



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Δ/ντης: Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης**


**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ
ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ
ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΚΟΥΤΡΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2024

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ·
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΜΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ· ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ· ΑΓΜΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ· ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ· ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ· Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ· ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Α) Ημερομηνία αίτησης του υποψηφίου διδάκτορα : 01/10/2015

Β) Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 20/11/2015

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- Μανώλης Αντώνης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας
- Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Τούσουλης Δημήτριος, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας

Γ) Ημερομηνία έγκρισης του θέματος : 04/12/2015

Δ) Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Επιτροπής : 22/12/2023

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- Μανώλης Αντώνης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας
- Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Τούσουλης Δημήτριος, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας
- Αγγέλη Κωνσταντίνα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας
- Μαρινάκη Σμαραγδή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νεφρολογίας
- Λιονάκη Σοφία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας
- Τσιαχρής Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας

**Ημερομηνία παρουσίασης της Διδακτορικής Διατριβής: 19/03/2024
Βαθμός «ΑΡΙΣΤΑ»**

Ε) Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών: Καθηγητής Νικόλαος Αρκαδόπουλος

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

Στους γονείς μου

Δημήτρη και Ευγενία

Στους δασκάλους μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για μένα η ανάληψη της επίβλεψης της διδακτορικής μου διατριβής από τον **κ.Αντώνη Μανώλη**, Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας. Η ευρύτητα ακτινοβολούσα και παγκοσμίως αποδεκτή δράση του είναι πάντα οδηγός για την έρευνά μου. Από τις συζητήσεις επί του θέματος της διδακτορικής μου διατριβής αφενός μυήθηκα στην ερευνητική μέθοδο και αφετέρου ωφελήθηκα από τη γνώση του και την κρίση του.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον καθηγητή μου **κ.Κωνσταντίνο Τσιούφη**, Καθηγητή Καρδιολογίας, και Διευθυντή της Ά Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθιστώντας με επιστημονικό συνεργάτη του Ιατρείου Υπέρτασης στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο. Ο **κ.Τσιούφης** αποτελεί για μένα όχι μόνο εκλεκτό και αγαπημένο δάσκαλο αλλά συγχρόνως και πρότυπο δημιουργικού ιατρικού πνεύματος.

Θερμές ευχαριστίες στον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας **κ.Δημήτριο Τούσουλη** για την ευκαιρία που μου έδωσε και την εμπιστοσύνη που επέδειξε για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Το έργο και η προσφορά του στην Καρδιολογία αποτελούν αστείρευτη και ανεκτίμητη πηγή έμπνευσης για όλους τους νέους Ιατρούς.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον **κ.Κυριάκο Δημητριάδη** Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας στο Ιπποκράτειο νοσοκομείο Αθηνών. Τα επιστημονικά του ενδιαφέροντα και ο απεριόριστος χρόνος που μου αφιέρωσε με καθοδήγησαν ακούραστα σε κάθε μου βήμα. Η ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής δε θα ήταν εφικτή χωρίς τις πολύτιμες συμβουλές του, τη συνεχή και ουσιαστική καθοδήγησή του, αλλά και τη συνεχή συμπαράσταση πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες στον συνάδελφο Καρδιολόγο **κ.Στέργιο Σουλαϊδόπουλο** που ανέλαβε τη στατιστική ανάλυση της μελέτης. Οι γνώσεις του πάνω στην στατιστική επιστήμη ήταν καταλυτικής σημασίας για την εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Τον ευχαριστώ για τις εύστοχες παρατηρήσεις του και τον προσωπικό χρόνο που διέθεσε.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω όλους τους **συνεργάτες** της Ά Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, παλαιούς και νέους, για την άριστη

συνεργασία, τη συνεχή και εποικοδομητική ανταλλαγή απόψεων και σκέψεων σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο για το κοινό όραμα και για τη διαρκή εξέλιξη στο θαυμαστό κόσμο της Καρδιολογίας.Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους **κ.Δημήτριο Κωνσταντινίδη,κ.Κωνσταντίνο Κυριαζόπουλο**,στη γραμματέα της Πανεπιστημιακής Μονάδας Υπέρτασης **κ.Κωνσταντίνα Καπλαντζή** καθώς και στην προϊσταμένη **κ.Βούλα Γκαγκαστάθη**.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Κούτρα Ευαγγελία, MD, MSc

1.ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο Κούτρα Ευαγγελία

Ειδικότητα Καρδιολόγος-Εντατικολόγος

2.ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

12/05/2008-11/08/2008: Βοηθός ειδικευόμενος στην Παθολογική και Χειρουργική Κλινική του Γ. Ν. Χαλκιδικής.

12/08/2008-11/02/2009: Αγροτικός Ιατρός στο Κ.Υ Παλαιοχωρίου Χαλκιδικής.

3.ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

Εγκύκλιες σπουδές

1996-1999: 4^ο Γενικό Λύκειο Λαμίας, Βαθμός Απολυτηρίου: Άριστα.

Προπτυχιακή εκπαίδευση

2000: Εισαγωγή με Πανελλαδικές εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

2007: Πτυχίο Ιατρικής σχολής, Βαθμός πτυχίου Λίαν Καλώς

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

12/05/211008-11/08/2008: Βοηθός ειδικευόμενος στην Παθολογική και Χειρουργική Κλινική του Γ. Ν. Χαλκιδικής.

11/02/2010-10/08/2011: Βοηθός ειδικευόμενος στην Παθολογική Κλινική του Γ. Ν. Κοζάνης.

11/01/2013-05/11/2013: Ειδικευόμενη Καρδιολογίας στο Γ. Ν.Λαμίας.

26/11/2014: Μεταπτυχιακό δίπλωμα εξειδίκευσης «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας-Καρδιολογική Νοσηλευτική», Ά Καρδιολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών.

10/10/2014-16/12/2017:Ειδικευόμενη Καρδιολογίας στην Α Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

28/01/2019-28/01/2021:Εξειδικευόμενη ΜΕΘ στο Γ.Ν.ΛΑΜΙΑΣ

03/2021:Απόκτηση του Ευρωπαϊκού διπλώματος Καρδιολογίας κατόπιν εξετάσεων

29/11/2021-Σήμερα:Επιμελήτρια στη ΜΕΘ του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

24/09/2022:Κάτοχος πιστοποίησης ανανήπτη Intermediate Life Support(ILS)

31/10/22-30/04/23:Μετεκπαίδευση στις νεότερες υπερηχογραφικές τεχνικές στο υπερηχογραφικό εργαστήριο του Νοσοκομείου«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ»

11/2023:Απόκτηση του Ευρωπαϊκού διπλώματος διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας ενηλίκων κατόπιν εξετάσεων

11/2023:Άδεια εκτέλεσης υπερήχων για την ειδικότητα της Καρδιολογίας στις νεότερες τεχνικές

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά:Άριστη γνώση(Πτυχίο Proficiency in English ,University of Michigan)

Γερμανικά: Πολύ καλή γνώση(Goethe Zertificat C1)

4.ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

2011-2014:Μεταπτυχιακή φοιτήτρια στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας-Καρδιολογική Νοσηλευτική», Α Καρδιολογική Κλινική

Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Εκπόνηση Διπλωματικής εργασίας με τίτλο: «Διαφορές στα χαρακτηριστικά της αρτηριακής πίεσης μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο».

2012-σήμερα: Συμμετοχή στις ερευνητικές δραστηριότητες της Μονάδας Υπέρτασης της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.

2015-σήμερα: Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στην Α Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «Επίδραση της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο».

5. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Ιατρικός σύλλογος Αθηνών

Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία

Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας

6. ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΛΗΡΩΝ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ

1. Tsioufis C, Papademetriou V, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, Kordalis A, Kefala A, **Koutra E**, Lau EO, Grassi G, Stefanadis C. Effects of multielectrode renal denervation on cardiac and neurohumoral adaptations in resistant hypertension with cardiac hypertrophy: an EnligHTN I substudy. J Hypertens. 2015 Feb;33(2):346-53. PMID:25380167.

2. Kintis K, Tsioufis C, Dimitriadis K, Kalos T, Liatakis I, Andrikou E, **Koutra E**, Thomopoulos C, Makris T, Tousoulis D. Non-invasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of renal haemodynamics. J Hypertens. 2015 Jun;33 Suppl 1:e106. PMID: 26102666.

3. Dimitriadis K, Tsioufis C, Mazaraki A, Liatakis I, **Koutra E**, Kordalis A, Kasiakogias A, Flessas D, Tentolouris N, Tousoulis D. Waist circumference compared with other obesity parameters as determinants of coronary artery disease in essential hypertension: a 6-year follow-up study. *Hypertension Research* volume 39, pages 475–479(2016).PMID:26865004.
4. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kalos T, Liatakis I, **Koutra E**, Nikolopoulou L, Kordalis A, Ella RO, Lau EO, Grassi G, Papademetriou V, Tousoulis D. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2017 May;35(5):1100-1108.PMID:28106665.
5. Andrikou I, Tsioufis C, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Kouremeti M, Andrikou E, Karapati I, Kalos T, Fragoulis C, Liatakis I, **Koutra E**, Kyriazopoulos K, Thomopoulos C, Tousoulis D. Uric acid as an independent predictor of coronary artery disease in essential hypertension: Data from an 8-year-follow-up study. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018 Feb 28.PMID:29489034.
6. **Evaggelia Koutra**, Kyriakos Dimitriadis, Nikolaos Pyrpyris, Panagiotis Iliakis, Christos Fragkoulis, Eirini Beneki, Alexandros Kasiakogias, Panagiotis Tsioufs, Fotis Tatakis, Athanasios Kordalis, Dimitrios Tsiachris, Konstantina Aggeli, Konstantinos Tsioufs. Unravelling the effect of renal denervation on glucose homeostasis: more questions than answers? *Acta Diabetologica*, published online: 08 December 2023.

1. Waist circumference versus other obesity indices as determinants of coronary artery disease in essential hypertensive patients:A 6-year follow up study. K.Dimitriadis, C.Tsioufis, A.Kasiakogias, I.Andrikou, L.Lioni, **E.Koutra**, D.Mendrinou, D.Tousoulis,C.Stefanadis.

(ESH congress 2013)

2. Metabolic syndrome predicts incidence of coronary artery disease but not stroke in essential hypertension:Data from a greek 6 year follow up study.K.Dimitriadis, C.Tsioufis, A.Kordalis, I.Andrikou, E.Andrikou, A.Milkas, M.Giakoumis, **E.Koutra**, D.Mendrinou,D.Tousoulis,C.Stefanadis.

(ESH congress 2013)

3. Dynamic patterns of resistant hypertension as predictors of cardiovascular morbidity: a 4 year prospective study.A.Kasiakogias,C.Tsioufis, A.Kordalis, C.Thomopoulos,D.Tsiachris,K.Dimitriadis,K.Knitis,I.Bafakis,M.Giakoumis,**E.Koutra**, D. Tousoulis,C.Stefanadis.

(ESH congress 2013)

4. Rates and predictors of incident and persistent resistant hypertension among treated hypertensive patients:a 4 year follow up study. A.Kordalis,C.Tsioufis, A.Kasiakogias,C.Thomopoulos,K.Dimitriadis,D.Tsiachris,D.Flessas,L.Lioni,K.Kintis,**E.Koutra**,P.Valenti,I.Bafakis,A.Kefala,A.Milkas,V.Antonakis,M.Giakoumis,I.Kallikazaros, C.Stefanadis.

(ESH congress 2013)

5. Combining smoking habits and obesity status for prediction of cardiovascular disease in hypertensive patients: a 4 year follow up study. C.Tsioufis, A.Kasiakogias, D.Flessas, D.Mendrinou, **E.Koutra**, A.Milkas, I.Tatsis, K.Dimitriadis, I.Kallikazaros, C.Stefanadis.

(ESC congress 2013)

6. Chronic kidney disease and development of atrial fibrillation in treated hypertensive patients: a 4 year follow up study. A.Milkas, C.Tsioufis, A.Kasiakogias, D.Flessas,D.Mendrinou,**E.Koutra**,I.Anastasopoulos,D.Tsiachris,D.Tousoulis,C.Stefanadis.

(ESC congress 2013)

7. Isolated systolic hypertension as predictors of new onset diabetes mellitus:data from a greek 8 years follow up study.K.Dimitriadis, C.Tsioufis, D.Konstantinidis, T.Kalos,I.Liatakis,**E.Koutra**,I.Karapati,I.Andrikou,S.Galanakos,P.Iliakis,E.Andrikou,I.Kallikazaros,D.Tousoulis.

(ESH congress 2014)

8. Isolated systolic hypertension as predictors of atrial fibrillation:data from a greek 8 year follow up study.D.Konstantinidis, C.Tsioufis, K.Dimitriadis, T.Kalos, I.Liatakis, **E.Koutra**, L.Nikolopoulou, P.Iliakis,E.Andrikou,D.Tousoulis.

(ESH congress 2014)

9. Arterial stiffness independently predicts stroke in patients with essential hypertension:data from a greek 8 year follow up study.K.Dimitriadis, C.Tsioufis, D.Konstantinidis,T.Kalos,I.Liatakis,**E.Koutra**,M.Kouremeti,L.Nikolopoulou,E.Andrikou, D.Tousoulis.

(ESH congress 2014)

10. Exaggerated exercise blood pressure response is accompanied by sympathetic overdrive and arterial stiffness in subjects with high normal blood pressure.T.Kalos, C.Tsioufis,K.Dimitriadis,D.Konstantinidis,M.Tambaki,I.Liatakis,**E.Koutra**,D.Tousoulis.

(ESH congress 2014)

11. Predictors of new onset atrial fibrillation in essential hypertensives.Left atrial size is the one that matters.D.Tsiachris, C.Tsioufis, K.Dimitriadis, K.Kintis, A.Mazaraki, L.Nikolopoulou, **E.Koutra**, A.Kefala,T.Milkas,C.Stefanadis.

(ESC congress 2014)

12. Left ventricular mass versus pulse wave velocity as predictors of coronary artery disease in essential hypertension: data from a greek 6 year follow up study. K. Dimitriadis, C. Tsioufis, A. Kasiakogias, K. Kintis, A. Mazaraki, **E. Koutra**, A. Kordalis, E. Venieri, C. Thomopoulos, C. Stefanadis.

(ESC congress 2014)

13. Predictors and cardiovascular prognosis of incident and persistent resistant hypertension: a 4-year follow-up study. Konstantinos P. Tsioufis, Alexandros Kasiakogias, Athanasios Kordalis, Kyriakos Dimitriadis, Konstantinos Kintis, Dimitris Flessas, Anastasia Mazaraki, Lefki Nikolopoulou, **Evagelia Koutra**, Panagiota Valenti, Bogianka Kostantinova-Gaki, Dimitris Tousoulis and Christodoulos I Stefanadis.

(ACC congress 2014)

14. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnea: a cross-over study. Konstantinos P. Tsioufis, Alexandros Kasiakogias, Konstantinos Kintis, Ioannis Andrikou, Anastasia Mazaraki, Lefki Nikolopoulou, **Evagelia Koutra**, Panagiota Valenti, Bogianka Kostantinova-Gaki, Ioannis Kallikazaros and Christodoulos I. Stefanadis.

(ACC congress 2014)

15. Non invasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of renal haemodynamics. K. Kintis, C. Tsioufis, K. Dimitriadis, T. Kalos, I. Liatakis, E. Andrikou, **E. Koutra**, C. Thomopoulos, T. Makris, D. Tousoulis.

(ESH congress 2015)

16. Waist circumference versus other obesity indices for prediction of coronary artery disease in essential hypertension. Konstantinos P. Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, Athanasios Kordalis, Alexandros Kasiakogias, Dimitris Roussos, Ioannis Liatakis, Theodoros Kalos, **Evaggelia Koutra**, Dimitris Syrseloudis, Ioannis Kallikazaros and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2015)

17. Favorable effects of ivabradine on sympathetic overdrive and arterial stiffening in hypertensive patients with metabolic syndrome. Konstantinos Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, **Evaggelia Koutra**, Theodoros Kalos, Ioannis Liatakis, E. Andrikou, Panagiotis Vasileiou, Ioannis Andrikou and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2015)

18. Renal resistive index is related to cardiac and aortic haemodynamics in the early stages of essential hypertension. Konstantinos P. Tsioufis, Konstantinos Kintis, Kyriakos Dimitriadis, **Evaggelia Koutra**, Ioannis Liatakis, E. Andrikou, Alexandros Kasiakogias, Ioannis Andrikou, C. Thomopoulos and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2015)

19. Metabolic syndrome is accompanied by increased sympathetic nervous system activity and arterial stiffness in resistant hypertension. Konstantinos P. Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, **Evaggelia Koutra**, Alexandros Kasiakogias, Athanasios Kordalis, Dimitris Tsiachris, Theodoros Kalos, Ioannis Andrikou, Dimitris Flessas and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2015)

20. Left ventricular hypertrophy versus arterial stiffness as predictors of coronary artery disease in essential hypertension: data from a greek 6-year follow-up study. Konstantinos P. Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, Alexandros Kasiakogias, Athanasios Kordalis, Dimitris Tsiachris, Ioannis Liatakis, **Evaggelia Koutra**, E. Andrikou, Ioannis Andrikou, Maria Selima, Ioannis Kallikazaros and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2015)

21. Cardiovascular prognosis of combined patterns of resistant hypertension and smoking status: a 3.6 year follow-up study Konstantinos P. Tsioufis, Alexandros Kasiakogias, Athanasios Kordalis, Kyriakos Dimitriadis, Ioannis Liatakis, Konstantinos Kintis, Lefki Nikolopoulou, **Evaggelia Koutra**, Theodoros Kalos, Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2015)

22. Effects of multielectrode renal denervation on sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. C. Tsioufis, K. Dimitriadis, A. Kasiakogias, T. Kalos, I. Liatakis, **E. Koutra**, L. Nikolopoulou, E. Lau, V. Papademetriou, D. Tousoulis.

(ESH congress 2016)

23. Metabolic syndrome is associated with increased sympathetic nervous system activity and arterial stiffness in resistant hypertensive patients. K. Dimitriadis, C. Tsioufis, E. Andrikou, A. Kasiakogias, K. Kyriazopoulos, A. Frantzeskakis, T. Kalos, I. Liatakis, **E. Koutra**, D. Tousoulis.

(ESH congress 2016)

24. Ivabradine therapy favorably modulates sympathetic overdrive and arterial stiffening in hypertensive patients with metabolic syndrome. K. Dimitriadis, C. Tsioufis, E. Andrikou, D. Konstantinidis, T. Kalos, I. Liatakis, **E. Koutra**, D. Tousoulis.

(ESH congress 2016)

25. Ivabradine therapy favorably modulates sympathetic overdrive and arterial stiffening in hypertensive patients with metabolic syndrome. K. Dimitriadis, C. Tsioufis, G. Liatakis, D. Konstantinidis, T.H. Kalos, **E. Koutra**, N. Magkas, S. Galanakis, V. Pylarinou, N. Vogiatzakis, D. Tousoulis.

(ESC congress 2016)

26. Uric acid levels predict coronary artery disease in essential hypertension: Data from a Greek 8-year-follow-up study. K. Dimitriadis, C. Tsioufis, D. Konstantinidis, N. Magkas, M. Giakoumis, A. Kasiakogias, E. Andrikou, I. Andrikou, **E. Koutra**, G. Sklavou, K. Kyriazopoulos, T. Kalos, D. Petras, D. Tousoulis.

(ESC congress 2016)

27. TCT-764 effects of multielectrode renal denervation on sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. Konstantinos Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, Alexandros Kasiakogias, Theodoros Kalos, Ioannis Liatakis, **Evaggelia Koutra**, Lefki Nikolopoulou, Rita Ella, Elizabeth Lau, Vasilios Papademetriou and Dimitrios Tousoulis.

(ACC congress 2016)

28. Left ventricular mass versus pulse wave velocity as predictors of coronary artery disease in patients with essential hypertension: data from a 6-year-follow-up study .Konstantinos P. Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, Alexandros Kasiakogias, Theodoros Kalos, **Evaggelia Koutra**, Panagiotis Vasileiou, Eirini Andrikou, Anastasios Milkas, Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2016)

29. Effects of multielectrode renal denervation on sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome.K. Dimitriadis, C. Tsioufis, A. Kasiakogias, T. Kalos, G. Liatakis, L. Nikolopoulou, **E. Koutra**, D. Konstantinidis, E. Andrikou, D. Tousoulis.

(ESH congress 2017)

30. Exaggerated exercise blood pressure response is accompanied by increased sympathetic activity and arterial stiffness in subjects with high normal blood pressure.T. Kalos, C. Tsioufis, K. Dimitriadis, V. Katsi, D. Konstantinidis, K. Syrmali, **E. Koutra**, G. Vogiatzi, G. Peskesis, D. Tousoulis.

(ESC congress 2017)

31. Alterations in arterial properties as determinant of albuminuria regression in hypertensive subjects: results from a prospective study.E. Andrikou, C. Tsioufis, T. Kalos, D. Konstantinidis, K. Dimitriadis, C. Fragoulis, P. Iliakis, I. Liatakis, **E. Koutra**, I. Andrikou, D. Tousoulis.

(ESC congress 2017)

32. Nocturnal hypertension versus Nondipping status for prediction of cardiac and renal alterations in hypertensives: a follow-up study I. Andrikou, C. Tsioufis, T. Kalos, D. Konstantinidis, G. Vogiatzi, A. Kasiakogias, C. Fragoulis, P. Iliakis, I. Liatakis, **E. Koutra**, E. Andrikou, D. Tousoulis.

(ESC congress 2017)

33. Isolated systolic hypertension versus combined systolic-diastolic hypertension as predictors of coronary artery disease and stroke: Data from a Greek 8-year-follow-up study. K. Dimitriadis, C. Tsioufis, A. Kasiakogias, C. Thomopoulos, D. Konstantinidis, T. Kalos, I. Leontsinis, K. Kintis, I. Liatakis, **E. Koutra**, D. Tousoulis.

(ESC congress 2017)

34. Isolated systolic hypertension versus combined systolic-diastolic hypertension as predictors of new onset diabetes mellitus: data from a Greek 8 years follow up study. K. Dimitriadis, K. Tsioufis, D. Konstantinidis, T. Kalos, I. Liatakis, **E. Koutra**, I. Karapati, I. Andrikou, S. Galanakis, P. Iliakis, E. Andrikou, I. Kallikazaros, D. Tousoulis.

(ESH congress 2018)

35. Isolated systolic hypertension versus combined systolic-diastolic hypertension as predictors of atrial fibrillation: data from a Greek 8-years-follow-up study. D. Konstantinidis, K. Tsioufis, K. Dimitriadis, T. Kalos, I. Liatakis, **E. Koutra**, L. Nikolopoulou, P. Iliakis, E. Andrikou, D. Tousoulis.

(ESH congress 2018)

36. Arterial stiffness independently predicts stroke in patients with essential hypertension: data from a Greek 8-years-follow-up study. K. Dimitriadis, K. Tsioufis, D. Konstantinidis, T. Kalos, I. Liatakis, **E. Koutra**, M. Kouremeti, L. Nikolopoulou, E. Andrikou, D. Tousoulis.

(ESH congress 2018)

37. Exaggerated exercise blood pressure response is accompanied by sympathetic overdrive and arterial stiffness in subjects with high normal blood pressure. T. Kalos, K. Tsioufis, K. Dimitriadis, D. Konstantinidis, M. Tambaki, I. Liatakis, **E. Koutra**, D. Tousoulis.

(ESH congress 2018)

38. Effects of ivabradine on sympathetic overdrive and arterial stiffening in hypertensive patients with metabolic syndrome: a 6 month follow-up study. Konstantinos P. Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis, **Evaggelia Koutra**, Theodoros

Kalos, Christos Fragoulis, Lefki Nikolopoulou, Dimitris Konstantinidis, Areti Koumelli, Konstantinos Konstantinou, Ioanna Karapati and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2018)

39. Combined patterns of obesity and smoking status for prediction of coronary artery disease: a follow-up study on treated hypertensive patients. Konstantinos P. Tsioufis, Alexandros Kasiakogias, Dimitris Konstantinidis, Theodoros Kalos, Christos Mallios, Ioannis Andrikou, **Evaggelia Koutra**, Konstantinos Thomopoulos, Kyriakos Dimitriadis, Ioannis Kallikazaros and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2018)

40. Comparison of established risk scores for prediction of coronary artery disease and stroke in essential hypertension: data from a Greek 8-year-follow-up study. K. Dimitriadis, C. Tsioufis, A. Kasiakogias, D. Konstantinidis, P. Iliakis, C. Michas, K. Kyriazopoulos, I. Kyriazopoulos, I. Liatakis, C. Philippou, **E. Koutra**, G. Annousis, M. Mantzouranis, L. Nikolopoulou, D. Tousoulis.

(ESC congress 2018)

41. Isolated systolic hypertension and combined systolic-diastolic hypertension for prediction of new onset diabetes mellitus: Data from a 8 year follow up study. D. Konstantinidis, C. Tsioufis, K. Dimitriadis, A. Kasiakogias, S. Galanakis, P. Iliakis, L. Nikolopoulou, I. Liatakis, D. Aragiannis, K. Kyriazopoulos, E. Andrikou, **E. Koutra**, D. Tousoulis.

(ESC congress 2018)

42. Comparison of the European Society of Hypertension stratification and European Society of Cardiology HeartScore for prediction of coronary artery disease and stroke in essential hypertension. A. Kasiakogias, C. Tsioufis, K. Dimitriadis, D. Konstantinidis, **E. Koutra**, K. Kyriazopoulos, I. Kyriazopoulos, I. Liatakis, M. Mantzouranis, C. Philippou, S. Galanakis, I. Andrikou, C. Michas, D. Aragiannis, D. Tousoulis.

(ESC congress 2018)

43. Exaggerated exercise blood pressure response is accompanied by increased sympathetic activity and arterial stiffness in subjects with high normal blood

pressure. T.Kalos, C.Tsioufis, K.Dimitriadis, A.Kasiakogias, D.Konstantinidis, I.Liatakis, V.Katsi, P.Tolis, E.Andrikou, **E.Koutra**, D.Tousoulis.

(ESC congress 2018)

44. Visit to visit blood pressure variability and time in therapeutic range as predictors of cardiovascular events: data from a 3 year follow up registry. A.Kasiakogias, C.Tsioufis, P.Iliakis, D.Konstantinidis, I.Liatakis, T.Kalos, **E.Koutra**, N.Kakouri, M.Kouremeti, I.Leontsinis, I.Andrikou, K.Sideris, K.Dimitriadis, M.Mantzouranis, D.Tousoulis.

(ESH congress 2019)

45. Salt consumption as a predictor of cardiovascular events among hypertensive patients: a 5 year follow up study. A.Kasiakogias, C.Tsioufis, P.Iliakis, D.Konstantinidis, I.Liatakis, T.Kalos, **E.Koutra**, N.Kakouri, E.Siafi, N.Karaminas, M.Kouremeti, I.Leontsinis, I.Andrikou, D.Tousoulis.

(ESH congress 2019)

46. Blood pressure variability in the setting of acute myocardial infarction: association with the type of infarction and clinical characteristics. K.Konstantinou, C.Tsioufis, E.Mantzouranis, N.Bogiatzakis, A.Koumelli, A.Kasiakogias, I.Leontsinis, P.Iliakis, I.Liatakis, **E.Koutra**, D.Konstantinidis, D.Tousoulis

(ESH congress 2019)

47. Blood pressure variability as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction: one year follow up study. K.Konstantinou, C.Tsioufis, E.Mantzouranis, A.Koumelli, A.Kasiakogias, C.Fragoulis, T.Kalos, I.Leontsinis, **E.Koutra**, I.Liatakis, P.Iliakis, D.Konstantinidis, E.Tolis, D.Tousoulis.

(ESH congress 2019)

48. Comparison of the predictive role of changes in left ventricular mass and arterial stiffness for coronary artery disease in essential hypertension. Data from a 8-year-follow-up study. I.Leontsinis, C.Tsioufis, K.Dimitriadis, A.Kasiakogias, I.Liatakis, **E.Koutra**, M.Kouremeti, P.Iliakis, N.Vogiatzakis, N.Karaminas, E.Asimaki, D.Tousoulis.

(ESC congress 2019)

49. Visit-to-visit glomerular filtration rate variability as a predictor for cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension: Data from a Greek 8-year-follow-up study. A Laina, C Tsioufis, K Dimitriadis, A Kasiakogias, I Liatakis, **E Koutra**, I Leontsinis, D Konstantinidis, M Kouremeti, E Dri, P Iliakis, N Vogiatzakis, K Thomopoulos, D Tousoulis.
(ESC congress 2019)

50. Isolated systolic hypertension and combined systolic-diastolic hypertension for prediction of new-onset diabetes mellitus: Data from a 8-year-follow-up study. I Liatakis, C Tsioufis, K Dimitriadis, D Konstantinidis, **E Koutra**, I Leontsinis, M Kouremeti, P Iliakis, N Vogiatzakis, N Karaminas, K Thomopoulos, D Tousoulis.
(ESC congress 2019)

51. Combining Smoking Habits and Obesity Status for Prediction of Cardiovascular Disease in Hypertensive Patients: A 4-Year Follow-Up Study. Costas Tsioufis, Alexandros Kasiakogias, Kyriakos Dimitriadis, Costas Thomopoulos, Dimitris Flessas, **Evaggelia Koutra**, Anastasios Milkas, Ioannis Kallikazaros and Christodoulos Stefanadis.
(AHA congress 2013)

52. Left Ventricular Mass Versus Pulse Wave Velocity as Predictors of Coronary Artery Disease in Patients With Essential Hypertension: Data From a Greek 6-Year-Follow-Up Study. Kyriakos Dimitriadis, Costas Tsioufis, Ioannis Andrikou, Louiza Lioni, Alexandros Kasiakogias, Panagiotis Vasileiou, **Evaggelia Koutra**, Panagiota Valenti, Dimitris Tousoulis, and Christodoulos Stefanadis.
(AHA congress 2013)

53. Chronic Kidney Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Treated Hypertensive Patients: A 4-Year Prospective Study. Anastasios Milkas, Costas Tsioufis, Alexandros Kasiakogias, Dimitris Tsiachris, Dimitris Flessas, **Evaggelia Koutra**, Ioannis Anastasopoulos, Michalis Giakoumis, Dimitris Tousoulis, and Christodoulos Stefanadis.
(AHA congress 2013)

54. Muscle Sympathetic Nerve Activity and Arterial Stiffness in Resistant Hypertensive Patients With Metabolic Syndrome. C. Tsioufis, K. Dimitriadis, **E. Koutra**, A. Kasiakogias, A. Kordalis, K. Kintis, G. Georgiopoulos, and D. Tousoulis.

(AHA congress 2015)

55. Does Ivabradine Affect Sympathetic Overdrive and Arterial Stiffening in Hypertensive Patients With Metabolic Syndrome? K. Dimitriadis, C. Tsioufis, **E. Koutra**, T. Kalos, I. Liatakis, E. Andrikou, P. Vasileiou, I. Andrikou, and D. Tousoulis

(AHA congress 2015)

56. Relationships Between Renal Haemodynamics With Cardiac and Aortic Haemodynamics in the Early Stages of Essential Hypertension. Konstantinos Kintis, Costas Tsioufis, Anastasia Mazaraki, **Evaggelia Koutra**, Lefki Nikolopoulou, Alexandros Kasiakogias, Ioannis Andrikou, Costas Thomopoulos, Thomas Makris, and Christodoulos Stefanadis

(AHA congress 2014)

57. Does Renal Haemodynamics Relate With Cardiac and Aortic Haemodynamics in the Early Stages of Essential Hypertension? K. Kintis, Costas Tsioufis, **E. Koutra**, L. Nikolopoulou, A. Kasiakogias, I. Andrikou, I. Ioannidis, K. Filis, S. Patsilnakos, and D. Tousoulis

(AHA congress 2015)

58. Isolated Systolic Hypertension Versus Combined Systolic-Diastolic Hypertension As Predictor Of Atrial Fibrillation: Data From An 8-Year-Follow-Up Study. Konstantinos P. Tsioufis, Dimitris Konstantinidis, Kyriakos Dimitriadis, Alexandros Kasiakogias, Ioannis Liatakis, **Evaggelia Koutra**, Ioannis Leontsinis, Mairh Kouremeti, Panayiotis Iliakis, Nikos Karaminas, Margarita Dimitriadi and Dimitris Tousoulis.

(ACC congress 2020)

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Η μη αιμοκαθαιρόμενη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σε υπερτασικούς ασθενείς. Α.Μίλκας,Κ.Τσιούφης,Α.Κασιακόγιας,Δ.Φλέσσας,Δ.Μενδρινός,**Ε.Κούτρα**,Ι.Αναστασόπουλος,Μ.Γιακουμής,Ε.Τούσης,Δ.Τσιαχρής,Ι.Καλλικάζαρος, Χ.Στεφανάδης.

(34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2013)

2. Δήγμα εντόμου και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Ε.Αντωνόπουλος, **Ε.Κούτρα**,Σ.Λατσούδας,Θ.Μαρινάκης,Ι.Ξηρογιάννης, Γ.Παπαδόπουλος, Λ.Καπέτης, Α.Αντωνούλας,Α.Καρανάσιος,Σ.Θεοδώρου.

(34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο,Αθήνα 2013)

3. Η θεραπεία με παρικαλσιτόλη ελαττώνει την αρτηριακή σκληρότητα σε υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό: Μελέτη παρακολούθησης ενός έτους .Μ.Γιακουμής, Κ.Τσιούφης,Κ.Δημητριάδης, Α.Κασιακόγιας, **Ε.Κούτρα**, Μ.Σονικιάν, Δ.Πετράς, Χ.Στεφανάδης.

(34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο,Αθήνα 2013)

4. Σχέσεις μεταξύ της αιμοδυναμικής του νεφρού με την αιμοδυναμική της καρδιάς και της αορτής στα πρώιμα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης.Κ.Κιντής, Κ.Τσιούφης, Α.Κασιακόγιας, Λ.Νικολοπούλου, **Ε.Κούτρα**, Α.Μίλκας, Α.Κορδαλής, Ι.Αναστασόπουλος, Γ.Κατσιμαγκλής, Σ.Πατσιλινάκος, Α.Σπανός, Δ.Τούσουλης, Χ.Στεφανάδης.

(35^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο,Αθήνα 2014)

5. Εκτίμηση καρδιαγγειακής νοσηρότητας ανάλογα με τη φυσική πορεία της ανθεκτικής υπέρτασης:ανάλυση 4ετούς μελέτης παρακολούθησης με τη χρήση χρονοεξαρτώμενωνμεταβλητών.Α.Κορδαλής,Κ.Τσιούφης,Θ.Καλός,Λ.Νικολοπούλου, **Ε.Κούτρα**,Α.Μίλκας,Α.Κασιακόγιας,Ε.Ανδρικού,Δ.Φλέσσας,Γ.Λάτσιος,Λ.Λιωνή,Π.Βασιλείου,Κ.Κιντής,Α.Σπανός,Δ.Τούσουλης,Χ.Στεφανάδης.

(35^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο,Αθήνα 2014)

6. Θετική επίδραση της ιβαμπραδίνης στη συμπαθητική υπερδραστηριότητα και την αρτηριακή σκληρότητα σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Κ.Δημητριάδης, Κ.Τσιούφης, Θ.Καλός, **Ε.Κούτρα**, Φ.Λάγιου, Λ.Νικολοπούλου, Ε.Ανδρίκου, Κ.Κιντής, Δ.Τούσουλης, Χ.Στεφανάδης.

(35^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2014)

7. Διακριτή αρνητική προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου και του σακχαρώδη διαβήτη στους υπερτασικούς ασθενείς. **Ε.Κούτρα**, Κ.Τσιούφης, Δ.Τσιαχρής, Κ.Θωμόπουλος, Α.Μαζαράκη, Δ.Ρούσος, Α.Κασιακόγιας, Ι.Ανδρίκου, Θ.Καλός, Ι.Καλλικάζαρος, Δ.Τούσουλης, Χ.Στεφανάδης.

(35^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2014)

8. Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με υψηλό επίπεδο διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Κ.Δημητριάδης, Κ.Τσιούφης, Α.Κασιακόγιας, Κ.Κιντής, Α.Κορδαλής, Α.Κεφαλά, Ι.Ανδρίκου, Θ.Καλός, Λ.Νικολοπούλου, **Ε.Κούτρα**, Δ.Ρούσος, Δ.Τούσουλης, Χ.Στεφανάδης.

(35^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2014)

9. Αιμοδυναμικό προφίλ καρδιάς και νεφρών σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ή ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση. Κ.Κιντής, Κ.Τσιούφης, Κ.Δημητριάδης, Θ.Καλός, Λ.Νικολοπούλου, **Ε.Κούτρα**, Α.Μίλκας, Α.Κορδαλής, Α.Κασιακόγιας, Γ.Κατσιμαγκλής, Σ.Πατσιλινάκος, Α.Σπανός, Δ.Τούσουλης, Χ.Στεφανάδης.

(35^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2014)

10. Καρδιαγγειακή νοσηρότητα ανάλογα με τη φυσική πορεία της ανθεκτικής υπέρτασης. Α.Κορδαλής, Κ.Τσιούφης, Θ.Καλός, Λ.Νικολοπούλου, **Ε.Κούτρα**, Α.Μίλκας, Α.Κασιακόγιας, Ε.Ανδρίκου, Δ.Φλέσσας, Γ.Λάτσιος, Λ.Λιωνή, Π.Βασιλείου, Κ.Κιντής, Α.Σπανός, Δ.Τούσουλης, Χ.Στεφανάδης.

(36^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Θεσ/κη 2015)

11. Καρδιαγγειακός κίνδυνος υπερτασικών ασθενών βάσει της ύπαρξης ανθεκτικής υπέρτασης και καπνίσματος: μια μελέτη παρακολούθησης 36 ετών. Α.Κασιακόγιας, Κ.

Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Π. Βαλεντή, Α. Μίλκας, Γ. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Δ. Τούσουλης
(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2015)

12. Συνδυασμοί καπνίσματος και παχυσαρκίας ως προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακής νόσου σε υπέρτασικούς ασθενείς: μια τετραετής μελέτη παρακολούθησης. Α. Κασιακόγιας, Κ. Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Γ. Λιατάκης, Θ. Καλός, **Ε. Κούτρα**, Α. Μίλκας, Δ. Τούσουλης
(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2015)

13. Θετική επίδραση της ιβαμπραδίνης στη συμπαθητική υπερδραστηριότητα και την αρτηριακή σκληρότητα σε υπέρτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Γ. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Θ. Καλός, Ε. Ανδρικού, Α. Μίλκας, Δ. Τούσουλης
(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2015)

14. Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με υψηλό επίπεδο διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Θ. Καλός, Λ. Νικολοπούλου, Ι. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Ε. Ηλιάκη, Σ. Γαλανάκος, Δ. Τούσουλης.
(36^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2016)

15. Προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης της αρτηριακής πίεσης στη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση: αποτελέσματα μελέτης παρακολούθησης 24 μηνών. Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Θ. Καλός, Ι. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Δ. Κωνσταντινίδης, Α. Κασιακόγιας, Γ. Σκλάβου, Γ. Μαλλιούρη, Β. Παπαδημητρίου, Δ. Τούσουλης
(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2016)

16. Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με υψηλό επίπεδο διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Θ. Καλός, Ι. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Κ. Κιντής, Δ. Κωνσταντινίδης, Δ. Αραγιάννης, Δ. Νταραχάνη, Γ. Σκλάβου, Γ. Μαλλιούρη, Δ. Τούσουλης

(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2016)

17. Οι διαχρονικές αλλαγές στην αρτηριακή σκληρία ως καθοριστικός παράγων υποστροφής της αλβουμινουρίας σε υπέρτασικούς: αποτελέσματα προοπτικής μελέτης. Ε. Ανδρίκου, Κ. Τσιούφης, Θ. Καλός, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Δημητριάδης, Χ. Φραγκούλης, Π. Ηλιάκης, Ι. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Ι. Ανδρίκου, Δ. Τούσουλης.

(37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2017)

18. Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση έναντι της συνδυασμένης συστολο-διαστολικής υπέρτασης ως προγνωστικός δείκτης κολπικής μαρμαρυγής: Δεδομένα από δετή μελέτη παρακολούθησης. Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Α. Κασιακόγιας, Μ. Κουρεμέτη, Θ. Καλός, Ι. Λεοντσίνης, Κ. Κιντής, Ι. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Δ. Τούσουλης.

(37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2017)

19. Η προγνωστική αξία του ουρικού οξέος στην εξέλιξη της αρτηριακής σκληρίας σε υπέρτασικό πληθυσμό: αποτελέσματα προοπτικής μελέτης. Ι. Ανδρίκου, Κ. Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Θ. Καλός, Δ. Κωνσταντινίδης, Γ. Γεωργιόπουλος, Α. Κασιακόγιας, Χ. Φραγκούλης, Π. Ηλιάκης, Ι. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Ε. Ανδρίκου.

(37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2017)

20. Προγνωστική αξία νυκτερινής υπέρτασης έναντι nondipping status στις διαχρονικές καρδιακές και νεφρικές μεταβολές σε υπέρτασικά άτομα: προοπτική μελέτη. Ι. Ανδρίκου, Κ. Τσιούφης, Θ. Καλός, Δ. Κωνσταντινίδης, Γ. Βογιατζή, Α. Κασιακόγιας, Χ. Φραγκούλης, Π. Ηλιάκης, Ι. Λιατάκης, **Ε. Κούτρα**, Ε. Ανδρίκου, Δ. Τούσουλης.

(37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2017)

21. Τα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Δεδομένα από 8-ετή μελέτη παρακολούθησης. Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Γ. Λιατάκης, Κ. Κιντής, **Ε. Κούτρα**, Θ. Καλός, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Συρμαλή, Ε. Ανδρίκου, Α. Κασιακόγιας, Δ. Τούσουλης.

(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2017)

22. Επίδραση της απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών με τη χρήση καθετήρα πολλαπλών ηλεκτροδίων στο επίπεδο διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Γ. Λιατάκης, Λ. Νικολοπούλου, **Ε. Κούτρα**,Θ. Καλός, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Συρμαλή, Ε. Ανδρίκου, Α. Κασιακόγιας,Δ. Τούσουλης.

(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2017)

23. Τα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Δεδομένα από 8-ετή μελέτη παρακολούθησης.Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Γ. Λιατάκης, Κ. Κιντής, **Ε. Κούτρα**,Θ. Καλός, Δ.Κωνσταντινίδης,Κ. Συρμαλή, Ε. Ανδρίκου, Α. Κασιακόγιας, Δ. Τούσουλης

(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2017)

24. Επίδραση της απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών με τη χρήση καθετήρα πολλαπλών ηλεκτροδίων στο επίπεδο διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.Κ. Δημητριάδης, Κ. Τσιούφης, Γ. Λιατάκης, Λ.Νικολοπούλου, **Ε. Κούτρα**, Θ. Καλός, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Συρμαλή, Ε. Ανδρίκου, Α. Κασιακόγιας, Δ. Τούσουλης

(Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης 2017)

25. Η υπέρμετρη ινότροπη απάντηση συνοδεύεται από αύξηση της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της αρτηριακής σκληρίας σε άτομα με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση.Θ. Καλός, Κ. Τσιούφης, Κ. Δημητριάδης, Αλ. Κασιακόγιας, Δ. Κωνσταντινίδης, Π. Ηλιάκης, Ι. Λιατάκης, Β. Κάτση, Π. Τόλης, Ε. Ανδρίκου, **Ε. Κούτρα**, Δ. Τούσουλης.

(38° Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο,Αθήνα 2018)

26. Η κατανάλωση άλατος ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς: Μία 5-ετής μελέτη παρατήρησης.Κ. Κωνσταντίνου, Κ. Τσιούφης, Α. Κασιακόγιας, Δ. Κωνσταντινίδης, Λ. Νικολοπούλου, **Ε. Κούτρα**, Π. Ηλιάκης, Ε. Σιάφη, Χ. Φραγκούλης, Ν. Βογιατζάκης, Θ. Καλός, Κ. Δημητριάδης, Κ. Κυριαζόπουλος,

Δ. Τούσουλης

(38° Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2018)

27. Προγνωστική αξία συνδυασμών καπνιστικών συνηθειών και παχυσαρκίας για καρδιαγγειακή νόσο σε υπερτασικούς ασθενείς: Μία 4-ετής μελέτη παρατήρησης. Ι. Λιατακης, Κ. Τσιούφης, Α. Κασιακόγιας, Δ. Αραγιάννης, Δ. Κωνσταντινίδης, Α. Κουμέλλη, Λ. Νικολοπούλου, Κ. Κωνσταντίνου, Χ. Φραγκούλης, **Ε. Κούτρα**, Π. Ηλιάκης, Ε. Σιάφη, Θ. Καλός, Δ. Τούσουλης.

(38° Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Αθήνα 2018)

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ΣΝΣ	Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΑΥ	Αρτηριακή Υπέρταση
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΚΣ	Καρδιακή Συχνότητα
ΣΔτ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΑΜΕΑ	Αναστολέας Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης
ΑΥΑ2	Ανταγωνιστές Υποδοχέων Αγγειοτενσίνης 2
ΑΑ	Ανταγωνιστές Αλδοστερόνης
ΟΓΤΤ	Από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης
ΙΓΤ	Impaired Glucose Tolerance(Μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη)
ΙFG	Impaired Fasting Glucose(Διαταραχή γλυκόζης νηστείας)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
e GFR	Glomerular Filtration Rate(Ρυθμός σπειραματικής διήθησης)
HTN	Hypertension(Υπέρταση)
CHOL	Cholesterol(Ολική χοληστερόλη)
LDL	Low Density Lipoprotein(Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη)

HDL	High Density Lipoprotein(Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη)
VLDL	Very Low Density Lipoprotein(Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη)
TG	Triglycerides(Τριγλυκερίδια)
AC	Albumin to Creatinine ratio(Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων)
RDN	Renal Denervation(Νεφρική απονεύρωση)
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Measurements(24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης)
SD	Standard Deviation(Τυπική απόκλιση)
ΜΣ	Μεταβολικό Σύνδρομο
LPL	Lipoprotein Lipase(Λιποπρωτεϊνική λιπάση)
NEFA	Non-Esterified Fatty Acids(Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	8
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	10
ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	32
Ι.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	37
1.1 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και υπέρταση	37
1.2 Συσχέτιση αρτηριακής υπέρτασης με αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	38
1.3 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και παθογενετικοί μηχανισμοί αρτηριακής υπέρτασης	40
1.4 Ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην αρτηριακή υπέρταση	40
1.5 Κατάλυση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στις νεφρικές αρτηρίες	41
1.5.1 Γενικά	41
1.5.2 Αδρή περιγραφή της διαδικασίας RDN	43
1.5.3 Κλινικά αποτελέσματα μελετών για τη RDN μέσω καθετήρα	43
1.5.4 Δεδομένα από μονού σκέλους ή μη τυφλές μελέτες	46
1.5.5 Τυχαιοποιημένες μελέτες με σκέλος ομάδας ελέγχου με ψευδο-επέμβαση	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	55
2.1 Η ινσουλίνη και οι δράσεις της	55
2.1.1 Βιοσύνθεση ινσουλίνης	55
2.1.2 Γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης	56
2.1.3 Κεφαλική φάση έκκρισης ινσουλίνης	58
2.1.4 Δράσεις της ινσουλίνης	58
2.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη	60
2.2.1 Ορισμός	60
2.2.2 Αίτια αντίστασης στην ινσουλίνη	60
Παχυσαρκία	60
Ανδρικού τύπου παχυσαρκία	60
Φύλο	60
Ελαττωμένη άσκηση	61
Χρόνια τοξικότητα γλυκόζης	61
Χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση	62
2.2.3 Μέθοδοι εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη	62
2.2.4 Η ινσουλινο-αντίσταση σε διάφορα όργανα και καταστάσεις	63
Μυϊκός ιστός	63
Ηπατικός ιστός	64
Αυτόνομο νευρικό σύστημα	65
Αγγεία	65
Μεταβολικό σύνδρομο	66
2.2.5 Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	68
3.1 Ορισμός μεταβολικού συνδρόμου	68
3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία για το μεταβολικό σύνδρομο	69
3.3 Μεταβολικό σύνδρομο και αρτηριακή υπέρταση	72
3.4 Μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης	73

II.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	76
1.Σκοπός της μελέτης-υποθέσεις	77
1.1Σκοπός της μελέτης	77
1.2Υπόθεση της προτεινόμενης μελέτης	77
2.Υλικό-σχεδιασμός της μελέτης-μέθοδοι	77
2.1Πληθυσμός	77
2.2Κριτήρια εισόδου	77
2.3Κριτήρια αποκλεισμού	78
3.Σχεδιασμός της μελέτης	79
3.1Τύπος μελέτης	79
3.2Τόπος μελέτης	79
3.3Περιγραφή πρωτοκόλλου μελέτης	79
4.Μέθοδοι	80
4.1Ενδοαυλική συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού	80
4.2Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης	80
4.3Παράμετροι μεταβολισμού γλυκόζης	81
5.Στατιστική ανάλυση	83
6.Αποτελέσματα	84
6.1Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά	84
6.2Μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στην αρτηριακή πίεση,στο λιπιδαιμικό προφίλ,στη νεφρική λειτουργία και στο δείκτη μάζας σώματος στην ομάδα απονεύρωσης και στην ομάδα ελέγχου	89
6.3 Θηκογράμματα γλυκαιμικών δεικτών και αιμοδυναμικών παραμέτρων	100
7. Συζήτηση	115
8. Περιορισμοί μελέτης	120
Περίληψη	121
ABSTRACT	123
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	125

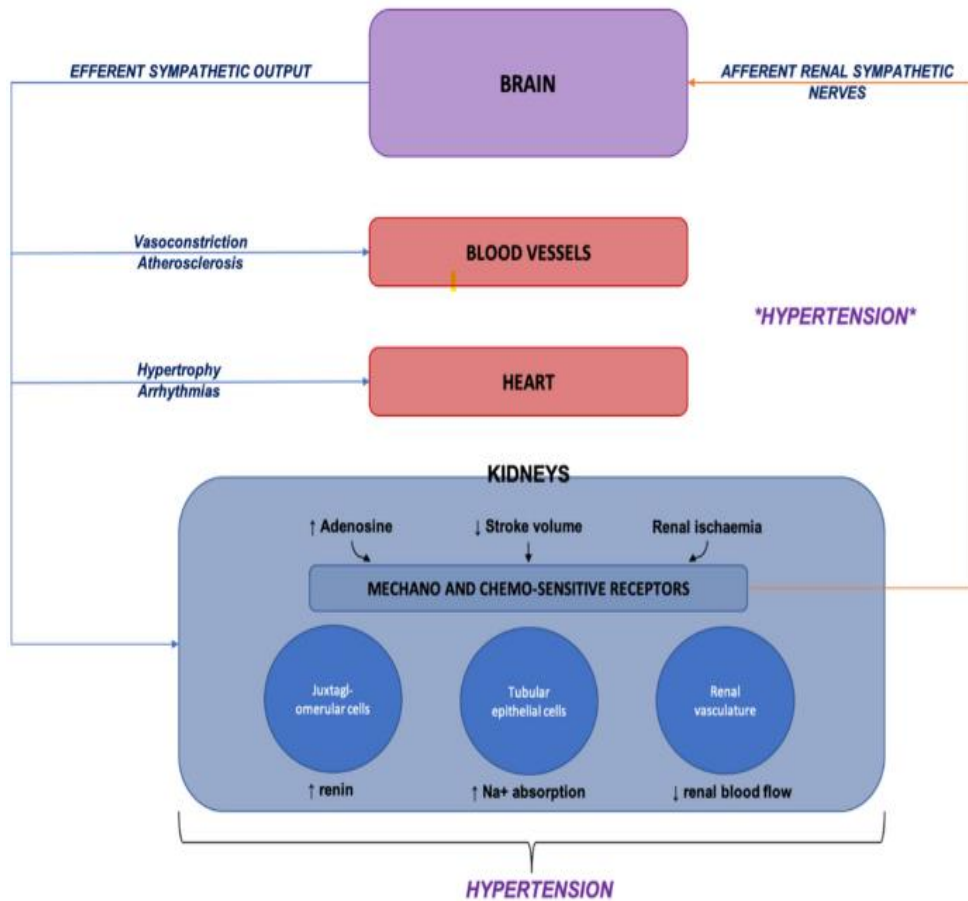
Ι.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και υπέρταση

Η τεκμηρίωση της συσχέτισης του αυτόνομου νευρικού συστήματος με το καρδιαγγειακό σύστημα ξεκινάει από τα τέλη του 19ου αιώνα και τις πρώτες πειραματικές μελέτες του Ρανίον.

Από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) εποπτεύει κυρίως την καρδιά και τα αγγεία. Το ΣΝΣ είναι υπεύθυνο για τις λεπτές κατά λεπτό μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μέσω δράσης στην καρδιακή συχνότητα και συσταλτικότητα της καρδιάς καθώς και στις περιφερικές αντιστάσεις (εικ. 1). Τα ερεθίσματα ξεκινούν από κέντρα του υποθαλάμου και του προμήκους μυελού και είτε μέσω των απολήξεων των συμπαθητικών νευρώνων, είτε μέσω του μυελού των επινεφριδίων επηρεάζουν τα όργανα στόχους. Η νοραδρεναλίνη παράγεται και στις νευρικές απολήξεις και στο μυελό των επινεφριδίων και μέσω κυρίως των υποδοχέων προκαλεί γενικευμένη αγγειοσύσπαση. Η αδρεναλίνη που παράγεται μόνο στα επινεφρίδια, μέσω των β υποδοχέων αυξάνει το ρυθμό και τη δύναμη συστολής της καρδιάς. Η σύσπαση στο αρτηριακό σκέλος αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις και το μεταφορτίο της καρδιάς, ενώ η σύσπαση στο φλεβικό σκέλος αυξάνει τη φλεβική επαναφορά και το προφορτίο της καρδιάς. Το ΣΝΣ αυξάνει τις νεφρικές αντιστάσεις και ελαττώνει τη νεφρική αιμάτωση, άρα προκαλεί κατακράτηση νατρίου, η οποία εκτός από τους αιμοδυναμικούς λόγους οφείλεται και σε άμεση σωληναριακή επαναρρόφηση. Εκτός αυτών, το ΣΝΣ μέσω β υποδοχέων αυξάνει την έκκριση ρενίνης από το νεφρό και μέσω της αγγειοτενσίνης I και II επιδεινώνει την αγγειοσύσπαση, όπως και μέσω της αλδοστερόνης προκαλεί κατακράτηση νατρίου, άρα αύξηση του ενδαγγειακού όγκου ή γενικότερα του εξωκυττάριου χώρου. Να σημειωθεί επιπλέον, ότι η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την έκκριση κατεχολαμινών και ενισχύει τη δράση τους (θετική ανατροφοδότηση)(1-4).



Εικόνα 1:Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην παθογένεση της υπέρτασης. Effectiveness of renal denervation in the treatment of hypertension: a literature review. Shah and Wang Clinical Hypertension (2022)

1.2 Συσχέτιση αρτηριακής υπέρτασης με αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Οι πρώτες ενδείξεις για την υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση(ΑΥ) ξεκινούν από απλές παρατηρήσεις σε ασθενείς με οριακή ΑΥ όπου η αυξημένη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας μειωνόταν μετά την ενδοφλέβια χορήγηση β αποκλειστή (προπρανολόλη) σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι σε νορμοτασικούς της ομάδας ελέγχου αναδεικνύοντας την μεγαλύτερη αδρενεργική διέγερση στην ομάδα των υπέρτασικών(5).Στη μετανάλυση του Goldstein μελετήθηκαν τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα υπέρτασικών ατόμων και διαπιστώθηκε η παρουσία υψηλότερων επιπέδων σε σχέση με τους νορμοτασικούς(6).Κάτι τέτοιο επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη του Grassi και των

συνεργατών του όπου τα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα υπερτασικών ασθενών ήταν σημαντικά μεγαλύτερα από αυτά των νορμοτασικών(7).

Η τεχνική της υπερχειλίσης της ραδιοσημασμένης νορεπινεφρίνης (norepinephrine spill over, NESO) και της μικρονευρογραφικής καταγραφής των εκφορτίσεων των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών ινών από το περονιαίο ή το βραχιόνιο νεύρο (MSNA), προσέφεραν πιο ισχυρά και αξιόπιστα δεδομένα για την τεκμηρίωση της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας στους υπερτασικούς ασθενείς. Στην τεχνική NESO χορηγείται ενδοφλέβια μικρή ποσότητα τριπιωμένης νορεπινεφρίνης, επιτρέποντας έτσι μέσω του υπολογισμού της ιστικής κάθαρσης της ραδιοσημασμένης νορεπινεφρίνης και της αφαίρεσής της από την νορεπινεφρίνη πλάσματος τον προσδιορισμό του υπολοίπου που αντανακλά την υπερχειλίση του νευροδιαβιβαστή από τις νευρομυϊκές συνάψεις και ως εκ τούτου την δραστηριότητα των συμπαθητικών νεύρων. Διαπιστώθηκε πως το NESO είναι μεγαλύτερο στην κυκλοφορία νέων υπερτασικών σε σχέση με σταθμισμένους ως προς την ηλικία υγιείς μάρτυρες(8-10) .

Η αλληλεπίδραση της αυξημένης διέγερσης του ΣΝΣ με την υπέρταση φάνηκε και σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η τεχνική MSNA(11). Η καταγραφή του MSNA στη συντριπτική πλειοψηφία των καρδιαγγειακών μελετών γίνεται από το περονιαίο νεύρο(12). Για να εξασφαλίζεται η επαναληψιμότητα των μετρήσεων θα πρέπει να διενεργείται κάτω από τυποποιημένες συνθήκες που αφορούν τόσο στο χώρο της μελέτης όσο και στη θέση του ασθενούς(13). Προτιμούνται ήσυχοι χώροι που διασφαλίζουν την ηρεμία του εξεταζόμενου, ο οποίος πρέπει να βρίσκεται σε ύπτια θέση ώστε να εξασφαλίζεται στερεοτυπική θέση των ποδιών χωρίς καμία μυϊκή δραστηριότητα. Η διενέργεια της καταγραφής γίνεται σε σταθερή ώρα ώστε να μην επιδρά ο κιρκάδιος ρυθμός(14). Για την εφαρμογή της μικρονευρογραφίας και επειδή τα καταγραφόμενα δυναμικά είναι χαμηλά, απαιτείται ενίσχυση (2×10^4) και φιλτράρισμα (0.3 – 3 kHz) του σήματος με κατάλληλο ενισχυτή καθώς και ψηφιοποίηση (10kHz) από ψηφιακό μετατροπέα σήματος. Τα δυναμικά αποθηκεύονται και αναλύονται από ειδικό λογισμικό. Για την καταγραφή του σήματος απαιτείται η χρήση κατάλληλων μονωμένων και αποστειρωμένων ηλεκτροδίων από βολφράμιο με διάμετρο άκρου 5 – 15μm. Η εντόπιση του περονιαίου νεύρου γίνεται μέσω διαδερμικής διέγερσης (0.2ms, 1 Hz) στην περιοχή της κεφαλής της περόνης με καθετήρα (2 mm διάμετρος) συνδεδεμένο με ειδικό διεγέρτη. Μετά τη χαρτογράφηση το ηλεκτρόδιο από βολφράμιο εισέρχεται στο περονιαίο νεύρο διαδερμικά και

ηλεκτρική διέγερση χρησιμοποιείται προκειμένου να εντοπιστεί μία μυϊκή δεσμίδα. Μικροχειρισμοί του ηλεκτροδίου γίνονται έως ότου καταγραφούν αυτόματα δυναμικά. Ένα δεύτερο ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετείται υποδερματικά σε απόσταση 2 -3 cm. Μετά την ανάλυση του σήματος το MSNA εκφράζεται είτε ως συχνότητα ριπών (αριθμός ριπών / λεπτό) είτε ως αριθμός ριπών ανά 100 σφύξεις. Σε όλες τις μελέτες καταδεικνύεται η θετική συσχέτιση ανάμεσα στη δραστηριότητα του ΣΝΣ και στο στάδιο της υπέρτασης ενώ έχει φανεί πως η συσχέτιση αυτή τεκμηριώνεται σε όλους τους φαινοτύπους όπως στη συστολοδιαστολική αλλά και στη μεμονωμένη συστολική ΑΥ(15), στην ΑΥ της εγκυμοσύνης(16,17), στην ΑΥ της λευκής μπλούζας, στην συγκεκαλλυμένη ΑΥ(18,19) καθώς και σε όλες τις ηλικίες των υπερτασικών(20-23).

1.3 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και παθογενετικοί μηχανισμοί αρτηριακής υπέρτασης

Τα δεδομένα που εμπλέκουν το ΣΝΣ γενικά και τις συμπαθητικές νευρικές ίνες του νεφρού στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΑΥ είναι πολλά και συμπυκνώνονται κυρίως στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και στη ρύθμιση του GFR και της επαναρρόφησης Na^+ (24,25). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ενεργοποίηση των συμπαθητικών ινών του νεφρού σε τέτοιο επίπεδο που ενώ ενεργοποιούν την έκκριση ρενίνης και την κατακράτηση Na^+ δεν προκαλούν τις κλασικές αιμοδυναμικές μεταβολές στη νεφρική ροή(24). Η αντίστοιχη κλινική παρατήρηση αφορά στην ιδιοπαθή ΑΥ υψηλής ρενίνης των νέων όπου το ΣΝΣ είναι αρκούντως ενεργοποιημένο για να προκαλέσει την έκκριση ρενίνης αλλά όχι για να μεταβάλλει τη νεφρική ροή(24).

1.4 Ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην αρτηριακή υπέρταση

Ενώ η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ στην ΑΥ καθώς και η συμμετοχή του σε παθογενετικούς μηχανισμούς είναι τεκμηριωμένη, τα δεδομένα είναι πιο θολά στον τομέα της ενεργοποίησης του ΣΝΣ. Επειδή ένας από τους κύριους ομοιοστατικούς μηχανισμούς διατήρησης της ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα είναι το

τασσεοαντανακλαστικό, αρχικά προτάθηκε ότι διαταραχές αυτού του αντανακλαστικού μπορεί να ευθύνονται για τις αδρενεργικές διαταραχές που παρατηρούμε στην ΑΥ, ωστόσο τα ερευνητικά δεδομένα για τη στήριξη της παραπάνω υπόθεσης δεν είναι αρκετά(26).Προτάθηκε επίσης η δυσλειτουργία των καρδιοπνευμονικών ογκο-υποδοχέων, οι οποίοι τονικά περιορίζουν την αδρενεργική εκκροή, καθώς και των αρτηριακών χημειούποδοχέων οι οποίοι δυσλειτουργούν σε ασθενείς με παχυσαρκία και σύνδρομο υπνικής άπνοιας(27-30).Πέρα όμως από τους αμιγώς νευρικούς μηχανισμούς έχουν εμπλακεί και ορμονικοί μηχανισμοί περιλαμβάνοντας τις κεντρικές και περιφερικές δράσεις της αγγειοτενσίνης II, της λεπτίνης και της ινσουλίνης(31,32) Τέλος, δεδομένα υποστηρίζουν ότι υγεινοδιαιτητικοί παράγοντες όπως η μειωμένη πρόσληψη νατρίου, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα μπορεί να εμπλέκονται στην αδρενεργική διέγερση που παρατηρείται στους υπερτασικούς(33,34).

1.5.Κατάλυση του συμπαθητικού νεφρικού συστήματος στις νεφρικές αρτηρίες

1.5.1 Γενικά

Η συμπαθητική νεύρωση του νεφρού πραγματοποιείται μέσω ενός πυκνού δικτύου μεταγαγγλιακών νευρώνων οι οποίοι πορεύονται δια μέσου των νεφρικών αρτηριών στην πύλη του νεφρού(35).Στη συνέχεια διαιρούνται σε δέσμες που ακολουθούν τα αιμοφόρα αγγεία και διαπερνούν τις φλοιικές και παρασπειραματικές περιοχές(36).Η ενεργοποίηση των συμπαθητικών νεύρων επάγει την παραγωγή και απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις νευρικές απολήξεις οδηγώντας σε έκκριση ρενίνης, αυξημένη επαναρόφηση νατρίου και νερού, νεφρική αγγειοσύσπαση και μείωση της νεφρικής ροής με μείωση του eGFR(37).

Τα σώματα των νεφρικών προσαγωγών νεύρων βρίσκονται στα σύστοιχα ραχιαία ριζικά γάγγλια (Θ6 – Ο4). Από εκεί, προσαγωγά σήματα οδηγούνται στα καρδιαγγειακά κέντρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα νεφρικά προσαγωγά αισθητικά νεύρα διεγείρονται από τη μηχανική διάταση, την νεφρική ισχαιμία, την υποξία και την εκθεση σε οξειδωτικούς παράγοντες αυξάνοντας τη νεφρική προσαγωγό δραστηριότητα(38,39).Εξάλλου, η ηλεκτρική διέγερσή τους αυξάνει την ΑΠ, ενώ η προσαγωγός απονεύρωση των νεφρών εξασθενεί αυτές τις δράσεις καθυστερώντας ή προλαμβάνοντας την εμφάνιση ΑΥ σε πειραματικά ζωικά

μοντέλα(40). Στο σύνολό τους οι προσαγωγές και απαγωγές συμπαθητικές ίνες συνεισφέρουν σημαντικά στη ρύθμιση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και της ΑΠ(41).

Τον προηγούμενο αιώνα, η χειρουργική συμπαθεκτομή, που οδηγούσε και στην νεφρική απονεύρωση μεταξύ άλλων οργάνων, βελτίωσε την επιβίωση υπερτασικών ασθενών όταν συγκρίθηκε με τη διαθέσιμη συντηρητική θεραπεία της εποχής με το κόστος βέβαια των συχνών και σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών(42). Αναμενόμενα, το ενδιαφέρον για αυτή την τεχνική μειώθηκε με την ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Η διακαθετηριακή νεφρική απονεύρωση είναι μια διαδερμική επέμβαση, ελάχιστα τραυματική, που χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάρρωση και απουσία σημαντικών συστηματικών επιπλοκών(43,44). Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεθόδου προέρχεται από το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών Symplicity, το οποίο αποτελείται από μια ομάδα κλινικών δοκιμών που εστίασαν στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεθόδου για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης(45-48).

Από τα αποτελέσματα της Symplicity HTN 2, που ήταν η πρώτη μελέτη με ομάδα ελέγχου, η συστολική ΑΠ ιατρείου (ΣΑΠ) και η διαστολική ΑΠ ιατρείου (ΔΑΠ) μειώθηκαν κατά 32/12 mmHg αντίστοιχα ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα ελέγχου στους έξι μήνες παρακολούθησης. Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ εφαρμόστηκε μόνο σε μια μικρή ομάδα των ασθενών και ενώ καταγράφηκε η ίδια τάση μείωσης της ΑΠ στην ομάδα παρέμβασης, οι διαφορές δεν ήταν τόσο εντυπωσιακές. Το ενθαρρυντικότερο εύρημα της μελέτης αφορά στο ποσοστό των ασθενών της ομάδας παρέμβασης που επέτυχαν ρύθμιση της ΑΠ (δηλαδή ΣΑΠ<140mmHg) που ανερχόταν στο 39% με το αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου να ανέρχεται στο 3%, ενώ παράλληλα και 20% της ομάδας παρέμβασης μείωσε τα αντιυπερτασικά του φάρμακα σε σχέση με 6% της ομάδας ελέγχου. Στον τομέα της ασφάλειας, οι περιεπεμβατικές επιπλοκές ήταν λίγες με σημαντικότερη την εμφάνιση ψευδοανευρύσματος στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας σε έναν ασθενή. Το σημαντικότερο δεδομένο από τον τομέα της ασφάλειας αφορά στη νεφρική λειτουργία η οποία αξιολογήθηκε με την κρεατινίνη ορού, το eGFR και τα επίπεδα συσταίνης C και βρέθηκε σταθερή σε όλη τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης ενώ στον απεικονιστικό επανέλεγχο των νεφρικών αρτηριών στους έξι μήνες ένας μόνο ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της προϋπάρχουσας αθηροσκληρωτικής του νόσου.

1.5.2 Αδρή περιγραφή της διαδικασίας RDN

Πρόκειται για μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική που διενεργείται υπό τοπική αναισθησία, χρησιμοποιώντας την καθιερωμένη διαδερμική τεχνική (τροποποιημένη τεχνική Seldinger), με παραμονή του ασθενούς για μία ημέρα στο Νοσοκομείο. Μετά από επιβεβαίωση της κατάλληλης ανατομίας από τον έμπειρο επεμβατικό και τη χορήγηση ηπαρίνης και νιτρογλυκερίνης, προωθείται μέσω ενός θηκαριού στη μηριαία αρτηρία, ο ειδικά σχεδιασμένος καθετήρας κατάλυσης στον αυλό της νεφρικής αρτηρίας και η άκρη του τοποθετείται εγγύς της διακλάδωσης. Πριν την έναρξη της RDN προτιμάται η χορήγηση ενδοφλέβιων αναλγητικών και αγχολυτικών/ηρεμιστικών φαρμάκων για τη μείωση του πόνου κατά τη διάρκεια της χορήγησης της ραδιοσυχνότητας. Στο σημείο που επιλέγεται η θέση της αρχικής κατάλυσης, χορηγείται η ενέργεια ραδιοσυχνότητας σύμφωνα με το προκαθορισμένο πρωτόκολλο. Στη συνέχεια ο καθετήρας αποσύρεται εγγύτερα και εφαρμόζονται οι υπόλοιπες διαδοχικές αλλά διακεκριμένες καταλύσεις (4-8 ανάλογα του μήκους του στελέχους της νεφρικής αρτηρίας), με τρόπο ώστε να επιτευχθεί περιμετρική νευρική κατάλυση. Η κατάλυση εφαρμόζεται με τον ίδιο τρόπο και στις δύο νεφρικές αρτηρίες και όταν η διαδικασία έχει ολοκληρωθεί, ο καθετήρας απομακρύνεται. Η συνολική χρονική διάρκεια είναι συνήθως 35-60 λεπτά. Ελάχιστονες επιπλοκές στα σημεία της κατάλυσης, κυρίως λόγω σπασμού του αγγείου και οιδήματος του έσω χιτώνα αυτού, συνήθως υποχωρούν με το τέλος της διαδικασίας χωρίς κάποια επιπλέον παρέμβαση. Μετά την διαδικασία της απονεύρωσης, ο ασθενής παραμένει για 24ωρη παρακολούθηση στο Νοσοκομείο(49,50).

1.5.3 Κλινικά αποτελέσματα μελετών για την RDN μέσω καθετήρα

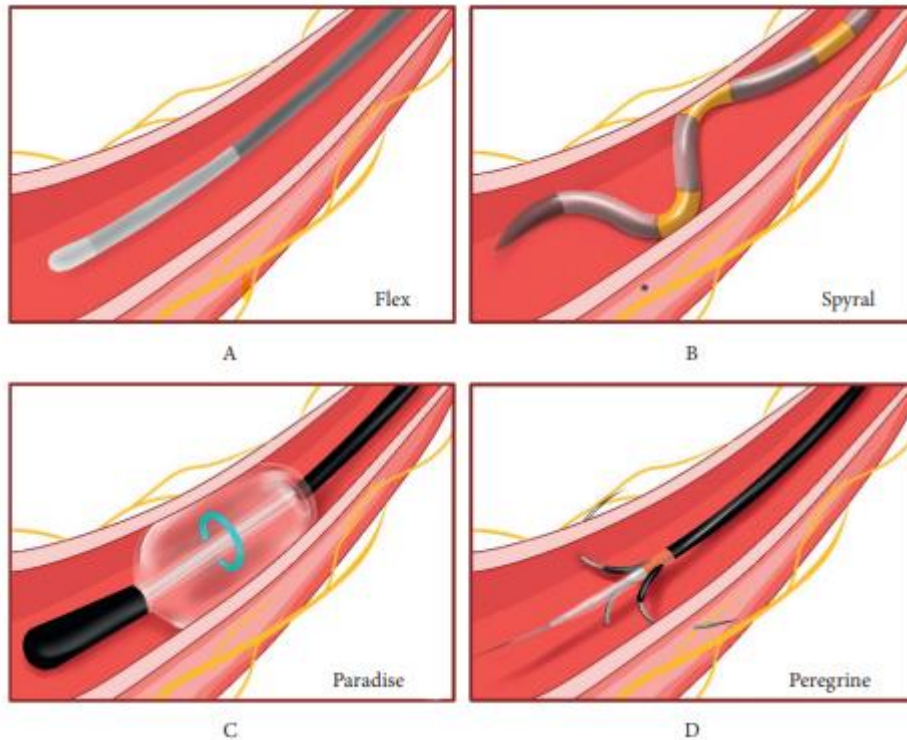
Μετά τη δημοσίευση της πρώτης τυχαίοποιημένης μελέτης με ψευδοεπέμβαση νεφρικής απονεύρωσης στην ομάδα ελέγχου (sham control), SYMPLICITY HTN-3, ο αρχικός ενθουσιασμός για την αποτελεσματικότητα της RDN κατακάθησε, η χρηματοδότηση για καινούρια πρωτόκολλα συρρικνώθηκε, μελέτες σε εξέλιξη διεκόπησαν και η γενικότερη έρευνα στον χώρο έπεσε σε χειμερία νάρκη. Η SYMPLICITY HTN-3 ήταν μια καλά σχεδιασμένη τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με RH με σκέλος ψευδο- επέμβασης στην ομάδα ελέγχου(51). Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε ενεργή θεραπεία (RDN) ή σε ψευδο-επέμβαση (shamcontrol), αλλά απέτυχε να δείξει στατιστικά ή κλινικά σημαντική μείωση τόσο της ΑΠ ιατρείου

(BP) όσο και της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ (ABPM). Τουλάχιστον, η επέμβαση ήταν ασφαλής και δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα παρέμβασης. Τα αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3 επισκίασαν τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης DENERHTN η οποία ανέδειξε μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με αληθή RH, χωρίς ωστόσο να έχει σκέλος ψευδο-επέμβασης στην ομάδα ελέγχου(52). Διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα της μελέτης, όπως η συμμόρφωση στη θεραπεία, οι μεταβολές στη θεραπεία κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης και η ανομοιογένεια του πληθυσμού έχουν αναδειχθεί από διάφορους αναλυτές, ωστόσο οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η ατελής απονεύρωση ήταν η κυριότερη αδυναμία της μελέτης(53-56). Ο σχεδιασμός του καθετήρα που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με την μικρή εμπειρία των χειριστών οδήγησε σε αδυναμία επίτευξης κυκλοτερούς προτύπου απονεύρωσης και σε μικρό αριθμό χορηγούμενων βλαβών ανά αρτηρία.

Σήμερα ξέρουμε πολύ καλά ότι τόσο οι απαγωγές όσο και οι προσαγωγές ίνες που διατρέχουν τον έξω χιτώνα (adventitia) της νεφρικής αρτηρίας παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην εκδήλωση όσο και στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης(57). Οι απαγωγές ίνες ρυθμίζουν τη νεφρική λειτουργία, την κατακράτηση νατρίου και υγρών, την παραγωγή νορεπινεφρίνης και τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος. Οι προσαγωγές ίνες μεταδίδουν σήματα στον εγκέφαλο, τα οποία επεξεργάζονται αρχικά στους πυρήνες του εγκεφάλου και μπορούν να επηρεάσουν μεταξύ άλλων τις περιφερικές αντιστάσεις και την καρδιακή λειτουργία(58). Η ανατομική κατανομή των ινών φαίνεται να είναι εξέχουσας σημασίας για την τεχνική αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Οι συμπαθητικές ίνες βρίσκονται συνήθως στα 1-3 mm από τον αυλό αλλά μπορούν να βρεθούν σε ανατομικά παρασκευάσματα ως και στα 12 mm. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πιθανότητα οι ίνες να βρεθούν μακριά από τον αυλό είναι μεγαλύτερη στο εγγύς τμήμα της νεφρικής αρτηρίας, ενώ στο άπω τμήμα της και στους κλάδους βρίσκονται συνήθως πλησιέστερα στον αυλό(59). Πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συνδυασμένη χορήγηση ενέργειας ραδιοσυχνότητας (RF) τόσο στον κύριο κορμό της αρτηρίας όσο και στους κλάδους της, οδηγεί στη μέγιστη μεταβολή της νεφρικής νορεπινεφρίνης και της πυκνότητας των νευρικών ινών με την λιγότερη ετερογένεια (60). Καθώς η θερμική βλάβη από την χορήγηση RF ενέργειας μπορεί να διεισδύσει έως και 5 mm στο τοίχωμα της αρτηρίας, γίνεται σαφές πως δεν είναι προσεγγίσιμο το σύνολο των συμπαθητικών ινών με την ενδοαυλική προσέγγιση, ειδικότερα στο μέσο και εγγύς τμήμα της νεφρικής αρτηρίας. Η πρόκληση θερμικής

βλάβης στο άπω τμήμα της αρτηρίας και στους κλάδους της, συνοδεύεται σαφώς από καλύτερες πιθανότητες πλήρους καταστροφής των συμπαθητικών ινών.

Ο χρυσός κανόνας της RDN στα ζωικά πειραματικά μοντέλα είναι η χειρουργική εξαίρεση των νεφρικών νεύρων αμφοτερόπλευρα και η βαφή με φαινόλη για πλήρη καταστροφή των ινών. Ο πλέον αξιόπιστος δείκτης βλάβης των συμπαθητικών ινών μετά την RDN είναι η μείωση της συγκέντρωσης νορεπινεφρίνης στον νεφρικό ιστό. Πειραματικά δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι η χειρουργική εξαίρεση των νεφρικών νεύρων οδηγεί σε περισσότερο από 90% μείωση της ιστικής νορεπινεφρίνης, σε αύξηση της απέκκρισης νατρίου και νερού και σε μείωση της ΑΠ(61). Ωστόσο, η ιστική νορεπινεφρίνη των νεφρών δεν μπορεί να μετράται στους ανθρώπους παρά μόνο με διενέργεια νεφρικής βιοψίας μετά την RDN, ενώ και τα δεδομένα από την χειρουργική απονεύρωση στους ανθρώπους είναι λίγα, σχετικά παλαιά και διφορούμενα(62-65). Έτσι εισήχθη η τεχνική της ενδοαυλικής θερμικής βλάβης, με ενδοαυλική χορήγηση ενέργειας με RF στους ασθενείς με στόχο την επίτευξη κυκλοτερούς βλάβης εφαρμόζοντας ενέργεια σε όλα τα τεταρτημόρια καθώς και στο άπω τμήμα της νεφρικής αρτηρίας και στους κλάδους της. Τελευταία και άλλες μορφές ενέργειας έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη πλήρους απονεύρωσης, συμπεριλαμβανομένων των εστιακών υπερήχων, της έγχυσης αλκοόλης στην έξω στιβάδα της νεφρικής αρτηρίας καθώς και βινκριστίνης με ενδοαυλικό μπαλόνι(66)(εικόνα 2).Οι υπέρηχοι μπορούν να καταστρέψουν τις συμπαθητικές ίνες έως και 7 mm από τον αρτηριακό αυλό ενώ επηρεάζονται λιγότερο σε σχέση με το RF είτε από ανατομικά εμπόδια είτε από τη σύσταση / περιεχόμενο του ιστού, ενώ η έγχυση αλκοόλης μπορεί να προκαλέσει πλήρη και περιμετρική νευρόλυση σε βάθος έως και 7–14 mm από την επιφάνεια του έσω χιτώνα. Αξιοσημείωτο είναι ότι και αυτές οι τεχνικές έχουν δοκιμαστεί σε μελέτες με σκέλος ψευδοεπέμβασης(67) ενώ περίπου 10 ακόμα τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με σκέλος ψευδοεπέμβασης έχουν ξεκινήσει και κάποιες άλλες πρόκειται να ξεκινήσουν στο επόμενο διάστημα(68-77).



Εικόνα 2: Μέθοδοι κατάλυσης του ΣΝΣ *A. Καθετήρας μονού άκρου Simplicity, B. Πολυπολικός καθετήρας Spyral, Γ. Καθετήρας υπερήχου, Δ. Καθετήρας έγχυση αλκοόλης* (Present Evidence of Determinants to Predict the Efficacy of Renal Denervation. International Journal of Hypertension, Volume 2022)

Σε όλες τις μελέτες η RDN έχει αναδειχθεί πως είναι ασφαλής. Πέρα από μερικές αγγειακές επιπλοκές στο σημείο πρόσβασης δεν έχουν αναφερθεί άλλες μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια εν δυνάμει σοβαρή επιπλοκή της RDN είναι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας λόγω ενδαγγειακής βλάβης, η οποία είχε αναφερθεί ως σπάνια επιπλοκή στις πρώτες μελέτες μονού σκέλους, ωστόσο καμία δεν αναφέρθηκε στις πρόσφατες μελέτες με σκέλος ψευδοεπέμβασης. Η επαγρύπνηση ωστόσο για την ασφάλεια της μεθόδου πρέπει να υπάρχει πάντα όπως συμβαίνει για κάθε νέα τεχνική.

1.5.4 Δεδομένα από μονού σκέλους ή μη τυφλές μελέτες

Οι πρώτες μελέτες απονεύρωσης, συγκεκριμένα οι SYMPPLICITY HTN-1 και -2 έδειξαν εντυπωσιακές μειώσεις της ΑΠ και πυροδότησαν μεγάλο ενδιαφέρον στην ιατρική και ερευνητική κοινότητα. Έκτοτε, πολλές άλλες μελέτες με παρόμοιο

σχεδιασμό έχουν ολοκληρωθεί και δημοσιευτεί. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με μη ρυθμισμένη ή/και RH λαμβάνοντας 3 ή και περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα και παρακολούθησαν τις μεταβολές στην ΑΠ ιατρείου και την ABPM για τουλάχιστον 6 μήνες ή και περισσότερο (78-88). Η ΣΑΠ ιατρείου μειώθηκε σχεδόν σε όλες τις μελέτες αλλά το μέγεθος της επίδρασης κυμάνθηκε από 7.5 έως 32 mmHg. Παρομοίως, οι μειώσεις της περιπατητικής ΣΑΠ κυμάνθηκαν από 2.2 έως 10.2 mmHg με την εξαίρεση της μελέτης INSPIRED, στην οποία αναδείχθηκε μία μείωση της περιπατητικής ΣΑΠ κατά 21 mmHg. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι μόνο 6 ασθενείς σε αυτή τη μελέτη είχαν δεδομένα 24 ωρης καταγραφής της πίεσης και τελικά η σταθμισμένη μείωση της ΣΑΠ ιατρείου εκτιμήθηκε στα 20.8 mmHg και της 24ωρης συστολικής στα 7.8 mmHg.

Σε αρκετές άλλες μελέτες τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με RH είτε σε RDN είτε σε κλιμάκωση της φαρμακευτικής αγωγής. Σε μια μετα-ανάλυση 9 μελετών με περισσότερους από 1000 ασθενείς με RH η αποτελεσματικότητα της RDN συγκρίθηκε με τη φαρμακοθεραπεία. Η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στους 6 μήνες ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο(89). Σε σύγκριση με τη φαρμακοθεραπεία η RDN συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στη σταθμισμένη ΣΑΠ ιατρείου κατά 12.8 mmHg [95% (CI): 22.8 έως 2.9; I² : 92%]. Ωστόσο αυτή η αθροιστική επίδραση φαίνεται να οδηγούταν από τα αποτελέσματα των μη τυχαιοποιημένων μελετών. Στο σύνολο αυτών των μελετών η RDN φάνηκε να είναι ασφαλής χωρίς εκδήλωση αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων στις νεφρικές αρτηρίες και χωρίς απορρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

1.5.5 Τυχαιοποιημένες μελέτες με σκέλος ομάδας ελέγχου με ψευδο-επέμβαση

Μετά τη δημοσίευση της SYMPLICITY HTN-3, αρκετές ακόμα μελέτες με σκέλος ψευδο-επέμβασης ολοκληρώθηκαν και δημοσιεύτηκαν.

Η μελέτη SPYRAL HTN-OFF MED ήταν μια μελέτη απόδειξης της αποτελεσματικότητας της RDN (proof of concept) σε ασθενείς με μη θεραπευόμενη υπέρταση(90,91)). Η μελέτη ήταν πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, με σκέλος ψευδοεπέμβασης και συμμετοχή 80 ασθενών με ΑΥ (71% άνδρες) που δεν λάμβαναν φάρμακα (παρθένοι σε φαρμακευτική αγωγή ή μετά από κατάλληλη διακοπή). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε RDN όλων των προσβάσιμων νεφρικών αρτηριών συμπεριλαμβανομένων των κλάδων τους και των επικουρικών νεφρικών αρτηριών

όταν αυτές είχαν διάμετρο 3–8 mm χρησιμοποιώντας τον πολυπολικό καθετήρα Symplicity Spyral ή Symplicity G3 (n = 38), είτε σε ομάδα ψευδοεπέμβασης (n = 42). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στην αρχή της παρακολούθησης ήταν παραπλήσια μεταξύ των δύο ομάδων. Στους 3 μήνες, η ομάδα της RDN παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση τόσο στην ΑΠ ιατρείου όσο και στην ABPM σε σχέση με την ομάδα της ψευδοεπέμβασης (-7.7 / -4.9 (95% CI: -14 / -8.5 έως -1.5 / -1.4) και -5.0 / -4.4 (-9.9 / -7.2 έως -0.2 / -1.6 mmHg, αντίστοιχα). Τα παραπάνω αποτελέσματα παρέμειναν αμετάβλητα ακόμα και μετά από προσαρμογή για τις τιμές της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι 21 από τους 35 ασθενείς στην ομάδα της RDN παρουσίασαν μείωση της συστολικής ABPM ≥ 5 mmHg, ενώ 10 ασθενείς παρουσίασαν αύξηση. Στην ομάδα της ψευδοεπέμβασης περίπου 50% των ασθενών παρουσίασαν μείωση των τιμών της ΑΠ και περίπου 50% αύξηση. Για κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκαν προβλήματα ασφάλειας.

Ακολούθησε η SPYRAL HTN-ON MED(92-94) που ήταν επίσης μια τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, με σκέλος ψευδοεπέμβασης που έλεγξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της RDN χρησιμοποιώντας την ίδια τεχνική κατάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν στην SPYRAL HTN-OFF MED. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με αρρυθμιστη ΑΥ (συστολική > 150 mmHg και διαστολική > 90 mmHg) σε 1–3 αντιυπερτασικά φάρμακα. Συνολικά 80 ασθενείς (84% άνδρες) τυχαίοποιήθηκαν είτε στο σκέλος της RDN (n = 38) είτε στο σκέλος της ψευδοεπέμβασης (n = 42). Στην αρχή της παρακολούθησης οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιες συννοσηρότητες και δημογραφικά χαρακτηριστικά ενώ η διάμεση τιμή των φαρμάκων που λάμβαναν ήταν 3. Στους 6 μήνες μετά την επέμβαση, στην ομάδα της RDN τόσο η περιπατητική όσο και η ΑΠ ιατρείου μειώθηκαν περισσότερο από ότι στην ομάδα της ψευδοεπέμβασης (-7.4 / -4.1 (95% CI: -12.5 / -7.8 έως -2.3 / -0.4) και -6.8 / -3.5 (95% CI: -12.5 / -7 έως -1.1 / 0, p = 0.048 mmHg). Η μείωση της ΑΠ παρέμεινε σημαντική ακόμα και μετά από διόρθωση για τα επίπεδα της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή ήταν -5.0 / -4.4 (p = 0.414, 0.0024, πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Η RDN οδήγησε σε μια σταδιακή μείωση των επιπέδων της ΑΠ καθόλη τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης της μελέτης χωρίς να έχουν παρατηρηθεί σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ενδιάμεσης ανάλυσης των 3 μηνών. Εννέα ασθενείς στην ομάδα της RDN παρουσίασαν αύξηση της ΑΠ, ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι η συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή ήταν ανεπαρκής και στις δύο ομάδες

(περίπου 65%). Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας ούτε περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και στις δύο ομάδες καθόλο το χρόνο παρακολούθησης.

Η RADIANCE-HTN SOLO (95) ήταν επίσης μια τυχαιοποιημένη διεθνής πολυκεντρική μελέτη, με σκέλος ψευδοεπέμβασης που διενεργήθηκε σε 22 κέντρα στις ΗΠΑ και σε 18 κέντρα στην Ευρώπη. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει το κατά πόσο η RDN, χρησιμοποιώντας ενδαγγειακούς υπερήχους μειώνει την περιπατητική ΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση επί απουσίας αντιυπερτασικής αγωγής. Η ανάλυση ισχύος της μελέτης στηρίχθηκε στην DENVER-HTN και σε αντίθεση με τις SPYRAL ON και OFF, μπορούσε να ελεγχθεί ένα προκαθορισμένο μέγεθος επίδρασης. Ασθενείς με ΑΥ, ηλικίας 18 έως 75 ετών με κατάλληλη ανατομία νεφρικών αρτηριών ήταν υποψήφιοι για την μελέτη αν είχαν περιπατητική ΑΠ $\geq 135/85$ mmHg και μικρότερη από 170 / 105 mmHg μετά από μια περίοδο 4 εβδομάδων διακοπής μέχρι και δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων. 146 ασθενείς (58% άνδρες, 77% Καυκάσιοι) τυχαιοποιήθηκαν είτε στο σκέλος της RDN (n = 74) είτε στο σκέλος της ψευδοεπέμβασης (n = 72). Στους 2 μήνες παρακολούθησης, η ομάδα της RDN πέτυχε μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ ιατρείου, της περιπατητικής ΑΠ και της ΑΠ στο σπίτι σε σχέση με την ομάδα της ψευδοεπέμβασης (-6.5 / -4.1 (95% CI: -11.3 / -7 έως -1.8 / -1.3), -4.1 / -1.8 (-7.1 / -3.7 έως -1.2 / -0.2), και -7.1 / -3.6 (95% CI: -10.4 / -5.6 έως -3.8 / -1.5) mmHg μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα της ΑΠ στην αρχή της παρακολούθησης). Ο σχεδιασμός της μελέτης επέτρεπε τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με ΑΠ ιατρείου $\geq 180 / 110$ mmHg ή μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι $\geq 170 / 105$ mmHg. Ειδικότερα, αντιυπερτασική αγωγή ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε 5 ασθενείς της ομάδας της RDN και σε 13 ασθενείς της ομάδας της ψευδοεπέμβασης 89 (p = 0.04). Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες(96-98).

Στη μελέτη RADIOSOUND-HTN(99,100) ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση(ΣΑΠ ιατρείου >160 mmHg ή Δ ΑΠ >90 mmHg παρά τη λήψη τουλάχιστον 3 διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού)τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε κατάλυση με ενδοαυλική χορήγηση ενέργειας με RF των κυρίων νεφρικών αρτηριών,των κυρίων νεφρικών αρτηριών και των κλάδων τους,είτε σε χρήση υπερήχου στις κύριες νεφρικές αρτηρίες.Η αντιυπερτασική αγωγή θα έπρεπε να ναι σταθερή τις τελευταίες 4 εβδομάδες.Συνολικά εντάχθηκαν 120 ασθενείς με μέση ηλικία τα 64 ± 9 έτη και μέση

ημερήσια ΑΠ 153/86±12/13mmHg.Από αυτούς 39 υποβλήθηκαν σε κατάλυση των κυρίων νεφρικών αρτηριών,39 σε κατάλυση των νεφρικών αρτηριών και των κλάδων τους και 42 έλαβαν θεραπεία με υπέρηχο.Στους 3 μήνες η ημερήσια συστολική ΑΠ μειώθηκε κατά 9.5±12.3mmHg($p<0.001$) στο σύνολο του πληθυσμού.Παρόλο που η ΑΠ μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά στην ομάδα χρήσης υπέρηχου σε σχέση με αυτή της κατάλυσης των κυρίων νεφρικών αρτηριών(-13.2±13.7 έναντι -6.5±10.3 mm Hg, $p=0.043$) δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην μείωση της ΑΠ μεταξύ των πληθυσμών κατάλυσης.

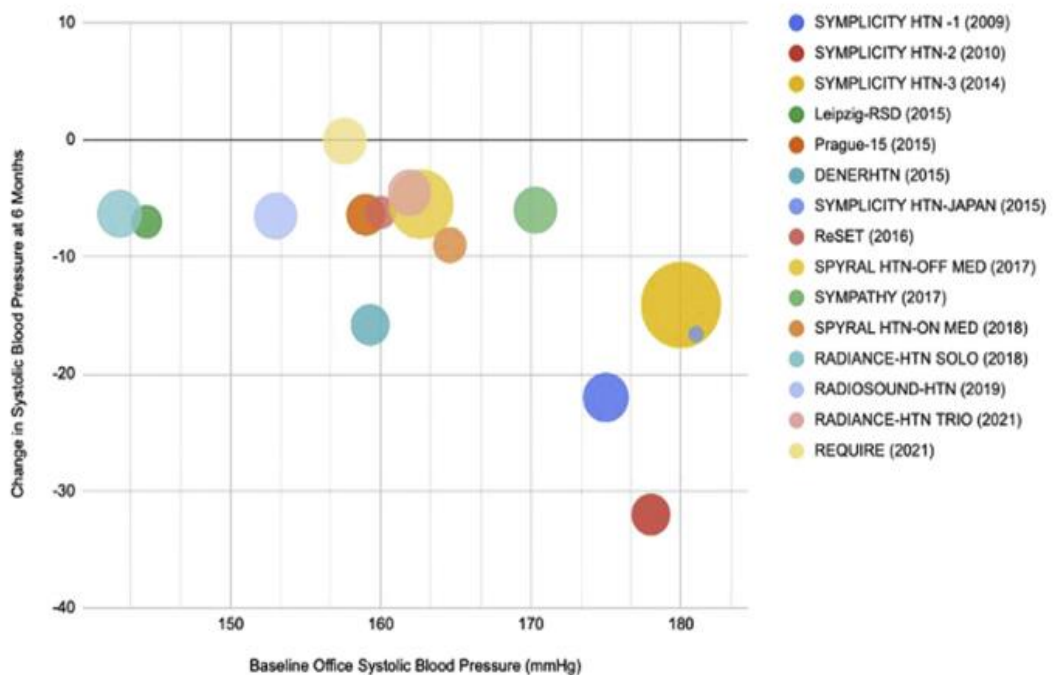
Η μελέτη RADIANCE-HTN TRIO(101-103) μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη με σκέλος ψευδοεπέμβασης όπου συμμετείχαν 28 κέντρα στην Αμερική και 25 στην Ευρώπη.Μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης με τη χρήση υπέρηχων σε υπερτασικούς ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση οι οποίοι ελάμβαναν τουλάχιστον τρία αντιυπερτασικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού.Εντάχθησαν ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών με ΑΠ ιατρείου τουλάχιστον 140/90mmHg υπό αγωγή με ανταγωνιστή ασβεστίου,ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης και θειαζιδικό διουρητικό.Συνολικά συμμετείχαν 136 ασθενείς,69 στην ομάδα απονεύρωσης και 67 σε αυτή της ψευδοεπέμβασης.Στους 2 μήνες η κατάλυση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της ημερήσιας συστολικής ΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα ψευδοεπέμβασης(-8mmHg έναντι -3mmHg αντίστοιχα).Δεν υπήρχε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των δυο ομάδων.

Η μελέτη REQUIRE(104)συμπεριέλαβε ασθενείς αποκλειστικά από την Ασία.Άτομα με ανθεκτική υπέρταση (ΑΠ ιατρείου≥150/90mmHg και 24ωρη ΣΑΠ≥140mmHg)τυχαιοποιήθηκαν είτε σε κατάλυση των νεφρικών αρτηριών με τη χρήση υπέρηχου είτε σε ομάδα ψευδοεπέμβασης.Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ στους 3 μήνες.Συνολικά 143 ασθενείς εντάχθησαν(72 στην ομάδα της κατάλυσης και 71 στην ομάδα της ψευδοεπέμβασης).Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μείωση της ΑΠ μεταξύ των δυο πληθυσμών στους 3 μήνες(-6.6mmHg στην ομάδα θεραπείας έναντι -6.5mmHg στην ομάδα ψευδοεπέμβασης, $p=0.971$).

Η μελέτη RADIANCE II(105,106)συμπεριέλαβε ασθενείς με στάδιο II ΑΥ όπου τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 στην ομάδα της RDN(150 ασθενείς) με τη χρήση υπέρηχου και στην ομάδα της ψευδοεπέμβασης(74 ασθενείς).Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν διακόψει την αντιυπερτασική αγωγή που ελάμβαναν τουλάχιστον 4 εβδομάδες

προ της τυχαιοποίησης.Κριτήριο για την ένταξη στην μελέτη ήταν να έχουν ημερήσια ABPM ΑΠ το λιγότερο 135/85mmHg αλλά μικρότερη από 170/105mmHg.Η αντιυπερτασική αγωγή δεν ξεκινούσε μέχρι τους 2 μήνες εκτός και αν η ΑΠ ιατρείου ήταν μεγαλύτερη από 180/110mmHg.Οι πρώτες αναλύσεις στους 2 μήνες έδειξαν πως η ημερήσια συστολική ΑΠ κατά την ABPM καταγραφή μειώθηκε κατά 7.9mmHg στην ομάδα της απονεύρωσης και κατά 1.8mmHg στην ομάδα της ψευδοεπέμβασης($p < 0.0001$).

Οι τελευταίες 6 τυχαιοποιημένες μελέτες με σκέλος ψευδο-επέμβασης που παρουσιάστηκαν παραπάνω (SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO,RADIOSOUND-HTN, RADIANCE-HTN TRIO, RADIANCE II) είναι οι πρώτες μελέτες που απέδειξαν με πειστικό τρόπο ότι η RDN μειώνει την ΑΠ(εικ. 3).Σημειώνεται ότι οι μελέτες είχαν πολύ αυστηρό σχεδιασμό και διενεργήθηκαν σχολαστικά. Στην πραγματικότητα, πρόκειται για τις πρώτες μελέτες που τεκμηρίωσαν την αντιυπερτασική δράση της RDN στους υπερτασικούς ασθενείς.



Εικόνα 3:Μεταβολή της ΣΑΠ με τη RDN.Συσχέτιση μεταξύ ΣΑΠ στην ένταξη και στους 6 μήνες μετά την κατάλυση σε μεγάλες κλινικές μελέτες.Το μέγεθος του πληθυσμού σε κάθε μελέτη αντικατοπτρίζεται στο μέγεθος των κύκλων.*Renal Sympathetic Denervation for Hypertension, Kidney Int Rep (2022)*

Οι πρώτες αναφορές της RDN με χειρουργική εξαίρεση των νεφρικών νεύρων, έδειξαν πολύ μικρή επίδραση στην ΑΠ και έτσι η χειρουργική RDN έδωσε τη θέση της στην πιο ριζική χειρουργική συμπαθεκτομή. Οι σύγχρονες διακαθετηριακές τεχνικές που χρησιμοποιούν ενέργεια RF, εστιακούς υπερήχους, χορήγηση αλκοόλης ή άλλες μορφές ενέργειας ελέγχθηκαν κυρίως σε μονού σκέλους μελέτες ή καταγραφές. Παρότι αυτές οι μελέτες και καταγραφές περιελάμβαναν πολλές εκατοντάδες ή και χιλιάδες ασθενών και έδειξαν σημαντικές μειώσεις τόσο στην ΑΠ ιατρείου όσο και στην περιπατητική ΑΠ, τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να θεωρηθούν ισχυρά για μεθοδολογικούς λόγους. Χωρίς παρουσία ομάδας ελέγχου και κυρίως χωρίς παρουσία σκέλους ψευδοεπέμβασης γίνεται δύσκολο να κατανοήσεις πόσο μέρος από την επίδραση της RDN οφείλεται στην RDN, σε παλινδρόμηση στη μέση τιμή, σε φαινόμενο Hawthorn ή απλά σε θόρυβο. Συγκεκριμένα, όλες οι μελέτες που συμπεριελάμβαναν ασθενείς με RH υπόκεινται σε διαφορετικά μεθοδολογικά σφάλματα, εξαιτίας του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου.

Μετά τη δημοσίευση των αρνητικών αποτελεσμάτων της SIMPLICITY HTN3 η αποτελεσματικότητα της RDN αμφισβητήθηκε. Η πιο πιθανή εξήγηση για τα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται να είναι η ατελής απονεύρωση και η απουσία περιμετρικής, και στα τέσσερα τεταρτημόρια, διακοπής των συμπαθητικών ινών. Αντιθέτως, οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα έλαβαν υπόψιν τους τα σφάλματα της SIMPLICITY HTN-3 και εφάρμοσαν έναν ενδεδειγμένο σχεδιασμό με σκοπό να τα ξεπεράσουν. Οι μελέτες SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED και RADIANCE-HTN SOLO χρησιμοποίησαν διαφορετικές τεχνολογίες, αλλά παρόμοια πρωτόκολλα με αυστηρή παρακολούθηση της εκτέλεσης των επεμβάσεων και ενδεδειγμένη καταγραφή τους(107-109). Όλες οι μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς με καλά τεκμηριωμένη ΑΥ και υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης ενώ απέκλεισαν ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο, προχωρημένη ΑΥ ή μεμονωμένη συστολική ΑΥ. Και οι τρεις μελέτες υιοθέτησαν αυστηρές επεμβατικές πρακτικές για να επιτύχουν αποτελεσματική διακοπή των συμπαθητικών ινών. Όλες οι μελέτες λοιπόν κατέληξαν στο ότι η RDN είναι ασφαλής και μειώνει την ΑΠ είτε σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή είτε όχι, χρησιμοποιώντας είτε RF είτε υπερήχους.

Ωστόσο, το μέγεθος της μείωσης της ΑΠ ήταν μικρότερο από αυτό που προβλέφθηκε αρχικά. Παρότι λοιπόν η μέση μείωση της ΑΠ ήταν στατιστικά και κλινικά σημαντική, δεν ήταν μεγαλύτερη από τη μεταβολή που θα αναμενόταν από την προσθήκη ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου στην αγωγή του ασθενούς(110,111)

καθιστώντας αναγκαία τη σύγκριση της RDN με την εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής. Αξιοσημείωτη είναι και η μεγάλη μεταβλητότητα στην απόκριση στην θεραπεία. Ενώ πράγματι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μείωση της ΑΠ με την RDN από ότι με την ψευδοεπέμβαση, μερικοί ασθενείς της ομάδας της RDN παρουσίασαν επιδείνωση της ΑΠ στην διάρκεια της παρακολούθησης, υποδεικνύοντας ότι δεν ανταποκρίνονται το σύνολο των ασθενών στην θεραπεία 91 (non-responders). Σημειώνεται επίσης ότι, τουλάχιστον προς το παρόν, δεν υπάρχει ομοιογένεια στον χαρακτηρισμό των ασθενών που ανταποκρίνονται στην RDN (responders). Πράγματι, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της RDN μείωσαν την πίεση τους μετά την παρέμβαση σε σχέση με την ομάδα της ψευδοεπέμβασης, αλλά η ανταπόκριση αυτή χαρακτηριζόταν από μεγάλη μεταβλητότητα. Έτσι, ενώ σε μερικούς ασθενείς η συστολική ΑΠ μειώθηκε έως και 40 mmHg, σε άλλους παρατηρήθηκε μόνο μικρή μείωση της ΑΠ και σε λίγους έως και μικρή αύξηση της συστολικής ΑΠ μετά την RDN. Μείωση της ΑΠ της τάξης των 5–10 mmHg δεν αναγνωρίζει πάντα τους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην θεραπεία (responders) καθώς λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των μετρήσεων της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη, μερικοί ασθενείς μπορεί να ταξινομούνται σε διαφορετική κατηγορία σε διαφορετικούς χρόνους εκτίμησης. Έχει φανεί πως θετικός προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στη RDN είναι η τιμή της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της επέμβασης, με τις μεγαλύτερες τιμές ΣΑΠ να σχετίζονται με μεγαλύτερη μείωση αυτής. Επίσης καταστάσεις με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα όπως υπνική άπνοια, αυξημένη καρδιακή συχνότητα, μη πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας καθώς και μειωμένη αρτηριακή σκληρία οδηγούν σε μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ. Σε μια προσπάθεια να ενταχθούν στις μελέτες ασθενείς με μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ εξαιρέθηκαν. Ωστόσο, οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ αντικατοπτρίζουν την πλειοψηφία των ασθενών με ΑΥ ειδικά μεταξύ των ηλικιωμένων (>70%). Έτσι, τα τρέχοντα δεδομένα δεν μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά για αυτήν την σημαντική ομάδα των ασθενών. Δεδομένα για την RDN στους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ θα ήταν πολύ χρήσιμα καθώς αυτοί οι ασθενείς ωφελούνται ιδιαίτερα από τη μείωση της ΣΑΠ.

Η μακροχρόνια ασφάλεια της μεθόδου είναι κάτι που επίσης πρέπει να μελετηθεί. Τα τρέχοντα δεδομένα προσφέρουν επιβεβαίωση ότι στη βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση δεν παρατηρείται αυξημένη επίπτωση περιοριστικών για τη ροή

νεφρικών στενώσεων, ωστόσο η ευαισθησία των νεφρικών υπερήχων που χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες είναι μικρή για την ανάδειξη μη αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων. Οι υποκλινικές βλάβες δεν μπορούν να αποκλειστούν με την εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου και η μακροχρόνια παρακολούθηση καθίσταται απαραίτητη για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της RDN και της μακροχρόνιας επίδρασης τυχών υποκλινικών βλαβών(112).

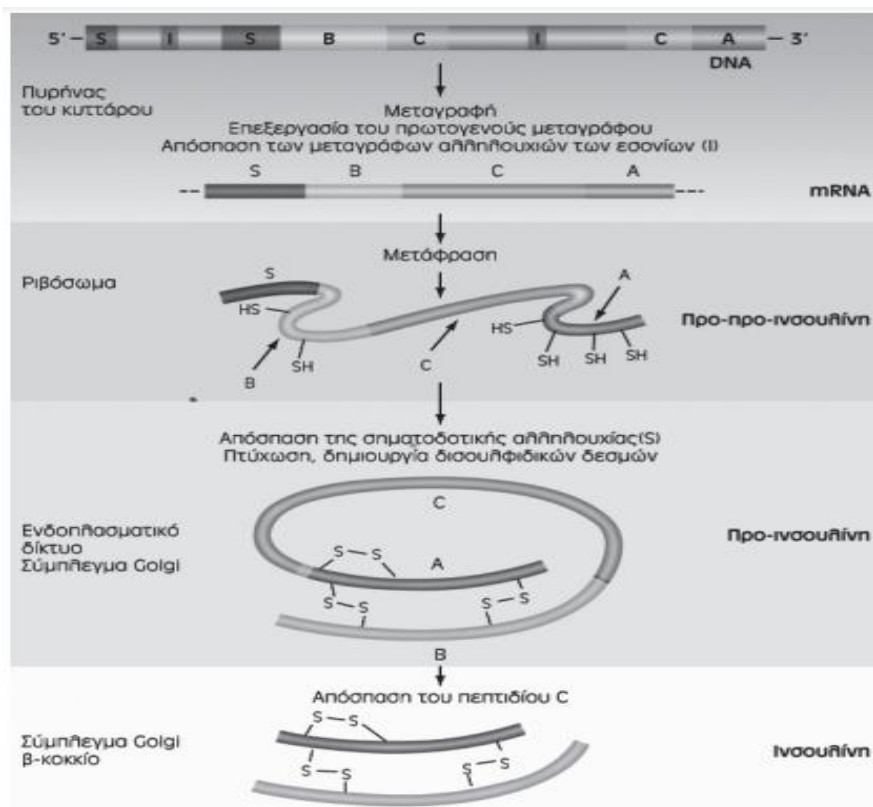
Υπάρχει λοιπόν χώρος και ανάγκη για νέες μελέτες στο χώρο της RDN. Δυο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες με ομάδα ψευδοεπέμβασης είναι ήδη σε εξέλιξη και θα εξετάσουν τον ρόλο της αλκοόλης στην RDN, η TARGET BP σε άτομα με αντιυπερτασική αγωγή και η TARGET BP OFF MED σε άτομα άνευ αγωγής. Επίσης η μελέτη RDN-CKD μελετά αν η RDN μειώνει την 24ωρη ΣΑΠ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3α και 3β. Απαντήσεις χρειάζονται για τη χρήση νέων μεθόδων και τεχνικών, ενώ χρειαζόμαστε καλά σχεδιασμένες μελέτες για να απαντήσουν στο αν η RDN μπορεί να θεραπεύσει την ΑΥ σε μερικές ομάδες ασθενών όπως αυτοί με οριακή ΑΥ ή αν μπορεί να την προλάβει στους ασθενείς με υψηλή φυσιολογική ΑΠ, στο αν μπορεί να μειώσει τον αριθμό των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για την επίτευξη ρύθμισης, στο αν είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ, στο ποιοί ασθενείς έχουν την μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία αλλά και στο ποια είναι η επίδρασή της στις βλάβες στα όργανα στόχους(113).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1. Η ινσουλίνη και οι δράσεις της

2.1.1 Βιοσύνθεση ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη (MB 58,000) που αποτελείται από 51 αμινοξέα, τα οποία σχηματίζουν δύο αλυσίδες την A (21 αμινοξέα) και τη B (30 αμινοξέα) (εικ.4). Οι αλυσίδες αυτές συνδέονται μεταξύ τους με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Η δομή της A αλυσίδας σταθεροποιείται από έναν επιπλέον δισουλφιδικό δεσμό. Το γονίδιο της ινσουλίνης εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11. Η σύνθεση και αποθήκευση της ινσουλίνης γίνονται στα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Πρώτα συντίθεται το πρόδρομο μόριο προ-προινσουλίνη (preproinsulin). Το γονίδιο της προ-προινσουλίνης περιέχει δύο εσώνια και τρία εξώνια. Το αντίστοιχο mRNA κωδικοποιεί την αλληλουχία αμινοξέων της προ-προινσουλίνης (114).



Εικ.4: Βιοσύνθεση ινσουλίνης

Το πρωτεϊνικό μόριο της προ-προινσουλίνης φέρει ένα αμινοτελικό και ένα καρβοξυτελικό άκρο. Στο αμινοτελικό άκρο (-NH₂) βρίσκεται μια σηματοδοτική

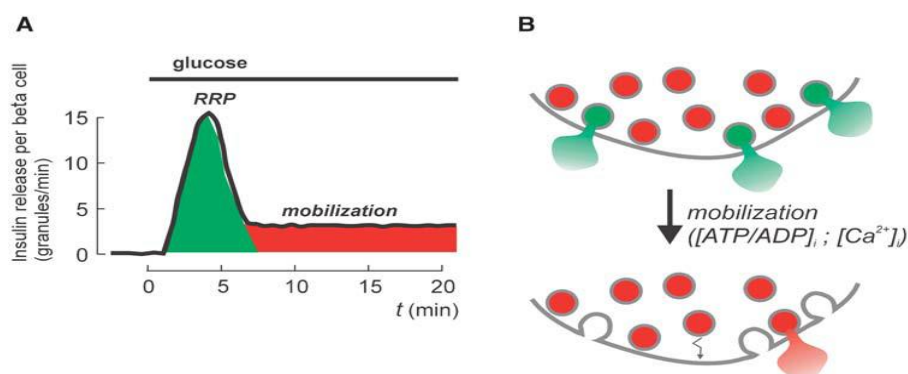
αλληλουχία (signal peptide) την οποία ακολουθούν τα τριάντα αμινοξέα της Β αλυσίδας. Τα τελευταία 21 αμινοξέα που βρίσκονται στο καρβοξυτελικό άκρο σχηματίζουν την αλληλουχία της Α αλυσίδας. Ανάμεσα στις δύο αλυσίδες παρεμβάλλονται 26-31 (ανάλογα με το είδος) αμινοξέα που αποτελούν το C πεπτίδιο (connecting peptide: συνδετικό πεπτίδιο)(115). Η τριτοταγής δομή της προ-προινσουλίνης εξασφαλίζει την εγγύτητα των καταλοίπων κυστεΐνης, ώστε να είναι εύκολη η οξειδωσή τους και ο σχηματισμός των δισουλφιδικών δεσμών. Το μόριο της προ-προινσουλίνης σχηματίζεται στα ριβοσώματα και με τη βοήθεια της σηματοδοτικής αλληλουχίας (οδηγό πεπτίδιο) οδηγείται στο Ενδοπλασματικό Δίκτυο (ΕΔ). Στο ΕΔ πρωτεολυτικά ένζυμα αποκόπτουν το οδηγό πεπτίδιο οδηγώντας στο σχηματισμό του μορίου της προινσουλίνης (κατά βάση αδρανής προορμόνη). Η προινσουλίνη περνά από το ΕΔ στη συσκευή Golgi και από κεί στα χαρακτηριστικά εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων, τα οποία καλούνται β-κοκκία. Τα εκκριτικά κοκκία εκτός από την αδρανή προορμόνη περιέχουν και ένζυμα (trypsinlike) που θα “κόψουν” την προορμόνη σε δραστική ινσουλίνη και C πεπτίδιο. Μελέτες έχουν δείξει ότι κάθε μεμονομένο β-κύτταρο περιέχει περισσότερα από 10000 εκκριτικά κοκκία(116,117).

2.1.2.Γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης

Η έκκριση της ινσουλίνης γίνεται μέσω εξωκύτωσης των β-κοκκίων. Η εξωκύτωση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση μαζί με την ινσουλίνη και ισομοριακών ποσοτήτων C πεπτιδίου. Εκτός από την απελευθέρωση ινσουλίνης και C πεπτιδίου φαίνεται ότι απελευθερώνεται στην αιματική κυκλοφορία και προινσουλίνη. Πράγματι έχει δειχθεί ότι η προινσουλίνη αποτελεί το 6% της ολικής ανοσοδραστικής ινσουλίνης που απελευθερώνεται στην πυλαία φλέβα ενός φυσιολογικού ανθρώπου ενώ το ποσοστό αυτό με τη χρήση πιο ευαίσθητων τεχνικών ανέρχεται στο 10% στην περιφέρεια(118). Η προινσουλίνη έχει μικρότερο ρυθμό μεταβολικής κάθαρσης και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από την ινσουλίνη. Όσον αφορά τη δραστηριότητά της η προινσουλίνη 1) έχει μεγαλύτερη δραστηριότητα στην αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (5-12% της ινσουλίνης) σε σχέση με τη διέγερση της περιφερικής πρόσληψης της γλυκόζης (3-8% της ινσουλίνης) 2) έχει διαφορετική δράση στο μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος σε σχέση με την ινσουλίνη

και 3) σε μικρές συγκεντρώσεις αδυνατεί να αναστείλει τη λιπόλυση και την κετογένεση. Η ινσουλίνη είναι η μόνη ορμόνη που μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης αποτελεί ως γνωστόν η γλυκόζη(119,120).

Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης ακολουθείται, ως γνωστό, από διφασική έκκριση ινσουλίνης(εικ. 5). Μια πολύ ταχεία και απότομη αύξηση στην έκκριση της ινσουλίνης παρατηρείται μέσα στα πρώτα δύο λεπτά από την χορήγηση της γλυκόζης.Ακολουθεί μια απότομη μείωση, και στη συνέχεια διατήρηση της έκκρισης σε χαμηλότερα επίπεδα, που διαρκεί όμως περισσότερο.



Εικ.5: A. Διφασική έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο σαν απάντηση στο ερέθισμα της γλυκόζης. Με πράσινο χρώμα σημειώνεται η πρώτη φάση και με κόκκινο η δεύτερη φάση. B. Με πράσινο χρώμα σημειώνονται τα κοκκία της «έτοιμης προς απελευθέρωση» δεξαμενής, με κόκκινο τα κοκκία της «αποθηκευμένης» δεξαμενής.

Η πρώτη φάση προκύπτει από την εξωκύτωση των β-κοκκίων που αποτελούν την «έτοιμη προς απελευθέρωση» δεξαμενή (readily released pool) και που αποτελεί το 5-10% της αποθηκευμένης στα β-κύτταρα ινσουλίνης. Πρόκειται για κοκκία που είναι σε ετοιμότητα, ήδη «αγκυροβολημένα» στην κυτταρική μεμβράνη και ενεργοποιημένα. Η συνεχόμενη έκκριση της δεύτερης φάσης προκύπτει από την εξωκύτωση των κοκκίων που αποτελούν την «αποθηκευμένη» δεξαμενή (reserve pool). Πρόκειται για κοκκία που βρίσκονται στο εσωτερικό του κυττάρου και τα οποία μεταπίπτουν ενεργοποιούμενα (με κατανάλωση ATP) σταδιακά στην «έτοιμη προς απελευθέρωση» δεξαμενή που «αγκυροβολείται» στην κυτταρική μεμβράνη(121).

2.1.3.Κεφαλική φάση έκκρισης ινσουλίνης

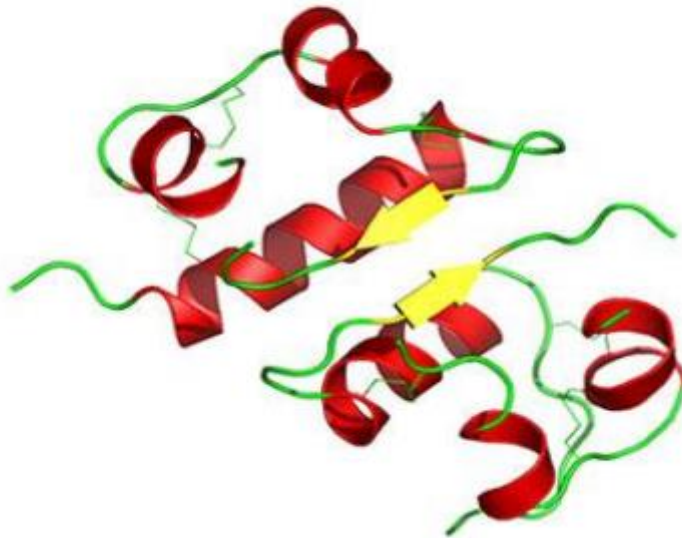
Η γλυκόζη όμως εκτός από την απ' ευθείας δράση της στο β-κύτταρο όσον αφορά την έκκριση ινσουλίνης, φαίνεται να επιδρά και έμμεσα.

Τα νησίδια του παγκρέατος διαθέτουν πλούσια νεύρωση από συμπαθητικές, παρασυμπαθητικές και αισθητικές νευρικές ίνες, με ποικιλία νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων αποθηκευμένων στις απολήξεις τους. Η γλυκόζη μέσα στη στοματική κοιλότητα, μέσω υποδοχέων γεύσης και των προσαγωγών ινών τους διεγείρει νευρικά αντανακλαστικά που άγονται μέσω εγκεφαλικού στελέχους, πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, δικτυωτού σχηματισμού, παραβραγχιακού πυρήνα και ραχιαίου κινητικού πυρήνα του πνευμονογαστρικού (παρασυμπαθητικό)(122). Διέγερση του παρασυμπαθητικού επάγει την έκκριση ινσουλίνης, και αυτή η διέγερση είναι πολύ σημαντική για τη λεγόμενη κεφαλική φάση της έκκρισης ινσουλίνης, που συμβαίνει πριν ακόμη αυξηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Διέγερση των συμπαθητικών νευρικών απολήξεων, μέσω απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης, γαλανίνης και νευροπεπτιδίου Υ αναστέλλει τόσο τη βασική όσο και τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η νοραδρεναλίνη μπορεί τόσο να αναστείλει την έκκριση της ινσουλίνης (μέσω α2-αδρενεργικών υποδοχέων), αλλά και να διεγείρει την έκκρισή της (μέσω β2-αδρενεργικών υποδοχέων)(123,124).

2.1.4.Δράσεις της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη(εικ. 6) έχει πολλές μεταβολικές, αγγειακές και άλλες δράσεις. Ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, ενώ επάγει την πρόσληψη γλυκόζης, ιδιαίτερα στους σκελετικούς μυς(125,126). Οι δράσεις της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των λιπιδίων περιλαμβάνει την διέγερση της ενδαγγειακής λιπόλυσης, την λιπογένεση στο λιπώδη ιστό, την αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και την παραγωγή των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) από το ήπαρ. Οι δράσεις αυτές οδηγούν στη μείωση της γλυκόζης του ορού, των τριγλυκεριδίων, των μη-εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) και σε αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) στο λιπώδη ιστό. Ο αντίκτυπος των αλλαγών αυτών εξετάζεται παρακάτω. Η ινσουλίνη έχει επίσης σημαντικές επιπτώσεις στην αγγειακή λειτουργία. Φυσιολογικά, η ινσουλίνη μειώνει τη σκληρία των αρτηριών(127,128,129) και προκαλεί βραδεία αγγειοδιαστολή στις περιφερικές αντιστάσεις(130,131).Όπως

αναλύεται παρακάτω, οι δράσεις αυτές μπορεί να βοηθήσουν στην προστασία εμφάνισης της υπέρτασης και της αθηρωματικής πλάκας. Άλλες δυνητικώς αντιαθηρωγόνες δράσεις της ινσουλίνης, περιλαμβάνουν τόσο την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων όσο και της αλληλεπίδρασης των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο(132-134). Η ινσουλίνη ρυθμίζει και τον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ως κεντρικώς δρών στη διέγερση του συμπαθητικού στο καρδιαγγειακό σύστημα και σε άλλους ιστούς, και έχει επιπτώσεις στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών, όπως η ενίσχυση του νατρίου και επαναρρόφηση του ουρικού οξέος στο νεφρό(135-137). Επιπλέον, η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη καλίου σε περιφερικούς ιστούς και στα όργανα(138).



Εικ.6:Στεreoχημική τρισδιάστατη μορφή του μορίου της ινσουλίνης

2.2.Αντίσταση στην ινσουλίνη

2.2.1 Ορισμός

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οριστεί ως η αδυναμία της ινσουλίνης να παράγει τις συνήθεις βιολογικές δράσεις της, σε συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία οι οποίες είναι αποτελεσματικές σε φυσιολογικά άτομα(139,140). Οι μεταβολικές συνέπειες της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορούν να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σπλαχνική εναπόθεση λίπους, υπερούριχαιμία, αύξηση των δεικτών φλεγμονής, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και προθρομβωτική κατάσταση. Η εξέλιξη της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικό σύνδρομο(ΜΣ),μη αλκοολική λιπαρή ηπατική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2(ΣΔτ2).

2.2.2.Αίτια αντίστασης στην ινσουλίνη

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε γενικές γραμμές παράλληλα με την αύξηση της μάζας του σωματικού λίπους, παρόλο που ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) καλύπτει μόνο μέρος της διακύμανσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στο φυσιολογικό πληθυσμό. Η παχυσαρκία βλάπτει τη δράση τόσο της ινσουλίνης στην πρόσληψη της γλυκόζης όσο και της ικανότητας της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης να εμποδιστεί από την ινσουλίνη(141-143). Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται γενικά με τις διαταραχές των αγγειακών δράσεων της ινσουλίνης, όπως η σκληρία των μεγάλων αρτηριών(144-145) και η μειωμένη περιφερική αγγειοδιαστολή(146-148). Η ικανότητα της ινσουλίνης να αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων - κολλαγόνου είναι επίσης εξασθενημένη σε παχύσαρκα ινσουλίνο-ανθεκτικά άτομα.

Ανδρικού τύπου παχυσαρκία

Στην ανδρικού τύπου παχυσαρκία το λίπος συσσωρεύεται στην κοιλιακή χώρα, ενώ υπάρχει μεγαλύτερη τάση να αναπτυχθεί υπέρταση, διαβήτης, αθηροσκλήρωση και ουρική αρθρίτιδα. Οι μηχανισμοί που συνδέουν την ανδρική παχυσαρκία με την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι αμφιλεγόμενοι. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η παχυσαρκία κορμού βλάπτει διότι συνοδεύεται από συσσώρευση σπλαγγχνικού

λίπους στο εσωτερικό της κοιλιακής χώρας ενώ τα μεσεντέρια λιποκύτταρα έχουν ένα υψηλότερο ποσοστό της λιπόλυσης από ότι τα υποδόρια, και θα μπορούσαν να ελευθερώσουν υπερβολικές ποσότητες NEFAs στην πυλαία φλέβα, προκαλώντας έτσι το ήπαρ να γίνει ινσουλινο-ανθεκτικό. Ωστόσο, αυτή η θεωρία στερείται, αποδείξεων *in vivo*(149-152).

Φύλο

Οι σκελετικοί μύς στους άνδρες είναι λιγότερο ευαίσθητοι στην ινσουλίνη από αυτούς των γυναικών(153). Ωστόσο, οι γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους, και η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι συγκρίσιμη μεταξύ των δύο φύλων, εάν είναι διατυπωμένη σε όρους σωματικού βάρους και όχι μυϊκής μάζας. Η μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη των γυναικών είναι ανεξήγητη. Η οιστραδιόλη δε φάνηκε να είναι υπεύθυνη καθώς σε πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη(154).

Ελαττωμένη άσκηση

Ο καθιστικός τρόπος ζωής που χαρακτηρίζει τις δυτικές κοινωνίες αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την παχυσαρκία και για ΣΔτ2 . Τα δεδομένα από αρκετές επιδημιολογικές προοπτικές μελέτες(155-157), έχουν δείξει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και συχνότητας εμφάνισης του ΣΔτ2(158-161). Οι Wei et al(162) έχουν εξετάσει τη σχέση της μέτρησης φυσικής κατάστασης με καρδιοαναπνευστική δοκιμασία ως προς τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔτ2. Οι άνδρες με χαμηλή ικανότητα είχαν 3,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για διαβήτη σε σχέση με εκείνους που ανήκουν στην κατηγορία υψηλής φυσικής κατάστασης, μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το κάπνισμα, και την κατανάλωση αλκοόλ. Η σωματική άσκηση μπορεί να βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό τη δράση της ινσουλίνης, και υπάρχει μια στενή και εξαιρετικά σημαντική σχέση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε ολόκληρο το σώμα και της μεγίστης αερόβιας ικανότητας (VO_{2max})(163-164).

Χρόνια τοξικότητα γλυκόζης

Η υπεργλυκαιμία μειώνει τη δράση της ινσουλίνης, και αποτελεί συνεπώς αιτία διαβήτη(165). Αυτή η τοξικότητα της γλυκόζης προκαλούμενη από την αντίσταση στην

ινσουλίνη μπορεί να συμβάλει σε χαμηλότερα ποσοστά πρόσληψης (από την ινσουλίνη) γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔτ2, σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα προσαρμοσμένα ως προς το βάρος, την ηλικία και το φύλο. Ωστόσο, αν και η χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί υπεργλυκαιμία, η χρησιμοποίηση της γλυκόζης είναι ανάλογη με τις συγκεντρώσεις γλυκόζης, ακόμη και σε διαβητικούς ασθενείς. Ο βαθμός της αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔτ2 είναι ευθέως ανάλογος με τη βαρύτητα της υπεργλυκαιμίας(166).

Χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μικρό σωματικό βάρος στη γέννηση μπορεί να προβλέπει την επακόλουθη εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και των συναφών συνεπειών, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔτ2 και η στεφανιαία νόσος(167). Οι παρατηρήσεις αυτές είχαν αρχικά περιγραφεί στο Ηνωμένο Βασίλειο, αλλά στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν από κάποιες μελέτες στις ΗΠΑ, στην Αυστραλία, στην Ασία και στην Ευρώπη. Εμβρυϊκή υπερέκθεση σε γλυκοκορτικοειδή έχει συγκεκριμένα προταθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη και ίσως στην υπέρταση(168).

2.2.3.Μέθοδοι εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη

Υπάρχουν αρκετοί δείκτες για τον έλεγχο της αντίστασης στην ινσουλίνη όπως HOMA-IR(homeostasis model assessment of insulin resistance),QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) τριγλυκερίδια ορού και λόγος τριγλυκεριδίων/HDL.Επιπλέον αξιολογούνται οι τιμές γλυκόζης ή/και ινσουλίνης στον ορό σε πρόκληση γλυκόζης(169)Το μοντέλο προσδιορισμού της ομοιόστασης (HOMA) περιγράφηκε αρχικά από τον Matthews το 1985(170). Είναι μια μέθοδος που εκτιμά τη λειτουργία των β κυττάρων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη από τις τιμές της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης. Το μοντέλο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως από τότε που δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά, συνήθως στην πρωτότυπή του μορφή. Το πρωτότυπο μοντέλο HOMA, περιείχε μια απλή μαθηματική προσέγγιση. Οι εξισώσεις που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι:

$$\text{HOMA-IR} = \text{FRI} (\text{pmol/l}) * \text{FGR} (\text{mmol/l}) / 135 \text{ ή}$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{FRI} (\mu\text{U/ml}) * \text{FGR} (\text{mmol/l}) / 22.5 \text{ ή}$$

$HOMA-IR = FRI (\mu U/ml) * FGR (mg/dl) / 405$ όπου FRI είναι η συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας και FGP είναι η γλυκόζη νηστείας του πλάσματος, ενώ οι αριθμοί 135, 22.5 και 405 αποτελούν η κάθε μία ξεχωριστή μαθηματική σταθερά. Οι παραπάνω τύποι έχουν το πλεονέκτημα ότι βασίζονται σε μόνο 2 μετρήσεις: αυτές της βασικής ινσουλίνης και της γλυκόζης. Υψηλές τιμές HOMA υποδεικνύουν χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη και κατ' επέκταση ινσουλινοαντίσταση. Οι παραπάνω εξισώσεις δε χρησιμοποιούνται στο ΣΔτ1 και στον ινσουλινοθεραπευόμενο ΣΔτ2. Ο δείκτης QUICKI καθορίζει το επίπεδο ευαισθησίας στην ινσουλίνη το οποίο είναι το αντίθετο της αντίστασης στην ινσουλίνη. Υπολογίζεται μέσω του τύπου $:1 / (\log(\text{fasting insulin } \mu U/mL) + \log(\text{fasting glucose } mg/dL))$.

Η κυρίαρχη συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ο ΣΔτ2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ότι προηγείται της ανάπτυξης του ΣΔτ2 κατά 10 έως 15 έτη. Η ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη συνήθως έχει ως αποτέλεσμα μια αντισταθμιστική αύξηση της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης. Τα αυξημένα επίπεδα ενδογενούς ινσουλίνης, μιας αναβολικής ορμόνης, συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και οδηγούν σε αύξηση βάρους, η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτός ο φαύλος κύκλος συνεχίζεται μέχρις ότου η δραστηριότητα των παγκρεατικών βήτα κυττάρων δεν μπορεί πλέον να ικανοποιήσει επαρκώς τη ζήτηση ινσουλίνης που δημιουργείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία. Με τη συνεχιζόμενη αναντιστοιχία μεταξύ της ζήτησης ινσουλίνης και της παραγωγής ινσουλίνης, τα επίπεδα γλυκαιμίας αυξάνονται σε επίπεδα συμβατά με το ΣΔτ2. Εκτός από το ΣΔτ2, το φάσμα των ασθενειών που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη περιλαμβάνει την παχυσαρκία, την καρδιαγγειακή νόσο, τη μη αλκοολική λιπαρή ηπατική νόσο, το ΜΣ και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών(171).

2.2.4. Η Ινσουλινό-Αντίσταση σε διάφορα όργανα και καταστάσεις

Μυϊκός ιστός

Η αντίσταση στην ινσουλίνη με τη μεσολάβησή της στη διάθεση της γλυκόζης από τους μυς δεν περιορίζεται μόνο στα άτομα με διαβήτη τύπου 2, αλλά μπορεί επίσης να συμβεί και σε μη διαβητικούς, ορισμένοι εκ των οποίων παρουσιάζουν σημαντικές διαταραχές όπως τυπικοί ασθενείς με τύπου ΣΔτ2. Επιπλέον σε μεταλλαγμένα ποντίκια που δε φέρουν υποδοχείς της ινσουλίνης στους σκελετικούς

μυς, έχουν τη συνήθη συγκέντρωση γλυκόζης και φυσιολογικές συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, γεγονός που σημαίνει ότι ο σκελετικός μυς μπορεί να μην είναι τόσο σημαντικός για τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης συνολικά όπως προηγουμένως(172-173). Αντιθέτως, η ινσουλίνη δεν είναι σε θέση να καταστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε ποντίκια που στερούνται τους υποδοχείς της ινσουλίνης στο ήπαρ, με αποτέλεσμα τη σοβαρή υπερινσουλιναίμια και τη δυσανεξία στη γλυκόζη(174). Έτσι, η αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο των σκελετικών μυών είναι παρούσα σε όλα σχεδόν τα άτομα με δυσανεξία στη γλυκόζη, αλλά αυτή η διαταραχή από μόνης της είναι απίθανο να εξηγήσει την ανάπτυξη σημαντικής υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2.

Ηπατικός ιστός

Μετά από ολονύκτια νηστεία, το ήπαρ είναι το όργανο της παραγωγής γλυκόζης. Ένα μικρό μέρος της συνολικής παραγωγής γλυκόζης μπορεί να προκύπτει και από τους νεφρούς(175-176). Ισοτοπικές μετρήσεις της παραγωγής γλυκόζης σε αληθινές συνθήκες σταθερής κατάστασης δείχνουν μια σημαντική τόνωση των συνδέσμων μεταξύ ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης νηστείας και της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2(177). Η σχέση αυτή παρατηρείται παρά την υπεργλυκαιμία και τη νόρμο-ή υπερινσουλιναίμια, και αποδεικνύει ότι η αντίσταση της ινσουλίνης συμβάλλει στην αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης. Επιπλέον, η απόλυτη πρόσληψη της γλυκόζης ποσοτικά από τους σκελετικούς μύες είναι φυσιολογική υπό συνθήκες νηστείας στο διαβήτη τύπου 2, όταν η πρόσληψη είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από την ινσουλίνη και οδηγείται από την υπεργλυκαιμία μέσω της μαζικής δράση της γλυκόζης. Ως εκ τούτου συνεπάγεται ότι η αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης είναι η πιο σημαντική αιτία της υπεργλυκαιμίας νηστείας στο ΣΔτ2 2(178) .

Μετά από ένα γεύμα, η αύξηση στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης και μια συνακόλουθη μείωση της γλυκαγόνης, καταστέλλουν την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης σχεδόν εξ ολοκλήρου. Αυτή είναι ελλιπής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2(179-181), και η συνεχής παραγωγή ηπατικής γλυκόζης είναι σημαντική για τη διατήρηση της υπεργλυκαιμίας μετά το φαγητό. Περίπου το ένα τρίτο της γλυκόζης χρησιμοποιείται στους σκελετικούς μυς και το ένα τρίτο στον εγκέφαλο ενώ το υπόλοιπο ένα τρίτο αποθηκεύεται στο ήπαρ. Σε ασθενείς με ΣΔτ2, η ικανότητα του

ήπατος να αποθηκεύσει γλυκόζη φαίνεται να είναι ίδια ή ελαφρώς μειωμένη(182). Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί παρόμοια ποσά γλυκόζης τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθενείς με ΣΔτ2. Έτσι, ο κύριος λόγος για την μεταγευματική υπεργλυκαιμία πρέπει να είναι η πλήρης καταστολή των ενδογενών οργανικών μονάδων παραγωγής γλυκόζης. Αυτό είναι αποτέλεσμα της διαταραγμένης έκκρισης της ινσουλίνης από την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και από την αδυναμία της γλυκόζης να καταστείλει μόνη της κανονικά την ηπατική παραγωγή γλυκόζης(183).Ο βαθμός της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη φαίνεται να σχετίζεται με την ποσότητα του λίπους στο ήπαρ. Σε μελέτες σε ζώα, η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από γενική παχυσαρκία(184-185).

Αυτόνομο νευρικό σύστημα

Μεταξύ των πολλών δράσεων, η ινσουλίνη επηρεάζει επίσης το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η ινσουλίνη μπορεί να εισέλθει στον υποθάλαμο και σε άλλα μέρη του εγκεφάλου, όπου οι υποδοχείς της ινσουλίνης εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα, και λειτουργεί σε κεντρικό επίπεδο για την τόνωση-διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την αύξηση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας των μυών(186) και της νορεπινεφρίνης (νοραδρεναλίνη) με απελευθέρωση της από τις νευρικές απολήξεις στους ιστούς(187). Η ινσουλίνη ρυθμίζει επίσης το αυτόνομο έλεγχο του καρδιακού ρυθμού, και μειώνει τον τόνο του πνευμονογαστρικού(188). Σε ινσουλίνο-ανθεκτικά παχύσαρκα άτομα, ο βασικός συμπαθητικός τόνος αυξάνεται και η επακόλουθη αντίδραση στην ινσουλίνη είναι αμβλυμένη(189). Αυτή η διαταραχή παρατηρείται επίσης σε μη παχύσαρκα με ινσουλίνο-αντίσταση άτομα, καθώς και σε ασθενείς με ΣΔτ2(190-192).

Αγγεία

Η ινσουλίνη έχει τουλάχιστον δύο βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις για την αγγειακή λειτουργία. Πρώτον, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις και μέσα σε ένα φυσιολογικό χρονικό διάστημα, μειώνει τη σκληρία των μεγάλων αρτηριών. Αυτή η επίδραση είναι αμβλυμένη στην παχυσαρκία. Αυτά τα στοιχεία είναι συνεπή με επιδημιολογικά δεδομένα και δείχνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αρτηριακή σκλήρυνση έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση σε μη διαβητικά άτομα. Ασθενείς με διαβήτη

τύπου 2 έχουν πιο σκληρές αρτηρίες από ότι τα μη διαβητικά άτομα, αλλά ο βαθμός στον οποίο αυτό μπορεί να αποδοθεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη είναι σήμερα ασαφής(193-195) .

Μια άλλη οξεία επίδραση της ινσουλίνης είναι η μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, με τη μεσολάβηση, τουλάχιστον εν μέρει, του ενισχυμένου μονοξειδίου του αζώτου που παράγεται από το ενδοθήλιο. Αυτό το αποτέλεσμα απαιτεί παρατεταμένη ή υψηλές δόσεις ινσουλίνης. Η εξαρτημένη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή είναι γνωστό ότι είναι διαταραγμένη στο διαβήτη τύπου 2 και σε άλλες ινσουλίνο-ανθεκτικές καταστάσεις, αλλά παραμένει αβέβαιο το κατά πόσον αυτό οφείλεται σε συνοδές μεταβολικές ανωμαλίες όπως είναι η διαβητική δυσλιπιδαιμία και όχι σε εγγενή αντίσταση στην ινσουλίνη που επηρεάζει το ενδοθήλιο(196).

Επιπλέον, η δυσλιπιδαιμία και η ενίσχυση της πήξης, είναι γνωστό ότι επιταχύνουν την αθηροθρόμβωση. Η πιθανότητα πως από μόνη της η υπερινσουλιναιμία μπορεί να βλάψει τις αρτηρίες, και συγκεκριμένα ότι μπορεί να είναι αθηρογόνος, είναι αμφιλεγόμενη. Η ινσουλίνη σε εργαστηριακές μελέτες έχει διάφορες δράσεις οι οποίες είναι δυνητικά αθηρογόνες, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων. Ωστόσο, η σημασία των δράσεων αυτών στον υψηλό κίνδυνο αθηρώματος σε ινσουλίνο-ανθεκτικά, υπερινσουλιναιμικά άτομα παραμένει αναπόδεικτη.

Η σχέση μεταξύ των επιπέδων ινσουλίνης και της αρτηριοπάθειας στο διαβήτη τύπου 2 τονίστηκε από την United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Εδώ, η συχνότητα εμφάνισης της μακροαγγειακής νόσου, δεν αυξήθηκε κατά την 9ετή παρακολούθηση με ινσουλίνη ή τη θεραπεία με σουλφονουλουρία, οι οποίες αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η μόνη θεραπεία που συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν η χορήγηση μετφορμίνης, η οποία βελτιώνει την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει την υπερινσουλιναιμία(197-198).

Μεταβολικό σύνδρομο

Στο ΜΣ, σε άτομα με παθολογική ανοχή γλυκόζης (IGT) ή στις αρχές του διαβήτη τύπου 2, η υπερινσουλιναιμία είναι ένας δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη που συνδέεται στενά με την ανεπάρκεια της ινσουλίνης να αυξήσει την πρόσληψη γλυκόζης αλλά και με άλλες ανωμαλίες όπως υπερτριγλυκεριδαιμία.

Αντίθετα, η υπερινσουλιναιμία που προκύπτει από την εξωγενή θεραπεία με ινσουλίνη οδηγεί σε βελτιώσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη και μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων ορού(199). Επιπλέον, η θεραπεία με ινσουλίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία, η οποία είναι αισθητά μειωμένη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε άλλες ινσουλίνο-ανθεκτικές καταστάσεις(200).

2.2.5. Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση

Στις πιθανολογούμενες συνιστώσες του «συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη», η σχέση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και υπέρτασης είναι ίσως η πιο αμφιλεγόμενη. Υπέρταση και αντίσταση στην ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται, ανεξάρτητα από τους παράγοντες που τις επηρεάζουν, όπως η παχυσαρκία(201), αλλά η σχέση αυτή φαίνεται ασυνεπής(202,203). Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση αυτή, αλλά είναι ασαφές ποιοι (αν υπάρχουν) είναι σημαντικοί.

Σε ινσουλίνο-ανθεκτικά άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση, τα επίπεδα του ενδοκυττάρου Ca^{+2} έχει αποδειχθεί ότι είναι αυξημένα, καθώς και η φυσιολογική δράση της ινσουλίνης να μετριάσει τις αυξήσεις που προκαλεί η αγγειοτενσίνη II στο ενδοκυττάριο Ca^{+2} αμβλύνεται(204). Η νεφρική δράση της ινσουλίνης στην επαναρρόφηση του νατρίου είναι παρόμοια τόσο σε νορμοτασικούς όσο και σε υπερτασικούς με ινσουλινοαντίσταση(205), καθώς και σε ασθενείς με ΣΔτ2, πράγμα που σημαίνει ότι οι αλλαγές στη αντινατριουρητική επίδραση της ινσουλίνης δεν μπορεί να εξηγήσουν τον αυξημένο επιπολασμό της υπέρτασης σε ινσουλίνο-ανθεκτικά ή με ΣΔτ2 άτομα. Η άποψη πως η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζει την ευαισθησία στο αλάτι είναι αμφιλεγόμενη(206-209). Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει επανειλημμένα διαπιστωθεί ότι συσχετίζεται με υψηλή ανταλλαγή νατρίου-λιθίου στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Αυτό είναι πιθανό λόγω της παράλληλης αύξησης της δραστηριότητας της αντλίας Na^+ /H^+ στη μεμβράνη των κυττάρων των άλλων ιστών, η οποία θα μπορούσε να αυξήσει ενδοκυττάρια την $[Na^+]$, την $[Ca^{+2}]$ και την ενίσχυση της σύσπασης των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Μια τέτοια διαταραχή θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανάπτυξη της υπέρτασης και στα ινσουλίνο-ανθεκτικά άτομα και σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Θεωρητικά, η αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (η οποία θα αυξήσει τη διαστολική αρτηριακή πίεση) θα μπορούσε επίσης να είναι συνέπεια διαταραχής της ινσουλίνης. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, τέτοιες διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης. Είναι επίσης ασαφές

εάν οι διαταραχές της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοχάλασης που παρατηρούνται σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αποδίδονται πράγματι στην ινσουλίνη ή να είναι αποτέλεσμα της γενικότερης διαταραχής του ενδοθηλίου ή της λειτουργίας των λείων μυϊκών κυττάρων, ή των διαρθρωτικών αλλαγών στις αρτηρίες που παρατηρούνται δευτεροπαθώς σε υπέρταση. Η αυξημένη συστολική πίεση του αίματος είναι, στα περισσότερα υπερτασικά άτομα, μία συνέπεια της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας(210,211). Αντίσταση στη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης να μειώνει τη σκληρία, θα μπορούσε να αυξήσει τη ΣΑΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1.Ορισμός μεταβολικού συνδρόμου

Σε μία προσπάθεια εισαγωγής του ΜΣ στην κλινική πράξη, πολλοί οργανισμοί έχουν προσπαθήσει να δημιουργήσουν απλά κριτήρια για τη διάγνωσή του (Πίνακας 1). Η πρώτη πρόταση έγινε το 1998 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) κατά την ταξινόμηση του ΣΔ (212), ακολούθησε το 1999 η Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη μελέτη της αντίστασης στην ινσουλίνη [European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR)] (213), το 2001 η Εθνική Επιτροπή για τη Χοληστερόλη των ΗΠΑ [National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III)] [374], το 2003 η Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικών Ενδοκρινολόγων [American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)] που τροποποίησε τα κριτήρια της ATPIII (214), το 2005 η Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη [International Diabetes Federation (IDF)] τροποποίησε εκ νέου τα κριτήρια της ATPIII και δημοσίευσε νέα(215) και τέλος, τον Οκτώβριο του 2009, ο IDF, το Εθνικό Ινστιτούτο για την Καρδιά, τους Πνεύμονες και το Αίμα [National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)], η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία [American Heart Association, (AHA)], η Παγκόσμια Καρδιολογική Ομοσπονδία [World Heart Federation, (WHF)], η Διεθνής Εταιρεία Αθηροσκλήρυνσης [International Atherosclerosis Society, (IAS)] και η Διεθνής Εταιρεία για τη μελέτη της παχυσαρκίας (International Association for the Study of Obesity, (IASO)] συμφώνησαν από κοινού σε έναν ορισμό για το ΜΣ σε μια προσπάθεια περιορισμού της σύγχυσης που υπάρχει κατά την αναγνώριση των ασθενών με ΜΣ (216) (Πίνακες 1 και 2).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, τα κριτήρια αυτά διαφέρουν σε κάποια σημεία, π.χ. στον ορισμό της NCEP/ATP III και της IDF απουσιάζει η αντίσταση στην

ινσουλίνη, όχι γιατί δε θεωρείται σημαντική παράμετρος, αλλά γιατί η αντικειμενική της μέτρηση είναι δύσκολη και προφανώς η συγκέντρωση 3 από τα συνολικά 5 προτεινόμενα κριτήρια σε ένα άτομο σημαίνει κατά πάσα πιθανότητα την παρουσία και αντίστασης στην ινσουλίνη σε αυτό. Ανεξάρτητα πάντως από αυτές τις διαφορές, γεγονός είναι ότι όλοι οι ορισμοί περιέχουν τα 4 βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου (υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία, κεντρική παχυσαρκία και ΑΥ) και η χρήση τους στην κλινική πράξη πιθανότατα δε θα οδηγήσει σε μείζονες διαφορές στην αναγνώριση των ατόμων με ΜΣ. Αυτό επιβεβαιώθηκε από την Επιδημιολογική έρευνα Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (217) που διεξήχθη από το 1988 έως το 1994 στις ΗΠΑ, στην οποία η συχνότητα του ΜΣ σε άτομα ηλικίας άνω των 20 ετών ήταν 25% με τη χρήση του ορισμού του ΠΟΥ και 24% με τη χρήση του ορισμού της NCEP/ATP III (218).

3.2.Επιδημιολογικά στοιχεία για το μεταβολικό σύνδρομο.

Στοιχεία μεγάλων επιδημιολογικών ερευνών που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια είναι ενδεικτικά του υψηλού επιπολασμού του ΜΣ, με αποτέλεσμα να γίνεται λόγος για επιδημία (219). Στην Αμερική η Επιδημιολογική έρευνα Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) αποκάλυψε ότι ο επιπολασμός του ΜΣ στις ΗΠΑ σύμφωνα με τα κριτήρια ATP III είναι 21,8%, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, δηλαδή περίπου 47 εκατομμύρια Αμερικανοί εμφανίζουν ΜΣ. Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, από 6,7% στους νέους ηλικίας 20-29 ετών σε 43,5% στις ηλικίες 60-69 ετών και 42% στους άνω των 70 ετών. Ο υψηλότερος επιπολασμός απαντάται στους Μεξικανούς (31,9%) και ο μικρότερος στους μαύρους και στα δύο φύλα (220). Στην Ευρώπη, τα αποτελέσματα 8 μελετών σε διαφορετικές χώρες, κατέληξαν ότι ο επιπολασμός του ΜΣ σύμφωνα με τον ορισμό του ΠΟΥ, διαφέρει πολύ ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Πιο συγκεκριμένα στους Ευρωπαίους (διαβητικούς και μη-διαβητικούς) κάτω των 40 ετών ο επιπολασμός του ΜΣ είναι 14% στους άνδρες και 4% στις γυναίκες, στις ηλικίες 40-50 ετών, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 23% και 13%, ενώ στις ηλικίες άνω των 55 ετών, 41% και 26%, αντίστοιχα. Παρόμοιος είναι και ο επιπολασμός του συνδρόμου στους μη-διαβητικούς Ευρωπαίους στις αντίστοιχες ηλικίες (Πίνακας 1).

Στην Ευρώπη, τα αποτελέσματα 8 μελετών σε διαφορετικές χώρες, κατέληξαν ότι ο επιπολασμός του ΜΣ σύμφωνα με τον ορισμό του ΠΟΥ, διαφέρει πολύ ανάλογα

με την ηλικία και το φύλο. Πιο συγκεκριμένα στους Ευρωπαίους (διαβητικούς και μη-διαβητικούς) κάτω των 40 ετών ο επιπολασμός του ΜΣ είναι 14% στους άνδρες και 4% στις γυναίκες, στις ηλικίες 40-50 ετών, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 23% και 13%, ενώ στις ηλικίες άνω των 55 ετών, 41% και 26%, αντίστοιχα. Παρόμοιος είναι και ο επιπολασμός του συνδρόμου στους μη-διαβητικούς Ευρωπαίους στις αντίστοιχες ηλικίες (Πίνακας 3).

Πίνακας 1. Προτεινόμενα κριτήρια για την κλινική διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου

Κλινικό μέτρο	WHO (1998)	EGIR (1999)	ATPIII (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	IDF, NHLBI, WHF, IAS, AHA (2009) Οποιαδήποτε 3 από τα 5
Αντίσταση στην ινσουλίνη	IGT, IFG, ΣΔ2 ή μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη συν 2 από τα παρακάτω	Ινσουλίνη πλάσματος > 75 ⁿ εκατοστιαία θέση συν 2 από τα παρακάτω	Κανένα, αλλά οποιαδήποτε 3 από τα 5 χαρακτηριστικά	IGT ή IFG συν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ανάλογα με την κλινική κρίση	Κανένα	
Σωματικό βάρος	Λόγος μέσης/περιφέρεια: άνδρες >0.90, γυναίκες >0.85 ή/και BMI >30kg/m ²	WC ≥94cm στους άνδρες ή ≥80cm στις γυναίκες	WC≥102cm στους άνδρες ή ≥88cm στις γυναίκες	BMI ≥25kg/m ²	Αυξημένη WC (ειδική για τον πληθυσμό) συν 2 από τα παρακάτω	Αυξημένη WC για τον πληθυσμό και τη χώρα
Λιπίδια	TG ≥150mg/dl ή/και HDL-c <35mg/dl στους άνδρες <40mg/dl στις γυναίκες	TG ≥150mg/dl ή/και HDL-c <39 mg/dl στους άνδρες ή στις γυναίκες	TG ≥150mg/dl HDL-c <40mg/dl στους άνδρες ή <50mg/dl στις γυναίκες	TG ≥150mg/dl και HDL-c <40mg/dl στους άνδρες ή <50mg/dl στις γυναίκες	TG ≥150mg/dl ή σε αγωγή για υπερτριγλυκεριδαμία HDL-c <40mg/dl στους άνδρες ή <50mg/dl στις γυναίκες	TG ≥150mg/dl ή σε αγωγή για υπερτριγλυκεριδαμία HDL-c <40mg/dl στους άνδρες ή <50mg/dl στις γυναίκες (ή φαρμακευτική θεραπεία για χαμηλή HDL-c)
Αρτηριακή πίεση	≥140/90mmHg	≥140/90mm Hg ή σε θεραπεία για υπέρταση	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg	≥130mmHg συστολική ή ≥85mmHg διαστολική ή σε θεραπεία για υπέρταση	≥130mmHg συστολική ή ≥85mmHg διαστολική ή σε θεραπεία για υπέρταση
Γλυκόζη	IGT, IFG ή ΣΔ2	IGT, IFG (αλλά όχι διαβήτη)	>110mg/dL (περιλαμβάνει το διαβήτη)	IGT, IFG (αλλά όχι διαβήτη)	≥100mg/dL (περιλαμβάνει το διαβήτη)	≥100mg/dL (περιλαμβάνει το διαβήτη)
Άλλα	Μικροαλβουμινουρία			Άλλα χαρακτηριστικά αντίστασης στην ινσουλίνη*		

IGT=διαταραχή ανοχής γλυκόζης,IFG διαταραχή γλυκόζης νηστείας,ΣΔ2 σακχαρώδης διαβήτης,TG τριγλυκερίδια,WC περιφέρεια μέσης,BMI δείκτης μάζας σώματος, *Περιλαμβάνει το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, την καθιστική ζωή, την προχωρημένη ηλικία και τις εθνικές ομάδες που είναι ευάλωτες σε ΣΔ2.

Πίνακας 2. Σύγχρονοι συνιστώμενοι ουδοί για την περίμετρο της μέσης για τον ορισμό της κοιλιακής παχυσαρκίας ανάλογα με τον Οργανισμό

Συνιστώμενος ουδός για την περίμετρο της μέσης για την κοιλιακή παχυσαρκία			
Πληθυσμός	Οργανισμός	Άνδρες	Γυναίκες
Ευρωπαίοι	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Καυκάσιοι	WHO	≥94 cm (αυξημένος κίνδυνος)	≥80 cm (αυξημένος κίνδυνος)
		≥102 cm (ακόμα υψηλότερος κίνδυνος)	≥88 cm (ακόμα υψηλότερος κίνδυνος)
Αμερικάνοι	AHA/NHLBI (ATP III)*	≥102 cm	≥88 cm
Καναδοί	Health Canada	≥102 cm	≥88 cm
Ευρωπαίοι	European Cardiovascular Societies	≥102 cm	≥88 cm
Ασιάτες (συμπεριλαμβανομένων των Ιαπωνέζων)	IDF	≥90 cm	≥80 cm
Ασιάτες	WHO	≥90 cm	≥80 cm
Ιάπωνες	Japanese Obesity Society	≥85 cm	≥90 cm
Κινέζοι	Cooperative Task Force	≥85 cm	≥80 cm
Μέσης Ανατολής, Μεσογειακός	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Αφρικανοί κάτω από τη Σαχάρα	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Πληθυσμός Κεντρικής και Βόρειας Αμερικής	IDF	≥90 cm	≥80 cm

*Οι πρόσφατες οδηγίες των AHA/NHLBI για το μεταβολικό σύνδρομο αναγνωρίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και διαβήτη σε περίμετρο μέσης ≥94 cm στους άνδρες και ≥80 cm στις γυναίκες και αναγνωρίζουν τους ουδούς αυτούς ως βέλτιστα όρια για άτομα ή πληθυσμούς με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.

Πίνακας 3. Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου (ορισμός WHO) σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς

Ηλικία	Άνδρες με και χωρίς ΣΔ	Γυναίκες με και χωρίς ΣΔ	Άνδρες χωρίς ΣΔ	Γυναίκες χωρίς ΣΔ
<40	14%	4%	13%	4%
40-50	23%	13%	20%	11%
>50	41%	26%	33%	21%

Τα στοιχεία που αφορούν την Ελλάδα, προέρχονται από τις μελέτες ΑΤΤΙΚΗ(221) και MetS-Greece. Η πρώτη που αφορούσε τον πληθυσμό της Αττικής, αναφέρει ότι ο συνολικός επιπολασμός του ΜΣ ήταν 19,8% (25,2% στους άνδρες και 14,6% στις γυναίκες) με αυξητικές τάσεις με την αύξηση της ηλικίας, εύρημα που επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη MetS-Greece που αφορούσε πληθυσμό απ' όλη την Ελλάδα. Σε αυτήν, ο επιπολασμός του συνδρόμου ήταν 23,6% (24,2% στους άνδρες και 22,8% στις γυναίκες). Συνολικά δηλαδή, περίπου 2,3 εκατομμύρια Έλληνες πάσχουν από ΜΣ.

3.3 Μεταβολικό σύνδρομο και αρτηριακή υπέρταση

Η ΑΥ, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ και κάποιες μελέτες, όχι όμως όλες (222-227), υποστηρίζουν ότι είναι το συχνότερο. Σε αυτές συμπεριλαμβάνεται η μελέτη VALSIM που αφορούσε τον πληθυσμό της Πορτογαλίας (228), η μελέτη 4S (229), η μελέτη των Szurkowska et al που αφορούσε τον πληθυσμό της Κρακοβίας (230), η μελέτη των Ishizaka et al που αφορούσε τον πληθυσμό της Ιαπωνίας(231), η μελέτη PAMELA που αφορούσε πληθυσμού του Μιλάνου (232) και η μελέτη των Zallunas et al που αφορούσε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομο (233).

Αντίθετα, η μελέτη NHANES III διαπίστωσε ότι η κοιλιακή παχυσαρκία είναι το πιο συχνό διαγνωστικό κριτήριο του ΜΣ στον πληθυσμό των ΗΠΑ, ενώ αυτό διαφοροποιείται στα δύο φύλα. Στους άνδρες επικρατούσε η ΑΥ (38,2%) και στις γυναίκες, η κοιλιακή παχυσαρκία (46,3%)(234).Και στην Ευρώπη όμως, οχτώ επιδημιολογικές μελέτες καταλήγουν ότι στους άνδρες το επικρατέστερο διαγνωστικό κριτήριο του ΜΣ είναι η κοιλιακή παχυσαρκία, ανεξαρτήτως ηλικίας, ενώ στις γυναίκες 55 ετών η ΑΥ(235). Τέλος, στην Ελλάδα η μελέτη MetS-Greece, υπέδειξε την κοιλιακή παχυσαρκία (82%) ως το συχνότερο διαγνωστικό κριτήριο του συνδρόμου,

ακολουθούμενη από την ΑΥ (78%). Ιδιαίτερη όμως είναι και η προγνωστική αξία της παρουσίας του ΜΣ σε ασθενείς με ΑΥ. Αυτή εκτιμήθηκε για πρώτη φορά στη μελέτη RIUMA (1988-1996), η οποία έδειξε ότι το ΜΣ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της εμφάνισης στεφανιαίων και αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς εμφανή ΚΑ νόσο. Αξίζει να τονιστεί εδώ ότι η αρνητική προγνωστική αξία του ΜΣ ήταν μικρότερη, αλλά παρέμενε σημαντική στους ασθενείς με ΑΥ, χωρίς όμως ΣΔ. Μετέπειτα, η μελέτη PAMELA και η μελέτη των Pierdomenico et al (236) επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά.

3.4 Μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης

Το ΜΣ εμφανίζει υψηλή συσχέτιση με το σακχαρώδη διαβήτη. Μεταξύ των διαβητικών ασθενών με ΣΔτ2 ο επιπολασμός του ΜΣ ποικίλλει από 65-88% ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε και τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε (237-240). Αντίθετα, στο ΣΔτ1 η συχνότητα του ΜΣ είναι σαφώς χαμηλότερη και πλησιάζει την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού με μια μελέτη που αναφέρει επιπολασμό 31,9% (241).

Μια μερίδα της επιστημονικής κοινότητας θεωρεί το ΜΣ ως ένα σύνδρομο «αντίστασης στην ινσουλίνη» και ουσιαστικά ως μια προδιαβητική κατάσταση για αυτό το λόγο θεωρεί ότι η διάγνωση του ΣΔ υπερκαλύπτει αυτή του ΜΣ (242,243). Πάντως είναι καθολικά αποδεκτό ότι το ΜΣ αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ (244). Αυτό όμως που αποτελεί αντικείμενο έρευνας και διαμάχης μεταξύ των ειδικών είναι κατά πόσο η προγνωστική αξία του ΜΣ υπερέχει αυτής του αθροίσματος των συνιστωσών του. Οι μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ του ΜΣ και του ΣΔ είναι πολυάριθμες (245-268). Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν ορισμένες αντιπροσωπευτικές από αυτές.

Στην κλασική μελέτη West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) η οποία παρακολούθησε περισσότερους από 5000 άντρες επί 5 έτη η διάγνωση του ΜΣ με βάση τον ορισμό κατά NCEP ATP III συνοδεύονταν από 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νέου ΣΔ (CI 95% 2,47-4,98) (246). Αν χρησιμοποιούνταν ως διαγνωστικό κριτήριο το χαμηλότερο όριο για τη γλυκόζη ορού, δηλαδή τα 100mg/dl, ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος (4,86 με CI 95% 3,42-6,89). Μάλιστα ο κίνδυνος αυξανόταν όσες περισσότερες μεταβολικές διαταραχές συνυπήρχαν στο ίδιο

άτομο. Έτσι σε σύγκριση με κάποιο άτομο χωρίς καμία μεταβολική διαταραχή, ένα άτομο που πληρούσε τα 2 από τα 5 κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου διέτρεχε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ (λόγος κινδύνων $HR=4,5$ με $CI\ 95\% \ 1,4-14,6$) ενώ αν πληρούσε 4 ή περισσότερα κριτήρια ο κίνδυνος ήταν 24πλάσιος ($CI\ 95\% \ 7,5-79,6$).

Η San Antonio Heart Study (248) είναι μια ακόμη κλασική μελέτη που παρακολούθησε 1734 άντρες και γυναίκες επί τουλάχιστον 7 έτη. Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκε η προγνωστική αξία του ΜΣ όσον αφορά την πρόβλεψη μελλοντικής εμφάνισης νέου ΣΔ με την αντίστοιχη της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη. Η διάγνωση του ΜΣ με βάση τα κριτήρια κατά NCEP ATP III ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ, ακόμη και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, στην οποία λαμβάνονταν υπόψη η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και η ινσουλίνη νηστείας. Η ευαισθησία του ΜΣ ήταν παρόμοια με τη δοκιμασία μιας θετικής δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (52,8% έναντι 51,9%) με την τελευταία να έχει όμως υψηλότερη θετική προγνωστική αξία (43% έναντι 30,8%).

Οι ερευνητές της γνωστής Framingham Offspring Study (254) διερεύνησαν το κατά πόσο ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νέου ΣΔ μεταξύ των ασθενών με ΜΣ διαμεσολαβείται αποκλειστικά από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη μελέτη συμμετείχαν 2803 άντρες και γυναίκες επί 6,8 έτη κατά μέσο όρο. Ως αντίσταση στην ινσουλίνη ορίστηκε η παρουσία του δείκτη HOMA-IR άνω της 75^{ns} εκατοστιαίας θέσης. Το 56% των πασχόντων από ΜΣ με βάση τον ορισμό κατά NCEP ATP III και το 52% με βάση τον ορισμό κατά IDF εμφάνισε αντίσταση στην ινσουλίνη. Τόσο η αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και η διάγνωση του ΜΣ αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νέου ΣΔ (διάγνωση ΜΣ κατά NCEP ATP III: σχετικός κίνδυνος $RR=3,5$ με $CI\ 95\% \ 2,2-5,6$ ενώ διάγνωση ΜΣ κατά IDF: $RR\ 4,6$ με $CI\ 95\% \ 2,7-7,7$). Η συνύπαρξη ΜΣ και αντίστασης στην ινσουλίνη σχεδόν εξαπλασίαζε τον κίνδυνο. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι ακόμη και η παρουσία ΜΣ χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύονταν από περίπου τριπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ. Αντίθετα στην πολυπαραγοντική ανάλυση η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη χωρίς ΜΣ δεν σχετιζόταν με τέτοιο κίνδυνο.

Στην Ελλάδα η μελέτη ATTICA (245) εξέτασε την επίπτωση νέου ΣΔ μεταξύ 1806 ανδρών και γυναικών μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 5ετών. Η σταθμισμένη με την ηλικία 5ετής επίπτωση ΣΔ ήταν 5,5%. Η διάγνωση του ΜΣ σχετιζόταν με τριπλάσιο κίνδυνο νέου ΣΔ ($RR\ 2,95$ $CI\ 95\% \ 1,89-4,61$) και ήταν μαζί με

την ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ.

Μια μετανάλυση προσπάθησε να συνοψίσει τα ευρήματα των διαφόρων μελετών(250). Συμπεριλήφθησαν συνολικά 16 μελέτες. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης νέου ΣΔ διέφερε ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό: από 5,17 με βάση τον ορισμό του παγκόσμιου οργανισμού υγείας, 4,45 με βάση τον ορισμό της EGIR, 3,53 με τον ορισμό του NCEP ATP III, 5,12 με τον ορισμό της AHA/NHLBI και 4,42 με τον ορισμό της IDF. Σε κάθε περίπτωση η παρουσία ΜΣ ως και πενταπλασίαζε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Η προγνωστική αξία του ΜΣ ήταν ακόμη μεγαλύτερη όταν οι συνιστώσες του λαμβάνονταν υπόψη ως συνεχείς και όχι ως διχοτομικές μεταβλητές. Η ευαισθησία του ΜΣ για την πρόβλεψη της εμφάνισης ΣΔ κυμαίνονταν από 0,22-0,72, η ειδικότητα από 0,61-0,94, η θετική προγνωστική αξία από 0,08-0,36 και η αρνητική προγνωστική αξία του από 0,9-0,98. Οι συγγραφείς καταλήγουν όμως ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν να αποδείξουν ότι το ΜΣ προσφέρει κάτι περισσότερο από ότι οι επιμέρους συνιστώσες του για την πρόβλεψη της εμφάνισης νέου ΣΔ.

II.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

1.1.Σκοπός της μελέτης

Να εξεταστεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και ΜΣ ο ρόλος της RDN στο μεταβολισμό της γλυκόζης μετά την πάροδο 3,6 ,9 και 12 μηνών

1.2.Υπόθεση Της Προτεινόμενης Μελέτης

Έχει αναγνωρισθεί ο ρόλος της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στη σύμπλοκη παθοφυσιολογία της υπέρτασης και του ΜΣ, καθώς και στην παθογένεια των επιπλώσεών τους σε καρδιά και αγγεία. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη δράση της RDN στα επίπεδα του σακχάρου σε υπερτασικούς ασθενείς με ΜΣ.

2. ΥΛΙΚΟ – ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. Πληθυσμός

Ο πληθυσμός μας θα αποτελείται από 40 ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ στο ιατρείο $\geq 140/90$ mmHg και μέση περιπατητική πίεση στις 24 ώρες $\geq 130/80$ mmHg στην ένταξη παρά τη λήψη τουλάχιστον δυο αντιυπερτασικών φαρμάκων) καθώς και γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl ή θεραπεία για αυξημένη γλυκόζη στην ένταξη. Η ηλικία των ασθενών είναι >18 και <80 ετών. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρέχουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής.

2.2.Κριτήρια εισόδου

Ασθενείς με ΑΠ στο ιατρείο $\geq 140/90$ mmHg και μέση περιπατητική πίεση στις 24 ώρες $\geq 130/80$ mmHg στην ένταξη παρά τη λήψη τουλάχιστον δυο αντιυπερτασικών φαρμάκων, γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl ή θεραπεία για αυξημένη γλυκόζη και περιφέρεια μέσης ≥ 102 cm για άνδρες ή ≥ 88 cm για γυναίκες.

Και τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ:

α. τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl ή σε θεραπεία για υψηλά τριγλυκερίδια

β. υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη (HDL-C) < 40 mg/dl σε άνδρες και <50 mg/dl για γυναίκες ή σε θεραπεία για χαμηλή HDL.

2.3.Κριτήρια αποκλεισμού

Δεν μπορούν να συμμετάσχουν στη μελέτη ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση, ΣΔ 1 ή 2 που απαιτεί θεραπεία ινσουλίνης, όσοι έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε νεφρική αγγειοπλαστική, νεφρική απονεύρωση ή έχουν τοποθετηθεί μόνιμες ενδοπροσθέσεις και/ή μοσχεύματα ενδοπροσθέσεων της αορτής. Επίσης αποκλείονται όσοι έχουν νεφρικές αρτηρίες με διάμετρο <4mm, έχουν σημαντικές νεφροαγγειακές διαταραχές καθώς και εκείνοι που έχουν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης(e GFR) <45ml/min ανά 1.73 m² χρησιμοποιώντας τον τύπο της τροποποιημένης διατροφής σε νεφροπάθεια(MDRD). Δεν μπορούν να συμμετάσχουν στη μελέτη ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σημαντική βαλβιδοπάθεια, έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη ή κάποιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε λιγότερο από 180 ημέρες από την ένταξη ή αναμένεται να υποστούν καρδιαγγειακή επέμβαση εντός των επόμενων 180 ημερών. Επίσης αποκλείονται όσοι αντιμετωπίζουν χρόνια κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό, σοβαρές διαταραχές αγωγής ή έχουν τοποθετήσει εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή ή βηματοδότη, λαμβάνουν αγωγή που προκαλεί κατακράτηση άλατος, έχουν ενεργή συστηματική λοίμωξη ή διαταραχή πήκτικότητας. Τέλος δεν μπορεί να συμμετάσχει στη μελέτη ασθενής η οποία είναι έγκυος, θηλάζει ή μπορεί να μείνει έγκυος, άτομα τα οποία συμμετέχουν σε άλλη κλινική μελέτη καθώς και όσοι έχουν προσδόκιμο επιβίωσης λιγότερο από 12 μήνες.

3. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

3.1. Τύπος μελέτης

Πρόκειται για μια προοπτική, μονοκεντρική, μελέτη παρακολούθησης

3.2. Τόπος μελέτης

Μονάδα Υπέρτασης και Αιμοδυναμικό Εργαστήριο της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών.

3.3. Περιγραφή πρωτοκόλλου μελέτης

Οι ασθενείς οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια για την είσοδο στη μελέτη τυχαιοποιούνται με αναλογία 3:1 στην ομάδα θεραπείας και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. Η εκτίμηση της ανατομίας των νεφρικών αρτηριών θα γίνεται αρχικά με Triplex νεφρικών αρτηριών και επί ενδείξεων με πιο προωθημένο απεικονιστικό έλεγχο. Θα ακολουθεί λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και καταγραφή δημογραφικών και σωματομετρικών δεδομένων (συμπεριλαμβανομένου του δείκτη μάζας σώματος και της περιφέρειας μέσης και ισχίων), μέτρηση αρτηριακής πίεσης ιατρείου, 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης, ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, ενώ θα υποβάλλονται και σε εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας (γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες αίματος, ηπατική βιοχημεία, πλήρες λιπιδαιμικό προφίλ, γενική ούρων). Οι προβλεπόμενοι χρόνοι παρακολούθησης της μελέτης φαίνονται στην εικόνα 7.

	Ένταξη	Αρχική επίσκεψη	Επέμβαση	Πριν την έξοδο από νοσοκομείο	M1	M3	M6	M9	M12
Συγκατάθεση	x								
Ιατρικό ιστορικό		x							
Αγωγή		x		x	x	x	x	x	x
Ανθρωπομετρική μέτρηση		x		x	x	x	x	x	x
ΑΒΡΜ		x			x	x	x		x
ΑΠ Ιατρείου		x		x	x	x	x	x	x
Δείγμα αίματος νηστείας		x		x	x	x	x	x	x
Δείγμα ούρων		x		x	x	x	x	x	x
Καμπύλη Ανοχής γλυκόζης		x				x			x
Νεφρική απονεύρωση			x						
Ανεπθύμητες ενέργειες		x	x	x	x	x	x	x	x
Παρέκκλιση από πρωτόκολλο		x	x	x	x	x	x	x	x

Εικόνα 7:Περιγραφή πρωτοκόλλου μελέτης

Οι ασθενείς οι οποίοι θα ενταχθούν στην ομάδα ελέγχου παρακολουθούνται για 1, 3, 6, 9 και 12 μήνες μετά την επίσκεψη επιβεβαίωσης.

4.ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1.Ενδοαυλική συμπαθητική απονεύρωση του νεφρού

Η ενδοαυλική κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης των νεφρών με τη χρήση ειδικού καθετήρα θα γίνεται σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα εφαρμογής της μεθόδου στο χώρο του αιμοδυναμικού εργαστηρίου της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών από εξειδικευμένο επεμβατικό καρδιολόγο.

4.2.Μετρήσεις Αρτηριακής Πίεσης

Οι μετρήσεις της ΑΠ θα περιλαμβάνουν την ΑΠ ιατρείου και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης οι οποίες θα πραγματοποιούνται σύμφωνα με τα πρότυπα που περιγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (250). Η μέτρηση της ΑΠ ιατρείου θα γίνεται με τη χρήση αυτόματου ταλαντοσυμετρικού πιεσομέτρου (Omron 705 IT) με εφαρμογή στη βραχιόνιο αρτηρία μετά από δεκάλεπτη ανάπαυση

και σύσταση για τριαντάλεπτη αποφυγή καπνίσματος και καφεΐνης προ της εξέτασης, σε καθιστή θέση με το βραχίονα στο ύψος της καρδιάς, ενώ σαν τιμή θα λαμβάνεται ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων με διαφορά ενός λεπτού μεταξύ τους (251). Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της πίεσης θα πραγματοποιείται με τη χρήση του συστήματος Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA) και σύσταση του ασθενούς για επιστροφή στις καθημερινές του δραστηριότητες. Μετρήσεις κατόπιν ρύθμισης της συσκευής θα πραγματοποιούνται κάθε μισή ώρα καθόλη τη διάρκεια του 24ωρου ενώ σαν 24ωρη περιπατητική ΑΠ θα ορίζεται ο μέσος όρος των πιέσεων του 24ωρου.

4.3.Παράμετροι μεταβολισμού γλυκόζης

Οι προσδιοριζόμενες παράμετροι μεταβολισμού γλυκόζης στο σύνολο των ασθενών οι οποίες θα μελετηθούν είναι:

1)Ινσουλίνη ορού

2)Γλυκόζη ορού

3)Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη(HbA1c)

4)Αντίσταση στην ινσουλίνη(HOMA-IR)= ινσουλίνη πλάσματος νηστείας σε mU/L X γλυκόζη πλάσματος νηστείας σε mmol/L / 22,5 ή ινσουλίνη πλάσματος νηστείας σε m U/L X γλυκόζη πλάσματος νηστείας σε mg/dl /405.

5)Ποσοτικός δείκτης ελέγχου ευαισθησίας στην ινσουλίνη(IS quicki)=1/log(ινσουλίνη πλάσματος νηστείας σε m U/L) + log(γλυκόζη πλάσματος νηστείας σε mg/dl).

6)Τυπική από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη(OGTT) 75 gr.Μέτρηση συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος και ινσουλίνης πλάσματος στα 0,60 και στα 120 λεπτά κατά τη διάρκεια της OGTT. Η από του στόματος OGTT αφορά τη μέτρηση της γλυκόζης αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετά την από του στόματος λήψη ενός πυκνού διαλύματος γλυκόζης με σκοπό να διαγνωσθεί η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) και ο ΣΔ, αλλά και να αξιολογηθεί η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Περιληπτικά ο δοκιμαζόμενος ακολουθεί δίαιτα με περιεκτικότητα υδατανθράκων μεγαλύτερη των 150g για τρεις ημέρες πριν την εξέταση και πρέπει να έχει διακόψει τη λήψη φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν τη μέτρηση. Έπειτα από ολονύκτια νηστεία προσλαμβάνει 75-100g άνυδρης γλυκόζης (ανάλογα με τη περίπτωση) διαλυμένα σε 200 -300 ml νερό εντός πέντε λεπτών. Ο ασθενής παραμένει ήρεμος και καθιστός σε όλη τη διάρκεια της

εξέτασης. Επιτρέπεται μόνο η κατανάλωση νερού πριν και κατά τη διάρκεια των δύο ωρών και απαγορεύεται το κάπνισμα. Πριν από τη λήψη του υδατανθρακικού διαλύματος 0' λεπτά, σε 60' και 120' λαμβάνονται δείγματα αίματος μέσω καθετηριασμού για συνολικό χρονικό διάστημα 2 ωρών. Με τις τιμές γλυκόζης που λαμβάνονται, κατασκευάζεται η καμπύλη σακχάρου και από το σχήμα αυτής μπορεί να αξιολογηθεί η ανοχή γλυκόζης του ατόμου. Συνεπώς μετράται το σάκχαρο νηστείας, το σάκχαρο στα 60' και 120' μετά τη χορήγηση του διαλύματος και μαζί με το σάκχαρο προσδιορίζεται και η ινσουλίνη του ορού. Βάσει των αποτελεσμάτων της καμπύλης γλυκόζης οι ασθενείς ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες:

Σακχαρώδης διαβήτης(DM): FPG \geq 126mg/dl

Ή

Γλυκόζη σε 2ώρες \geq 200mg/dl

IGT: FPG $<$ 126mg/dl

Και

Γλυκόζη σε 2ώρες \geq 140-199mg/dl

IFG: FPG: 100-125mg/dl

Και

Γλυκόζη σε 2ώρες $<$ 140mg/dl

Φυσιολογική ανοχή FPG: $<$ 100mg/dl

Και

Γλυκόζη σε 2ώρες $<$ 140mg/dl

5.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (έκδοση 26.0, IBM Corp., Armonk, N.Y., ΗΠΑ). Αρχικώς πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση και παρουσίαση των δεδομένων. Οι ποσοτικές μεταβλητές που βρέθηκε να ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν με τη μέση τιμή τους \pm μία τυπική απόκλιση (SD), ενώ αυτές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράστηκαν με τη διάμεση τιμή. Ακολούθως, οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς που υπεβλήθησαν σε κατάλυση των νεφρικών αρτηριών και αυτούς στους οποίους πραγματοποιήθηκε εικονική επέμβαση, προκειμένου να διερευνηθούν οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Η σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε ως εξής:

Οι συγκρίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών διενεργήθηκαν με τη χρήση του Studenttest ή του Mann-Whitney U test, ανάλογα με το αν ακολουθούσαν ή όχι την κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν τα Chi-square ή Fishertests ανάλογα με το πληθυσμό των συγκρινόμενων ομάδων. Η παρουσία πιθανών συσχετισμών μεταξύ διαφορετικών μεταβλητών διερευνήθηκε με τη χρήση των δεικτών συσχέτισης Pearson και Spearman.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές θεωρήθηκαν εκείνες όπου $p < 0,05$.

6.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Ο υπό μελέτη πληθυσμός μας αποτελείται από 40 ασθενείς από τους οποίους οι 30 υποβλήθησαν σε απονεύρωση του ΣΝΣ και οι 10 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στην ομάδα απονεύρωσης και στην ομάδα ελέγχου στην αρχική επίσκεψη.

Πίνακας 4: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών

	Σύνολο ασθενών (n=40)	RDN (n=30)	Ομάδα ελέγχου (n=10)	P
Ηλικία, έτη	56.87±7.12	55.36±6.92	61.40±5.94	0.018
Φύλο(θήλυ),n(%)	10(25)	4(13.3)	6(60)	0.003
Βάρος Σώματος(kg)	94.50±14.97	96.73±15.25	87.80±12.46	0.103
ΔΜΣ(κιλά/ύψος ²)	31.23±4.37	31.24±4.57	31.22±3.95	0.990
Περίμετρος μέσης(cm)	108.62±10.82	110.96±9.63	101.60±11.65	0.016
Περιφέρεια(cm)	110.47±8.45	111±8.70	108.90±7.85	0.503
e GFR, ml .min ⁻¹ . 1.72 m ⁻²	93.79±21.33	96.23±20.85	86.48±22.17	0.215
AC(mg/g)	32.84±78.18	21.52±46.71	66.80±133.23	0.114
Γλυκόζη νηστείας(mg/dl)	122.35±21.79	124.10±24.09	117.10±12.14	0.386
Γλυκόζη στα 60' OGTT(mg/dl)	76.57±46.74	79.16±47.16	68.82±47.04	0.551
Γλυκόζη στα 120' OGTT(mg/dl)	55.36±32.12	54.26±31.46	58.66±35.59	0.713
Ινσουλίνη(μ IU/ml)	11.83±4.98	12.04±5.49	11.19±3.12	0.645
Insulin 120'(μ IU/ml)	55.36±32.12	54.26±31.46	58.66±35.59	0.713
Hemoglobin A _{1c} %	6.17±0.84	6.29±0.92	5.82±0.40	0.130
HOMA-IR	3.66±2.19	3.82±2.47	3.19±0.84	0.435
IS _{Quicki}	0.31±0.01	0.31±0.01	0.32±0.01	0.472
ΣΔ,n (%)	32(80)	23(76.7)	9(90)	0.361
ΚΣ ιατρείου(min ⁻¹)	75.22±10.86	76.16±11.74	72.40±7.44	0.349
Μέση ΣΑΠ ιατρείου(mmHg)	165.15±17.33	166.06±12.88	162.40±27.50	0.569
Μέση ΔΑΠ ιατρείου(mmHg)	96.47±9.91	97.93±9.26	92.10±10.99	0.108

2 Αντιυπερτασικά,n(%)	19(47.5)	14(46.7)	5(50)	0.643
3 Αντιυπερτασικά,n(%)	16(40)	11(36.7)	5(50)	0.456
4 Αντιυπερτασικά,n(%)	5(12.5)	5(16)	0	<0.001
ΑΜΕΑ/ΑΥΑ ΙΙ, n(%)	30(100)	22(73.3)	8(26.7)	N.A
β αποκλειστές, n (%)	9(30)	5(22.5)	4(50)	0.195
ΑΑ, n (%)	2(6.7)	2(9.1)	0	1
Διουρητικά, n (%)	18(60)	14(63.6)	4(50)	0.678
24ωρη ΣΑΠ(mmHg)	144.67±12.25	144.70±9.16	144.60±19.49	0.983
24ωρη ΔΑΠ(mmHg)	90.50±10.35	92.03±9.46	85.90±12	0.105
24ωρη ΚΣ	71.50±8.55	71.83±9.07	70.50±7.05	0.675
Μέση ημερήσια ΣΑΠ(mmHg)	148.72±11.59	149.20±9.88	147.30±16.26	0.659
Μέση ημερήσια ΔΑΠ(mmHg)	93.17±10.19	95.23±9.08	87±11.33	0.025
Μέση ημερήσια ΚΣ	75.52±9.40	75.70±10.35	75±6.11	0.842
Μέση νυχτερινή ΣΑΠ(mmHg)	139.90±14.11	139.36±10.10	141.50±23.07	0.685
Μέση νυχτερινή ΔΑΠ(mmHg)	87.17±11.62	88.23±10.93	84±13.61	0.325
Μέση νυχτερινή ΚΣ	66.90±9.63	67.26±9.79	65.80±9.57	0.682
CHOL(mg/dl)	196.87±40.53	198.76±44.38	191.20±26.91	0.616
HDL(mg/dl)	45.32±10.04	44.10±9.31	49±11.73	0.185
LDL(mg/dl)	121.37±35.55	122.70±39.42	117.40±21.09	0.689
TG(mg/dl)	168.30±120.46	181.96±133.67	127.30±53.08	0.218
VLDL(mg/dl)	32.85±23.75	35.55±26.35	24.74±10.40	0.217

Οι τιμές παρουσιάζονται σε μέση τιμή ± SD ή απόλυτος αριθμός (ποσοστό %). RDN: ομάδα νεφρικής απονεύρωσης, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΑΜΕΑ: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ ΙΙ: Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης ΙΙ, ΑΑ: Ανταγωνιστές Αλδοστερόνης, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση,

ΔΑΠ:Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΣ:Καρδιακή Συχνότητα, CHOL:Ολική χοληστερόλη, HDL:Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL:Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, TG:Τριγλυκερίδια, VLDL:πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, AC:λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων,e GFR:ρυθμός σπειραματικής διήθησης, OGTT:καμπύλη γλυκόζης, Hemoglobin A_{1c}%=γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HOMA-IR:δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη,IS_{Quicki} : δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη,ΣΔ:Σακχαρώδης Διαβήτης

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 56.87±7.12 έτη.Οι γυναίκες ήταν 10 δηλαδή το 25% του συνόλου του πληθυσμού,4 στην ομάδα θεραπείας και 6 στην ομάδα ελέγχου(**p=0.003**).Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος ήταν 31.23±4.37 κιλά/ύψος²,της περιμέτρου μέσης 108.62±10.82cm,110.96±9.63cm στην ομάδα θεραπείας και 101.60±11.65cm στην ομάδα ελέγχου(**p=0.016**),της περιφέρειας 110.47±8.45cm και του βάρους σώματος 94.50±14.97κιλά.

Κατά την αρχική επίσκεψη στο ιατρείο η μέση τιμή της ΣΑΠ ήταν 165.15±17.33mmHg, της ΔΑΠ 96.47±9.91mmHg και της ΚΣ 75.22±10.86 σφύξεις/λεπτό. Στην 24ωρη καταγραφή της ΑΠ διαπιστώθηκαν μέσες τιμές 24ωρης ΣΑΠ,ΔΑΠ και ΚΣ 144.67±12.25mmHg, 96.47±9.91mmHg και 75.22±10.86σφύξεις/λεπτό αντίστοιχα.Η ημερήσια μέση ΣΑΠ ήταν 148.72±11.59mmHg,η ΔΑΠ 93.17±10.19mmHg και η ΚΣ 75.52±9.40σφύξεις/λεπτό. Οι αντίστοιχες βραδινές καταγραφές ήταν 139.90±14.11mmHg, 87.17±11.62mmHg ,66.90±9.63σφύξεις/λεπτό.

Το 47.5% των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη ελάμβανε συνολικά 2 κατηγορίες αντιυπερτασικών,το 40% 3 και το 12.5% 4 κατηγορίες.Το σύνολο των ασθενών ήταν υπό αγωγή με ΑΜΕΑ/ΑΥΑ ΙΙ,30% ελάμβανε β αποκλειστές,60% διουρητικά και 6.7% ανταγωνιστές αλδοστερόνης.

Όσον αφορά στη μέση τιμή γλυκόζης νηστείας ήταν 122.35±21.79mg/dl,της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 6.17±0.84%,της ινσουλίνης 11.83±4.98μ IU/ml,του δείκτη HOMA-IR 3.66±2.19 και του IS_{Quicki} 0.31±0.01.Οι μετρήσεις κατά την πραγματοποίηση της καμπύλης γλυκόζης ανέδειξαν μέσες τιμές στα 60 και 120 λεπτά 76.57±46.74mg/dl και 55.36±69.13mg/dl αντίστοιχα.Οι τιμές της ινσουλίνης στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα ήταν 76.57±46.74μ IU/ml και 55.36±32.12μ IU/ml.

Από τον περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο στον οποίο υποβλήθησαν οι ασθενείς διαπιστώθηκε μια μέση τιμή GFR 93.79 ± 21.33 ml/min.1.73m² και λόγος αλβουμίνη προς κρεατινίνη 32.84 ± 78.18 mg/g.Όσον αφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ οι μέσες τιμές CHOL, HDL, LDL, TG και VLDL ήταν 196.87 ± 40.53 mg/dl, 45.32 ± 10.04 mg/dl, 121.37 ± 35.55 mg/dl, 168.30 ± 120.46 mg/dl και 32.85 ± 23.75 mg/dl αντίστοιχα.Η μέση τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 7.25 ± 1.6 x10⁹/Lt,των αιμοπεταλίων 226.02 ± 32.12 K/μL και του αιματοκρίτη 42.29 ± 3.91 %.

6.2. Μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στην αρτηριακή πίεση, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στη νεφρική λειτουργία και στο δείκτη μάζας σώματος στην ομάδα απονεύρωσης και στην ομάδα ελέγχου

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι επιδράσεις της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στην αρτηριακή πίεση, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στη νεφρική λειτουργία και στο δείκτη μάζας σώματος στους 3,6 και 12 μήνες και οι αντίστοιχες μεταβολές στην ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 5:Επιδράσεις της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στο μεταβολισμό της γλυκόζης 3,6 και 12 μήνες

	3μήνες (n=30)	P	6μήνες (n=30)	P⁺	12μήνες (n=30)	P*
Γλυκόζη νηστείας(mg/dl)	-7.20±12.13	0.003	- 11.76±23.17	0.001	-13.60±20.38	0.001
Ινσουλίνη(μIU/ml)	0.87±4.57	0.302	1.25±5.06	0.187	-0.70±3.98	0.344
Hemoglobin A _{1c} ,%	-0.53±0.40	0.482	0.04±0.31	0.492	0.01±0.53	0.890
HOMA-IR	0.04±1.65	0.895	0.03±1.97	0.945	-0.62±1.78	0.066
IS _{Quicki}	0.0006±0.02	0.855	0.002±0.02	0.549	0.006±0.02	0.095
Γλυκόζη στα 60min OGTT(mg/dl)	- 10.50±27.57	0.046			- 10.73±48.80	0.238
Γλυκόζη στα 120min OGTT(mg/dl)	-9.42±15.67	0.061			5.66±44.14	0.944
Ινσουλίνη στα 60min OGTT(μIU/ml)	-5.77±23.25	0.185			-7.13±31.12	0.219
Ινσουλίνη στα 120min OGTT(μIU/ml)	7.83±45.92	0.358			0.83±30.85	0.884

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση

OGTT:καμπύλη γλυκόζης,Hemoglobin A_{1c}%=γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

P στατιστική σημαντικότητα 3 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

P⁺ στατιστική σημαντικότητα 6 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

*P** στατιστική σημαντικότητα 12 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

Στους 3 μήνες μετά την απονεύρωση σημειώθηκε πτώση της μέσης τιμής γλυκόζης νηστείας σε σχέση με αυτή της αρχικής επίσκεψης -7.20±12.13mg/dl(**p=0.003**), στους 6 μήνες -11.76±23.17mg/dl(**0.001**) και στο έτος -13.60±20.38(**p=0.001**).Όσον αφορά στην τιμή της ινσουλίνης σημειώθηκε αύξηση στους 3 και 6 μήνες κατά 0.87±4.57IU/μL(p=0.302) και 1.25±5.06(p=0.187) ενώ στους 12 είχαμε μείωση κατά -0.70±3.98(p=0.344).Επιπλέον οι ασθενείς που υποβλήθησαν σε κατάλυση του ΣΝΣ είχαν μικρή αύξηση του δείκτη αντίστασης HOMA-IR στους 3 και 6 μήνες κατά 0.04±1.65(p=0.895) και 0.03±0.1.97(p=0.945) αντίστοιχα ενώ στους

12 μήνες σημειώθηκε μείωση -0.62 ± 1.78 ($p=0.066$). Ο δείκτης ευαισθησίας IS_{Quicki} σημείωσε μικρή αύξηση χωρίς στατιστική σημαντικότητα, 0.0006 ± 0.02 ($p=0.855$) για το διάστημα 3 μήνες, 0.002 ± 0.02 ($p=0.549$) για τους 6 μήνες και 0.006 ± 0.02 ($p=0.095$) για τους 12 μήνες.

Οι καμπύλες γλυκόζης και ινσουλίνης διενεργήθησαν στην αρχική επίσκεψη, στους 3 και 12 μήνες. Όσον αφορά στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθησαν σε κατάλυση του ΣΝΣ στους 3 μήνες είχαμε μείωση της μέσης τιμής γλυκόζης στα 60 και 120 λεπτά κατά -10.50 ± 27.57 mg/dl ($p=0.046$) και -9.42 ± 15.67 mg/dl ($p=0.061$) αντίστοιχα. Στους 12 μήνες σημειώθηκε μείωση της τιμής της γλυκόζης στα 60 λεπτά κατά -10.73 ± 48.80 ($p=0.238$) και αύξηση στα 120 λεπτά κατά 5.66 ± 44.14 ($p=0.944$).

Σχετικά με την καμπύλη ινσουλίνης στα 60 λεπτά είχαμε πτώση και στα 120 αύξηση και για τα δυο χρονικά διαστήματα χωρίς όμως ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας.

Πίνακας 6:Επιδράσεις της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στους 3,6 και 12 μήνες

	3μήνες (n=30)	<i>P</i>	6μήνες (n=30)	<i>P+</i>	12μήνες (n=30)	<i>P*</i>
ΣΑΠ ιατρείου(mmHg)	- 11.13±16.30	0.001	- 15.16±14.16	0.004	- 19.93±14.31	0.003
ΔΑΠ ιατρείου(mmHg)	-7.66±8.44	0.004	-9±5.51	0.004	-10.53±8.08	0.004
ΚΣ ιατρείου(min ⁻¹)	0.76±9.45	0.660	1.63±10.42	0.398	0.33±8.77	0.837
Μέση 24ωρη ΣΑΠ(mmHg)	-7.40±14.20	0.008	-8.93±10.65	0.003	- 11.66±11.88	0.003
Μέση 24ωρη ΔΑΠ(mmHg)	-3.06±7.31	0.029	-5.50±6.35	0.004	-7.70±6.56	0.004
Μέση 24ωρη ΚΣ(min ⁻¹)	1.13±6.19	0.324	1.56±6.19	0.176	2.83±6.76	0.003
Μέση ημερήσια ΣΑΠ(mmHg)	-7.66±15.25	0.010	-9.63±11.62	0.004	- 13.23±13.35	0.003
Μέση ημερήσια ΔΑΠ(mmHg)	-3.10±9.04	0.071	-5.41±4.56	0.003	-9.03±7.73	0.002
Μέση ημερήσια ΚΣ(min ⁻¹)	1.30±7.88	0.374	0.7±8.53	0.657	1.76±8.67	0.274
Μέση νυχτερινή ΣΑΠ(mmHg)	-7.13±15.21	0.016	-8.23±11.30	0.003	-9.76±11.83	0.004
Μέση νυχτερινή ΔΑΠ(mmHg)	-3.36±8.34	0.035	-5.10±7.76	0.001	-6.53±7.45	0.003
Μέση νυχτερινή ΚΣ(min ⁻¹)	0.63±6.64	0.606	2.33±7.27	0.090	3.73±7.84	0.014

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση,ΚΣ:Καρδιακή Συχνότητα

P στατιστική σημαντικότητα 3 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

P+ στατιστική σημαντικότητα 6 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

*P** στατιστική σημαντικότητα 12 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

Η κατάλυση του ΣΝΣ στις νεφρικές αρτηρίες είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των μέσων τιμών της ΣΑΠ ιατρείου(-11.13±16.30mmHg,**p=0.001**) και της ΔΑΠ(-7.66±8.44mmHg, **p=0.008**) στους 3 μήνες.Η μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ συνεχίστηκε στους 6 μήνες(-15.16/-9mmHg **p=0.004/0.004**) και στο ένα έτος(-19.93/-10.53mmHg, **p=0.003/0.004**).Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά της καρδιακής συχνότητας.

Από την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ διαπιστώσαμε πως είχαμε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ στους 3 μήνες μετά την απονεύρωση(-7.40±14.20mmHg,**p=0.008** και -3.06±7.31mmHg,**p=0.029** αντίστοιχα). Η μείωση των 24ωρων τιμών της ΣΑΠ και ΔΑΠ συνεχίστηκε και κατά τους 6 (-8.93±10.65mmHg,**p=0.003** και -5.50±6.35mmHg, **p=0.004** αντίστοιχα) και 12 μήνες(-11.66±11.88mmHg,**p=0.003** και -7.70±6.56mmHg, **p=0.004** αντίστοιχα).Η μέση ΚΣ σημείωσε στατιστικώς σημαντική αύξηση κατά 2.83±6.76σφύξεις/λεπτό,**p=0.003** στους 12μήνες.Σχετικά με τη μέση ημερήσια ΣΑΠ είχαμε μείωση των τιμών της και στους 3,6,12 μήνες κατά -7.66±15.25mmHg (**p=0.010**), -9.63±11.62mmHg (**0.004**),-13.23±13.35mmHg(**p=0.003**) αντίστοιχα.Η μέση ημερήσια ΔΑΠ σημείωσε και αυτή πτώση και στα 3 χρονικά διαστήματα κατά -3.10±9.04mmHg,p=0.071, -5.41±4.56mmHg,**p=0.003**,-9.03±7.73mmHg,**p=0.002**.Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ΚΣ.Σημαντική πτώση υπήρξε και στις νυχτερινές μετρήσεις των ΑΠ,τόσο όσον αφορά στη ΣΑΠ(-7.13±15.21mmHg,**p=0.016** -8.23±11.30mmHg,**p=0.003** -9.76±11.83mmHg,**p=0.004** για τους 3,6,12 μήνες αντίστοιχα)όσο και στη ΔΑΠ(-3.36±8.34mmHg, **p=0.035** -5.10±7.76mmHg, **p=0.001** -6.53±7.45mmHg, **p=0.003** για τους 3,6,12 μήνες αντίστοιχα).Η μέση βραδινή ΚΣ είχε στατιστικώς σημαντική αύξηση κατά 3.73±7.84σφύξεις/λεπτό,**p=0.014** στους 12 μήνες.

Πίνακας 7:Επιδράσεις της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στο λιπιδαιμικό προφίλ,στη νεφρική λειτουργία και στο δείκτη μάζας σώματος στους 3,6 και 12 μήνες

	3μήνες (n=30)	<i>P</i>	6μήνες (n=30)	<i>P+</i>	12μήνες (n=30)	<i>P*</i>
CHOL(mg/dl)	-5.43±20.46	0.157	-5.23±33.95	0.405	-7.13±23.80	0.111
LDL(mg/dl)	-5.02±24.42	0.271	-5.58±27.88	0.282	-8.51±28.26	0.110
HDL(mg/dl)	0.50±7.08	0.702	-0.13±6.70	0.914	1.46±6.64	0.237
TG(mg/dl)	- 26.76±118.72	0.227	- 13.60±118.27	0.456	- 30.53±133.42	0.220
VLDL(mg/dl)	-4.54±23.57	0.299	-2.88±23.43	0.506	-5.28±26.38	0.282
AC(mg/g)	0.87±30.80	0.878	-5.44±51.38	0.566	-2.99±21.40	0.449
e GFR, ml .min ⁻¹ . 1.72 m ⁻²	-1.27±8.14	0.397	-4.11±17.03	0.196	-2.99±21.40	0.449
ΔΜΣ(κιλά/ύψος ²)	-0.32±0.81	0.036	-0.17±1.01	0.350	0.10±1.49	0.698

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση

CHOL:ολική χοληστερόλη,LDL:χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη,HDL:υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη,VLDL:πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη,AC:λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων,e GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης,ΔΜΣ:Δείκτης Μάζας Σώματος

P στατιστική σημαντικότητα 3 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

P+ στατιστική σημαντικότητα 6 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

*P** στατιστική σημαντικότητα 12 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

Σε όσους ασθενείς πραγματοποιήσαμε κατάλυση του ΣΝΣ είχαμε μια βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ στους 3,6,12 μήνες με πτώση των τιμών της ολικής χοληστερόλης [-5.43±20.46mg/dl(p=0.157) -5.23±33.95mg/dl(p=0.405)-7.13±23.80mg/dl(p=0.111) αντίστοιχα],των τριγλυκεριδίων[-26.76±118.72mg/dl (p=0.227) -13.60±118.27mg/dl(p=0.456) -30.53±133.42mg/dl (p=0.220)αντίστοιχα], της VLDL[-4.54±23.57mg/dl(p=0.299) -2.88±23.43mg/dl (p=0.506) -5.28±26.38mg/dl(p=0.282) αντίστοιχα] και της LDL[-5.02±24.42mg/dl (p=0.271) -5.58±27.88mg/dl (p=0.282) -8.51±28.26mg/dl (p=0.110) αντίστοιχα].Η HDL

σημείωσε αύξηση των τιμών της στους 3 και 12 μήνες $0.5/1.46 \pm 7.08/6.64$ mg.dl και μείωση στους 6 μήνες -0.13 ± 6.70 mg/dl χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Όσον αφορά στη νεφρική λειτουργία είχαμε μείωση του GFR στους 3,6,12 μήνες (-1.27 ± 8.14 ml \cdot min⁻¹ \cdot 1.72 m⁻², -4.11 ± 17.03 ml \cdot min⁻¹ \cdot 1.72 m⁻², -2.99 ± 1.40 ml \cdot min⁻¹ \cdot 1.72 m⁻² αντίστοιχα) χωρίς ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας. Ο λόγος AC είχε αύξηση στους 3 μήνες 0.87 ± 30.80 mg/g (p=0.878) και μείωση στους 6 και 12 κατά -5.44 ± 51.38 mg/g (p=0.566) και -2.99 ± 21.40 mg/g (p=0.449) αντίστοιχα. Ο δείκτης μάζας σώματος μειώθηκε στους 3 μήνες κατά -0.32 ± 0.81 (**p=0.036**) ενώ στο έτος είχαμε αύξηση κατά 0.10 ± 1.49 (p=0.698).

Πίνακας 8: Μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης στους 3,6 και 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου

	3μήνες (n=10)	P	6μήνες (n=10)	P ⁺	12μήνες (n=10)	P*
Γλυκόζη νηστείας(mg/dl)	-3.50±13.12	0.083	-4.88±11.98	0.001	-5.40±14.67	0.275
Ινσουλίνη(μIU/ml)	1.39±3.42	0.231	1.28±3.67	0.299	2.66±3.75	0.052
Hemoglobin A _{1c} ,%	-0.04±0.21	0.550	0.06±0.34	0.599	-0.06±0.26	0.482
HOMA-IR	0.20±0.78	0.435	0.23±1.02	0.491	0.67±1.08	0.081
IS _{Quicki}	-0.003±0.01	0.479	-0.005±0.02	0.413	-0.021±0.03	0.064
Γλυκόζη στα 60min OGTT(mg/dl)	-	0.233			-13±42.75	0.361
Γλυκόζη στα 120min OGTT(mg/dl)	-	0.205			10.60±46.56	0.490
Ινσουλίνη στα 60min OGTT(μIU/ml)	1.35±34.51	0.904			-0.53±18.06	0.928
Ινσουλίνη στα 120min OGTT(μIU/ml)	-6.07±11.10	0.118			1.92±10.56	0.580

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση

OGTT:καμπύλη γλυκόζης,Hemoglobin A_{1c}%=γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

P στατιστική σημαντικότητα 3 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

P⁺ στατιστική σημαντικότητα 6 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

P* στατιστική σημαντικότητα 12 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

Στην ομάδα αναφοράς είχαμε μείωση της γλυκόζης νηστείας στους 3,6 και 12 μήνες(-3.50±13.12mg/dl,p=0.083 4.88±11.98mg/dl ,**p=0.001** -5.40±14.67mg/dl ,p=0.275 αντίστοιχα).Αύξηση παρουσίασε η τιμή της ινσουλίνης σε όλα τα χρονικά σταστήματα χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα.Η HbA_{1c} μειώθηκε στους 3(-0.04±0.21%,p=0.550) και 12 μήνες(-0.06±0.26%,p=0.482) και αυξήθηκε στους 6(0.06±0.34%,p=0.599).Ο δείκτης HOMA-IR αυξήθηκε και ο IS_{Quicki} μειώθηκε και στις τρεις χρονικές περιόδους χωρίς να είναι στατιστικώς σημαντική.Όσον αφορά στην καμπύλη γλυκόζης που πραγματοποιήθηκε στους 3 και 12 μήνες υπήρξε μείωση των τιμών σε όλα τα χρονικά διαστήματα χωρίς όμως να είναι στατιστικώς σημαντική.Η ινσουλίνη εμφάνισε στους 3 μήνες αύξηση στα 60 λεπτά(1.35±34.51μ IU/ml,p=0.904) και μείωση στα 120(-6.07±11.10μ IU/ml,p=0.118).Αντίθετα στους 12 μήνες είχαμε

μείωση στα 60λεπτά($-0.53 \pm 18.06 \mu \text{ IU/ml}$, $p=0.928$) και αύξηση στα 120($1.92 \pm 10.56 \mu \text{ IU/ml}$, $p=0.580$).

Πίνακας 9: Αιμοδυναμικές μεταβολές στους 3,6 και 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου

	3μήνες (n=10)	<i>P</i>	6μήνες (n=10)	<i>P</i> +	12μήνες (n=10)	<i>P</i> *
ΣΑΠ ιατρείου(mmHg)	- 10.90±9.23	0.269	- 15.90±10.52	0.112	-11.12±6.13	0.080
ΔΑΠ ιατρείου(mmHg)	- 3.60±12.06	0.370	-6±13.90	0.206	-6±10.17	0.095
ΚΣ ιατρείου	0.88±6.45	0.631	1.21±7.34	0.345	0.99±9.44	0.231
Μέση 24ωρη ΣΑΠ(mmHg)	- 5.20±29.07	0.585	-9.71±25.52	0.260	-9.2±24.87	0.272
Μέση 24ωρη ΔΑΠ(mmHg)	- 1.80±12.09	0.649	-3.60±11.70	0.356	-3.70±11.50	0.366
Μέση 24ωρη ΚΣ	1±4.08	0.458	0.60±7.21	0.798	1.10±7.06	0.634
Μέση ημερήσια ΣΑΠ(mmHg)	- 4.60±26.58	0.598	-9.20±23.53	0.248	- 10.50±10.64	0.177
Μέση ημερήσια ΔΑΠ(mmHg)	- 2.50±10.90	0.487	-3.50±10.99	0.341	-5.10±10.48	0.158
Μέση ημερήσια ΚΣ	0.30±4.29	0.830	-0.60±8.32	0.825	0.50±8.55	0.857
Μέση νυχτερινή ΣΑΠ(mmHg)	-5±31.63	0.629	- 10.30±27.54	0.267	-8.70±27.24	0.339
Μέση νυχτερινή ΔΑΠ(mmHg)	- 0.60±13.80	0.894	-3.20±13.41	0.470	-1.70±13.35	0.697
Μέση νυχτερινή ΚΣ	1.70±4.47	0.260	1.90±7.18	0.425	1.80±8.39	0.515

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση

ΣΑΠ:Συστολική Αρτηριακή Πίεση,ΔΑΠ:Διαστολική Αρτηριακή Πίεση,ΚΣ:Καρδιακή Συχνότητα

P στατιστική σημαντικότητα 3 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

P+ στατιστική σημαντικότητα 6 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

*P** στατιστική σημαντικότητα 12 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

Στην ομάδα ελέγχου διαπιστώσαμε πως υπήρχε μείωση της ΣΑΠ,ΔΑΠ ιατρείου και της καρδιακής συχνότητας χωρίς στατιστική σημαντικότητα.

Από την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ διαπιστώσαμε πως υπήρξε μείωση της ημερήσιας ΣΑΠ,ΔΑΠ καθώς και των αντίστοιχων νυχτερινών τιμών χωρίς ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας.Η ΚΣ αυξήθηκε σε όλες τις καταγραφές χωρίς όμως αυτή η αύξηση να είναι αξιόλογη.

Πίνακας 10:Μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ,στη νεφρική λειτουργία και στο δείκτη μάζας σώματος στους 3,6 και 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου

	3μήνες (n=10)	<i>P</i>	6μήνες (n=10)	<i>P+</i>	12μήνες (n=10)	<i>P*</i>
CHOL(mg/dl)	-10.80±28.42	0.260	-11.50±29.83	0.254	-10.40±28.35	0.276
LDL(mg/dl)	-11.10±23.21	0.165	-11.30±22.70	0.150	-11.50±21.38	0.123
HDL(mg/dl)	1.20±4.31	0.402	0.60±3.83	0.633	1.30±4.64	0.399
TG(mg/dl)	-6.40±19.64	0.303	-7.40±27.04	0.409	-4.60±25.39	0.581
VLDL(mg/dl)	-0.62±19.64	0.568	-0.71±5.43	0.689	-0.24±4.82	0.878
AC(mg/g)	- 36.60±115.26	0.342	- 42.50±114.94	0.272	- 42.80±113.38	0.263
e GFR, ml .min ⁻¹ . 1.72 m ⁻²	-6.88±15.27	0.188	-8.53±13.32	0.074	-8.95±13.79	0.070
ΔΜΣ(κιλά/ύψος ²)	0.60±0.94	0.074	0.79±1.32	0.091	0.79±1.66	0.167

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση

CHOL:ολική χοληστερόλη,LDL:χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη,HDL:υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη,VLDL:πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη,AC:λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων,e GFR:ρυθμός σπειραματικής διήθησης,ΔΜΣ:Δείκτης Μάζας Σώματος

P στατιστική σημαντικότητα 3 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

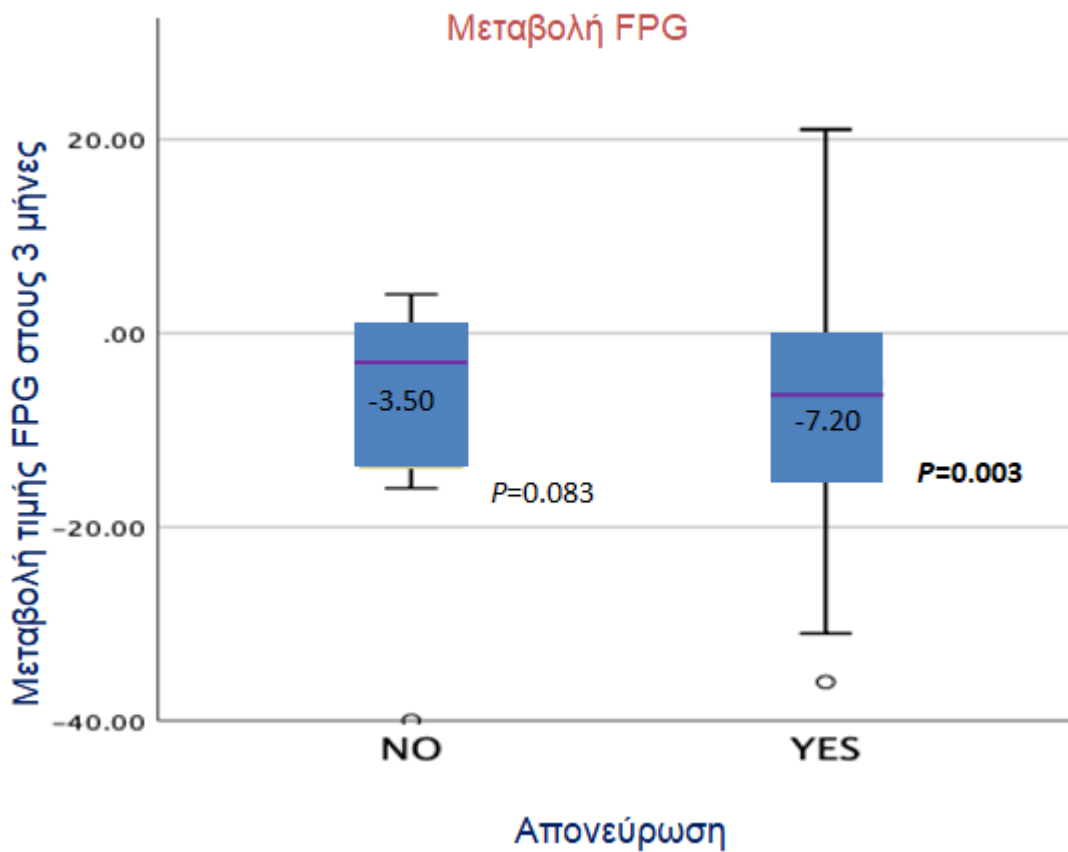
P+ στατιστική σημαντικότητα 6 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

*P** στατιστική σημαντικότητα 12 μήνες vs αρχή παρακολούθησης

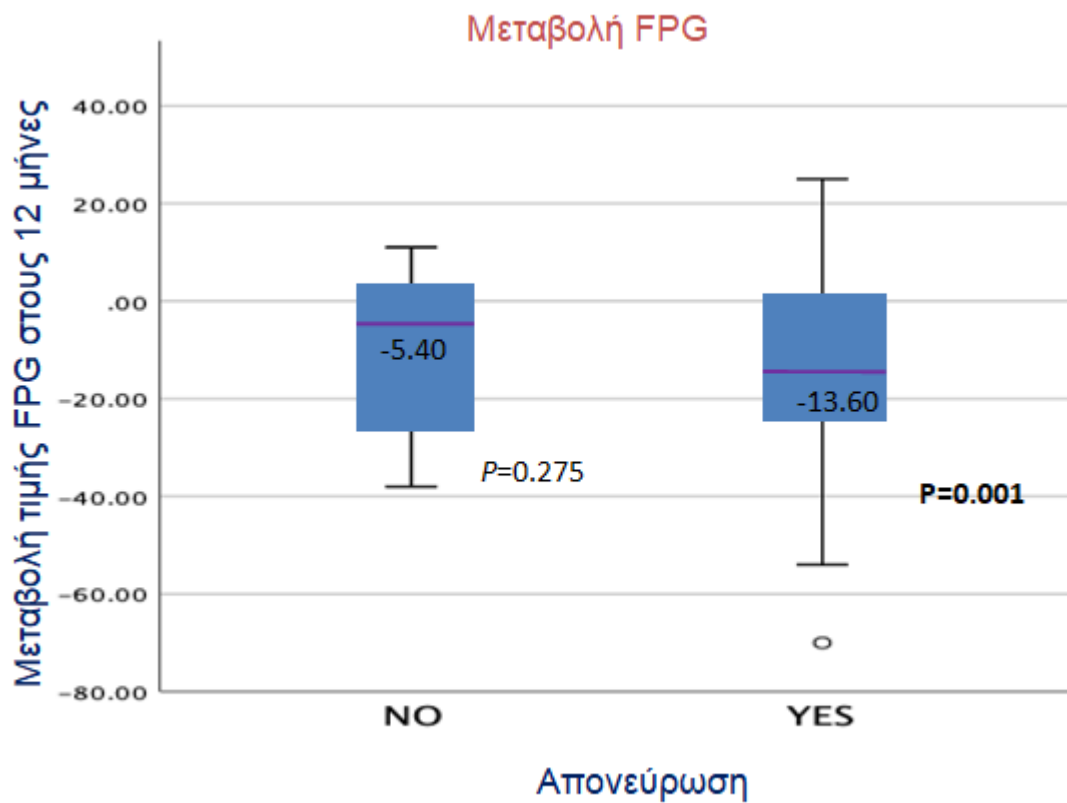
Στην ομάδα ελέγχου είχαμε μείωση στις τιμές της CHOL στους 3,6 και 12 μήνες κατά -10.80±28.42mg/dl(p=0.260), -11.50±29.83mg/dl(p=0.254), -10.40±28.35mg/dl(p=0.276) αντίστοιχα.Παράλληλα είχαμε πτώση στις τιμές της LDL,VLDL και TG χωρίς όμως ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας.Η HDL αυξήθηκε σε όλες τις μετρήσεις χωρίς όμως αυτή η αύξηση να είναι σημαντική.Όσον αφορά στη νεφρική λειτουργία υπήρξε πτώση στην τιμή του GFR κατά -6.88±15.17mg/dl(p=0.188), -8.53±13.32mg/dl(p=0.074), -8.95±13.79mg/dl (p=0.070) για τους 3,6 και 12 μήνες αντίστοιχα.Ο λόγος AC είχε σε όλες τις μετρήσεις μείωση ενώ ο ΔΜΣ αύξηση χωρίς όμως ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας.

6.3.Θηκογράμματα γλυκαιμικών δεικτών και αιμοδυναμικών παραμέτρων

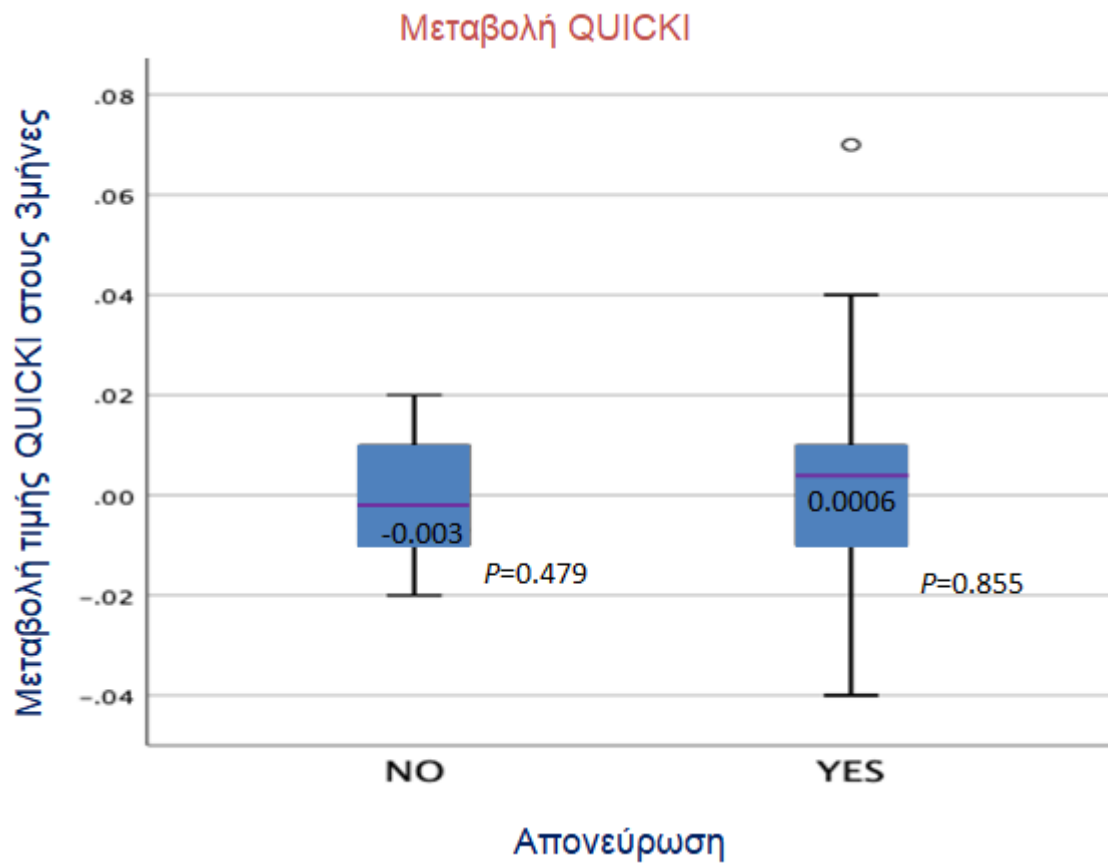
Θηκόγραμμα 1:Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 1 η τιμή γλυκόζης στους 3 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά $-3.50 \pm 13.12, p=0.083$ έναντι $-7.20 \pm 12.13, p=0.003$ στη RDN.



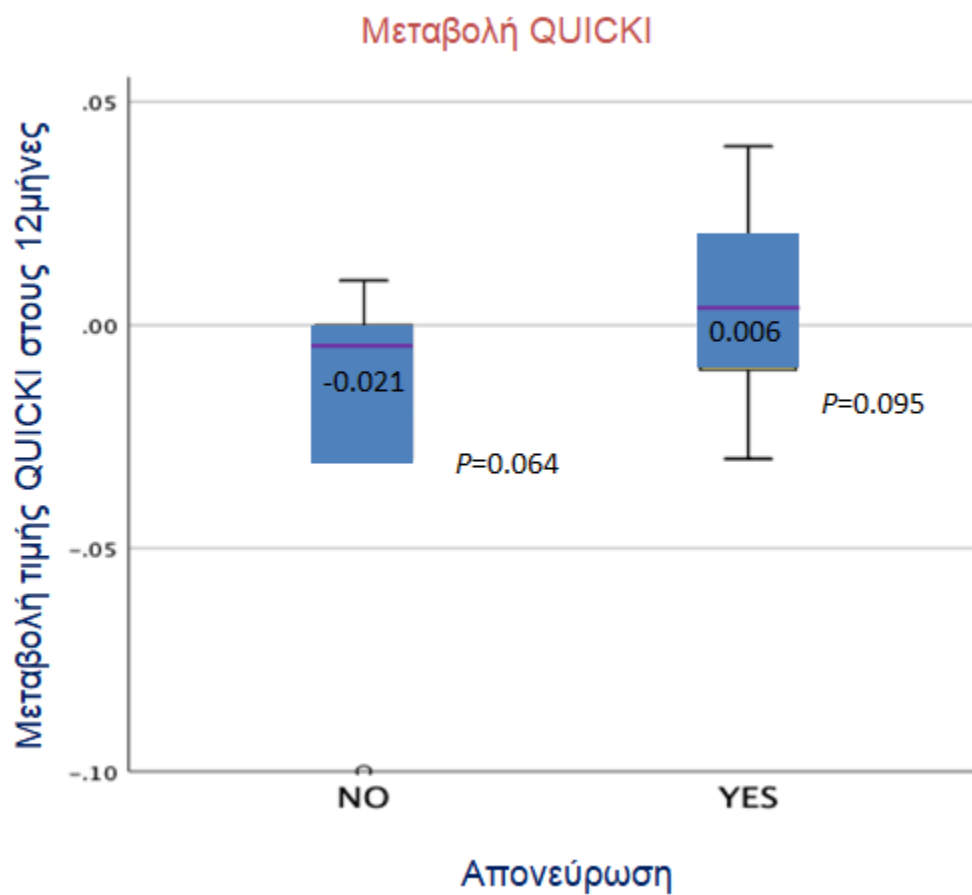
Θηκόγραμμα 2: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 2 η τιμή γλυκόζης στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά -5.40 ± 14.67 , $p=0.275$ έναντι -13.60 ± 20.38 , $p=0.001$ στη RDN.



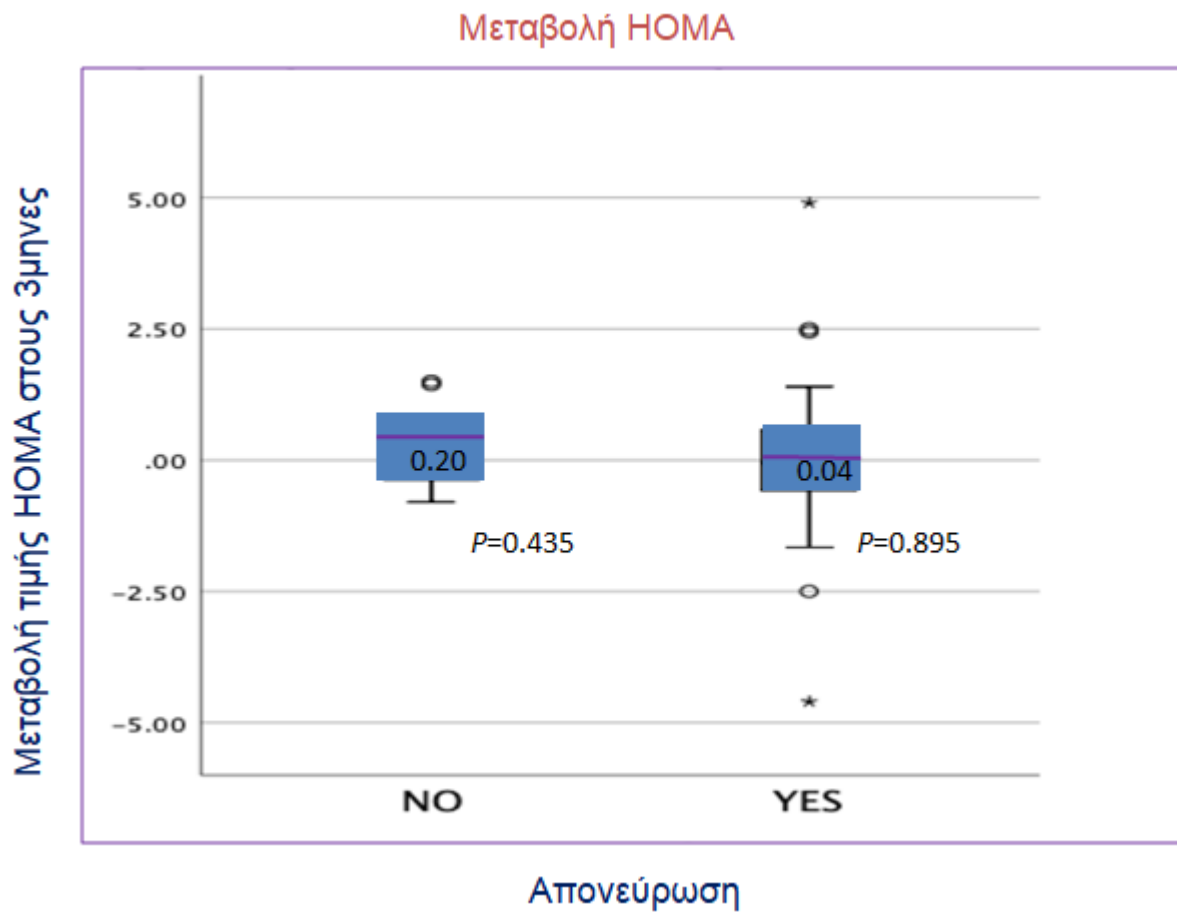
Θηκόγραμμα 3: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 3 η τιμή της QUICKI στους 3 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά -0.003 ± 0.01 , $p=0.479$ ενώ στη RDN αυξήθηκε κατά 0.0006 ± 0.02 , $p=0.855$



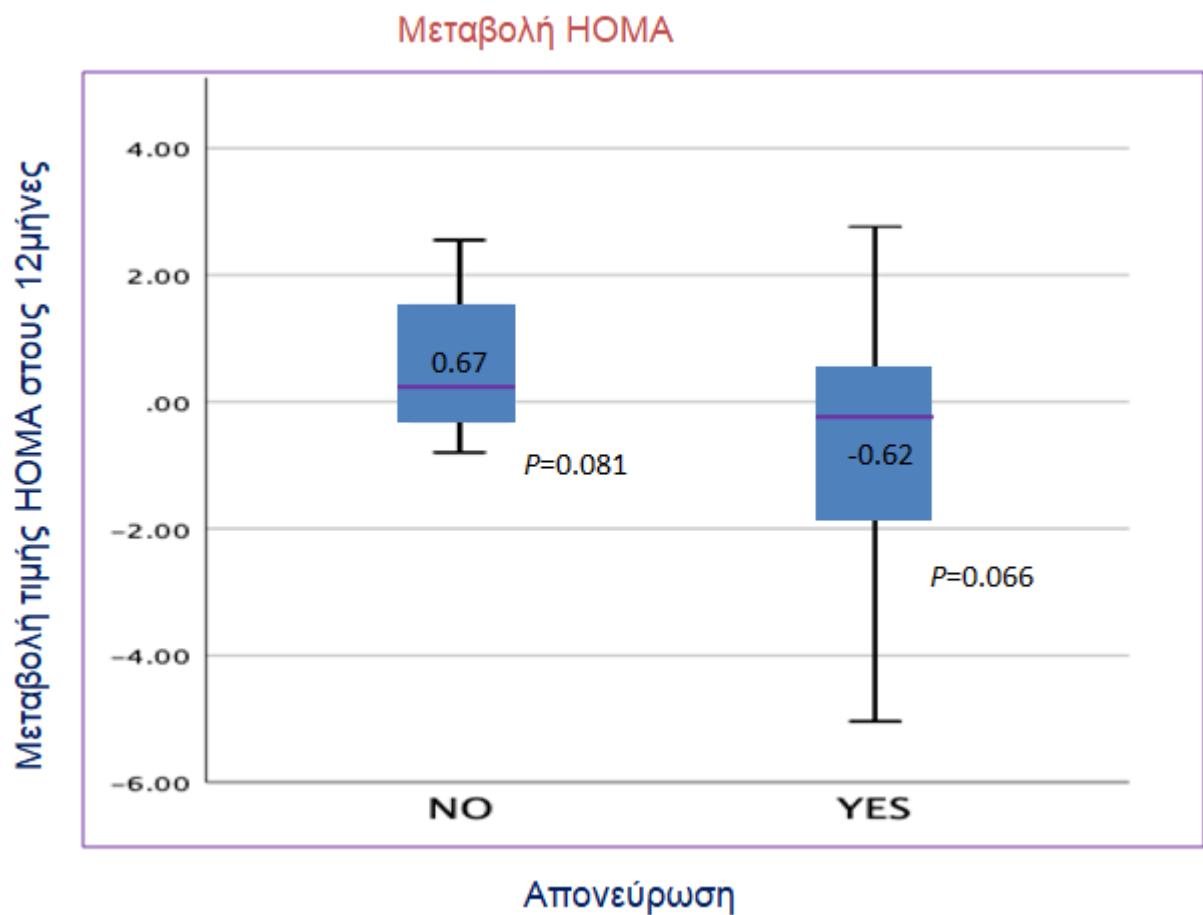
Θηκόγραμμα 4: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 4 η τιμή της QUICKI στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά -0.021 ± 0.03 , $p=0.064$ ενώ στη RDN αυξήθηκε κατά 0.006 ± 0.02 , $p=0.095$



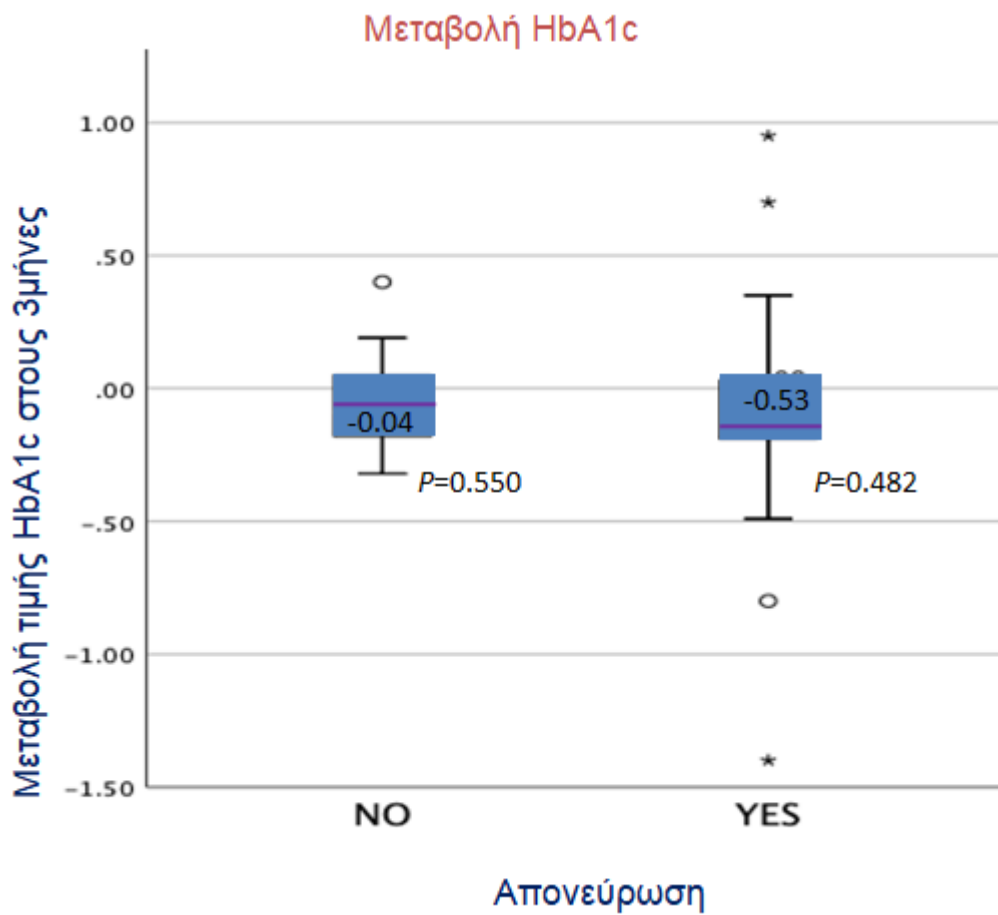
Θηκόγραμμα 5: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 5 η τιμή του HOMA-IR στους 3 μήνες στην ομάδα ελέγχου αυξήθηκε κατά $0.20 \pm 0.78, p=0.435$ ενώ στη RDN αυξήθηκε κατά $0.04 \pm 1.65, p=0.895$



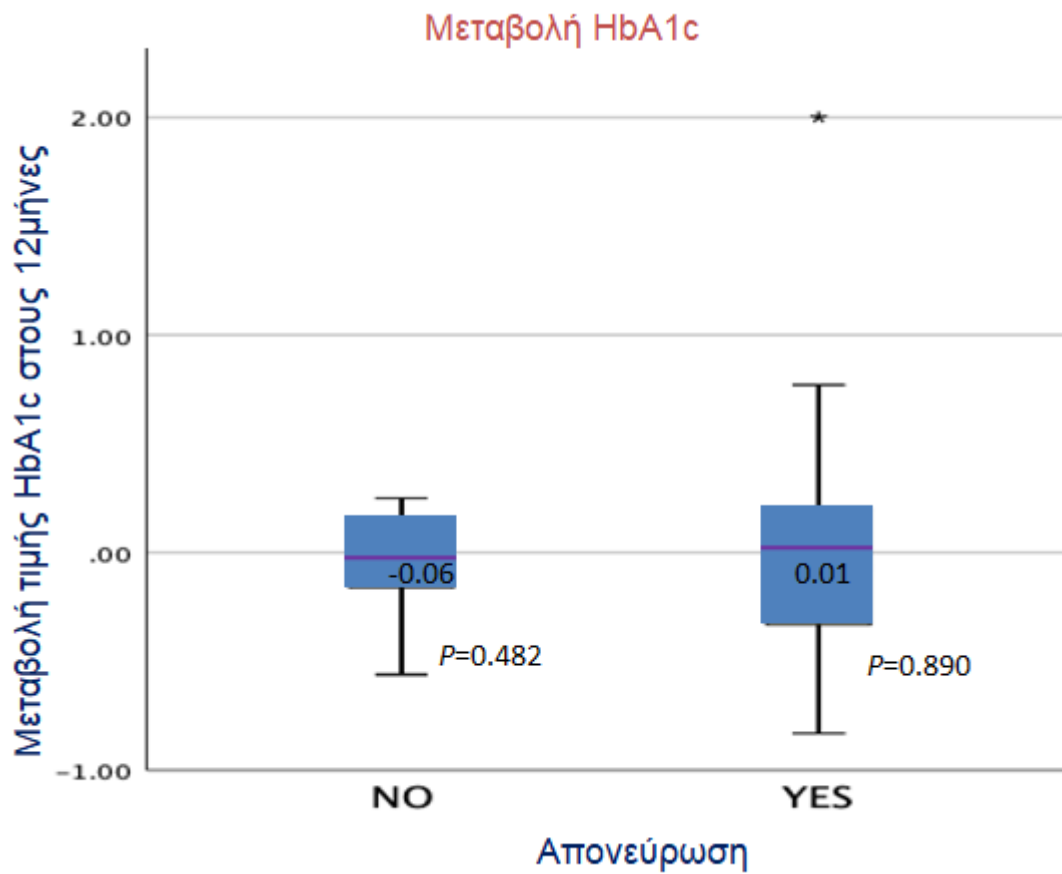
Θηκόγραμμα 6: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 6 η τιμή του HOMA-IR στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου αυξήθηκε κατά 0.67 ± 1.08 , $p=0.081$ ενώ στη RDN μειώθηκε κατά 0.62 ± 1.78 , $p=0.066$



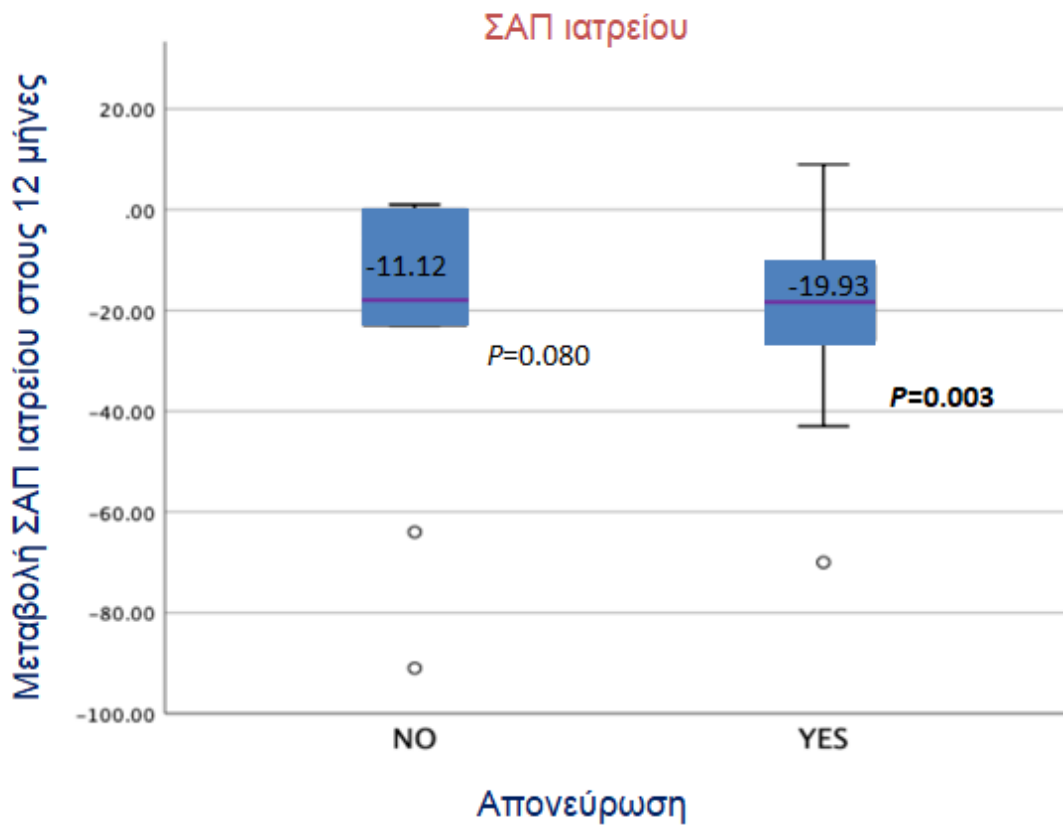
Θηκόγραμμα 7: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 7 η τιμή της HbA1c στους 3 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 0.04 ± 0.21 , $p=0.550$ και στη RDN κατά 0.53 ± 0.40 , $p=0.482$



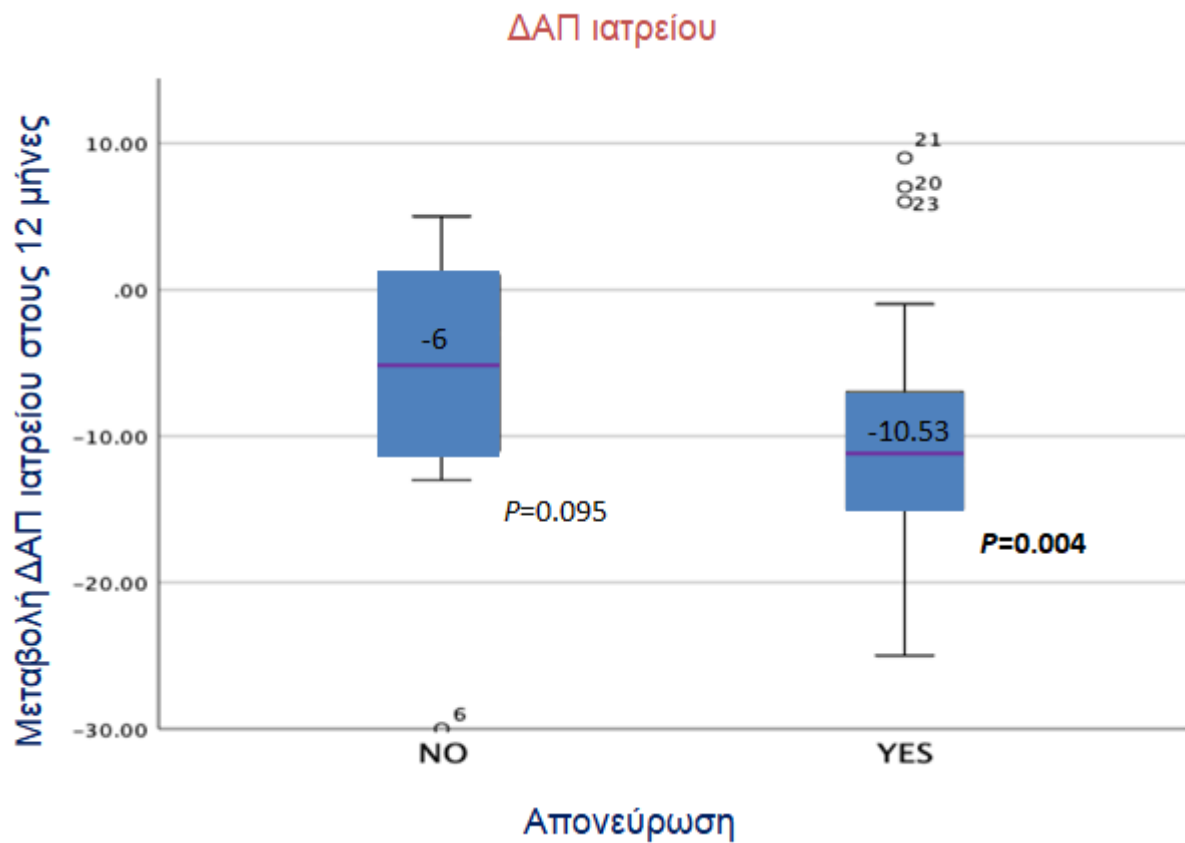
Θηκόγραμμα 8: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 8 η τιμή της HbA1c στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 0.06 ± 0.26 , $p=0.482$ και στη RDN αυξήθηκε κατά 0.01 ± 0.53 , $p=0.890$



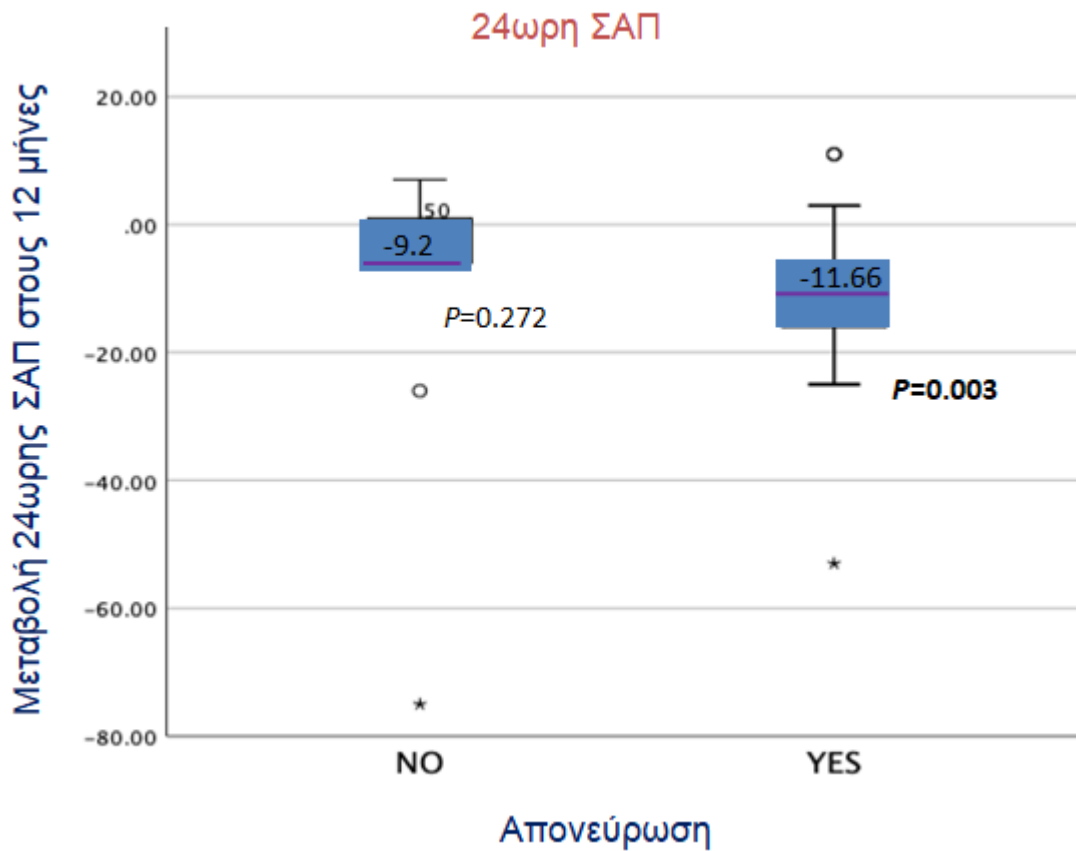
Θηκόγραμμα 9: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 9 η τιμή της ΣΑΠ ιατρείου στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 11.12 ± 6.13 , $p=0.080$ και στη RDN κατά 19.93 ± 14.31 , $p=0.003$



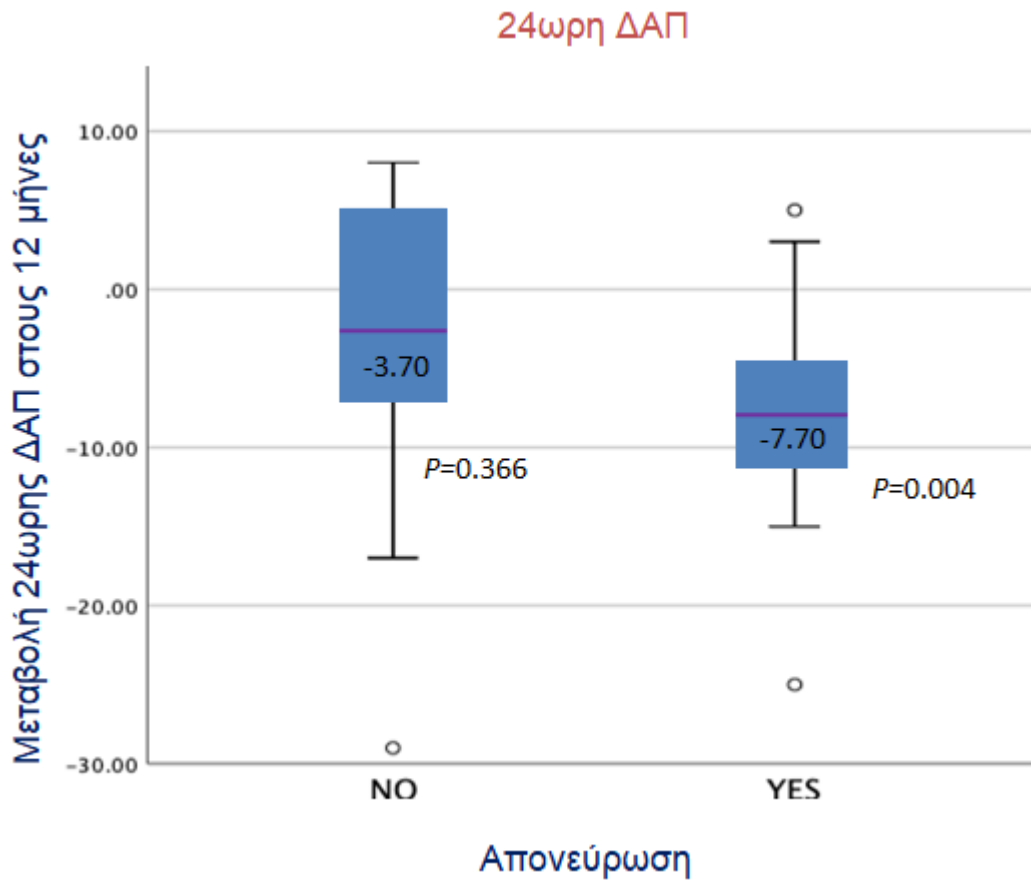
Θηκόγραμμα 10: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 10 η τιμή της ΔΑΠ ιατρείου στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 6 ± 10.17 , $p=0.095$ και στη RDN κατά 10.53 ± 8.08 , $p=0.004$



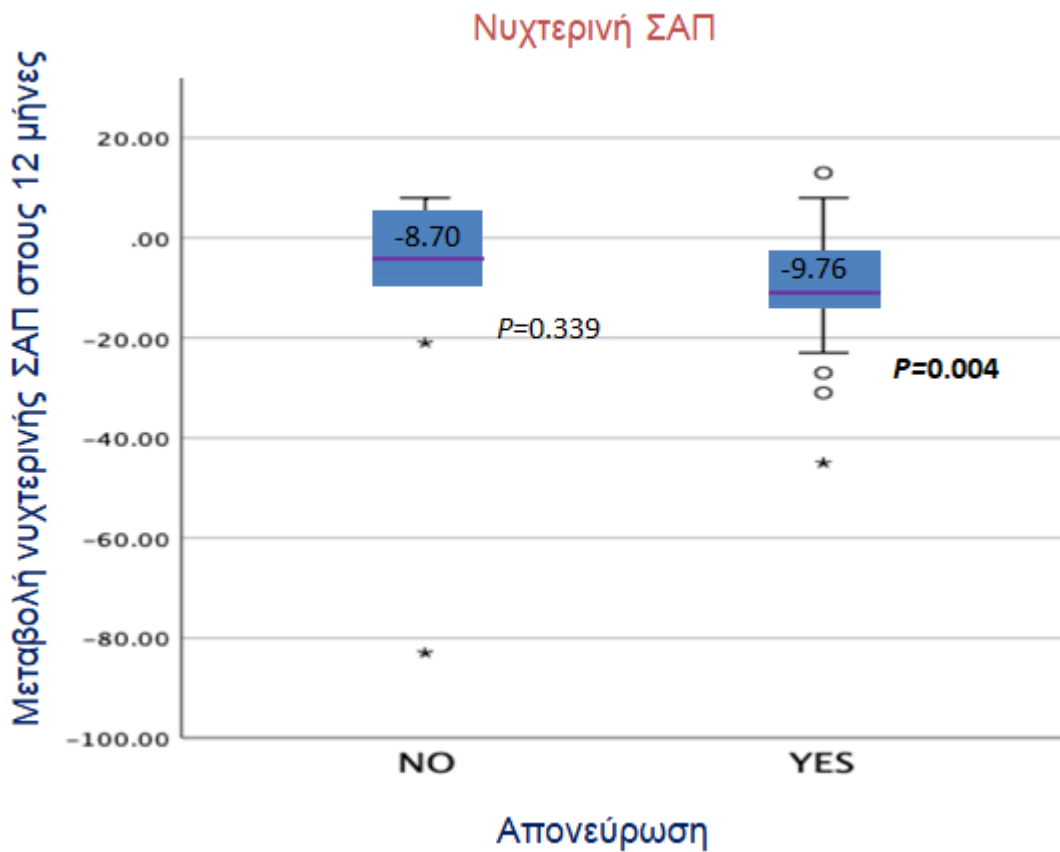
Θηκόγραμμα 11: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 11 η τιμή της 24ωρης ΣΑΠ στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 9.2 ± 24.87 , $p=0.272$ και στη RDN κατά 11.66 ± 11.88 , $p=0.003$



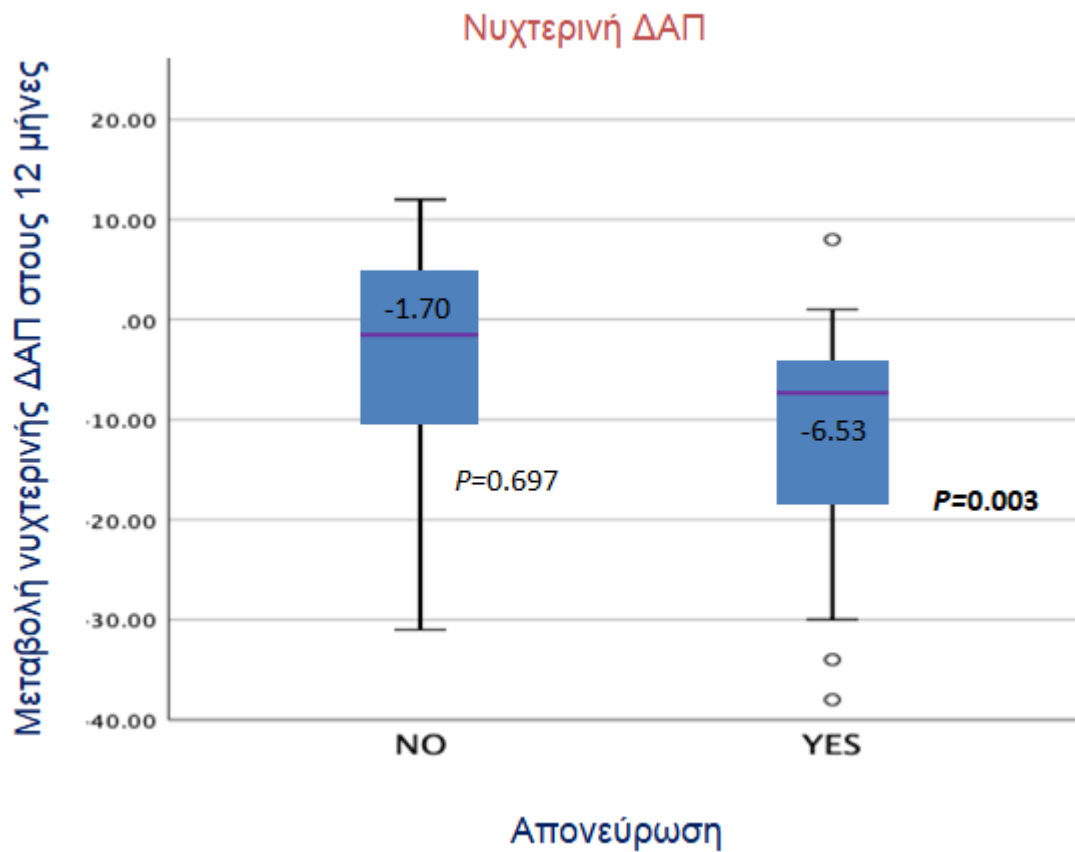
Θηκόγραμμα 12: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 12 η τιμή της 24ωρης ΔΑΠ στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 3.70 ± 11.50 , $p=0.366$ και στη RDN κατά 7.70 ± 6.56 , $p=0.004$



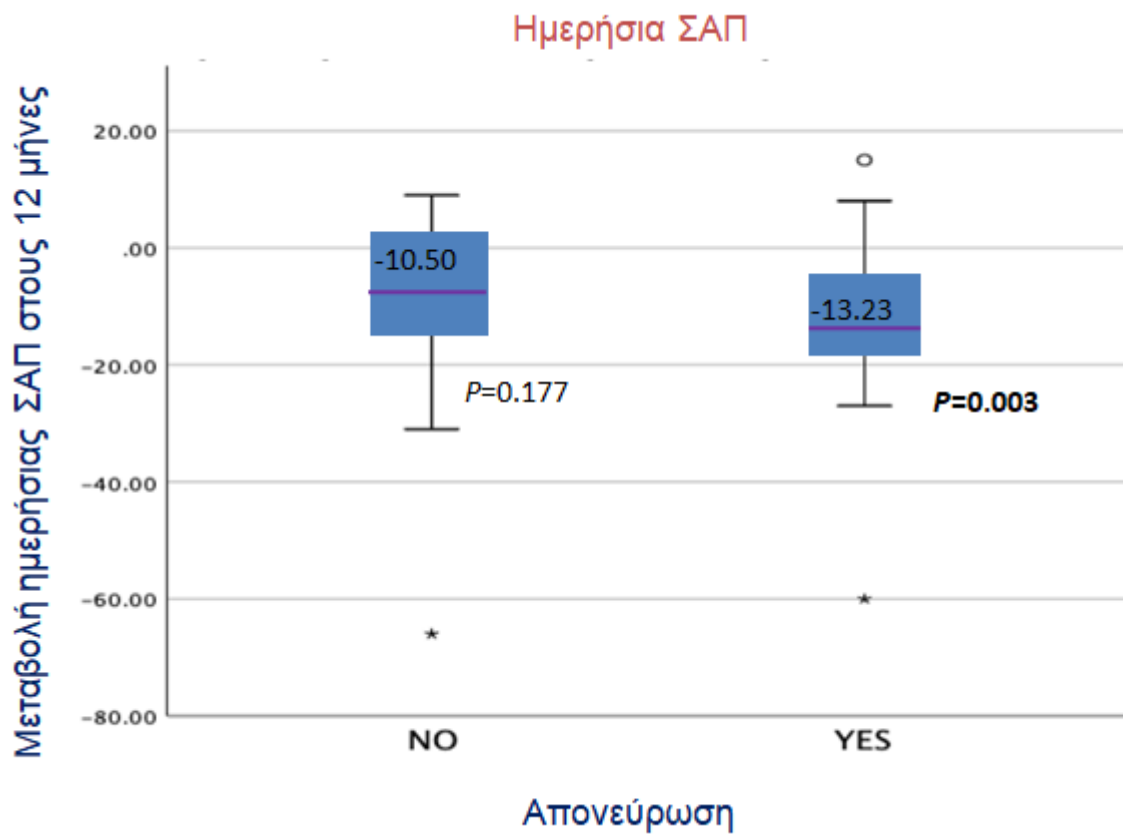
Θηκόγραμμα 13: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 13 η τιμή της νυχτερινής ΣΑΠ στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 8.70 ± 11.50 , $p=0.339$ και στη RDN κατά 9.76 ± 6.56 , $p=0.004$



Θηκόγραμμα 14: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 14 η τιμή της νυχτερινής ΔΑΠ στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 1.70 ± 13.35 , $p=0.697$ και στη RDN κατά 6.53 ± 7.45 , $p=0.003$



Θηκόγραμμα 15: Όπως φαίνεται στο θηκόγραμμα 15 η τιμή της ημερήσιας ΣΑΠ στους 12 μήνες στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε κατά 10.50 ± 10.64 , $p=0.177$ και στη RDN κατά 13.23 ± 13.35 , $p=0.003$



7.Συζήτηση

Στη μελέτη μας οι ασθενείς που οδηγήθηκαν σε κατάλυση του ΣΝΣ στις νεφρικές αρτηρίες είχαν στατιστικώς σημαντική μείωση της ΣΑΠ, της ΔΑΠ ιατρείου καθώς και της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ. Δε σημειώθηκε μεταβολή στις τιμές της καρδιακής συχνότητας. Τα αποτελέσματά μας ταυτίζονται με αυτά μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που δείχνουν την αποτελεσματικότητα της κατάλυσης στη μείωση των τιμών της ΑΠ. Κανένας ασθενής μας δεν εμφάνισε επιπλοκές όπως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή αγγειακές επιπλοκές. Η μελέτη Simplicity δεν έδειξε μείωση της ΑΠ στους 6 μήνες μετά από κατάλυση του ΣΝΣ με τη χρήση ραδιοσυχνότητας μονοηλεκτροδίου σε σύγκριση με την εικονική διαδικασία. Ωστόσο πολλοί μεθολογικοί περιορισμοί υπήρξαν σε αυτή τη μελέτη όπως η συχνή αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής, η περιορισμένη εκπαίδευση και εμπειρία των γιατρών καθώς και η πιθανόν ατελής κυκλοτερής κατάλυση στους περισσότερους ασθενείς.

Στις δεύτερης γενιάς μελέτες η χρήση ραδιοσυχνοτήτων και υπερήχων μείωσε την περιπατητική και την ΑΠ ιατρείου σε ασθενείς με ή χωρίς αγωγή. Σε τρεις μελέτες μάλιστα η μη συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή εκτιμήθηκε με χρήση υγρής χρωματογραφίας για την ανίχνευση φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους στο αίμα και στα ούρα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η πτώση της ΑΠ ήταν εμφανής καθόλο το 24ωρο ανεξάρτητα από τη δόση των φαρμάκων, τη φαρμακοκινητική ή τη συμμόρφωση στην αγωγή. Από τη δημοσίευση των τελευταίων Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για την υπέρταση του 2018 πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν διενεργηθεί οι οποίες έχουν επιβεβαιώσει την πτώση της ΑΠ τόσο με χρήση ραδιοσυχνοτήτων όσο και με τη χρήση υπερήχου σε ασθενείς των οποίων η ΑΠ κυμαίνεται από ήπια-μέτρια έως σοβαρή-ανθεκτική.

Πέρα όμως από τις τυχαιοποιημένες μελέτες πολλές καταγραφές μας παρέχουν στοιχεία για την ασφάλεια της μεθόδου βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Οι εμπειρογνώμονες δεν εντόπισαν κάποια θέματα ασφαλείας πέρα από τις επιπλοκές κατά τον καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας (μικρότερες από 1%) και την έκθεση του ασθενούς σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. Στη μελέτη Simplicity-HTN 3 μόλις 1 στους 364 ασθενείς (ποσοστό 0.3%) εμφάνισε αγγειακή επιπλοκή. Η δόση της ακτινοβολίας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών του ασθενούς (παχυσαρκία, ανατομία νεφρικής αρτηρίας), την εμπειρία του ιατρού και τον αριθμό των προσπαθειών κατάλυσης. Πιθανές μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι

η στένωση των νεφρικών αρτηριών δευτεροπαθώς λόγω τραυματισμού του αγγείου μετά την κατάλυση και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε μια μετανάλυση 50 μελετών όπου συμπεριλήφθησαν 5.769 ασθενείς όπου υποβλήθησαν σε RDN η ετήσια επίπτωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών ήταν 0.2% όμοια με τη φυσική επίπτωση που παρατηρείται στους υπερτασικούς ασθενείς. Το 79% των συμβαμάτων εμφανίστηκε μέσα σε ένα έτος από την επέμβαση. Επίσης δεν παρουσιάστηκε οξεία νεφρική βλάβη ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε βάθος χρόνου. Σε μια μετανάλυση 48 μελετών όπου συμπεριλήφθησαν 2.381 ασθενείς δεν υπήρξε χρονοεξαρτώμενη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ένα μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης αυτό των 9.1 μηνών. Στο παγκόσμιο μητρώο της Simplicity η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στα 3 έτη ήταν αυτή που αναμένεται στους ασθενείς με σοβαρή ΑΥ. Κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη SPYRAL-HTN ON MED οι μεταβολές στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην τιμή της κρεατινίνης στους 36 μήνες δε διέφεραν μεταξύ των ασθενών που υποβλήθησαν σε RDN και αυτών της ομάδας ελέγχου. Στη μελέτη Simplicity HTN-3 στα 4 έτη παρακολούθησης μόλις το 5% των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση πρωτοεμφάνισε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Αξίζει να αναφερθεί πως ασθενείς με $GFR < 40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ έχουν αποκλειστεί από την ένταξη σε όλες τις μελέτες. Ως εκ τούτου η νεφρική ασφάλεια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική ή ήπια έως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ένας άλλος περιορισμός αναφέρεται στην έλλειψη παρακολούθησης πέραν αυτής των 3 ετών.

Υπάρχουν προβληματισμοί όσον αφορά στη λειτουργική επανανεύρωση των νεφρών μετά από RDN. Σε υπερτασικά πρόβατα με χρόνια νεφρική νόσο αναφέρθηκε μερική αναγέννηση των νεφρικών νεύρων και επιστροφή της λειτουργίας 30 μήνες μετά την απονεύρωση. Αντίθετα μόνιμη αξονική καταστροφή και εμμένουσες μειώσεις της νεφρικής νοραδρεναλίνης τεκμηριώθηκαν σε χοίρους. Στοιχεία μακροπρόθεσμης παρακολούθησης από το παγκόσμιο μητρώο της Simplicity, τη μελέτη SPYRAL-HTN ON MED και τη RADIANCE-HTN SOLO δείχνουν πως η αποτελεσματικότητα της RDN στη μείωση της ΑΠ διατηρείται για τουλάχιστον 3 έτη με τάση για συνεχή μείωση με την πάροδο του χρόνου.

Σύμφωνα με τα ως τώρα δεδομένα οι ειδικοί συμφωνούν πως θα πρέπει να υποβάλλονται σε RDN ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση παρά τη λήψη ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων σε κατάλληλες δόσεις, συμπεριλαμβανομένου

διουρητικού,επιβεβαιωμένη με μετρήσεις εκτός ιατρείου ,κατά προτίμηση με ABPM και με $GFR \geq 40 \text{ ml/ min/1.73 m}^2$. Προτείνεται αυστηρά ο αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης πριν τη RDN.Η RDN μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες με μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση(ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90\text{mmHg}$ επιβεβαιωμένη από 24 ωρη περιπατητική ΣΑΠ $\geq 130\text{mmHg}$ ή ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας $\geq 135\text{mmHg}$)σε αγωγή με ≥ 3 αντιυπερτασικά και $GFR \geq 40 \text{ ml/ min/1.73 m}^2$.

Μια μετανάλυση όπου συμπεριέλαβε πολλές μελέτες παρατήρησης κατέληξε στο συμπέρασμα πως η RDN μπορεί να βελτιώσει τη βλάβη οργάνων στόχων που προκαλείται από την υπέρταση(υποστροφή της υπερτροφία της αριστερής κοιλίας,βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας).Η RDN είναι υπό διερεύνηση ως συμπληρωματική προσέγγιση για ενδείξεις που σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ πέρα από την υπέρταση. Σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και ανεξέλεγκτη υπέρταση,η RDN σε συνδυασμό με απομόνωση των πνευμονικών φλεβών μείωσε την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση μόνο με την κατάλυση. Σε πολλά ζωικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας,το RDN βελτίωσε την αυτόνομη ισορροπία, μείωσε τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και μείωσε την καρδιακή αναδιαμόρφωση.

Παρόλο που πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της RDN στη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή ή όχι,συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα.Πρώτον,εκτός από την υψηλή ΑΠ κατά την αρχική επίσκεψη κανένας άλλος αιμοδυναμικός παράγοντας ή βιοδείκτης δεν έχει αναγνωριστεί ως σταθερός προγνωστικός παράγοντας στην ανταπόκριση στη θεραπεία.Δεύτερον,δεν υπάρχει απλή και αξιόπιστη μέθοδος για την επιβεβαίωση της επιτυχούς RDN.Τρίτον,η χρησιμότητα της επανάληψης της RDN μεταξύ ατόμων με εμμένουσα αρρυθμιστη ΑΠ δεν έχει μελετηθεί.Τέταρτον,ενώ η κερκιδική προσπέλαση έχει εδραιωθεί στις διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις και συνετέλεσε σε μείωση των επιπλοκών προσπέλασης κανένα σύστημα καθετήρων δεν είναι μέχρι σήμερα επίσημα διαθέσιμο για διακερκιδική RDN.Πέμπτον, η αξία της RDN σε όργανα εκτός των νεφρών είναι ασαφής και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.Έκτο,λείπουν καλά σχεδιασμένες μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας για τη RDN.

Η μελέτη μας δεν κατέδειξε όφελος της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε υπερτασικούς ασθενείς με ΜΣ.Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική μεταβολή των τιμών HOMA-IR,QUICKI,HbA1c καθώς και στις

μετρήσεις των τιμών της γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη διενέργεια της OGTT. Στη μελέτη του Mahfoud και των συνεργατών του το 2011, 37 ασθενείς υποβλήθηκαν σε RDN και διαπιστώθηκε πως είχαν στατιστικώς σημαντική μείωση των τιμών της ΑΠ καθώς και των γλυκαιμικών δεικτών 3 μήνες μετά την παρέμβαση έναντι 13 που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο στη δική μας μελέτη οι ασθενείς είχαν κατά 76.7% ΣΔ έναντι 35% στην ομάδα του Mahfoud και επιπλέον αυτού πληρούσαν τα κριτήρια του ΜΣ. Σε μια άλλη μελέτη των Matous και των συνεργατών του τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2015 η RDN δεν είχε καμία επίδραση στο γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών. Αντιθέτως η Falkovskaya και οι λοιποί συνεργάτες της έδειξαν το 2016 πως η RDN σε διαβητικούς ασθενείς 12 μήνες είχε θετικά αποτελέσματα. Σε μια μετανάλυση των Zhipeng Zhang και των συνεργατών του το 2021 όπου συμπεριλήφθησαν 19 μελέτες (6 τυχαιοποιημένες, 1 μη τυχαιοποιημένη και 12 μελέτες παρατήρησης) φάνηκε πως RDN δεν έχει ευνοϊκές επιδράσεις στις τιμές γλυκόζης, ινσουλίνης, HbA1c, HOMA-IR ενώ αντίθετα μικρή βελτίωση εμφανίζεται στην HDL και στην τιμή των TG.

Η γλυκόζη στο πλάσμα που κυκλοφορεί προέρχεται κυρίως από εντερική απορρόφηση κατά τη σίτιση, ηπατική γλυκογονόλυση, νεφρική γλυκονεογένεση και ηπατική γλυκονεογένεση. Το ήπαρ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της γλυκόζης σε ομοιοστασία με την παραγωγή γλυκόζης μετά από ολονύκτια νηστεία και απελευθέρωσή της στους ιστούς. Μετά από πρόσληψη τροφής γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση αναστέλλονται και η ηπατική πρόσληψη γλυκόζης αυξάνεται. Έτσι περιορίζεται η μεταγευματική υπεργλυκαιμία στην κυκλοφορία.

Οι νεφροί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης στο σώμα διασφαλίζοντας ότι αυτή δε χάνεται στα ούρα μέσω τριών μεμβρανικών συμμεταφορέων πρωτεΐνης-νατρίου-γλυκόζης: SGLT1, SGLT2, GLUT2 οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση γλυκόζης στο σπειραματικό διήθημα. Επιπλέον πολλές μελέτες έχουν δείξει πως ο ανθρώπινος νεφρός μέσω της νεφρικής γλυκονεογένεσης απελευθερώνει σημαντικές ποσότητες γλυκόζης >50% στην κυκλοφορία μεταγευματικά γεγονός το οποίο φαίνεται να ρυθμίζεται από μεταγευματική αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ.

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης και τα επίπεδα αυτής στο πλάσμα ρυθμίζονται από πολλές ορμόνες όπως η ινσουλίνη, το γλουκαγόνο, οι κατεχολαμίνες, οι μεταφορείς γλυκόζης καθώς και από το νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ (απαγωγές ίνες) οδηγεί σε διέγερση της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης στο

ήπαρ, αναστολή της απελευθέρωσης ινσουλίνης από τα παγκρεατικά κύτταρα, αναστολή πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες, λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, διέγερση επαναρρόφησης γλυκόζης και γλυκονεογένεσης στους νεφρούς.

Παρουσία ΑΥ και ΣΔ διαταράσσεται η φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης. Ασθενείς με ΣΔ τυπικά εκδηλώνουν υπερβολική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νυχτερινής νηστείας, καθυστερημένη καταστολή ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης μετά από γεύμα και μειωμένη μεταγευματική πρόσληψη γλυκόζης. Οι μελέτες έχουν δείξει πως σε άτομα με ΣΔ η νεφρική απελευθέρωση γλυκόζης αυξήθηκε κατά τον ίδιο περίπου βαθμό με την ηπατική απελευθέρωση. Έχει επίσης διαπιστωθεί πως η νεφρική συμπαθητική υπερδιέγερση μπορεί να ευθύνεται για χαμηλότερη πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς λόγω μειωμένης ροής αίματος παρουσία ΑΥ.

Το ΜΣ περιλαμβάνει τη συσσώρευση πολλών μεταβολικών διαταραχών και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ΑΥ, ο ΣΔ, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία. Η δραστηριότητα του ΣΝΣ είναι αυξημένη σε ασθενείς με πολυάριθμες μεταβολικές συννοσηρότητες όπως ο ΣΔ και η αρτηριακή υπέρταση. Το σπλαχνικό λίπος συνδέεται με υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ λόγω υπερβολικής απελευθέρωσης αδιποκίνης. Έχει διαπιστωθεί πως άπαξ και οδηγηθούμε σε υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ διαιωνίζεται μια θετική ανατροφοδότηση που συντελεί στην εξέλιξη του μεταβολικού συνδρόμου σε χρόνιες διαταραχές όπως η ΑΥ και ο ΣΔ. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 58% σε μια Ευρωπαϊκή μελέτη ασθενών με ΑΥ και στο 78% σε ασθενείς με ΣΔ. Η στενή σχέση του ΜΣ, της ΑΥ, του ΣΔ και της κεντρικής παχυσαρκίας σχετίζεται με την αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ γεγονός που υποδηλώνει πως αυτή η κατηγορία ασθενών μπορεί να επωφεληθεί περισσότερο από τη RDN. Απαιτούνται ίσως μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες στο μέλλον καθώς και διάστημα παρακολούθησης ώστε να υπάρξουν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά στην επίδραση της RDN στο μεταβολισμό της γλυκόζης ασθενείς με ΜΣ.

8.Περιορισμοί μελέτης

Σε αυτή την κλινική μελέτη ο πληθυσμός ήταν μικρός γεγονός που δεν επιτρέπει στο να έχουμε στατιστικά ασφαλείς συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν ήταν άρρενες (75%) και αν υπάρχει κάποια σεξουαλική διαφορά σε απάντηση στο RDN παραμένει ασαφές. Δεν μπορούσε κανείς να αποκλείσει την πιθανότητα διαφορών στην κατανάλωση τροφίμων και πρότυπα δραστηριότητας σε ασθενείς μετά από RDN και σε μάρτυρες, αν και δεν υπήρχε διαφορά στις συμβουλές διατροφής ή τρόπου ζωής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σε αυτή τη μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης (RDN) στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε διάστημα 3 και 12 μηνών.

Μέθοδοι: 30 ασθενείς υποβλήθηκαν σε RDN (και 10 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου). Η μέση ηλικία αυτών ήταν τα 56.87 ± 7.12 έτη, 25% γυναίκες. Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος ήταν 31.23 ± 4.37 κιλά/ύψος², της περιμέτρου μέσης 108.62 ± 10.82 cm, της περιφέρειας 110.47 ± 8.45 cm και του βάρους σώματος 94.50 ± 14.97 κιλά. Η μέση τιμή της ΣΑΠ ήταν 165.15 ± 17.33 mmHg, της ΔΑΠ 96.47 ± 9.91 mmHg και της ΚΣ 75.22 ± 10.86 σφύξεις/λεπτό. Στην 24ωρη καταγραφή της ΑΠ είχαμε μέσες τιμές 24ωρης ΣΑΠ, ΔΑΠ και ΚΣ 144.67 ± 12.25 mmHg, 96.47 ± 9.91 mmHg και 75.22 ± 10.86 σφύξεις/λεπτό αντίστοιχα. Το 47.5% ελάμβανε 2 κατηγορίες αντιυπερτασικών, το 40% 3 και το 12.5% 4. Το 100% ήταν υπό AMEA/AYA II, το 30% υπό β αποκλειστές, 60% διουρητικά και 6.7% ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Η μέση τιμή γλυκόζης νηστείας ήταν 122.35 ± 21.79 mg/dl, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 6.17 ± 0.84 %, της ινσουλίνης 11.83 ± 4.98 μ IU/ml, του δείκτη HOMA-IR 3.66 ± 2.19 και του IS_{Quicki} 0.31 ± 0.01 . Από τον εργαστηριακό έλεγχο είχαμε μέση τιμή GFR 93.79 ± 21.33 ml/min. 1.73 m², AC 32.84 ± 78.18 mg/g και CHOL, HDL, LDL, TG και VLDL ήταν 196.87 ± 40.53 mg/dl, 45.32 ± 10.04 mg/dl, 121.37 ± 35.55 mg/dl, 168.30 ± 120.46 mg/dl και 32.85 ± 23.75 mg/dl αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Η RDN συνέβαλε στη μείωση των τιμών της ΣΑΠ ιατρείου (-11.13 ± 16.30 mmHg, $p=0.001$), της ΔΑΠ (-7.66 ± 8.44 , $p=0.004$) στους 3 μήνες και στο ένα έτος ($-19.23/-10.53 \pm 14.31/8.08$, $p=0.003/0.004$ αντίστοιχα). Στην 24ωρη καταγραφή είχαμε μείωση της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ στους 3 μήνες (-7.40 ± 14.20 mmHg, $p=0.008$ και -3.06 ± 3.71 mmHg, $p=0.029$ αντίστοιχα) και 12 μήνες (-11.66 ± 11.88 , $p=0.003$ και -7.70 ± 6.56 , $p=0.004$ αντίστοιχα). Στους 3 και 12 μήνες μετά τη RDN η μέση τιμή γλυκόζης νηστείας σε σχέση με τη αρχική επίσκεψη ήταν -7.20 ± 12.13 mg/dl ($p=0.003$) και στο έτος -13.60 ± 20.38 mg/dl ($p=0.001$). Η τιμή της ινσουλίνης αυξήθηκε στους 3 μήνες 0.87 ± 4.57 IU/μL ($p=0.302$) ενώ στους 12 είχαμε μείωση κατά -0.70 ± 3.98 ($p=0.344$). Η ομάδα της RDN είχε αύξηση του δείκτη αντίστασης HOMA-IR στους 3 μήνες κατά 0.04 ± 1.65 ($p=0.895$) ενώ στους 12 σημειώθηκε μείωση -0.62 ± 1.78 ($p=0.066$). Ο δείκτης ευαισθησίας IS_{Quicki} σημείωσε

μικρή αύξηση στους 3 και 12 μήνες κατά 0.0006 ± 0.02 ($p=0.855$) και 0.006 ± 0.02 ($p=0.095$) αντίστοιχα. Δε σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης κατά την πραγματοποίηση της OGTT στους 3 και 12 μήνες. Στην ομάδα ελέγχου δεν είχαμε μεταβολή στο μεταβολισμό της γλυκόζης στους 3 και 12 μήνες. Υπήρχε σε όλες τις μετρήσεις μείωση των ΑΠ χωρίς όμως εμφάνιση στατιστικής σημαντικότητας.

Συμπέρασμα: Η RDN δεν οδήγησε σε βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών. Συνέβαλε όπως έχουν καταδείξει και άλλες μελέτες στη μείωση των τιμών της ΑΠ.

ABSTRACT

Objective: This study investigated the role of renal denervation (RDN) in glucose metabolism in hypertensive patients with metabolic syndrome.

Methods: 40 patients underwent RDN (and 30 were the control group). Mean age was 56.87 ± 7.12 years and 6.7% were women. Mean value of BMI was 31.23 ± 4.37 kg/height², waist circumference 108.62 ± 10.82 cm, hip 110.47 ± 8.45 cm and weight 94.50 ± 14.97 kg. Mean systolic blood pressure (SBP) was 165 ± 17.33 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) 96.47 ± 9.91 mmHg and heart rate (HR) 75.22 ± 10.86 beats/min. Ambulatory Blood Pressure Measurements (ABPM) for 24h SBP, DBP and HR were 144.67 ± 12.25 mmHg, 96.47 ± 9.91 mmHg, 75.22 ± 10.86 beats/min respectively. 47.5% were on 2 antihypertensives, 40% on 3 and 12.5% on 4. All were receiving ACE/AA II 100%, β blocker 30%, AA 6.7% and 60% diuretics. Mean fasting glucose was 122.35 ± 21.79 mg/dl, HbA1c $6.17 \pm 0.84\%$, insulin 11.83 ± 4.98 μ IU/ml, HOMA-IR index 3.66 ± 2.19 and ISQuicki 0.31 ± 0.01 . Mean value for GFR 93.79 ± 21.33 ml/min. 1.73 m², AC 32.84 ± 78.18 mg/g, CHOL, HDL, LDL, TG and VLDL were 196.87 ± 40.53 mg/dl, 45.32 ± 10.04 mg/dl, 121.37 ± 35.55 mg/dl, 168.30 ± 120.46 mg/dl and 32.85 ± 23.75 mg/dl respectively.

Results: RDN contributed to the reduction of office SBP (-11.13 ± 16.30 mmHg, $p=0.001$), DBP (-7.66 ± 8.44 , $p=0.004$) at 3 months and at one year ($-19.23/-10.53 \pm 14.31/8.08$, $p=0.003/0.004$ respectively). In the 24-hour recording we had a decrease in 24-hour SBP and DBP at 3 months (-7.40 ± 14.20 mmHg, $p=0.008$ and -3.06 ± 3.71 mmHg, $p=0.029$ respectively) and 12 months (-11.66 ± 11.88 , $p=0.003$ and -7.70 ± 6.56 , $p=0.004$ respectively). At 3 and 12 months after RDN the mean fasting glucose value compared to the initial visit was -7.20 ± 12.13 mg/dl ($p=0.003$) and at one year -13.60 ± 20.38 mg/dl ($p=0.001$). Insulin increased at 3 months by 0.87 ± 4.57 IU/ μ L ($p=0.302$) while at 12 months we had a decrease by -0.70 ± 3.98 ($p=0.344$). The RDN group had an increase in the HOMA-IR resistance index at 3 months by 0.04 ± 1.65 ($p=0.895$) while at 12 there was a decrease of -0.62 ± 1.78 ($p=0.066$). The ISQuicki sensitivity index showed a slight increase at 3 and 12 months by 0.0006 ± 0.02 ($p=0.855$) and 0.006 ± 0.02 ($p=0.095$) respectively. No statistically significant difference was noted in the glucose and insulin values when performing the OGTT at 3 and 12 months. In control group we had no significant

difference in 3 and 12 months. Patients had in all measurements reduction in blood pressure but without statistical significance.

Conclusion: RDN did not lead to an improvement in the glyceimic profile of the patients. It contributed, as other studies have shown, to the reduction of BP values.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. *Int J Hypertens* [Internet]. 2011;2011:1–7.
2. Goldsmith SR, Sobotka PA, Bart BA. The Sympathorenal Axis in Hypertension and Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2010;16(5):369–73.
3. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: Its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058–66.
4. Lastra G, Dhuper S, Johnson MS, Sowers JR. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2010;7(10):577–84.
5. Julius S, Pascual A V, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* [Internet]. 1971 Sep [cited 2018Nov2];44(3):413–8.
6. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. [cited 2018 Nov 2];5(1):86– 99.
7. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1979–87.
8. M Esler , G Jennings, G Lambert. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens*. 1989 Mar;2
9. Murray Esler. The sympathetic system and hypertension. *American Journal of Hypertension*, Volume 13, Issue S4, June 2000.

10.Guido Grassi , Venkata S. Ram. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, Volume 10, Issue 5, May 2016.

11.Costas Tsioufis, Athanasios Kordalis, Dimitris Flessas, Ioannis Anastasopoulos, Dimitris Tsiachris, Vasilios Papademetriou, and Christodoulos Stefanadis. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. *International Journal of Hypertension* Volume 2011.

12.Gandevia SC, Hales JP. The methodology and scope of human microneurography. *J Neurosci Methods*. 1997;74(2):123–36.

13.Hallin RG, Wu G. Protocol for microneurography with concentric needle electrodes. *Brain Res Protoc*. 1998;2(2):120–32.

14.Kakouri Niki, Andrikou Ioannis, Konstantinidis Dimitrios, Tsioufis C et al. Sympathetic nervous system activity and blood pressure in hypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hypertension* 40(Suppl 1):p e124, June 2022.

15.Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Dell’Oro R, Stella ML, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens [Internet]*. 2000 May [cited 2018 Nov 2];18(5):587– 93.

16.Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens [Internet]*. 1998 May [cited 2018 Nov 2];16(5):617–24.

17.Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med [Internet]*. 1996 Nov 14 [cited 2018 Nov 2];335(20):1480–5.

- 18.**Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2004 Mar [cited 2018 Nov 2];17(3):217–22.
- 19.**Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2007 Sep [cited 2018 Nov 2];50(3):537–42.
- 20.**Konstantinos P. Tsioufis,Kyriakos Dimitriadis,Evaggelia Koutra et al. Favorable effects of ivabradine on sympathetic overdrive and arterial stiffening in hypertensive patients with metabolic syndrome.*J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar.
- 21.**Costas Tsioufis ,Kyriakos Dimitriadis. Sympathetic System–Related Artery Stiffness. *Hypertension* Volume 73, Issue 5, May 2019.
- 22.**Roland E,Schmiedera,Felix Mahfoudb,Giuseppe Mancia,Michael Azizid,Michael Bohme,Kyriakos Dimitriadis. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *Journal of Hypertension* 2021.
- 23.**Raffaella Dell'Oro ,Fosca Quarti-Trevano ,Gino Seravalle et al. Differential effects of renal denervation on skin and muscle sympathetic nerve traffic in resistant and uncontrolled hypertension. *Clinical Autonomic Research* (2023).
- 24.**DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* [Internet]. 1997 Jan [cited 2018 Nov 2];77(1):75–197.
- 25.**DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Nov 2];298(2):R245-53.
- 26.**Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Nov 2];31(1):68–72.

- 27.**Mark AL. Regulation of sympathetic nerve activity in mild human hypertension. *J Hypertens Suppl* [Internet]. 1990 Dec [cited 2018 Nov 5];8(7):S67-75.
- 28.**Grassi G, Giannattasio C, Cl eroux J, Cuspidi C, Sampieri L, Bolla GB, et al. Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1988 Sep [cited 2018 Nov 5];12(3):227–37.
- 29.**Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1992 Jun [cited 2018 Nov 5];19(6 Pt 1):562–6.
- 30.**Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 1997 Dec [cited 2018 Nov 5];15(12 Pt 2):1613–9.
- 31.**Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 Nov 5];41(3 Pt 2):625–33.
- 32.**Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2002 Feb [cited 2018 Nov 5];39(2 Pt 2):496–501.
- 33.**Grassi G, Dell’Oro R, Seravalle G, Foglia G, Trevano FQ, Mancia G. Shortand long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* [Internet]. 2002 Oct 8 [cited 2018 Nov 7];106(15):1957–61.
- 34.**van de Borne P, Mark AL, Montano N, Mion D, Somers VK. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 1997 Jun [cited 2018 Nov 7];29(6):1278–83.
- 35.**Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 1992 May [cited 2018 Nov 7];70(5):735–49.

- 36.**Luff SE, Hengstberger SG, McLachlan EM, Anderson WP. Distribution of sympathetic neuroeffector junctions in the juxtaglomerular region of the rabbit kidney. *J Auton Nerv Syst* [Internet]. 1992 Oct [cited 2018 Nov 7];40(3):239–53.
- 37.**Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal Denervation for Hypertension Renal Denervation for Hypertension. *Jcin* [Internet]. 2013;5(3):249–58.
- 38.**Ditting T, Freisinger W, Siegel K, Fiedler C, Small L, Neuhuber W, et al. Tonic Postganglionic Sympathetic Inhibition Induced by Afferent Renal Nerves? Hypertension [Internet]. 2012 Feb [cited 2018 Nov 7];59(2):467–76.
- 39.**Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* [Internet]. 2002 Oct 8 [cited 2018 Nov 7];106(15):1974–9.
- 40.**Calaresu FR, Stella A, Zanchetti A. Haemodynamic responses and renin release during stimulation of afferent renal nerves in the cat. *J Physiol* [Internet]. 1976 Mar [cited 2018 Nov 7];255(3):687–700.
- 41.**Doumas M, Papademetriou V, Douma S, Faselis C, Tsioufis K, Gkaliagkousi E, et al. Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension. *Int J Hypertens* [Internet]. 2010 Dec 22 [cited 2018 Nov 7];2011:318549.
- 42.**SMITHWICK RH, THOMPSON JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1953 Aug 15 [cited 2018 Nov 7];152(16):1501–4.
- 43.**Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH Position Paper. *J Hypertens* [Internet]. 2012;30(5):837–41.
- 44.**Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D, Thomopoulos C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension: First experience in Greece with significant ambulatory blood pressure reduction. *Hell J Cardiol*. 2012;53(3):237–41.

- 45.**Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009 Apr 11 [cited 2018 Nov 13];373(9671):1275–81.
- 46.**Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, 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.
- 47.**Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Nov 13];57(5):911–7.
- 48.**Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 10 [cited 2018 Nov 13];370(15):1393–401.
- 49.**Sarathy, Harini, Cohen, Jordana B. Renal Denervation for the Treatment of Hypertension. *CJASN* 16(9):p 1426-1428, September 2021.
- 50.**Francesco Versaci, Sebastiano Sciarretta, Massimiliano Scappaticci, Renal arteries denervation: from the treatment of resistant hypertension to the treatment of atrial fibrillation. *European Heart Journal Supplements*, Volume 23, Issue Supplement_E, October 2021.
- 51.**Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): A multicentre, openlabel, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 May 16 [cited 2020 Sep 21];385(9981):1957–65.

- 52.**Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal denervation and symplicity HTN-3: “dubium sapientiae initium” (doubt is the beginning of wisdom) [Internet]. Vol. 115, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Sep 21]. p. 211–4.
- 53.**Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: How did we get here, present status, and future directions. Circulation [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 Sep 21];129(13):1440–51.
- 54.**Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. Eur Heart J [Internet]. 2015 Jan 21 [cited 2020 Sep 21];36(4):219–27.
- 55.**Tzafiriri AR, Mahfoud F, Keating JH, Markham PM, Spognardi A, Wong G, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. J Am Coll Cardiol. 2014 Sep 16;64(11):1079–87.
- 56.**Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. F. Mahfoud, E.R. Edelman, M. Bohm, Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? J. Am. Coll. Cardiol. 64 (2014) 644–666. [Internet]. Vol. 64, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2014 [cited 2020 Sep 21]. p. 644–6.
- 57.**DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Nov 2];298(2):R245-53.
- 58.**Iliescu R, Lohmeier TE, Tudorancea I, Laffin L, Bakris GL. Renal denervation 193 for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. Am J Physiol Physiol [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Sep 21];309(7):F583–94.
- 59.**Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. J Am Coll Cardiol. 2014 Aug 19;64(7):635–43.

- 60.** Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 20;66(16):1766–75.
- 61.** Henegar JR, Zhang Y, Hata C, Narciso I, Hall ME, Hall JE. Catheter-based radiofrequency renal denervation: Location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Sep 21];28(7):909–14.
- 62.** SEN SK. Some observations on decapsulation and denervation of the kidney. *Br J Urol* [Internet]. 1936 Dec 1 [cited 2020 Sep 21];8(4):319–28.
- 63.** Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest*. 1935 Jan 1;14(1):27–30.
- 64.** Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg*. 1948 Jan 1;75(1):48–68.
- 65.** Peet MM, Woods WW, Braden S. The surgical treatment of hypertension: Results in 350 consecutive cases treated by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy and lower dorsal sympathetic ganglionectomy clinical lecture at new york session. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1940 Nov 30 [cited 2020 Sep 21];115(22):1875–85.
- 66.** Stefanadis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Synetos A, Pietri P, et al. Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: First-in-man application. *Hell J Cardiol*. 2013;54(4):318–21.
- 67.** December 4-5, 2018: Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting Announcement - 12/04/2018 - 12/05/2018 | FDA [Internet]. [cited 2020 Sep 21].
- 68.** A Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of a Renal Denervation System in Treatment of Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

69. Sham Controlled Clinical Trial of Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

70. Renal Denervation With Sterile Irrigated Deflectable Ablation Catheter Used in Renal Artery in Primary Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

71. Renal Denervation on Quality of 24-hr BP Control by Ultrasound In Resistant Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

72. The RADIANCE II Pivotal Study: A Study of the ReCor Medical Paradise System in Stage II Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

73. A Study of the ReCor Medical Paradise System in Clinical Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

74. The TARGET BP OFF-MED Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

75. SPYRAL PIVOTAL - SPYRAL HTN-OFF MED Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

76. TARGET BP I Clinical Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

77. SPYRAL HTN-ON MED Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Sep 21].

78. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The

Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Dec 4 [cited 2020 Sep 21];376(9756):1903–9.

79.Worthley SG, Wilkins GT, Webster MW, Montarello JK, Delacroix S, Whitbourn RJ, et al. Safety and performance of the second generation EnligHTNTM Renal Denervation System in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension. *Atherosclerosis*. 2017 Jul 1;262:94–100.

80.Stoiber L, Mahfoud F, Zamani SM, Lapinskas T, Böhm M, Ewen S, et al. Renal sympathetic denervation restores aortic distensibility in patients with resistant hypertension: data from a multi-center trial. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Sep 27];107(8):642–52.

81.Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: The EnligHTN I trial. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2132–40.

82.Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 21];63(5):991–9.

83.Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: Sixmonth results from the prague-15 study. *Hypertension* [Internet]. 2015 Feb 21 [cited 2020 Sep 21];65(2):407–13.

84.Fischell TA, Fischell DR, Ghazarossian VE, Vega F, Ebner A. Next generation renal denervation: Chemical “perivascular” renal denervation with alcohol using a novel drug infusion catheter. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2015 Jun 1;16(4):221–7.

85.Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pascual J, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant

hypertension: Results from the DENERVHTA study - A randomized controlled trial. *J Hypertens* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Sep 24];34(9):1863–71.

86.Neuzil P, Ormiston J, Brinton TJ, Starek Z, Esler M, Dawood O, et al. Externally Delivered Focused Ultrasound for Renal Denervation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jun 27;9(12):1292–9.

87.De Jager RL, De Beus E, Beeftink MMA, Sanders MF, Vonken EJ, Voskuil M, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2020 Sep 27];69(4):678–84.

88.Jacobs L, Persu A, Huang QF, Lengelé JP, Thijs L, Hammer F, et al. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press* [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2020 Sep 27];26(6):321–31.

89.Sun D, Li C, Li M, Liu J, Wen S. Renal Denervation vs Pharmacotherapy for Resistant Hypertension: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Sep 27];18(8):733–40.

90.Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2017 Nov 11 [cited 2020 Apr 24];390(10108):2160–70.

91.Weber MA, Schmieder RE, Kandzari DE, Townsend RR, Mahfoud F, Tsioufis K. et al. Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. *Clinical Research in Cardiology* (2022) 111:1269–1275.

92.Tsioufis Konstantinos ,Kandzari David, Kario, Kazuomi Townsend, Raymond Mahfoud, Felix Weber, Michael Schmieder, Roland et al. Long-term results from the SPYRAL HTN-ON med trial: renal denervation increases time in blood pressure target range over 36 MONTHS. *Journal of Hypertension* 40(Suppl 1):p e10-e11, June 2022.

93.Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Dimitriadis K et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1401-1410.

94.Kario K,Mahfoud F,Kandzari DE,Townsend RR,Weber MA,Schmieder RE, Tsioufis K.et al.Long-term reduction in morning and nighttime blood pressure after renal denervation: 36-month results from SPYRAL HTN-ON MED trial. *Hypertens Res*. 2023 Jan;46(1):280-288.

95.Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, shamcontrolled trial. *Lancet [Internet]*. 2018 Jun 9 [cited 2020 Sep 28];391(10137):2335–45.

96.Sanghvi K, Wang Y, Daemen J, Mathur A, Jain A, Dohad S, Sapoval M, Azizi M, Mahfoud F et al.Renal Artery Variations in Patients With Mild-to-Moderate Hypertension From the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022 Jun;39:58-65.

97.Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, Saxena M, Levy T et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial.*EuroIntervention*. 2022 Oct 7;18(8):e677-e685.

98.Fisher NDL, Kirtane AJ, Daemen J, Rader F, Lobo MD, Saxena M, Abraham J, Schmieder RE et al.Plasma renin and aldosterone concentrations related to endovascular ultrasound renal denervation in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *J Hypertens*. 2022 Feb 1;40(2):221-228.

99.Karl Fengler,Karl,Philipp Rommel,Stephan Blazek,Christian Besler,Philipp Hartung et al.A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). Circulation Volume 139, Issue 5, 29 January 2019.

100.Pradyumna Agasthi, Justin Shipman, Reza Arsanjani, Moses Ashukem, Marlene. E. Girardo, Charan Yerasi et al. Renal Denervation for Resistant Hypertension in the contemporary era: A Systematic Review and Meta-analysis. Scientific Reports volume 9, Article number: 6200 (2019).

101.Michel Azizi ,Kintur Sanghvi ,Manish Saxena,Philippe Gosse ,John P Reilly ,Terry Levy ,Lars C Rump et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO):a randomised, multicentre,single-blind, sham-controlled trial. Lancet 2021 Jun 26;397(10293):2476-2486.Epub 2021 May 16.

102.Konstantinos P Tsioufis, Kyriakos Dimitriadis.RADIANCE-HTN TRIO: how the saga of renal denervation revisits hypertension therapy.Cardiovascular Research, Volume 117, Issue 11, 1 October 2021.

103.Michel Azizi ,Felix Mahfoud ,Michael A Weber ,Andrew S P Sharp ,Roland E Schmieder et al. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial .JAMA Cardiol. 2022;7(12):1244-1252.

104.Kazuomi Kario ,Yoshiaki Yokoi ,Keisuke Okamura ,Masahiko Fujihara ,Yukako Ogoyama ,Eiichiro Yamamoto et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. Hypertens Res.2022 Feb;45(2):221-231.

105.Kazuomi Kario,Satoshi Hoshide,Masaki Mogi. A recent advance in Renal denervation to clinical practice. Hypertension Research (2022) 45:1906–1907.

106.A Study of the ReCor Medical Paradise System in Stage II Hypertension - RADIANCE II. American college of Cardiology. Sep 18, 2022.

107.Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2017 Nov 11 [cited 2020 Apr 24];390(10108):2160–70.

108.Tsioufis Konstantinos ,Kandzari David, Kario, Kazuomi Townsend, Raymond Mahfoud, Felix Weber, Michael Schmieder, Roland et al. Long-term results from the SPYRAL HTN-ON med trial: renal denervation increases time in blood pressure target range over 36 MONTHS. *Journal of Hypertension* 40(Suppl 1):p e10-e11, June 2022.

109.Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCEHTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, shamcontrolled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jun 9 [cited 2020 Sep 28];391(10137):2335–45.

110.Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens* [Internet]. 2018;(June):1.

111.Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, Dechend R, Hagedorn I, Senges J, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: Dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Sep 30];64(5):1067–72.

112.Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now That Renal Denervation Works, How Do We Proceed? Vol. 124, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 693–5.

113.Papademetriou V, Stavropoulos K, Imprialos K, Doumas M, Schmieder RE, Pathak A, et al. New data, new studies, new hopes for renal denervation in patients with uncontrolled hypertension. Vol. 3, International Journal of Cardiology: Hypertension. Elsevier B.V.; 2019. p. 100022.

114.Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regulatory Peptides* 2005; 128:117-124.

115.Filipsson K, Tornøe K, Ahren B Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Stimulates Insulin and Glucagon Secretion in Humans *J Clin Endocrinol Metab*1997; 82:3093-3098.

116.Fukaya M, Mizuno A, Arai H, Muto K et al. Mechanism of rapid-phase insulin response to elevation of portal glucose concentration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 515-522.

117.Fehm HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagonlike peptide 1 and glucose dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995; 16:390–410.

118.Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, Blackard WG, Rubenstein AH. Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 1975; 55:1278-1283.

119.Henquin JC. Triggering and Amplifying Pathways of Regulation of Insulin Secretion by Glucose. *Diabetes* 2000;49:1751–1760.

120.Holst JJ and Gromada J Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287: 199-206.

121.Rorsman P, Renstrom E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46:1029–1045.

122.Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T et al. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol.* 2008;183:1235- 42.

123.Wang Y, Perfetti R, Greig NH, Holloway HW et al Glucagon-like Peptide-1 Can Reverse the Age-related Decline in Glucose Tolerance in Rats *The Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 2883–2889.

124.Winzell MS, Ahrén B G-protein-coupled receptors and islet function—Implications for treatment of type 2 diabetes, *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 116: 437–448.

125.Max C. Petersen, Gerald I. Shulman. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol. Rev.* 2018 Oct 1;98(4).

126.Morris F, White C. Ronald Kahn. Insulin action at a molecular level – 100 years of progress. *Molecular Metabolism* Volume 52, October 2021.

127.Chao Zheng, Zhenqi Liu. Vascular Function, Insulin Action and Exercise: An Intricate Interplay *Trends Endocrinol Metab.* 2015 June ; 26(6): 297–304.

128.Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1432-43.

129.Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, Utriainen T, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension.* 1999 May;33(5):1118-22.

130.Baron AD. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol.* 1994 Aug;267(2 Pt 1):E187-202.

131.Yki-Jarvinen H, Utriainen T. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology? *Diabetologia.* 1998 Apr;41(4):369-79.

132.Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca S, Ponziani MC, Massucco P, Mattiello L, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. *Diabetes Care.* 1998 Jan;21(1):121-6.

133.Westerbacka J, Yki-Jarvinen H, Turpeinen A, Rissanen A, Vehkavaara S, Syrjala M, et al. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Jan;22(1):167-72.

134.Burton E. Sobel, Regina M. Hardison, Saul Genuth, Maria M. Brooks et al. Profibrinolytic, Antithrombotic, and Antiinflammatory Effects of an Insulin-Sensitizing Strategy in Patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation.* 2011;124:695–703.

135.Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* 1995 Jan;268(1 Pt 1):E1-5.

136.DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest.* 1975 Apr;55(4):845-55.

137.Shridhar Reshma, Sushith Sushith, Mangalore Balakrishna, Prathima, D'Sa Janice et al. Serum electrolytes levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. A.J. Institute of Medical Sciences and Research Centre, Karnataka, India.

- 138.**DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol.* 1980 May;238(5):E421-7.
- 139.**Himsworth HP KR. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci.* 1939;4:119-52.
- 140.**Mengwei Li, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* volume 7, Article number: 216 (2022).
- 141.**Sa'ed H. Zyoud, Muna Shakhshir, Amani S. Abushanab, Amer Koni et al. Global research trends on the links between insulin resistance and obesity: a visualization analysis. *Translational Medicine Communications* volume 7, Article number: 18 (2022).
- 142.**Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001 Apr;120(5):1183-92.
- 143.**Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest.* 1980 Jun;65(6):1272-84.
- 144.**Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki-Jarvinen H. Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes.* 1999 Apr;48(4):821-7.
- 145.**Francesca Schinzari, Manfredi Tesaro, Carmine Cardillo. Obesity-related changes in the vascular actions of insulin. *Endocrine and Metabolic Science* Volume 2, 31 March 2021.

- 146.**Guanghong Jia, Annayya R et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front Physiol.* 2015; 6: 231.
- 147.**Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1992 Sep;41(9):1076-83.
- 148.**Laine H, Yki-Jarvinen H, Kirvela O, Tolvanen T, Raitakari M, Solin O, et al. Insulin resistance of glucose uptake in skeletal muscle cannot be ameliorated by enhancing endothelium-dependent blood flow in obesity. *J Clin Invest.* 1998 Mar 1;101(5):1156-62.
- 149.**Rene'e de Mutsert, Karin Gast, Ralph Widya et al. Associations of Abdominal Subcutaneous and Visceral Fat with Insulin Resistance and Secretion Differ Between Men and Women: The Netherlands Epidemiology of Obesity Study. *Metabolic syndrome and related disorders.* Volume 16, NUMBER 1, 2018.
- 150.**Fontbonne A, Thibault N, Eschwege E, Ducimetiere P. Body fat distribution and coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia.* 1992 May;35(5):464-8.
- 151.**Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA.* 1993 Jan 27;269(4):483-7.
- 152.**Kalmijn S, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Abbott RD. The association of body weight and anthropometry with mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Apr;23(4):395-402.
- 153.**Yki-Jarvinen H. Sex and insulin sensitivity. *Metabolism.* 1984 Nov;33(11):1011-5.
- 154.**Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen replacement

therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation*. 2000 Nov 28;102(22):2687-93. 180.

155.Vighnesh Vetrivel Venkatasamy, Sandeep Pericherla et al. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2013 Aug; 7(8): 1764–1766.

156.Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999 Oct 20;282(15):1433-9.

157.Fred J. DiMenna,Avigdor D. Arad .Exercise as ‘precision medicine’ for insulin resistance and its progression to type 2 diabetes: a research review. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* volume 10, Article number: 21 (2018).

158.Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991 Jul 18;325(3):147-52.

159.Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*. 1992 Jul 1;268(1):63-7.

160.Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*. 1991 Sep 28;338(8770):774-8.

161.Guido Iaccarino,Danilo Franco,Daniela Sorriento,Teresa Strisciuglio et al. Modulation of Insulin Sensitivity by Exercise Training:Implications for Cardiovascular Prevention.*Journal of Cardiovascular Translational Research* volume 14, pages256–270 (2021).

- 162.**Wei M GL, Mitchell TL. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 1 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med.* 1999;130:89-96.
- 163.**Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Effects of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes.* 1983 Oct;32(10):965-9.
- 164.**Nuutila P, Knuuti MJ, Heinonen OJ, Ruotsalainen U, Teras M, Bergman J, et al. Different alterations in the insulin-stimulated glucose uptake in the athlete's heart and skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1994 May;93(5):2267-74.
- 165.**Yki-Jarvinen H, Helve E, Koivisto VA. Hyperglycemia decreases glucose uptake in type I diabetes. *Diabetes.* 1987 Aug;36(8):892-6.
- 166.**Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev.* 1992 Aug;13(3):415-31.
- 167.**Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989 Mar 4;298(6673):564-7.
- 168.**Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1412-7.
- 169.** Amalia Gastaldelli. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity (Silver Spring).* 2022;30:1549–1563.
- 170.**Yaser Mirzaalian, Mozhgan Nourian et al. The association of quantitative insulin sensitivity indices (HOMA-IR and QUICKI) with anthropometric and cardiometabolic indicators in adolescents. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2019; 4: e32–e37.

171.Milos Zarković et al.Variability of HOMA and QUICKI insulin sensitivity indices. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation . Volume 77, 2017 - Issue 4.

172.Melanie S. Haines,Laura E. Dichtel,Kate Santoso,Martin Torriani .Association between muscle mass and insulin sensitivity independent of detrimental adipose depots in young adults with overweight/obesity.International Journal of Obesity volume 44, pages1851–1858 (2020).

173.Bruning JC, Michael MD, Winnay JN, Hayashi T, Horsch D, Accili D, et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. Mol Cell. 1998 Nov;2(5):559-69.

174.Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. Mol Cell. 2000 Jul;6(1):87-97.

175.Paul M. Titchenell,Mitchell A. Lazar,Morris J. Birnbaum.Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. Trends in Endocrinology & Metabolism, July 2017, Vol. 28, No. 7.

176.Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. Diabetologia. 1997 Jul;40(7):749-57.

177.Jeng CY, Sheu WH, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. Diabetes. 1994 Dec;43(12):1440-4.

178.Gerich JE, Mitrakou A, Kelley D, Mandarino L, Nurjhan N, Reilly J, et al. Contribution of impaired muscle glucose clearance to reduced postabsorptive systemic glucose clearance in NIDDM. Diabetes. 1990 Feb;39(2):211-6.

179.Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jenssen T, Pangburn T, Reilly J, et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes*. 1990 Nov;39(11):1381-90.

180.Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1988 Jan;37(1):15- 21.

181.Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, Burstein P, Insel J, Scarlett JA, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1981 Oct;68(4):957-69.

182.Basu A, Basu R, Shah P, Vella A, Johnson CM, Jensen M, et al. Type 2 diabetes impairs splanchnic uptake of glucose but does not alter intestinal glucose absorption during enteral glucose feeding: additional evidence for a defect in hepatic glucokinase activity. *Diabetes*. 2001 Jun;50(6):1351-62.

183.Mevorach M, Giacca A, Aharon Y, Hawkins M, Shamoon H, Rossetti L. Regulation of endogenous glucose production by glucose per se is impaired in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1998 Aug 15;102(4):744-53.

184.Reenam S. Khan, Fernando Bril, Kenneth Cusi, Philip N. Newsome. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, Vol. 70, No. 2, 2019.

185.Agata Grzelka-Wozniak, Aleksandra Uruska, Elektra Szymanska-Garbacz et al. Indirect insulin resistance markers are associated with non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online: January 05, 2023.

186.Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia*. 1992 Sep;35(9):873-9.

187.Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest.* 1992 Jul;90(1):24-9.

188.Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.

189.Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest.* 1994 Jun;93(6):2365-71.

190.Bergholm R, Westerbacka J, Vehkavaara S, Seppala-Lindroos A, Goto T, Yki-Jarvinen H. Insulin sensitivity regulates autonomic control of heart rate variation independent of body weight in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1403-9.

191.Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Barbieri M, Varricchio G, Gambardella A, et al. Effects of insulin on the cardiac autonomic nervous system in insulin-resistant states. *Clin Sci (Lond).* 2000 Feb;98(2):129-36.

192.Benedetta Russo, Marika Menduni et al. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance—The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5187.

193.Jialin Fu, Marc Gregory, YuQianLi et al. Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. *Molecular Metabolism* Volume 52, October 2021.

194.Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Kanda H, Maekawa K, et al. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic

pulsewave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Nov;22(11):1851-7. 183.

195.Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000 May 16;101(19):2271-6.

196.Perticone F. Post-prandial hypertriglyceridemia and endothelium-dependent vasorelaxation. *Eur J Clin Invest*. 2001 Dec;31(12):1013-4.

197.Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

198.Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

199.Taskinen MR, Kuusi T, Helve E, Nikkila EA, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis*. 1988 Mar-Apr;8(2):168-77.

200.Vehkavaara S, Makimattila S, Schlenzka A, Vakkilainen J, Westerbacka J, YkiJarvinen H. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Feb;20(2):545-50.

201.Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987 Aug 6;317(6):350-7.

202.Dowse GK, Collins VR, Alberti KG, Zimmet PZ, Tuomilehto J, Chitson P, et al. Insulin and blood pressure levels are not independently related in Mauritians of Asian

Indian, Creole or Chinese origin. The Mauritius Non-communicable Disease Study Group. *J Hypertens.* 1993 Mar;11(3):297-307.

203.Liese AD, Mayer-Davis EJ, Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Brancati FL, et al. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *J Hypertens.* 1999 Aug;17(8):1169-77.

204.Ceolotto G, Valente R, Baritono E, Reato S, Iori E, Monari A, et al. Effect of insulin and angiotensin II on cell calcium in human skin fibroblasts. *Hypertension.* 2001 Jun;37(6):1486-91.

205.Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, et al. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1994 Jan;23(1 Suppl):I29-33.

206.Dengel DR, Hogikyan RV, Brown MD, Glickman SG, Supiano MA. Insulin sensitivity is associated with blood pressure response to sodium in older hypertensives. *Am J Physiol.* 1998 Mar;274(3 Pt 1):E403-9.

207.Lind L, Lithell H, Gustafsson IB, Pollare T, Ljunghall S. Metabolic cardiovascular risk factors and sodium sensitivity in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 1992 Aug;5(8):502-5.

208.Fuenmayor N, Moreira E, Cubeddu LX. Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1998 Apr;11(4 Pt 1):397-402.

209.Galletti F, Strazzullo P, Ferrara I, Annuzzi G, Rivellese AA, Gatto S, et al. NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. *J Hypertens.* 1997 Dec;15(12 Pt 1):1485-91.

210.Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998; 15:539-553.

211.Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.

212.Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998; 15:539-553.

213.Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.

214.Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237–252.

215.International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005

216.Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; Wor

217.Park YW, Zhu S, Palaniappan L et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003 Feb;163(4):427-36. 379.

218.Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία, Εγχειρίδιο: Μεταβολικό σύνδρομο, University Studio Press.

219.Kereiakos DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003; 108: 1552

220.Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002Jan;287(3):356-359

221.Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004 Jan;147(1):106-112.

222.Despres J-P, Brewer HB. Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance. *Eur Heart J Suppl* 2008; 10 (Suppl B):B1-B3.

223.Jaber L, Brown M, Hammad A et al. The prevalence of metabolic syndrome among Arab Americans. *Diabetes Care* 2004;27(1):234-238.

224.Al-Qahtani DA, Imtiaz ML. Prevalence of metabolic syndrome in Saudi adult soldiers. *Saudi medical journal* 2005; 26(9):1360-1366.

225.Chirinos JA, Lezama JE, Daz HZ et al. Prevalence and components of the metabolic syndrome in Peruvian Andean Mestizos: The Prevencion Study. (abstract 4141, *Epidemiology: Metabolic syndrome and Diabetes*), *Circ* 2006;114:II_894.

226.Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S et al. First Nationwide Study of the prevalence of metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East. The national Survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes*.

227.Khader Y, Bateiha A, El-Khateeb M et al. High prevalence of the metabolic syndrome among Northern Jordanians. *J Diabet Comp* 2007;21:214-219.

228.Fiuza m, Cortez-Dias N, Martins S et al. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk-results from the VALSIM Study. *Rev Port Cardiol.* 2008 Dec;27(12):1495-529.

229.SCJ, Rhodes T, Mercuri M et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *The American journal of cardiology.*

230.Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Janusweska A et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in adult inhabitants of Krakow. *Przegl Lek.* 2006;63(9):733-7.

231.Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E-I et al. Hypertension Is the Most Common Component of Metabolic Syndrome and the Greatest Contributor to Carotid Arteriosclerosis in Apparently Healthy Japanese Individuals *Hypertens Res* 2005; 28: 27–34).

232.Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni(PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis. *Hypertension* 2007;49:40-47.

233.Zallunas R, Slapikas R, Barbarskiene R et al. The Prevalence of the metabolic components and their combinations in men and women with acute ischemic syndromes. *Medicina (Kaunas)* 2008;44(7):521-8.

234.Grossman A, Bouloux P, Pride P et al. The role of opioid peptides in the hormonal responses to acute exercises in man. *Clin Sci Lond* 1984;67:483-491.

235.Keely R, Daley J, Avolio A et al. Arterial dilation and reduced wave reflection. *Hypertension* 1989;14:14-21.

236.Kitawaki T, Oka H, Kusachi S et al. Analysis of a biological reaction of circulatory system during the cold pressure test - consideration based on one-dimensional numerical simulation. IFMBE Proceedings. Volume 23. 13th International Conference on Biomedical.

237.Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*, 2005. 28(11): p. 2745-9.

238.Ilanne-Parikka, P., J.G. Eriksson, J. Lindstrom, H. Hamalainen, S. Keinanen-Kiukaanniemi, M. Laakso, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care*, 2004. 27(9): p. 2135-40.

239.Alexander, C.M., P.B. Landsman, S.M. Teutsch, and S.M. Haffner. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 2003. 52(5): p. 1210-4.

240.Janghorbani, M. and M. Amini. Metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus in isfahan, iran: prevalence and risk factors. *Metab Syndr Relat Disord*, 2007. 5(3): p. 243-54.

241.Chillaron, J.J., A. Goday, J.A. Flores-Le-Roux, D. Benaiges, M.J. Carrera, J. Puig, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(9): p. 3530-4.

242.Balkau, B. and M.A. Charles. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 1999. 16(5): p. 442-3.

243.Einhorn, D., G.M. Reaven, R.H. Cobin, E. Ford, O.P. Ganda, Y. Handelsman, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 2003. 9(3): p. 237-52.

244.Alberti, K.G., R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet, J.I. Cleeman, K.A. Donato, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009. 120(16): p. 1640-5.

245.Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, Y. Skoumas, Y. Lentzas, and C. Stefanadis. Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults: findings from the ATTICA study. *Vasc Health Risk Manag*, 2008. 4(3): p. 691-8.

246.Sattar, N., A. Gaw, O. Scherbakova, I. Ford, D.S. O'Reilly, S.M. Haffner, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003. 108(4): p. 414- 9.

247.Resnick, H.E., K. Jones, G. Ruotolo, A.K. Jain, J. Henderson, W. Lu, and B.V. Howard. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 861-7.

248.Lorenzo, C., M. Okoloise, K. Williams, M.P. Stern, and S.M. Haffner. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*, 2003. 26(11): p. 3153-9.

249.Wang, J.J., G. Hu, M.E. Miettinen, and J. Tuomilehto. The metabolic syndrome and incident diabetes: assessment of four suggested definitions of the metabolic syndrome in a Chinese population with high post-prandial glucose. *Horm Metab Res*, 2004. 36(10): p. 708-15.

250. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, L. Lennon, and R.W. Morris. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2005. 165(22): p. 2644-50.

251. Hanley, A.J., A.J. Karter, K. Williams, A. Festa, R.B. D'Agostino, Jr., L.E. Wagenknecht, and S.M. Haffner. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, 2005. 112(24): p. 3713- 21.

252. Meigs, J.B., P.W. Wilson, C.S. Fox, R.S. Vasan, D.M. Nathan, L.M. Sullivan, and R.B. D'Agostino. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(8): p. 2906-12.

253. Cheung, B.M., N.M. Wat, Y.B. Man, S. Tam, G.N. Thomas, G.M. Leung, et al. Development of diabetes in Chinese with the metabolic syndrome: a 6-year prospective study. *Diabetes Care*, 2007. 30(6): p. 1430-6.

254. Meigs, J.B., M.K. Rutter, L.M. Sullivan, C.S. Fox, R.B. D'Agostino, Sr., and P.W. Wilson. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2007. 30(5): p. 1219-25.

255. Mannucci, E., M. Monami, B. Cresci, L. Pala, G. Bordini, M.G. Petracca, et al. National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions of metabolic syndrome in the prediction of diabetes. Results from the Firenze-Bagno A Ripoli study. *Diabetes Obes Metab*, 2008. 10(5): p. 430-5.

256. Hadaegh, F., A. Ghasemi, M. Padyab, M. Tohidi, and F. Azizi. The metabolic syndrome and incident diabetes: Assessment of alternative definitions of the metabolic syndrome in an Iranian urban population. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008. 80(2): p. 328-34.

- 257.**Cameron, A.J., D.J. Magliano, P.Z. Zimmet, T.A. Welborn, S. Colagiuri, A.M. Tonkin, and J.E. Shaw. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med*, 2008. 264(2): p. 177-86.
- 258.**Ford, E.S., M.B. Schulze, T. Pischon, M.M. Bergmann, H.G. Joost, and H. Boeing. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc Diabetol*, 2008. 7: p. 35.
- 259.**Hwang, Y.C., J.H. Jee, E.Y. Oh, Y.H. Choi, M.S. Lee, K.W. Kim, and M.K. Lee. Metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in Koreans. *Int J Cardiol*, 2009. 134(3): p. 313-21.
- 260.**Khang, Y.H., S.I. Cho, and H.R. Kim. Risks for cardiovascular disease, stroke, ischaemic heart disease, and diabetes mellitus associated with the metabolic syndrome using the new harmonised definition: findings from nationally representative longitudinal data from an Asian population. *Atherosclerosis*, 2010. 213(2): p. 579-85.
- 261.**Pajunen, P., H. Rissanen, T. Harkanen, A. Jula, A. Reunanen, and V. Salomaa. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study. *Diabetes Metab*, 2010. 36(5): p. 395-401.
- 262.**Nichols, G.A. and E.J. Moler. Diabetes incidence for all possible combinations of metabolic syndrome components. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. 90(1): p. 115-21. 322.
- 263.**Joseph, J., J. Svartberg, I. Njolstad, and H. Schirmer. Risk factors for type 2 diabetes in groups stratified according to metabolic syndrome: a 10-year follow-up of the Tromso Study. *Eur J Epidemiol*, 2011. 26(2): p. 117-24.
- 264.**Zeng, P., X. Zhu, Y. Zhang, S. Wang, and T. Zhang. Metabolic syndrome and the development of type 2 diabetes among professionals living in Beijing, China. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. 94(2): p. 299-304.

265.Shafizadeh, T.B., E.J. Moler, J.A. Kolberg, U.T. Nguyen, T. Hansen, T. Jorgensen, et al. Comparison of accuracy of diabetes risk score and components of the metabolic syndrome in assessing risk of incident type 2 diabetes in Inter99 cohort. PLoS One, 2011. 6(7): p. e22863.

266.Wassink, A.M., Y. van der Graaf, T.W. van Haeften, W. Spiering, S.S. Soedamah-Muthu, and F.L. Visseren. Waist circumference and metabolic risk factors have separate and additive effects on the risk of future Type 2 diabetes in patients with vascular diseases. A cohort study. Diabet Med, 2011. 28(8): p. 932-40.

267.Noale, M., S. Maggi, S. Zanoni, F. Limongi, S. Zamboni, and G. Crepaldi. The metabolic syndrome, incidence of diabetes and mortality among the elderly: The Italian Longitudinal Study of Ageing. Diabetes Metab, 2012. 38(2): p. 135-41.