανα-στόχους (38% με υπερτροφία αριστερής κοιλίας (LVH), 12% με μικροαλβουμινουρία) [180].

II. Ορισμός και ταξινόμηση της αρτηριακής υπέρτασης

Ο ορισμός της ΑΥ παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες και δύναται να θεωρηθεί εν μέρει αυθαίρετος, δεδομένου ότι οι τιμές της ΑΠ στον πληθυσμό παρουσιάζουν κανονική κατανομή και ένα ακριβές όριο που να διαχωρίζει τον ΚΑΓ κίνδυνο δε δύναται να οριστεί.

Επιδημιολογικές συσχετίσεις μεταξύ ΑΠ και ΚΑΓ κινδύνου υπάρχουν ακόμα και σε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ (π.χ ΣΑΠ>115mmHg). Ωστόσο για πρακτικούς λόγους, η ΑΥ έχει οριστεί ως το επίπεδο της ΑΠ στο οποίο τα οφέλη της παρέμβασης (υγιεινο-διαιτητικά μέτρα ή/και φαρμακευτική θεραπεία) υπερτερούν των κινδύνων και του κόστους της μη παρέμβασης, με τις περισσότερες επιστημονικές εταιρείες (WHO,ISH,ESH,ESC) να την ορίζουν ως τιμή ΑΠ ιατρείου \geq 140/90mmHg. Επισημαίνουν ωστόσο ότι το όριο αυτό είναι ελαστικό και τοποθετούμενο χαμηλότερα εφόσον ο ολικός ΚΑΓ του ατόμου είναι πολύ υψηλός [181]. Αντιστοίχως, ο όρος υψηλή-φυσιολογική ΑΠ ιατρείου (130-139/85-89mmHg) αφορά τιμές που δύναται να θεωρηθούν υψηλές σε άτομα υψηλού κινδύνου ενώ σε άτομα χαμηλού κινδύνου δύναται να θεωρηθούν αποδεκτές.

Επιπλέον, η ΣΑΠ φαίνεται να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη για συμβάματα από ότι η ΔΑΠ μετά την ηλικία των 50 ετών [182, 183]. Από την άλλη πλευρά, η υψηλή ΔΑΠ σχετίζεται με αυξημένο ΚΑΓ κίνδυνο και είναι συχνότερα αυξημένη σε νεότερα άτομα (<50 ετών) συγκριτικά με πιο ηλικιωμένα άτομα. Η ΔΑΠ τείνει να μειώνεται από τη μέση ηλικία και μετά λόγω της αρτηριακής ακαμψίας [184]. Σε μεσήλικα και πιο γηραιά άτομα, η αυξημένη πίεση σφυγμού (ΣΑΠ-ΔΑΠ) έχει επιπρόσθετη δυσμενή προγνωστική αξία [185, 186].

Η ταξινόμηση της ΑΥ βάσει των νεότερων οδηγιών της ESH/ESC βασίζονται στις τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ ιατρείου (Πίνακας 6), ενώ η πίεση σφυγμού δύναται να χρησιμοποιηθεί για αναγνώριση ηλικιωμένων ατόμων με συστολική ΑΥ που είναι σε αυξημένο κίνδυνο [187].

Πίνακας 6. Ταξινόμηση της Αρτηριακής Υπέρτασης βάσει ΑΠ ιατρείου^a και ορισμός των σταδίων^b της Αρτηριακής Υπέρτασης

Κατηγορία ΑΠ	Συστολική ΑΠ (mmHg)		Διαστολική ΑΠ (mmHg)
Βέλτιστη	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
Υπέρταση σταδίου I	140-159	ή/και	90-99
Υπέρταση σταδίου II	160-179	ή/και	100-109
Υπέρταση σταδίου III	≥180	ή/και	≥110
Μεμονωμένη Συστολική Υπέρταση	≥140	και	<90

^a Όταν η συστολική και η διαστολική ΑΠ αντιστοιχούν σε διαφορετική κατηγορία, αξιολογείται η μεγαλύτερη τιμή για να χαρακτηριστεί το συγκεκριμένο άτομο.

^b Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση ταξινομείται (στάδια 1,2,3) ανάλογα με τις τιμές συστολικής ΑΠ υπό την προϋπόθεση ότι η διαστολική ΑΠ παραμένει <90mmHg

III. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης

Η ακριβής και αξιόπιστη μέτρηση της ΑΠ αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση και τη θεραπευτική διαχείριση. Η ΑΠ είναι μία συνεχώς μεταβαλλόμενη απάντηση σε ενδογενή και εξωγενή ερεθίσματα και άρα η ορθή εκτίμηση της «αληθούς» ΑΠ του ατόμου είναι ζωτικής σημασίας. Προϋποθέτει μετρήσεις υπό συγκεκριμένες συνθήκες ώστε να παραχθούν αποτελέσματα που αντανακλούν την αληθή ΑΠ. Μια λανθασμένη ταξινόμηση των ατόμων ως υπερτασικοί ή νορμοτασικοί μπορεί να οδηγήσει σε καταστρεπτικές συνέπειες τόσο για την υγεία τους όσο και για το παγκόσμιο σύστημα υγείας.

Με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΑΥ να συστήνουν χαμηλότερους στόχους, η ακρίβεια στη μέτρηση για βέλτιστη ρύθμιση και αποφυγή υπερθεραπείας είναι θεμελιώδους σημασίας. Πλέον συστήνεται ισχυρά η ευρεία χρήση της 24ωρης καταγραφής

για την αναγνώριση των ατόμων με συγκαλυμμένη ΑΥ (παθολογικές τιμές ΑΠ εκτός ιατρείου και φυσιολογικές τιμές ΑΠ εντός ιατρείου), υπέρταση λευκής μπλούζας (παθολογικές τιμές ΑΠ εντός ιατρείου και φυσιολογικές τιμές ΑΠ εκτός ιατρείου) και ανθεκτική υπέρταση.

Η χρήση αξιόπιστων και πιστοποιημένων αυτομάτων ηλεκτρονικών συσκευών, η σωστή επιλογή μεγέθους περιχειρίδας με ορθή τοποθέτησή της και η τήρηση των συνθηκών μέτρησης της ΑΠ με ταυτόχρονη ορθή προετοιμασία ασθενούς είναι απαραίτητα [188]. Εντούτοις, η ΑΠ χαρακτηρίζεται από βραχυπρόθεσμες (ανακλώμενες μέσω 24ωρης καταγραφής), μεσοπρόθεσμες (ανακλώμενες από μετρήσεις από μέρα σε μέρα στο σπίτι) και μακροπρόθεσμες (ανακλώμενες από μετρήσεις στο ιατρείο από επίσκεψη σε επίσκεψη) διακυμάνσεις, ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ΚΑΓ ρυθμιστικών μηχανισμών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Μέτρηση ΑΠ στο Ιατρείο: Η διάγνωση της ΑΥ στο ιατρείο προϋποθέτει τουλάχιστον 2 μετρήσεις της ΑΠ ανά επίσκεψη και τουλάχιστον 2 με 3 επισκέψεις σε διάστημα 1-4 εβδομάδων (ανάλογα με το βαθμό ΑΥ και τον ΚΑΓ κίνδυνο), με εξαίρεση τις περιπτώσεις με στάδιο ΙΙΙ υπέρτασης στο ιατρείο και συνυπάρχουσες ενδείξεις βλάβης σε όργανα-στόχους όπου τότε μία μόνο επίσκεψη αρκεί. Αποτελεί την πιο καλά μελετημένη μέθοδο με τα ισχυρότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, βάσει της οποίας γίνεται η κατηγοριοποίηση της ΑΥ, λαμβάνεται η απόφαση για έναρξη θεραπείας και πραγματοποιείται η παρακολούθηση της επίτευξης των θεραπευτικών στόχων. Συνιστάται η χρήση πιστοποιημένου αυτόματου ηλεκτρονικού πιεσόμετρου με περιχειρίδα βραχίονα, ενώ σε περιπτώσεις που αυτά δε διατίθενται, συνιστάται χειροκίνητο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο τύπου υδραργύρου. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της ΑΥ πρέπει να επιβεβαιώνεται με μετρήσεις στο σπίτι ή με 24ωρη καταγραφή.

Μέτρηση ΑΠ εκτός ιατρείου: Με δεδομένο το φαινόμενο λευκής μπλούζας αλλά και την ύπαρξη της συγκαλυμμένης υπέρτασης, τόσο η 24ωρη καταγραφή όσο και οι μετρήσεις στο σπίτι, παρέχουν πιο σταθερές και αναπαραγόμενες μετρήσεις με μεγαλύτερη προγνωστική αξία.

Οι μετρήσεις στο σπίτι παρέχουν τη δυνατότητα παρακολούθησης πολλαπλών μετρήσεων εκτός ιατρείου, στο οικείο περιβάλλον του κάθε ατόμου, και συνιστάται κυρίως για τη μακροχρόνια παρακολούθηση υπερτασικών ασθενών υπό αγωγή. Ιδανικά οι μετρήσεις γίνονται πρωί και απόγευμα (2 τουλάχιστον μετρήσεις με χρονική διαφορά 1 λεπτού, ιδανικά για 7 συνεχείς ημέρες). Τιμές μέσου όρου ΑΠ που ξεπερνούν τα 135/85mmHg θέτουν τη διάγνωση της υπέρτασης. Η κατάλληλη εκπαίδευση του ατόμου για τη διαδικασία μέτρησης της ΑΠ στο σπίτι είναι απαραίτητη όπως και η επιλογή αξιόπιστης συσκευής.

Τέλος, μεγαλύτερη αξιοπιστία δεδομένων σχετιζόμενα με βλάβες σε όργανα-στόχους και ιδίως με την LVH φαίνεται να παρέχονται από τις μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι συγκριτικά με τις μετρήσεις στο ιατρείο, ενώ κάποιες μετα-αναλύσεις υπογραμμίζουν μεγαλύτερο προγνωστικό ρόλο της ΑΠ στο σπίτι για την ΚΑΓ θνησιμότητα και νοσηρότητα [189].

Από την άλλη πλευρά, η 24ωρη καταγραφή παρέχει τη δυνατότητα αξιολόγησης του 24ωρου προφίλ της ΑΠ και συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως η καλύτερη μέθοδος διάγνωσης της ΑΥ. Δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να πραγματοποιεί τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες ενώ ταυτόχρονα παρέχει πληροφορίες για τη νυκτερινή ΑΠ. Έχει καλύτερο προγνωστικό δείκτη για βλάβες σε όργανα-στόχους από ότι οι μετρήσεις στο σπίτι καθώς και για μείζονα ΚΑΓ συμβάματα συγκριτικά με τις μετρήσεις στο ιατρείο [190-193]. Τα όρια για τη διάγνωση της ΑΥ με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή είναι τα εξής:

Μέση τιμή ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου:	≥ 130/80mmHg
Μέση τιμή ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας :	≥ 135/85mmHg
Μέση τιμή ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας :	≥ 120/70mmHg

IV. Παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης

Η ΑΠ καθορίζεται βάσει της εξίσωσης: $AΠ = Καρδιακή\ Παροχή \times Συστηματικές\ Αγγειακές\ Αντιστάσεις$. Η ΑΠ προσαρμόζεται σε περιβαλλοντικές αλλαγές προκειμένου να διατηρηθεί ακέραια η αιμάτωση των οργάνων. Οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την ΑΠ είναι το ΣΝΣ, το ΣΡΑΑ και ο όγκος πλάσματος (κυρίως μέσω των νεφρών).

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ΑΥ (>95%), δεν αναγνωρίζεται σαφές υποκείμενο αίτιο και επομένως η ΑΥ χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής. Ωστόσο πιθανολογείται η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν διαφορετικές επιδράσεις στο ΚΑΓ σύστημα καθώς και στη δομή και λειτουργία των νεφρών.

Αν και η ακριβής αιτιολογία της ιδιοπαθούς ΑΥ παραμένει άγνωστη, πλήθος παραγόντων κινδύνου έχουν ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την ανάπτυξή της, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

- Ηλικία: Η πρόοδος της ηλικίας σχετίζεται με αύξηση της ΑΠ, και κυρίως της ΣΑΠ, και με αυξημένη επίπτωση της ΑΥ. Η βράχυνση τελομερών που συνοδεύει τη φυσιολογική γήρανση ευθύνεται για την ανάπτυξη της ΑΥ είτε λόγω ταχύτερης απώλειάς τους είτε λόγω συγγενούς ύπαρξης βραχέων τελομερών

- Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία και η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελούν κύριους παράγοντες κινδύνου για ΑΥ [194, 195]
 - Οικογενειακό Ιστορικό: Η ΑΥ είναι τουλάχιστον δύο φορές συχνότερη σε άτομα με ένα ή δύο γονείς υπερτασικούς και οι επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν ως και 30% [196]
 - Εθνικότητα: Σε έγχρωμους, η ΑΥ τείνει να είναι συχνότερη, πιο σοβαρή και να εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία, με βαρύτερες βλάβες σε όργανα-στόχους
 - Μειωμένος αριθμός νεφρώνων: Σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες, επιβαρυντικούς παράγοντες κατά την ενδομήτριο ζωή, προωρότητα κ.ά. και πιθανά προδιαθέτει σε εμφάνιση ΑΥ
 - Υψηλή κατανάλωση νατρίου: Υπερβολική κατανάλωση άλατος (>5gr/ημέρα) αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΥ ενώ ο περιορισμός της μειώνει τα επίπεδα ΑΠ
 - Υψηλή κατανάλωση αλκοόλ: Σχετίζεται με εμφάνιση ΑΥ
 - Σωματική αδράνεια: Αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΥ ενώ η άσκηση αποτελεί σημαντικό μέσο μείωσης της ΑΠ
- Σχετικά με τη δευτεροπαθή ΑΥ, συνήθεις και μη, ιατρικές καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνισή της. Σε αρκετές όμως περιπτώσεις, τα αίτια αυτά μπορούν να συνυπάρχουν με παράγοντες κινδύνου για ιδιοπαθή ΑΥ και αποτελούν σημαντικά εμπόδια για την επίτευξη ελέγχου της ΑΠ. Ανάμεσα στις κύριες αιτίες δευτεροπαθούς ΑΥ αναγνωρίζονται οι εξής:
- Φαρμακευτικά σκευάσματα όπως τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (κυρίως σε χρόνια λήψη), τα αντισυλληπτικά, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τα κορτικοστεροειδή, τα αποσυμφορητικά, τα ανάλογα ερυθροποιητίνης, οι αναστολείς καλσινευρίνης, οι αμφεταμίνες, η κοκαΐνη, οι αναστολείς αγγειογένεσης, οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης κ.ά
 - Πρωτοπαθής νεφρική νόσος: τόσο η οξεία όσο και η χρόνια νεφρική νόσος οδηγεί σε εμφάνιση ΑΥ
 - Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός και σύνδρομο περίσσειας αλατοκορτικοειδών
 - Φαιοχρωμοκύττωμα
 - Σύνδρομο Cushing
 - Υπο-, υπερ- θυρεοειδισμός, Υπερπαραθυρεοειδισμός
 - Στένωση ισθμού αορτής
 - Νεφραγγειακή Υπέρταση: αθηροσκληρυντικές στενώσεις και ινομυωματώδης δυσπλασία

V. Παθογένεια της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης

Η θεωρία του Μωσαϊκού της υπέρτασης περιγράφηκε αρχικώς από τον Page (1960) και περιλάμβανε αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδιακών, περιβαλλοντικών, προσαρμοστικών, νευρικών, μηχανικών και ορμονικών διαταραχών (ΣΝΣ, ΣΡΑΑ) ως τη βάση της ΑΥ, ενώ τροποποιήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των χρόνων [197, 198]. Στην παθογένεια της ΑΥ ενέχονται μηχανισμοί όπως η γενετική προδιάθεση, το εμβρυϊκό περιβάλλον, η διαταραχή αποβολής νατρίου, η αγγειακή αναδιαμόρφωση, η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ και ΣΡΑΑ, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία [199-201] αλλά και άλλοι νεότεροι παράγοντες όπως το εντερικό μικροβίωμα, το ανοσολογικό σύστημα, το δέρμα και οι μυς ως θέσεις μη ωσμωτικής αποθήκευσης νατρίου [202, 203].

Γενετική Προδιάθεση: Οι γενετικοί παράγοντες σε στενή αλληλεπίδραση με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες εκτιμάται ότι συνεισφέρουν κατά 30-60% στη διακύμανση της ΑΠ. Πολλαπλά γονίδια και πολυμορφισμοί τους (π.χ πολυμορφισμοί στο γονίδιο του ΜΕΑ, του υποδοχέα τύπου 2 της αγγειοτενσίνης II και της συνθετάσης του ΝΟ) οδηγούν συνδυαστικά σε υπερτασικό φαινότυπο είτε άμεσα είτε τροποποιώντας την επιρρέπεια των ατόμων σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα.

Ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις όπου ένα και μόνο γονίδιο είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση ΑΥ (ιδίως σε πολύ πρόωμη εμφάνισή της) όπως στην περίπτωση του συνδρόμου Liddle, του οικογενούς υπεραλδοστερονισμού θεραπευόμενου με κορτικοειδή και της φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών.

Εμβρυϊκή Ζωή: Η θεωρία της ολιγονεφρωσίας κατά την εμβρυϊκή ζωή έχει συσχετιστεί με τη μελλοντική ανάπτυξη ΑΥ. Μελέτες έχουν συσχετίσει το χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης με την εμφάνιση ΑΥ στη μετέπειτα ζωή ενώ μετα-αναλύσεις αυτών δεν το επιβεβαίωσαν, τονίζοντας έτσι τη σημασία του αυξημένου σωματικού βάρους κατά την παιδική ηλικία ως έναν από τους κύριους προδιαθεσικούς παράγοντες για μελλοντική εμφάνιση ΑΥ.

Δυσλειτουργία ενδοθηλίου, υπερτροφία αγγείων και αυξημένη σκληρότητα των μεγάλων αρτηριών: Είναι γνωστό ότι η ΣΑΠ έχει γραμμική σχέση με την ηλικία. Αντίθετα η ΔΑΠ αυξάνει ως την ηλικία των 50 ετών, στη συνέχεια παραμένει σταθερή ως τα 65 έτη και μετά μειώνεται. Στα νεαρά άτομα, η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που ευθύνεται για το υψηλό ποσοστό συστολο-διαστολικής υπέρτασης ενώ στα πιο ηλικιωμένα άτομα η αυξημένη σκληρότητα μεγάλων αρτηριών είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός για τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται αύξηση του κολλαγόνου και καταστροφή του δικτύου του μέσου

χιτώνα του αγγείων με αποτέλεσμα τα ανακλώμενα κύματα από την περιφέρεια να επιστρέφουν ταχύτερα και άρα να ενισχύεται η συστολική ΑΠ [200, 201, 204, 205].

Επιπροσθέτως, τα κύτταρα του ενδοθηλίου ασκούν -μέσω παραγωγής αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών μεσολαβητών- τοπική και παρακρινή δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Έτσι οι υπερτασικοί ασθενείς φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένη αγγειοδιαστολή ως απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα απελευθέρωσης NO που σε χρόνια και επαναλαμβανόμενη φάση τελικώς οδηγεί σε δομική αγγειακή υπερτροφία και σε εγκατάσταση και διατήρηση του φαινομένου της ΑΥ.

Υπερδραστηριότητα ΣΝΣ: Η ανάπτυξη νέων τεχνικών άμεσης και έμμεσης μέτρησης της αδρενεργικής δραστηριότητας ενίσχυσε τη θεωρία για την κύρια συμβολή του ΣΝΣ στη ρύθμιση της ΑΠ αλλά και στην παθογένεια της ΑΥ καθώς πλέον είναι σαφές ότι συμβάλει στην έναρξη, διατήρηση και εξέλιξη της ΑΥ. Στην ιδιοπαθή ΑΥ παρατηρείται όχι μόνο διαταραχή παρασυμπαθητικού τόνου αλλά και αύξηση της δράσης του ΣΝΣ, με επακόλουθη αύξηση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας [206]. Αυτές οι δύο διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος φαίνεται να είναι παρούσες ακόμα και σε στάδια προ-υπέρτασης ή και σε οριακή υπέρταση [207]. Αν και η δυσλειτουργία του παρασυμπαθητικού παραμένει σχετικά σταθερή σε κλινικές καταστάσεις με πολύ σοβαρές αυξήσεις της ΑΠ, η συμπαθητική ενεργοποίηση υφίσταται προοδευτική ενίσχυση όσο αυξάνει η βαρύτητα της ΑΥ [208]. Η υπερενεργοποίηση του ΣΝΣ είναι συχνή σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ (ήπια, μέτρια σοβαρή), σε νέους υπερτασικούς ασθενείς, σε ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας και με συγκαλυμμένη ΑΥ [209, 210]. Η διαταραγμένη καρδιοπνευμονική λειτουργία, η δυσλειτουργία των χημειοποδοχέων, η αδρενεργική υπεραπαντητικότητα σε στρεσογόνα ερεθίσματα ή/και οι λειτουργικές ανωμαλίες της εκφόρτισης από το κεντρικό νευρικό σύστημα συμμετέχουν στη συμπαθητική υπερδραστηριότητα [211]. Επιπροσθέτως, νορμοτασικά άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΑΥ, φάνηκε να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα νορεπινεφρίνης ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι η συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να είναι και γενετικά προκαθορισμένη [212-214].

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ): Το ΣΡΑΑ αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ενδοκρινικά συστήματα που ρυθμίζει την ομοιοστασία των υγρών του σώματος και την ΑΠ και αποτελεί ένα από τα κατεξοχήν συστήματα που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΑΥ, αθηροσκλήρυνσης, καρδιακής ανεπάρκειας και ΧΝΝ. Εμπλέκεται παθογενετικά στην ΑΥ είτε άμεσα μέσω αγγειοσύσπασης των αρτηριών και νεφρικής κατακράτησης νατρίου, είτε έμμεσα μέσω δράσης του στην καρδιακή υπερτροφία, αγγειακή αναδιαμόρφωση και βλάβη οργάνων-στόχων. Ο υποδοχέας I της αγγειοτενσίνης II (AT1)

είναι ο κύριος τρόπος μέσω του οποίου η αγγειοτενσίνη II ασκεί τις δράσεις της ενώ κάποιες άλλες δράσεις εμπλέκουν και τον υποδοχέα τύπου II (AT₂) και την αλδοστερόνη. Το ΣΡΑΑ απαιτεί την απελευθέρωση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή και στη συνέχεια τη δράση της ρενίνης στο υπόστρωμα της, το αγγειοτενσινογόνο για την παραγωγή της αγγειοτενσίνης I. Εν συνεχεία, η αγγειοτενσίνη I, μέσω του ΜΕΑ, μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II και ασκεί τη δράση της μέσω των AT₁ υποδοχέων της. Με δεδομένο ότι αρκετά υπερτασικά άτομα με βλάβες σε όργανα-στόχους παρουσιάζαν χαμηλά ποσά κυκλοφορούσας ρενίνης και αγγειοτενσίνης, οι έρευνες στράφηκαν σε αναζήτηση ολοκληρωμένων ιστικών ΣΡΑ τα οποία φαίνεται να είναι τα κυρίως υπεύθυνα για τη βλάβη των οργάνων-στόχων [215, 216]. Το νεφρικό ιστικό ΣΡΑ πιθανά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ και στην παθογένεια της ιδιοπαθούς ΑΥ. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ιδιοπαθούς ΑΥ (SHR spontaneous hypertensive rats) έδειξαν πως η χρόνια χορήγηση αΜΕΑ σχετίζεται με αναστολή του νεφρικού ΜΕΑ και όχι με αναστολή του ΜΕΑ στο πλάσμα, υποδηλώνοντας έτσι το σημαντικό ρόλο των ιστικών συστημάτων.

Ο ρόλος του νεφρού και της κατακράτησης άλατος: Η πρώτη παρατήρηση για τη σχέση αιτίας-αιτιατού μεταξύ ΑΥ και νεφρών περιγράφηκε το 1831 από τον Bright, ο οποίος επισήμανε ότι οι νεφροί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΑΥ αλλά ταυτόχρονα αποτελούν και όργανο-στόχο για τις επαγόμενες από την ΑΥ βλάβες [217]. Ο Goldplatt πολύ αργότερα (1958), ανακάλυψε ένα μοντέλο συστηματικής ΑΥ μετά την τοποθέτηση clips στις νεφρικές αρτηρίες κυνός ενώ το 1972 ο Dahl επισήμανε τη σημαντική σχέση μεταξύ κατανάλωσης άλατος και ΑΥ [218, 219]. Ο Guyton ανέπτυξε ένα μοντέλο ρύθμισης της ΑΠ όπου ο νεφρός είναι ο κύριος ρυθμιστής της ισορροπίας της πρόσληψης νατρίου, του εξωκυττάριου όγκου και της ΑΠ [220, 221]. Σύμφωνα με τη θεωρία του Guyton, θεμελιακό σημείο αποτελεί η μειωμένη ικανότητα αποβολής νατρίου, η οποία οδηγεί σε αύξηση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου, σε αύξηση της καρδιακής παροχής και σε υπεράρδευση περιφερικών ιστών. Σύμφωνα με το φαινόμενο Bayliss αυτό θα προκαλέσει αύξηση περιφερικών αντιστάσεων και άρα αύξηση της ΑΠ. Η αύξηση της συστηματικής πίεσης προάγει την αύξηση της νεφρικής πίεσης άρδευσης η οποία, μέσω του μηχανισμού πίεσης-νατριούρησης, οδηγεί σε αποβολή της περίσσειας νατρίου ώστε ο δραστικός όγκος και η καρδιακή παροχή να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα του μηχανισμού «πίεσης-νατριούρησης» είναι «αέναη», ο μηχανισμός αυτός παραμένει εις άπειρον δραστηριοποιημένος εφόσον διατηρείται μία μειωμένη ικανότητα αποβολής νατρίου. Τελικό αποτέλεσμα είναι η εξασφάλιση του ισοζυγίου νατρίου αλλά με τίμημα τη διατήρηση αυξημένης ΑΠ.

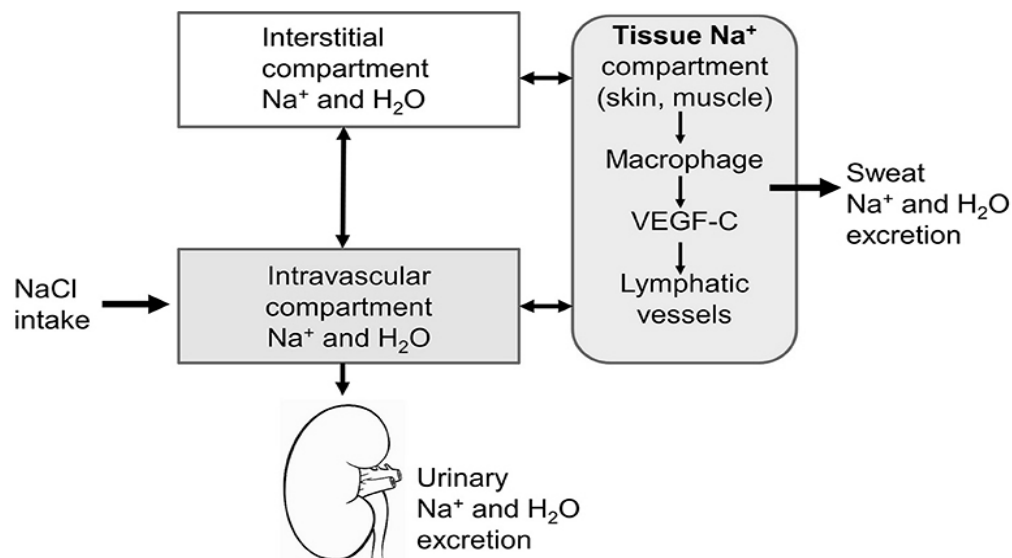
Η θεωρία αυτή αποδείχθηκε σε μεταμοσχεύσεις νεφρών από υπερτασικούς δότες σε νορμοτασικούς λήπτες. Οι μεταμοσχεύσεις αυτές οδήγησαν σε εμφάνιση ΑΥ στον αρχικός νορμοτασικό λήπτη αλλά και το αντίστροφο, δηλαδή ομαλοποίηση της ΑΠ μετά από λήψη μοσχεύματος από νορμοτασικό δότη σε υπερτασικό λήπτη [222]. Επιπροσθέτως, ο Brod υπογράμμισε την παθολογική νεφρική αγγειοσύσπαση ως παθογενετικό χαρακτηριστικό της υπερτασικής κατάστασης, ενώ ο Sealey πρότεινε την υπόθεση ετερογένειας νεφρώνων κατά την οποία υπάρχει ένας ισχαιμικός υποπληθυσμός νεφρώνων, υπεύθυνος για τα αυξημένα ενδονεφρικά επίπεδα αγγειοτενσίνης II, ο οποίος αποτελεί τη βάση της διαταραχής απέκκρισης νατρίου και της ΑΥ [223, 224].

Μη ωσμωτική αποθήκευση άλατος σε μυς και δέρμα, ρόλος του ανοσολογικού συστήματος:

Μελέτες σε αστροναύτες που τέθηκαν σε δίαιτες διαφορετικής πρόσληψης άλατος ανέδειξαν ότι η συνολική ποσότητα νατρίου του οργανισμού παρουσίαζε ρυθμική ημερήσια διακύμανση, η οποία όμως δε συσχετίστηκε με παράλληλη αύξηση στο σωματικό βάρος ή στο εξωκυττάριο ύδωρ. Προτάθηκε λοιπόν ένας πιθανός ρόλος για τη μη-ωσμωτική αποθήκευση άλατος σε διαφορετικά διαμερίσματα πέραν του ενδαγγειακού και διάμεσου διαμερίσματος στη ρύθμιση του εξωκυτταρίου όγκου και στην ομοίωση της ΑΠ [225] (Εικόνα 16). Πειραματικές μελέτες ανέδειξαν ότι το νάτριο, δεσμευόμενο σε αρνητικές γλυκοζαμινογλυκάνες, αποθηκεύεται στο δέρμα χωρίς όμως επακόλουθη ωσμωτική μετακίνηση ύδατος. Αυτή η ποσότητα νατρίου μπορεί να κινητοποιηθεί μέσω περιορισμού του άλατος με επακόλουθη μείωση του υποστρώματος των γλυκοζαμινογλυκανών. Επιπλέον, το διαιτητικό φορτίο άλατος σχετίστηκε με αύξηση της σύνθεσης γλυκοζαμινογλυκανών, προτείνοντας ότι η μη-ωσμωτική αποθήκευση νατρίου στο δέρμα είναι μια ενεργητική διαδικασία [226].

Το δέρμα αποτελεί ένα υπερωσμωτικό μικροπεριβαλλον ικανό να ελέγχει τους ηλεκτρολύτες του, δημιουργώντας κλίση συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών [227]. Μελέτες ανέδειξαν ότι τα μακροφάγα του δέρματος ανιχνεύουν την υπέρτονη συσσώρευση νατρίου στο δέρμα. Στη συνέχεια ακολουθεί ενεργοποίηση διαφόρων μοριακών μονοπατιών που έχουν σαν αποτέλεσμα την κάθαρση των ηλεκτρολυτών μέσω λεμφαγγείων του δέρματος και τη διέγερση της έκφρασης eNOS στα αιμοφόρα αγγεία. Διαταραχές αυτών των μονοπατιών μπορεί να οδηγήσουν σε εκσεσημασμένη συσσώρευση νατρίου στο δέρμα και σε αυξημένη ΑΠ ως απάντηση στη δίαιτα υψηλή σε νάτριο [228]. Αυτός ο νέος ρυθμιστικός μηχανισμός φαίνεται εν μέρει να συνεισφέρει στην ανάπτυξη διαφόρων μορφών νατριο-ευαίσθητης υπέρτασης. Αυξημένες συγκεντρώσεις νατρίου έχουν βρεθεί στους σκελετικούς μυς πειραματικών μοντέλων υπέρτασης καθώς και σε υπερτασικά άτομα. Όπως και στην

περίπτωση του δέρματος, έτσι και η συγκέντρωση του νατρίου στους σκελετικούς μυς ήταν υψηλότερη από αυτήν του πλάσματος και μάλιστα μπορούσε να κινητοποιηθεί με συγκεκριμένες θεραπείες μείωσης άλατος όπως τα διουρητικά και η αιμοκάθαρση [229]. Αξιοσημείωτος είναι και ο δυνητικός ρόλος του ανοσολογικού συστήματος ως ένας επιπλέον παράγοντας που συνεισφέρει στην ανάπτυξη ΑΥ μέσω προ-υπερτασικών επιδράσεων σε νεφρούς, αγγεία και εγκέφαλο [230, 231]. Ήδη από το 1954, οι RH Heptinstall και συνεργάτες παρατήρησαν συσσώρευση κυττάρων ανοσίας σε νεφρικές βιοψίες υπερτασικών ατόμων [232]. Ερεθίσματα όπως η αγγειοτενσίνη II, η αλδοστερόνη και το νάτριο μπορούν να διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα είτε άμεσα είτε έμμεσα με επακόλουθη αύξηση της ΑΠ. Το έμμεσο μονοπάτι περιλαμβάνει τη δημιουργία ιστικών βλαβών σε νεφρούς και αγγεία. Μόρια από τα κατεστραμμένα κύτταρα αυτών των ιστών μπορούν να δρουν ως νέο-αντιγόνα, επάγοντας ανοσολογική απάντηση και παραγωγή κυτταροκινών (π.χ TNF-a, IL-17, IFN γ) που τελικώς αυξάνουν την ΑΠ [233]. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η ανοσοκαταστολή μπορεί να μειώσει τα επίπεδα ΑΠ σε πειραματόζωα με νεφρικά έμφρακτα, διακοπώντας έτσι την πορεία για ανάπτυξη αλατο-ευαίσθητης υπέρτασης [230, 234].



Εικόνα 16. Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου 3 διαμερισμάτων (αναπαραγωγή από [202]) Εκτός από το ενδαγγειακό διαμέρισμα (*intravascular compartment*) και το διάμεσο (*interstitial compartment*) διαμέρισμα, το νάτριο αποθηκεύεται σε ιστούς (*tissue compartment*) όπως το δέρμα ή τους μύες, το οποίο παραμένει ωσμωτικά ανενεργό και μπορεί να μετακινηθεί μέσω λεμφαγγείων (*lymphatic vessels*) ή να απεκκριθεί μέσω του ιδρώτα (*sweat*)

Εντερικό μικροβίωμα: Δεδομένης της επίδρασης της υψηλής πρόσληψης άλατος σε προ-φλεγμονώδη κύτταρα της ανοσίας και στην ανάπτυξη της ΑΥ, το εντερικό μικροβίωμα φάνηκε να αποτελεί ένα δυνητικό παράγοντα που ενέχεται στην παθογένεια της ΑΥ. Πρόσφατη μελέτη περιέγραψε μία νέα αλληλεπίδραση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης άλατος και του φαινοτύπου των T-λεμφοκυττάρων, η οποία μεσολαβείται μέσω αλλαγών στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος (μείωση του είδους Lactobacillus). Η συγχρόνηση Lactobacillus σε πειραματικά μοντέλα αλατο-ευαίσθητης υπέρτασης οδήγησε σε μείωση της ΑΠ. Μία τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος μέσω της υπερβολικής κατανάλωσης νατρίου πιθανά να αυξάνει το φλεγμονώδες περιβάλλον και έτσι να συνεισφέρει στην παθογένεια της ΑΥ [235-237].

VI. Η σχετιζόμενη με την υπέρταση βλάβη οργάνων

Ο νεότερος όρος «σχετιζόμενη με την υπέρταση βλάβη οργάνων» περιγράφει τις δομικές και λειτουργικές μεταβολές στα κύρια όργανα (καρδιά, εγκέφαλος, νεφροί, αμφιβληστροειδείς και αγγεία) που προκαλούνται από την αυξημένη ΑΠ. Αποτελούν ενδείξεις προκλινικής ή ασυμπτωματικής ΚΑΓ νόσου η οποία προοδευτικά δύναται να εξελιχθεί σε κλινικά έκδηλη ΚΑΓ ή νεφρική νόσο, σε πρόωρη νοσηρότητα και θνητότητα [238].

Η σχετιζόμενη με την υπέρταση βλάβη οργάνων είναι συνήθης σε σοβαρή ή μακροχρόνια, μη επαρκώς ρυθμισμένη ΑΥ αλλά και σε προ-υπερτασικά στάδια. Η εκτίμηση της συμβάλλει σημαντικά στο προσδιορισμό του ολικού ΚΑΓ κινδύνου του υπερτασικού ασθενούς. Σύμφωνα άλλωστε με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπευτική διαχείριση των υπερτασικών ατόμων οφείλει να επικεντρώνεται στο συνολικό ΚΑΓ προφίλ, πέραν των απόλυτων τιμών της ΑΠ (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Ταξινόμηση των σταδίων υπέρτασης σύμφωνα με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, τις συννοσηρότητες και την παρουσία σχετιζόμενων με την υπέρταση βλαβών οργάνων (αναπαραγωγή από [187])

Ορισμός σταδίου υπέρτασης	Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ΗΜΟΔ ή νόσος	Ορισμός σταδίου ΑΠ (mmHg)			
		Υψηλή-φυσιολογική ΣΑΠ 130–139 ΔΑΠ 85–89	Σταδίου 1 ΣΑΠ 140–159 ΔΑΠ 90–99	Σταδίου 2 ΣΑΠ 160–179 ΔΑΠ 100–109	Σταδίου 3 ΣΑΠ ≥ 180 ΔΑΠ ≥ 110
Σταδίου 1 (ανεπίπλεκτη)	Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
	1 ή 2 παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Μέτριου – υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
	≥ 3 παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού – μέτριου κινδύνου	Μέτριου – υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Σταδίου 2 (ασυμπτωματική νόσος)	ΗΜΟΔ, ΧΝΝ σταδίου 3 ή σακχαρώδης διαβήτης χωρίς βλάβη οργάνου-στόχου	Μέτριου – υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού – πολύ υψηλού κινδύνου
Σταδίου 3 (συμπτωματική νόσος)	Εμφανής ΚΑΝ, ΧΝΝ σταδίου ≥4 ή σακχαρώδης διαβήτης με βλάβη οργάνου-στόχου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου

ΑΠ = αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ = χρόνια νεφρική νόσος, CV = καρδιαγγειακός, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, ΗΜΟΔ = επαγόμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνου-στόχου, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, SCORE = Συστηματική Αξιολόγηση του Κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου.
 *Περιγράφεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος για άνδρα μέσης ηλικίας. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν αντιστοιχεί απαραίτητα στον πραγματικό κίνδυνο σε διαφορετικές ηλικίες. Συνιστάται η χρήση του συστήματος SCORE για την επίσημη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου για λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία.

Οι ασυμπτωματικές υποκλινικές βλάβες στο ΚΑΓ σύστημα και στους νεφρούς αποτελούν καθοριστικούς ενδιάμεσους σταθμούς της εξέλιξης της υπερτασικής αθηροσκληρυντικής νόσου σε κλινικά συμβάματα και θνησιμότητα. Χωρίς αντιυπερτασική θεραπεία, το 50% των υπερτασικών θα πεθάνουν από στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια, το 33% από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (κυρίως αυτοί με σοβαρή ανθεκτική ΑΥ) και το 10-15% από νεφρική ανεπάρκεια. Παράλληλα, για κάθε αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 20mmHg, ο ΚΑΓ κίνδυνος διπλασιάζεται [239]. Στην παθογένεση των βλαβών συμμετέχουν το αιμοδυναμικό φορτίο, η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η υποκλινική φλεγμονή [181, 205, 240, 241].

Η σχετιζόμενη με την υπέρταση βλάβη οργάνων αφορά την LVH, την πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος (καρωτίδες), την αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα, τη μέτρια αύξηση της SCr, το μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR<60ml/min/1.73m²) και την

μικροαλβουμινουρία. Κατά συνέπεια το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η μέτρηση SCr και eGFR και ο έλεγχος για παρουσία αλβουμινουρίας αποτελούν τις κατάλληλες μεθόδους για τον έλεγχο της σχετιζόμενης με την υπέρταση βλάβη οργάνων στο σύνολο του υπερτασικού πληθυσμού στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, η χρήση εξοπλισμού και περισσότερο απαιτητικής μεθοδολογίας όπως η υπερηχογραφική εξέταση καρδιάς και καρωτίδων και η μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες και συμβάλλουν στην πληρέστερη εκτίμηση του ΚΑΓ κινδύνου του ασθενούς με ΑΥ.

ΑΥ και καρδιά

Η χρόνια αύξηση του έργου της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε δομικές και λειτουργικές προσαρμοστικές μεταβολές, όπως η LVH, η μειωμένη χάλαση της αριστερής κοιλίας, η διάταση του αριστερού κόλπου, ο αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών και ιδιαίτερα κολπικής μαρμαρυγής και ο αυξημένος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο ή με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας: Το χρονίως αυξημένο μεταφορτίο της αριστεράς κοιλίας σε έδαφος ΑΥ εξηγεί το μεγάλο επιπολασμό της LVH στους υπερτασικούς ασθενείς. Οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις είναι ο πρωταρχικός παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση του προφορτίου ενώ η αυξημένη σκληρότητα της αορτής με την πρόοδο της ηλικίας συμβάλλει δευτερευόντως στην προαγωγή της LVH. Ταυτοχρόνως, σειρά νευροορμονικών παραγόντων με «τροφική δράση» αλλά και μη-αιμοδυναμικών παραγόντων συμπληρώνουν τη δράση των προαναφερθέντων μηχανισμών όπως η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, οι γενετικοί παράγοντες και οι ενδοθηλίνες [242, 243]. Τέλος η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη άλατος φαίνεται επίσης να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της LVH [244, 245].

Στα πρώιμα στάδια της ΑΥ, τα μυοκύτταρα επιμηκύνονται αντιροπιστικά και συσπώνται (αρχές Frank-Starling). Εφόσον η ΑΠ ομαλοποιηθεί, επανέρχονται στην πρότερη κατάστασή τους. Στην περίπτωση όμως που η ΑΠ παραμένει χρονίως αυξημένη, τα μυοκαρδιακά κύτταρα υφίστανται πιο μόνιμες προσαρμοστικές αλλαγές (remodeling), με αύξηση της ακτινομουσίνης, υπερτροφία των κυττάρων και μεταβολή της εξωκυττάριας πρωτεΐνης συνοδευόμενη από αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου, οδηγώντας τελικά στην εικόνα της LVH [200, 201].

Ο επιπολασμός της LVH αυξάνεται με τη βαρύτητα της ΑΥ, την παχυσαρκία και την ηλικία. Επιπλέον, η εθνότητα επηρεάζει την επιδημιολογία της LVH, με την έγχρωμη φυλή να εμφανίζει 4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα LVH σε σχέση με την καυκάσια φυλή [246]. Στην πραγματικότητα αποτελεί μία προ-κλινική κατάσταση, έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου

αλλά και έναν ισχυρό δείκτη θνησιμότητας τόσο σε υπερτασικούς όσο και στο γενικό πληθυσμό [247, 248]. Ο κίνδυνος ΚΑΓ συμβαμάτων παρουσιάζει στενή συσχέτιση με την αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας αλλά θεωρείται και σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου μετά από εφαρμογή αποτελεσματικής αντιυπερτασικής θεραπείας [249]. Η υποστροφή της LVH βελτιώνει σημαντικά την ΚΑΓ έκβαση και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση όπως άλλωστε φάνηκε από τις μελέτες LIFE, HOPE και RIUMA. Δεδομένα από συγκριτικές μελέτες υπογραμμίζουν ότι ορισμένες κατηγορίες αντιυπερτασικών ή/και συνδυασμοί τους είναι πιο αποτελεσματικά όπως για παράδειγμα οι αναστολείς του ΣΡΑΑ που έχουν συγκεκριμένη επίδραση στην LVH πέραν της δράσης τους στη ρύθμιση της ΑΠ [250-252].

Αριστερός κόλπος και Αρτηριακή υπέρταση: Η διάταση του αριστερού κόλπου αποτελεί συχνό και πρώιμο εύρημα της υπερτασικής νόσου. Συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών (κολπικής μαρμαρυγής), ΚΑΓ νόσου και θανάτου. Δεδομένα από τη μελέτη LIFE σε υπερτασικά άτομα με ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα συμβατά με LVH ανέδειξαν ότι το 56% των γυναικών και το 38% των ανδρών είχαν αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου [251, 253].

Ισχαιμία μυοκαρδίου και Αρτηριακή Υπέρταση: Η ΑΥ μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία μυοκαρδίου αφενός μέσω επιτάχυνσης της αθηρωματικής διεργασίας στα στεφανιαία αγγεία και αφετέρου μέσω μείωσης της στεφανιαίας εφεδρείας. Η αγγειακή αναδιαμόρφωση και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε έδαφος ΑΥ, προάγει τη διαταραχή στο ισοζύγιο προσφοράς - ζήτησης (της στεφανιαίας ροής και των μεταβολικών αναγκών) στους υπερτασικούς ασθενείς, ακόμα και σε περιπτώσεις που απουσιάζουν αγγειογραφικά στοιχεία σημαντικής στεφανιαίας νόσου [201, 240, 254].

Καρδιακή Ανεπάρκεια και Αρτηριακή Υπέρταση: Η ΑΥ οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια αρχικά μέσω της ενίσχυσης της αθηροσκληρυντικής διεργασίας των στεφανιαίων αρτηριών, προκαλώντας οξεία ισχαιμία μυοκαρδίου και έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Με την περαιτέρω απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων και την απόπτωση, η αριστερή κοιλία προοδευτικά διατείνεται, προκαλώντας λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας και τελικά ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Από την άλλη, η ήδη εγκατεστημένη LVH καθιστά την αριστερή κοιλία λιγότερο ευένδοτη ενώ η διαστολική πίεση αυξάνει. Το αποτέλεσμα είναι ο περιορισμός της φάσης της ταχείας πλήρωσης και η κατά συνέπεια αντιρροπιστική αύξηση του αριστερού κόλπου. Η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική συμφόρηση, κυρίως επί καταστάσεων περαιτέρω περιορισμού της διαστολής. Σε μη επαρκή ρύθμιση της ΑΠ, η αντιρρόπηση διαταράσσεται

και πέραν της διαστολικής δυσλειτουργίας, προστίθεται η πτώση του κλάσματος εξώθησης με αποτέλεσμα και τη συστολική δυσλειτουργία. Από τη μελέτη Framingham φάνηκε πως η συστολική ΑΠ και η πίεση σφυγμού σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με τη διαστολική ΑΠ, ανεξαρτήτως της ηλικίας [255, 256].

ΑΥ και εγκέφαλος

Η ΑΥ, συμπεριλαμβανομένης και της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, είναι ο πιο συχνός και ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης μακροαγγειακών επιπλοκών, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αλλά και αγγειακής άνοιας, γνωστικής δυσλειτουργίας και μικροαιμορραγιών [257-259]. Όταν ο έλεγχος ΑΠ είναι ανεπαρκής ή απών, προδιαθέτει σε ανάπτυξη μικροαγγειακών βλαβών και διάχυτων ή εστιακών βλαβών εγκεφαλικής λευκής ουσίας, οδηγώντας σε μειωμένη γνωστική λειτουργία.

Όσο η ΑΠ αυξάνει σε τιμές μεγαλύτερες από 110/75mmHg, η επίπτωση τόσο της στεφανιαίας νόσου όσο και των εγκεφαλικών αυξάνει. Άλλωστε, διάφορες μελέτες έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η μακροπρόθεσμη μείωση (εντός 5ετίας) κατά 5-6mmHg στη συνήθη διαστολική ΑΠ συσχετίζεται με 35-40% μείωση του κινδύνου για εγκεφαλικό. Σε πρόσφατη μελέτη με 8511 υπερτασικούς ηλικίας 60-80 ετών, τιμές επιτευχθείσας ΑΠ μεταξύ 130-110mmHg οδήγησαν σε μικρότερη επίπτωση ΚΑΓ συμβαμάτων, με τον κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια να μειώνεται κατά 33% [260].

ΑΥ και αγγεία

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε συνδυασμό με τις τροφικές δράσεις της αγγειοτενσίνης ΙΙ σε υπερτασική νόσο αποτελεί το πρωιμότερο σημείο της αθηρωματικής διεργασίας [200, 201, 241, 254]. Η ΑΥ δρα εξίσου σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας (αρτηριόλια, φλεβίδια, τριχοειδή) προκαλώντας δομικές μεταβολές στο τοίχωμα, με μείωση του λόγου έσω/μέσου χιτώνα. Η αύξηση του τόνου των αρτηριολίων σε συνδυασμό με τις δομικές αλλαγές οδηγούν σε μείωση της ροής του αίματος και αγγειακή αναδιαμόρφωση. Επίσης, με την επίδραση της ΑΠ, οι μεγάλες αρτηρίες υφίστανται θετική αναδιαμόρφωση με υπερτροφία του τοιχώματος λόγω υπερτροφίας του μέσου χιτώνα. Η τροποποίηση του φαινοτύπου των λείων μυικών κυττάρων αφορά την αύξηση του μεγέθους ή και του αριθμού τους, με ταυτόχρονες μεταβολές στην έκφραση των υποδοχέων τους και με αύξηση της εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας [181, 201].

Εκτός αυτών των δομικών μεταβολών, παρατηρείται μία αναστρέψιμη και παροδική αύξηση της σκληρότητας των μεγάλων αρτηριών λόγω υψηλών επιπέδων ΑΠ, χωρίς όμως πρόκληση μόνιμης βλάβης στο αρτηριακό τοίχωμα. Εντούτοις, η συνεχής επιφόρτιση από τα υψηλά

επίπεδα ΑΠ οδηγεί σε αύξηση της διαμέτρου των μεγάλων αρτηριών, υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και αντικατάσταση της ελαστικής από κολλαγόνο, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής σκληρότητας. Η τελευταία θεωρείται ένας δείκτης αγγειακής γήρανσης που επηρεάζεται από πολλούς τροποποιήσιμους και μη, ΚΑΓ παράγοντες και ιδίως από το επίπεδο της ΑΠ [205, 261-264]. Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της αρτηριακής σκληρότητας είναι η μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης του καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος (cfPWV). Αν και η σχέση ΚΑΓ κινδύνου και τιμών cfPWV είναι συνεχής, τιμές μεγαλύτερες των 12 m/sec θεωρούνται ενδεικτικές διαταραγμένης αρτηριακής σκληρότητας σε υπερτασικούς ασθενείς μέσης ηλικίας [205, 265].

ΑΥ και μικροαλβουμινουρία:

Η αλβουμινουρία, όντας δείκτης διάχυτης αγγειακής βλάβης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αποτελεί το πρωιμότερο σημείο της νεφρικής βλάβης επαγόμενης από την ΑΥ. Μάλιστα ο συνδυασμός της με ένα χαμηλό GFR είναι δυσμενής και αυξάνει περαιτέρω τον ΚΑΓ κίνδυνο. Οι ασθενείς με αλβουμινουρία σταδίου A2-3 παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό υποκλινικών αθηροσκληρυντικών βλαβών (LVH, διαστολική δυσλειτουργία, υψηλές τιμές πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα) σε σύγκριση με τους ασθενείς με στάδιο A1

Από την άλλη, στη μελέτη HOPE κάθε επίπεδο αλβουμινουρίας φάνηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΚΑΓ επεισόδια, με τον κίνδυνο να αυξάνει από τιμές ACR άνω των 5 mg/gr. Σε πιο πρόσφατες μελέτες, υπερτασικοί με ACR άνω των 7 mg/gr συγκρινόμενοι με υπερτασικούς με τιμές <7 mg/gr, παρουσίαζαν 100% αύξηση του κινδύνου για καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου [60, 266].

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου I και II, η μέτρηση της αλβουμίνης ούρων είναι υποχρεωτική και η αλβουμινουρία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα τόσο του νεφρικού όσο και του ΚΑΓ κινδύνου ενώ η παρουσία πρωτεϊνουρίας υποδηλώνει ήδη εγκατεστημένη νεφροπαρεγχυματική βλάβη. Σε μη-διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, η αλβουμινουρία έχει αναγνωρισθεί ως ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης αθηροσκληρυντικής ΚΑΓ νόσου, πέραν της στενής συσχέτισής της με άλλους δείκτες αγγειακής βλάβης όπως η σκληρότητα αορτής [267].

ΑΥ και δείκτης αντίστασης νεφρικών αρτηριών:

Μελέτες έχουν επισημάνει το ρόλο του RRI ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα βλαβών οργάνων-στόχων και νεφρικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς, υπογραμμίζοντας

ότι οι νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις σχετίζονται με μορφολογικές και αιμοδυναμικές αλλαγές του ΚΑΓ συστήματος.

Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με $RRI > 0.70$ είχαν αυξημένο δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) και πάχος μέσου χιτώνα καρωτίδων. Επίσης παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό LVH, αθηρωματικές πλάκες και μικροαλβουμινουρία συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλό RRI. Η εκτίμηση του RRI στους υπερτασικούς ασθενείς ανέδειξε υψηλότερες τιμές συγκριτικά με τους νορμοτασικούς μάρτυρες ακόμα και όταν απουσίαζε προχωρημένη νεφρική νόσος. Άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει θετικά το πάχος μέσου χιτώνα καρωτίδων, το ACR, τη μακροαγγειοπάθεια και την σκλήρυνση καρωτίδων με το RRI. Ο δείκτης RRI συμβάλλει στην πρόωμη ανίχνευση βλαβών οργάνων (υποκλινικό επίπεδο) και λειτουργεί ως προγνωστικός παράγοντας μελλοντικών ΚΑΓ συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς [268, 269].

VII. Αρτηριακή υπέρταση και νεφρική Βλάβη

Δεδομένα ήδη από το 1831 υποστηρίζουν τη σχέση αιτίας-αιτιατού μεταξύ ΑΥ και νεφρών. Ο νεφρός συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια της ΑΥ αλλά παράλληλα αποτελεί όργανο-στόχο για τις επαγόμενες από την ΑΥ βλάβες. Όπως αναφέρθηκε, σύμφωνα με τη θεωρία του Guyton, θεμελιακό σημείο αποτελεί η μειωμένη ικανότητα αποβολής νατρίου τελικώς θα προκαλέσει αύξηση περιφερικών αντιστάσεων και αύξηση ΑΠ. Η αύξηση της συστηματικής πίεσης προάγει την αύξηση της πίεσης άρδευσης των νεφρών η οποία μέσω του μηχανισμού πίεσης-νατριούρησης θα οδηγήσει σε αποβολή της περίσσειας νατρίου και κατά συνέπεια μείωση του δραστικού όγκου και επιστροφή της καρδιακής παροχής στο φυσιολογικό επίπεδο [270]. Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα του μηχανισμού «πίεσης-νατριούρησης» είναι «αέναη», ο μηχανισμός αυτός παραμένει εις άπειρον δραστηριοποιημένος εφόσον διατηρείται η μειωμένη ικανότητα αποβολής νατρίου. Τελικό αποτέλεσμα είναι η εξασφάλιση ισοζυγίου νατρίου αλλά με τίμημα τη διατήρηση αυξημένης ΑΠ.

Η συνδεόμενη με την ΑΥ νεφρική βλάβη είναι δυνατόν να εξελίσσεται προοδευτικά και να οδηγήσει τελικώς σε νεφρική ανεπάρκεια. Απόδειξη για αυτή τη σχέση αποτέλεσαν πειράματα μεταμόσχευσης νεφρού σε γενετικά τροποποιημένους επίμυες (hypertension-prone, hypertension-resistant rats) από τον Dahl (1914) [271]. Αργότερα, η σχέση αυτή επιβεβαιώθηκε και από άλλες μεγάλες μελέτες αναφοράς όπως η Hypertension Detection and Follow-up (10.942 υπερτασικοί ασθενείς) και η MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention

Trial) (332.544 άτομα χωρίς πρωτοπαθή νεφρική νόσο) που επιβεβαίωσαν ότι η ΑΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας [272, 273].

Στις ΗΠΑ, το 30% των νέων περιπτώσεων ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου οφείλεται σε ΑΥ, με το ποσοστό αυτό παρουσιάζει αυξητική τάση. Αρκετοί υπερτασικοί ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρουσιάζουν αρτηριοσκλήρυνση και υαλίνωση των σπειραμάτων εξαιτίας των αυξημένων νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων. Από στατιστικά στοιχεία σημειώνεται ότι το 15-30% αναπτύσσει μικροαλβουμινουρία, το 10-20% παρουσιάζει αύξηση SCr ενώ το 2-5% καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Διακρίνεται λοιπόν ότι η ΑΥ δύναται να βλάψει τη δομή και τη λειτουργία των νεφρών.

Η χαρακτηριστική παθολογοανατομική βλάβη των νεφρών που οφείλεται στην ΑΥ ονομάζεται υπερτασική νεφροσκλήρυνση, με επιλεκτική κυρίως προσβολή των προσπειραματικών αγγείων (προσαγωγού αρτηριολίου και ενδολόβιας αρτηρίας). Παρουσιάζει μεγάλο εύρος αλλοιώσεων όπως υαλίνωση αρτηριολίων, εστιακή και τμηματική πάχυνση τοιχωμάτων, εναπόθεση θεμέλιας ουσίας (σκλήρυνση), ρίκνωση και τελικά ουλοποίηση του σπειράματος. Οι εναπομείναντες φυσιολογικοί νεφρώνες αναλαμβάνουν το φορτίο των υπολοίπων, με αποτέλεσμα υπερτροφία και τμηματική σκλήρυνση η οποία τελικώς καταλήγει σε σφαιρική σκλήρυνση [274].

Η νεφρική βλάβη είναι ουσιαστικά αποτέλεσμα σπειραματικής υπέρτασης και υπερδιήθησης λόγω απώλειας αυτορρυθμιστικών μηχανισμών - που στην αρχική φάση της ιδιοπαθούς υπέρτασης είναι φυσιολογικοί- καθώς και σπειραματικής ισχαιμίας-υποαιμάτωσης λόγω στένωσης των προσπειραματικών αγγείων. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν αιμοδυναμικές διαταραχές, υπερδραστηριότητα ΣΝΣ, ενεργοποίηση ΣΡΑ, διαταραχή ενδοθηλίου και φλεγμονή [275, 276]. Επιπλέον, η νεφρική αγγειοσύσπαση αποτελεί ένα γενικευμένο φαινόμενο στην ιδιοπαθή υπέρταση αλλά φαίνεται να υπάρχει εξατομικευση στο βαθμό ανάπτυξης νεφρικής βλάβης. Η διέγερση του ΣΝΣ στο νεφρό προκαλεί αύξηση του ρυθμού παραγωγής ρενίνης, αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και αγγειοσύσπαση, με την τελευταία να οδηγεί σε ελάττωση της αιμάτωσης και της σπειραματικής διήθησης. Ωστόσο, η καθεμία από αυτές τις επιδράσεις εκδηλώνονται σε διαφορετικό επίπεδο διέγερσης του ΣΝΣ. Αναλυτικότερα, σε ελάχιστη αύξηση της δραστηριότητας ΣΝΣ, αυξάνει ο ρυθμός παραγωγής ρενίνης χωρίς όμως να επηρεάζονται η επαναρρόφηση, η αποβολή νατρίου και η αιμάτωση του νεφρού (β1 υποδοχείς). Σε λίγο μεγαλύτερη αύξηση της δραστηριότητας, προστίθεται η αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου χωρίς να μεταβάλλεται καθόλου η αιμάτωση ή και ο GFR (α1B υποδοχείς). Τέλος, σε μεγάλη αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ, η αύξηση του ρυθμού παραγωγής ρενίνης και η αύξηση της

επαναρρόφησης νατρίου συνοδεύονται από ελάττωση της αιμάτωσης και της σπειραματικής διήθησης (α1Α υποδοχείς). Ο αυξημένος τόνος ΣΝΣ θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ο κύριος παράγοντας αγγειοσύσπασης προσαγωγού αρτηριολίου και κατ' επέκταση της νεφρικής βλάβης. Ωστόσο δρα ταυτοχρόνως προστατεύοντας από τη μετάδοση αυξημένων συστηματικών πιέσεων στο σπειραματικό θύσανο. Θα περίμενε λοιπόν κανείς ότι αυτή αυτή η προφυλακτική δράση δε θα προκαλεί σημαντικού βαθμού νεφρική βλάβη, εκτός εάν συνυπάρχουν και άλλοι σημαντικοί και επιβλαβείς παράγοντες.

Αντιθέτως, όταν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβάλει πρωτοπαθώς στη νεφρική αγγειοσύσπαση, τότε είναι πιο πιθανό να συμβεί σοβαρή νεφρική βλάβη. Οι απελευθερούμενοι από το ενδοθήλιο παράγοντες, όχι μόνο προάγουν την τροποποίηση του τόνου των σπειραματικών αγγείων και την αγγειοσύσπαση, αλλά συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη φλεγμονής, στον πολλαπλασιασμό του μέσου χιτώνα των αγγείων και στην αναδιαμόρφωση των αγγείων. Φαίνεται ότι οι παθοφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις του ενδοθηλίου, του ΣΡΑΑ και του ΣΝΣ διαπλέκονται στην δημιουργία των ανωτέρω βλαβών.

Από την άλλη πλευρά, ο νεφρός διαδραματίζει και ρόλο θύτη, προάγοντας μέσω παρόμοιων μηχανισμών την ανάπτυξη της ΑΥ. Οι δύο κύριοι μηχανισμοί που οδηγούν σε ΑΥ, περιλαμβάνουν τη διαταραχή στην απέκκριση όγκου υγρών και τη διαταραχή στην ισορροπία αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Οι Selkfurt και Guyton ανέδειξαν ότι η κατάργηση του μηχανισμού «πίεσης-νατριούρησης» αποτελεί το κύριο παθογενετικό μηχανισμό στην ανάπτυξη ΑΥ, ενώ οι Brod και London υπογράμμισαν την παθολογική νεφρική αγγειοσύσπαση ως παθογενετικό χαρακτηριστικό της υπέρτασης [223]. Το γεγονός ότι η υπέρταση αποτελεί μια κατάσταση ενδοσπειραματικής υπερδιήθησης, οδήγησε στα μέσα της δεκαετίας του '70 στην αναγνώριση της παθολογικά αυξημένης σωληναριακής επαναρρόφησης νατρίου, συνδέοντας έτσι την ενδονεφρική αγγειοσύσπαση με τη διαταραγμένη απέκκριση νατρίου και αναγνωρίζοντας ταυτόχρονα τη μεγάλη συμβολή του ΣΡΑ. Ο Sealley (1988) πρότεινε την υπόθεση ετερογένειας νεφρώνων, κατά την οποία ένας ισχαιμικός υποπληθυσμός νεφρώνων είναι υπεύθυνος για τα αυξημένα ενδονεφρικά επίπεδα αγγειοτενσίνης II - ως τη βάση της διαταραχής απέκκρισης νατρίου και της ΑΥ [224]. Αυτή η υπόθεση, συνέδεσε τη νεφρική αγγειοσύσπαση και τη διαταραγμένη νατριούρηση με τα παθολογικά επίπεδα αγγειοτενσίνης σε τοπικό επίπεδο ενώ ταυτόχρονα προσέφερε μία πιθανή εξήγηση για τα συχνά ευρισκόμενα εντός φυσιολογικών ορίων επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης πλάσματος [277]. Ωστόσο, πέραν από τη ρενίνη ως συνδετικό κρίκο των δύο προαναφερθέντων παθολογικών μηχανισμών της ΑΥ, και άλλοι παράγοντες φαίνεται εξίσου να συμμετέχουν. Στην πραγματικότητα ο αγγειακός τόνος των

νεφρικών αγγείων καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών συστημάτων όπως το ΣΝΣ, τα εικοσανοειδή, η βραδυκίνη και η αδενosίνη. Οποιαδήποτε διαταραχή αυτής της ισορροπίας με υπεροχή των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων προκαλεί ΑΥ. Παράδειγμα αποτελεί η ετερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας, στην οποία όχι μόνο η αύξηση της αγγειοτενσίνης II αλλά και το ΣΝΣ παίζουν ρόλο στην κατακράτηση νατρίου και στην αγγειοσύσπαση. Επιπροσθέτως, το ενδοθήλιο έχει ενοχοποιηθεί ως ρυθμιστής του αγγειακού τόνου μέσω παραγωγής ισχυρών αγγειοσυσταλτικών παραγόντων όπως η θρομβοξάνη και η ενδοθηλίνη αλλά και αγγειοδιασταλών όπως η προστακυκλίνη και το NO.

VIII. Εξέλιξη νεφρικής λειτουργίας (μεταβολή GFR) σε υπερτασικούς ασθενείς βάσει επιπέδων ρύθμισης αρτηριακής πίεσης και επιπέδου νεφρικής λειτουργίας

Η εξέλιξη της ΧΝΝ, όπως αυτή ορίζεται από τη μείωση του GFR, συμβαίνει με ποικίλο ρυθμό (από 1 έως και 12/ml/min/1.73m² ανά έτος) ανάλογα με το επίπεδο ρύθμισης της ΑΠ, το βαθμό της πρωτεϊνουρίας, τον προηγούμενο ρυθμό μείωσης του GFR και την υποκείμενη νεφρική νόσο. Ο βαθμός και η διάρκεια της συστολικής/διαστολικής ΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο ΚΑΓ συμβάματος ή νεφρικής νόσου. Οι επαγόμενες από την ΑΥ βλάβες σε αγγεία και όργανα-στόχους μπορούν να προληφθούν ή να καθυστερήσουν όταν η ΑΠ μειωθεί σε επίπεδα <140/90mmHg. Η επίτευξη στόχων ΑΠ <130/85mmHg στα αρχικά στάδια μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (GFR 85-100ml/min) φαίνεται να διακόπτει την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ενώ η παρέμβαση σε πιο προχωρημένα στάδια (GFR <60ml/min) φαίνεται μόνο την καθυστερεί.

Σε αντίθεση με άλλες μελέτες όπου διαβητικοί ασθενείς βρίσκονταν σε πιο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ (GFR<60ml/min), η μελέτη Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) συμπεριέλαβε 500 διαβητικούς ασθενείς με αρχικό GFR>80ml/min [278]. Η έκπτωση του GFR αναχαιτίστηκε πλήρως με την εφαρμογή αντιυπερτασικής θεραπείας σε πολύ πρώιμο στάδιο, ενώ σε άλλες μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς με πιο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ η απώλεια του GFR κυμάνθηκε από 2 ως 7ml/min/έτος [279]. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πιο επιθετική ρύθμιση της ΑΠ (128/75mmHg) σε σχέση με αυτούς που είχαν πιο συντηρητικούς στόχους ΑΠ (137/81mmHg) δεν παρουσίασαν σημαντική καθυστέρηση στο ρυθμό μείωσης του GFR [280]. Δεδομένα από τη μελέτη Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) έδειξαν μικρότερο ΚΑΓ κίνδυνο σε ασθενείς με ΧΝΝ

που επίτευξαν πιο χαμηλό στόχο ΑΠ ιατρείου. Εντούτοις σημειώθηκε αυξημένος κίνδυνος μείωσης του eGFR κατά 30% [281].

Η μικροαλβουμινουρία ως δείκτης διαταραγμένης απαντητικότητας του ενδοθηλίου, αποτελεί το πρωιμότερο σημείο της νεφρικής νόσου επαγόμενη από την ΑΥ. Αν και η μειωρηφία των ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ αναπτύσσει προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια, η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας αυξάνει προοδευτικά για κάθε 10mmHg αύξησης της συστολικής ΑΠ.

Συγκεκριμένοι πληθυσμοί, όπως οι Αφρο-Αμερικάνοι και οι διαβητικοί ασθενείς, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προοδευτικά νεφρική νόσο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, αναδρομικές κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η έκπτωση στη νεφρική λειτουργία σε Αφρο-Αμερικάνους υπερτασικούς ασθενείς συνεχίζεται παρά την αυστηρή ρύθμιση της ΑΠ σε σύγκριση με τους Καυκάσιους. Με βάσει αυτά τα δεδομένα, η μελέτη African-American Study of Kidney Disease (AASK) μελέτησε 1100 Αφρο-Αμερικανούς ασθενείς με επιβεβαιωμένη υπερτασική νεφροπάθεια και απουσία διαβήτη, οι οποίοι κατόρθωσαν στόχο ΑΠ 125/75 mmHg ή 140/90mmHg. Τέσσερα χρόνια αργότερα, ο GFR παρουσίασε έκπτωση με ρυθμό 2.1ml/min/έτος ανεξάρτητα από το στόχο ΑΠ και από το είδος της αντιυπερτασικής αγωγής (αΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), αναστολέας Ca⁺⁺ ή β-αποκλειστής) και στις δύο ομάδες [282]. Από τη μελέτη MDRD, με 1600 ασθενείς με μη-διαβητική νεφροπάθεια, φάνηκε πως η αυστηρότερη ρύθμιση της μέσης ΑΠ (αντιστοιχία σε ΑΠ:125/75mmHg) δεν κατόρθωσε να επιβραδύνει το ρυθμό έκπτωσης του GFR σε σχέση με αυτούς που είχαν το συνήθη στόχο (αντιστοιχία σε ΑΠ:140/90mmHg) στη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης. Βέβαια, σε υποπληθυσμό της μελέτης με λευκωματουρία >3gr/24ωρο που ικανοποίησε τον πιο αυστηρό στόχο της μέσης ΑΠ, η μείωση του GFR ήταν πιο αργή (6.7 vs 10.2ml/min) [283]. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι η ρύθμιση της ΑΠ σε επίπεδα <130/80 mmHg αποτυγχάνει να επιβραδύνει την εξέλιξη της μη-διαβητικής ΧΝΝ. Ωστόσο, πιθανό πλεονέκτημα παρουσιάζεται σε αυτούς με πιο προχωρημένη νεφρική νόσο όπως σταδίο 3 και άνω ή με πρωτεϊνουρία >2gr/24ωρο.

Μελέτες όπως η Ramipril Efficacy in Nephropathy-2 (REIN-2) με 350 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια, έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν ραμιπρίλη είχαν πιο αργό ρυθμό μείωσης του GFR σε σχέση με εικονικό φάρμακο (0.52ml/min vs 0.88ml/min) [284]. Η μελέτη Captopril με 500 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έδειξε ότι η χορήγηση αΜΕΑ οδήγησε σε μείωση της ClCr κατά 11% ετησίως συγκρινόμενη με 17% επί χορήγησης εικονικού φαρμάκου [285]. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και με τη χορήγηση

ιμπεσαρτάνης σε πληθυσμό με διαβητική νεφροπάθεια [286]. Ανάμεσα στους 1700 ασθενείς, οι ασθενείς που έλαβαν ιμπεσαρτάνη ήταν κατά 1/3 λιγότερο πιθανό να διπλασιάσουν την SCr (σε αντίθεση με λήπτες εικονικού φάρμακού) σε διάστημα 2.5 ετών παρακολούθησης. Ανάλογα εντυπωσιακά αποτελέσματα φάνηκαν και από τη μελέτη Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) [287]. Οι μελέτες Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) και Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) επισήμαναν την ικανότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας στην καθυστέρηση της εξέλιξης της μη-διαβητικής νεφρικής νόσου [288, 289].

Δεδομένα από τη μελέτη APrODiTe-2 η οποία συμπεριέλαβε 378 υπερτασικούς ασθενείς με ΧΝΝ, εκ των οποίων το 82.5% λάμβανε αΜΕΑ ή ΑΥΑ, επιβεβαιώνει τα ανωτέρω. Ο καλύτερος έλεγχος της ΑΠ σε διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους, σχετίστηκε με πιο αργή μείωση του eGFR (26.7 vs 11.4%) και πιο σταθερό βαθμό πρωτεϊνουρίας (25.4 vs 13.5%). Επιπλέον μεγαλύτερος βαθμός πρωτεϊνουρίας βρέθηκε στην ομάδα ασθενών που δεν παρουσίαζαν φυσιολογική νυκτερινή πτώση της ΑΠ [290]. Η απουσία της φυσιολογικής μείωσης ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (dipping) και το αυξημένο αιμοδυναμικό φορτίο των ασθενών με ΧΝΝ σχετίζεται με αλλαγές στον εξωκυττάριο όγκο λόγω της μειωμένης ικανότητας απέκκρισης ύδατος και άλατος, τα οποία συνδέονται με αυξημένο οξειδωτικό στρες και αυξημένη δραστηριότητα ΣΝΣ. Η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ αποτελεί επίσης βασικό παράγοντα που οδηγεί σε απώλεια του dipping [291].

ΙΧ. Αντιυπερτασική θεραπεία και επίδραση στο ρυθμό εξέλιξης του GFR και στη μικροαλβουμινουρία

Στις μέρες μας, εκτός από την τήρηση των υγειονομικών-διαιτητικών μέτρων, η φαρμακολογική φαρέτρα περιλαμβάνει διαφορετικές οικογένειες φαρμάκων για τους υπερτασικούς ασθενείς, με ή χωρίς νεφρική νόσο. Ανάμεσα τους περιλαμβάνονται οι αΜΕΑ, ΑΥΑ, οι αναστολείς διάλυτων ασβεστίου, τα διουρητικά και οι β-αναστολείς.

Πλήθος μελετών έχει αναδείξει το καρδιο-προστατευτικό και νεφρο-προστατευτικό ρόλο των αΜΕΑ ή των ΑΥΑ, γι' αυτό και άλλωστε προτείνονται ως πρώτη επιλογή σύμφωνα με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Στόχοι αρτηριακής πίεσης και συστάσεις αντιυπερτασικών φαρμάκων 1^{ης} γραμμής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (αναπαραγωγή από [292])

Society	General population	Diabetes	CKD	First line treatment
Apply lifestyle interventions: smoking cessation, reduce salt intake<5-6gr/day, alcohol moderation, weight control, regular exercise (additionally, stress reduction and avoid air pollution**)				
ACC/AHA 2017	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg	Diuretics, CCBs or RASi 1 st line: RASi if CKD stage G>3 or stage G1-2 / A3 Consideration of 2-drug strategy for stage 2
ESC/ESH 2018	<65yrs: <130-120 / 80-70 mmHg ≥65yrs: <140-130/80-70 mmHg	<65yrs: <130-120 / 80-70 mmHg ≥65yrs: <140-130/80-70 mmHg	<140-130/80-70 mmHg	RASi+CCB or RASi+diuretic (or loop diuretic)
ISH 2020**	<65yrs: <130/80 mmHg, ≥65yrs: <140/90 but individualize in the elderly based on frailty	<130/80mmHg	<130/80mmHg	RASi+CCB or CCB+diuretic in Black patients
ESC 2021	<140/90 mmHg, tailored to age and specific comorbidities 18-69 yrs: SBP lowered to 120-130 mmHg ≥70 yrs: SBP target <140 down to 130 mmHg if tolerated DBP<80mmHg	<140 to 130 mmHg if tolerated Intensify goals to <130mmHg if ESC CVD risk calculator high DBP < 80mmHg	<140/90 mmHg Targets tailored to age and specific comorbidities	RASi+CCB or RASi+diuretic (or loop diuretic) + SGLT2i as part of first line antihyperglycemic treatment regimen for DM and eGFR ≥ 30ml/min 1 st line: RASi if DM, HTA and albuminuria
KDIGO 2021			SBP <120 mmHg	1 st line: RASi if CKD G1-4 and albuminuria A2-3 If combination needed: RASi+CCB or RASi+diuretic (or loop diuretic)

Ιδίως σε ασθενείς με υπερτασική ΧΝΝ, οι τελευταίες KDIGO οδηγίες συστήνουν έναρξη αγωγής με αΜΕΑ σε στάδια G1-G4 και σημαντική αλβουμινουρία, ανεξαρτήτως της παρουσίας διαβήτη [293]. Άλλωστε ο ρόλος τους στο ρυθμό έκπτωσης του GFR και στη νεφρική βλάβη επισημαίνεται και από τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης ACE-STOP, όπου η διακοπή των αΜΕΑ συσχετίστηκε με υψηλότερο ΚΑΓ κίνδυνο και με μείζονα συμβάματα συμπεριλαμβανομένου την έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης [294]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι σύμφωνα με την πρόσφατη μετα-ανάλυση των Chen και συνεργατών, τόσο οι αΜΕΑ όσο και οι ΑΥΑ παρουσιάζουν την ίδια αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας, με τους ΑΥΑ να υπερέχουν στη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης αγγειοιδήματος, παγκρεατίτιδος, βήχα και αιμορραγίας γαστρεντερικού [295].

Δεδομένου της δυσκολίας επίτευξης στόχων ΑΠ, ο συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι συχνά μονόδρομος (Πίνακας 9). Αυτό άλλωστε αποτυπώνεται και από τις περισσότερες διεθνείς οδηγίες για τη θεραπεία της υπέρτασης [293, 296-299].

Πίνακας 9. Αλγόριθμος έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες ESC/ESH 2018 (αναπαραγωγή από [187])

1 δισκίο	Αρχική θεραπεία Διπλός συνδυασμός	αΜΕΑ ή ΑΥΑΙΙ + ΑΔΑ ή διουρητικό	Εξετάστε τη χορήγηση μονοθεραπείας σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1 ή σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (≥80 ετών) ή σε ευπαθείς ασθενείς
1 δισκίο	Βήμα 2 Τριπλός συνδυασμός	αΜΕΑ ή ΑΥΑΙΙ + ΑΔΑ ή διουρητικό	
2 δισκία	Βήμα 3 Τριπλός συνδυασμός + σπειρονολακτόνη ή άλλο φάρμακο	Ανθεκτική υπέρταση Προσθέστε σπειρονολακτόνη (25-50 mg μία φορά την ημέρα) ή άλλο διουρητικό, α- αποκλειστή ή β- αποκλειστή	Εξετάστε την παραπομπή σε ειδικό κέντρο για περαιτέρω διερεύνηση
		β-αποκλειστές Εξετάστε τη χορήγηση β- αποκλειστών σε οποιοδήποτε βήμα της θεραπείας, όταν υπάρχει ειδική ένδειξη για τη χρήση τους, π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή ή νέες γυναίκες που είναι έγκυες ή σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες	
αΜΕΑ = αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ΑΥΑΙΙ = αποκλειστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, ΑΔΑ = αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, ΗΜΟΔ = επαγόμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνου-στόχου, o.d. = once daily (μία φορά την ημέρα), ΠΑΝ = περιφερική αρτηριακή νόσος.			

Η μελέτη Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) ήταν μία από τις πρώτες μελέτες πάνω στο συνδυασμό φαρμάκων. Ο συνδυασμός αΜΕΑ + αμιλοδιπίνης σε αντίθεση με το συνδυασμό αΜΕΑ + υδροχλωροθειαζίδης σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΑΥ (συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με ΧΝΝ), οδήγησε σε μικρότερο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας [300].

Τα διουρητικά αποτελούν επίσης εναλλακτική επιλογή συνδυασμού με τους αΜΕΑ, ιδίως σε ασθενείς με υπερογκαιμία ή/και νατριοευαίσθητη υπέρταση. Τέλος, η χορήγηση β-αναστολεών και ανταγωνιστών αλδοστερόνης αποτελούν τελευταίες επιλογές απέναντι σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης. Αν και το ΣΝΣ φαίνεται να είναι υπερενεργοποιημένο

ιδίως στους πληθυσμούς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και συνεισφέρει σημαντικά στον αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΓ συμβάματα και στην επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, οι ενδείξεις των β-αναστολέων περιορίζονται επί το πλείστον σε συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ή στεφανιαία νόσο [301, 302].

X. Αντιυπερτασική αγωγή: δεδομένα για το ρόλο Βαλσαρτάνης και Αμιλοδιπίνης

Το 2013, στη μελέτη των Yasuda και συνεργατών με 303 υπερτασικούς ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο επί εδάφους διαβητικής και μη-διαβητικής νεφροπάθειας (μέση τιμή GFR τα 17ml/min1.73m²), διαπιστώθηκε καθυστέρηση στην εξέλιξη της ΧΝΝ και στην ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στην ομάδα που έλαβε βαλσαρτάνη (μονοθεραπεία ή/και σε συνδυασμό) σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβε αντιυπερτασική θεραπεία η οποία δεν περιλάμβανε κανέναν ΑΥΑ [303].

Νωρίτερα, οι Delles C. και συνεργάτες, εξέτασαν την επίδραση της βαλσαρτάνης και της αμιλοδιπίνης στη μεταβολή του GFR μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας σε 58 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (στόχος της ΑΠ ορίστηκαν επίπεδα <130/80mmHg). Οι ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη διατήρησαν το αρχικό eGFR, προτείνοντας τη συμβολή της στη διατήρηση των ενδοσπειραματικών πιέσεων και συνεπώς κάποια νεφροπροστατευτική δράση. Αντίθετα οι ασθενείς υπό αμιλοδιπίνη, παρουσίασαν αρχικώς μία αύξηση του eGFR αλλά μεγαλύτερου βαθμού ενδοθηλιακό στρες, επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας και σπειραματοσκλήρυνσης μακροπρόθεσμα [304].

Σε άλλη μελέτη των Hermida και συνεργατών, η χορήγηση συνδυασμού βαλσαρτάνης και αμιλοδιπίνης προ της βραδινής κατάκλισης φάνηκε να είναι αποτελεσματικότερη στη ρύθμιση της ΑΥ σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ [305]. Αργότερα, το 2012, οι Wang και συνεργάτες, επέκτειναν τα προηγούμενα ευρήματα σε υπερτασικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Μελετήθηκε η χρονο-εξαρτώμενη αποτελεσματικότητα χορήγησης βαλσαρτάνης (πρωινή ή βραδινή δόση) σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς πτώση της ΑΠ κατά την κατάκλιση και ΧΝΝ (dippers – non-dippers αντίστοιχα). Οι non-dippers που έλαβαν βαλσαρτάνη τις βραδινές ώρες παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας 24ώρου, επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ και μεγαλύτερη προστασία έναντι της μυοκαρδιακής υπερτροφίας, όταν συγκρίθηκαν με τους non-dippers που έλαβαν βαλσαρτάνη πρωινές ώρες. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και στην ομάδα των dippers ασθενών [306].

Οι νεφροπροστατευτικές δράσεις της βαλσαρτάνης σχετικά με τη μείωση της αλβουμινουρίας - πρωτεϊνουρίας επιβεβαιώθηκαν από σειρές και άλλων μελετών αλλά

αφορούσαν κυρίως πληθυσμούς με ΣΔ τύπου II. Στη μελέτη MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) εξετάστηκαν οι επιδράσεις της βαλσαρτάνης (80mg/ημέρα) και αμιλοδιπίνης (5mg/ημέρα) σε 332 διαβητικούς ασθενείς. Ο στόχος της ΑΠ ήταν 135/85mmHg. Τα αποτελέσματα έδειξαν υπεροχή της βαλσαρτάνης στη μείωση της μικροαλβουμιουρίας παρά την παρόμοια επίτευξη μείωσης της ΑΠ [307]. Οι Karalliede και συνεργάτες, μελέτησαν την επίδραση της βαλσαρτάνης και αμιλοδιπίνης στις αρτηριακές αντιστάσεις και στην αλβουμιουρία σε 131 ασθενείς με ΣΔ τύπου II (160mg βαλσαρτάνη ή 5mg αμιλοδιπίνη ημερησίως). Στο τέλος της 4^{ης} βδομάδας, 25mg υδροχλωροθειαζίδης προστέθηκαν στην ομάδα της βαλσαρτάνης ενώ στην ομάδα της αμιλοδιπίνης, η δόση της αμιλοδιπίνης αυξήθηκε στα 10mg. Μετά από παρακολούθηση 24 εβδομάδων, βρέθηκε σημαντική μείωση στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος αορτής και μείωση της αλβουμιουρίας στην ομάδα της βαλσαρτάνης [308]. Στην Appropriate Blood Pressure in Diabetes Part 2 with Valsartan (ABCD-2V) μελέτη, 128 διαβητικοί ασθενείς με ΑΠ<140/80mmHg και χωρίς μακροαλβουμιουρία, τυχαιοποιήθηκαν σε βαλσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο. Ο στόχος στην ομάδα της βαλσαρτάνης ήταν η επιθετική ρύθμιση της ΑΠ με στόχο ΔΑΠ τα 75mmHg, ενώ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ο στόχος της ΔΑΠ ήταν τα 80-90mmHg. Σε διάστημα 2 ετών, σημειώθηκε μείωση της αλβουμιουρίας στους ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη και που μείωσαν την ΑΠ <120/80mmHg [309]. Αργότερα η μελέτη Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) εξέτασε αν οι υψηλότερες δόσεις βαλσαρτάνης προάγουν περαιτέρω μείωση της μικροαλβουμιουρίας σε διαβητικούς ασθενείς. Η αύξηση της δόσης από 160mg σε 320 mg και σε 640 mg ημερησίως μείωσε σημαντικά τα επίπεδα αλβουμιουρίας, χωρίς όμως περαιτέρω επίδραση στη μείωση της ΑΠ [310].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο ρόλος του RFR στην εξέλιξη του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε υπερτασικούς ασθενείς και νορμοτασικούς μάρτυρες με διατηρημένη νεφρική λειτουργία καθώς και να συσχετιστεί το RFR με το αιμοδυναμικό φορτίο, την ινότροπη απάντηση και τις βλάβες σε όργανα-στόχους σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και διατηρημένη νεφρική λειτουργία ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$)

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

I. Πληθυσμός μελέτης - Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Πρόκειται για μία προοπτική και παρεμβατική μελέτη διάρκειας 24 μηνών.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από:

- Νέοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ (στάδιο I-II) άνευ αγωγής και με εκτιμώμενο $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (n=60) και
- Νορμοτασικούς μάρτυρες με αντιστοιχία σε φύλο, ηλικία, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και εκτιμώμενο $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (n=20)

1. Κριτήρια ένταξης:

- Ηλικία 18-70 ετών
- $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Νορμοτασικοί μάρτυρες ή Υπερτασικοί ασθενείς άνευ λήψης αντιυπερτασικής αγωγής με χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια υπέρτασης την ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ και την 24ωρη ΑΠ $\geq 130/80 \text{ mmHg}$

2. Κριτήρια αποκλεισμού:

- Σακχαρώδης Διαβήτης
- $\Delta\text{ΜΣ} > 35 \text{ kg/m}^2$
- Κύηση
- Γνωστή καρδιαγγειακή νόσος
- Υπερτροφία προστάτη

- Ιστορικό δυσασπορρόφησης / φλεγμονώδους νόσου εντέρου / παγκρεατικής ανεπάρκειας / σύνδρομο βραχέος εντέρου
- Λιθίαση, ευμεγέθεις νεφρικές κύστες ή ατροφία σε U/S νεφρών
- Στένωση νεφρικών αρτηριών
- Πρωτεϊνουρία >0.4gr/24h
- Άρνηση συμμετοχής

II. Σχεδιασμός μελέτης

Κατά την πρώτη επίσκεψη των υποψηφίων στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής λαμβάνεται πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Ακολουθεί φυσική εξέταση και καταγραφή σωματομετρικών παραμέτρων: ύψος, σωματικό βάρος, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης και γλουτών. Κατά τη διάρκεια της επίσκεψης στο ιατρείο, οι υποψήφιοι υποβάλλονται σε 3 μετρήσεις ΑΠ ιατρείου βάσει κατευθυντήριων οδηγιών (ESC/ESH 2018).

Στα πλαίσια αποκλεισμού δευτεροπαθούς υπέρτασης, προγραμματίζεται μία σειρά εργαστηριακών και παρακλινικών εξετάσεων που περιλαμβάνουν: γενική αίματος, ουρία, SCr, eGFR, κάλιο, νάτριο, πλήρες λιπιδαιμικό προφίλ, ηπατικά ένζυμα, γενική ούρων, ACR σε τυχαίο δείγμα ούρων και 24-ωρη συλλογή ούρων για λεύκωμα. Επιπροσθέτως, υποβάλλονται σε υπέρηχο νεφρών, triplex νεφρικών αρτηριών και ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας.

Όλοι οι υποψήφιοι της μελέτης υποβάλλονται σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ για την εκτίμηση του αιμοδυναμικού φορτίου. Κατόπιν διενεργείται ηχοκαρδιογραφική μελέτη από έμπειρο εξεταστή για προσδιορισμό του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) καθώς και μέτρηση αρτηριακής σκληρίας εκφραζόμενη ως ταχύτητα σφυγμικού κύματος (carotid-femoral pulse wave velocity - PWV) από έμπειρο ιατρό για την εκτίμηση της ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχων.

Κατά τη δεύτερη επίσκεψη (εντός 3 εβδομάδων), μετράται η ΑΠ ιατρείου και εκτιμούνται τα αποτελέσματα των εξετάσεων. Κατόπιν, γίνεται εφαρμογή των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού και επιλέγονται οι υποψήφιοι προς ένταξη. Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση προγραμματίζεται δοκιμασία κόπωσης για τον έλεγχο ινότροπης απάντησης ενώ σε όλους τους συμμετέχοντες προγραμματίζεται δοκιμασία μέτρησης του RFR σύμφωνα με το πρωτόκολλο των Sharma A. και συνεργατών [115]. Η εν λόγω εξέταση πραγματοποιείται στη Νεφρολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου από τις 8:00 ως

τις 14:30. Μετά το πέρας της εξέτασης, στους υπερτασικούς ασθενείς γίνεται έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με βαλσαρτάνη 80-160mg ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και τους συνυπάρχοντες παράγοντες ΚΑΓ κινδύνου.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών επανεκτιμάται ανά τρίμηνο στη Μονάδα Υπέρτασης βάσει μετρήσεων ΑΠ ιατρείου και μετρήσεων κατ' οίκον και αναλόγως τροποποιείται η φαρμακευτική αγωγή με τιτλοποίηση δόσης ή και προσθήκης αμιλοδιπίνης 5mg ή/και υδροχλωροθειαζίδης 12.5mg.

Στους μήνες 12 και 24, παράλληλα με τον έλεγχο ΑΠ ιατρείου διενεργείται εργαστηριακός έλεγχος για προσδιορισμό της SCr και eGFR.

Οι νορμοτασικοί μάρτυρες ελέγχονται στους μήνες 6, 12 και 24 με καταγραφή μετρήσεων ΑΠ ιατρείου ενώ στους μήνες 12 και 24, πραγματοποιείται επιπλέον εργαστηριακός έλεγχος για προσδιορισμό SCr και eGFR. Στην περίπτωση που οι μάρτυρες, πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης αρτηριακής υπέρτασης, μεταπίπτουν στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών και λαμβάνουν την προβλεπόμενη θεραπεία.

III. Μετρήσεις

Αρτηριακή Πίεση Ιατρείου

Σε κάθε επίσκεψη πραγματοποιηθήκαν τρεις μετρήσεις στο ίδιο μη επικρατούν άνω άκρο, με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, μετά από πέντε λεπτά ανάπαυσης, σε καθιστή θέση, με την πλάτη να στηρίζεται στην πλάτη της καρέκλας, τα πόδια να ακουμπούν στο πάτωμα και το βραχίονα τοποθετημένο χαλαρά πάνω σε τραπέζι, με το μέσον του στο ύψος της καρδιάς. Χρησιμοποιήθηκε πιστοποιημένη αυτόματη συσκευή μοντέλο Omron HEM-907 από καταλλήλως εκπαιδευμένους ιατρούς. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας για τον κάθε συμμετέχοντα. Η μέση τιμή των μετρήσεων όλων των επισκέψεων που πραγματοποιηθήκαν προσδιόρισε το επίπεδο της ΑΠ ιατρείου για τον κάθε συμμετέχοντα.

24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ με εγκεκριμένη αυτοματοποιημένη συσκευή Spacelabs units 90207 (Redmond, WA, USA) κατά τη διάρκεια εργάσιμης μέρας (Δευτέρα-Παρασκευή).

Η συσκευή είχε προγραμματισθεί να καταγράφει την ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) ανά 15 λεπτά για το διάστημα 7.00-23.00 και ανά 30 λεπτά από τις 23.00-7.00. Οι ασθενείς

παροτρύνθηκαν να εκτελέσουν τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και χορηγήθηκε ειδικό ημερολόγιο για την ακριβή καταγραφή της ώρας της βραδινής κατάκλισης και της πρωινής έγερσης. Βάσει των αντίστοιχων χρονικών διαστημάτων έγινε ανάλυση δεδομένων για την ημερήσια και νυκτερινή περίοδο. Η νυκτερινή πτώση (dipping) της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ υπολογίστηκε ως εξής: $\text{dipping} = \frac{\text{ημερήσια ΑΠ} - \text{νυκτερινή ΑΠ}}{\text{ημερήσια ΑΠ}} \times 100$. Ως dippers ορίστηκαν οι ασθενείς με νυκτερινό $\text{dipping} \geq 10\%$ της συστολικής και διαστολικής ΑΠ. Ποσοστό μετρήσεων $<70\%$ έθεσαν ανεπαρκή την καταγραφή οπότε και οριζόταν επανάληψη της εξέτασης.

Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα 2-διαστάσεων

Η υπερηχογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε από χειριστή τυφλό προς τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση της συσκευής General Electric Medical Systems Vivid 3, εξοπλισμένη με μοροτροπέα 2,25-e5-MHz (Milwaukee, WI, USA) [311].

Οι ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν οι εξείς: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDD), τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVESD), πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS) και οπισθίου τοιχώματος (PW), διάμετρος αριστερού κόλπου (LAD) καθώς και το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (EF). Η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με τον τύπο Devereux: $0.8\{1.04[(LVEDD + PW + IVS)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6g$ [312]. Ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) υπολογίστηκε μετά από διόρθωση της μάζας αριστερής κοιλίας προς της επιφάνεια σώματος.

Μέτρηση αρτηριακής σκληρίας με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιήθηκε με προσδιορισμό της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (carotid-femoral pulse wave velocity-cfPWV) από έμπειρους εξεταστές, σε δωμάτιο σταθερής θερμοκρασίας, με σταθερό θόρυβο και ένταση φωτός, χρησιμοποιώντας πιστοποιημένη αυτοματοποιημένη συσκευή (Complior Analyse, Alarm Medical, France) [313]. Έγιναν διπλές μετρήσεις εφόσον οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε ύπτια θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά, με ελαφρά κάμψη κεφαλής και έξω στροφή του δεξιού κάτω άκρου. Πριν από κάθε μέτρηση του cfPWV, πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ΑΠ σε δεξιό βραχίονα για τη βαθμονόμηση της συσκευής. Η μέτρηση του cfPWV έγινε

χρησιμοποιώντας ταυτόχρονη καταγραφή δύο κυμάτων με πίεση στη δεξιά κοινή καρωτίδα και στη δεξιά μηριαία αρτηρία ενώ το 80% της ευθείας απόστασης μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκε ως η διανυόμενη απόσταση του σφυγμικού κύματος. Ο μέσος όρος 2 μετρήσεων cfPWV χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση για τον κάθε συμμετέχοντα.

Δοκιμασία κόπωσης

Οι υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο Bruce πολλαπλών σταδίων σε σύστημα διαδρόμου Quinton 5000 (Quinton Instruments, Seattle, WA, USA) [314]. Η υψηλότερη τιμή συστολικής ΑΠ που επιτεύχθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης ορίστηκε ως η μέγιστη ΣΑΠ άσκησης και αντίστοιχα μια υπερτασική απάντηση στην άσκηση ορίστηκε ως ΣΑΠ \geq 210mmHg σύμφωνα με τα κριτήρια του Framingham [315]. Επίσης συλλέχθηκαν δεδομένα όπως η μέγιστη διαστολική ΑΠ, η μέγιστη ΚΣ και η συνολική επιτευχθείσα διάρκεια της δοκιμασίας σε λεπτά.

Διαγνωστικά όρια υπέρτασης

Ως διαγνωστικά όρια για τον ορισμό της ΑΥ με κάθε τεχνική χρησιμοποιήθηκαν αυτά που προβλέπονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης. Αναλυτικότερα:

- Η υπέρταση στο ιατρείο ορίστηκε η ΑΠ ιατρείου \geq 140/90mmHg
- Η υπέρταση στην 24ωρη καταγραφή ορίστηκε ως \geq 130/80mmHg για τη μέση συστολική και μέση διαστολική ΑΠ ή/και \geq 135/85mmHg για την συστολική και διαστολική ΑΠ κατά τη διάρκεια της μέρας ή/και \geq 120/80mmHg κατά τη διάρκεια της νύκτας
- Ως non-dippers ορίστηκαν οι ασθενείς με νυκτερινό dipping <10% της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ ή ακόμα και αύξηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Δοκιμασία μέτρησης Λειτουργικών Νεφρικών Εφεδρειών

Η δοκιμασία μέτρησης του RFR πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας το προτεινόμενο πρωτόκολλο των Sharma και συνεργατών [115]. Μία εβδομάδα προ της προγραμματισμένης εξέτασης οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες για αποφυγή δίαιτας υψηλής σε πρωτεΐνη (>0.8gr/kg) ενώ την προηγούμενη μέρα της εξέτασης ζητήθηκε δωρη νηστεία καθώς και αποχή από κάπνισμα, αλκοόλ και ποτά με καφεΐνη για τουλάχιστον 12 ώρες. Μετά την άφιξη

τους, οι συμμετέχοντες τοποθετήθηκαν σε ύπτια θέση και εκτιμήθηκε η αρχική κατάσταση ενυδάτωσης χρησιμοποιώντας συσκευή διανυσματικής ανάλυσης βιοεμπέδησης. Σε ανεύρεση επίπεδων <73.3% που αντιπροσωπεύουν αφυδάτωση [316], η εξέταση επαναπρογραμματίστηκε εντός 2-3 ημερών κατόπιν αύξησης των προσλαμβανόμενων υγρών και αποφυγής έντονης σωματικής δραστηριότητας. Ακολούθησε ενυδάτωση με 20ml/kg πόσιμο νερού το οποίο καταναλώθηκε από τον κάθε συμμετέχοντα εντός 15 λεπτών. Η διατήρηση του ενυδατικού status καθόλα τη διάρκεια της εξέτασης πραγματοποιήθηκε με χορήγηση νερού σε όγκους ίσους με τους όγκους των ούρων που συλλέγονταν ανά ώρα. Η πλήρης κένωση της ουροδόχου κύστης μετά την κάθε ούρηση επιβεβαιωνόταν με υπερηχογραφικό έλεγχο.

Εξήντα λεπτά μετά την αρχική ενυδάτωση, ζητήθηκε από τους ασθενείς να ουρήσουν και καταγράφηκε ο όγκος των ούρων (χρόνος t=0). Νερό αντίστοιχου όγκου χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες όπως προαναφέρθηκε. Κατόπιν, η κρεατινίνη ορού προσδιορίστηκε σε χρόνους t=30 min και t=90 min ενώ ο όγκος των ούρων και η κρεατινίνη ούρων προσδιορίστηκαν στους χρόνους t=60 min και t=120min. Ο GFR ηρεμίας (basal GFR) προσδιορίστηκε από τον προκύπτουν μέσο όρο των δύο μετρήσεων της ενδογενούς CrCr πριν το πρωτεϊνικό φορτίο, η οποία διορθώθηκε βάσει επιφάνειας μάζας σώματος με το τύπο Dubois, σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{CrCr} = \text{UCr}/\text{SCr} \cdot \text{UV}/t \times 1.73/\text{BSA}$$

όπου CrCr η κάθαρση κρεατινίνης που αντιστοιχεί στον GFR, UCr και SCr που αντιστοιχούν σε κρεατινίνη ούρων και ορού σε mg/dL αντίστοιχα, UV που αντιστοιχεί στον όγκο των ούρων σε mL, t που αντιστοιχεί στο χρόνο σε λεπτά και BSA που αντιστοιχεί στο δείκτη μάζα επιφάνειας σώματος σε m² [317].

Ακολούθησε χορήγηση από του στόματος 1.2gr/kg πρωτεΐνης (t=120min) ως μαγειρεμένο κρέας το οποίο έπρεπε να καταναλωθεί εντός 30min. Μετά από μία ώρα, ζητήθηκε νέα ούρηση και καταγράφηκε ο όγκος των ούρων. Η κρεατινίνη ορού προσδιορίστηκε εκ νέου στους χρόνους t=210 min και t=270 min ενώ στους χρόνους t=240min και t=300min μετρήθηκε ξανά ο όγκος των ούρων και η συγκέντρωση κρεατινίνης ούρων. Λαμβάνοντας υπόψιν προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι η μέγιστη αύξηση του GFR σπάνια εμφανίζεται πέραν των 2.5-3 ωρών από το γεύμα πρωτεΐνης, η δοκιμασία μέτρησης του RFR τερματίστηκε μετά από αυτό το διάστημα [70, 85, 318].

Ο stress GFR προσδιορίστηκε από τον προκύπτουν μέσο όρο των δύο μετρήσεων της ενδογενούς CrCr μετά το πρωτεϊνικό φορτίο η οποία διορθώθηκε βάσει επιφάνειας μάζας σώματος με το τύπο Dubois.

Ο υπολογισμός του RFR για κάθε συμμετέχοντα έγινε βάσει της εξίσωσης: $RFR = \text{stress GFR} - \text{basal GFR}$. Φυσιολογικό (normal) RFR ορίστηκε ως $\geq 30 \text{ ml/min}$ βασιζόμενοι στην υπάρχουσα βιβλιογραφία [70, 115, 150].

IV. Έναρξη και τιτλοποίηση αντιυπερτασικής θεραπείας και στάδια επανελέγχου

Μετά το πέρας της εξέτασης για τον προσδιορισμό του RFR, οι υπερτασικοί ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με βαλσαρτάνη 80 ή 160 mg ημερησίως. Επί μη ικανοποιητικής ρύθμισης της ΑΠ ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) προστέθηκε αρχικώς αμιλοδιπίνη 5mg ημερησίως και εν συνεχεία υδροχλωροθειαζίδη 12.5mg ημερησίως. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών εκτιμήθηκε βάσει μετρήσεων ΑΠ ιατρείου στους 3, 6, 9, 12, 18 και 24 μήνες. Στους μήνες 12 και 24, λήφθηκαν επιπλέον δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό SCr και του eGFR.

Οι νορμοτασικοί μάρτυρες επανελεγχθήκαν στους 6, 12 και 24 μήνες με καταγραφή μετρήσεων ΑΠ ιατρείου και σωματομετρικών χαρακτηριστικών ενώ στους μήνες 12 και 24, λήφθηκαν επιπλέον δείγματα αίματος για προσδιορισμό SCr και του eGFR.

V. Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση στατιστικού προγράμματος STATA 16.0 (StataCorp, College Station TX, USA). Η power analysis έδειξε ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων ($n_1=20$ νορμοτασικοί και $n_2= 60$ υπερτασικοί) ήταν ικανός για την ανάδειξη 2-sided μέσων διαφορών >0.5 μεταξύ των ομάδων της μελέτης και του RFR ώστε να επιτευχθεί στατιστική δύναμη 80% σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Οι συγκρίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με χρήση του ελέγχου chi-square (χ^2). Οι συγκρίσεις μεταξύ των μέσων όρων σε συνεχείς κανονικά κατανομημένες μεταβλητές πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του unpaired student's test ενώ για συγκρίσεις μη παραμετρικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε το Mann Whitney U test. Η αναγνώριση των κανονικών κατανομών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov. Για την συσχέτιση των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson, ή Spearman's Rho ανάλογα με την περίπτωση.

Ως μεταβολή του eGFR στους 12 μήνες ορίστηκε το 'Delta(12-0)m' και ως μεταβολή του eGFR στους 24μήνες το 'Delta(24-0)m', όπου 0m ο eGFR προσδιοριζόμενος κατά την αρχική επίσκεψη (μήνας 0), 12m ο eGFR προσδιοριζόμενος στους 12 μήνες και 24m ο eGFR προσδιοριζόμενος 24 μήνες. Το paired Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο

σημαντικών διαφορών μεταξύ των μεταβλητών που καταγράφηκαν στο μήνα 0 και αυτών που καταγράφηκαν στους 12 και 24 μήνες για κάθε ομάδα ξεχωριστά (differences within group). Μοντέλα κατά βήματα γραμμικής αναδρομικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των ανεξάρτητων προγνωστικών μεταβλητών της μεταβολής του eGFR. Τα στατιστικά δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση (SD) ή ως ποσοστά. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε για τιμές του $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Από τους 60 υπερτασικούς ασθενείς και τους 20 νορμοτασικούς μάρτυρες που αρχικά συμπεριλήφθηκαν, 51 και 20 ολοκλήρωσαν τη μελέτη αντιστοίχως. Εκ των 9 υπερτασικών που αποκλείστηκαν, οι 5 αρνήθηκαν να επαναλάβουν τη διαγνωστική 24ωρη καταγραφή ΑΠ ενώ οι 4 δεν επανήλθαν σε προκαθορισμένη επίσκεψη. Τα κλινικά δεδομένα των ασθενών και των μαρτύρων που τελικώς δε συμπεριλήφθηκαν, δε διέφεραν σημαντικά από εκείνα των αντίστοιχων ομάδων που ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Οι ασθενείς που τελικώς ολοκλήρωσαν τη μελέτη ήταν μέσης ηλικίας, κατά 52% άνδρες και υπέρβαροι. Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται αναλυτικά τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που ολοκλήρωσε τη μελέτη.

Πίνακας 10. Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού κατά την αρχική εκτίμηση

Παράμετρος	Ολικός πληθυσμός n=71	Υπερτασικοί n=51	Νορμοτασικοί n=20	p
Ηλικία (έτη)	53.5±11.5	53.2±12.1	54.3±10.0	0.73
ΔΜΣ (kg/m ²)	27.4±4.0	27.8±4.2	26.4±3.1	0.21
WHR	0.91±0.07	0.91±0.07	0.89±0.04	0.32
Άνδρες (%)	37 (52.1)	28 (54.9)	9 (45)	0.46
Κάπνισμα (%)	33.8	31.4	40	0.50
Οικογενειακό ιστορικό ΑΥ (%)	73.24	76.5	65	0.33

ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος. WHR, λόγος Μέση/Περιφέρεια. ΑΥ, αρτηριακή υπέρταση

Δείκτες νεφρικής λειτουργίας και λιπιδικό προφίλ κατά την αρχική εκτίμηση

Το RFR και οι κλασικοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, eGFR, ACR), δε διέφεραν μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών συμμετεχόντων κατά την αρχική εκτίμηση. Ομοίως και το λιπιδικό προφίλ δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11. Δείκτες νεφρικής λειτουργίας και λιπιδικό προφίλ του υπό μελέτη πληθυσμού κατά την αρχική εκτίμηση

Παράμετρος	Ολικός πληθυσμός n=71	Υπερτασικοί n=51	Νορμοτασικοί n=20	p
Ουρία (mg/dl)	32.5±7.1	32.9±7.4	31.4±6.4	0.5
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.2	0.9
eGFR (ml/min/1.73m ²)	98.4±13.9	99.4±13.5	97.1±15.1	0.6
RFR (ml/min)	26.0±17.8	25.1±18.7	27.7±15.7	0.6
ACR (mg/g)	9.8±11.8	8.63±12.9	12.6±7.7	0.2
LDL (mg/dl)	122.7±29.5	125.2±28.9	116.3±30.7	0.3
TG (mg/dl)	98.0±41.7	98.6±46	35.3±1.0	0.5

eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης μέσω CKD-EPI. RFR, renal functional reserve. ACR, albumin creatinine ratio. LDL, low density lipoprotein. TG, triglycerides

Βασικά χαρακτηριστικά και δεδομένα από την εκτίμηση του αιμοδυναμικού φορτίου, την ινότροπης απάντησης και της ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων με βάση το επίπεδο του RFR στον υπερτασικό πληθυσμό

Ακολούθησε περαιτέρω διαχωρισμός των συμμετεχόντων σε δύο υποκατηγορίες ανάλογα με το επίπεδο των λειτουργικών νεφρικών εφεδρειών. Αναλυτικότερα, φυσιολογικές εφεδρείες (normal RFR) ορίστηκαν ως $RFR \geq 30 \text{ml/min}$ και χαμηλές εφεδρείες (low RFR) ως $RFR < 30 \text{ml/min}$.

Στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών, 32 ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένες εφεδρείες με $RFR < 30 \text{ml/min}$ και 19 ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογικές εφεδρείες με $RFR \geq 30 \text{ml/min}$.

- Δημογραφικά στοιχεία ανάλογα με το επίπεδο RFR

Τα δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία δε διέφεραν μεταξύ των υπερτασικών με φυσιολογικές και με χαμηλές εφεδρείες (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά του υπερτασικού πληθυσμού υπό μελέτη, ανάλογα με το επίπεδο του RFR

Παράμετρος	Low RFR n=32	Normal RFR n=19	p
Ηλικία (έτη)	54.3±11.3	51.5±13.3	0.43
ΔΜΣ (kg/m²)	27.3±3.4	28.6±5.4	0.29
WHR	0.91±0.07	0.92±0.07	0.72
Άνδρες (%)	64.3	35.7	0.80
Κάπνισμα (%)	56.3	43.7	0.51
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΥ (%)	64.1	35.9	0.72

ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος. WHR, λόγος Μέση/Περιφέρεια

- Νεφρικοί δείκτες ανάλογα με το επίπεδο RFR

Οι κλασικοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας όπως η αλβουμινουρία εκτιμώμενη με το ACR, ο eGFR και τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης κατά την αρχική εκτίμηση δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων των υπερτασικών ασθενών. Η μέση τιμή του RFR για την υποομάδα με τις χαμηλές εφεδρείες ήταν 12.8 ± 8.2 ml/min ενώ για την υποομάδα με τις φυσιολογικές εφεδρείες ήταν 45.7 ± 11.7 ml/min. Τα δεδομένα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Νεφρικοί δείκτες του υπερτασικού πληθυσμού υπό μελέτη ανάλογα με το επίπεδο του RFR

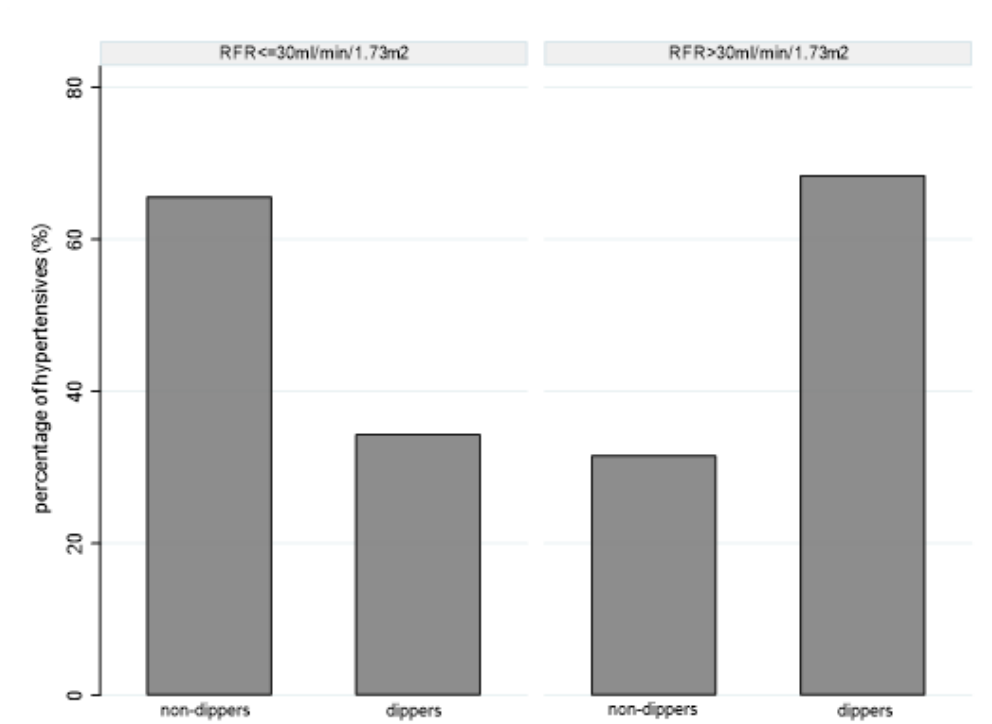
Παράμετρος	Low RFR n=32	Normal RFR n=19	p
Ουρία (mg/dl)	32.1 ± 5.8	34.2 ± 9.5	0.33
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.81 ± 0.1	0.81 ± 0.2	0.85
eGFR (ml/min/1.73m ²)	98.8 ± 12.8	100.4 ± 15.7	0.69
RFR (ml/min)	12.8 ± 8.2	45.7 ± 11.7	0.000
ACR (mg/g)	8.4 ± 11.5	9.0 ± 15.3	0.87

eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης μέσω CKD-EPI. RFR, renal functional reserve. ACR, albumin creatinine ratio.

- Αιμοδυναμικό φορτίο ανάλογα με το επίπεδο RFR

Από την ανάλυση των δεδομένων της 24-ωρης περιπατητικής καταγραφή ΑΠ και των μετρήσεων ΑΠ ιατρείου, βρέθηκε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με φυσιολογικές εφεδρείες ήταν συχνότερα dippers για τη συστολική ΑΠ σε σχέση με τους υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλές εφεδρείες (64.4 vs 34.4 %, $p=0.02$) (σχήμα 1, Πίνακας 14). Οι λοιπές εξαταζόμενες παράμετροι δε διέφεραν μεταξύ των δύο υποομάδων των υπερτασικών.

Σχήμα 1. Αναλογία των non-dippers και dippers υπερτασικών ασθενών για τη συστολική ΑΠ ανάλογα με το επίπεδο του RFR



Πίνακας 14. Δεδομένα 24-ωρης περιπατητικής καταγραφής ΑΠ και μετρήσεων ΑΠ ιατρείου του υπερτασικού πληθυσμού υπό μελέτη ανάλογα με το επίπεδο του RFR

Παράμετρος	Low RFR n=32	Normal RFR n=19	p
24ωρη ΣΑΠ (mmHg)	136.8±10.5	137.4±11.4	0.86
24ωρη ΔΑΠ (mmHg)	82.9±8.0	85.4±6.8	0.27
24ωρη ΚΣ (bpm)	71.1±9.1	71.6±6.8	0.83
ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	139.7±10.1	141.9±9.1	0.43
ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	85.9±8.2	89.6±7.5	0.11
ΚΣ ημέρας (bpm)	73.8±9.0	75.1±7.1	0.62
ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	127.3±15.8	126.3±11.3	0.80
ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	75.8±9.9	76.7±6.4	0.72
ΚΣ νύχτας (bpm)	65.3±8.9	66.7±7.2	0.57
Συστολικό Dipping (%)	34.4	64.4	0.02*
Διαστολικό Dipping (%)	50.0	68.4	0.19
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	139.4±12.1	142.4±14.4	0.43
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	87.3±9.8	90.1±12.2	0.38
ΚΣ ιατρείου (bpm)	76.9±9.9	77.6±11.5	0.82

ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση. ΚΣ, καρδιακή συχνότητα

- Ινότροπη απάντηση ανάλογα με το επίπεδο του RFR

Σύμφωνα με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη δοκιμασία κόπωσης (Πίνακας 15), βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη μέγιστη ΣΑΠ και μέγιστη ΚΣ στους υπερτασικούς ασθενείς με RFR ≥ 30 ml/min συγκριτικά με τους υπερτασικούς με RFR <30ml/min (190.4 ± 22.8 vs 175.5 ± 23.6 mmHg, $p=0.01$ και 168.8 ± 9.3 vs 157.8 ± 16.5 bpm, $p=0.005$ αντίστοιχα).

Πίνακας 15. Δεδομένα από τη δοκιμασία κόπωσης του υπερτασικού πληθυσμού υπό μελέτη ανάλογα με το επίπεδο του RFR

Παράμετρος	Low RFR n=32	Normal RFR n=19	p
Mets (mm)	10.7 \pm 2.3	10.8 \pm 1.9	0.93
Διάρκεια (min)	9.1 \pm 2.1	9.5 \pm 1.6	0.42
Μέγιστη ΣΑΠ (mmHg)	175.5 \pm 23.6	190.4 \pm 22.8	0.01*
Μέγιστη ΔΑΠ (mmHg)	81.9 \pm 4.9	83.6 \pm 10.4	0.42
Μέγιστη ΚΣ (bpm)	157.8 \pm 16.5	168.8 \pm 9.3	0.005*

METS, achieved estimated metabolic equivalents of task. ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση. ΚΣ, καρδιακή συχνότητα.

- Ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων ανάλογα με το επίπεδο RFR

Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις δύο υποομάδες του υπερτασικού πληθυσμού τόσο για το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας όσο και για την ταχύτητα σφυγμικού κύματος. Τα δεδομένα ηχοκαρδιογραφίας και μέτρησης αρτηριακής σκληρίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Δεδομένα ηχοκαρδιογραφίας και μέτρησης αρτηριακής σκληρίας του υπερτασικού πληθυσμού υπό μελέτη ανάλογα με το επίπεδο του RFR

Παράμετρος	Low RFR n=32	Normal RFR n=19	p
LVEDD (mm)	46.4±4.9	45.9±4.1	0.74
LVESD (mm)	28.5±3.6	27.8±4.2	0.55
IVS (mm)	9.95±1.22	9.96±1.70	0.98
PW (mm)	9.5±1.4	10.0±2.5	0.38
LVMI (gr/m²)	37.5±9.1	38.6±10.3	0.69
LAD (mm)	36.9±3.9	35.7±9.5	0.55
cfPWV (m/s)	8.7±1.5	8.4±1.7	0.49

LVEDD, τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας. LVESD, τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας. IVS, μεσοκοιλιακό διάφραγμα. PW, οπίσθιο τοίχωμα. LVMI δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας. LAD, διάμετρος αριστερού κόλπου. cfPWV, ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Συσχετίσεις

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του RFR με το αιμοδυναμικό φορτίο και την ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων των υπερτασικών ασθενών (Πίνακες 17-18). Αντίθετα, κατά την εξέταση πιθανών συσχετίσεων του RFR με την ινότροπη απάντηση κατά τη δοκιμασία κόπωσης, βρέθηκε θετική συσχέτιση του RFR με τη μέγιστη ΣΑΠ κατά τη δοκιμασία κόπωσης ($r=0.31$, sig 0.03) όπως και με τη μέγιστη ΚΣ ($r=0.29$, sig 0.04), με την ηλικία και το φύλο να μην έχουν επίδραση στις συσχετίσεις (Πίνακας 19, σχήμα 2^{α,β}).

Πίνακας 17. Συσχετίσεις του RFR και της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ και ΑΠ ιατρείου στους υπερτασικούς ασθενείς

Παράμετρος	
24ωρη ΣΑΠ (mmHg)	r= -0.06, sig 0.67
24ωρη ΔΑΠ (mmHg)	r= 0.19, sig 0.18
24ωρη ΚΣ (bpm)	r= -0.004, sig 0.9
ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	r= 0.05, sig 0.71
ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	r= 0.27, sig 0.06
ΚΣ ημέρας (bpm)	r= 0.02, sig 0.91
ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	r= -0.06, sig 0.68
ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	r= -0.06, sig 0.67
ΚΣ νύχτας (bpm)	r= 0.06, sig 0.67
ΣΑΠ ιατρείου	r= 0.14, sig 0.32
ΔΑΠ ιατρείου	r= 0.11, sig 0.42
ΚΣ ιατρείου	r= 0.02, sig 0.86

ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση. ΚΣ, καρδιακή συχνότητα

Πίνακας 18. Συσχετίσεις του RFR με τις παραμέτρους ηχοκαρδιογραφίας και τη μέτρηση αρτηριακής σκληρίας στους υπερτασικούς ασθενείς

Παράμετρος	
LVEDD (mm)	r= 0.11, sig 0.43
LVESD (mm)	r= -0.05, sig 0.78
IVS (mm)	r= -0.04, sig 0.78
PW (mm)	r= 0.03, sig 0.84
LVMI (gr/m²)	r= 0.02, sig 0.90
LAD (mm)	r= -0.0001, sig 0.99
cfPWV (cm/sec)	r= -0.06, sig 0.65

LVEDD, τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας. *LVESD*, τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας. *IVS*, μεσοκοιλιακό διάφραγμα. *PW*, οπίσθιο τοίχωμα. *LVMI* δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας. *LAD*, διάμετρος αριστερού κόλπου. *cfPWV*, ταχύτητα σφυγμικού κύματος

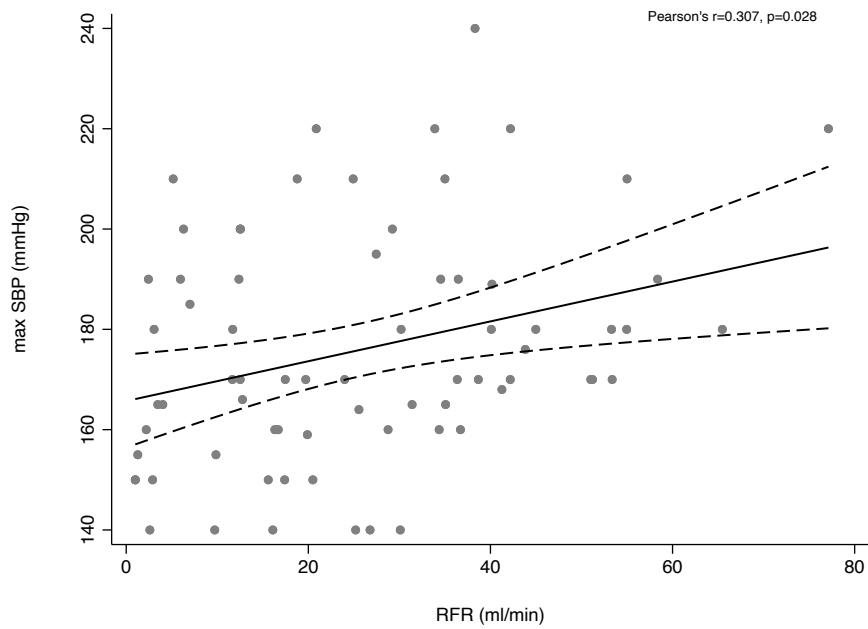
Πίνακας 19. Συσχέτιση του RFR και των παραμέτρων δοκιμασίας κόπωσης στους υπερτασικούς ασθενείς

Παράμετρος	
Mets (mm)	r= 0.17, sig 0.21
Διάρκεια (min)	r= 0.22, sig 0.16
Μέγιστη ΣΑΠ (mmHg)	r= 0.31, sig 0.03*
Μέγιστη ΔΑΠ (mmHg)	r= 0.06, sig 0.68
Μέγιστη ΚΣ (bpm)	r= 0.29, sig 0.04*

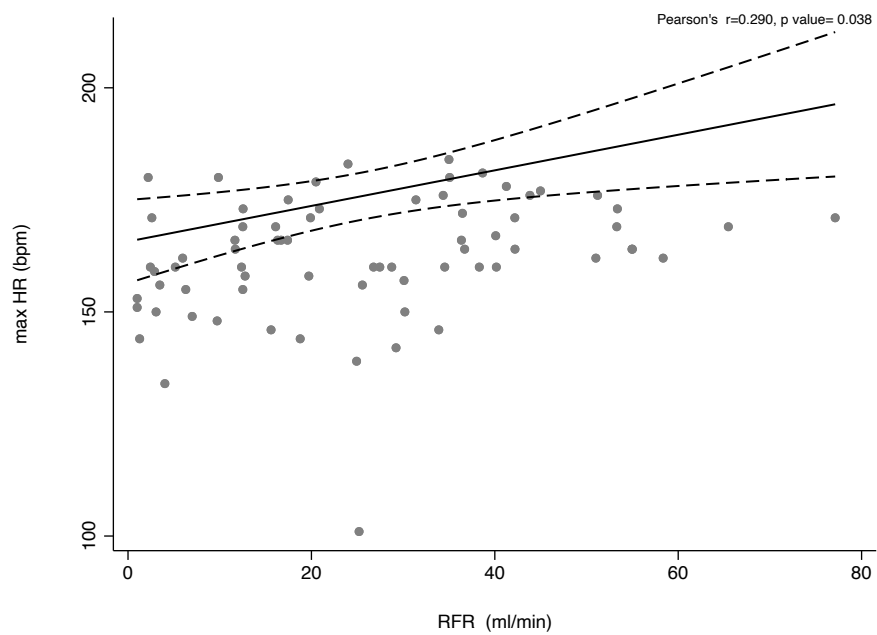
METS, achieved estimated metabolic equivalents of task. ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση. ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση. ΚΣ, καρδιακή συχνότητα.

Σχήμα 2^{α,β} : Συσχέτιση RFR με (α) μέγιστη συστολική ΑΠ και (β) μέγιστη ΚΣ κατά τη δοκιμασία κόπωσης στους υπερτασικούς ασθενείς

(α)



(β)



Μεταβολή του eGFR και επίπεδο RFR

Στους υπερτασικούς ασθενείς το eGFR στους 24 μήνες βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR κατά την αρχική εκτίμηση (98.2 ± 13.6 vs 98.8 ± 13.6 ml/min/1.73m², $p=0.02$). Στους νορμοτασικούς μάρτυρες, το eGFR στους 12 και 24 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με το eGFR κατά την αρχική εκτίμηση (96.4 ± 15.6 vs 97.1 ± 15.1 ml/min/1.73m², $p=0.001$ και 96.0 ± 15.4 vs 97.1 ± 15.1 , $p<0.001$ αντίστοιχα). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ετήσια ($\Delta_{(12-0)m}$) και στη διετή ($\Delta_{(24-0)m}$) μεταβολή του eGFR μεταξύ υπερτασικών ασθενών και νορμοτασικών μαρτύρων (0.04 ± 1.8 vs -0.75 ± 0.9 ml/min/1.73m², $p=0.06$ και -0.70 ± 2.3 vs -1.1 ± 1.1 , $p=0.46$ αντίστοιχα).

Κατά τη ξεχωριστή ανάλυση των δεδομένων βάσει επιπέδου RFR, το eGFR στους 12 μήνες δε διέφερε σημαντικά από το eGFR της αρχικής εκτίμησης στους υπερτασικούς με $RFR<30$ ml/min. Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και για τους υπερτασικούς με $RFR \geq 30$ ml/min. Αντίθετα το eGFR στους 24 μήνες βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης μόνο στην υποομάδα των υπερτασικών με $RFR<30$ ml/min (96.5 ± 12.1 vs 97.9 ± 12.4 ml/min/1.73m², $p<0.001$). Επιπλέον κατά τη σύγκριση της ετήσιας και διετούς μεταβολής του eGFR μεταξύ υπερτασικών με $RFR \geq 30$ ml/min και υπερτασικών με $RFR<30$ ml/min, βρέθηκε ότι το $\Delta_{(24-0)m}$ διέφερε σημαντικά μεταξύ τους (0.5 ± 2.6 vs -1.4 ± 1.7 ml/min/1.73m², $p=0.002$), δηλαδή με τους υπερτασικούς με $RFR \geq 30$ ml/min να παρουσιάζουν μικρότερη μεταβολή.

Το eGFR στους 12 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης (88.7 ± 16.8 vs 89.8 ± 16.1 ml/min/1.73m², $p<0.01$) στους νορμοτασικούς μάρτυρες με $RFR<30$ ml/min. Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και για τους νορμοτασικούς μάρτυρες με $RFR \geq 30$ ml/min (104 ± 10.1 vs 104.4 ± 10.2 ml/min/1.73m², $p=0.02$). Το eGFR στους 24 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης μόνο στους νορμοτασικούς μάρτυρες με $RFR<30$ ml/min (88.2 ± 16.1 vs 89.8 ± 16.1 ml/min/1.73m², $p<0.001$). Επιπλέον, κατά τη σύγκριση της ετήσιας και διετούς μεταβολής του eGFR μεταξύ νορμοτασικών με $RFR \geq 30$ ml/min και νορμοτασικών με $RFR<30$ ml/min, βρέθηκε ότι το $\Delta_{(24-0)m}$ διέφερε σημαντικά μεταξύ τους (-0.6 ± 1.3 vs -1.6 ± 0.7 ml/min/1.73m², $p=0.02$), δηλαδή με τους νορμοτασικούς μάρτυρες με $RFR \geq 30$ ml/min να παρουσιάζουν μικρότερη μεταβολή. Τα δεδομένα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20. Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) σε υπερτασικούς ασθενείς και νορμοτασικούς μάρτυρες κατά τα στάδια εκτίμησης της μελέτης (0, 12 και 24 μήνες) και ανάλογα με το επίπεδο του RFR

eGFR (ml/min/1.73m ²)	Baseline (0m)	12months	24months	Delta(12-0)m	p	Delta(24-0)m	p
NT (n=20)	97.1±15.1	96.4±15.6 [§]	96.0±15.4*	-0.75±0.9	0.06	-1.1±1.1	0.46
HT (n=51)	98.8±13.6	98.9±13.4	98.2±13.6 [†]	0.04±1.8		-0.7±2.3	
NT RFR<30ml/min (n=10)	89.8±16.1	88.7±16.8**	88.2±16.1 [¥]	-1.1±1.2	0.10	-1.6±0.7	0.02
NT RFR≥30ml/min (n=10)	104.4±10.2	104±10.1 [‡]	103.8±10.2	-0.4±0.5		-0.6±1.3	
HT RFR<30ml/min (n=32)	97.9±12.4	97.7±12.3	96.5±12.1 [§]	-0.3±1.7	0.13	-1.4±1.7	0.002
HT RFR≥30ml/min (n=19)	100.4±15.6	100.9±15.2	100.8±15.7	0.5±1.7		0.5±2.6	

NT, νορμοτασικοί. HT, υπερτασικοί. Delta(12-0)m, μεταβολή eGFR στους 12 μήνες. Delta(24-0)m, μεταβολή eGFR στους 24 μήνες. [§]p =0.001 συγκριτικά με το eGFR_{baseline} των NT, * p<0.001 συγκριτικά με το eGFR_{baseline} των NT, [†] p<0.05 συγκριτικά με το eGFR_{baseline} των HT, ** p<0.01 συγκριτικά με το eGFR_{baseline} των NT με RFR<30ml/min, [¥] p<0.001 συγκριτικά με το eGFR_{baseline} των NT με RFR<30ml/min, [‡] p<0.05 συγκριτικά με το eGFR_{baseline} των NT με RFR≥30ml/min, [§] p<0.001 συγκριτικά με το eGFR_{baseline} των NT με RFR<30ml/min

Σε μοντέλο κατά βήματα γραμμικής αναδρομικής ανάλυσης (Πίνακας 21), με τη μεταβολή του eGFR στους 24 μήνες να αποτελεί την εξαρτημένη μεταβλητή (outcome variable) και το RFR, την ηλικία, το ΔΜΣ, το λόγο Μέση/Περιφέρεια, το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ, το κάπνισμα, την 24-ωρη καταγραφή ΣΑΠ, την 24-ωρη καταγραφή ΔΑΠ, την 24-ωρη καταγραφή ΚΣ, τη νυχτερινή ΣΑΠ της 24-ωρης καταγραφής, τη νυχτερινή ΔΑΠ της 24-ωρης καταγραφής, τη νυχτερινή ΚΣ της 24-ωρης καταγραφής, την ημερήσια ΣΑΠ της 24-ωρης καταγραφής, την ημερήσια ΔΑΠ της 24-ωρης καταγραφής, τη ημερήσια ΚΣ της 24-ωρης καταγραφής, τη μέγιστη ΣΑΠ κατά την κόπωση, τη μέγιστη ΔΑΠ κατά την κόπωση, τη μέγιστη ΚΣ κατά την κόπωση, το συστολικό και διαστολικό dipping, το cfPWV, το λόγο ACR, τα τριγλυκερίδια, τη LDL-χοληστερόλη ως ανεξάρτητες μεταβλητές, δείχθηκε ότι το RFR ($b=0.04, p=0.001$), η νυχτερινή ΚΣ της 24ωρης καταγραφής ($b=-0.06, p=0.027$) και ο ΔΜΣ ($b=0.12, p=0.022$) ήταν οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη μεταβολή του eGFR στους 24μήνες.

Πίνακας 21. Μοντέλο κατά βήματα γραμμικής αναδρομικής ανάλυσης με τη μεταβολή του eGFR στους 24μήνες ως ανεξάρτητη μεταβλητή στο συνολικό πληθυσμό

Παράμετρος	Standardized beta coefficient	Standard Error	t	p
RFR	0.04	0.11	3.58	0.001
Νυχτερινή ΚΣ (ABPM)	-0.06	0.03	-2.26	0.027
ΔΜΣ	0.12	0.05	2.35	0.022
_cons	-1.17	2.12	-0.55	0.581

Overall p-value=0.0001, R²=0.26

RFR, renal functional reserve. ΚΣ, καρδιακή συχνότητα. ABPM, 24-ωρη περιπατητική καταγραφή. ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τη σημασία των Λειτουργικών Νεφρικών Εφεδρειών στη μεταβολή του eGFR σε υπερτασικούς ασθενείς και σε νορμοτασικούς μάρτυρες με διατηρημένη νεφρική λειτουργία. Επιπλέον διερεύνησε την ύπαρξη πιθανών διαφορών στο αιμοδυναμικό φορτίο, την ινότροπη απάντηση και την ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων με βάση το επίπεδο των εφεδρειών σε υπερτασικούς ασθενείς με eGFR>60ml/min/1.73m².

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι παρά την απουσία διαφοράς στη μεταβολή του eGFR (ετήσια και διετή) και στη μέση του τιμή του RFR μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών μαρτύρων, οι υπερτασικοί ασθενείς με RFR≥30ml/min είχαν μικρότερη μεταβολή του eGFR στους 24 μήνες σε σχέση με τους υπερτασικούς με RFR<30ml/min. Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και στους νορμοτασικούς με RFR≥30ml/min οι οποίοι παρουσίαζαν μικρότερη μεταβολή του eGFR στους 24μήνες σε σχέση με τους νορμοτασικούς με RFR<30ml/min.

Ερευνητές έχουν κατά καιρούς επισημάνει ένα δυνητικό ρόλο για το RFR ως χρήσιμο βιοδείκτη για την πρόβλεψη της εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε έδαφος ΧΝΝ, σακχαρώδους διαβήτη και μετά από επεισόδιο ONB. Αυτή η υπόθεση στηρίζεται στο γεγονός ότι ο GFR ηρεμίας τείνει να παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων έως ότου χαθεί το 50% των λειτουργικών νεφρώνων. Συνεπώς αποτελεί λιγότερο ευαίσθητο δείκτη για ανίχνευση ασυμπτωματικής απώλειας νεφρικής μάζας [148]. Η μέτρηση του RFR και άρα της συνολικής διηθητικής ικανότητας των νεφρών, φαίνεται να έχει τη δυναμική να προσφέρει πιο πρώιμα πληροφορίες για τυχόν υποκλινική νεφρική βλάβη, όταν η SCr και κατ' επέκταση ο GFR ηρεμίας παραμένουν ακόμα σε φυσιολογικά επίπεδα.

Μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών έχουν δείξει ότι ο GFR μειώνεται με την ηλικία, με μέση έκπτωση που κυμαίνεται από 0.3-2.6 ml/min/1.73m² ανά έτος μετά την 3^η δεκαετία ζωής. Στο γενικό πληθυσμό οι εμπλεκόμενοι παράγοντες που επηρεάζουν την απώλεια του GFR αποτελούν το άρρεν φύλο, η προϊούσα ηλικία λόγω νεφροσκληρυνσης και απώλειας νεφρώνων, ο βαθμός της συνυπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η παρουσία ΚΑΓ νόσου και η ΑΥ [16]. Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η πιθανή επίδραση του RFR στη μεταβολή του eGFR σε υπερτασικούς ασθενείς και σε νορμοτασικούς μάρτυρες σε διάστημα παρακολούθησης 1 και 2 ετών. Σε μοντέλο κατά βήματα γραμμικής αναδρομικής ανάλυσης δείχθηκε ότι το RFR, η νυχτερινή ΚΣ της 24-ωρης καταγραφής και ο ΔΜΣ ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της μεταβολής

του eGFR στους 24 μήνες, υπογραμμίζοντας τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των νεφρών και του ΣΝΣ το οποίο συμμετέχει στη ρύθμιση του τόνου των σπειραματικών τριχοειδών.

Τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά καθώς αναδεικνύουν ένα πιθανά εμπλεκόμενο μεσοπρόθεσμο προγνωστικό ρόλο του RFR στην εξέλιξη του GFR, όπως αυτός εξετάστηκε σε ένα πληθυσμό ατόμων με διατηρημένη νεφρική λειτουργία. Στο σημείο αυτό, αξίζει να γίνει αναφορά στη μελέτη των Van Londen και συνεργατών όπου εξετάστηκε ο πιθανός προγνωστικός ρόλος του RFR (προσδιοριζόμενος με ¹²⁵Iothalamate και μετά από iv φόρτιση με ντοπαμίνη προ της δωρεάς νεφρού) στη νεφρική λειτουργία 3 μήνες και 5 έτη μετά από τη δωρεά νεφρού. Υπήρξε σημαντική συσχέτιση του προ της δωρεάς RFR με το GFR στους 3 μήνες αλλά όχι όμως με το GFR στα 5 έτη από τη δωρεά. Οι ερευνητές συμπέραναν πως το RFR αποτελεί ένα μέσο βραχυπρόθεσμης και όχι μακροπρόθεσμης πρόγνωσης της εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας μετά από δωρεά νεφρού. Εντούτοις, στην εν λόγω μελέτη, μόνο το 40% της αρχικής κοόρτης ακολουθήθηκε ως τα 5 έτη. Επιπλέον, οι δωρητές νεφρού που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη θεωρούνταν γενικά χαμηλού κινδύνου, με μέση ηλικία τα 52 έτη, μέσο ΔΜΣ 26 kg/m² και μέση συστολική ΑΠ 125 mmHg [319, 320].

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για τη μακροπρόθεσμη μεταβολή του eGFR σε σχέση με το RFR κατόπιν εφαρμογής αντιυπερτασικής θεραπείας είναι σχετικά περιορισμένα. Ωστόσο η μεσοπρόθεσμη επίδραση της εφαρμογής αντιυπερτασικής αγωγής στο RFR μελετήθηκε από τους Zitta και συνεργάτες, με την εξάμηνη χορήγηση καρβεδιλόλης και όχι φουσινοπρίλης να τείνει να φυσιολογικοποιεί τη δυναμική απάντηση σε πρωτεϊνικό φορτίο σε 16 υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογικό eGFR που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ένα από τα δύο σκευάσματα. Επιπλέον η σύγκριση των δύο ομάδων δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην επιτευχθείσα μέση ΑΠ. Ωστόσο και σε αυτή τη μελέτη, δεν εξετάστηκε η πιθανή επίδραση του RFR στη μακροπρόθεση μεταβολή του GFR ούτε στον υπερτασικό πληθυσμό ούτε στην αντίστοιχη ομάδα νορμοτασικών μαρτύρων [112].

Από την άλλη, ο ρόλος του RFR στην εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας μετά από επεισόδιο ONB φαίνεται να είναι περισσότερο μελετημένος. Πρόσφατη μελέτη συμπεριέλαβε μικρό αριθμό ασθενών με μετεγχειρητική υποκλινική και κλινική ONB. Διαπιστώθηκε πως η μείωση του RFR στους 3 μήνες μετεγχειρητικά σε σχέση με τα προ-εγχειρητικά επίπεδά του, συσχετίζεται με μειωμένο eGFR στους 3 μήνες καθώς και με εμφάνιση ΧΝΝ [150, 152].

Δεύτερο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι η ανεύρεση της συσχέτισης του RFR με την ινότροπη απάντηση και το αιμοδυναμικό φορτίο σε μη-διαβητικούς ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ (σταδίου I-II) οι οποίοι δε λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή και έχουν διατηρημένη νεφρική λειτουργία. Αναλυτικότερα, οι υπερτασικοί ασθενείς της μελέτης με

RFR<30ml/min, είχαν συχνότερα non-dipping πρότυπο για την συστολική ΑΠ στην 24-ωρη περιπατητική καταγραφή όπως και πιο εξασθενημένη απάντηση της καρδιακής συχνότητας κατά τη δοκιμασία κόπωσης.

Η σύνδεση του αιμοδυναμικού φορτίου και του RFR υπογραμμίζεται και στη μελέτη των Bello και συνεργατών, όπου ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς με εξασθενημένη νεφρική απάντηση σε οξεία φόρτιση με L-arginine παρουσίαζαν απώλεια του νυκτερινού dipping για τη διαστολική ΑΠ και υψηλότερο αθηρωματικό δείκτη [167]. Όπως προκύπτει και από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η συσχέτιση των τριών κλινικών φαινοτύπων - RFR<30ml/min, non-dipping πρότυπο και χαμηλότερη μέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά τη δοκιμασία κόπωσης- πιθανά να χαρακτηρίζει μία υποομάδα υπερτασικών ασθενών με μειωμένη συστηματική και νεφρική αγγειακή απαντητικότητα, ίσως λόγω διαταραγμένων αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών.

Όπως η καρδιακή παροχή αυξάνει φυσιολογικά σε συνθήκες στρες, αντίστοιχα και οι νεφροί έχουν την ικανότητα να αυξάνουν το GFR υπό συνθήκες που απαιτούν περισσότερο έργο (όπως η περίπτωση της οξείας πρωτεϊνικής φόρτισης) μέσω κινητοποίησης μέρους των νεφρικών εφεδρειών τους. Βέβαια, η φυσιολογική αυτή απάντηση προϋποθέτει επάρκεια αγγειοδιασταλτικών απαντήσεων, άθικτους ενδονεφρικούς μηχανισμούς και συνεπώς διατηρημένη νεφρική μάζα. Τυπικά μία μείωση του RFR έχει παρατηρηθεί σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με ΧΝΝ λόγω λειτουργικών και δομικών μεταβολών [101, 111, 321]. Ωστόσο, όπως αναλυθηκε και στο γενικό μέρος, ένα χαμηλό RFR έχει κατά καιρούς ανευρεθεί και σε υπερτασικούς πληθυσμούς, με την πρώιμη αυτή λειτουργική απώλεια να σχετίζεται κυρίως με διαταραχή των αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με μειωμένη απελευθέρωση NO και η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ πιθανά να συνεισφέρουν στον αυξημένο τόνο των πειραματικών τριχοειδών, ο οποίος είναι καθοριστικός για το GFR ηρεμίας και άρα για το RFR.

Η απώλεια της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ (non-dipping) είναι συχνή στην ΑΥ και έχει συσχετιστεί με διάφορες συννοσηρότητες όπως το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, τη ΧΝΝ, το διαβήτη και την καρδιακή ανεπάρκεια [322]. Στις ανωτέρω καταστάσεις, οι κύριοι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν προχωρημένες αγγειακές δομικές βλάβες και μειωμένη νατριούρηση είτε λόγω έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας είτε λόγω υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ [291, 323]. Συνεπώς, το μειωμένο επίπεδο RFR και το non-dipping πρότυπο φαίνεται να μοιράζονται εν μέρει κάποια παθογενετικά χαρακτηριστικά και κυρίως την υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ και τη διαταραγμένη απελευθέρωση NO, προτείνοντας ότι και οι δύο φαινότυποι έχουν σε ένα βαθμό παρόμοια

βάση, τουλάχιστον σε κάποιους υποπληθυσμούς υπερτασικών. Εξάλλου το non-dipping πρότυπο εμπλέκεται στην ανάπτυξη βλαβών οργάνων-στόχων και στη δευτεροπαθή ΑΥ. Σχετίζεται με πολλαπλούς ΚΑΓ παράγοντες κινδύνου, φτωχή πρόγνωση συμπεριλαμβανομένων ΚΑΓ θνητότητας, υποκλινικής νεφρικής βλάβης και ταχύτερης επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας σε έδαφος ΧΝΝ [192, 324-326].

Κατά συνέπεια, το εύρημα της παρούσα μελέτης ότι το non-dipping πρότυπο σχετίζεται πιο συχνά με ένα χαμηλότερο επίπεδο RFR, ενισχύει μερικώς την υπόθεση ότι ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς είναι πιθανά περισσότερο επιρρεπείς σε νεφρική βλάβη ή σε ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε επίσης θετική συσχέτιση του RFR με τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά τη δοκιμασία κόπωσης. Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά τη δοκιμασία κόπωσης διέφερε σημαντικά (υψηλότερη) στους υπερτασικούς ασθενείς με RFR ≥ 30 ml/min συγκριτικά με τους υπερτασικούς με RFR < 30 ml/min. Οι υπερτασικοί με υψηλότερο RFR, φάνηκε να έχουν μια πιο φυσιολογική απάντηση (αύξηση) στην καρδιακή συχνότητα κατά την κόπωση. Άλλωστε η συμπεριφορά του καρδιακού ρυθμού κατά την άσκηση μπορεί επίσης να θεωρηθεί ως ένας έμμεσος δείκτης της αδρενεργικής καρδιαγγειακής εφεδρείας. Παθοφυσιολογικά, όσο αυξάνει το φορτίο άσκησης, η παράλληλη αύξηση σε κεντρικά ερεθίσματα και σε σκελετικές μυϊκές ίνες οδηγεί σε resetting του αντανακλαστικού του τασεουποδοχέα (baroreceptor reflex resetting), καταλήγοντας τελικά στη μέσω του ΣΝΣ αύξηση της καρδιακής συχνότητας και καταστολή της παρασυμπαθητικής απάντησης.

Αυτή η σύνδεση μεταξύ της μέγιστης καρδιακής συχνότητας σε στρες και του RFR πιθανώς να διαμεσολαβείται από τη δραστηριότητα του ΣΝΣ. Ένας υψηλότερος αγγειακός τόνος ηρεμίας ίσως να περιορίζει τόσο την κινητοποίηση του RFR όσο και την ικανότητα αύξησης της καρδιακής συχνότητας στην άσκηση. Υπό το ίδιο πρίσμα, δύναται εν μέρει να εξηγηθεί και η προκύπτουσα θετική συσχέτιση του RFR με τη μέγιστη συστολική ΑΠ κατά την δοκιμασία κόπωσης στον υπερτασικό πληθυσμό.

Δε διαπιστώσαμε κάποια συσχέτιση του RFR και της ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων όπως αυτές εκτιμήθηκαν με το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας και την ταχύτητα σφυγμικού κύματος. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στους ανωτέρω δείκτες ΚΑΓ επιβάρυνσης μεταξύ των υπερτασικών ασθενών με μειωμένο RFR και των υπερτασικών ασθενών με φυσιολογικό RFR. Μία πιθανή εξήγηση ίσως να αποτελεί το γεγονός ότι οι υπερτασικοί που έλαβαν μέρος στη μελέτη είχαν ήπια-μέτρια

υπέρταση και διάρκειας μικρότερη των τριών ετών. Επομένως δε θα μπορούσε να γίνει γενίκευση αυτού του ευρήματος σε όλον τον υπερτασικό πληθυσμό.

Δυστυχώς, με εξαίρεση τη μικροαλβουμινουρία, οι λοιπές κλινικές ή εργαστηριακές μεταβλητές δε μπορούν να διαχωρίσουν με ακρίβεια τους υπερτασικούς ασθενείς με πιο προοδευτική βλάβη οργάνων-στόχων από αυτούς που θα παρουσιάσουν μια περισσότερο καλοήγη πορεία. Ωστόσο, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι μια πρόωμη διαστρωμάτωση κινδύνου στηριζόμενη στη νεφρική απάντηση σε πρωτεϊνικό φορτίο, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη, τουλάχιστον σε κάποιους υπερτασικούς, πριν ακόμα εμφανιστεί η αλβουμινουρία ή/και πριν αυξηθούν άλλοι δείκτες αγγειακής βλάβης. Βέβαια μία τέτοια υπόθεση πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μελέτες που συμπεριλαμβάνουν διαφορετικούς φαινότυπους υπερτασικών ασθενών.

Ενδιαφέρουσα παρατήρηση αποτέλεσε το γεγονός ότι αν και όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν μη-διαβητικοί και είχαν διατηρημένο eGFR, περισσότεροι από τους μισούς παρουσίαζαν μειωμένο RFR, αποκαλύπτοντας έτσι έστω κάποια ασυμπτωματική απώλεια της νεφρικής τους λειτουργίας. Αντίστοιχο εύρημα επιβεβαιώθηκε και στον υγιή πληθυσμό που συμμετείχε στη μελέτη. Αυτό ενισχύει περαιτέρω την ανάγκη ανεύρεσης πιο ευαίσθητων δεικτών από την κρεατινίνη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, μία ανάγκη που αποτυπώθηκε και στο πρόσφατο (2021) Consensus των KDIGO σχετικά με την εναρμόνιση των ορισμών και της ταξινόμησης της οξείας και χρόνιας νεφρικής νόσου [327].

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, η υπόθεση ότι οι λειτουργικές νεφρικές εφεδρείες πιθανά να αποτελούν υποσχόμενη παράμετρο που μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση του ρυθμού εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας σε πληθυσμούς χωρίς υποκείμενη επιβεβαιωμένη ΧΝΝ δε δύναται να αποκλεισθεί. Ωστόσο απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση ώστε να αξιολογηθεί αυτή η υποσχόμενη προσέγγιση.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν υπό το πρίσμα ορισμένων περιορισμών όπως η απουσία οποιασδήποτε μέτρησης της δραστηριότητας του ΣΝΣ η οποία όπως προκύπτει φαίνεται να είναι σχετική στη συγκεκριμένη μελέτη (π.χ άμεσα μέσω μικρονευρογραφίας ή έμμεσα μέσω καταγραφής της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε Holter ρυθμού 24ώρου [328]).

Δεύτερον, η απέκκριση της κρεατινίνης στα ούρα επηρεάζεται από τη σωληναριακή απέκκριση, η οποία μπορεί να διαφέρει ανάμεσα στα άτομα και μπορεί να επηρεάζεται από τους τύπους της πρωτεΐνης που χορηγούνται κατά τη δοκιμασία της μέτρησης του RFR. Συνεπώς, η γενίκευση των ευρημάτων μας σε νεότερους ή μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, με διαφορετικό αιμοδυναμικό φορτίο και με διαφορετικό eGFR αλλά ακόμα και σε ασθενείς διαφορετικών εθνικοτήτων θα ήταν επισφαλής.

Τρίτον, μια καθυστερημένη απάντηση της αιχμής του GFR (stress GFR) στο πρωτεϊνικό φορτίο έχει πρόσφατα αναφερθεί σε μη-υπερτασικούς, μη-αλβουμινουρικούς παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [318]. Έτσι, εκτός από την ερμηνεία του RFR καθαυτού, η πραγματοποίηση συχνότερων δειγματοληψιών πιθανώς να αναδεικνυε διαφορετικά χρονικά μοτίβα κατά την κινητοποίηση του RFR ανάμεσα στον εξεταζόμενο πληθυσμό της μελέτης και να προσέφερε μια πιο εκ βάθους εικόνα του νεφρικού κινδύνου σε συγκεκριμένους κλινικούς φαινότυπους σε έδαφος υπέρτασης.

Επιπροσθέτως, αν η συγκεκριμένη αντιυπερτασική αγωγή που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη επίδρασε εν μέρει ή όχι στη διατήρηση ή άμβλυνση της απώλειας του RFR και άρα στη μεταβολή του eGFR μέσω άλλων μηχανισμών πέραν της ρύθμισης της ΑΠ στη διάρκεια των δύο ετών παρακολούθησης πρέπει να ληφθεί υπόψιν. Έτσι, το γεγονός ότι η 24ωρη καταγραφή και κυρίως το RFR δεν επανεκτιμήθηκαν στους υπερτασικούς ασθενείς στους 12 και 24 μήνες από την έναρξη της αγωγής με βαλσαρτάνη αποτελεί περιορισμό της μελέτης.

Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη είχαν νεοδιαγνωσθείσα, άνευ θεραπείας ΑΥ αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης. Τέλος, η μέση τιμή του RFR ήταν 28ml/min/1.73m² για τους υγιείς μάρτυρες και 26ml/min/1.73m² για την ομάδα των υπερτασικών, επιβεβαιώνοντας τις μέχρι τώρα παρατηρήσεις στην υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία. Επομένως η απόφασή μας να αναλύσουμε τα αποτελέσματα κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς σε δυο ομάδες, RFR<30ml/min/1.73m² και RFR ≥30ml/min/1.73m² ενισχύεται περαιτέρω.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα μελέτη προάγει την περαιτέρω διαλεύκανση των μηχανισμών σύνδεσης και αλληλεπίδρασης των νεφρικών εφεδρειών με το αιμοδυναμικό φορτίο, την ινότροπη απάντηση, τις επαγόμενες από την υπέρταση βλάβες οργάνων και την εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας σε έδαφος ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αν και τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα είναι ελλιπή, τα αποτελέσματα μας σχετικά με τη μεταβολή του eGFR βάσει των αρχικών επιπέδων των νεφρικών εφεδρειών υπογραμμίζουν έναν δυνητικό μεσοπρόθεσμο προγνωστικό ρόλο για το RFR. Ωστόσο, η υπόθεση ότι ο προσδιορισμός της επάρκειας των λειτουργικών νεφρικών εφεδρειών ισοδυναμεί με έναν πρώιμο διαγνωστικό δείκτη για ανίχνευση της προδιάθεσης απώλειας νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και κυρίως με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης.

Με την κirkάδια διακύμανση της ΑΠ να σχετίζεται με επηρεασμένη πρόγνωση για εξέλιξη νεφρικής ανεπάρκειας σε υπερτασικούς ασθενείς [329], η έγκαιρη αναγνώριση των υπερτασικών ασθενών με συγκεκριμένους φαινότυπους όπως non-dipping πρότυπο, αυξημένο τόνο ΣΝΣ και χαμηλό RFR -ευρήματα που πιθανά αντανακλούν μία γενικότερη διαταραχή στη νεφρική και συστηματική αγγειοδιαστολή-, θα μπορούσε να συμβάλλει τόσο στη διαστρωμάτωση του κινδύνου όσο και στην εξατομίκευση των θεραπευτικών αποφάσεων-παρεμβάσεων σε αυτήν την υποκατηγορία υπερτασικών.

Συνεπώς το RFR ίσως αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση εκείνων των υπερτασικών ασθενών που παρουσιάζουν αυξημένο επίπεδο αιμοδυναμικού φορτίου και παθολογική ινότροπη απάντηση στην άσκηση, που ενδεχομένως θα ωφελούταν από πιο πρώιμη παρέμβαση, περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο για στεφανίαια νόσο, επιθετικότερη αγωγή κ.ά ώστε να ελαχιστοποιούνται πιθανές επιπτώσεις σε νεφρικό επίπεδο. Ταυτοχρόνως, μία εξατομικευμένη εφαρμογή προφυλακτικών μέτρων πριν από ιατρικές παρεμβάσεις που προϋποθέτουν τη χορήγηση σκιαστικών μέσων (όπως στεφανιογραφία, αγγειοπλαστική, βαλβιδοπλαστική κ.ά) η οποία θα λαμβάνει υπόψιν της το επίπεδο RFR πιθανά να μπορεί να μετριάσει τυχόν επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία.

Ενδιαφέρον πιθανά να είχε ο συνδυασμός πληροφοριών νεφρικής και αγγειακής εφεδρείας της στεφανίαιας μικροκυκλοφορίας (Coronary Flow Reserve) ο οποίος δυνητικά θα μπορούσε να συμβάλλει στην αναγνώριση high risk φαινοτύπων, δηλαδή ασθενών με γενικευμένη διαταραχή αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών και άρα δυσμενέστερη καρδιο-νεφρική πρόγνωση.

Τέλος, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ταχείας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια ONB, ΧΝΝ με σοβαρή πρωτεϊνουρία, αρρυθμιστη υπέρταση και διαβήτη, προεκλαμψία), μια τακτική αξιολόγηση του επιπέδου RFR θα μπορούσε να αποδειχθεί στο μέλλον χρήσιμη για την παροχή προγνωστικών πληροφοριών και την καθοδήγηση εξατομικευμένων θεραπειών (π.χ. ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, νεφρική απονεύρωση, ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών 3ης γενιάς, αναστολείς SGLT2, GLP-1 αγωνιστές κ.λπ.)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη αναδεικνύει ότι οι Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες σχετίζονται με το πρότυπο της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή (dipping status) όπως και με τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά τη δοκιμασία κόπωσης. Σε υπερτασικούς ασθενείς με διατηρημένο GFR, το μειωμένο RFR σχετίζεται με non-dipping πρότυπο για τη συστολική ΑΠ όπως και με μειωμένη απάντηση καρδιακής συχνότητας στην άσκηση, προτείνοντας ότι η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ ίσως να αποτελεί ένα κοινό μονοπάτι. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι ο νεφρός έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης και στις βλάβες σε όργανα στόχους. Προτείνουν εξάλλου μια σύνθετη και σε πολλαπλά επίπεδα αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς, αγγείων και νεφρών. Μάλιστα, συγκεκριμένοι κλινικοί φαινότυποι σε έδαφος υπέρτασης πιθανώς να παρουσιάζουν μεγαλύτερο νεφρικό κίνδυνο, προτού ακόμα εμφανιστεί μικροαλβουμινουρία ή αυξηθούν άλλοι δείκτες αγγειακής βλάβης.

Οι Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες φαίνεται επίσης να διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στη μεσοπρόθεσμη μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στα 2 έτη. Με την απώλεια των νεφρικών εφεδρειών να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη, μία στενότερη νεφρολογική παρακολούθηση θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως χρήσιμη σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλό RFR. Τέλος, αν μια πιο συστηματική καταγραφή-εκτίμηση του RFR σε υπερτασικούς ασθενείς θα μπορούσε να βελτιώσει την καρδιαγγειακή και νεφρική τους πρόγνωση παραμένει να καθοριστεί από μελλοντικές μελέτες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή/Σκοπός: Οι λειτουργικές νεφρικές εφεδρείες (RFR) αποτελούν ένα υποσχόμενο διαγνωστικό εργαλείο για την πρόιμη απώλεια νεφρώνων και λειτουργικής νεφρικής μάζας. Μειωμένο RFR έχει καταδειχθεί σε πρώιμα στάδια υπέρτασης, αποδιδόμενο κυρίως σε διαταραχή της αγγειοδιασταλτικής απαντητικότητας, με την υπερδραστηριότητα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ) να θεωρείται ένας από τους υποψήφιους εμπλεκόμενους μηχανισμούς. Στην παρούσα μελέτη στοχεύσαμε να διερευνήσουμε 1) αν το RFR διαδραματίζει κάποιο προγνωστικό ρόλο στο ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας σε υγιείς και υπερτασικούς ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία και 2) την πιθανή σύνδεση του RFR με το αιμοδυναμικό φορτίο, την ινότροπη απάντηση στην κόπωση και την ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (στάδιο I-II) και $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Υλικό και Μέθοδοι: Σε μία προοπτική και παρεμβατική μελέτη διάρκειας 24μηνών, παρακολουθήθηκαν 51 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή υπέρταση (ηλικίας 53.2 ± 12.1 ετών, 54% άνδρες) και 20 νορμοτασικοί μάρτυρες (ηλικίας 54.3 ± 10.0 ετών, 45% άνδρες) με διατηρημένη νεφρική λειτουργία, δηλαδή με εκτιμώμενο $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν αρχικώς σε εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο για αποκλεισμό δευτεροπαθούς υπέρτασης καθώς και σε μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ιατρείου και 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ. Στους υπερτασικούς ασθενείς πραγματοποιήθηκε επιπλέον έλεγχος ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων με ηχοκαρδιογραφική μελέτη για την εκτίμηση του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας καθώς και μέτρηση αρτηριακής σκληρίας. Επιπλέον, όλοι οι υπερτασικοί υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης για έλεγχο της ινότροπης απόκρισης. Σε όλους τους συμμετέχοντες της μελέτης προσδιορίστηκε το RFR με την ενδογενή κάθαρση κρεατινίνης και χρησιμοποιώντας μαγειρεμένο κρέας ως πρωτεϊνικό φορτίο (1.2gr/kg). Φυσιολογικό RFR ορίστηκε η τιμή $RFR \geq 30 \text{ ml/min}$. Ακολούθως, οι υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με βαλσαρτάνη η οποία τιτλοποιήθηκε σύμφωνα με την ΑΠ ιατρείου σε επόμενες επισκέψεις. Για τον υπολογισμό της ετήσιας και διετούς μεταβολής του $eGFR$, έγινε προσδιορισμός της κρεατινίνης ορού (SCr) σε όλους τους συμμετέχοντες στους μήνες 12 και 24.

Αποτελέσματα: Τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων και οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας (SCr, $eGFR$, λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων) δε διέφεραν μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών κατά την αρχική εκτίμηση. Επιπλέον δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο RFR μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών μαρτύρων (25.1 ± 18.7

vs 27.7 ± 15.7 ml/min, $p=0.6$). Παρά τη φαινομενικά -βάσει eGFR- φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 32 υπερτασικοί ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένες εφεδρείες.

Στους υπερτασικούς ασθενείς, το eGFR στους 24 μήνες βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης (98.2 ± 13.6 vs 98.8 ± 13.6 ml/min/ 1.73m^2 , $p=0.02$). Στους νορμοτασικούς μάρτυρες, το eGFR στους 12 και 24 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης (96.4 ± 15.6 vs 97.1 ± 15.1 ml/min/ 1.73m^2 , $p=0.001$ και 96.0 ± 15.4 vs 97.1 ± 15.1 , $p<0.001$ αντίστοιχα). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ετήσια ($\Delta_{(12-0)\text{m}}$) και διετή ($\Delta_{(24-0)\text{m}}$) μεταβολή του eGFR μεταξύ υπερτασικών ασθενών και νορμοτασικών μαρτύρων (0.04 ± 1.8 vs -0.75 ± 0.9 ml/min/ 1.73m^2 , $p=0.06$ και -0.70 ± 2.3 vs -1.1 ± 1.1 , $p=0.46$ αντίστοιχα).

Κατά τη ξεχωριστή ανάλυση των δεδομένων βάσει του επιπέδου του RFR, το eGFR στους 12 μήνες δε διέφερε σημαντικά από το eGFR της αρχικής εκτίμησης στους υπερτασικούς με $\text{RFR}<30$ ml/min. Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και για τους υπερτασικούς με $\text{RFR} \geq 30$ ml/min. Αντίθετα το eGFR στους 24 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης μόνο στην υποομάδα των υπερτασικών με $\text{RFR}<30$ ml/min (96.5 ± 12.1 vs 97.9 ± 12.4 ml/min/ 1.73m^2 , $p<0.001$). Επιπλέον κατά τη σύγκριση της ετήσιας και διετούς μεταβολής του eGFR μεταξύ υπερτασικών με $\text{RFR} \geq 30$ ml/min και υπερτασικών με $\text{RFR}<30$ ml/min, βρέθηκε ότι το $\Delta_{(24-0)\text{m}}$ διέφερε σημαντικά μεταξύ τους (0.5 ± 2.6 vs -1.4 ± 1.7 ml/min/ 1.73m^2 , $p=0.002$), δηλαδή με τους υπερτασικούς με $\text{RFR} \geq 30$ ml/min να παρουσιάζουν μικρότερη μεταβολή.

Στους νορμοτασικούς μάρτυρες με $\text{RFR}<30$ ml/min το eGFR στους 12 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης (88.7 ± 16.8 vs 89.8 ± 16.1 ml/min/ 1.73m^2 , $p<0.01$). Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και για τους νορμοτασικούς μάρτυρες με $\text{RFR} \geq 30$ ml/min (104 ± 10.1 vs 104.4 ± 10.2 ml/min/ 1.73m^2 , $p=0.02$). Το eGFR στους 24 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το eGFR της αρχικής εκτίμησης μόνο στους νορμοτασικούς μάρτυρες με $\text{RFR}<30$ ml/min (88.2 ± 16.1 vs 89.8 ± 16.1 ml/min/ 1.73m^2 , $p<0.001$). Επιπλέον, κατά τη σύγκριση της ετήσιας και διετούς μεταβολής του eGFR μεταξύ νορμοτασικών με $\text{RFR} \geq 30$ ml/min και νορμοτασικών με $\text{RFR}<30$ ml/min, βρέθηκε ότι το $\Delta_{(24-0)\text{m}}$ διέφερε σημαντικά μεταξύ τους (-0.6 ± 1.3 vs -1.6 ± 0.7 ml/min/ 1.73m^2 , $p=0.02$), δηλαδή με τους νορμοτασικούς μάρτυρες με $\text{RFR} \geq 30$ ml/min να παρουσιάζουν μικρότερη μεταβολή.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων του αιμοδυναμικού φορτίου, οι υπερτασικοί ασθενείς με φυσιολογικές εφεδρείες ήταν συχνότερα dippers για τη συστολική ΑΠ σε σχέση με τους υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλές εφεδρείες (64.4 vs 34.4 %, $p=0.02$). Σύμφωνα με τα

δεδομένα της ινότροπης απάντησης στην κόπωση, οι υπερτασικοί με $RFR \geq 30 \text{ ml/min}$ είχαν σημαντικά υψηλότερη μέγιστη συστολική ΑΠ και μέγιστη καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) συγκριτικά με τους υπερτασικούς με $RFR < 30 \text{ ml/min}$ (190.4 ± 22.8 vs 175.5 ± 23.6 mmHg, $p=0.01$ και 168.8 ± 9.3 vs 157.8 ± 16.5 bpm, $p=0.005$ αντίστοιχα). Επιπλέον βρέθηκε θετική συσχέτιση του RFR με τη μέγιστη συστολική ΑΠ κατά τη δοκιμασία κόπωσης ($r= 0.31$, sig 0.03) όπως και με τη μέγιστη ΚΣ ($r= 0.29$, sig 0.04), με την ηλικία και το φύλο να μην έχουν επίδραση στις συσχετίσεις. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στους δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων (δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας και αρτηριακή σκληρία) βάσει επιπέδου RFR.

Συμπεράσματα: Το RFR δε διέφερε μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών μαρτύρων με διατηρημένη νεφρική λειτουργία. Οι Λειτουργικές Νεφρικές Εφεδρείες φαίνεται να διαδραματίζουν μερικώς κάποιο ρόλο στη μεσοπρόθεσμη μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στα 2 έτη, με τους νορμοτασικούς με $RFR \geq 30 \text{ ml/min}$ και τους υπερτασικούς ασθενείς με $RFR \geq 30 \text{ ml/min}$ να παρουσιάζουν μικρότερη μεταβολή του GFR σε σχέση με τους νορμοτασικούς με $RFR < 30 \text{ ml/min}$ και τους υπερτασικούς ασθενείς με $RFR < 30 \text{ ml/min}$ αντίστοιχα. Επιπλέον, στους υπερτασικούς ασθενείς με διατηρημένη νεφρική λειτουργία, το μειωμένο RFR σχετίζεται συχνότερα με non-dipping πρότυπο για τη συστολική ΑΠ όπως και με μειωμένη απάντηση καρδιακής συχνότητας στην άσκηση, προτείνοντας ότι η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ μπορεί να αποτελεί ένα κοινό μονοπάτι.

Με δεδομένο ότι η απώλεια του RFR αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη, οι υπερτασικοί ασθενείς με μειωμένες εφεδρείες πιθανώς να χρήζουν μίας περισσότερο εξατομικευμένης θεραπείας, αυστηρότερης τροποποίησης καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ή και στενότερης νεφρολογικής παρακολούθησης. Επιπλέον, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ταχείας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας νεφρικής βλάβης, Χρόνια Νεφρική Νόσο με σοβαρή πρωτεϊνουρία, ανεξέλεγκτη υπέρταση και διαβήτη), μια τακτική αξιολόγηση του επιπέδου RFR ίσως αποδειχθεί στο μέλλον χρήσιμη για την παροχή προγνωστικών πληροφοριών και την καθοδήγηση εξατομικευμένων θεραπειών (π.χ. ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, νεφρική απονεύρωση, ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών 3ης γενιάς, αναστολείς SGLT2, GLP-1 αγωνιστές κ.λπ.).

SUMMARY

Objective: Renal Functional Reserve (RFR) has been considered as a promising tool for the diagnosis of early nephron loss and functional renal mass. A reduced RFR has been demonstrated by some studies in early stages of arterial hypertension, attributed mainly to impaired vasodilator responsiveness and with the overactivity of the sympathetic nervous system (SNS) considered as one of the candidates involved mechanisms. In the present study we aimed to assess 1) whether RFR plays a prognostic role in the progression of eGFR in healthy and hypertensive patients with preserved renal function and 2) any associations of RFR with the hemodynamic load, inotropic capacity of the heart and asymptomatic end-organ damage in hypertensives with $eGFR \geq 60$ ml/min/1.73m².

Design and Methods: In a 24-month prospective and interventional study, 51 newly diagnosed essential hypertensives (age 53.2 ± 12.1 years, 54% men) and 20 healthy normotensives (age 54.3 ± 10.0 years, 45% men) with $eGFR \geq 60$ ml/min/1.73m² who met the study's entry criteria were followed. Participants initially underwent laboratory and paraclinical testing to rule out secondary hypertension as well as office blood pressure (BP) and 24h ambulatory BP measurements (ABPM). Hypertensives were additionally screened for asymptomatic target organ damage with echocardiographic study to assess left ventricular mass index (LVMI) and with measurements of pulse wave velocity (PWV). In addition, they underwent a treadmill test to control the inotropic response. In all participants, RFR was determined by endogenous creatinine clearance and by using cooked meal as protein load (1.2gr/kg). Normal RFR was defined as $RFR \geq 30$ ml/min. Afterwards, antihypertensive treatment with valsartan was started and the doses were titrated according to office BP at subsequent visits. To calculate the annual and two-year change in eGFR, serum creatinine (Scr) was determined in all participants at months 12 and 24 respectively.

Results: Demographic characteristics and markers of renal function (Scr, eGFR, urine albumin-creatinine ratio) were similar for both hypertensives and normotensives. No significant differences were found for RFR between these two groups (25.1 ± 18.7 vs 27.7 ± 15.7 ml/min, $p=0.6$). Despite the apparently normal renal function based on eGFR, 32 hypertensive patients exhibited reduced RFR. In the hypertensive population, eGFR at 24 months was found to be significantly lower than eGFR at baseline (98.2 ± 13.6 vs 98.8 ± 13.6 ml/min/1.73m², $p=0.02$). In the normotensive population, eGFR at 12 and 24 months were significantly lower than baseline eGFR (96.4 ± 15.6 vs 97.1 ± 15.1 ml/min/1.73m², $p=0.001$ and 96.0 ± 15.4 vs 97.1 ± 15.1 , $p < 0.001$ respectively). However, no significant difference was

observed in the annual ($\Delta_{(12-0)m}$) and two-year ($\Delta_{(24-0)m}$) change in eGFR between hypertensive patients and normotensive controls (0.04 ± 1.8 vs -0.75 ± 0.9 ml/min/1.73m², $p=0.06$ and -0.70 ± 2.3 vs -1.1 ± 1.1 ml/min/1.73m², $p=0.46$ respectively).

When analyzing the data separately based on the RFR level, eGFR at 12 months was not significantly different from the baseline eGFR in the hypertensives with RFR < 30ml/min. The same finding was confirmed for the hypertensives with RFR \geq 30ml/min. In contrast, eGFR at 24 months was significantly lower than the baseline eGFR in the subgroup of hypertensives with RFR < 30ml/min only (96.5 ± 12.1 vs 97.9 ± 12.4 ml/min/1.73m², $p < 0.001$). Furthermore, when comparing the annual and two-year change in eGFR between the hypertensives with RFR \geq 30ml/min and the hypertensives with RFR < 30ml/min, the $\Delta_{(24-0)m}$ change differed significantly between them (0.5 ± 2.6 vs -1.4 ± 1.7 ml/min/1.73m², $p=0.002$), indicating that hypertensives with RFR \geq 30ml/min are showing a less pronounced change.

eGFR at 12 months was significantly lower than the baseline eGFR (88.7 ± 16.8 vs 89.8 ± 16.1 ml/min/1.73m², $p < 0.01$) in the normotensive controls with RFR < 30ml/min. The same finding was confirmed for the normotensive controls with RFR \geq 30ml/min (104 ± 10.1 vs 104.4 ± 10.2 ml/min/1.73m², $p=0.02$). eGFR at 24 months was significantly lower than baseline eGFR only in the normotensive controls with RFR < 30ml/min (88.2 ± 16.1 vs 89.8 ± 16.1 ml/min/1.73m², $p < 0.001$). Furthermore, when comparing the annual and two-year change in eGFR between the normotensives with RFR \geq 30ml/min and the normotensives with RFR < 30ml/min, the $\Delta_{(24-0)m}$ change differed significantly between them (-0.6 ± 1.3 vs -1.6 ± 0.7 ml/min/1.73m², $p=0.02$), indicating that normotensive controls with RFR \geq 30ml/min are showing a less pronounced change.

When analyzing the data of hemodynamic load, hypertensive patients with normal RFR found to be more frequently dippers for systolic BP than hypertensive patients with low RFR (64.4 vs 34.4 %, $p=0.02$). According to the data of the inotropic response to treadmill test, a significantly higher maximum systolic BP and maximum heart rate (HR) were found in hypertensive patients with RFR \geq 30ml/min compared to hypertensive patients with RFR < 30ml/min (190.4 ± 22.8 vs 175.5 ± 23.6 mmHg, $p=0.01$ and 168.8 ± 9.3 vs 157.8 ± 16.5 bpm, $p=0.005$ respectively). In addition, a positive correlation was found between RFR and the maximal systolic BP ($r=0.31$, sig 0.03) as well as with the maximal HR ($r=0.29$, sig 0.04) during the treadmill test. Age and gender did not have any effect on these correlations. Finally, no differences were observed in the markers of the asymptomatic target organ damage (LVMI and PWV) based on the RFR level.

Conclusions: RFR did not differ between hypertensive and normotensive subjects with preserved renal function. Furthermore, RFR seems to play a partial role in the mid-term change in glomerular filtration rate at 2 years, with the normotensives exhibiting $RFR \geq 30$ ml/min and the hypertensive patients exhibiting $RFR < 30$ ml/min showing a less pronounced change in GFR than the normotensive patients with $RFR < 30$ ml/min and the hypertensive patients with $RFR < 30$ ml/min respectively. In hypertensive patients with preserved renal function, a reduced RFR is more often associated with a non-dipping pattern for systolic BP as well as with a reduced HR response to exercise, suggesting that SNS overactivity may be a common pathway.

Given that the loss of RFR is a risk factor for acute or chronic kidney injury, hypertensive patients with reduced RFR may require more individualized treatment, more strict modification of cardiovascular risk factors and a closer nephrological monitoring. Moreover, in patients at increased risk for rapid decline in renal function (e.g, patients with recurrent episodes of acute kidney injury, chronic kidney disease with severe proteinuria, uncontrolled hypertension and diabetes), a regular assessment of RFR level might be proved in the future helpful for providing prognostic information and tailor-guided interventions (e.g endothelin antagonists, renal denervation, 3rd generation mineralocorticoid antagonists, SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists etc).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):278-85.
2. Smith HW. *The kidney: structure and function in health and disease*: Oxford University Press, USA; 1951.
3. Kriz W, Elger M. SECTION I Essential Renal Anatomy and Physiology.
4. Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. *The kidney: physiology and pathophysiology.* 1992;3:587-654.
5. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
6. Haraldsson B, Jeansson M. Glomerular filtration barrier. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2009;18(4):331-5.
7. Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, Flores B, Lai X, Myslinski J, et al. Proximal Tubules Have the Capacity to Regulate Uptake of Albumin. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(2):482-94.
8. Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*: McGraw-Hill; 1977.
9. Cupples WA. Interactions contributing to kidney blood flow autoregulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(1):39-45.
10. Burnstock G, Evans LC, Bailey MA. Purinergic signalling in the kidney in health and disease. *Purinergic Signal.* 2014;10(1):71-101.
11. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-9.
12. Ashek A, Menzies RI, Mullins LJ, Bellamy CO, Harmor AJ, Kenyon CJ, et al. Activation of thiazide-sensitive co-transport by angiotensin II in the cyp1a1-Ren2 hypertensive rat. *PLoS One.* 2012;7(4):e36311.
13. Nasrallah R, Hassouneh R, Hebert RL. PGE2, Kidney Disease, and Cardiovascular Risk: Beyond Hypertension and Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):666-76.
14. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):357-418.
15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83.
16. Waas T, Schulz A, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel ME, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Sci Rep.* 2021;11(1):10165.
17. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens.* 1999;17(3):309-17.
18. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006;69(2):399-405.

19. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):269-78.
20. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-8.
21. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):920-9.
22. Greenberg N, Roberts WL, Bachmann LM, Wright EC, Dalton RN, Zakowski JJ, et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. *Clin Chem.* 2012;58(2):391-401.
23. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med.* 1962;32:65-79.
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
25. Botev R, Mallie JP, Couchoud C, Schuck O, Fauvel JP, Wetzels JF, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):899-906.
26. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2573-80.
27. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):929-37.
28. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1791-8.
29. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):233-41.
30. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):459-66.
31. Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Serum creatinine as marker of kidney function in South Asians: a study of reduced GFR in adults in Pakistan. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1413-9.
32. Mahajan S, Mukhiya GK, Singh R, Tiwari SC, Kalra V, Bhowmik DM, et al. Assessing glomerular filtration rate in healthy Indian adults: a comparison of various prediction equations. *J Nephrol.* 2005;18(3):257-61.
33. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):32-8.
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

35. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-9.
36. Zhu Y, Ye X, Zhu B, Pei X, Wei L, Wu J, et al. Comparisons between the 2012 new CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equations and other four approved equations. *PLoS One*. 2014;9(1):e84688.
37. Anderson AH, Yang W, Hsu CY, Joffe MM, Leonard MB, Xie D, et al. Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(2):250-61.
38. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int*. 2007;72(12):1535-42.
39. Hansrivijit P, Chen YJ, Lnu K, Trongtorsak A, Puthenpura MM, Thongprayoon C, et al. Prediction of mortality among patients with chronic kidney disease: A systematic review. *World J Nephrol*. 2021;10(4):59-75.
40. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Rios Burrows N, Saydah SH, et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):403-11.
41. Collaboration GBCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33.
42. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
43. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(2):288-96.
44. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80(1):93-104.
45. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
46. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52.
47. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
48. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
49. Chagnac A, Kiberd BA, Farinas MC, Strober S, Sibley RK, Hoppe R, et al. Outcome of the acute glomerular injury in proliferative lupus nephritis. *J Clin Invest*. 1989;84(3):922-30.
50. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.
51. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.

52. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ*. 2006;333(7577):1047.
53. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J*. 2008;156(2):277-83.
54. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95.
55. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):555-62.
56. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(1):19-27.
57. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331-40.
58. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303(5):423-9.
59. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110(1):32-5.
60. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-6.
61. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011;32(2):75-9.
62. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):917-20.
63. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)*. 1989;77(1):105-11.
64. Molitoris BA. Rethinking CKD Evaluation: Should We Be Quantifying Basal or Stimulated GFR to Maximize Precision and Sensitivity? *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):675-83.
65. Soveri I, Berg UB, Bjork J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):411-24.
66. Agarwal R, Bills JE, Yigazu PM, Abraham T, Gizaw AB, Light RP, et al. Assessment of iothalamate plasma clearance: duration of study affects quality of GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):77-85.
67. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PS, Star RA. Acute Kidney Injury Biomarkers - Needs, Present Status, and Future Promise. *Nephrol Self Assess Program*. 2006;5(2):63-71.
68. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. *J Renal Inj Prev*. 2013;2(2):73-80.

69. Verney EB. The Reserve Forces of the Kidney. *The Lancet*. 1930;216(5576):63-9.
70. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med*. 1983;75(6):943-50.
71. Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, et al. Renal functional reserve in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*. 1988;3(2):157-61.
72. Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3(7):1371-7.
73. Woods LL. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int*. 1993;44(4):659-75.
74. Thomas DM, Coles GA, Williams JD. What does the renal reserve mean? *Kidney Int*. 1994;45(2):411-6.
75. Rodriguez-Iturbe B. The renal response to an acute protein load in man: clinical perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(1):1-9.
76. Zuccala A, Zucchelli P. Use and misuse of the renal functional reserve concept in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(6):410-7.
77. Amiel C, Blanchet F, Friedlander G, Nitenberg A. Renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(9):763-70.
78. Ronco C, Chawla LS. Glomerular and Tubular Kidney Stress Test: New Tools for a Deeper Evaluation of Kidney Function. *Nephron*. 2016;134(3):191-4.
79. Chawla LS, Ronco C. Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2016;1(1):57-63.
80. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):94-100.
81. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):943-9.
82. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. 1982;307(11):652-9.
83. Lee KE, Summerill RA. Glomerular filtration rate following administration of individual amino acids in conscious dogs. *Q J Exp Physiol*. 1982;67(3):459-65.
84. Castellino P, Coda B, DeFronzo RA. Effect of amino acid infusion on renal hemodynamics in humans. *Am J Physiol*. 1986;251(1 Pt 2):F132-40.
85. Hostetter TH. Human renal response to meat meal. *Am J Physiol*. 1986;250(4 Pt 2):F613-8.
86. Raes A, Donckerwolcke R, Craen M, Hussein MC, Vande Walle J. Renal hemodynamic changes and renal functional reserve in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1903-9.
87. Beukhof HR, ter Wee PM, Sluiter WJ, Donker AJ. Effect of low-dose dopamine on effective renal plasma flow and glomerular filtration rate in 32 patients with IgA glomerulopathy. *Am J Nephrol*. 1985;5(4):267-70.

88. ter Wee PM, Rosman JB, van der Geest S, Sluiter WJ, Donker AJ. Renal hemodynamics during separate and combined infusion of amino acids and dopamine. *Kidney Int.* 1986;29(4):870-4.
89. Livi R, Teghini L, Pignone A, Generini S, Matucci-Cerinic M, Cagnoni M. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(8):682-6.
90. Friedlander G, Blanchet-Benque F, Nitenberg A, Laborie C, Assan R, Amiel C. Glucagon secretion is essential for aminoacid-induced hyperfiltration in man. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(2):110-7.
91. Pu H, Doig GS, Heighes PT, Allingstrup MJ, Wang A, Brereton J, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney protection in cardiac surgery patients: A pilot randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(6):2356-66.
92. ter Wee PM, Geerlings W, Rosman JB, Sluiter WJ, van der Geest S, Donker AJ. Testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution. *Nephron.* 1985;41(2):193-9.
93. De Nicola L, Blantz RC, Gabbai FB. Renal functional reserve in treated and untreated hypertensive rats. *Kidney Int.* 1991;40(3):406-12.
94. ter Wee PM. Renal effects of intravenous amino acid administration in humans with and without renal disease: hormonal correlates. *Semin Nephrol.* 1995;15(5):426-32.
95. Smoyer WE, Brouhard BH, Rassin DK, LaGrone L. Enhanced GFR response to oral versus intravenous arginine administration in normal adults. *J Lab Clin Med.* 1991;118(2):166-75.
96. Woods LL, Mizelle HL, Montani JP, Hall JE. Mechanisms controlling renal hemodynamics and electrolyte excretion during amino acids. *Am J Physiol.* 1986;251(2 Pt 2):F303-12.
97. Garcia GE, Hammond TC, Wead LM, Mendonca MM, Brown MR, Gabbai FB. Effect of angiotensin II on the renal response to amino acid in rats. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(1):115-23.
98. Wada L, Don BR, Schambelan M. Hormonal mediators of amino acid-induced glomerular hyperfiltration in humans. *Am J Physiol.* 1991;260(6 Pt 2):F787-92.
99. Premen AJ. Nature of the renal hemodynamic action of amino acids in dogs. *Am J Physiol.* 1989;256(4 Pt 2):F516-23.
100. Ruiz M, Singh P, Thomson SC, Munger K, Blantz RC, Gabbai FB. L-arginine-induced glomerular hyperfiltration response: the roles of insulin and ANG II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(5):R1744-51.
101. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med.* 1984;77(5):873-9.
102. Bilo HJ, Schaap GH, Blaak E, Gans RO, Oe PL, Donker AJ. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron.* 1989;53(3):181-7.
103. Kontessis P, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int.* 1990;38(1):136-44.
104. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. Measurement of renal functional reserve in children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(10):1132-6.
105. Burodom A. Renal response to egg white protein loading in healthy young adults. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(7):824-9.

106. Sugano M. Hypocholesterolemic effect of plant protein in relation to animal protein: mechanism of action. *Current Topics in Nutrition and Disease: Animal and Vegetable Protein in Lipid Metabolism*. 1983;51-84.
107. Michell AR, Debnam ES, Unwin RJ. Regulation of renal function by the gastrointestinal tract: potential role of gut-derived peptides and hormones. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:379-403.
108. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(2):88-103.
109. Samoni S, Nalesso F, Meola M, Villa G, De Cal M, De Rosa S, et al. Intra-Parenchymal Renal Resistive Index Variation (IRRIV) Describes Renal Functional Reserve (RFR): Pilot Study in Healthy Volunteers. *Front Physiol*. 2016;7:286.
110. Gaipov A, Solak Y, Zhampeissov N, Dzholdasbekova A, Popova N, Molnar MZ, et al. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Ren Fail*. 2016;38(9):1391-7.
111. Barai S, Gambhir S, Prasad N, Sharma RK, Ora M. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(3):350-3.
112. Zitta S, Stoschitzky K, Zweiker R, Oetl K, Reibnegger G, Holzer H, et al. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8):1162-9.
113. Amin A, El-Sayed S, Taher N, Sedki M, Nasr H. Tc-99m diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) renal function reserve estimation: is it a reliable predictive tool for assessment of preclinical renal involvement in scleroderma patients? *Clin Rheumatol*. 2012;31(6):961-6.
114. Christiadi D, Simpson C, O'Brien K, Taylor K, Luxton G, Rossleigh M, et al. Cystatin C kidney functional reserve: a simple method to predict outcome in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021.
115. Sharma A, Zaragoza JJ, Villa G, Ribeiro LC, Lu R, Sartori M, et al. Optimizing a kidney stress test to evaluate renal functional reserve. *Clin Nephrol*. 2016;86(7):18-26.
116. Pekkaflali MZ, Kara K. Doppler ultrasound measurements of renal functional reserve in healthy subjects. *Med Ultrason*. 2015;17(4):464-8.
117. Kalantarinia K, Belcik JT, Patrie JT, Wei K. Real-time measurement of renal blood flow in healthy subjects using contrast-enhanced ultrasound. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(4):F1129-34.
118. Damianaki A, Brito W, Garesius J, Schneider A, Maillard M, Burnier M, et al. Contrast enhanced ultrasound and protein shakes are no alternatives for inulin clearance and meat to assess renal functional reserve in humans. *Kidney Blood Press Res*. 2022.
119. Brezis M, Silva P, Epstein FH. Amino acids induce renal vasodilatation in isolated perfused kidney: coupling to oxidative metabolism. *Am J Physiol*. 1984;247(6 Pt 2):H999-1004.
120. Premen AJ, Hall JE, Smith MJ, Jr. Postprandial regulation of renal hemodynamics: role of pancreatic glucagon. *Am J Physiol*. 1985;248(5 Pt 2):F656-62.
121. Tolins JP, Raij L. Effects of amino acid infusion on renal hemodynamics. Role of endothelium-derived relaxing factor. *Hypertension*. 1991;17(6 Pt 2):1045-51.
122. Delles C, Klingbeil AU, Schneider MP, Handrock R, Schaufele T, Schmieder RE. The role of nitric oxide in the regulation of glomerular haemodynamics in humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1392-7.

123. King AJ, Troy JL, Anderson S, Neuringer JR, Gunning M, Brenner BM. Nitric oxide: a potential mediator of amino acid-induced renal hyperemia and hyperfiltration. *J Am Soc Nephrol.* 1991;1(12):1271-7.
124. Vanrenterghem YF, Verberckmoes RK, Roels LM, Michielsens PJ. Role of prostaglandins in protein-induced glomerular hyperfiltration in normal humans. *Am J Physiol.* 1988;254(4 Pt 2):F463-9.
125. Hirschberg RR, Zipser RD, Slomowitz LA, Kopple JD. Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in renal hemodynamics. *Kidney Int.* 1988;33(6):1147-55.
126. Alvestrand A, Bergstrom J. Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone: deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. *Lancet.* 1984;1(8370):195-7.
127. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Castellino P, et al. Pancreatectomy abolishes the renal hemodynamic response to a meat meal in man. *Nephron.* 1990;55(1):85-6.
128. Premen AJ, Powell DA, Carroll RG, Dobbins DE. Renal vascular response to amino acids: effect of pancreatectomy. *Am J Physiol.* 1990;258(5 Pt 2):F1154-63.
129. Brouhard BH, LaGrone LF, Richards GE, Travis LB. Somatostatin limits rise in glomerular filtration rate after a protein meal. *J Pediatr.* 1987;110(5):729-34.
130. Claris-Appiani A, Ardissino G, Tirelli AS, Dacco V, Corbetta C, Guidi L, et al. Metabolic factors in the renal response to amino acid infusion. *Am J Nephrol.* 1998;18(5):359-66.
131. Woods LL. Mechanisms of renal vasodilation after protein feeding: role of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol.* 1993;264(3 Pt 2):R601-9.
132. Seney FD, Jr., Persson EG, Wright FS. Modification of tubuloglomerular feedback signal by dietary protein. *Am J Physiol.* 1987;252(1 Pt 2):F83-90.
133. Woods LL, Young EW. Impaired renal hemodynamic response to protein feeding in dogs with experimental Fanconi syndrome. *Am J Physiol.* 1991;261(1 Pt 2):F14-21.
134. Wright FS, Schnermann J. Interference with feedback control of glomerular filtration rate by furosemide, triflocin, and cyanide. *J Clin Invest.* 1974;53(6):1695-708.
135. Woods LL. Intrarenal mechanisms of renal reserve. *Semin Nephrol.* 1995;15(5):386-95.
136. Sallstrom J, Carlstrom M, Olerud J, Fredholm BB, Kouzmine M, Sandler S, et al. High-protein-induced glomerular hyperfiltration is independent of the tubuloglomerular feedback mechanism and nitric oxide synthases. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(5):R1263-8.
137. Bankir L, Bouby N. Vasopressin and urinary concentration: additional risk factors in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(5 Suppl 1):20-6.
138. Viggiano D, De Santo NG, Amruthraj NJ, Capolongo G, Capasso G, Anastasio P. Renal response to an oral protein load in patients with central diabetes insipidus before and after treatment with vasopressin. *J Nephrol.* 2019;32(3):411-5.
139. Spinelli A, Sharma A, Villa G, Samoni S, Ramponi F, Brocca A, et al. Rationale for the Evaluation of Renal Functional Reserve in Living Kidney Donors and Recipients: A Pilot Study. *Nephron.* 2017;135(4):268-76.
140. Mizuiri S, Hayashi I, Ozawa T, Hirata K, Takano M, Sasaki Y. Effects of an oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients. *Nephron.* 1988;48(2):101-6.

141. De Santo NG, Capasso G, Anastasio P, Coppola S, Castellino P, Lama G, et al. The renal hemodynamic response following a meat meal in children with chronic renal failure and in healthy controls. *Nephron*. 1990;56(2):136-42.
142. ter Wee PM, van Ballegooie E, Rosman JB, Meijer S, Donker AJ. Renal reserve filtration capacity in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2(6):504-9.
143. Rodriguez-Iturbe B, Herrera J, Garcia R. Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet*. 1985;2(8453):461-4.
144. Bohler J, Gloer D, Reetze-Bonorden P, Keller E, Schollmeyer PJ. Renal functional reserve in elderly patients. *Clin Nephrol*. 1993;39(3):145-50.
145. Piccoli A, Calò, L., Modena, F., Rossi, B., & Cantaro, S. Prostaglandins and renal response to protein loading in normal and glomerulonephritic kidneys: effect of indomethacin and dipyridamole. *Current therapeutic research*. 1991;49:596-609.
146. Rook M, Hofker HS, van Son WJ, Homan van der Heide JJ, Ploeg RJ, Navis GJ. Predictive capacity of pre-donation GFR and renal reserve capacity for donor renal function after living kidney donation. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1653-9.
147. Palsson R, Waikar SS. Renal Functional Reserve Revisited. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3):e1-e8.
148. Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, Cochrane AD, Bellomo R, Evans RG. Renal functional reserve: from physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;319(6):R690-R702.
149. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R25.
150. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, et al. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(4):1094-101.
151. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241-57.
152. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Hinna Danesi T, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, et al. Persistent decrease of renal functional reserve in patients after cardiac surgery-associated acute kidney injury despite clinical recovery. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):308-17.
153. Ronco C, Ferrari F, Ricci Z. Recovery after Acute Kidney Injury: A New Prognostic Dimension of the Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):711-4.
154. Earle KA, Mehrotra S, Dalton RN, Denver E, Swaminathan R. Defective nitric oxide production and functional renal reserve in patients with type 2 diabetes who have microalbuminuria of African and Asian compared with white origin. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2125-30.
155. Pavkov ME, Knowler WC, Lemley KV, Mason CC, Myers BD, Nelson RG. Early renal function decline in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(1):78-84.
156. De Moor B, Vanwalleghem JF, Swennen Q, Stas KJ, Meijers BKI. Haemodynamic or metabolic stimulation tests to reveal the renal functional response: requiem or revival? *Clinical Kidney Journal*. 2018;11(5):623-54.

157. Valvo E, Casagrande P, Bedogna V, Dal Santo F, Alberti D, Fontanarosa C, et al. Renal functional reserve in patients with essential hypertension: effect of inhibition of the renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond)*. 1990;78(6):585-90.
158. Losito A, Fortunati F, Zampi I, Del Favero A. Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6636):1562-4.
159. Sanai T, Kimura G. Renal function reserve and sodium sensitivity in essential hypertension. *J Lab Clin Med*. 1996;128(1):89-97.
160. Cottone S, Vadala A, Contorno A, Mangano MT, Zagarrigo C, Panepinto N, et al. The renal functional reserve in recently diagnosed essential hypertension. *Clin Nephrol*. 1994;41(4):219-24.
161. Tack I, Rostaing L, Tran-Van T, Lloveras JJ, Durand D, Suc JM, et al. Renal functional reserve in calcium channel blocker-treated hypertensive recipients of kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10 Suppl 6:117-9.
162. Pritchard G, Lyons D, Webster J, Petrie JC, MacDonald TM. Do trandolapril and indomethacin influence renal function and renal functional reserve in hypertensive patients? *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(2):145-9.
163. O'Connor DT, Tyrell EA, Kailasam MT, Miller LM, Martinez JA, Henry RR, et al. Early alteration in glomerular reserve in humans at genetic risk of essential hypertension: mechanisms and consequences. *Hypertension*. 2001;37(3):898-906.
164. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension*. 1990;15(3):257-61.
165. Pecly IM, Genelhu V, Francischetti EA. Renal functional reserve in obesity hypertension. *Int J Clin Pract*. 2006;60(10):1198-203.
166. Heguilen RM, Liste AA, Bellusci AD, Lapidus AM, Bernasconi AR. Renal response to an acute protein challenge in pregnant women with borderline hypertension. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(3):254-60.
167. Bello E, Caramelo C, Martell N, Alcazar JM, Gonzalez J, Lopez MD, et al. Impairment of renal vasodilation with l-arginine is related to more severe disease in untreated hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;38(4):907-12.
168. Samoni S, Villa G, De Rosa S, Neri M, Tofani L, Husain-Syed F, et al. The relationship between intraparenchymal renal resistive index variation and renal functional reserve in healthy subjects. *J Nephrol*. 2021;34(2):403-9.
169. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785-802.
170. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665-712.
171. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80.
172. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.

173. Garies S, Hao S, McBrien K, Williamson T, Peng M, Khan NA, et al. Prevalence of Hypertension, Treatment, and Blood Pressure Targets in Canada Associated With the 2017 American College of Cardiology and American Heart Association Blood Pressure Guidelines. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190406.
174. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol*. 2004;33(6):1345-52.
175. Stergiou GS, Menti A, Doumas M, Gkaliagkousi E, Grassos C, Kalaitzidis RG, et al. Opportunistic screening for hypertension in the general population in Greece: International Society of Hypertension May Measurement Month 2019. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(Suppl B):B66-B9.
176. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva, II, Mountokalakis TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens*. 1999;12(10 Pt 1):959-65.
177. Touloumi G, Karakatsani A, Karakosta A, Sofianopoulou E, Koustenis P, Gavana M, et al. National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO): Protocol for a Health Examination Survey Representative of the Adult Greek Population. *JMIR Res Protoc*. 2019;8(2):e10997.
178. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysoshoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens*. 2003;21(8):1483-9.
179. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):623-9.
180. Tsioufis CP, Tsiachris DL, Selima MN, Dimitriadis KS, Thomopoulos CG, Tsiliggiris DC, et al. Impact of waist circumference on cardiac phenotype in hypertensives according to gender. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(1):177-82.
181. Kaplan NM. Hypertension: prevalence, risks, and effect of therapy. *Annals of internal medicine*. 1983;98(5_Part_2):705-9.
182. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371(9631):2219-21.
183. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117-23.
184. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.
185. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, et al. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2009;119(2):243-50.
186. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama*. 2002;287(20):2677-83.
187. Esh H, Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, 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. 2018.

188. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39(7):1293-302.
189. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2012;30(3):449-56.
190. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens.* 2008;26(10):1919-27.
191. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Retraction: Banegas JR et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-20. *N Engl J Med.* 2020;382(8):786.
192. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55-61.
193. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA.* 2019;322(5):409-20.
194. Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ.* 1989;299(6702):767-70.
195. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA.* 2009;302(4):401-11.
196. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):643-8.
197. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circulation research.* 2015;116(6):937-59.
198. Frohlich ED. The first Irvine H. Page lecture. The mosaic of hypertension: past, present and future. *J Hypertens.* 1988;6(suppl 4):S2-S11.
199. Weber MA. *Hypertension medicine: Springer Science & Business Media; 2000.*
200. Lilly LS, Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: Elsevier Health Sciences; 2012.*
201. Laragh B-H, Brenner BM. *Pathophysiology, Diagnosis and Management: New York: Raven Press; 1995.*
202. Polychronopoulou E, Braconnier P, Burnier M. New Insights on the Role of Sodium in the Physiological Regulation of Blood Pressure and Development of Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:136.
203. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nature medicine.* 2011;17(11):1402-9.
204. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The lancet.* 2005;365(9455):217-23.

205. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, Thomopoulos C, Mihas C, Skiadas I, et al. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *European heart journal*. 2007;28(9):1162-9.
206. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circulation research*. 2014;114(11):1804-14.
207. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circulation research*. 2015;116(6):976-90.
208. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. 1998;31(1):68-72.
209. Dibona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;298(2):R245-R53.
210. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension *Ann Intern Med*. 2003;139:761-76.
211. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Spaziani D, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*. 2009;53(2):205-9.
212. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Current hypertension reports*. 2011;13(3):237-43.
213. Kintsurashvili E, Shenouda S, Ona D, Ona L, Ahmad S, Ravid K, et al. Hypertension in Transgenic Mice With Brain-Selective Overexpression of the $\alpha 2B$ -Adrenoceptor. *American journal of hypertension*. 2009;22(1):41-5.
214. Ferrier C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clinical science*. 1993;84(2):225-30.
215. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2).
216. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24(3):261-71.
217. Koomans HA, Joles JA, Rabelink TJ. Hypertension and the kidney: culprit and victim. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(10):1961-6.
218. Dahl LK. Salt and hypertension. *The American journal of clinical nutrition*. 1972;25(2):231-44.
219. GOLDBLATT H. Experimental renal hypertension: mechanism of production and maintenance. *Circulation*. 1958;17(4):642-7.
220. Guyton AC. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252(5014):1813-6.
221. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *The American journal of medicine*. 1972;52(5):584-94.
222. Altheaby A, Al Dalbhi S, Alghamdi Y, Almigbal TH, Alotaibi KN, Batais MA, et al. Effect of donor hypertension on renal transplant recipients' blood pressure, allograft outcomes and survival: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019;9(4):49-58.

223. London G, Safar M. Renal haemodynamics, sodium balance and the capacitance system in essential hypertension. *Clinical Science*. 1988;74(5):449-53.
224. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of hypertension*. 1988;6(11):763-77.
225. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na⁺ balance. *Cell metabolism*. 2013;17(1):125-31.
226. Fischereder M, Michalke B, Schmöckel E, Habicht A, Kunisch R, Pavelic I, et al. Sodium storage in human tissues is mediated by glycosaminoglycan expression. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;313(2):F319-F25.
227. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney international*. 2017;91(6):1324-35.
228. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nature medicine*. 2009;15(5):545-52.
229. Titze J, Bauer K, Schafflhuber M, Dietsch P, Lang R, Schwind KH, et al. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: a body composition study. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2005.
230. Rodríguez-Iturbe B, Franco M, Tapia E, Quiroz Y, Johnson RJ. Renal inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(1):96-103.
231. Gu J-W, Tian N, Shparago M, Tan W, Bailey AP, Manning Jr RD. Renal NF- κ B activation and TNF- α upregulation correlate with salt-sensitive hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;291(6):R1817-R24.
232. Savoia C, Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clinical Science*. 2007;112(7):375-84.
233. Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD. Salt, hypertension, and immunity. *Annual review of physiology*. 2018;80:283-307.
234. Muller DN, Shagdasuren E, Park J-K, Dechend R, Mervaala E, Hampich F, et al. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. *The American journal of pathology*. 2002;161(5):1679-93.
235. Haase S, Wilck N, Kleinewietfeld M, Müller DN, Linker RA. Sodium chloride triggers Th17 mediated autoimmunity. *Journal of neuroimmunology*. 2019;329:9-13.
236. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH 17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585-9.
237. Wyatt CM, Crowley SD. Intersection of salt-and immune-mediated mechanisms of hypertension in the gut microbiome. *Kidney international*. 2018;93(3):532-4.
238. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*. 1993;88(4):1444-55.
239. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.

240. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. Oxford University Press; 2004.
241. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *The American journal of cardiology*. 2005;96(7):946-51.
242. Schmieder RE. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(12):2610-2.
243. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *The Lancet*. 2007;369(9568):1208-19.
244. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart*. 2005;91(2):250-6.
245. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Association of plasma renin activity and echocardiographic left ventricular hypertrophy with frequency of new coronary events and new atherothrombotic brain infarction in older persons with systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*. 1997;79(11):1543-5.
246. Arnett D, Strogatz D, Ephross S, Hames C, Tyroler H. Greater incidence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in black men than in white men in Evans County, Georgia. *Ethnicity & disease*. 1992;2(1):10.
247. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. 2010;56(1):99-104.
248. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension*. 2014;64(6):1205-11.
249. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):580-6.
250. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(1):48-54.
251. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
252. Mathew J. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104:1615-21.
253. Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? *Journal of Hypertension*. 2009;27:S13-S8.
254. Primer H. The essentials of high blood pressure. Basic science. Population science and clinical management. From the council on high blood pressure research American Heart Association. Lippincott Williams & Wilkins: Dallas; 2008.
255. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. *Journal of hypertension*. 2009;27(4):702-6.

256. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *Journal of human hypertension*. 2000;14(2):83-90.
257. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827-38.
258. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
259. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:5.
260. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(14):1268-79.
261. Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K, Stougianos P, Kakavas A, Vlasseros I, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. *Journal of hypertension*. 2005;23(9):1745-50.
262. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
263. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
264. Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circulation Journal*. 2009;0901290249-.
265. Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K, Stougianos P, Kakavas A, Vlasseros I, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. *J Hypertens*. 2005;23(9):1745-50.
266. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Halle JP, Hoogwerf B, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B35-9.
267. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, Toutouzas K, Tousoulis D, Kallikazaros I, et al. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract*. 2003;93(3):c106-11.
268. Kintis K, Tsioufis C, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Andrikou E, et al. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. *J Hypertens*. 2017;35(3):578-84.
269. Florezak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michalowska I, et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never-treated essential hypertension. *Blood Press*. 2009;18(1-2):55-61.
270. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension*. 1992;19(1 Suppl):I2-8.
271. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res*. 1975;36(6):692-6.

272. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA*. 1976;235(8):825-7.
273. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989;13(5 Suppl):180-93.
274. Griffin KA. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2017;70(4):687-94.
275. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, Tsioufis C, Kallikazaros I, Stefanadis C. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms? *Cardiol Rev*. 2009;17(5):216-21.
276. Petras D, Koutrotsos K, Kordalis A, Tsioufis C, Stefanadis C. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation. *Curr Clin Pharmacol*. 2013;8(3):197-205.
277. Doumas M, Boutari C, Tsioufis C, Dimitriadis K, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Value of Measuring the Renin/Aldosterone Levels: Optimising the Management of Uncontrolled/Resistant Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;16(1):10-4.
278. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B54-64.
279. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685-93.
280. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61(3):1086-97.
281. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
282. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Kusek JW, Lewis JB, Wang X, et al. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):832-9.
283. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877-84.
284. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9463):939-46.
285. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(5):809-17.
286. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
287. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.

288. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(15):939-45.
289. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-63.
290. Cha RH, Lee H, Lee JP, Kang E, Song YR, Kim YS, et al. Changes of blood pressure patterns and target organ damage in patients with chronic kidney disease: results of the APrODiTe-2 study. *J Hypertens.* 2017;35(3):593-601.
291. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol.* 2007;27(5):565-71.
292. Damianaki A, Polychronopoulou E, Wuerzner G, Burnier M. New Aspects in the Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease not on Renal Replacement Therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021.
293. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87.
294. Fu EL, Evans M, Clase CM, Tomlinson LA, van Diepen M, Dekker FW, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(2):424-35.
295. Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension.* 2021;78(3):591-603.
296. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324.
297. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57.
298. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2021.
299. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
300. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81.
301. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1912-8.
302. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):563-72.

303. Yasuda T, Endoh M, Suzuki D, Yoshimura A, Ideura T, Tamura K, et al. Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT). *Hypertens Res.* 2013;36(3):240-6.
304. Delles C, Klingbeil AU, Schneider MP, Handrock R, Weidinger G, Schmieder RE. Direct comparison of the effects of valsartan and amlodipine on renal hemodynamics in human essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(12):1030-5.
305. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojon A, Fernandez JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int.* 2010;27(6):1287-303.
306. Wang C, Zhang J, Liu X, Li CC, Ye ZC, Peng H, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(1):48-54.
307. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VSI. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002;106(6):672-8.
308. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Miranda V, Kandra A, Botha J, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension.* 2008;51(6):1617-23.
309. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2006;19(12):1241-8.
310. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2007;25(9):1921-6.
311. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-67.
312. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
313. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
314. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1990;82(6):2286-322.
315. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1992;116(3):203-10.
316. Valle R, Aspromonte N, Milani L, Peacock FW, Maisel AS, Santini M, et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev.* 2011;16(6):519-29.
317. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.

318. Anastasio P, Viggiano D, Zacchia M, Altobelli C, Capasso G, Gaspare De Santo N. Delay in Renal Hemodynamic Response to a Meat Meal in Severe Obesity. *Nephron*. 2017;136(2):151-7.
319. van Londen M, Kasper N, Hessels NR, Messchendorp AL, Bakker SJL, Sanders JS, et al. Renal functional reserve capacity before and after living kidney donation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(6):F1550-F4.
320. Figurek A, Luyckx VA, Mueller TF. A Systematic Review of Renal Functional Reserve in Adult Living Kidney Donors. *Kidney Int Rep*. 2020;5(4):448-58.
321. Shestakova MV, Mukhin NA, Dedov, II, Titov VN, Warshavsky VA. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. *J Intern Med*. 1992;231(3):213-7.
322. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension*. 2018;71(6):997-1009.
323. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2002;15(2 Pt 1):111-8.
324. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Petras D, Manolis A, Stefanadis C. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol*. 2011;33(3):277-88.
325. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. 2006;166(8):846-52.
326. Soyulu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H. Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. *Circ J*. 2009;73(5):899-904.
327. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2021;100(3):516-26.
328. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):170.
329. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol*. 1995;43(6):382-7.