



«ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ»

«ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ»

Διπλωματική Εργασία

**«Υπέρταση : Παράγοντες πρόκλησης, μοριακή βάση επιπλοκών,  
βιοδείκτες διάγνωσης και θεραπευτικές προσεγγίσεις»**

« Στέρπη Κασσιανή - Ιωάννα »

Επιβλέπων Καθηγητής : «Σταθόπουλος Κωνσταντίνος»

Πάτρα, «Ιανουάριος» «2024»

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας / δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας /δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



**«Υπέρταση : Παράγοντες πρόκλησης ,μοριακή βάση επιπλοκών, βιοδείκτες  
διάγνωσης και θεραπευτικές προσεγγίσεις »**

« Στέρπη Κασσιανή - Ιωάννα »

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής  
«Σταθόπουλος Κωνσταντίνος»  
«Καθηγητής ΕΑΠ»

Συν- Επιβλέπων Καθηγητής  
«Μαργαρίτης Αυγέρης»  
«Καθηγητής ΕΑΠ»

Πάτρα , «Ιανουάριος» «2024»

*«Αφιερωμένο στην οικογένειά μου & τον μικρό μου Αποστόλη,  
που με στήριζαν καθόλη την διάρκεια των σπουδών μου»*

## Περίληψη

Η υπέρταση αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα κινδύνου και προβλέπεται ότι έως το έτος 2025, σε όλο τον κόσμο, 1,5 δισεκατομμύρια ενήλικες θα έχουν υπέρταση. Η ασθένεια αυτή αποτελεί τον πιο κρίσιμο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου που συμβάλλει στην καθολική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε παγκόσμια κλίμακα. Η συσχέτισή του με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (CVD) τονίζει τη σημασία του. Ωστόσο, λιγότεροι από τους μισούς πάσχοντες από υπέρταση γνωρίζουν την κατάστασή τους και ένας σημαντικός αριθμός, αν και γνωρίζει, παραμένει χωρίς θεραπεία ή λαμβάνουν ανεπαρκή θεραπεία. Συγκεκριμένα, η επιτυχής διαχείριση της υπέρτασης παίζει καθοριστικό ρόλο στη μείωση της συνολικής επιβάρυνσης της νόσου και της θνησιμότητας.

Η αιτιολογία της υπέρτασης συνυφίνεται περίπλοκα στην αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και παθοφυσιολογικών παραγόντων που επηρεάζουν διάφορα σωματικά συστήματα, που συμπληρώνονται από μια γενετική προδιάθεση. Μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση των υπερτασικών ασθενών περιλαμβάνει ακριβή και τυποποιημένη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), πρόβλεψη κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, έλεγχο για βλάβες στα όργανα-στόχους, ταυτοποίηση δευτερογενών αιτιών και αναγνώριση συννοσηροτήτων όπως καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο.

Διάφοροι βιοδείκτες που σχετίζονται με την υπέρταση έχουν προταθεί και εξεταστεί κατά τη διάρκεια των δεκαετιών. Αυτά περιλαμβάνουν συστατικά του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), όπως η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (PRA) και της αλδοστερόνης, και συστατικά του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως η νορεπινεφρίνη. Τα συστατικά ενός ή και των δύο συστημάτων, είναι υποψήφιοι βιοδείκτες, καθώς παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία της διατήρησης της αρτηριακής πίεσης και στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Άλλοι βιοδείκτες που μελετήθηκαν περιλαμβάνουν την αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης, ένα μέτρο που αντικατοπτρίζει τη νεφρική λειτουργία/δυσλειτουργία, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ένα μέτρο που αντανακλά τη φλεγμονή και το προεγκεφαλικό, και το νατριουρητικό πεπτίδιο, ένα μέτρο που αντανακλά την καρδιακή λειτουργία και την ομοιοστάση νατρίου και νερού. Ενώ δεν έχει βρεθεί βιοδείκτης που να έχει την δυνατότητα να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με υπέρταση, η χρήση τους σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα στην αξιολόγηση του παγκόσμιου καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πολλά υποσχόμενη.

Η εφαρμογή τροποποιήσεων στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών προσαρμογών και της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας, αποδεικνύεται αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων ΑΠ και στην πρόληψη της εμφάνισης υπέρτασης και των επακόλουθων καρδιαγγειακών επιπλοκών της. Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις, ιδιαίτερα με αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής, όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου διωδροπυριδίνης και θειαζιδικά διουρητικά, παρουσιάζουν σημαντική αποτελεσματικότητα στη μείωση της ΑΠ και στην πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών για την πλειονότητα των καρδιαγγειακών ασθενών.

#### **Λέξεις – Κλειδιά :**

Υπέρταση, αρτηριακή πίεση, βιοδείκτες, διάγνωση, αντιμετώπιση

**«Hypertension: Precipitating factors, molecular basis of complications, diagnostic  
biomarkers and therapeutic approaches »**

« Sterpi Kassiani-Ioanna »

## **Abstract**

Hypertension, recognized as the primary causative factor for illness and death globally, is projected to affect a staggering 1.5 billion adults worldwide by 2025. Among all modifiable risk factors, arterial hypertension stands out as the most significant contributor to universal morbidity and mortality. The link between hypertension and an elevated risk of cardiovascular disease (CVD) underscores its significance. Remarkably, less than half the individuals with high blood pressure are aware of their condition, and a substantial proportion, even when informed, go untreated or receive inadequate treatment. Ensuring effective management of hypertension assumes a pivotal role in diminishing the overall load of illness and mortality.

The genesis of hypertension is intricately connected to the complex interaction of pathophysiological and environmental factors that impact multiple bodily systems, compounded by a genetic inclination. To conduct a thorough assessment of patients with hypertension, it is important to perform precise and consistent blood pressure (BP) measurements, assess the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, screen for damage to target organs, identify any underlying secondary causes, and recognize comorbidities such as cardiovascular disease and renal disease.

Numerous biomarkers associated with hypertension have been suggested and examined throughout the years. These biomarkers encompass elements of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), such as plasma renin activity (PRA) and aldosterone, as well as elements of the sympathetic nervous system, like norepinephrine. Considering their significant involvement in blood pressure regulation physiology and the pathophysiology of hypertension, components from either or both systems are considered logical candidate biomarkers. Additional biomarkers that have been investigated include the albumin/creatinine ratio, which indicates kidney function or dysfunction, C-reactive protein (CRP), which reflects inflammation, and probrain natriuretic peptide, which reflects cardiac function and the balance of sodium and water. Although no single biomarker has been identified for universal application in all hypertensive patients, their utilization in specific cases, particularly in assessing overall cardiovascular risk, shows promise.

Lifestyle changes, such as making adjustments to one's diet and increasing physical activity, have been proven effective in lowering blood pressure levels and preventing the development



of hypertension and related heart problems. The use of medication as a treatment, especially with initial antihypertensive drugs like ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers of the dihydropyridine class, and thiazide diuretics, has proven to be highly effective in reducing blood pressure and preventing negative outcomes in most patients with cardiovascular conditions.

**Keywords:**

Hypertension, blood pressure, biomarkers, diagnosis, treatment

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη .....	v
Abstract .....	viii
Περιεχόμενα .....	x
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων .....	xii
Κατάλογος Πινάκων .....	xiii
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια .....	xiv
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Εισαγωγή .....</b>	<b>1</b>
1.1 Ορισμός αρτηριακής πίεσης .....	1
1.2 Φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης.....	2
1.3 Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης .....	4
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – Υπέρταση.....</b>	<b>9</b>
2.1 Ορισμός υπέρτασης – Χαρακτηριστικά.....	9
2.2 Είδη υπέρτασης.....	10
2.2.1 Πρωτοπαθής υπέρταση – Ιδιοπαθής υπέρταση .....	12
2.2.2 Δευτεροπαθής υπέρταση.....	14
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – Παράγοντες πρόκλησης .....</b>	<b>19</b>
3.1 Παθοσφυσιολογικοί μηχανισμοί.....	19
3.2 Παραλλαγές γονιδίων – οικογενειακό ιστορικό .....	21
3.3 Γήρανση – προοδευτική σκλήρυνση αρτηριακών αγγείων.....	23
3.4 Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης (RAAS).....	27
3.5 Νατριουρητικά Πεπτίδια.....	29
3.6 Στένωση νεφρικής αρτηρίας .....	31
3.7 Φλεγμονές ανοσοποιητικού συστήματος.....	33
3.8 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.....	35
3.9 Παθήσεις θυροειδούς.....	36
3.10 Σύνδρομο Cushing .....	39
3.11 Σύνδρομο λευκής μπλούζας (WCH).....	40
3.12 Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (OSA).....	42
3.13 Φαιοχρωμοκύτωμα .....	44
3.14 Βλάβη νεφρικού παρεγχύματος .....	45
3.15 Οξειδωτικό στρες.....	46
3.16 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα .....	48

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Πιθανές επιπλοκές .....</b>	<b>50</b>
4.1 Παθήσεις της καρδιάς .....	50
4.2 Παθήσεις του εγκεφάλου .....	51
4.3 Παθήσεις των νεφρών .....	53
4.4 Παθήσεις των ματιών .....	55
4.5 Παθήσεις των αγγείων .....	56
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – Βιοδείκτες διάγνωσης .....</b>	<b>58</b>
5.1 Κάλιο .....	58
5.2 Νάτριο .....	59
5.3 Ουρικό οξύ .....	59
5.4 Λευκοματίνη/Κρεατινίνη .....	60
5.5 CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη) .....	61
5.6 Ρενίνη & Αλδοστερόνη .....	62
5.7 Λιποπρωτεΐνες (HDL, LDL) .....	63
5.8 Καρδιακές τροπονίνες .....	63
5.9 Αυξημένη παραγωγή μονοξείδιο αζώτου (NO) .....	64
5.10 Ορμόνες θυροειδούς (T3, T4 , TSH, PTH) .....	65
5.11 Βιταμίνη D3 .....	66
5.12 Αυξημένη ινσουλίνη .....	67
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – Διάγνωση – Έλεγχος υπέρτασης .....</b>	<b>68</b>
6.1 Τακτική μέτρηση πίεσης & καταγραφή μετρήσεων .....	68
6.2 Ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις .....	71
6.3 Ιατρικό ιστορικό υπέρτασης .....	72
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 – Αντιμετώπιση – Θεραπευτικές προσεγγίσεις .....</b>	<b>74</b>
7.1 Στοχευμένες διατροφικές προσεγγίσεις .....	74
7.2 Αλλαγή του τρόπου ζωής – συνήθειων .....	75
7.3 Φαρμακευτική αγωγή .....	77
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 – Πρόληψη υπέρτασης .....</b>	<b>81</b>
8.1 Άθληση .....	81
8.2 Υγιεινή διατροφή .....	82
8.3 Περιορισμός του αλατιού .....	82
8.4 Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ .....	84
8.5 Διακοπή καπνίσματος .....	86
8.6 Μείωση άγχους – στρες .....	87
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 – Συμπεράσματα .....</b>	<b>88</b>
Βιβλιογραφία .....	90

## Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

<b>Εικόνα 1:</b> Φάσεις ήχων Korotkoff.....	5
<b>Εικόνα 2:</b> Η προσωρινή απώλεια όλων των ήχων Korotkoff (ακουστικό κενό).....	6
<b>Εικόνα 3:</b> Σωστή μέτρηση αρτηριακής πίεσης.....	7
<b>Εικόνα 4:</b> Επεμβατική παρακολούθηση μέτρησης αρτηριακής πίεσης .....	8
<b>Εικόνα 5:</b> Αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης.....	17
<b>Εικόνα 6 :</b> Κύρια νευροενδοκρινικά συστήματα που ρυθμίζουν την ΑΠ.....	20
<b>Εικόνα 7:</b> Αλλαγή αρτηριακού συστήματος & κυματομορφής, που σχετίζεται με την ηλικία σε ηλικιωμένα άτομα.....	25
<b>Εικόνα 8:</b> Διάγραμμα σύνδεσης γήρανσης, αρτηριακής ακαμψίας και υπέρτασης.....	26
<b>Εικόνα 9:</b> Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ο ρόλος του στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.....	29
<b>Εικόνα 10:</b> Νατριουρητικά πεπτίδια και αρτηριακή πίεση.....	30
<b>Εικόνα 11:</b> Τρία πιθανά σενάρια στένωσης νεφρικής αρτηρίας.....	31
<b>Εικόνα 12:</b> Παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο οι ορμόνες του θυρεοειδούς επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση.....	39
<b>Εικόνα 13:</b> Προτεινόμενο μοντέλο για την παθογένεση της υπέρτασης σε CS, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών και νεφρικών επιδράσεων.....	40
<b>Εικόνα 14:</b> Διάγραμμα ροής για τη διάγνωση/ταξινόμηση του συνδρόμου λευκής μπλούζας σύμφωνα με τα επίπεδα ΑΠ.....	42
<b>Εικόνα 15:</b> Αποφρακτική Ύπνικη Άπνοια και Υπέρταση.....	43
<b>Εικόνα 16:</b> Οξειδωτικό στρες και υπέρταση.....	47
<b>Εικόνα 17:</b> Η χρόνια υπέρταση που προκύπτει από διάφορα ερεθίσματα οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η καρδιακή ανεπάρκεια προκύπτει όταν η καρδιά δεν μπορεί πλέον να αντέξει το επίμονο αιμοδυναμικό στρες.....	51
<b>Εικόνα 18:</b> Σύγκριση επαρκή-μη επαρκή παραγωγή NO.....	64
<b>Εικόνα 19 :</b> Σχέσεις μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη , υψηλής αρτηριακής πίεσης και αυξημένου Καρδιαγγειακού Κινδύνου.....	68
<b>Εικόνα 20:</b> Φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση.....	80

## **Κατάλογος Πινάκων**

<b>Πίνακας 1:</b> Ερμηνεία των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω.....	2
<b>Πίνακας 2 :</b> Ταξινόμηση υπέρτασης.....	10
<b>Πίνακας 3:</b> Είδη υπέρτασης.....	12
<b>Πίνακας 4:</b> Παραδείγματα συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων που προκαλούν υπέρταση.....	23

## **Συντομογραφίες & Ακρωνύμια**

ABPM	Περιπατητική Παρακολούθηση Αρτηριακής Πίεσης
ACE	Αγγειοτενσίνη
ACEi	Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης
AHA	Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία
AHRQ	Οργανισμός για την Έρευνα και την Ποιότητα στην Υγειονομική Περίθαλψη
AMA	Αμερικανική Ιατρική Εταιρεία
ANP	Κολπικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο
APHA	Αμερικανική Ένωση Δημόσιας Υγείας
ARB	Αναστολέας Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης
ARIC	Κίνδυνος Αθηροσκλήρωσης στις Κοινότητες
AVN	Αρτηριοφλεβική Εγκοπή
BHS	British Hypertension Society
BNP	Νατριουρητικό Πεπτίδιο του Εγκεφάλου
CDC	τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
CRP	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
CS	Σύνδρομο Cushing
cTnT	Καρδιακές Τροπονίνες
CV	Καρδιαγγειακός Κίνδυνος
CVD	Υπερτασική Καρδιαγγειακή Νόσος
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DASH	Διατροφικές Προσεγγίσεις για Διακοπή Υπέρτασης
DBP	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ECM	Πρωτεΐνες Εξωκυτταρικής Μήτρας
ESC	Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία
ESH	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης
EVA	Πρώιμη Αγγειακή Γήρανση
GWAS	Μελέτες Συσχέτισης σε Επίπεδο Γονιδιώματος
HDL	Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη
JNC	Μικτή Εθνική Επιτροπή Πρόληψης, Ανίχνευσης, Αξιολόγησης και Θεραπείας Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης
LDL	Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας

MCI	Ήπια Γνωστική Διαταραχή
NHANES	Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής
NHE3	Εναλλάκτης Νατρίου - Υδρογόνου
NICE	Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας
PP	Πίεση Παλμού
PRA	Δραστικότητα Ρενίνης Πλάσματος
PWV	Ταχύτητα Κύματος Παλμού
RAAS	Σύστημα Ρενίνης –Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης
RAS	Στένωση Νεφρικής Αρτηρίας
RVH	Νεφρική Αγγειακή Υπέρταση
SBP	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
T3	Τριωδοθυρονίνη
T4	Θυροξίνη
TSH	Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνη
UA	Ουρικό Οξύ
UACR	Λευκωματίνη/Κρεατινίνη
VSMCs	Αγγειακά Λεία Μυϊκά Κύτταρα
WCH	Σύνδρομο Λευκής Μπλούζας
WHO-ISH	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης
WMHs	Υπερένταση Λευκής Ουσίας
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΑΥΑ	Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΜΕΑ	Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης
NO	Μονοξειδίου αζώτου
ΠΟΥ	Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας
ΣΝΣ	Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – Εισαγωγή

### 1.1 Ορισμός αρτηριακής πίεσης

Με τον όρο Πίεση αίματος ή αλλιώς Αρτηριακή πίεση αναφερόμαστε στην πίεση που ασκεί το αίμα στα τοιχώματα των αρτηριών. Η καρδιά συστέλλεται και διαστέλλεται, και μέσω του καρδιαγγειακού συστήματος αντλεί αίμα. Όλο αυτό το «έργο» της καρδιάς με την συστολή και την διαστολή δημιουργεί αυτή την λεγομένη πίεση, η οποία σε συνδυασμό με τον καρδιακό ρυθμό, την σωματική θερμοκρασία, τον κορεσμό του οξυγόνου και τον αναπνευστικό ρυθμό, αποτελεί ένα από τα ζωτικά σημεία του οργανισμού. Ως αρτηριακή πίεση, χαρακτηρίζουμε, την πίεση που ασκείται στις αρτηρίες μεγάλου μεγέθους της συστηματικής κυκλοφορίας (Zhou,2017).

Η αρτηριακή πίεση έχει μονάδα μέτρησης τα χιλιοστά υδραργύρου (mmHg), μέσα στο κύριο αρτηριακό σύστημα του σώματος. Διαχωρίζεται συμβατικά σε συστολικούς και διαστολικούς προσδιορισμούς. Εκφράζεται ως ο λόγος της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Συστολική πίεση είναι η πίεση που ασκεί το αίμα στα αρτηριακά τοιχώματα όταν συσπάται η καρδιά, δηλαδή αποτελεί την μέγιστη πίεση κατά την διάρκεια ενός καρδιακού χτύπου. Ενώ, διαστολική πίεση είναι πίεση όταν χαλαρώνει η καρδιά, δηλαδή είναι η ελάχιστη πίεση μεταξύ δύο καρδιακών χτύπων (Zhou,2017).

Η αρτηριακή πίεση συνήθως γράφεται με δυο αριθμούς. Ο πρώτος είναι της συστολικής πίεσης, ενώ ο δεύτερος είναι της διαστολικής πίεσης (π.χ. 120/80 mm Hg). Η ελάχιστη αποδεκτή αρτηριακή πίεση προσδιορίζεται με επαρκή αιμάτωση των ζωτικών οργάνων χωρίς συμπτώματα υπότασης. Αυτό είναι συνήθως περισσότερο από 90 mm Hg συστολική και 60 mm Hg διαστολική, βέβαια είναι πιθανόν να υπάρχει μεγάλη διακύμανση ανάμεσα στους ασθενείς. Η Κοινή Εθνική Επιτροπή για την Αξιολόγηση, την Ανίχνευση, και τη Θεραπεία της Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης (1984) παρέχει ένα προτεινόμενο σχήμα για την κατηγοριοποίηση της αρτηριακής πίεσεως σε άτομα ηλικίας 18 χρονών και πάνω. Αυτό το σχήμα συνοψίζεται στον Πίνακα 1 (Brzezinski, 2011).



**Πίνακας 1** Ερμηνεία των μετρήσεων για την αρτηριακή πίεση σε άτομα ηλικίας 18 χρονών και πάνω

Διαστολική πίεση DBP (mm Hg)	Κατηγορία
<85	Κανονική
85-89	Υψηλή κανονική
90-104	Ήπια υπέρταση
105-114	Μέτρια υπέρταση
> 115	Σοβαρή υπέρταση
Συστολική πίεση SBP (mm Hg) (όταν διαστολική < 90)	Κατηγορία
<140	Κανονική
140-159	Οριακή μεμονωμένη συστολική υπέρταση
>160	Μεμονωμένη συστολική υπέρταση

Πηγή <https://www.onmed.gr/ygeia/story/314892/oi-idanikes-times-tis-artiriakis-piesis-deite-an-kindynevete-pinakas>

Γενικά, όταν μετριέται η αρτηριακή πίεση, καταγράφονται δύο τιμές. Η πρώτη, που ονομάζεται συστολική πίεση, και αντιπροσωπεύει τη μέγιστη αρτηριακή πίεση στη διάρκεια μιας συστολής. Η δεύτερη, η διαστολική πίεση, αντιπροσωπεύει την ελάχιστη αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της διαστολής. Τέλος, μια τρίτη τιμή, η μέση αρτηριακή πίεση, μπορεί να υπολογιστεί από τη συστολική και τη διαστολική πίεση. Ο τύπος που χρησιμοποιείται έχει ως εξής (Rehman et al., 2018):

$$\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3 (\text{SBP} - \text{DBP}) \text{ ή } \text{MAP} = \text{DBP} + 1/3 (\text{PP})$$

$$\text{PP} = \text{πίεση παλμού}$$

## 1.2 Φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης

Ο ορισμός του όρου «φυσιολογική» αρτηριακή πίεση θέτει σημασιολογικές προκλήσεις, όπως έχει ερμηνευτεί με διάφορους τρόπους στη βιβλιογραφία. Ο όρος έχει χρησιμοποιηθεί με διαφορετικές έννοιες, που κυμαίνονται από έναν στατιστικό ορισμό που βασίζεται στην κατανομή των μεταβλητών σε υγιή άτομα έως έννοιες όπως «πιο κοινό» ή «πιο επιθυμητό». Στο πλαίσιο της αρτηριακής πίεσης, ο όρος «φυσιολογική» έχει οριστεί ειδικά από οργανισμούς όπως η Εθνική Επιτροπή για την Πρόληψη, Αξιολόγηση και Θεραπεία της

Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης (JNC VI), τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και την Διεθνή Εταιρεία Υπέρτασης (WHO-ISH) ως ένα συγκεκριμένο στενό εύρος αρτηριακής πίεσης (SBP: 120–129 mmHg και/ή DBP: 80–84 mmHg). Αντί να αναφερόμαστε σε «φυσιολογική» αρτηριακή πίεση, μια πιο κατάλληλη προσέγγιση είναι να εξετάσουμε ποια επίπεδα αρτηριακής πίεσης είναι «βέλτιστα» ή επιθυμητά για καλή συνολική και αγγειακή υγεία.

Η έννοια της «βέλτιστης» αρτηριακής πίεσης συνδέεται με ελάχιστο αγγειακό κίνδυνο, όπως αποδεικνύεται από πολυάριθμες επιδημιολογικές έρευνες που δείχνουν μια συνεχή σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και της αγγειακής θνησιμότητας. Πρόσφατες μελέτες αμφισβήτησαν την έννοια ενός συγκεκριμένου ορίου που εξαρτάται από την ηλικία για την «υπέρταση» και τόνισαν τη σημασία της εξέτασης της αρτηριακής πίεσης ως συνεχούς παράγοντα κινδύνου. Για παράδειγμα, έρευνα από την Framingham Heart Study πρότεινε ότι η υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όπως ορίζεται από πρόσφατες οδηγίες, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (Vasan et al., 2002). Μια άλλη μελέτη, βασισμένη στην κοόρτη της δοκιμής παρέμβασης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, βρήκε το χαμηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε άτομα με αρτηριακή πίεση κάτω από 120/80 mmHg. Μια μετα-ανάλυση 61 προοπτικών μελετών παρατήρησης, υποστήριξε περαιτέρω την απουσία ορίου κάτω στα 115/75 mmHg για αγγειακή θνησιμότητα. Η μεγαλύτερη μελέτη του είδους της, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια «συνήθης» αρτηριακή πίεση 115/75 mmHg θα ήταν η βέλτιστη από την άποψη του αγγειακού κινδύνου, καθώς ακόμη και η μη αγγειακή θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη σε αυτό το επίπεδο αρτηριακής πίεσης.

Δεδομένων των συνεχών σχέσεων της αρτηριακής πίεσης με τον αγγειακό κίνδυνο, οποιοσδήποτε ορισμός της υπέρτασης είναι κάπως αυθαίρετος και βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε όρια για τα οποία υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οφέλη από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης υπερτερούν των πιθανών παρενεργειών θεραπείας. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές του JNC VI και του WHO-ISH ορίζουν την υπέρταση ως SBP 140 mmHg ή μεγαλύτερη, ή DBP 90 mmHg ή μεγαλύτερη, ή τη χρήση αντιυπερτασικού φαρμάκου (Freitag & Vasan, 2003). Το μη υπερτασικό εύρος της αρτηριακής πίεσης υποδιαιρείται σε «βέλτιστη» (120/80 mmHg), «φυσιολογική» (SBP: 120–129 mmHg και/ή DBP: 80–84 mmHg) και «υψηλή φυσιολογική» αρτηριακή πίεση (SBP: 130–139 mmHg ή/και DBP: 85–89 mmHg) (Chen et al., 2015).

Στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, η SBP αυξάνεται με την ηλικία. Σε λιγότερο καλλιεργημένες κοινωνίες όπου η καθιστική ζωή, η υψηλή πρόσληψη νατρίου και η παχυσαρκία, είναι λιγότερο συχνές, ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι πολύ χαμηλότερος. Η Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES III) επισήμανε ότι λιγότερο από το μισό (47%) του ενήλικου πληθυσμού των ΗΠΑ είχε βέλτιστα επίπεδα αρτηριακής πίεσης χρησιμοποιώντας ένα όριο 120/80 mmHg. Αυτό το ποσοστό μειώνεται στο 10-15% όταν λαμβάνονται υπόψη οι ηλικιωμένοι (70 ετών και άνω). Οι γυναίκες είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν τη βέλτιστη αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με τους άνδρες οποιασδήποτε εθνοτικής ομάδας (Freitag & Vasan, 2003).

Τα δεδομένα επιπολασμού υποτιμούν τον πραγματικό κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης. Ο κίνδυνος υπέρτασης καθ' όλη τη διάρκεια ζωής, απηχεί καλύτερα στην πιθανότητα ότι ένα άτομο, θα αναπτύξει αυξημένη αρτηριακή πίεση και πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι είναι τόσο υψηλός όσο 90% σε μεσήλικες και ηλικιωμένους που συμμετείχαν στη μελέτη Framingham (Vasan et al., 2002).

### **1.3 Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης**

#### **Χειροκίνητη ακρόαση**

Η παραδοσιακή προσέγγιση για την καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης, που περιλαμβάνει την ακρόαση των ήχων Korotkoff, παραμένει μια θεμελιώδης τεχνική. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί ένα πιεσόμετρο, που αποτελείται από μια φουσκωτή περιχειρίδα συνδεδεμένη με ένα μανόμετρο, συνήθως μια στήλη υδραργύρου και έναν μηχανισμό φουσκώματος, όπως για παράδειγμα μια χειροκίνητη βαλβίδα ή κάποια ηλεκτρική αντλία. Για να μετρηθεί η αρτηριακή πίεση, η ξεφουσκωμένη περιχειρίδα τυλίγεται στον βραχίονα και φουσκώνεται σε επίπεδο που σταματά την αρτηριακή ροή. Σε αυτό το σημείο, η πίεση της περιχειρίδας ξεπερνά τη συστολική πίεση, με αποτέλεσμα την απουσία ήχου κατά την ακρόαση πάνω από τη βραχιόνια αρτηρία λόγω πλήρους απόφραξης της ροής (Brzezinski, 2011; Rehman et al., 2018).

Καθώς η περιχειρίδα ξεφουσκώνει σταδιακά ενώ συνεχίζεται η ακρόαση, η παλμική ροή αίματος αρχίζει ξανά όταν η πίεση της περιχειρίδας φτάσει στο συστολικό επίπεδο. Αυτή η αναζωπύρωση δημιουργεί διακριτούς ήχους, σαν χτύπημα, γνωστούς ως ήχους Korotkoff. Καθώς η περιχειρίδα ξεφουσκώνει περαιτέρω στο επίπεδο της διαστολικής πίεσης, η ροή του

αίματος γίνεται σταθερή και οι ήχοι Korotkoff εξαφανίζονται. Έτσι, η έναρξη των ήχων Korotkoff υποδηλώνει συστολική πίεση και η διακοπή τους σημαίνει διαστολική πίεση (Brzezinski, 2011; Rehman et al., 2018).

Οι ήχοι Korotkoff κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης μπορούν να περιγραφούν ως εξής:

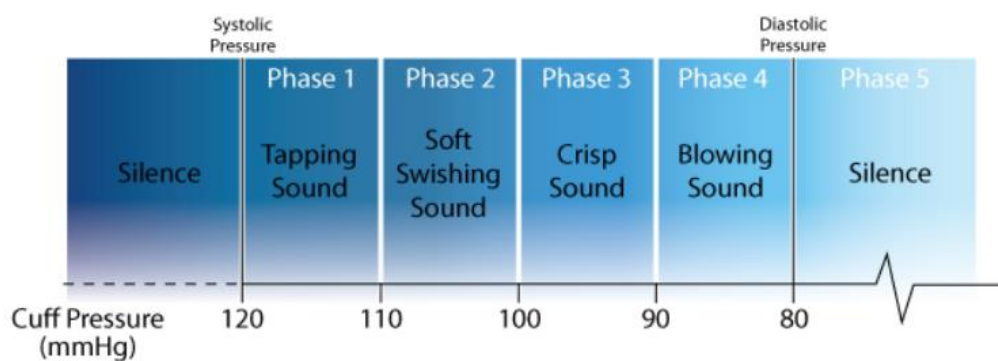
**Φάση 1:** Αδύναμος αλλά καθαρός ήχος χτυπήματος που σταδιακά εντείνεται

**Φάση 2:** Απόσβεση του ήχου, που μοιάζει με φύσημα

**Φάση 3:** Επιστροφή πιο ευκρινών ήχων με μικρότερη ένταση από την πρώτη φάση

**Φάση 4:** Ένας καλά καθορισμένος πνιχτός ήχος που εξελίσσεται σε απαλή ποιότητα φύσηματος

**Φάση 5:** Πλήρης απουσία ήχων

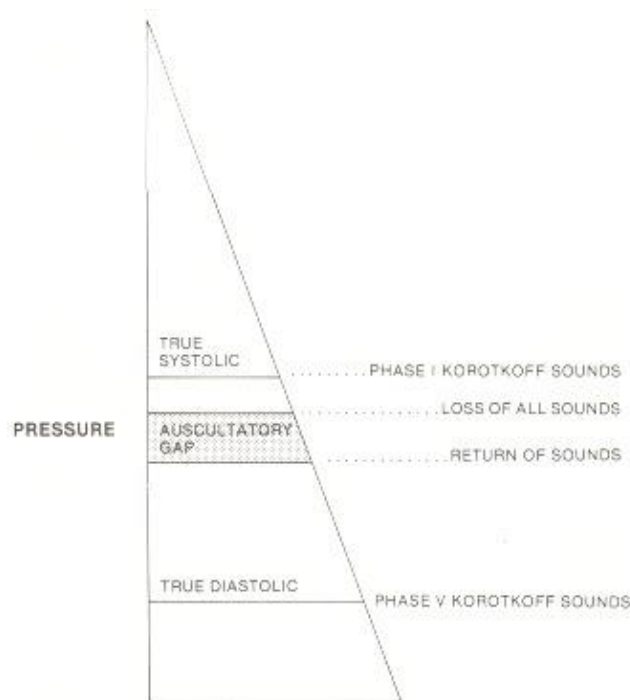


**Εικόνα 1 : Φάσεις ήχων Korotkoff**

Πηγή <https://www.adctoday.com/blog/intro-blood-pressure>

Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη το ακουστικό κενό, ειδικά σε ασθενείς με ευρεία παλμική πίεση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ήχοι Korotkoff ενδέχεται να εξασθενίσουν προσωρινά και στη συνέχεια να επανεμφανιστούν καθώς η περιχειρίδα συνεχίζει να ξεφουσκώνει. Οι επαγγελματίες γιατροί θα πρέπει να επιμείνουν στην ακρόαση πάνω από τη βραχιόνιο αρτηρία ακόμα και όταν οι ήχοι Korotkoff εξαφανίζονται για να εξαλείψουν τον κίνδυνο ακρόασης. Για την καταγραφή της διαστολικής πίεσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η τελική εξαφάνιση των ήχων Korotkoff (Vischer & Burkard, 2016).

Η ψηλάφηση της απουσίας του ακτινωτού παλμού είναι ζωτικής σημασίας καθώς ορισμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα αυτοί με υπέρταση, μπορεί να εμφανίσουν ακουστικό κενό. Αυτό το κενό συνεπάγεται πλήρη απουσία ήχων Korotkoff σε πιέσεις υψηλότερες από την πραγματική διαστολική πίεση. Η προσεκτική ακρόαση σε τέτοιους ασθενείς μπορεί να αποκαλύψει την επιστροφή των ήχων, διασφαλίζοντας ακριβείς προσδιορισμούς πίεσης.



**Εικόνα 2: Η προσωρινή απώλεια όλων των ήχων Korotkoff (ακουστικό κενό)**

Πηγή <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15005309/>

Η εκτίμηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης γίνεται πιο αξιόπιστα χρησιμοποιώντας τους ήχους Korotkoff φάσης I (δηλαδή τους αρχικούς ήχους που ακούγονται κατά την ακρόαση). Οι ήχοι Korotkoff (δηλαδή, το σημείο όπου εξαφανίζονται όλοι οι ήχοι) είναι ενδεικτικοί των

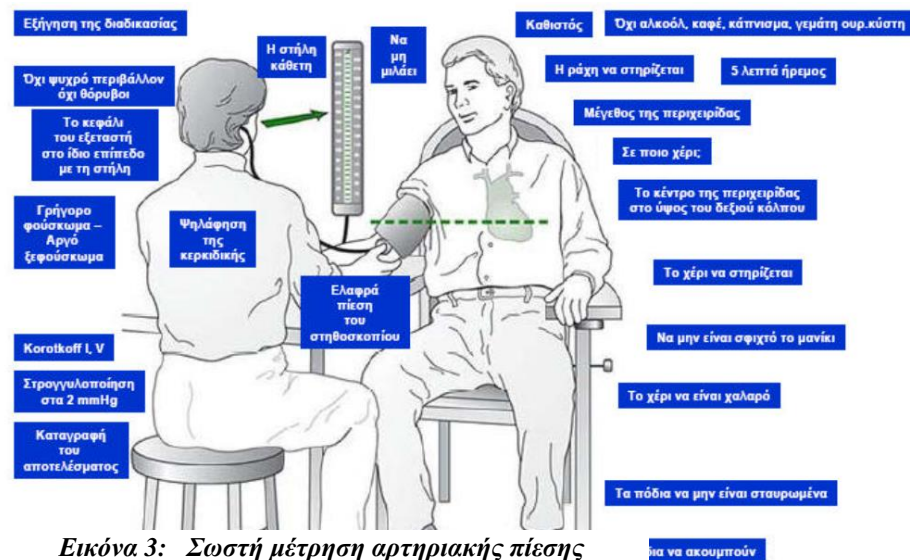
διαστολικών πιέσεων. Τυπικά, οι ήχοι φάσης IV και φάσης V εμφανίζονται στενά μεταξύ τους. Ωστόσο, εάν είναι σημαντικά διαχωρισμένα, η αρτηριακή πίεση μπορεί να τεκμηριωθεί ότι αντικατοπτρίζει και τα δύο (π.χ. 128/80/30). Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι ήχοι της φάσης IV προβλέπουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τις διαστολικές πιέσεις (K. M. Wang et al., 2019).

Η συστολική πίεση κυμαίνεται φυσικά με τους αναπνευστικούς κύκλους. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, η αρνητική ενδοθωρακική πίεση οδηγεί σε συγκέντρωση αίματος στα διαστελλόμενα πνευμονικά αγγεία, προκαλώντας μια στιγμιαία μείωση της συστολικής πίεσης καθώς η καρδιακή παροχή πέφτει προσωρινά (K. M. Wang et al., 2019).

Η αρτηριακή πίεση μετριέται συνήθως με τον ασθενή καθισμένο. Η αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση θα πρέπει να συγκρίνεται με τις μετρήσεις που λαμβάνονται αφού ο ασθενής έχει παραμείνει όρθιος αρκετά για να σταθεροποιήσει τον σφυγμό. Φυσιολογικά, η συστολική αρτηριακή πίεση δεν πρέπει να πέφτει περισσότερο από 10 mm Hg και η διαστολική πίεση πρέπει είτε να παραμένει σταθερή είτε να παρουσιάζει ελαφρά αύξηση. Σημαντικές ορθοστατικές αλλαγές στην αρτηριακή πίεση μπορεί να υποδηλώνουν αφυδάτωση ή ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου. Όταν συνδυάζεται με ανεπαρκή αύξηση του παλμού, μπορεί να υποδηλώνει δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (K. M. Wang et al., 2019).

Συνιστάται να ελέγχεται η αρτηριακή πίεση τόσο στο αριστερό όσο και στο δεξί χέρι, τουλάχιστον μία φορά για να εντοπιστούν ανατομικές ανωμαλίες. Διαφορές πίεσης που υπερβαίνουν τα 15 mm Hg μπορεί να υποδηλώνουν απόφραξη της ροής σε μία από τις βραχιόνιες

αρτηρίες, όπως φαίνεται σε καταστάσεις όπως το ανεύρυσμα της αορτής (Whelton et al., 2018).



Εικόνα 3: Σωστή μέτρηση αρτηριακής πίεσης

Πηγή <https://www.nikoskalaitzoglou.gr/articles/hypertension>

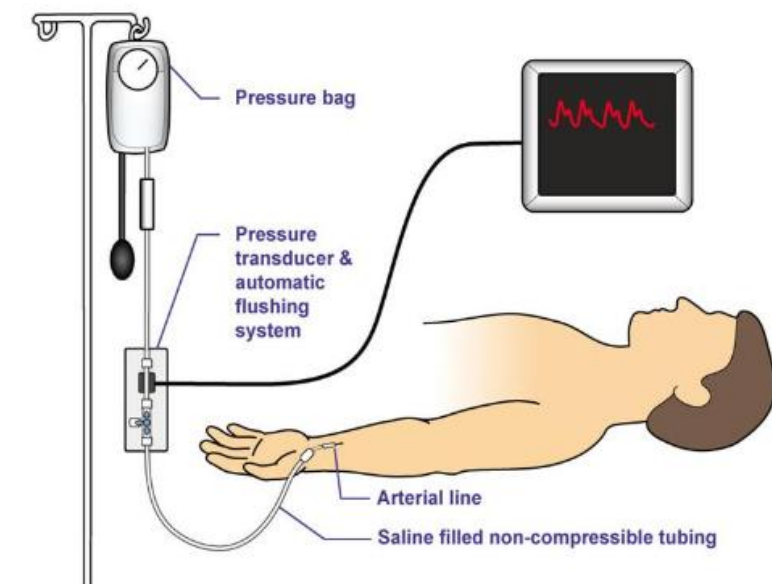


## Αυτοματοποιημένες Συσκευές

Οι αυτοματοποιημένες συσκευές προσφέρουν μια εναλλακτική μέθοδο για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Αντί να βασίζονται στους ήχους Korotkoff, αυτές οι συσκευές ανιχνεύουν ταλαντώσεις στη ροή του αίματος κατά το ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Στη συνέχεια, χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι ειδικοί για τη συσκευή για τον έμμεσο υπολογισμό της αρτηριακής πίεσης. Οι αυτοματοποιημένες μετρήσεις είναι πλεονεκτικές λόγω της φιλικής τους φύσης, απαιτώντας ελάχιστες γνώσεις, καθιστώντας τις κατάλληλες για μη ιατρικά περιβάλλοντα και χρήση από μη ειδικούς. (Picone et al., 2022).

## Επεμβατική Παρακολούθηση

Ο πιο ακριβής τρόπος για τη λήψη μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνει έναν επεμβατικό ανιχνευτή που εισάγεται απευθείας στον αυλό της αρτηρίας. Η επεμβατική παρακολούθηση επιτρέπει την εμφάνιση διακυμάνσεων της αρτηριακής πίεσης με κάθε καρδιακό παλμό. Ωστόσο, λόγω της επεμβατικής φύσης και των σχετικών κινδύνων, αυτή η μέθοδος προορίζεται για εντατική φροντίδα ή χειρουργικές ρυθμίσεις. (Whelton et al., 2018).



**Εικόνα 4 : Επεμβατική παρακολούθηση μέτρησης αρτηριακής πίεσης**

Πηγή <https://slideplayer.gr/slide/11369857/>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – Υπέρταση

### 2.1 Ορισμός υπέρτασης – Χαρακτηριστικά

Η υπέρταση ορίζεται συνήθως από την παρουσία χρόνιας υψηλής συστηματικής αρτηριακής πίεσης πάνω από μια συγκεκριμένη τιμή κατωφλίου. Αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος (CV) που σχετίζεται με την άνοδο της αρτηριακής πίεσης (BP) πάνω από περίπου 115/75 mm Hg αυξάνεται με λογαριθμικό γραμμικό τρόπο. Στην Έβδομη Έκθεση της Εθνικής Επιτροπής για την Πρόληψη, Ανίχνευση, Αξιολόγηση και Θεραπεία της Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης (JNC 7) δημιουργήθηκε μια κατηγορία «προϋπέρτασης» χρησιμοποιώντας ως κριτήρια ΑΠ τα 120/80 mm Hg έως 139/89 mm Hg (Vasan et al., 2001).

Η υπέρταση είναι ένα εξελισσόμενο σύνδρομο CV που προέρχεται από αλληλένδετες και σύνθετες αιτιολογίες. Πριν ακόμα η αρτηριακή πίεση αρχίσει να αυξάνεται, οι πρώτοι δείκτες του συνδρόμου αρχίζουν να εμφανίζονται. Επομένως, η υπέρταση δεν μπορεί να ταξινομηθεί αποκλειστικά από διακριτά όρια της BP. Η συνέχεια της υπέρτασης έχει απόλυτη σύνδεση με δομικές και λειτουργικές αγγειακές και καρδιακές ανωμαλίες που μπορούν να βλάψουν τον εγκέφαλο, την καρδιά, τα αγγεία, τα νεφρά και άλλα όργανα του οργανισμού, με αποτέλεσμα την συντομότερη νοσηρότητα, αλλά και τον θάνατο (Giles et al., 2005). Η μείωση της BP όταν είναι αποδεδειγμένη η βλάβη των οργάνων-στόχων ή ο λειτουργικός πρόδρομος της βλάβης των οργάνων-στόχων υπάρχει και εξακολουθεί να είναι αναστρέψιμος, γενικά μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα. Σημειώστε ότι διαχωρίζουμε την αυξημένη BP (μία εκδήλωση της νόσου) από την υπέρταση (ασθένεια).

#### Στάδια υπέρτασης

Με τον όρο σταδιοποίηση μιας ασθένειας, όπως στην περίπτωση μας την υπέρταση, αναφερόμαστε στην εκτίμηση του βαθμού στον οποίο έχει φτάσει η νόσος σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα, αποτελεί δηλαδή, ένα «στιγμιότυπο» της παθοφυσιολογικής διαδικασίας. Από την άλλη πλευρά, η αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου CV αποτελεί μια προσπάθεια πρόβλεψης της μελλοντικής πιθανότητας εμφάνισης ενός CV συμβάντος όπως το εγκεφαλικό



επεισόδιο ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συνολική αξιολόγηση κινδύνου CV και η σταδιοποίηση της υπέρτασης σχετίζονται αλλά δεν είναι ταυτόσημες (DeGoma et al., 2012).

Τα άτομα είναι είτε φυσιολογικά είτε υπερτασικά, με βάση και την κατάσταση του οικογενειακού τους ιστορικού. Η εξέλιξη της υπέρτασης - από πρώιμη σε προχωρημένη - μπορεί να εκπροσωπείται από τρία στάδια. Τα στάδια αυτά παριστάνονται ως στάδιο 1<sup>ο</sup> υπέρτασης, στάδιο 2<sup>ο</sup> υπέρτασης και στάδιο 3<sup>ο</sup> υπέρτασης. Επιπλέον, χαρακτηρίζονται από την συγκεντρωτική απουσία ή παρουσία δεικτών για την υπερτασική καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και των ενδείξεων βλάβης στα όργανα-στόχους ανεξάρτητα από το επίπεδο BP. Για παράδειγμα, για το πως έχει εξελιχθεί η υπέρταση, μπορούμε να λάβουμε υπόψιν μας την ένδειξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή ακόμα και την μικρολευκωματινουρία. Η εμφάνιση ενός μείζονος CV συμβάντος τοποθετεί σαφώς σε μια πιο προχωρημένη κατηγορία την εξέλιξη της νόσου (Giles et al., 2009).

**Πίνακας 2: Ταξινόμηση Υπέρτασης (mmHg)**

Υπέρταση	Συστολική	Διαστολική
Στάδιο 1	140-159	90-99
Στάδιο 2	160-179	100-109
Στάδιο 3	≥180	≥110
Μεμονωμένη συστολική	≥140	<90

Πηγή <https://www.cenegenics.gr/el/eties-tis-ypsilis-piesis-tou-emas-p/>

## 2.2 Είδη υπέρτασης

Δυο είναι οι κατηγορίες στις οποίες χωρίζεται η υπέρταση. Η πρώτη είναι η πρωτοπαθής υπέρταση ή αλλιώς ιδιοπαθής, και η άλλη είναι η δευτεροπαθής υπέρταση ή δευτερογενής. Σε ποσοστό πάνω από το 90%, η υπέρταση έχει άγνωστα αίτια, και για τον λόγο αυτό χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής υπέρταση. Το υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων, στις οποίες μια υποκείμενη συγκεκριμένη νόσος, είναι υπεύθυνη για τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, διαγιγνώσκονται ως δευτεροπαθής, και χαρακτηρίζονται από αυτόνομη παραγωγή αλδοστερόνης, η οποία προκαλείται από νεφρικές, καρδιαγγειακές, νευρολογικές και ενδοκρινικές ασθένειες (Haller et al., 2015).

- **Πρωτοπαθής Υπέρταση**

Αναφερόμενη ως ιδιοπαθής υπέρταση, η πρωτοπαθής υπέρταση είναι η πιο κοινή μορφή που επηρεάζει την πλειοψηφία των ενηλίκων με υψηλή αρτηριακή πίεση. Παρά την εκτεταμένη έρευνα, η ακριβής αιτία παραμένει άγνωστη. Πιστεύεται ότι προκύπτει από έναν συνδυασμό γενετικών, διατροφικών, τρόπων ζωής και παραγόντων που σχετίζονται με την ηλικία. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, το στρες, την παχυσαρκία, την υψηλή πρόσληψη αλατιού και την ανεπαρκή σωματική δραστηριότητα. Η εφαρμογή αλλαγών στη διατροφή και στον τρόπο ζωής μπορεί να ελαττώσει αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση και επίσης να μετριάσει τις επιπλοκές που σχετίζονται με την υπέρταση (Pagore & Biyani, 2020)

- **Δευτεροπαθής υπέρταση**

Η δευτερογενής υπέρταση εμφανίζεται όταν υπάρχει μια αναγνωρίσιμη και δυνητικά αναστρέψιμη αιτία πίσω από την αυξημένη αρτηριακή πίεση. Αυτή η μορφή αντιπροσωπεύει μόνο το 5 έως 10 τοις εκατό των περιπτώσεων υπέρτασης και είναι πιο διαδεδομένη σε νεότερα άτομα. Οι αιτίες που πιθανόν να οφείλεται αυτή η κατηγορία υπέρτασης, μπορεί να είναι παθήσεις, οι οποίες ασκούν επιρροή στην καρδιά, τα νεφρά, το ενδοκρινικό σύστημα ή τις αρτηρίες. Επιπλέον, η εκδήλωσή της μπορεί να γίνει και την περίοδο της εγκυμοσύνης. Ένα ποσοστό περίπου της τάξης των 30 τοις εκατό, των ατόμων με ηλικία 18 έως 40 χρονών με υπέρταση διαγιγνώσκονται με δευτεροπαθή υπέρταση (Pagore & Biyani, 2020).

- **Άλλοι τύποι υπέρτασης**

Οι υποκατηγορίες που εμπίπτουν σε ταξινομήσεις πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς υπέρτασης περιλαμβάνουν (Pagore & Biyani, 2020):

- Ανθεκτική Υπέρταση
- Κακοήθης Υπέρταση
- Μεμονωμένη Υπέρταση

**Πίνακας 3: Είδη υπέρτασης**

Είδος Υπέρτασης	Περιγραφή	Εύρος αρτηριακής πίεσης
Ιδιοπαθής ή Πρωτοπαθής υπέρταση	Χρόνια αύξηση αρτηριακής πίεσης χωρίς υποκείμενο νόσημα	Η συστολική και η διαστολική πίεση είναι αυξημένες πάνω από 140/90 mmHg
Δευτεροπαθής υπέρταση	Χρόνια αύξηση αρτηριακής πίεσης λόγω υποκείμενης παθολογίας (κυρίως λόγω νεφρικών προβλημάτων)	Η συστολική και η διαστολική πίεση είναι αυξημένες πάνω από 140/90 mmHg
Κακοήθης υπέρταση	Αρτηριακή πίεση πολύ αυξημένη. Προκαλεί βλάβη σε όργανα	Η συστολική και η διαστολική πίεση είναι αυξημένες. Η διάγνωση γίνεται κυρίως όταν η διαστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 130 mmHg
Μεμονωμένη Υπέρταση	Κυρίως στους ηλικιωμένους. λόγω της απώλειας της ελαστικότητας των κύριων αρτηριών.	Η συστολική πίεση είναι μεγαλύτερη από 140 mmHg, ενώ η διαστολική πίεση είναι στα φυσιολογικά όρια.
Ανθεκτική υπέρταση	Όταν συνταγογραφούνται περισσότεροι από τρεις διαφορετικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες και η αρτηριακή πίεση εξακολουθεί να είναι αυξημένη	Η συστολική και η διαστολική πίεση είναι αυξημένες πάνω από 140/90 mmHg

Πηγή [https://www.researchgate.net/figure/Common-types-of-hypertension\\_tbl1\\_282533310](https://www.researchgate.net/figure/Common-types-of-hypertension_tbl1_282533310)

### 2.2.1 Πρωτοπαθής υπέρταση – Ιδιοπαθής υπέρταση

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπέρτασης είναι ιδιοπαθείς, που είναι επίσης γνωστή ως ιδιοπαθής υπέρταση. Από καιρό έχει προταθεί ότι η αύξηση της πρόσληψης αλατιού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης. Από τους περιγραφόμενους παράγοντες για την ανάπτυξη της ιδιοπαθούς υπέρτασης, είναι η γενετική ικανότητα του ασθενούς να ανταποκρίνεται στο αλάτι. Οι ασθενείς είναι ευαίσθητοι στο αλάτι, σε ποσοστό περίπου 50% έως 60% και επομένως έχουν προδιάθεση στην ανάπτυξη υπέρτασης (Frost et al., 1991).

Περισσότεροι από ένα δισεκατομμύριο ενήλικες παγκοσμίως έχουν υπέρταση, με έως και το 45% του πληθυσμού των ενηλίκων να πλήττεται από τη νόσο. Ο υψηλός επιπολασμός της υπέρτασης είναι σταθερός σε όλα τα κοινωνικο-οικονομικά και εισοδηματικά στρώματα, και αυξάνεται με την ηλικία, αντιπροσωπεύοντας έως και το 60% του πληθυσμού άνω των 60 ετών (Warren et al., 2017).

Το 2010, η έκθεση παγκόσμιας έρευνας για την υγεία που δημοσιεύτηκε στο Lancet, η οποία περιλάμβανε δεδομένα ασθενών από 67 χώρες, ανέφερε την Υπέρταση ως την κύρια αιτία θανάτου και τα έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία παγκοσμίως από το έτος 1990.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ιδιοπαθής υπέρταση από μόνη της ευθύνεται για περισσότερους θανάτους που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα από οποιονδήποτε άλλο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου και αποτελεί την δεύτερη σε σειρά ,μετά το κάπνισμα, αιτία θανάτου η οποία για οποιονδήποτε λόγο μπορεί να προληφθεί (Fagard et al., 1995)

Πρόσφατες εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι το ποσοστό των ασθενών με υπέρταση θα μπορούσε να ανέβει έως και 15% με 20%, δηλαδή θα μπορούσε να φτάσει κοντά στο 1,5 δισεκατομμύριο μέχρι το 2025 (Kearney et al., 2005).

### **Παθοφυσιολογία**

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που περιγράφονται για την ανάπτυξη της υπέρτασης, οι οποίοι περιλαμβάνουν την αυξημένη απορρόφηση άλατος η οποία οδηγεί σε διόγκωση όγκου, αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και μειωμένη ανταπόκριση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Όλες αυτές οι αλλαγές έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ολικής περιφερικής αντίστασης και του αυξημένου μεταφορτίου, όπου με τη σειρά του συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης (Carey et al., 2008).

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπέρτασης είναι ασυμπτωματικές και διαγιγνώσκονται τυχαία κατά την καταγραφή ή τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Ορισμένες περιπτώσεις παρουσιάζονται άμεσα με συμπτώματα βλάβης των τελικών οργάνων, όπως συμπτώματα που μοιάζουν με εγκεφαλικό ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, πόνος στο στήθος, δύσπνοια και οξύ πνευμονικό οίδημα (Staessen et al., 2003).

Το ACC συνιστά τουλάχιστον δύο μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο σε ξεχωριστές περιπτώσεις για τη διάγνωση της υπέρτασης. Από την άλλη πλευρά, το ESC/ESH συνιστά τρεις μετρήσεις, σε απόσταση 1 έως 2 λεπτών, και επιπλέον μετρήσεις σε περίπτωση που οι δυο αρχικές μετρήσεις έχουν διαφορά της τάξεως των 10 mm Hg ή περισσότερο. Η αρτηριακή πίεση καταγράφεται ως ο μέσος όρος των τελευταίων δύο μετρήσεων.

Και οι δύο οργανισμοί υποστηρίζουν τη χρήση μετρήσεων υψηλότερης αρτηριακής πίεσης για την κατάλληλη ιατρική θεραπεία και τονίζουν τη σημασία του να παραμένει ο ασθενής ήσυχος για τουλάχιστον 5 λεπτά πριν από τη μέτρηση. Η σωστή τεχνική, όπως η χρήση περιχειρίδας αρτηριακής πίεσης που καλύπτει το 80% της περιφέρειας του χεριού, είναι ζωτικής σημασίας για την αποφυγή ανακριβών μετρήσεων.

Η πιο ακριβής μέθοδος για τη διάγνωση της υπέρτασης, θεωρείται πως είναι η περιπατητική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία βοηθάει στον εντοπισμό της «συγκαλυμμένης» υπέρτασης αλλά και του φαινομένου της λευκής μπλούζας.

Η αξιολόγηση για σημεία βλάβης των τελικών οργάνων περιλαμβάνει ΗΚΓ, βυθοσκόπηση, εξέταση αίματος, αναλογία λευκωματίνης ούρων προς κρεατινίνη, και απεικόνιση (υπερηχογράφημα Doppler καρωτίδας, ηχοκαρδιογραφία και απεικόνιση εγκεφάλου) (Messerli et al., 2007).

### **Θεραπεία / Διαχείριση**

Η διαχείριση της υπέρτασης περιλαμβάνει φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Συνιστώνται αλλαγές στον τρόπο ζωής για όλα τα άτομα με αυξημένη αρτηριακή πίεση, δίνοντας έμφαση στην εκπαίδευση των ασθενών ως προς την μείωση της κατανάλωσης σε αλάτι, τη διαχείριση ενός υγιούς βάρους, τη διακοπή του καπνίσματος, τη σωστή αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και την τακτική άσκηση.

Η φαρμακολογική θεραπεία περιλαμβάνει αναστολείς ΜΕΑ, ARB, διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και β-αναστολείς. Οι συστάσεις για την επιλογή φαρμάκων λαμβάνουν υπόψη παράγοντες όπως είναι η φυλή, η ηλικία και οι συννοσηρότητες (Messerli et al., 2007; Staessen et al., 2003).

#### **2.2.2 Δευτεροπαθής υπέρταση**

Η δευτεροπαθής (δευτερογενής) υπέρταση ορίζεται ως η αυξημένη αρτηριακή πίεση, και οφείλεται σε μια αναγνωρίσιμη αιτία. Δεδομένου ότι ο επιπολασμός της είναι σχετικά χαμηλός, η διενέργεια αξιολογήσεων ρουτίνας σε κάθε περίπτωση υπέρτασης δεν είναι οικονομικά αποδοτική και είναι επίσης χρονοβόρα. Ωστόσο, η αναγνώριση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι απαραίτητη σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Δεν καθοδηγεί απλώς προς την κατάλληλη θεραπεία, αλλά μπορεί να συμβάλλουν σε μια ολική θεραπεία της υπέρτασης και στην εξάλειψη της αντιυπερτασικής θεραπείας. Είναι σημαντικό για τους επαγγελματίες υγείας που θεραπεύουν την υπέρταση, να γνωρίζουν κλινικές ενδείξεις που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μια δευτερεύουσα αιτία υπέρτασης.

Τα κοινά κλινικά σημεία που δικαιολογούν έρευνες για δευτερεύουσα αιτία υπέρτασης μπορεί να περιλαμβάνουν (Puar et al., 2016):

- Επίμονη αρτηριακή πίεση, η οποία χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική υπέρταση. Η τιμή της δηλαδή, είναι μεγαλύτερη από 140/90 mm Hg , παρότι χορηγούνται αντιυπερτασικά φάρμακα από διαφορετικές κατηγορίες με την βέλτιστη δοσολογία .
- Οξεία άνοδο της αρτηριακής πίεσης στον ασθενή που προηγουμένως οι τιμές της πίεσεως ήταν σταθερές .
- Η υπέρταση εμφανίζεται σε ασθενείς πριν από την ηλικία των 30 χρονών, όπου δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υπέρτασης, όπως για παράδειγμα το οικογενειακό ιστορικό, την παχυσαρκία, κ.λπ.
- Ασθενείς με βλάβη οργάνων όπως τις νευρολογικές εκδηλώσεις, την υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, την οξεία νεφρική βλάβη, το πνευμονικό οίδημα, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας κ.λπ. , αλλά και ασθενείς με πολύ υψηλή υπέρταση (δηλαδή η αρτηριακή πίεση είναι περισσότερο από 180/110 mm Hg).
- Υπέρταση που συνδέεται με διαταραχές ηλεκτρολυτών όπως την μεταβολική αλκάλωση ή την υποκαλιαιμία .
- Ηλικία στην οποία εμφανίζεται η υπέρταση, η οποία μπορεί να είναι ακόμα και πριν από την εφηβεία.
- Μοτίβα χωρίς βύθιση ή αντίστροφη βύθιση κατά την παρακολούθηση 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης. Κανονικά, οι τιμές της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα είναι χαμηλότερες απ' ό τι την ημέρα, δηλαδή υπάρχει μια «πτώση» της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα. Η απουσία αυτής της «βύθισης» ή «αντίστροφης βύθισης», δηλ. «βουτιά» που υπάρχει κατά τη διάρκεια της ημέρας αντί για τη νύχτα μπορεί να υποδηλώνει δευτερεύουσα αιτία υπέρτασης.

### **Επιδημιολογία**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, έως και το 10% των ενηλίκων με υπέρταση βρέθηκε να έχουν δευτεροπαθή. Ανάλογα με την ηλικία ποικίλλει ο επιπολασμός της δευτεροπαθούς υπέρτασης και είναι περισσότερο διαδεδομένος στις μικρές και μεγάλες ηλικίες. Στα παιδιά με ηλικία κάτω των 12 χρονών, η δευτεροπαθής υπέρταση αντιστοιχεί σε ποσοστό της τάξης του 70% έως 85 % των περιπτώσεων υπέρτασης. Στους ενήλικες με ηλικία 65 ετών και άνω το ποσοστό αυτό ανέρχεται περίπου στο 17%. Στους υπερτασικούς ασθενείς με ηλικία 19 έως 39 χρονών,

ο επιπολασμός της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι χαμηλότερος, σε αντίθεση με τον επιπολασμό της στους εφήβους, ηλικίας 12 έως 18 ετών, που είναι 10 έως 15% (Chiong et al., 2008).

Οι παθήσεις του νεφρικού παρεγχύματος ευθύνονται για τη δευτεροπαθή υπέρταση στο 3-5% των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με υπέρταση. Η συχνότητα της δευτεροπαθούς υπέρτασης αυξάνεται με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και πάνω από τα 2/3 των ασθενών με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο βρέθηκε να έχουν υπέρταση. Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός είναι η κύρια ενδοκρινική διαταραχή που οδηγεί σε δευτεροπαθή υπέρταση και εντοπίζεται σε ποσοστό έως και 5% των ασθενών με υπέρταση. Η θεραπεία της υποκείμενης ενδοκρινικής ανωμαλίας συνήθως οδηγεί στη θεραπεία της υπέρτασης. Η νεφρική υπέρταση αντιπροσωπεύει το 1% των ασθενών με υπέρταση και έχει διωνυμική ηλικιακή κατανομή (Chiong et al., 2008; Mancini et al., 2004; Puar et al., 2016).

### **Παθοφυσιολογία**

Η αρτηριακή πίεση του αίματος καθορίζεται από την καρδιακή παροχή και την αγγειακή συμμόρφωση (συστημική αγγειακή αντίσταση), επομένως η υψηλή καρδιακή παροχή και η υψηλή συστηματική αγγειακή αντίσταση είναι οι κύριοι μηχανισμοί της υπέρτασης. Οι παράγοντες που ευθύνονται για τη δευτερογενή υπέρταση έχουν ως αποτέλεσμα την αρτηριακή υπέρταση επηρεάζοντας τους προαναφερθέντες καθοριστικούς παράγοντες της αρτηριακής πίεσης.

Οι παθήσεις του νεφρικού παρεγχύματος οδηγούν σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που έχει ως αποτέλεσμα την ενδοαγγειακή επέκταση του όγκου. Ενώ η ακατάλληλη ενεργοποίηση της ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού συστήματος είναι ο άλλος μηχανισμός που ευθύνεται για την υπέρταση σε παθήσεις του νεφρικού παρεγχύματος. Η υπέρταση, από την άλλη πλευρά, συμβάλλει στην χειροτέρευση της νεφρικής παρεγχυματικής νόσου και οδηγεί σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική παρεγχυματική νόσο εξαρτάται από τον ενδοαγγειακό όγκο, γι' αυτό και η ισορροπία υγρών παίζει ουσιαστικό ρόλο στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στη χρόνια νεφρική νόσο. Στις ενδοκρινικές διαταραχές, διάφορες ορμόνες ευθύνονται για την υπέρταση. Στον πρωτογενή αλδοστερονισμό, υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου (με κατακράτηση αλατιού), ενώ η κορτιζόλη παίζει



παρόμοιο ρόλο στο σύνδρομο Cushing (Mancini et al., 2004). Τα αυξημένα επίπεδα αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης στον ορό έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερη καρδιακή παροχή καθώς και αυξημένη συστηματική αγγειακή αντίσταση, με αποτέλεσμα την υπέρταση, σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα. Η αυξημένη συστηματική αγγειακή αντίσταση είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός της υπέρτασης σε αγγειακές διαταραχές, ενώ ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη υπέρτασης στη στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

#### Causes of secondary hypertension

<b>Endocrine</b>	•	Conn's syndrome
	•	Cushing's syndrome
	•	Pheochromocytoma
	•	Acromegaly
	•	Polycystic ovarian syndrome
	•	Metabolic syndrome (diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity)
	•	Hyperparathyroidism
<b>Kidney</b>	•	Systemic sclerosis
	•	Chronic glomerulonephritis
	•	Renal artery stenosis
	•	Chronic reflux nephropathy
	•	Polycystic kidney disease
	•	Polyarteritis nodosa
<b>Additional</b>	•	Pre-eclampsia
	•	Aortic coarctation
	•	Obstructive sleep apnea
	•	CNS disturbances (raised intracranial pressure, familial dysautonomia)
	•	Drugs (combined oral contraceptive pill, cyclosporin, steroids)

**Εικόνα 5: Αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης**

Πηγή [https://www.researchgate.net/figure/Causes-of-secondary-hypertension\\_tbl1\\_354208012](https://www.researchgate.net/figure/Causes-of-secondary-hypertension_tbl1_354208012)

Η λήψη ενός πλήρους ιστορικού και η πραγματοποίηση μιας καλής φυσικής εξέτασης είναι πολύ σημαντική όταν προσπαθείτε να βρείτε την υποκείμενη αιτία της δευτεροπαθούς υπέρτασης. Η ανάπτυξη υπέρτασης σε ακραίες ηλικίες, η επιταχυνόμενη δυσλειτουργία των τελικών οργάνων λόγω υπέρτασης, η ανθεκτική υπέρταση και η ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικά άτομα, τα οποία λαμβάνουν μια σταθερή φαρμακευτική θεραπεία, είναι κλασικά χαρακτηριστικά της δευτερογενούς υπέρτασης. Το παρακάτω ιστορικό και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης δείχνουν μια συγκεκριμένη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης (Alsallami & Amber, 2021; Silverberg & Oksenberg, 1996)

- Το ροχαλητό, η παχυσαρκία και η υπνηλία μέσα στην ημέρα θα μπορούσαν να είναι ενδεικτικά σημάδια της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.



- Το ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας, αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και οιδήματος μπορεί να δικαιολογεί περαιτέρω αξιολόγηση της χρόνιας νεφρικής νόσου (νεφρική παρεγχυματική νόσο).
- Το ιστορικό επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, πέτρες στα νεφρά, οξύς/χρόνιος κοιλιακός/πλευρικός πόνος, αιματουρία και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να υποδηλώνουν αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νεφρική νόσο (νόσος του νεφρού παρεγχύματος).
- Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi) και ένα συστολικό/διαστολικό κοιλιακό τραύμα κατευθύνεται προς τη νεφρική νόσο.
- Η επεισοδιακή υπέρταση, ο πονοκέφαλος και το αίσθημα παλμών, θα μπορούσαν να είναι σημάδια φαιοχρωμοκυττώματος.
- Αύξηση βάρους, κόπωση, αδυναμία, υπερτρίχωση, αμηνόρροια, ραχιαίο εξόγκωμα, παχυσαρκία υπάρχουν στο σύνδρομο/νόσος Cushing.
- Η κόπωση, η απώλεια βάρους, η τριχόπτωση, η διαστολική υπέρταση και η μυϊκή αδυναμία παρατηρούνται στον υποθυρεοειδισμό.
- Στον υπερθυρεοειδισμό θα εμφανιστούν δυσανεξία στη θερμότητα, απώλεια βάρους, αίσθημα παλμών, συστολική υπέρταση, και ταχυκαρδία.
- Στον υπερπαραθυρεοειδισμό υπάρχουν πέτρες στα νεφρά, οστεοπόρωση, κατάθλιψη, λήθαργος και μυϊκή αδυναμία.

### **Θεραπεία / Διαχείριση**

Η διαχείριση της δευτεροπαθούς υπέρτασης περιλαμβάνει επαρκή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, με έναν υγιεινό τρόπο ζωής και κατάλληλα αντιυπερτασικά φάρμακα, καθώς και αντιμετώπιση των δευτερογενών αιτιών που αναφέρονται παραπάνω. Συνιστάται η παραπομπή αυτών των ασθενών σε ειδικούς κλινικούς γιατρούς, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η υποκείμενη αιτία της υπέρτασης. Η αναγνώριση των φαρμάκων που προκαλούν υπέρταση είναι ένα ουσιαστικό μέρος της διαχείρισης σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση (Chiong et al., 2008).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – Παράγοντες πρόκλησης

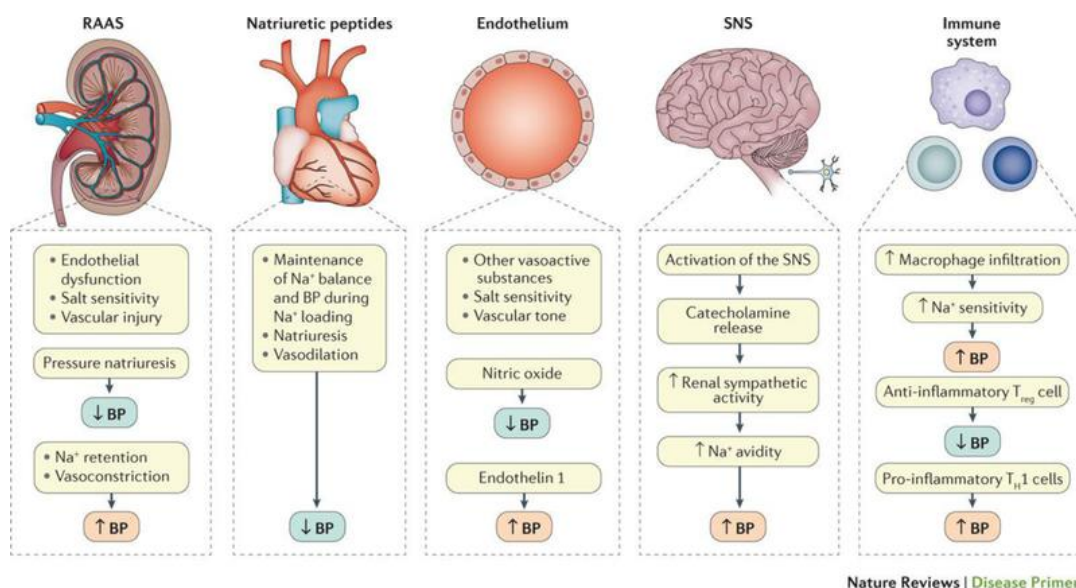
### 3.1 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Υπάρχει ακόμη μεγάλη αβεβαιότητα σχετικά με την παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Ένας μικρός αριθμός ασθενών (μεταξύ 2% και 5%) έχουν ως αιτία αυξημένης αρτηριακής πίεσης, μια υποκείμενη νεφρική ή επινεφριδιακή νόσο. Στους υπόλοιπους, ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρη ή αναγνωρίσιμη η αιτία και επισημαίνεται η κατάστασή τους ως «ιδιοπαθής υπέρταση». Μια σειρά από φυσιολογικούς μηχανισμούς εμπλέκονται στη διατήρηση της φυσιολογικής πίεσης του αίματος, και διαταραχή τους μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη ιδιοπαθούς υπέρτασης (Beavers, 2001).

Είναι πιθανό ότι πολλοί αλληλένδετοι παράγοντες συμβάλλουν στην αυξημένη αρτηριακή πίεση σε υπερτασικούς ασθενείς, και οι σχετικοί τους ρόλοι μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ατόμων. Οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί εντατικά είναι η πρόσληψη αλατιού, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα τελευταία χρόνια έχουν αξιολογηθεί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών, των ενδοθηλιακών δυσλειτουργιών (όπως εκδηλώνεται με αλλαγές στην ενδοθηλίνη και το νιτρικό οξείδιο), το χαμηλό βάρος γέννησης, την ενδομήτρια διατροφή και τις νευροαγγειακές ανωμαλίες (Beavers, 2001).

Επιπλέον, διάφοροι παράμετροι του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως η καρδιακή παροχή και ο όγκος του αίματος, καθορίζουν την αρτηριακή πίεση. Η ισορροπία του αρτηριακού τόνου, η οποία αλληλοεπιδρά με τα νευροχυμικά συστήματα, και τον ενδοαγγειακό όγκο, καθορίζει και αυτή την τιμή της αρτηριακής πίεσης. Για να διατηρηθεί η αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα συμβάλλει ολόκληρο το νευροχυμικό σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS), το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), το ενδοθήλιο, το ανοσοποιητικό σύστημα, και τα νατριουρητικά πεπτίδια. Η διαταραχή ή η δυσλειτουργία των παραγόντων, οι οποίοι συμβάλλουν στον έλεγχο και την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, σε ένα από τα παραπάνω συστήματα, μπορεί να επιφέρει αυξήσεις στη μέση τιμή της αρτηριακής πίεσης, και να την μεταβάλλει. Σαν αποτέλεσμα, αυτή η μεταβλητότητα, με την πάροδο του χρόνου, να προκαλέσει βλάβες στα όργανα- στόχους (για

παράδειγμα, υπερτροφία στην αριστερή κοιλία και ΧΝΝ) και καρδιαγγειακά νοσήματα (Oparil et al., 2018)



**Εικόνα 6:** Τα κύρια νευροενδοκρινικά συστήματα που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση. Νευροχυμικό, ανοσοποιητικό και ορμονικό σύστημα που συμβάλλουν στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης.

Πηγή [https://lovemeetet.xyz/product\\_details/76240948.html](https://lovemeetet.xyz/product_details/76240948.html)

Όλοι αυτοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που συμβάλλουν για την δημιουργία της υπέρτασης δρουν σε γενετικό υπόβαθρο και δύσκολα μπορούν να κατανοηθούν, καθώς είναι πολύπλοκοι. Στην πρωτοπαθή υπέρταση περιλαμβάνονται πολλαπλοί τύποι γονιδίων. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της ιδιοπαθούς υπέρτασης, σχετίζεται άμεσα με αλληλικές παραλλαγές γονιδίων, και όλες αυτές οι περιπτώσεις συσχετίζονται με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η παρουσία μιας γενετικής προδιάθεσης, σε συνδυασμό με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως την άσχημη ποιότητα ύπνου ή την υπνική άπνοια, την υψηλή κατανάλωση αλατιού (Na<sup>+</sup>), την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και την υψηλή ψυχολογική ένταση, συντελούν στην εμφάνιση της υπέρτασης (Hall & Hall, 2018).

Επιπλέον, με τη γήρανση αυξάνεται η πιθανότητα να εμφανιστεί υπέρταση, εξαιτίας της προοδευτικής σκλήρυνσης των αρτηριακών αγγείων που οφείλεται, μεταξύ άλλων παραγόντων, από αργές αλλαγές στο αγγειακό κολλαγόνο και την αύξηση της αθηροσκλήρωσης. Οι ανοσολογικοί παράγοντες μπορούν επίσης να έχουν σημαντική επίδραση, ιδίως όταν σχετίζονται με λοιμώδεις ή ρευματολογικές ασθένειες, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Steppan et al., 2011).

### **3.2 Παραλλαγές γονιδίων – οικογενειακό ιστορικό**

Οι παραλλαγές γονιδίων μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της υπέρτασης. Υπάρχουν πολλά γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την υπέρταση, και οι παραλλαγές σε αυτά μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία τους. Ορισμένες από αυτές, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, ενώ άλλες μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι γενετικές παραλλαγές δεν είναι ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει την υπέρταση, καθώς η ασθένεια επηρεάζεται επίσης από περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες ( Ehret et al., 2018).

Η υπέρταση είναι περίπου δύο φορές πιο συχνή σε άτομα που έχουν έναν ή δύο υπερτασικούς γονείς. Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ευθύνονται γενετικοί παράγοντες περίπου στο 30% της διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης σε διάφορους πληθυσμούς. Αυτός ο αριθμός μπορεί να προκύψει από συγκρίσεις των γονέων με τα μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα παιδιά τους, τα άλλα παιδιά τους, καθώς και με τα υιοθετημένα παιδιά τους (Beevers, 2001).

Πειραματικά μοντέλα γενετικής υπέρτασης έχουν δείξει ότι η κληρονομική τάση για υπέρταση βρίσκεται κυρίως στο νεφρό. Για παράδειγμα, μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι μεταμοσχευμένο νεφρό από υπερτασικό δότη αυξάνει την αρτηριακή πίεση και αυξάνει την ανάγκη για αντιυπερτασικά φάρμακα σε λήπτες που προέρχονται από «νορμοτασικές» οικογένειες. Αντίθετα ένα νεφρό από φυσιολογικό δότη δεν αυξάνει την αρτηριακή πίεση στον παραλήπτη. Αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσινογόνου στο πλάσμα, της πρωτεΐνης, υπόστρωμα που επενεργεί από τη ρενίνη για τη δημιουργία αγγειοτενσίνης I, έχουν επίσης αναφερθεί σε υπερτασικά άτομα και στα παιδιά υπερτασικών γονέων. Η υπέρταση σπάνια εντοπίζεται σε αγροτικές ή «φυλτικές» περιοχές της Αφρικής, αλλά είναι πολύ κοινό στις αφρικανικές πόλεις και στο μελαμψό πληθυσμό της Βρετανίας και των Ηνωμένων Πολιτειών. Αυτό πιθανόν οφείλεται σε κάποια γενετική βάση (Beevers, 2001).

Η γενετική της υπέρτασης διακρίνεται σε δύο τύπους: σπάνια οικογενειακά μονογονιδιακά σύνδρομα που θα πρέπει να χαρακτηρίζονται ως δευτεροπαθή υπέρταση όταν αναγνωρίζονται, και τα γονιδιωματικά της πρωτοπαθούς υπέρτασης. Η αποσαφήνιση των γενετικών μηχανισμών για τη μονογονιδιακή οικογενή υπέρταση ήταν πολύτιμη για την κατανόηση των γενικών μονοπατιών της αρτηριακής πίεσης και να αναγνωριστούν κλινικά, ώστε να παρασχεθούν ειδικές θεραπείες σε ορισμένες περιπτώσεις. Αντίθετα, η γονιδιωματική της πρωτοπαθούς υπέρτασης δεν μπορεί να εξηγηθεί από τα σπάνια μονογονιδιακά γονίδια

υπέρτασης. Μεγάλος αριθμός γενετικών παραλλαγών μικρού μεγέθους έχουν εντοπιστεί από το GWAS την τελευταία δεκαετία που άρχισαν να βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση των οδών που οδηγούν στην πρωτοπαθή υπέρταση (Ehret et al., 2018).

Η γενετική της υπέρτασης είναι αρκετά περίπλοκη αφού περιλαμβάνει πολλαπλά γονίδια με ήπιες μόνο επιδράσεις στον φαινότυπο, τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-γονιδίου και γονίδια που εκδηλώνονται ως πολλαπλά χαρακτηριστικά. Παρά τις προόδους στη μοριακή βιολογία και την ιατρική γενετική που χρησιμοποιούν μελέτες συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων και μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα, η κατανόηση της γενετικής της υπέρτασης παραμένει αδιευκρίνιστη. Μια μελέτη συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα σε δύο χιλιάδες ασθενείς με υπέρταση σε σύγκριση με τρεις χιλιάδες μάρτυρες απέτυχε να αποδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και οποιουδήποτε από τους πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων που δοκιμάστηκαν, οι οποίοι περιλάμβαναν πολυμορφισμούς που σχετίζονταν προηγουμένως με την υπέρταση (Burton, et al., 2007).

Ομοίως, μια ανάλυση σε όλο το γονιδίωμα 1200 ασθενών από τη μελέτη Καρδιάς Framingham απέτυχε επίσης να αποδείξει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και οποιουδήποτε από τους πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων που δοκιμάστηκαν (Abyzov et al., 2013).

Ακόμη λιγότερο γνωστές είναι οι γνώσεις για τους υποκείμενους γενετικούς παράγοντες που δυνητικά προδιαθέτουν σε υπερτασική επείγουσα κατάσταση ή έκτακτη ανάγκη (Abyzov, et al. 2013). Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται παραδείγματα συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων που σχετίζονται με την υπέρταση (Beever, 2001).

**Πίνακας 4: Παραδείγματα συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων που προκαλούν υπέρταση**

<b><i>Liddle's syndrome</i></b>	Μια διαταραχή που σχετίζεται με την υπέρταση. Χαμηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης στο πλάσμα και υποκαλιαιμία. Όλα ανταποκρίνονται στην αμιλορίδη, έναν αναστολέα του περιφερικού νεφρικού επιθηλιακού κανάλι νατρίου.
<b><i>Gordon's syndrome</i></b>	Οικογενής υπέρταση με υπερκαλιαιμία, που πιθανώς σχετίζεται με τον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17 (q17).
<b><i>Congenital adrenal hyperplasia (CAH)</i></b>	Λόγω ανεπάρκειας 17α-υδροξυλάσης, σ' αυτή τη διαταραχή, ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των στεροειδών οδηγεί σε εξασθενημένη σεξουαλική ανάπτυξη, υπέρταση και υποκαλιαιμία.
<b><i>Syndrome of apparent mineralocorticoid excess (AME)</i></b>	Είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υποκαλιαιμία, χαμηλή ρενίνη και υποαλδοστερονισμό. Προκαλείται από ανεπάρκεια της 11β-υδροξυστεροειδούς αφυδρογονάσης, η οποία οδηγεί σε ελάττωμα του περιφερικού μεταβολισμού της κορτιζόλης προς την κορτιζόνη.
<b><i>Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)</i></b>	Ο θεραπεύσιμος με γλυκοκορτικοστεροειδή αλδοστερονισμός (GRA) είναι μια σπάνια μορφή αρτηριακής υπέρτασης που προκαλείται από υπεραλδοστερονισμό. Το GRA κληρονομείται ως αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτηριστικό στο οποίο η σύνθεση αλδοστερόνης είναι υπό τον έλεγχο της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης.

Πηγή <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936319/>

Η υπέρταση μπορεί να έχει γενετική συνιστώσα. Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού υπέρτασης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της πάθησης. Συνιστάται να γνωρίζετε το ιατρικό ιστορικό της οικογένειάς σας και να ενημερώνετε τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για τυχόν περιπτώσεις υπέρτασης στην άμεση οικογένειά. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση του κινδύνου και στον καθορισμό των κατάλληλων μέτρων ή στρατηγικών θεραπείας (Ranasinghe, et al. 2015).

### 3.3 Γήρανση – προοδευτική σκλήρυνση αρτηριακών αγγείων

Η γήρανση είναι γνωστό ότι είναι ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου στην εξέλιξη της υπέρτασης. Το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού της μέσης ηλικίας, έρχεται αντιμέτωπο με την υπέρταση, και επομένως, η διαχείριση της σ' αυτή την ομάδα πληθυσμού, είναι ένα επείγον καθήκον. Η δομή και η λειτουργία των συστηματικών αρτηριών αλλάζουν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των ανθρώπων. Έχει αναφερθεί ότι η πάχυνση και η διάταση του τοιχώματος του εσωτερικού χιτώνα είναι κυρίαρχες δομικές αλλαγές που συμβαίνουν μέσα

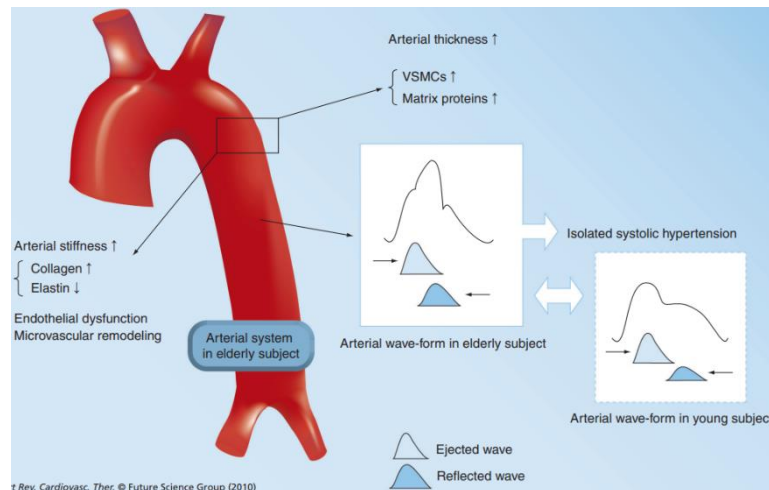


στις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες, κατά τη διαδικασία της γήρανσης του ανθρώπου (Fukutomi et al., 2010).

Διάφοροι μηχανισμοί εμπλέκονται στη σκλήρυνση της αορτής, ως απόκριση στην ηλικία και στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Περιλαμβάνουν σπασίματα στις ίνες ελαστίνης, διασταυρώσεις του δικτύου ελαστίνης και συσσώρευση κολλαγόνου. Επιπλέον, η ίνωση, η φλεγμονή, η νέκρωση του έσω λείου μυός, οι ασβεστώσεις και η διάχυση μακρομορίων εντός του αρτηριακού τοιχώματος μπορούν να παίξουν κάποιο ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, δύο συστατικά είναι μείζονος σημασίας: οι πρωτεΐνες εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) που υποστηρίζουν το μηχανικό φορτίο και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs) που ρυθμίζουν τη συστολή ακτίνης-μυοσίνης και μεσολαβούν στη μηχανομετατροπή της ομοιοστάσης των κυττάρων-ECM. Έτσι, η πλαστικότητα και η σηματοδότηση του VSMC είναι κύριοι στόχοι για την κανονική και πρόωμη αγγειακή γήρανση (Lacolley et al., 2012).

Το παχύρρευστο τοίχωμα του εσωτερικού χιτώνα με τη γήρανση αποτελείται από αυξημένες πρωτεΐνες μήτρας, συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου, της ινονεκτίνης, των πρωτεογλυκανών και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMCs). Τέτοια ηλικιακές δομικές αλλαγές στην κεντρική αρτηρία συνοδεύονται από μείωση της συμμόρφωσης των ελαστικών αρτηριών και αύξηση της ακαμψίας των αγγείων. Η ταχύτητα κύματος παλμού (PWV), ένας μη επεμβατικός δείκτης της αρτηριακής ακαμψίας, και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται με την ηλικία. Επιπλέον, η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία προκαλείται από προοδευτική εξασθένηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και του αυξημένου οξειδωτικού στρες. Αυτές οι εξαρτώμενες από την ηλικία υποκλινικές αλλαγές στην λειτουργία της αγγειακής δομής συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη υπέρτασης. Πρόσφατα, αυτή η παθοφυσιολογία έχει αναγνωριστεί ως «πρόωμη αγγειακή γήρανση» (EVA), η οποία προτάθηκε από τους Nilsson et al. (Fukutomi et al., 2010).

Σε νεαρά άτομα που έχουν διατατή αορτή, το «κύμα αρτηριακής πίεσης» ταξιδεύει με αργή ταχύτητα, σε αντίθεση, με τους ηλικιωμένους, που ταξιδεύει πιο γρήγορα στις άκαμπτες αρτηρίες τους, και επιστρέφει νωρίτερα στην καρδιά, μέσω της συστολής, αυξάνοντας τη συστολική πίεση της αορτής και μειώνοντας τη διαστολική πίεση. Αυτές οι αλλαγές στην αρτηριακή κυματομορφή είναι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της «μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης», ο οποίος παρατηρείται συνήθως σε υπερτασικούς ηλικιωμένους (Fukutomi et al.,2010).



**Εικόνα 7: Αλλαγή του αρτηριακού συστήματος και της κυματομορφής που σχετίζεται με την ηλικία σε ηλικιωμένα άτομα**

Πηγή <https://medriva.com/uncategorized/arterial-stiffness-and-cardiovascular-risk-insights-from-recent-studies/>

Πρόσφατες μελέτες τεκμηρίωσαν ότι η αύξηση του PWV προηγείται της ανάπτυξης υπέρτασης, υποδηλώνοντας ότι η ακαμψία μιας μεγάλης αρτηρίας μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της σχετιζόμενης με την ηλικία αύξησης της ΑΠ. Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι η τριχοειδική αρτηριακή πίεση στα περιφερειακά σημεία αυξάνεται σε ολόκληρο τον άνθρωπο με την γήρανση. Τέτοια αυξημένη περιφερειακή αντίσταση συνοδεύεται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συμβάλλοντας στην ενίσχυση του μεγέθους του «κύματος ανάκλασης» και αυξάνοντας περαιτέρω τη συστολική ΑΠ (Fukutomi et al.,2010).

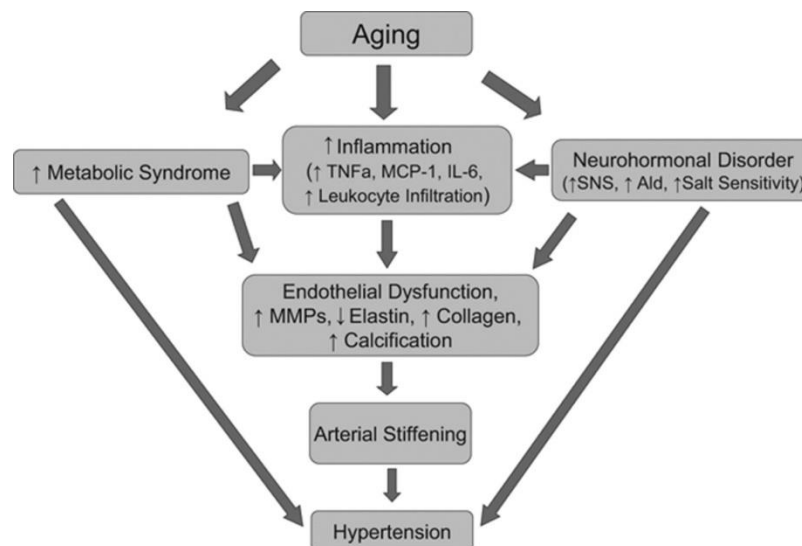
Μελετώντας την διαδικασία της γήρανσης, σε κυτταρικό επίπεδο, παρατηρούμε μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων προς τον έσω χιτώνα των αγγείων. Επιπλέον, έχουμε αύξηση της αγγειοτενσίνης II, της ενεργότητας των μεταλλαλλοταλόπρωτεϊνών, του παράγοντα TGF-β, της παραγωγής κολλαγόνου και των μορίων προσκόλλησης. Κάτι ακόμα που προκύπτει, κατά την διαδικασία της γήρανσης, είναι η αυξημένη ασβέστωση και φιμπροεκτίνη, καθώς και η «εξαφάνιση» των ελαστικών ινών. Το σύνολο όλο αυτών των διαδικασιών, οδηγεί σε αυξημένο πάχος του έσω χιτώνα και στη διάταση αρτηριών, αυξάνοντας έτσι την αγγειακή



σκλήρυνση. Όλο αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, να αυξάνεται προοδευτικά η συστολική πίεση στο αίμα (McEniery, et al., 2007).

Στους υπερτασικούς ηλικιωμένους, η διεύρυνση της μεγάλης αρτηρίας με τη γήρανση οφείλεται σε μια μακρά διαδικασία θραύσης των ινών ελαστικής, υπό την επίδραση μακροχρόνιας σταθερής τάσης εφελκυσμού και επαναλαμβανόμενης παλμικής τάσης εφελκυσμού. Θα μπορούσαν επίσης να εμπλέκονται αλλαγές στους φαινοτύπους των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMCs), όπως η ανάπτυξη και η απόπτωση (Lehoux & Tedgui, 2003).

Δεύτερον, μπορεί να εμπλέκονται αλλαγές στις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-ECM. Πράγματι, με τη γήρανση, η αρχιτεκτονική των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών και η εστιακή προσκόλληση διαταράσσεται, καθώς και η βέλτιστη οργάνωση των εσωτερικών ελαστικών ελασμάτων και του πρόσθετου δικτύου. Η σύνδεση των VSMC με το ECM στα μέσα μέσω υποδοχέων ελαστικής χάνεται σταδιακά. Τρίτον, η μόνιμη «διασταύρωση» μεταξύ μεγάλων και μικρών αρτηριών δρα ως ενισχυτής της βλάβης των οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ηλικιωμένους, καθώς αφενός η σκλήρυνση της μεγάλης αρτηρίας προκαλεί υπερπαλμικότητα στο επίπεδο των μικρών αρτηριών και αφετέρου οι μικρές αρτηρίες είναι κατεστραμμένες από υπερπαλμικότητα (Laurent & Boutouyrie, 2020).



**Εικόνα 8: Διάγραμμα σύνδεσης γήρανσης, αρτηριακής ακαμψίας και υπέρτασης.**

Πηγή <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617>

### **3.4 Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης (RAAS)**

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί να είναι ένα από τα πιο σημαντικά ενδοκρινικά συστήματα, που επηρεάζει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Από τα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού, εκκρίνεται η ρενίνη, ως απόκριση της σπειραματικής υποδιάχυσης ή της μειωμένης πρόσληψης αλατιού. Απελευθερώνεται επίσης ως απόκριση στη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Beever, 2001).

Η ρενίνη είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή του υποστρώματος της ρενίνης (αγγειοτενσινογόνο) σε αγγειοτενσίνη I, μια φυσιολογικά ανενεργή ουσία που μετατρέπεται ταχέως σε αγγειοτενσίνη II στους πνεύμονες από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE). Η Αγγειοτασίνη II, είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό και προκαλεί αύξηση της πίεσης του αίματος. Επιπλέον διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης από τη σπειραματική ζώνη των επινεφριδίων, η οποία προκύπτει σε περαιτέρω αύξηση της αρτηριακής πίεσης, σχετίζοντας την με το νάτριο και την κατακράτηση νερού (Beever, 2001).

Η κυκλοφορία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, δεν θεωρείται ότι ευθύνεται άμεσα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε ουσιώδη υπέρταση. Συγκεκριμένα, πολλοί υπερτασικοί ασθενείς έχουν χαμηλά επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης II (ιδιαίτερα ηλικιωμένοι και μελαμψοί ) (Beever, 2001).

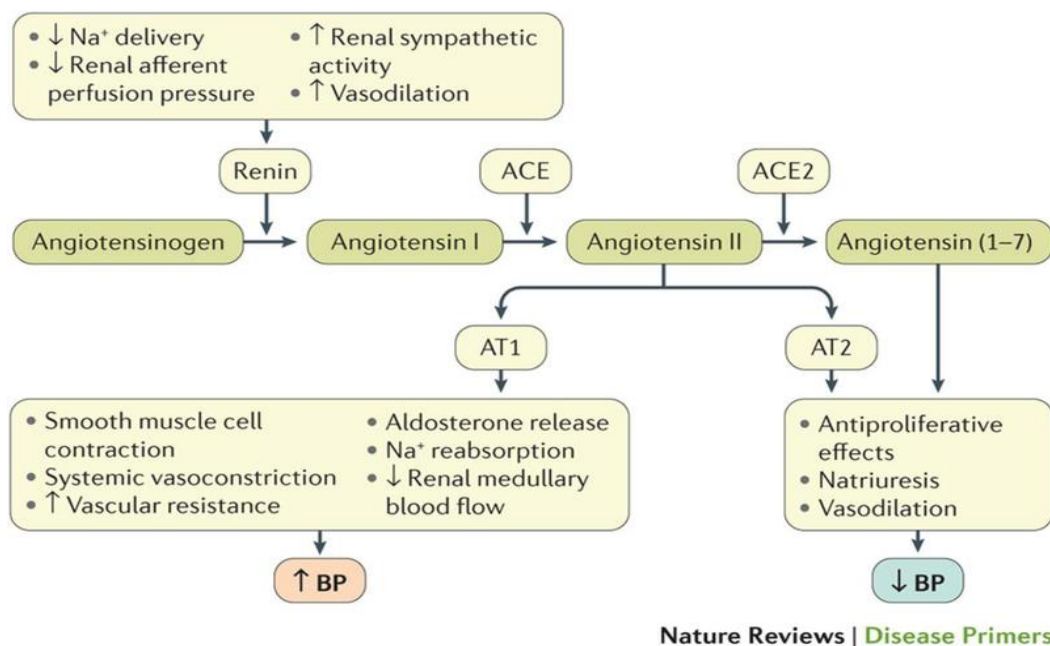
Το RAAS έχει ευρείες επιδράσεις στη ρύθμιση της ΑΠ, μεσολαβώντας στη κατακράτηση  $\text{Na}^+$ , στη νατριούρηση πίεσης (δηλαδή, ο μηχανισμός με τον οποίο οι αυξήσεις της πίεσης νεφρικής αιμάτωσης οδηγούν σε μειωμένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και αυξημένη απέκκριση  $\text{Na}^+$ ), ευαισθησία στο άλας, αγγειοσύσπαση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακό τραυματισμό και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης (Beever, 2001).

Το RAAS είναι παρόν σε κυτταρικό επίπεδο σε πολλά όργανα, αλλά ο πιο κρίσιμος ρόλος του είναι να βοηθά στη ρύθμιση της ομοιόστασης πίεσης-όγκου στο νεφρό, όπου διατηρεί την αιμάτωση σε καταστάσεις εξάντλησης όγκου (δηλαδή, όταν υπάρχει μείωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού ως αποτέλεσμα της απώλειας νατρίου και υγρών) και καταστέλλεται σε συνθήκες διαστολής όγκου (υπερφόρτωση υγρού). Η ρενίνη και η πρόδρομή της προ-ρενίνη συντίθενται και αποθηκεύονται στα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού και απελευθερώνονται ως απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα. Η κύρια λειτουργία της ρενίνης είναι να διασπά το αγγειοτενσινογόνο για να σχηματίσει αγγειοτενσίνη I. Το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης (MEA) διασπά την αγγειοτενσίνη I για να σχηματίσει αγγειοτενσίνη II, η οποία

βρίσκεται στο κέντρο του παθογενετικού ρόλου του RAAS στην υπέρταση (Siebenhofer et al., 2016).

Η αγγειοτενσίνη II ενισχύει την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στο εγγύς σωληνάριο αυξάνοντας τη δραστηριότητα του εναλλάκτη νατρίου-υδρογόνου (NHE3), του εναλλάκτη διττανθρακικού νατρίου και της ΑΤΡάσης νατρίου-καλίου και επάγοντας τη σύνθεση και την απελευθέρωση αλδοστερόνης από το σπειράμα των επινεφριδίων. Η αγγειοτενσίνη II σχετίζεται επίσης με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και έχει προϊνωτικές και προφλεγμονώδεις επιδράσεις, που προκαλούνται σε μεγάλο βαθμό από αυξημένο οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα νεφρική, καρδιακή και αγγειακή βλάβη. Η αγγειοτενσίνη II συνδέεται στενά με τη βλάβη των οργάνων-στόχων στην υπέρταση μέσω αυτών των μηχανισμών (Hall & Hall, 2018; Oparil et al., 2018).

Το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) έχει αναδειχθεί ως σημαντικός ρυθμιστής στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, της καρδιαγγειακής νόσου και της νεφρικής νόσου, λόγω του ρόλου του στο μεταβολισμό της αγγειοτενσίνης II σε αγγειοτενσίνη-(1-7). Το Ang-(1-7) επάγει συστηματική και περιφερειακή αγγειοδιαστολή, διούρηση και νατριούρηση και ασκεί αντιπολλαπλασιαστικές και αντιαναπτυξιακές επιδράσεις στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, στα καρδιακά μυοκύτταρα και στους ινοβλάστες, καθώς και στα πειραματικά και εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Το Ang-(1-7) έχει επίσης καρδιονεφρικά προστατευτικά αποτελέσματα που διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα Mas πρωτο-ογκογονιδίου μέσω σηματοδοτικών οδών που περιλαμβάνουν ενεργοποιημένες από μιτογόνο πρωτεϊνικές κινάσες (MAPK), PI3K-AKT, NADPH οξειδάση, TGF- $\beta$ 1, τον υποδοχέα EGF και NF- $\kappa$ B δραστηριότητα (Siebenhofer et al., 2016).



**Εικόνα 9:** Συστήμα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ο ρόλος του στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Πηγή <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>

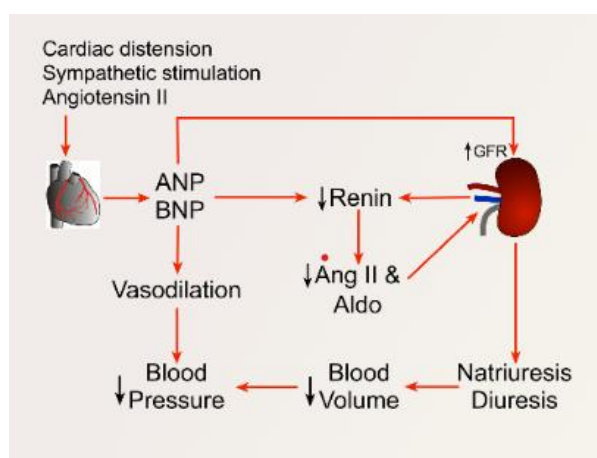
Η αλδοστερόνη παίζει καθοριστικό ρόλο στην υπέρταση: δεσμεύοντας στον υποδοχέα των μεταλλοκορτικοειδών, προκαλεί μη γονιδιωματικές επιδράσεις (δηλαδή, χωρίς άμεση τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης) που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του ευαίσθητου στην αμιλορίδη καναλιού νατρίου, κοινώς γνωστό ως επιθηλιακό κανάλι νατρίου (ENaC) και έχουν ως αποτέλεσμα τη διέγερση της νεφρικής επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στον συλλεκτικό πόρο του φλοιού. Η αλδοστερόνη έχει επίσης πολλές μη επιθηλιακές επιδράσεις που συμβάλλουν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειοσυστολή και υπέρταση (Zimmerman & Burns, 2012). Αυτές περιλαμβάνουν τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, την εναπόθεση αγγειακής εξωκυτταρικής μήτρας, την αγγειακή αναδιαμόρφωση, την ίνωση και το αυξημένο οξειδωτικό στρες.

### 3.5 Νατριουρητικά Πεπτίδια

Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι μια ομάδα βιολογικών ενώσεων που επηρεάζουν την ισορροπία του νερού και του αλατιού στο σώμα. Αυτά τα πεπτίδια προωθούν την εκκένωση νερού και νατρίου μέσω της ούρησης, με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης. Το κοιλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) και το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου (BNP) παίζουν σημαντικό ρόλο στην υπέρταση και στην ευαισθησία στο αλάτι.

Έχουν σημαντικές αγγειοδιασταλτικές και νατριουρητικές ιδιότητες που επιτρέπουν τη διατήρηση της ισορροπίας  $\text{Na}^+$  και της αρτηριακής πίεσης. Κατά τη χορήγηση  $\text{Na}^+$ , η κοιλιακή και κοιλιακή διάταση οδηγεί σε απελευθέρωση ANP και BNP, αντίστοιχα, η οποία συμβάλλει σε συστηματική αγγειοδιαστολή και μειωμένο όγκο πλάσματος (λόγω της μετατόπισης του υγρού) και οδηγεί σε μείωση της ΑΠ. Τα νατριουρητικά πεπτίδια αυξάνουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης μέσω αύξησης του αρτηριακού τόνου, σε καταστάσεις διογκωμένου όγκου, και αναστέλλουν τη νεφρική επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  μέσω άμεσων και έμμεσων επιδράσεων. Οι άμεσες επιδράσεις περιλαμβάνουν μειωμένη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase και του συν-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης στο εγγύς σωληνάριο, καθώς και αναστολή του επιθηλιακού διαύλου νατρίου στον περιφερικό νεφρώνα. Οι έμμεσες επιδράσεις περιλαμβάνουν την αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης (Curry, 2005).

Η ανεπάρκεια νατριουρητικών πεπτιδίων προάγει την υπέρταση. Η κορίνη (Corin) είναι μια πρωτεάση σερίνης που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην καρδιά και μετατρέπει τις πρόδρομες ουσίες ANP(pro-ANP) και BNP (pro-BNP) στις ενεργές τους μορφές. Η ανεπάρκεια κορίνης έχει συσχετιστεί με υπερφόρτωση όγκου, καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση, ευαίσθητη στο αλάτι. Η έλλειψη νατριουρητικών πεπτιδίων προδιαθέτει επίσης σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, και σχετίζεται με την παχυσαρκία. Τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν θεραπευτική δυνατότητα για το μεταβολικό σύνδρομο. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια ομάδα καταστάσεων (συμπεριλαμβανομένης της υψηλής ΑΠ, των υψηλών επιπέδων γλυκόζης νηστείας, της κοιλιακής παχυσαρκίας, των υψηλών τριγλυκεριδίων και της μικρολευκωματουρίας) που εμφανίζονται μαζί, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη (Schlueter et al., 2014).



Εικόνα 10: Νατριουρητικά πεπτίδια και αρτηριακή πίεση

Πηγή <https://cvphysiology.com/blood-pressure/bp017>

### 3.6 Στένωση νεφρικής αρτηρίας

Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι η ολοκληρωμένη παθοφυσιολογία της νεφρικής αγγειακής υπέρτασης (RVH) εξαρτάται από τον τύπο της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (RAS).

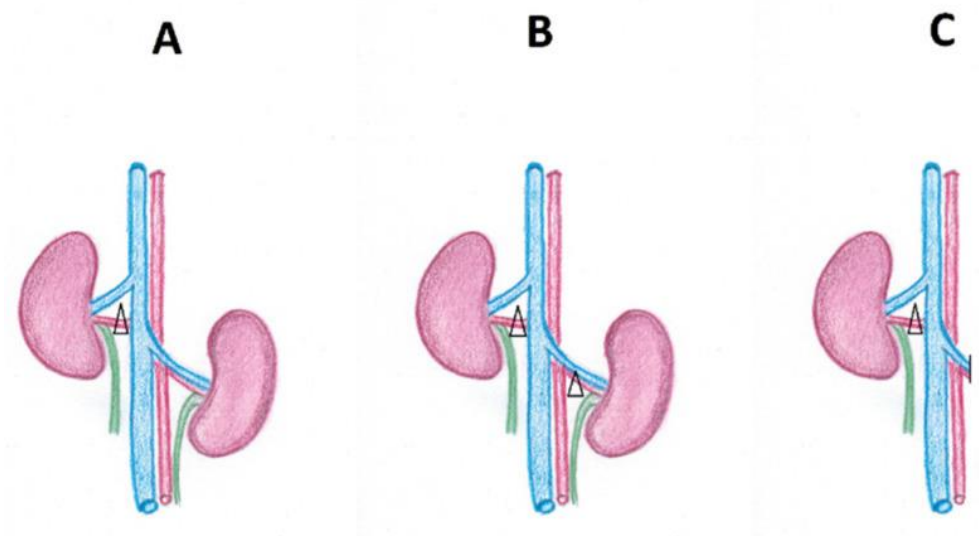
Σε πειραματικές έρευνες, έχουν οριοθετηθεί τρία διαφορετικά μοντέλα (A-C), με τα εξής κλινικά σενάρια:

(A) Μοντέλο 2K1C — παρουσιάζονται και οι δύο νεφροί, ενώ ο ένας επηρεάζεται από στένωση.

(B) Μοντέλο 2K2C — υπάρχουν και οι δύο νεφροί, και οι δύο επηρεάζονται από στένωση (και οι δύο νεφροί έχουν κοπεί).

(Γ) Μοντέλο 1K1C — ένας μοναχικός νεφρός με στένωση (κομμένο νεφρό).

Τα προαναφερθέντα σενάρια απεικονίζονται οπτικά στην παρακάτω εικόνα (Dobrek, 2021):



**Εικόνα 11: Τρία πιθανά σενάρια στένωσης νεφρικής αρτηρίας**

Πηγή <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000991/>

Στο μοντέλο 2K1C, που αντιπροσωπεύει μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας (RAS), η οποία συναντάται συχνά στην κλινική πράξη, η αρχική φάση - που ονομάζεται φάση έναρξης - εξαρτάται από τη ρενίνη, με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) να



παίζει κυρίαρχο ρόλο στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Κατά το πρώιμο στάδιο, το RAAS γίνεται ο πρωταρχικός καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη υπέρτασης. Η εισαγωγή του φαρμακολογικού αποκλεισμού RAAS ή η αφαίρεση του στενωτικού νεφρού ομαλοποιεί αμέσως την αρτηριακή πίεση. Στη συνέχεια, ακολουθεί μια μεταβατική φάση, όπου και οι δύο νεφροί ασκούν αντίθετα αποτελέσματα - ο στενωτικός, ισχαιμικός νεφρός συνεχίζει να παράγει ρενίνη, διατηρώντας υψηλή δραστηριότητα RAAS, ενώ ο ετερόπλευρος νεφρός μειώνει την έκκριση ρενίνης και ενισχύει τη νατριούρηση πίεσης, μετριάζοντας τις πιεστικές επιδράσεις του RAAS. Αυτό δημιουργεί μια νέα δυναμική ισορροπία, διατηρώντας την αρτηριακή πίεση σε αυξημένο επίπεδο με μειωμένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, λόγω μειωμένης έκκρισης ρενίνης από τον αντισταθμιστικό νεφρό. Η διάρκεια αυτής της φάσης ποικίλλει μεμονωμένα και εξαρτάται από την αντισταθμιστική ικανότητα του ετερόπλευρου νεφρού. Αν και η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II ή η αφαίρεση του στενωτικού νεφρού μπορεί ακόμα να ομαλοποιήσει την υπέρταση σε αυτή τη φάση, το αποτέλεσμα δεν είναι τόσο γρήγορο και ξεκάθαρο όσο στη φάση έναρξης. Τέλος, η τρίτη φάση, που χαρακτηρίζεται από την αποτυχία του μη στενωτικού νεφρού να μειώσει την αρτηριακή πίεση. Η κλιμακούμενη υδροστατική ενδοσπειραματική πίεση του ετερόπλευρου νεφρού, λόγω ενισχυμένης νατριούρησης πίεσης, συμβάλλει στη δυσλειτουργία του. Σε μελέτες χρόνιων μοντέλων 2K1C, το βάρος και οι διαστάσεις των νεφρών τείνουν να είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με τον εικονικό έλεγχο, υποδεικνύοντας την ανάπτυξη νεφρικής ατροφίας (Dobrek, 2021).

Ο ρόλος της αγγειοτενσίνης II (AII) στη διατήρηση της υπέρτασης κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης είναι ασαφής, καθώς τα επίπεδα του πεπτιδίου και η δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα μπορεί να είναι σχεδόν φυσιολογικά. Επιπρόσθετα, δυσανάλογα υψηλό επίπεδο AII εντοπίζεται στον νεφρικό ιστό κατά τη χρόνια φάση, που προκύπτει από προοδευτική ενδοκυττάρωση κατά τη φάση έναρξης και ενδονεφρική σύνθεση AII στον ετερόπλευρο νεφρό. Το ενδονεφρικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, που εντοπίζεται κυρίως γύρω από τα σπειραματικά αγγεία και την ωχρά κηλίδα, έχει αποδειχθεί σε μελέτες από τη δεκαετία του 1990. Παρά τις ευνοϊκές συνθήκες για τη διάχυση της AII από τους νεφρούς στο πλάσμα λόγω των βαθμίδων συγκέντρωσης της AII, υπάρχει νεφρική πρόσληψη της AII από το πλάσμα, οδηγώντας σε αυξημένη ενδονεφρική δραστηριότητα RAAS. Η AII ενεργοποιεί δευτερογενείς μηχανισμούς που συντηρούν την υπέρταση μέσω μηχανισμών διαφορετικών από τη γενική αγγειοσυστολή. Η αυξημένη νεφρική κάθαρση της AII από το πλάσμα, που παρατηρήθηκε σε πειραματικές μελέτες, υποδεικνύει υπερενεργοποίηση του ενδονεφρικού RAAS και αυξημένη

σύνθεση ΑΠ στον αντιρροπιστικό νεφρό, πιθανώς μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων από τη ρενίνη. Στη χρόνια φάση, η αυξημένη χρώση με ΜΕΑ και η αυξημένη δραστηριότητα του ΜΕΑ στο μη στενωτικό νεφρό, που συσχετίζεται με τη φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση, εξαλείφουν την αντισταθμιστική λειτουργία αυτού του νεφρού. Κατά συνέπεια, και οι δύο νεφροί συμβάλλουν στη διατήρηση της υπέρτασης (Dobrek, 2021).

Συνοπτικά, η πρώιμη φάση της υπέρτασης στο μοντέλο 2K1C χαρακτηρίζεται από υψηλή αγγειακή αντίσταση εξαρτώμενη από το ΑΠ με ανάπτυξη δευτερογενούς υπεραλδοστερονισμού. Αντίθετα, η χρόνια φάση οδηγεί σε υπέρταση λόγω κατακράτησης νατρίου και νερού, μαζί με την επέκταση του εξωκυττάριου χώρου. Τα υπόλοιπα δύο μοντέλα (2K2C και 1K1C) μπορούν να θεωρηθούν μοντέλα υπέρτασης που σχετίζονται με νάτριο και υπερφόρτωση νερού, χωρίς αρχική λειτουργική νεφρική και αντισταθμιστική φάση. Η σύνδεση μεταξύ της κατακράτησης νατρίου (και νερού) και της υπέρτασης, που δημιουργήθηκε μέσω πειραμάτων όπως οι διάσημοι ευαίσθητοι στο αλάτι (S) αρουραίοι του Dale και οι ανθεκτικοί στο άλας αρουραίοι (R), υπογραμμίζει τη σημαντική επίδραση της πρόσληψης αλατιού στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, η έρευνα αποκαλύπτει εξαρτώμενες από την ηλικία παθοφυσιολογικές διαφορές στο πειραματικό μοντέλο του Dahl, με νεαρούς αρουραίους να παρουσιάζουν συμπαθητική υπερδραστηριότητα και ανεπάρκεια μονοξειδίου του αζώτου, ενώ η εξαρτώμενη από το άλας υπέρταση σε ενήλικους αρουραίους χαρακτηρίζεται από οξειδωτικό στρες και δράση ενδοθηλίνης (Dobrek, 2021).

### **3.7 Φλεγμονές ανοσοποιητικού συστήματος**

Η φλεγμονή συμβάλλει σημαντικά στη γένεση της υπέρτασης και της σχετικής βλάβης των οργάνων-στόχων. Επιπλέον, συσχετίζεται με την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και την απελευθέρωση ισχυρών μεσολαβητών, όπως αντιδρώντα είδη οξυγόνου, κυτοκίνες, μεταλλοπρωτεϊνάσες και NO. Οι κυτοκίνες μεσολαβούν στον σχηματισμό νεο-έσω χιτώνα (ένα νέο ή παχύ στρώμα αρτηριακού έσω χιτώνα), μειώνοντας έτσι τη διάμετρο του αυλού των αγγείων αντίστασης (μικρές αρτηρίες και αρτηρίδια που νευρώνονται έντονα από τα αυτόνομα νεύρα και τα πρωτεύοντα αγγεία που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ΑΠ) και προάγοντας την αγγειακή ίνωση, οδηγώντας σε ακαμψία και αυξημένη αγγειακή αντίσταση. Οι κυτοκίνες επηρεάζουν επίσης τη νεφρική σωληναριακή λειτουργία, προκαλώντας αύξηση της σύνθεσης



αγγειοτενσινογόνου και αγγειοτενσίνης II, καθώς και προάγοντας την κατακράτηση νατρίου και όγκου στην υπέρταση. Οι μεταλλοπρωτεΐνες μήτρας διεγείρουν την αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, επιτρέποντας τη διήθηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού μέσω του αγγειακού τοιχώματος στο διάμεσο των προσβεβλημένων οργάνων, προάγοντας την απόπτωση και ενισχύοντας τη σύνθεση κολλαγόνου και την εναπόθεση μήτρας, οδηγώντας σε βλάβη οργάνου-στόχου (Harrison & Bernstein, 2018).

Ενώ τα δεδομένα για τα ζώα είναι ξεκάθαρα σχετικά με τη σχέση μεταξύ φλεγμονής και υπέρτασης, τα δεδομένα για τον άνθρωπο είναι περιορισμένα. Υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, του TNF- $\alpha$  και διαφόρων ιντερλευκινών και της υπέρτασης, αλλά όχι άμεση σύνδεση. Τα GWAS έχουν εντοπίσει έναν μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό του SH2B3 (SNP rs3184504), ο οποίος οδηγεί σε υποκατάσταση αμινοξέων στην πρωτεΐνη προσαρμογέα SH2B 3 (μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην ενεργοποίηση και τη σηματοδότηση των υποδοχέων των T κυττάρων), που σχετίζεται με πολλές αυτοάνοσες και καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως την υπέρταση. Επιπλέον, για τη θεραπεία της φλεγμονής χρησιμοποιούνται φάρμακα, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και την κυκλοσπορίνη, τα οποία αυξάνουν αντί να μειώνουν την ΑΠ σε υπερτασικά άτομα, υπογραμμίζοντας την περίπλοκη φύση της σχέσης μεταξύ φλεγμονής και υπέρτασης (Harrison & Bernstein, 2018).

Τόσο οι έμφυτες όσο και οι προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις συμμετέχουν στη δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και στις φλεγμονώδεις αλλαγές στα νεφρά, τα αιμοφόρα αγγεία και τον εγκέφαλο στην υπέρταση (Mattson et al., 2013). Οι έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις, ειδικά αυτές που προκαλούνται από μακροφάγα, έχουν συνδεθεί με υπέρταση που προκαλείται από τον ανταγωνισμό της αγγειοτενσίνης II, της αλδοστερόνης και του NO. Οι μειώσεις της διήθησης των μακροφάγων του νεφρού ή της αορτής και των μεσαίου μεγέθους αρτηριών οδηγούν σε μειώσεις της ΑΠ και της ευαισθησίας στο άλας. Οι προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις μέσω T κυττάρων έχουν επίσης συνδεθεί με τη γένεση της υπέρτασης και τη βλάβη των οργάνων-στόχων της. Τα T κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς AT1 και μεσολαβούν στην εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II υπέρταση, και έχει αποδειχθεί ότι η εξάντληση των ώριμων λεμφοκυττάρων βελτίωσε την υπέρταση και τον τραυματισμό των νεφρών που προέκυψαν από δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι στον αρουραίο Dahl SS71. Έτσι, μια ισορροπία μεταξύ της αντιδραστικότητας των προφλεγμονωδών T κυττάρων και της φλεγμονώδους καταστολής που προκαλείται από τα ρυθμιστικά T κύτταρα καθορίζει την ανάπτυξη υπέρτασης, όπως αποδεικνύεται από τη

βελτίωση της υπέρτασης με τη μεταβίβαση ρυθμιστικών T κυττάρων σε πολλά ζωικά μοντέλα υπέρτασης. Ανωμαλίες τόσο στα προφλεγμονώδη T κύτταρα όσο και στα ρυθμιστικά T κύτταρα, εμπλέκονται σε βλάβη οργάνου-στόχου που προκαλείται από την υπέρταση, καθώς ρυθμίζουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες στους νεφρούς και στα αγγεία που αποτελούν τη βάση της νεφρικής νόσου που προκαλείται από υπέρταση (Mattson et al., 2013).

### **3.8 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Το ενδοθήλιο είναι ένας κύριος ρυθμιστής του αγγειακού τόνου και σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ευαισθησία στο άλας μέσω του NO. Ένα πλήθος αγγειοδραστικών ουσιών παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εκ των οποίων, το NO είναι το πιο σημαντικό στη ρύθμιση της ΑΠ. Το NO διοχετεύεται συνεχώς από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απόκριση στο διατμητικό στρες που προκαλείται από τη ροή, οδηγώντας σε χαλάρωση των λείων μυών των αγγείων μέσω της ενεργοποίησης της γουανυλικής κυκλάσης και της δημιουργίας ενδοκυτταρικής κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης. Η διακοπή της παραγωγής NO μέσω αναστολής της εκφραζόμενης ενδοθηλιακής συνθάσης NO (eNOS) προκαλεί αύξηση της ΑΠ και ανάπτυξη υπέρτασης σε ζώα και ανθρώπους. Μελέτες για την αξιολόγηση της δραστηριότητας του NO σε ανθρώπους έχουν δείξει μειωμένη παραγωγή NO σε ολόκληρο το σώμα σε ασθενείς με υπέρταση σε σύγκριση με μάρτυρες με φυσιολογική πίεση (Spieker et al., 2020).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν επίσης μια ποικιλία άλλων αγγειορυθμιστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων αγγειοδιασταλτικών όπως προστακυκλίνη και υπερπολωτικών παραγόντων που προέρχονται από το ενδοθήλιο, και αγγειοσυσταλτικών όπως η ενδοθηλίνη 1 (ET-1), η τοπικά παραγόμενη αγγειοτενσίνη II, τα προστανοειδή θρομβοξάνη A2 και προσταγλανδίνη A2. Το ET-1 είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό που ενεργοποιεί τους υποδοχείς ET-A στους λείους μυς των αγγείων. Άλλες αγγειοδιασταλτικές ουσίες, που εκκρίνονται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης, η αδρενομεδουλλίνη και η ουσία P δρουν κυρίως μέσω της αύξησης της απελευθέρωσης NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των παραγόντων, μαζί με το NO και το ET-1, καθορίζει την τελική επίδραση του ενδοθηλίου στον αγγειακό τόνο (Lazich & Bakris, 2011). Τα επίπεδα της ET-1 που κυκλοφορούν δεν αυξάνονται σταθερά στην υπέρταση, αλλά υπάρχει μια τάση προς αυξημένη ευαισθησία στα

αγγειοσυσταλτικά και υπερτασικά αποτελέσματα της ET-1 σε άτομα με υπέρταση. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα ET-A εξασθενούν ή καταργούν την υπέρταση σε μια ποικιλία πειραματικών μοντέλων και είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της ΑΠ στους ανθρώπους (Lazich & Bakris, 2011; Spieker et al., 2020).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβάλλει στην παθογένεση υπέρτασης. Απόγονοι γονέων με υπέρταση, έχουν συχνά διαταραχή στην αγγειοδιαστολή, η οποία εξαρτάται από το ενδοθήλιο, και συνεπάγεται με γενετικό συστατικό στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στο πλαίσιο της χρόνιας υπέρτασης σχετίζεται με έναν συνδυασμό τραυματισμού που προκαλείται από άμεση πίεση και αυξημένο οξειδωτικού στρες. Διάφορα ενζυμικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένης της οξειδάσης NADPH, της οξειδάσης της ξανθίνης και της κυκλοοξυγενάσης, καθώς και η μειωμένη δραστηριότητα της δισμουτάσης υπεροξειδίου δημιουργούν αντιδραστικά είδη οξυγόνου. Η περίσσεια ανιόντων υπεροξειδίου δεσμεύεται στο NO, μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και δημιουργώντας το προφλεγμονώδες οξειδωτικό, υπεροξυνιτρώδη. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO είναι ο κεντρικός παράγοντας που συνδέει το οξειδωτικό στρες με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την υπέρταση. Η αγγειοτενσίνη II, μαζί με άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της κυκλικής αγγειακής διάτασης ως αποτέλεσμα των αλλαγών της ΑΠ, η ενδοθηλίνη-1 (ET-1), το ουρικό οξύ, η συστηματική φλεγμονή, η νορεπινεφρίνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και το κάπνισμα, ενισχύουν τη δραστηριότητα της οξειδάσης NADPH και παίζουν κεντρικό ρόλο στη δημιουργία οξειδωτικού στρες στην υπέρταση (Popolo et al., 2013).

### **3.9 Παθήσεις θυροειδούς**

Η περίσσεια της T3 οδηγεί σε μεταβολικές και αιμοδυναμικές αλλαγές: ο μεταβολικός ρυθμός, η καρδιακή προφόρτιση και η κοιλιακή συσταλτικότητα αυξάνεται ενώ η συστηματική αγγειακή αντίσταση μειώνεται, προκαλώντας αυξημένη καρδιακή παροχή και υπέρταση. Ο υψηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή σημειώνεται όταν η TSH ορού είναι κάτω από 0,10 mIU/L. Στη φαρμακολογική θεραπεία της συστολικής δευτεροπαθούς υπέρτασης που προκαλείται από υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, συχνά προτιμώνται οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς, για τον αποτελεσματικό έλεγχο της ταχυκαρδίας και τον αποκλεισμό της περιφερικής μετατροπής T4 σε T3 (Berta et al., 2019).

Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με υπερθυρεοειδισμό μπορεί επίσης να είναι συνέπεια κοινών γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως το έντονο οικογενειακό ιστορικό υπερθυρεοειδισμού. Η ομάδα των Gazdag et al. (2015) ανακάλυψε προηγουμένως ότι υπάρχει αύξηση στη δυσκαμψία της αορτής σε συνδυασμό με μειωμένη διαστολική λειτουργία σε ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό σε θεραπεία καταστολής λεβοθυροξίνης μετά από ολική θυρεοειδεκτομή λόγω διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς (Berta et al., 2019).

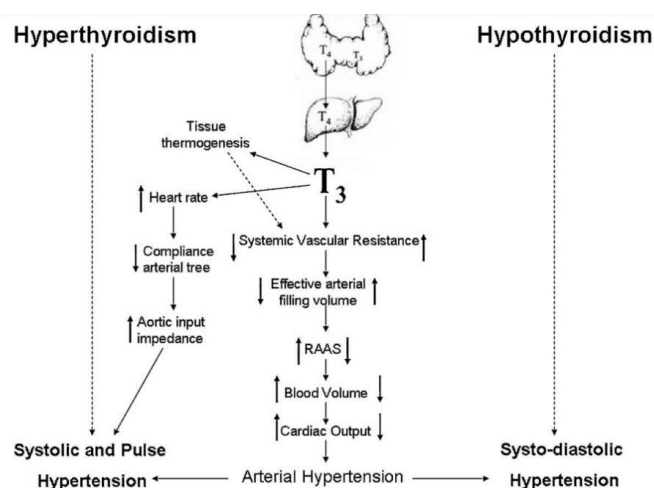
Μια μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό και φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (ABPM) είχαν υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση από τους συμμετέχοντες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Η επιτυχής θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού είχε ως αποτέλεσμα την ομαλοποίηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η νυχτερινή μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν διέφερε από αυτή των φυσιολογικών ατόμων (Berta et al., 2019).

Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, οι Lillevang-Johansen et al. διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του υπερθυρεοειδισμού και της εμφάνισης καρδιαγγειακών (CV) συμβάντων μεταξύ ασθενών με υπερθυρεοειδισμό που έλαβαν θεραπεία και χωρίς θεραπεία (Lillevang-Johansen et al., 2019). Τα πραγματικά δεδομένα αυτής της μελέτης αποκάλυψαν τον αντίκτυπο της διαφορετικής κατάστασης του θυρεοειδούς στα καρδιαγγειακά συμβάντα: οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία και δεν έλαβαν επαρκή θεραπεία είχαν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σύμφωνα με τα δεδομένα περισσότερων από 275.000 ατόμων που παρακολούθηθηκαν για υπερθυρεοειδισμό, η επαρκώς ελεγχόμενη θυρεοτοξίκωση δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μετά από μια προσαρμογή για τους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία, τα ευρήματα δεν επηρεάστηκαν σημαντικά, υποδηλώνοντας ότι τα αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας είναι θεμελιώδης για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων μεταξύ ασθενών με υπερθυρεοειδισμό (Berta et al., 2019).

Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός ορίζεται ως μια υποφυσιολογική τιμή TSH που συνοδεύεται από τιμές T4 και T3 εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς. Η αλλαγή στη λειτουργία του θυρεοειδούς πρέπει να αξιολογηθεί και να επιβεβαιωθεί με δεύτερη εργαστηριακή μέτρηση μετά από 3–6 μήνες. Ο επιπολασμός του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού μπορεί να ανιχνευθεί

πιο συχνά σε περιοχές με έλλειψη ιωδίου και αυξάνεται με την ηλικία. Σύμφωνα με την Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES III) το 0,7% των 16.533 ατόμων αναφέρθηκε ότι έχουν υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό ( $TSH < 0,1 \text{ mIU/L}$ ). αυτά τα άτομα δεν έπαιρναν φάρμακα για τον θυρεοειδή. Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες: Βαθμού 1, με ήπια μείωση της TSH ορού ( $0,1-0,4 \text{ mIU/L}$ ) και Βαθμού 2, με πιο έντονη μείωση της TSH ( $TSH$  κάτω από  $0,1 \text{ mIU/L}$ ) (Manolis et al., 2020).

Η μακροχρόνια έκθεση της καρδιάς στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό οδηγεί σε αλλοίωση της καρδιακής μορφολογίας και λειτουργίας. Κατά συνέπεια, η λειτουργία της αριστερής κοιλίας αλλάζει: η συστολική λειτουργία ενισχύεται, ενώ η διαστολική λειτουργία εξασθενεί, υπάρχει επιβράδυνση της χαλάρωσης του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, καθώς και αυξημένος καρδιακός ρυθμός και αρρυθμίες, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή. Αν και το λιπιδαιμικό προφίλ δεν επηρεάζεται δυσμενώς στον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη θρομβογένεση. Μια μετα-ανάλυση με περισσότερους από 25.000 συμμετέχοντες απέδειξε ότι ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συμβάντων στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο, καθώς και με αυξημένη συνολική θνησιμότητα. Ένας υψηλός επιπολασμός διαστολικής υπέρτασης είχε βρεθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών με εμφανή υποθυρεοειδισμό των οποίων η αρτηριακή πίεση ομαλοποιήθηκε μετά από επαρκή θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών (Saito et al., 1983). Ωστόσο, ο υποθυρεοειδισμός ως αιτία υπέρτασης συχνά παραβλέπεται. Σε μια πρώιμη μελέτη οι Saito et al. βρήκε τριπλάσιο επιπολασμό διαστολικής υπέρτασης στον υποθυρεοειδισμό απ' ό,τι σε ασθενείς που ταιριάζουν με την ηλικία χωρίς διαταραχή του θυρεοειδούς, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) που χρησιμοποιούσε παλαιότερα για την υπέρταση, δηλαδή αρτηριακή πίεση  $> 160/95 \text{ mmHg}$ . Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της ESC για να θεραπευτεί η υπέρταση, οι τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SBP) στο ιατρείο  $\geq 140 \text{ mmHg}$  και/ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (DBP)  $\geq 90 \text{ mmHg}$  ορίζουν την υπέρταση με βάση στοιχεία από πολυάριθμες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αποδεικνύουν πως η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με αυτές τις τιμές ΑΠ είναι ευεργετική (Williams et al., 2018).



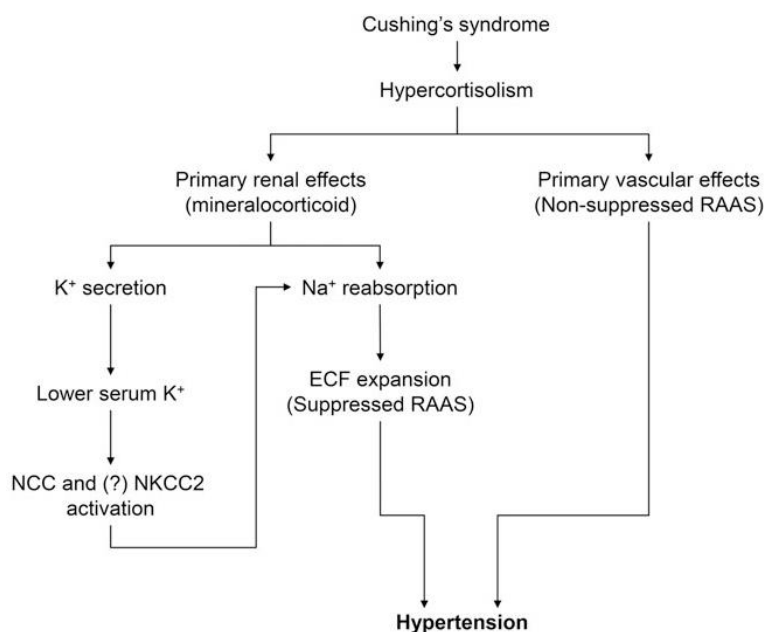
**Εικόνα 12: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο οι ορμόνες του θυρεοειδούς επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση**

Πηγή <https://sci-hub.se/10.1016/j.ando.2011.05.004>

### 3.10 Σύνδρομο Cushing

Η χρόνια υπερβολική έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή, μπορεί να προκαλέσει μια σπάνια διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο Cushing (CS). Το σύνδρομο αυτό, χαρακτηρίζεται ως μια παθολογική κατάσταση στην οποία επικρατούν υψηλά επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα. Η αυξημένη παραγωγή της κορτιζόλης προέρχεται από κάποια υπερπλασία των επινεφριδίων, είτε από κάποιον όγκο, είτε από την υπερπαραγωγή της ορμόνης, η οποία είναι υπεύθυνη για την διέγερση της παραγωγής της κορτιζόλης από έναν όγκο της υπόφυσης ή σε κάποια άλλη θέση. Η συνολική επίπτωση του συνδρόμου, είναι περίπου 2-5 νέα κρούσματα ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η έναρξη της νόσου είναι ύπουλη και χρειάζονται μήνες έως και χρόνια για την ανάπτυξη της πλήρους συμπτωματολογίας. Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς με το CS είναι περίπου 80%, ενώ σε παιδιά και εφήβους είναι περίπου 47%. Η πλειοψηφία των ασθενών με CS παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια υπέρταση, ενώ το 17% θα μπορούσε να παρουσιάσει σοβαρή μορφή (Sacerdote et al., 2005).





**Εικόνα 13:** Προτεινόμενο μοντέλο για την παθογένεση της υπέρτασης σε CS, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών και νεφρικών επιδράσεων.

Πηγή <https://www.semanticscholar.org/paper/Increased-Urinary-Extracellular-Vesicle-Sodium-in-Salih-Rov%C3%A9/hc684dc0fc7h93dhh79d1f47c8f487f005ff10h7>

### 3.11 Σύνδρομο λευκής μπλούζας (WCH)

Το συγκεκριμένο σύνδρομο είναι μια κατάσταση κατά την οποία οι ασθενείς, παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα πίεσης μέσα στην ημέρα και όταν εκτελούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες, ενώ όταν κάνουν επίσκεψη στο ιατρείο, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης αυξάνονται. Το σύνδρομο αυτό είναι μη θεραπευμένο. Η υπέρταση της λευκής μπλούζας, προκαλεί ανησυχία, καθώς κάθε χρόνο το 5% των ατόμων με το σύνδρομο αυτό, λαμβάνει διάγνωση υπέρτασης. Μια ακριβής μέτρηση της αρτηριακής πίεσης δείχνει στον ασθενή, εάν χρειάζεται θεραπεία ή όχι. Σε περίπτωση, που η μέτρησή δεν είναι σωστή, μπορεί να γίνει λήψη φαρμάκων που δεν είναι αναγκαία ή η δόση τους να είναι πολύ υψηλή. Επιπλέον, αν η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, σε ασθενή που του χορηγείται ήδη φαρμακευτική αγωγή, είναι τεχνητά υψηλή στο ιατρείο, υπάρχει πιθανότητα, να θεωρηθεί από τον γιατρό ότι η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται στον ασθενή, δεν είναι κατάλληλη, γι' αυτό τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης του είναι υψηλά (Niiranen et al., 2006).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου αυτού, είναι η έντονη νευρικότητα του ασθενή, κατά την άφιξη του στο ιατρείο. Το νευρικό συναίσθημα, γίνεται εντονότερο και επιδεινώνεται, όταν ο ασθενής πηγαίνει προς την αίθουσα εξετάσεων, ώστε να γίνει μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (Nuredini et al., 2020).

Επιπλέον, το σύνδρομο της λευκής μπλούζας συνδέεται με την μη εύρυθμη λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων, δυσκαμψία στις αρτηρίες, υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και διαβήτη, καθώς και υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Όταν ο ασθενής ανησυχεί για τα αποτελέσματα της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, το σώμα έχει έναν αντανakλαστικό τρόπο απόκρισης στον έλεγχο της, ως αντίδραση. Αυτή η αντίδραση μπορεί να προκληθεί από την άφιξη του ασθενή στο ιατρείο, από την είσοδο του στην αίθουσα εξετάσεων και από την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Αυτό λειτουργεί ως απάντηση «πάλης ή φυγής» όταν αισθάνεται κίνδυνο. Η τιμή της αρτηριακής πίεσης, διαφέρει ανάλογα με την ώρα της ημέρας, με το αν ο ασθενής είναι ξεκούραστος ή όχι, αλλά και με το πως νιώθει συναισθηματικά (Franklin et al., 2016).

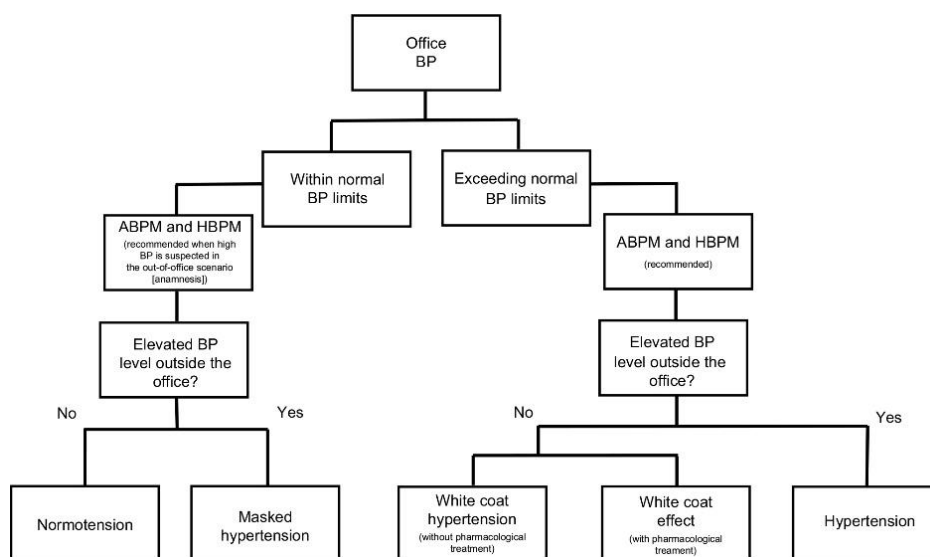
Αν υπάρχει ένδειξη υπέρτασης, ο γιατρός μπορεί να ζητήσει στον ασθενή, να επιστρέψει σπίτι και να ελέγχει συστηματικά την αρτηριακή του πίεση, κατά την διάρκεια μερικών εβδομάδων ή μηνών. Μ' αυτό τον τρόπο, οι μετρήσεις δεν γίνονται στο ιατρείο, και έτσι θα διαπιστωθεί αν ο ασθενής πάσχει από το σύνδρομο αυτό (Franklin et al., 2016).

Αν η αρτηριακή πίεση είναι ακόμα σε υψηλά επίπεδα, έπειτα από χαλάρωση του, θα χρειαστεί να γίνει επικοινωνία με τον γιατρό. Μόνο σε περίπτωση που τα επίπεδα της πίεσης είναι υψηλά για μεγάλο χρονικό διάστημα, γίνεται χορήγηση κάποιας φαρμακευτικής αγωγής. Διαφορετικά η συνταγογράφηση ενός φαρμάκου για την υπέρταση, έπειτα από μια μόνο μέτρηση αυξημένης αρτηριακής πίεσης, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα, όπως είναι η υπόταση. Δηλαδή, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης να γίνουν πολύ χαμηλά, και να έχουμε αίσθημα ζάλης, αδυναμία ή ακόμα και λιποθυμία (Nuredini et al., 2020).

Η ESH προτείνει ότι οι ασθενείς με ένδειξη ιατρείου τουλάχιστον 140/90 mmHg και μέση πίεση 24 ωρών μικρότερη από 130/80 mmHg θεωρείται ότι πάσχουν από το σύνδρομο αυτό. Αυτό διαφέρει από τον αρχικό ορισμό των Pickering et al., καθώς χρησιμοποιεί 24ωρη και όχι ημερήσια περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ. Ο ενημερωμένος αυτός ορισμός μπορεί να είναι προτιμότερος καθώς περιλαμβάνει τη νυχτερινή ΑΠ, η οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας των αποτελεσμάτων από την ημερήσια ΑΠ.



Η καθοδήγηση ESH δηλώνει επίσης ότι ο όρος WCH πρέπει να προορίζεται αποκλειστικά για άτομα που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το φαινόμενο της λευκής μπλούζας, το οποίο περιγράφει τη διαφορά μεταξύ μιας αυξημένης κλινικής ΑΠ και μιας ΑΠ χαμηλότερης στην κατοικία ή της διαφοράς μεταξύ της περιπατητικής ΑΠ τόσο σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν κάποια θεραπεία όσο και σε ασθενείς που τους χορηγείται κάποιου είδους θεραπεία. Η επίδραση του WCH θεωρείται κλινικά σημαντική εάν η διαφορά μεταξύ κλινικής αρτηριακής πίεσης και αρτηριακής πίεσης στο γραφείο υπερβαίνει τα 20/10 mmHg (Barbot et al., 2019).



**Εικόνα 14: Διάγραμμα ροής για τη διάγνωση/ταξινόμηση του συνδρόμου λευκής μπλούζας σύμφωνα με τα επίπεδα ΑΠ**

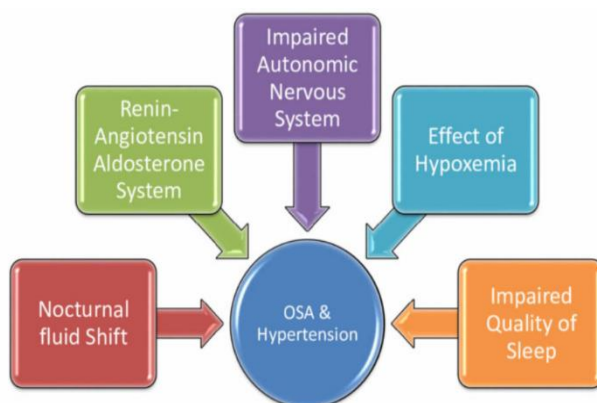
Πηγή <https://www.dovepress.com/white-coat-syndrome-and-its-variations-differences-and-clinical-impact-peer-reviewed-fulltext-article-IBPC>

### 3.12 Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (OSA)

Η Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου (OSA) ορίζεται ως τα επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, με ελάχιστη προαπαιτούμενη συχνότητα πέντε συμβάντων ανά ώρα και διάρκειας τουλάχιστον δέκα δευτερολέπτων. Μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αναπνοή ή ακόμη και σε πλήρη διακοπή της αναπνοής προκαλώντας προσωρινά χαμηλό οξυγόνο και υψηλό διοξείδιο του άνθρακα στο σώμα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι υπνικής άπνοιας, αλλά ο πιο συνηθισμένος είναι ο OSA. Αυτός ο τύπος άπνοιας εμφανίζεται

όταν οι μύες του λαιμού χαλαρώνουν κατά διαστήματα και φράζουν τον αεραγωγό κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ένα αξιοσημείωτο σημάδι OSA είναι το ροχαλητό. Η υπνική άπνοια έχει ισχυρή σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τον διαβήτη και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυξάνεται στις ανεπτυγμένες χώρες με αύξηση του ποσοστού παχυσαρκίας. Είναι γνωστό ότι επηρεάζει το 24%-26% των ανδρών και το 17%-28% των γυναικών μεταξύ 30 και 70 ετών (Fernandez-Mendoza et al., 2012).

Η παθοφυσιολογία της υπέρτασης στην αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) είναι πολύπλοκη και εξαρτώμενη από πολλούς παράγοντες, όπως την περιφερική αγγειοσύσπαση, την αύξηση του συμπαθητικού τόνου, την αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αλλοιωμένα αντανακλαστικά των βαροϋποδοχέων. Η σύνδεση της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης, με την αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) γίνεται με τους εξής παράγοντες: η αύξηση του συμπαθητικού τόνου σε συνδυασμό με τη μείωση του παρασυμπαθητικού τόνου, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η μειωμένη ποιότητα ύπνου, η υποξαιμία, η νυχτερινή μετατόπιση υγρών (Fernandez-Mendoza et al., 2012).



**Εικόνα 15: Αποφρακτική Υπνική Άπνοια και Υπέρταση**

Πηγή <https://www.cureus.com/articles/29382-obstructive-sleep-apnea-and-hypertension-a-review-of-the-relationship-and-pathogenic-association#!/>

Το υγρό από τα κάτω άκρα, κατά την διάρκεια της νύχτας ανακατανέμεται στον λαιμό, προκαλώντας περαιτέρω απόφραξη, αυξάνει την ΑΠ και δημιουργεί επεισόδια υπόπνοιας ή υποξίας στους ασθενείς με υπέρταση και αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ). Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα της αλδοστερόνης συμβάλλουν στην κατακράτηση υγρών, και αυξάνουν την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών (Sunbul et al., 2014).

Η ΑΥΑ είναι σημαντική αιτία μειωμένης ποιότητας ύπνου. Ο διαταραγμένος ύπνος ή η ανεπάρκεια ύπνου είναι επίσης ένας πιθανός παράγοντας για υπέρταση. Μια μελέτη που διεξήχθη, συμπέρανε ότι οι χρόνιοι αϋπνικοί με σύντομη διάρκεια ύπνου διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υπέρταση καθώς και διάφορα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά προβλήματα, λόγω της στέρησης του ύπνου (Charchar et al., 2024).

### **3.13 Φαιοχρωμοκύττωμα**

Το φαιοχρωμοκύττωμα είναι ένας όγκος των επινεφριδίων (δηλαδή των ενδοκρινών αδένων, που εμφανίζονται πάνω από τα νεφρά) και θεωρείται δυσεύρετος. Εκκρίνει σε άτακτους χρόνους κατεχολαμίνες (νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη και πολύ σπάνια ντοπαμίνη) και συνήθως οφείλεται για την πρόκληση επεισοδιακής υπέρτασης και καρδιακών αρρυθμιών. Στις περιπτώσεις που εντοπισμός του γίνεται εκτός των επινεφριδίων, δηλαδή ένα ποσοστό 10%, ονομάζεται παραγαγγλίωμα. Τα φαιοχρωμοκυτώματα και τα συμπαθητικά παραγαγγλιώματα, συνήθως συνθέτουν και εκκρίνουν νορεπινεφρίνη και/ή επινεφρίνη, ενώ το 23% των όγκων που προέρχονται από παρασυμπαθητικά παραγαγγλία εκκρίνουν μόνο ντοπαμίνη. Τα φαιοχρωμοκυτώματα ανευρίσκονται στο 0,2-0,6% των ατόμων με υπέρταση (Zuber et al., 2011).

Η αποτελεσματικότητα της διαγνωστικής αξίας του φαιοχρωμοκυτώματος περιορίζεται σημαντικά από τη χαμηλή ειδικότητα των κλινικών συμπτωμάτων μαζί με τα συμπτώματα που επικαλύπτονται σε μια μεγάλη ποικιλία άλλων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων της ιδιοπαθούς υπέρτασης, του υπερθυρεοειδισμού, της καρδιακής ανεπάρκειας, τις ημικρανίες και το άγχος. Σε μια μελέτη που διεξήχθη από την Mayo Clinic, διαπιστώθηκε ότι από τα 54 φαιοχρωμοκυτώματα που βρέθηκαν σε αυτοψία σε μια περίοδο 50 ετών, μόνο το 24% είχε διαγνωστεί πριν από το θάνατο ( Zuber et al., 2011).

Το πιο κοινό σημάδι φαιοχρωμοκυτώματος είναι η υπέρταση, που εντοπίζεται στο 95% περίπου των ασθενών και σχετίζεται με περίσσεια κατεχολαμινών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της υπέρτασης ποικίλλουν και μπορεί να παρουσιάζουν είτε παρατεταμένο είτε παροξυσμικό μοτίβο. Σε ορισμένους ασθενείς, θα εμφανιστούν υπερτασικοί παροξυσμοί στο υπόβαθρο της παρατεταμένης υπέρτασης. Από την άλλη πλευρά, ένα μικρό, αλλά σημαντικό ποσοστό ασθενών με φαιοχρωμοκύττωμα είναι φυσιολογικό. Πρόσθετα συμπτώματα που

παρατηρούνται σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, αίσθημα παλμών, άγχος και εφίδρωση ( Zuber et al., 2011).

### **3.14 Βλάβη νεφρικού παρεγχύματος**

Η νεφρική παρεγχυματική νόσος είναι η πιο κοινή αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης, αντιπροσωπεύοντας έως και το 5% όλων των περιπτώσεων της συστηματικής υπέρτασης. Η νεφρική παρεγχυματική υπέρταση εμφανίζεται ως επιπλοκή μιας ευρείας ποικιλίας σπειραματικών και σωληναριδικών παθήσεων και μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία. Η παθοφυσιολογία της νεφρικής παρεγχυματικής υπέρτασης αντιπροσωπεύει μια συνδυασμένη αλληλεπίδραση του νατρίου, η οποία οδηγεί σε αύξηση όγκου, μεταβολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανωμαλίες στις ενδογενείς αγγειοκατασταλτικές ενώσεις και πιθανώς σε ενισχυμένη δραστηριότητα αγγειοδραστικών ουσιών. Η νεφρική παρεγχυματική υπέρταση μπορεί να εμφανιστεί σε οξεία και χρόνια νεφρική νόσο. Συχνά απαιτεί πολύπλοκη φαρμακολογική αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης και είναι προγνωστικά δυσμενής όσον αφορά τις καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές. Αυτή η μορφή δευτερογενούς υπέρτασης μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς με θεραπεία της υποκείμενης νεφρικής νόσου. Σε περίπτωση ανεπαρκούς αντιστάθμισης της αρτηριακής πίεσης, η νεφρική δυσλειτουργία εξελίσσεται (Campese et al., 2006).

Η συσχέτιση ανάμεσα στην αθηροσκληρωτική νεφρική αρτηρία και την υπέρταση είναι ευρέως αναγνωρισμένη. Είναι επίσης προφανές ότι η διόρθωση μιας στένωσης της νεφρικής αρτηρίας δεν οδηγεί σταθερά σε βελτίωση ή ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης. Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, ειδικά εάν είναι μονόπλευρη, είναι συχνά μια τυχαία ανακάλυψη ή έχει οριακή επίδραση στην υπέρταση που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο. Αυτό που είναι λιγότερο αναγνωρισμένο είναι η σύνδεση μεταξύ της ισχαιμικής νεφροπάθειας που προκαλείται από μικροαγγειακή νεφρική νόσο και της υπέρτασης ( Nakamura et al., 2009).

Η ισχαιμική νεφροπάθεια τυπικά ορίζεται ως η προοδευτική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης λόγω αθηροσκλήρωσης των κύριων νεφρικών αρτηριών. Ωστόσο, αυτός ο ορισμός, παραβλέπει το γεγονός ότι η αθηροσκλήρωση που επηρεάζει τη νεφρική κυκλοφορία μπορεί επίσης να προκαλέσει νεφρική ισχαιμία, προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια και να συμβάλει στην υπέρταση. Διάφοροι παράγοντες, όπως η ανοδική ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η υπερχοληστερολαιμία, τα αυξημένα επίπεδα αυξητικών παραγόντων (όπως ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-b, η λεπτίνη,

κ.λπ.), το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή, μπορεί να παίζουν ρόλο στη μικροαγγειακή νόσο και την υπέρταση ( Nakamura et al., 2009).

Η μικροαγγειακή νεφρική νόσος μπορεί επίσης να προκληθεί από σωληναριακή φλεγμονή και σκλήρυνση, αυξημένη υδροστατική πίεση ή συσσώρευση λιπώδους ιστού στο διάμεσο. Οι ιδιαιτερότητες αυτού του τύπου ισχαιμίας και οι μηχανισμοί που οδηγούν στην υπέρταση είναι λιγότερο κατανοητοί. Αν και ο νεφρός λαμβάνει σημαντική παροχή οξυγονωμένου αίματος, χρησιμοποιώντας λιγότερο από 10% για τις μεταβολικές του ανάγκες, είναι πιθανό οι ενδονεφρικοί χημειοποδοχείς να μπορούν να διεγερθούν από ισχαιμικούς μεταβολίτες, όπως την αδενosίνη. Αυτή η διέγερση θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση των αντανακλαστικών στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και στην αρτηριακή πίεση. Η αδενosίνη έχει αναγνωριστεί ότι παίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση του μοντέλου υπέρτασης με ένα νεφρό σε αρουραίους (Zuber et al., 2011).

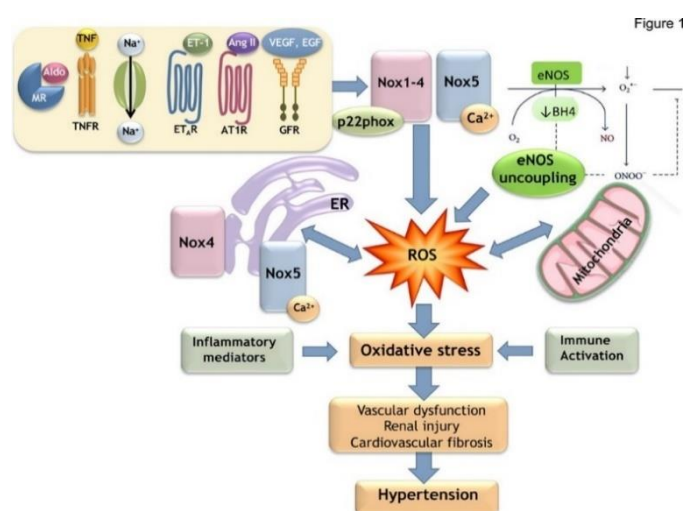
### **3.15 Οξειδωτικό στρες**

Το οξειδωτικό στρες, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου (Reactive oxygen species ROS), έχει βασικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης. Η ρύθμιση του αγγειοκινητικού συστήματος (αγγειοδιασταλτική και αγγειοσυσπαστική δράση) περιλαμβάνει ROS ως μεσολαβητές της αγγειοσύσπασης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II, την ενδοθηλίνη-1 και την ουροτενσίνη-II. Η βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), που είναι κύριος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την οξειδοαναγωγική δράση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι χαμηλές συγκεντρώσεις ενδοκυτταρικών ROS διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική οξειδοαναγωγή, διατηρώντας τη λειτουργία και την ακεραιότητα των αγγείων. Ωστόσο, υπό παθοφυσιολογικές συνθήκες, τα αυξημένα επίπεδα ROS συμβάλλουν στην αγγειακή δυσλειτουργία και αναδιαμόρφωση, μέσω της οξειδωτικής βλάβης. Στην ανθρώπινη υπέρταση, έχει παρατηρηθεί αύξηση της παραγωγής ανιόντων υπεροξειδίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου, μείωση της σύνθεσης NO και μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των αντιοξειδωτικών. Με τη σειρά τους, τα αντιοξειδωτικά είναι αναγωγικοί παράγοντες που μπορούν να εξουδετερώσουν αυτά τα οξειδωτικά και διαφορετικά επιβλαβή βιομόρια. Η χρήση αντιοξειδωτικών βιταμινών, όπως οι βιταμίνες C και E, έχει αποκτήσει σημαντικό

ενδιαφέρον ως προστατευτικοί παράγοντες έναντι της αγγειακής ενδοθηλιακής βλάβης. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο αυτών των βιταμινών ως αποτελεσματικών αντιοξειδωτικών που μπορούν να εξουδετερώσουν τις επιδράσεις των ROS (Rodrigo et al., 2011).

Έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στον αντίκτυπο των ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) και των ενεργών ειδών αζώτου που αποτελούν αποτέλεσμα του τρόπου ζωής στην αρτηριακή πίεση και την καρδιαγγειακή τοξικότητα. Οι ρίζες οξυγόνου και τα εγγενή συστήματα, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, παίζουν ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Η παραγωγή ROS αυξάνεται σε διάφορα πειραματικά μοντέλα υπέρτασης και σε άτομα με υπέρταση. Έρευνα έδειξε αυξημένα επίπεδα ROS σε ουραιμικούς αρουραίους, που αντιδρούν με κυτταροτοξικά αντιδραστικά είδη αζώτου παράγοντας NO, είναι ικανά να βλάπτουν άλλα μόρια. Η αντιοξειδωτική θεραπεία έδειξε θετικά αποτελέσματα, βελτιώνοντας την επαγόμενη από ΧΝΝ υπέρταση, ενισχύοντας την παραγωγή NO του αγγειακού ιστού και μειώνοντας τη νιτροτυροσίνη των ιστών (Campese et al., 2006).

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το οξειδωτικό στρες μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Το ROS μπορεί να διεγείρει άμεσα την αγγειακή συστολή ή να επηρεάσει την αγγειοδιαστολή σβήνοντας το αγγειοδιασταλτικό NO και δημιουργώντας υπεροξινιτροδές (Campese et al., 2006).



**Εικόνα 16: Οξειδωτικό στρες και υπέρταση**

Πηγή <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>



### **3.16 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα**

Καθοριστικό ρόλο στη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω της ικανότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος να ενσωματώνει νευροχυμικά σήματα και να ρυθμίζει τη συμπαθητική νευρική είσοδο σε συγκεκριμένα τελικά όργανα, παίζει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον, ρυθμίζοντας την αρτηριακή πίεση, επηρεάζεται και η λειτουργία των αγγείων, των νεφρών και της καρδιάς. Πράγματι, η αλλοιωμένη λειτουργία του συμπαθητικού είναι σταθερά εδραιωμένη με την ανάπτυξη, τη διατήρηση και την παθοφυσιολογία πολυάριθμων καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Ορισμένες αντιυπερτασικές φαρμακοθεραπείες μειώνουν την αρτηριακή πίεση, στοχεύοντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Πολυάριθμες έρευνες έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν ποια συμπαθητικά νεύρα γίνονται «υπερκινητικά» ή ποια ρύθμιση μειώνει την αρτηριακή πίεση. Κατά την διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, προκαλείται αγγειοδιαστολή ή αγγειοσυστολή. Ακόμη, το ΣΝΣ συμβάλει στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, ως αντίδραση των ερεθισμάτων μιας κατάστασης, όπως την σωματική άσκηση ή ένα στρεσογόνο γεγονός (DeLalio, 2020).

Οι βαροϋποδοχείς, οι μηχανικοί υποδοχείς που αντιλαμβάνονται τις αλλαγές πίεσης του κυκλοφορικού συστήματος, στεγάζονται σε διάφορες θέσεις στο αρτηριακό σύστημα, με βασικό σημείο τον καρωτιδικό κόλπο, μια διευρυμένη περιοχή στη βάση της έσω καρωτιδικής αρτηρίας. Όταν αυτή η αρτηρία τεντώνεται από αυξημένη ΑΠ, οι δέσμες νεύρων που προβάλλουν από τους βαροϋποδοχείς στον καρωτιδικό κόλπο στέλνουν μηνύματα στον εγκέφαλο για να μειώσουν τη συμπαθητική εκροή των νευρικών ερεθισμάτων ή την κυκλοφορία των νεύρων και, ως εκ τούτου, την αρτηριακή πίεση. Το SNS είναι γενικά πιο ενεργοποιημένο σε άτομα με υπέρταση παρά σε άτομα με φυσιολογική πίεση. Η δραστηριότητα του SNS είναι επίσης μεγαλύτερη σε άτομα με παχυσαρκία, σε άνδρες παρά σε γυναίκες, σε νεότερους από ό,τι σε ηλικιωμένα άτομα και σε άτομα με προχωρημένη νεφρική νόσο. Πολλοί ασθενείς με υπέρταση βρίσκονται σε κατάσταση αυτόνομης ανισορροπίας με αυξημένη συμπαθητική και μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα. Η υπερκινητικότητα του SNS σχετίζεται τόσο με τη δημιουργία όσο και με τη διατήρηση της υπέρτασης. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν επίσης εντοπίσει δείκτες (όπως η αυξημένη διάχυση κατεχολαμινών και η δραστηριότητα του νεύρου που αξιολογείται με μικρονευρογραφία) συμπαθητικής υπερδραστηριότητας σε άτομα με φυσιολογική πίεση με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης. Μεταξύ των ασθενών με υπέρταση, η αυξανόμενη σοβαρότητα της υπέρτασης

σχετίζεται με αυξανόμενα επίπεδα συμπαθητικής δραστηριότητας που μετρώνται με μικρονευρογραφία. Μελέτες για τα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα, τις μικρονευρογραφικές καταγραφές και τη συστηματική διάχυση κατεχολαμινών (η ποσότητα κατεχολαμινών που απελευθερώνεται από τα συμπαθητικά νεύρα που νευρώνουν τα αιμοφόρα αγγεία που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος) έδωσαν στοιχεία αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας σε ασθενείς με υπέρταση που είναι παχύσαρκοι, σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, και σε όσους η υπέρταση επιπλέκεται από καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο (Smith, 2004).

Η σημασία του SNS στην παθογένεση της υπέρτασης έχει καθοριστεί σε μια ποικιλία πειραματικών μοντέλων. Τα μοντέλα υπέρτασης που σχετίζονται με την παχυσαρκία καταδεικνύουν ότι η αυξημένη δραστηριότητα του νεφρικού συμπαθητικού νεύρου και η συνακόλουθη αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου είναι βασικοί παράγοντες για τη διατήρηση της παρατεταμένης υπέρτασης. Ο βαθμός αύξησης της ΑΠ σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι, σχετιζόταν άμεσα με τον βαθμό της νεφρικής σωληναριακής διάμεσης ίνωσης και τη μείωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης, υποδηλώνοντας ότι η επαγόμενη από τις κατεχολαμίνες υπέρταση προκαλεί νεφρική διάμεση βλάβη και έναν ευαίσθητο στο αλάτι φαινότυπο που επιμένει. Επιπλέον, η ενισχυμένη δραστηριότητα του SNS έχει ως αποτέλεσμα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται από τον  $\alpha$ -1 αδρενεργικό υποδοχέα, αγγειοσυστολή, πολλαπλασιασμό των λείων μυών των αγγείων και αυξημένη αρτηριακή ακαμψία, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και διατήρηση της υπέρτασης. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η συμπαθητική υπερδραστηριότητα ενισχύει την ευαισθησία στο άλας λόγω της μείωσης της δραστηριότητας του γονιδίου πρωτεϊνικής κινάσης 4 (WNK4) με ανεπάρκεια λυσίνης WNK, το οποίο κωδικοποιεί μια κινάση σερίνης/θρεονίνης που αναστέλλει το ευαίσθητο σε θειαζίδιο-Na-Cl συν-μεταφορέα, με αποτέλεσμα αυξημένη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  στα περιφερικά σωληνάκια. Αυτοί οι μηχανισμοί αναθεωρήθηκαν πρόσφατα (Fujita, 2014).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Πιθανές επιπλοκές

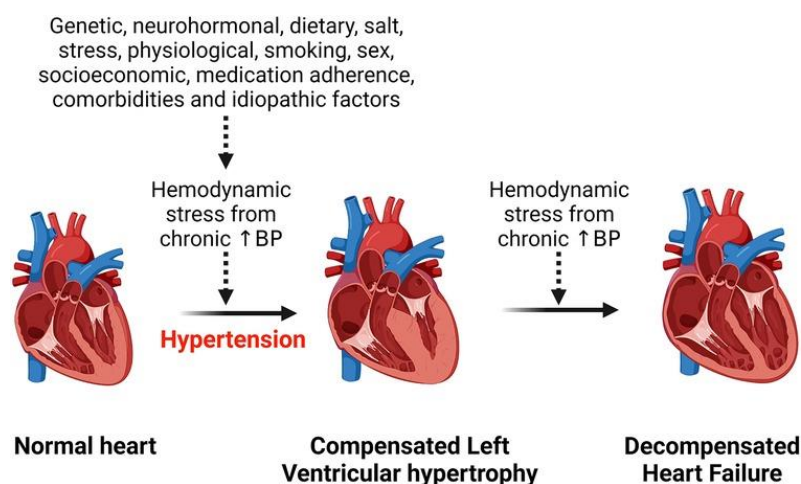
### 4.1 Παθήσεις της καρδιάς

Η υπερτασική καρδιακή νόσος περιλαμβάνει διάφορες αλλοιώσεις στον αριστερό κόλπο, στην αριστερή κοιλία και τις στεφανιαίες αρτηρίες που προκύπτουν από επίμονη άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Ο αυξημένος φόρτος εργασίας στην καρδιά προκαλεί λειτουργικές και δομικές τροποποιήσεις στο μυοκάρδιο, συμπεριλαμβανομένης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, οδηγώντας σε καρδιακή ανεπάρκεια. Άτομα που πάσχουν από υπερτροφία στην αριστερή κοιλία αντιμετωπίζουν αυξημένους κινδύνους νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ωστόσο, οι υπάρχουσες θεραπείες συμμορφώνονται με τις τυπικές οδηγίες υπέρτασης λόγω των ασαφών οφελών της φαρμακευτικής αγωγής για την υποχώρηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (Lewington et al., 2002).

Αυτή η κατάσταση ταξινομείται με βάση την ύπαρξη ή μη της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς η διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας χρειάζεται εντατικότερη στοχευμένη θεραπεία. Η υπερτασική καρδιακή νόσος μπορεί να επιφέρει συστολική ανεπάρκεια, διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια ή ακόμα να συνδυάσει και τα δυο, αυξάνοντας τον κίνδυνο οξείων επιπλοκών όπως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (Wright, 2015). Η υπέρταση επηρεάζει επίσης το ενδοθηλιακό σύστημα, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης περιφερικής αρτηριακής και στεφανιαίας νόσου, καθιστώντας το σημαντικό παράγοντα για να αναπτυχθεί αθηροσκληρωτική νόσος. Συνολικά, η υπερτασική καρδιακή νόσος εμπεριέχει όλες τις έμμεσες και άμεσες συνέπειες της χρόνιας αυξημένης αρτηριακής πίεσης, συμπεριλαμβανομένης της συστολικής ή διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, των αρρυθμιών, ιδιαίτερα της κολπικής μαρμαρυγής και του αυξημένου κινδύνου στεφανιαίας νόσου (Tsao et al., 2023).

Η υπερτασική καρδιακή νόσος προέρχεται από χρόνια υψηλή τιμή αρτηριακής πίεσης, με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες να ορίζουν την υπέρταση ως διαστολική πίεση μεγαλύτερη από 80 mm Hg ή συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 120 mm Hg. Για κάθε ανοδική μεταβολή της συστολικής πίεσης κατά 20 mm Hg και της διαστολικής πίεσης κατά 10 mm Hg έναντι μιας αρχικής αρτηριακής πίεσης 115/75, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας διπλασιάζεται (Tsao et al., 2023).

Η πλειοψηφία (90 έως 95%) των υπερτασικών ασθενών έχουν πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή υπέρταση, με ασαφή αιτιολογία που περιλαμβάνει γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Παράγοντες κινδύνου όπως το οικογενειακό ιστορικό, η αύξηση της ηλικίας, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και η σωματική αδράνεια συσχετίζονται με την ανάπτυξη υπέρτασης. Η υπερτασική καρδιακή νόσος ευθύνεται περίπου για το ένα τέταρτο όλων των αιτιών καρδιακής ανεπάρκειας, με την υπέρταση να προηγείται της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας κατά μέσο όρο 14,1 χρόνια. Η διαχείριση της υπέρτασης είναι ζωτικής σημασίας, καθώς δείχνει μείωση κατά 64% στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας με κατάλληλο έλεγχο (Krittayaphong et al., 2013; Tsao et al., 2023).



**Εικόνα 17:** Η χρόνια υπέρταση που προκύπτει από διάφορα ερεθίσματα οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η καρδιακή ανεπάρκεια προκύπτει όταν η καρδιά δεν μπορεί πλέον να αντέξει το επίμονο αιμοδυναμικό στρες.

Πηγή <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1205475/full>

## 4.2 Παθήσεις του εγκεφάλου

Η αρτηριακή υπέρταση συμβάλλει τόσο στην ανάπτυξη όσο και στην εξέλιξη της εγκεφαλοαγγειακής νόσου. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η υπέρταση είναι ο πιο ισχυρός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για δυσλειτουργία των εγκεφαλικών αγγείων και μπορεί να συμβάλει στην επακόλουθη γνωστική έκπτωση. Η σχέση μεταξύ της γήρανσης, της υπέρτασης και της γνωστικής λειτουργίας είναι πολύπλοκη και δεν είναι πλήρως

κατανοητή. Ωστόσο, η αρτηριακή πίεση μπορεί να θεωρηθεί δείκτης εγκεφαλοαγγειακής υγείας (RAZ et al., 2007).

Η εγκεφαλική αγγειακή δυσλειτουργία παίζει τον βασικό ρόλο στη γνωστική και συμπεριφορική έκπτωση. Με τη γήρανση συμβαίνουν βαθιές αλλαγές στη δομή, τη λειτουργία και την οργάνωση των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων. Πρώτον, ο αριθμός των εγκεφαλικών τριχοειδών αγγείων στον φλοιό μειώνεται και οι βασικές τους μεμβράνες παχύνουν και ινώνονται. Τα αγγεία της λευκής ουσίας εμφανίζονται πιο ελικοειδή με τη γήρανση. Οι αλλαγές αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της εγκεφαλικής ροής του αίματος σε ηρεμία (CBF), την εξασθένηση των εγκεφαλικών αγγειακών αποθεμάτων και τη δυσλειτουργία των μηχανισμών που ρυθμίζουν την εγκεφαλική κυκλοφορία. Η υπέρταση, είναι πολύ πιθανόν να ενισχύσει αυτού του είδους αλλαγές που συσχετίζονται με την ηλικία (Lojkowska et al., 2003).

Η γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με την υπέρταση είναι συνέπεια της αλληλεπίδρασης μεταξύ της λειτουργικής αναδιοργάνωσης της ροής του αίματος και της εγκεφαλικής αγγειακής βλάβης. Οι εστιακές και περιφερειακές διαχωρίσεις στη ροή και τη λειτουργία του αίματος οδηγούν σε βλάβες που επηρεάζουν τόσο τη φαιά όσο και τη λευκή ουσία, που εκδηλώνονται ως πλήρη και ατελή μικροέμφραγμα, αιμορραγίες και υπερένταση λευκής ουσίας (WMHs) (Gasecki et al., 2013).

### **Βλάβη της Εγκεφαλικής Ρυθμιστικής Λειτουργίας**

Έχουν προκύψει πρόσφατα στοιχεία που δείχνουν ότι η ίδια η υπέρταση έχει άμεση αρνητική επίδραση στην εγκεφαλική αντιδραστικότητα των αγγείων, η οποία είναι συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται στο εγκεφαλικό. Κατά συνέπεια, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μικροαγγειακής εγκεφαλικής βλάβης και έκπτωσης στην κινητικότητα, τη γνωστική λειτουργία και τη διάθεση (Lojkowska et al., 2003).

Η αυτορρύθμιση της πίεσης και η αντιδραστικότητα του CO<sub>2</sub> είναι οι δύο κλινικά σχετικοί βιοδείκτες του αγγειακού αποθέματος. Η διαταραχή της αγγειακής εφεδρείας μπορεί να μεσολαβεί στη σύνδεση μεταξύ της ΑΠ και της γνωστικής λειτουργίας. Τα νευροαγγειακά ρυθμιστικά συστήματα εμπλέκονται ευρέως στις γνωστικές και κινητικές λειτουργίες. Σε περίπτωση αποτυχίας της εγκεφαλικής ρυθμιστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων

των χολινεργικών νευρωνικών διεργασιών, ο εγκέφαλος μπορεί να γίνει πιο επιρρεπής σε βλάβες που σχετίζονται με την υπέρταση και την γνωστική έκπτωση (Lojowska et al., 2003).

### **Δομικές Αλλαγές του Εγκεφάλου**

Η ανθρώπινη γήρανση, σχετίζεται με την ατροφία του εγκεφάλου, η οποία συνδέεται άμεσα με αλλαγές της φαιάς ουσίας και την υπέρταση. Οι δομικές αλλαγές που σημειώνονται σε ασθενείς με MCI αφορούν πλάγιες κροταφικές, βρεγματικές και μεσομετωπιαίες περιοχές. Ωστόσο, οι πιο πρώιμες αλλαγές συμβαίνουν στον ιππόκαμπο και στον ενδορινικό φλοιό (RAZ et al., 2007). Περιοχές που εμφανίζονται ως ιδιαίτερα ευάλωτες στην προχωρημένη ηλικία και στην ιδιοπαθή υπέρταση περιλαμβάνουν τον προμετωπιαίο φλοιό, τον ιππόκαμπο, τον κατώτερο κροταφικό φλοιό και τον κατώτερο βρεγματικό λοβό. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι περιοχές του εγκεφάλου που είναι μέτρια ευάλωτες στη γήρανση, π.χ. οι συμπληρωματικές κινητικές περιοχές, ο σφηνοειδής, ο θάλαμος και ο ενδορινικός φλοιός, επηρεάζονται από την υπέρταση. Έτσι, η υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επηρεάσει τη δομή της φαιάς ουσίας όχι μόνο με την ενίσχυση των αλλαγών που εξαρτώνται από την ηλικία, αλλά και από μηχανισμούς που είναι ειδικοί για την υπέρταση και ανεξάρτητοι από τη γήρανση (Gasecki et al., 2013).

## **4.3 Παθήσεις των νεφρών**

### **Μη ορμονικοί παράγοντες**

Στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), η παθογένεια της υπέρτασης είναι πολυπαραγοντική. Παρά την υποτιθέμενη πολυπλοκότητα της υπέρτασης σε αυτόν τον πληθυσμό, μια συνετή προσέγγιση για την ταξινόμηση της παθογένεσης περιλαμβάνει ταξινόμηση σε κατηγορίες εξαρτώμενες από όγκο και ανεξάρτητες από όγκο με βάση την ανταπόκριση στον περιορισμό της διούρησης/διατροφικού νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) ή στην υπερδιήθηση που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση (στην περίπτωση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου). Με μεγάλη διαφορά, η εξαρτώμενη από τον όγκο υπέρταση εμφανίζεται πιο συχνά στον πληθυσμό της XNN. Όταν υπάρχει, χαρακτηρίζεται από φυσιολογικές έως χαμηλές τιμές δραστηριότητας ρενίνης-πλάσματος και αισθητή απόκριση μείωσης της ΑΠ, είτε στη διούρηση/διατροφικό περιορισμό  $\text{Na}^+$  είτε στη σταθερή απομάκρυνση καθαρού όγκου κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Οι ανεξάρτητες από τον όγκο μορφές υπέρτασης στη XNN έχουν

δυο χαρακτηριστικά γνωρίσματα: μια σχετική αν όχι απόλυτη αύξηση της αγγειοτενσίνης II και/ή της αλδοστερόνης, καθώς και μια ανεπαρκής μείωση της ΑΠ με αφαίρεση όγκου και διαιτητικό περιορισμό  $\text{Na}^+$  (Coresh et al., 2007).

### **Ορμονικοί Παράγοντες**

Αν και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (μέσω της αγγειοτενσίνης II) αναφέρεται συχνά ως καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεση της υπέρτασης που σχετίζεται με ΧΝΝ, σπάνια είναι ο κυρίαρχος παράγοντας. Εναλλακτικά, η περίσσεια αλδοστερόνης (είτε πρωτογενής είτε δευτερογενής σε αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή) δεν είναι ασυνήθιστο εύρημα στη ΧΝΝ. Η αλδοστερόνη εξυπηρετεί τόσο μια αυτοκρινή όσο και μια παρακρινή λειτουργία και θεωρείται ολοένα και περισσότερο ως παθοβιολογικά σχετική με την έναρξη και την εξέλιξη της καρδιαγγειακής (CV) και της νεφρικής νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέα αλδοστερόνης μειώνει την απέκκριση πρωτεϊνών πέρα από ό,τι αναμένεται μόνο με τη μείωση της ΑΠ και έχει αθροιστική δράση όταν χορηγείται με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή έναν αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB). Η ενδοθηλίνη 1 μπορεί επίσης να εμπλέκεται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της υπέρτασης και της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενή με ΧΝΝ. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί επίσης να διαδραματίσει ρόλο στη σχετιζόμενη με ΧΝΝ υπέρταση. Η αύξηση του νευροπεπτιδίου Υ δεν είναι παρά μία από τις πολλές οδούς μέσω των οποίων η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επηρεάζει τη δομή και τη λειτουργία του CV (Neumann et al., 2004).

### **Διάφοροι Παράγοντες**

Ένας πλήθος άλλων παραγόντων έχει προταθεί ότι είναι σημαντικοί στην παθογένεση της υπέρτασης στον πληθυσμό της ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας μονοξειδίου του αζώτου, η παρουσία κυκλοφορούντων αναστολέων της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, ανωμαλίες στην ομοιόσταση ασβεστίου-φωσφορικού, και υπερουριχαιμία. Οι τελευταίοι δυο παράγοντες έχουν συνδεθεί πιο πρόσφατα με την σχετιζόμενη με ΧΝΝ υπέρταση. Από αυτή την άποψη, τα ελαττώματα στο μεταβολισμό του  $\text{Ca}^{2+}$  είναι πανταχού παρόντα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και τυπικά εκδηλώνονται με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος μπορεί να αυξήσει την ΑΠ μέσω της εισόδου του  $\text{Ca}^{2+}$  στα

αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Οι αλλοστερικοί ενεργοποιητές του υποδοχέα αίσθησης  $\text{Ca}^{2+}$ , οι οποίοι μειώνουν τα επίπεδα της παραθυρεοειδικής ορμόνης στο πλαίσιο του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, έχουν συσχετιστεί με μείωση της ΑΠ (Sica, 2008).

#### **4.4 Παθήσεις των ματιών**

Η υπέρταση, μπορεί να έχει διάφορες επιπτώσεις στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων πιθανών επιπλοκών που σχετίζονται με τα μάτια, δημιουργώντας προβλήματα όρασης ή οφθαλμολογικές παθήσεις όπως την υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η ανεξέλεγκτη υψηλή αρτηριακή πίεση είναι πολύ πιθανό να επηρεάσει τα αιμοφόρα αγγεία στον αμφιβληστροειδή, προκαλώντας αλλαγές στην παροχή αίματος και δημιουργώντας πίεση στον αμφιβληστροειδή. Είναι σημαντικό για τα άτομα με υπέρταση να διαχειρίζονται τα επίπεδα της αρτηριακής τους πίεσης μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής και αν είναι απαραίτητο να τους χορηγείται φαρμακευτική αγωγή, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που επηρεάζουν τα μάτια. Στην αμφιβληστροειδοπάθεια, τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, σκληραίνονται εξαιτίας της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα, να περιορίζεται η ροή του αίματος από αυτά. Ο αμφιβληστροειδής γίνεται μη λειτουργικός και οίδηματώδης, λόγω της μειωμένης ποσότητας αίματος εξαιτίας των λιγότερο διαθέσιμων αιμοφόρων αγγείων. Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν λάβει κάποια θεραπεία, η υπέρταση μπορεί να ασκήσει επιπλέον πίεση και στο οπτικό νεύρο, αυξάνοντας έτσι τα προβλήματα όρασης (Ong, et al.2013).

Η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια περιλαμβάνει μια σειρά συμπτωμάτων όπως είναι η στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς, η αρτηριοφλεβική εγκοπή (AVN), οι αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, μικροανευρύσματα και σε σοβαρές περιπτώσεις οίδημα της ωχράς κηλίδας. Εάν η αυξημένη αρτηριακή πίεση επιμένει, η χρόνια συμπίεση των φλεβιδίων από δομικές αρτηριακές αλλαγές έχει ως αποτέλεσμα την αρτηριοφλεβική εγκοπή. Η σοβαρή υπέρταση εξελίσσεται σε ένα «εξιδρωματικό» στάδιο που χαρακτηρίζεται από αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς και τελικά καταλήγει σε «κακοήθη» στάδιο με οίδημα οπτικού δίσκου και ωχράς κηλίδας (Bhargava et al., 2012).

Η χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε υπερτασική χοριοειδοπάθεια, που συνήθως παρατηρείται σε νεότερους ασθενείς με εύκαμπτα αγγεία που δεν έχουν ακόμη σκληρυνθεί λόγω παρατεταμένης υπέρτασης. Οξείες αιχμές της αρτηριακής πίεσης, που ξεπερνούν τον αντισταθμιστικό τόνο, επηρεάζουν ιδιαίτερα τη χοριοειδική κυκλοφορία λόγω



συμπαθητικής νεύρωσης. Τα χοριοειδικά αρτηρίδια συστέλλονται σημαντικά αρχικά, επιδεινώνοντας την αρτηριακή πίεση και τη βλάβη των αρτηριδίων. Οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι ορισμένα αμφιβληστροειδικά μικροαγγειακά σημεία υπέρτασης μπορεί να επικαλύπτονται με άλλες συστηματικές και οφθαλμικές παθήσεις, όπως τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, την αναιμική/λευχαιμική αμφιβληστροειδοπάθεια, ένα τραύμα, ή και άλλες λοιμώξεις. Ως εκ τούτου, σε άτυπες καταστάσεις, μπορεί να απαιτούνται κατάλληλες έρευνες για τον αποκλεισμό άλλων σημαντικών ασθενειών που μιμούνται την υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια (Bhargava et al., 2012).

#### **4.5 Παθήσεις των αγγείων**

Η υπέρταση μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση παθήσεων των αγγείων. Όταν η αρτηριακή πίεση είναι υψηλή ενδεχομένως να προκληθεί βλάβη στα αγγεία του οργανισμού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να προκληθούν παθήσεις όπως η αθηροσκλήρυνση, η ανευρυσματική νόσος των αορτικών αγγείων, η αγγειακή νόσος του εγκεφάλου, η αγγειακή νόσος της καρδιάς κ.α. (Palazzuoli, 2008).

Η αθηροσκλήρυνση, είναι μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από τη μεγάλη συσσώρευση λιπιδίων και αποθέσεων στα αρτηριακά τοιχώματα. Όπως έχουμε αναφέρει, όταν η αρτηριακή πίεση είναι υψηλή, οι αρτηρίες μπορούν να υποστούν βλάβη, κάποια φλεγμονή, καθώς και αύξηση της διατατικότητας των αρτηριακών τοιχωμάτων. Επιπλέον, η υπέρταση προκαλεί αλλαγές στο εσωτερικό των αρτηριών, τη γνωστή και ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αυτή η δυσλειτουργία, συμβάλλει στην απελευθέρωση χημικών ουσιών, που προέρχονται από την φλεγμονή και την αθηρογένεση, δηλαδή τη συσσώρευση λιπιδίων και αποθέσεων στα αρτηριακά τοιχώματα. Οι αποθέσεις αυτές, γνωστές και ως αθηρώματα, αυξάνουν τον κίνδυνο απόφραξης των αρτηριών, περιορίζοντας τη ροή του αίματος προς τα όργανα και τους ιστούς. Αυτό συμβαίνει σε σοβαρές επιπλοκές, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό επεισόδιο. Το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής έχει υψηλό επιπολασμό στην καρδιαγγειακή νόσο και θεωρείται εκδήλωση αθηροσκλήρωσης. Αυτή η άποψη αμφισβητείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Αν και πολλά ανευρύσματα κοιλιακής αορτής σχετίζονται με συμβατικούς παράγοντες κινδύνου, δεν έχει επιβεβαιωθεί αιτιολογική σχέση με την αθηροσκλήρωση (Palazzuoli, 2008).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το ανεύρυσμα και η αθηροσκλήρωση έχουν παράγοντες κινδύνου την ηλικία, την υπέρταση, το κάπνισμα και την υπερχοληστερολαιμία. Άλλες αναφορές αποκάλυψαν επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ της στεφανιαίας νόσου και του ανευρύσματος. Σύμφωνα με αυτό, πολλοί συγγραφείς δεν βρήκαν καμία συσχέτιση με κοινούς παράγοντες κινδύνου εκτός από το κάπνισμα. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες περιορίζονται από τη σύντομη διάρκεια παρακολούθησης, το μικρό μέγεθος δείγματος, τα διαφορετικά κριτήρια ένταξης και τις λίγες πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου και την επιδημιολογία. Ο εντοπισμός των δεικτών κινδύνου είναι σημαντικός για τη βελτίωση, την πρόληψη και για την επιλογή της κατάλληλης ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας (Palazzuoli, 2008).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – Βιοδείκτες διάγνωσης

### 5.1 Κάλιο

Το κάλιο είναι το πιο άφθονο ενδοκυτταρικό κατιόν που παίζει κρίσιμο ρόλο στη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων, της καρδιακής δραστηριότητας, της μεταφοράς της μεμβράνης, της ισορροπίας οξέος-βάσης και των νευρομυϊκών λειτουργιών. Πολυάριθμες επιστημονικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι δίαιτες πλούσιες σε κάλιο, όπως η DASH (Διατροφικές Προσεγγίσεις για τη Διακοπή της Υπέρτασης) έχουν βοηθήσει με επιτυχία τους ανθρώπους να επιτύχουν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση και συνολικά μειωμένη εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Καθώς η διαίτα DASH είναι πλούσια και σε άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, το κάλιο δεν είναι αναμφισβήτητο αποδεκτό ως σημαντικό ωφέλιμο συστατικό (Tabbassum et al., 2021). Έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες, με τις οποίες έχει γίνει προσπάθεια συσχετισμού της σχέσης μεταξύ καλίου και αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής δεν είναι επαρκή για να υποστηρίξουν την υπόθεση ότι το κάλιο είναι ένας πραγματικός μεσολαβητής της αρτηριακής πίεσης (McDonough et al., 2017). Ο Οργανισμός για την Έρευνα και την Ποιότητα στην Υγειονομική Περίθαλψη (AHRQ) και η επιτροπή DRI 2019 εντόπισαν τους περιορισμούς των τρεχουσών μελετών ισοζυγίου καλίου και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για την εκτίμηση της απαραίτητης επάρκειας του καλίου. Ομοίως, δεν είναι επίσης πολύ σαφές, πώς η υψηλότερη ή χαμηλότερη πρόσληψη καλίου μόνη της ή παρουσία άλλων θρεπτικών συστατικών μπορεί να αποτρέψει την υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και τις καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD). Η επιτροπή AHRQ αναγνώρισε τη σχέση μεταξύ του καλίου και της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, αλλά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι υπάρχουσες μελέτες ήταν ανεπαρκείς για τον καθορισμό της πρόσληψης μείωσης του κινδύνου για χρόνιες ασθένειες καλίου (CDRRI). Απαιτούνται νέες μελέτες σχετικά με την κατακράτηση καλίου σε ολόκληρο το σώμα, τα επαρκή επίπεδα πρόσληψης, τη συσχέτιση μεταξύ διατροφικού καλίου και πιθανών αποτελεσμάτων για την υγεία για να καλυφθούν τα υπάρχοντα κενά γνώσης σχετικά με το κάλιο και την υγεία. Ωστόσο, τα τεχνολογικά εμπόδια ήταν εμπόδιο σε τέτοιες μελέτες. Η *in vivo* ανάλυση ενεργοποίησης νετρονίων (IVNAA) είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική που χρησιμοποιείται συνήθως για την ποσοτικοποίηση του συνολικού περιεχομένου βασικών στοιχείων όπως το άζωτο, το ασβέστιο, το μαγγάνιο, το αλουμίνιο και το νάτριο στο ανθρώπινο σώμα (Newberry et al., 2018). Το κάλιο, είναι ένας

απαραίτητος ενδοκυτταρικός ηλεκτρολύτης στο ανθρώπινο σώμα, και έχει διερευνηθεί κυρίως ως προς τη συνολική συγκέντρωση του στο σώμα (Mohseni et al., 2016).

## **5.2 Νάτριο**

Ο χειρισμός του νατρίου με τη μορφή του αλατιού είναι γνωστός ότι είναι σημαντικός στην παθογένεση της υπέρτασης. Παρ'όλα αυτά μια πρόσφατη μελέτη, έδειξε όχι μόνο ότι το ενδαγγειακό αλάτι είναι σημαντικό αλλά και ο τρόπος με τον οποίο η περιεκτικότητα σε νάτριο αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη υπέρτασης και βρέθηκε ότι αυξάνει την υπέρταση. Έχει προταθεί ότι η περιεκτικότητα σε νάτριο είναι ένας νέος βιοδείκτης που μπορεί να μετρηθεί με μαγνητική τομογραφία (MRI) μη επεμβατικά. Έτσι, μπορεί να χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για την πρωτογενή πρόληψη, καθώς μπορεί να τροποποιηθεί με σωματική άσκηση. Επιπλέον, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως στόχος θεραπείας, όπως προτείνεται από τη μελέτη σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (Pattanaik, 2020).

## **5.3 Ουρικό οξύ**

Από το μεταβολισμό των πουρινών προέρχεται ένα τελικό προϊόν, το λεγόμενο ουρικό οξύ (UA). Είναι δεσμευμένο κατά 5% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, φιλτράρεται ελεύθερα στο σπείραμα, επανααρροφάται κατά 99% στο εγγύς σωληνάριο, εκκρίνεται από το άπω σωληνάριο και υποβάλλεται σε σημαντική μετα-εκκριτική επανααρρόφηση. Η κλασματική έκκριση ουρικού οξέος είναι περίπου 7% έως 10%. Το UA χρησιμεύει ως δείκτης φλεγμονής στην υπέρταση. Ένα αυξημένο επίπεδο UA παρατηρείται σε σχεδόν 90% των εφήβων με ιδιοπαθή υπέρταση πρόσφατης έναρξης (Feig et al., 2008).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ουρικού οξέος, της υπέρτασης και των επιπλοκών των καρδιαγγειακών παθήσεων. Μια μελέτη από τους Feig et al. (2008) διαπίστωσε ότι με τη χορήγηση φαρμάκων όπως η αλλοπουρινόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας) σε παχύσαρκους εφήβους με προ-υπέρταση, είχε ως αποτέλεσμα αξιοσημείωτο έλεγχο της ΑΠ και μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Οι Scheepers et al. (2016) στη μελέτη τους έχουν επίσης επικεντρωθεί στη σημασία του καταβολισμού ουρικού οξέος και πουρίνης και στην πιθανή συσχέτισή τους με

την ιδιοπαθή υπέρταση. Η συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και αυξημένης UA εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 1957.

Το UA πιστεύεται ότι συμβάλει στην υπέρταση μέσω μηχανισμών όπως η φλεγμονή, ο πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων στη νεφρική μικροκυκλοφορία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η μείωση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης. Ο ρόλος που παίζει η UA στην παθογένεση της πρώιμης έναρξης υπέρτασης μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία. Επιπλέον, η σκλήρυνση της αορτής, η ενεργοποίηση του συστήματος RA και η νεφρική αγγειοσύσπαση παίζουν ρόλο στην παθογένεση. Διάφορες μελέτες έχουν βρει υψηλότερη μέση συγκέντρωση UA σε προ-υπερτασικούς που ήταν κατά μέσο όρο νεότεροι (Pattanaik, 2020).

#### **5.4 Λευκωματίνη/Κρεατινίνη**

Στην αξιολόγηση των ασθενών με υπέρταση, η αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης (UACR) μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο ως βιοδείκτης. Χρησιμοποιώντας 6.205 άτομα με φυσιολογική πίεση, οι Takase et al. (2015) εξέτασε εάν η λευκωματίνη των ούρων θα μπορούσε να προβλέψει την ανάπτυξη υπέρτασης και μελλοντικές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης. Για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων λευκωματίνης ούρων σε κρεατινίνη, συλλέχθηκαν δείγματα ούρων. Σε αυτή τη μελέτη, τα άτομα παρακολούθηθηκαν για διάστημα 1.089 ημέρων μετά την αρχική εξέταση, για να προσδιοριστεί εάν εμφανίστηκε υπέρταση. Κατά την έναρξη, η λευκωματίνη των ούρων ήταν στο φυσιολογικό εύρος (UACR <30 mg/g Cr) στα περισσότερα άτομα (97,5%). Συνολικά 1.184 άτομα (19,1%) ανέπτυξαν υπέρταση κατά την περίοδο παρακολούθησης. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι συγγραφείς βρήκαν πως το UACR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μελλοντικών αυξήσεων στη συστολική αρτηριακή πίεση ( $P < 0,01$ ). Μια άλλη προοπτική μελέτη εξέτασε 1.173 άτομα χωρίς υπέρταση την χρονική περίοδο 2005-2008 και ξανά κατά τη διάρκεια μιας επομένης περιόδου παρακολούθησης (2008-2011). Τα υποκείμενα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τις βασικές τιμές UACR. Κατά τη διάρκεια ενός μέσου όρου 2,6 ετών παρακολούθησης, τα άτομα με υψηλότερους τιμές UACR είχαν υψηλότερο κίνδυνο περιστατικής υπέρτασης σε σχέση με αυτά κατώτερων τιμών (Mujadzic et al., 2022).

Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 412 άτομα με φυσιολογική πίεση, έδειξε ότι τα άτομα με αυξημένη UACR ( $\geq 5$  mg) είχαν υψηλότερο κίνδυνο περιστατικής υπέρτασης από εκείνα με χαμηλή UACR ( $< 5$  mg), ανεξάρτητα από το υπόβαθρό τους. Ως αποτέλεσμα αυτής της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι μια ελαφρά αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υπέρταση. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν βρει ότι οι υποκλινικές ανωμαλίες στους νεφρούς ή στο ενδοθήλιο μπορεί να προηγούνται της εξέλιξης σε στάδια υψηλότερης αρτηριακής πίεσης (Jessani et al., 2012). Θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί εάν η μέτρηση της UACR, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους δείκτες, πιθανόν συμβάλλει στον εντοπισμό εκείνων που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση.

## **5.5 CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη )**

Η CRP αποτελεί ένα δείκτη φλεγμονής και αυξάνεται σε διάφορες καταστάσεις όπως ο διαβήτης. Κανονικά υπάρχουν ελάχιστες ποσότητες CRP στο πλάσμα και το επίπεδο της αυξάνεται 100 φορές περισσότερο όταν υπάρχει τραυματισμός, μόλυνση ή φλεγμονή. Η CRP είναι η πρώτη πρωτεΐνη οξείας φάσης. Συντίθεται κυρίως από το ήπαρ ως απόκριση στην ιντερλευκίνη-6 και την ιντερλευκίνη-1β. Η σχέση της με την υπέρταση έχει μελετηθεί εκτενώς. Οι Hage (2014) στη μελέτη τους έδειξαν ότι με αυξημένα επίπεδα CRP, ο κίνδυνος ανάπτυξης υπέρτασης αυξάνεται. Η CRP αυξάνει την αρτηριακή πίεση με διάφορους μηχανισμούς (Bautista et al., 2001) :

- Η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου μειώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και έτσι αναστέλλεται έμμεσα η αγγειοδιαστολή. Επίσης, αυξάνεται η προσκόλληση των λευκοκυττάρων, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η οξείδωση και η θρόμβωση.
- Ρυθμίζει επίσης τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης τύπου I, μεσολαβώντας έτσι τη μεσολαβούμενη από την αγγειοτενσίνη II αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η CRP είναι πολύ σταθερή και έχει χρόνο ημιζωής 19 ώρες με πολύ μικρή διακύμανση των τιμών. Επίσης έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα καθιστώντας την πιο αξιόπιστη ένδειξη χρόνιας φλεγμονής. Το μόνο μειονέκτημα είναι ότι δεν είναι ανιχνεύσιμο σε πολύ χαμηλό επίπεδο (δηλαδή  $< 3$  mg/l). Αντίθετα, η hsCRP (ανιχνεύσιμη σε λιγότερο από 3 mg/l) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση πρώιμης προφλεγμονώδους κατάστασης. Το αυξημένο επίπεδο hsCRP σχετίζεται θετικά με την άνοδο της διαστολικής αρτηριακής πίεσης

σε προυπερτασικούς. Οι Yudkin et al. (2000) σε άλλη έρευνα βρήκαν ότι η hsCRP είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη υπέρτασης στον κορεατικό πληθυσμό.

## **5.6 Ρενίνη & Αλδοστερόνη**

Τα κορτικοστεροειδή όπως η ρενίνη και η αλδοστερόνη, συστατικά του RAAS, διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στην αιμόσταση της αρτηριακής πίεσης, πιθανώς συσχετίζονται με την παθογένεση της υπέρτασης σε ορισμένα άτομα μέσω ασυνήθιστα αυξημένων επιπέδων ρενίνης και αλδοστερόνης μέσω των άμεσων επιδράσεών της στους ιστούς και/ή της συνεπαγόμενης κατακράτησης άλατος και νερού .

Ως έναυσμα για την παραγωγή αλδοστερόνης και ρενίνης, υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες παρουσιάζουν μια γραμμική σχέση μεταξύ των δύο. Ωστόσο, οι αποκλίσεις σε αυτή τη σχέση (αναλογία αλδοστερόνης: ρενίνης), παρέχουν πληροφορίες για τα παθοφυσιολογικά αίτια της υπέρτασης και επιτρέπουν την επιλογή των κατάλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων, σε κατάλληλες περιπτώσεις. Υπάρχει ένα υποσύνολο υπερτασικών ατόμων που αποτυγχάνουν να βιώσουν τις αναμενόμενες αλλαγές στην αλδοστερόνη όταν αλλάζουν την πρόσληψη νατρίου. Σε τέτοια άτομα, τα διουρητικά είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τους αναστολείς MEA (αναστολή RAAS) επειδή έχουν φυσιολογικά/υψηλά επίπεδα ρενίνης. Σε άλλα με κατασταλμένο PRA και υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης, όπως στον πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικής υπέρτασης, μπορεί να ανταποκριθεί καλύτερα στους ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών (MRA), όπως η σπιρονολακτόνη (Mujadizic et al., 2022; T. J. Wang et al., 2007).

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εξέταση αλδοστερόνης δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι είναι βιοδείκτης για την έναρξη ή την εντατικοποίηση της θεραπείας της αρτηριακής πίεσης. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Wang et al. (2007) έχει δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης στον ορό προδιαθέτουν στην ανάπτυξη υπέρτασης που σχετίζεται με άμεσες αγγειακές επιδράσεις καθώς και με κατακράτηση νατρίου και/ή μη ανιχνευμένο πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό. Ωστόσο, στη μελέτη παρακολούθησης που περιελάμβανε 1.456 μη υπερτασικά άτομα με την ισχυρότερη συσχέτιση του κινδύνου υπέρτασης και των χαρακτηριστικών μιας προσέγγισης βιοδεικτών για την πρόβλεψη της υπέρτασης, η συσχέτιση μεταξύ αλδοστερόνης ορού και υπερτασικής υπέρτασης δεν ήταν σημαντική μετά την

προσαρμογή για άλλους παράγοντες όπως CRP και αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Αυτό υποδηλώνει αλληλεπιδράσεις της αλδοστερόνης και άλλων διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων άλλων πιθανών μεμονωμένων βιοδεικτών ή συν-βιοδεικτών. Δεδομένων αυτών των δεδομένων, μια καλύτερη στρατηγική μπορεί να είναι ότι αντί να εξετάζουμε τους βιοδείκτες μεμονωμένα, η βαθμολογία πολλών βιοδεικτών μπορεί να προβλέψει την υπέρταση με καλύτερη ευαισθησία καθώς και ειδικότητα (Mujadzic et al., 2022). Αυτή η προσέγγιση έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην εξέταση πολλαπλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου για τον προσδιορισμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

## **5.7 Λιποπρωτεΐνες (HDL ,LDL)**

Οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής και υψηλής πυκνότητας (LDL, HDL) αναφέρεται ότι αυξάνονται σημαντικά σε άτομα με υπέρταση. Οι λιποπρωτεΐνες έχουν προφλεγμονώδεις, προθρομβωτικές και προαποπρωτικές ιδιότητες. Προκαλούν διέγερση της μετανάστευσης και διήθησης των μονοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων καθώς και πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων προκαλώντας αθηρωματικές πλάκες. Επομένως, αυτό μπορεί να υποδηλώνει εξέλιξη της νόσου (Pattanaik, 2020).

## **5.8 Καρδιακές τροπονίνες**

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι καρδιακές τροπονίνες (cTnT) είναι ένας ευεργετικός βιοδείκτης πρόγνωσης σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Ωστόσο, τα επίπεδα cTnT δεν είναι ανιχνεύσιμα με τις συμβατικές αναλύσεις στους περισσότερους ασθενείς, και οι ίδιοι δεν παρουσιάζουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Οι δοκιμές υψηλής ευαισθησίας που αναπτύχθηκαν πρόσφατα μπορούν να μετρήσουν χαμηλά επίπεδα cTnT με ακρίβεια και με ασήμαντη διακύμανση. Η συσχέτιση της αρχικής hs-cTnT με την περιστατική διαγνωσμένη υπέρταση εξετάστηκε σε μια πρόσφατη μελέτη κοόρτης με 15.792 συμμετέχοντες. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η hs-cTnT συσχετίστηκε με περιστατική

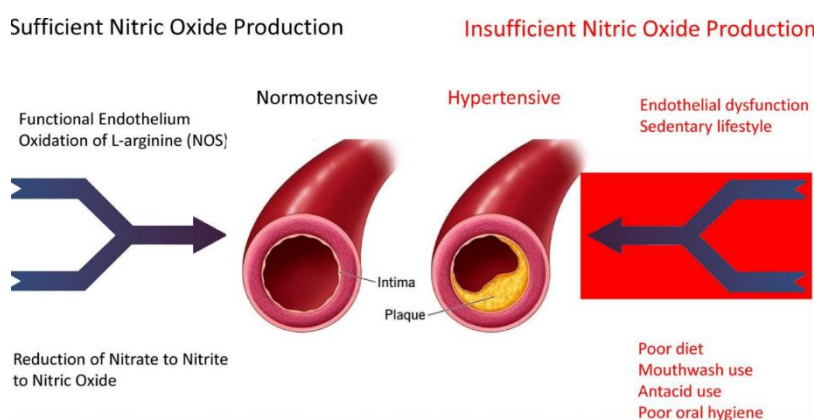


υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε έναν περιπατητικό πληθυσμό χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (Blake et al., 2003).

Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός που συνδέει το hs-cTnT με την υπέρταση είναι ασαφής, μερικά σημεία αξίζει να ληφθούν υπόψη. Η υπέρταση αναπτύσσεται με την πάροδο του χρόνου, στην αρχή ως φυσιολογική αρτηριακή πίεση, με μη φυσιολογικά ημερήσια μοτίβα αρτηριακής πίεσης, μέχρι την προ-υπέρταση και τέλος στην κλινική υπέρταση. Είναι ευρέως γνωστό ότι οι ανωμαλίες στην καρδιακή και αγγειακή δομή συμβαίνουν πολύ πριν από την κλινική υπέρταση. Έτσι, αυτές οι πρώιμες αλλαγές της καρδιακής δομής ακόμη και πριν από την ανάπτυξη κλινικής υπέρτασης θα μπορούσαν να είναι η εξήγηση για την αυξημένη hs-cTnT. Επιπλέον, η hs-cTnT και η υπέρταση πιθανώς να είναι μια εκδήλωση συγκαλυμμένης υπέρτασης όταν το επίπεδο αρτηριακής πίεσης του ασθενούς στο ιατρείο είναι εντός του φυσιολογικού εύρους, αλλά οι μετρήσεις στο σπίτι είναι στο εύρος υπέρτασης. Έτσι, η αυξημένη hs-cTnT μπορεί να είναι χρήσιμη στον εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο υπέρτασης και να προσφέρει την ευκαιρία για πιο εντατικές προληπτικές ή/και προγενέστερες στρατηγικές φαρμακολογικής θεραπείας (Pattanaik, 2020).

## 5. 9 Αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου αζώτου (NO)

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από το αμινοξύ L-αργινίνη και από το ενδοθηλιακό ένζυμο, μονοξειδίου του αζώτου (NOS). Η φλεγμονή έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει προς τα κάτω τη δραστηριότητα του NOS. Ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μειωμένη δραστηριότητα NO σχετίζεται με υπέρταση.



Εικόνα 18: Σύγκριση επαρκή-μη επαρκή παραγωγή NO.

Πηγή [https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0006295222004191-ga1\\_lrg.jpg](https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0006295222004191-ga1_lrg.jpg)



Η αυξημένη ROS και η αλλοιωμένη ισορροπία μεταξύ NO και ROS οδηγούν σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO, με αποτέλεσμα μικρότερη αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο, η οποία, με τη σειρά της, προκαλεί ή επιδεινώνει την υπέρταση (Hermann et al., 2006).

### **5.10 Ορμόνες θυροειδούς (T3, T4 , TSH, PTH)**

Τα ευρήματα της βιβλιογραφίας υποδεικνύουν ότι οι ορμόνες θυροειδούς μπορεί να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες πρόληψης της υπέρτασης και συγκεκριμένα τα επίπεδα TSH > 6 Mu/L είχαν ειδικότητα και ευαισθησία 75% και 65% αντίστοιχα, στη διάγνωση όλων των περιπτώσεων υπέρτασης. Η TSH ήταν σημαντικά υψηλότερη μεταξύ των περιπτώσεων υπέρτασης σε σχέση με τους ελέγχους, παρόλο που δεν υπήρχε διαφορά στη μέση τιμή T3 και T4. Με σχεδόν 2 δισεκατομμύρια ανθρώπους να έχουν ανεπαρκές ιώδιο στη διατροφή τους παγκοσμίως, η ανεπάρκεια ιωδίου είναι πιθανό να είναι η κύρια αιτία του υποθυρεοειδισμού και μπορεί να είναι η κύρια υποκείμενη αιτία στον πληθυσμό (Businge et al., 2018). Η δραστηριότητα της TSH στον θυροειδή αδένα οδηγεί σε οξείδωση NADPH από την οξειδάση NADPH που παράγει NADP και ρίζες υπεροξειδίου. Οι ρίζες υπεροξειδίου στη συνέχεια μετατρέπονται στο λιγότερο ισχυρό H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, από τη δισμουτάση του υπεροξειδίου, ένα ένζυμο που εξαρτάται από το σελήνιο. Το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> που δεν καταναλώνεται σε αυτή τη διαδικασία εξουδετερώνεται από την εξαρτώμενη από το σελήνιο υπεροξειδάση γλουταθειόνης. Επίσης, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO έχει ως αποτέλεσμα χρόνια αύξηση της TSH. Αυτό με τη σειρά του, αυξάνει τα επίπεδα κυκλοφορίας της LDC-C και ως εκ τούτου, σε μειωμένη λειτουργία των ηπατικών υποδοχέων LDL. Στη συνέχεια, η χρόνια φλεγμονή προκαλείται από υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα TNF α και IL-6 (Lioudaki et al., 2013). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ενδοθηλιακή αγγειοδιαστολή και αυξημένο πάχος του εσωτερικού μέσου στη συστηματική κυκλοφορία, ένας πρώιμος δείκτης αθηροσκλήρωσης και ως εκ τούτου, προάγγελος ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Η αυξημένη TSH είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σε άνδρες < 50 ετών και γυναίκες >60 (Razvi et al., 2008). Η ανεπάρκεια ιωδίου δεν είναι μόνο μία από τις κύριες αιτίες υποθυρεοειδισμού, αλλά επίσης ευθύνεται για σημαντική μείωση της εξωγενούς αντιοξειδωτικής ικανότητας καθώς το ιώδιο είναι τρεις φορές ισχυρότερο αντιοξειδωτικό από τη βιταμίνη C και συγκεντρώνεται σε πολλά όργανα του σώματος όπως τα μάτια, ο θυροειδής,

ο προστάτης, το στήθος και το έντερο, όπου μπορεί να έχει καθοριστική προστατευτική δράση έναντι των οξειδωτικών μορίων (Winkler et al., 2000).

## **5.11 Βιταμίνη D3**

Η βιταμίνη D3 έχει συνδεθεί με την υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν ότι η έλλειψη βιταμίνης D3 μπορεί να συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, ο μηχανισμός πίσω από αυτή την συσχέτιση δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Ορισμένες έρευνες, έχουν δείξει ότι η χορήγηση βιταμίνης D3 μπορεί να έχει θετικές επιδράσεις στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει αναμφίβολα αποτελέσματα. Η συσχέτιση της βιταμίνης D με την αγγειακή υγεία έχει συγκεντρώσει αυξανόμενη προσοχή (Al Mheid et al., 2011).

Η βιολογικά ενεργή ένωση, η 25-υδροξύ βιταμίνη D3, παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του σώματος σε ιόντα ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων. Αυτή η ισορροπία επηρεάζει βασικά μικροθρεπτικά συστατικά όπως ο σίδηρος, το μαγνήσιο, τα φωσφορικά άλατα και ο ψευδάργυρος. Η επιδημιολογική σχέση ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D3 και της υπέρτασης καθιερώθηκε πριν από περίπου δύο δεκαετίες και οι επακόλουθες μελέτες παρατήρησης υποστήριξαν σταθερά την αντίστροφη σχέση με την αρτηριακή πίεση (Al Mheid et al., 2011).

Η έρευνα έχει δείξει ότι διάφορα κύτταρα στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, των νεφρικών σωληναρίων και των T και B κυττάρων, συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην αγγειακή βλάβη. Αυτές οι κυτταρικές επιδράσεις οδηγούν σε ακαμψία, ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και ρύθμιση των ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων μέσω υποδοχέων. Ο αντίκτυπος που προκύπτει στα συστήματα οργάνων έχει οδηγήσει στον προτεινόμενο μηχανισμό που συνδέει τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με την υπέρταση (Jeong et al., 2017).

Ωστόσο, μελέτες σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην υπέρταση έχουν αποδώσει μικτά και ασαφή αποτελέσματα. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα, ενώ άλλες έχουν αναφέρει αρνητικά αποτελέσματα. Παρά τα φαινομενικά ισχυρά επιδημιολογικά στοιχεία, αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές απέτυχαν να καταδείξουν τα οφέλη της θεραπείας της υπέρτασης με βιταμίνη D (Larsen et al.,

2012). Η απόκλιση ίσως αποδίδεται σε μεροληψία επιλογής, μεροληψία πληροφοριών ή συγχυτικούς παράγοντες κατά την διεξαγωγή της μελέτης παρατήρησης. Ο ρόλος της βιταμίνης D3 στην πρόληψη των μακροπρόθεσμων εκβάσεων της υπέρτασης δεν υποστηρίζεται επίσης πειστικά από την τρέχουσα επιστημονική βιβλιογραφία. Επομένως, τα υπάρχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη χρήση της βιταμίνης D3 είτε ως διαγνωστικού είτε ως προγνωστικού βιοδείκτη για την υπέρταση.

## **5.12 Αυξημένη ινσουλίνη**

Η ινσουλίνη αποτελεί μια ορμόνη με την οποία ρυθμίζονται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και συμμετέχει στη ρύθμιση πολλών λειτουργιών. Παράγεται από το πάγκρεας και είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Ορισμένες μελέτες έχουν διαπιστώσει πως η υπέρταση επηρεάζει τη λειτουργία της ινσουλίνης και οδηγεί σε αντίσταση της, η οποία συμβάλλει στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Όταν ο αριθμός της ινσουλίνης στο αίμα μειώνεται, μπορεί να αυξηθεί η αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, οι σχέσεις μεταξύ ινσουλίνης και υπέρτασης δεν έχουν ακόμη διασαφηνιστεί πλήρως και εξακολουθεί να γίνεται έρευνα στον τομέα αυτόν (Whaley-Connell et al., 2009).

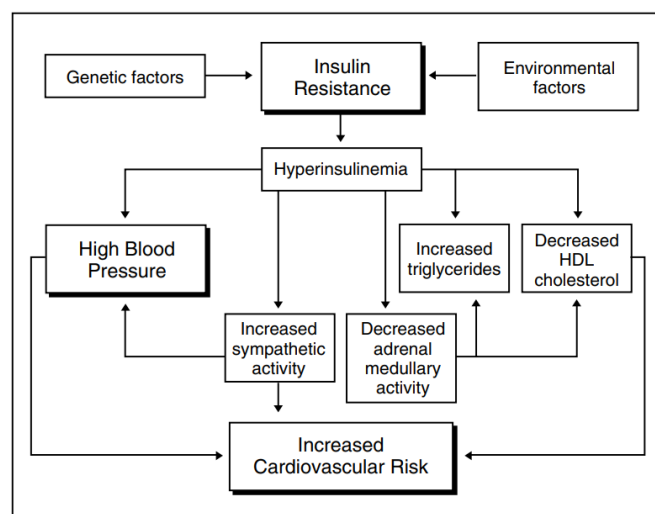
Επιπλέον, η υπέρταση μπορεί να επιδεινώσει τις επιπτώσεις της υπεργλυκαιμίας στον οργανισμό, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Η συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη και υπέρτασης μπορεί να θεωρηθεί ως σχέση αιτίου-αποτελέσματος (Whaley-Connell et al., 2009).

Η ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση μέσω πολλών μηχανισμών όπως: την αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση του νατρίου, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την υπερτροφία της αγγειακής αντίστασης, κ.α. Αντίθετα, η υπέρταση μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη μεταβάλλοντας την παροχή ινσουλίνης και γλυκόζης στα κύτταρα των σκελετικών μυών, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης (Whaley-Connell et al., 2009).

Ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός τόσο για την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και για την υπέρταση είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπου οδηγεί σε

αγγειοσυστολή και συμβάλει στη γένεση αγγειακών δομικών αλλαγών, αυξάνοντας τον αριθμό των μυϊκών ινών ταχείας συστολής (Whaley-Connell et al., 2009).

Οι άνθρωποι με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν συχνά υψηλή αρτηριακή πίεση, καθώς και αδυναμία να παράγουν αρκετή ινσουλίνη ή να τη χρησιμοποιούν αποτελεσματικά. Υπέρταση και διαβήτης συνήθως συνυπάρχουν και αυτή η κατάσταση είναι γνωστή ως "διαβητική νεφροπάθεια", η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές υγείας. Η εφαρμογή κατάλληλων θεραπειών για τον έλεγχο και τη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης και του διαβήτη είναι σημαντική για την πρόληψη των επιπλοκών (Whaley-Connell et al., 2009).



Εικόνα 19: Σχέσεις μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη, της υψηλής αρτηριακής πίεσης και του αυξημένου Καρδιαγγειακού Κινδύνου.

Πηγή <https://sci-hub.se/10.1056/NEJM199602083340607>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – Διάγνωση – Έλεγχος υπέρτασης

### 6.1 Τακτική μέτρηση πίεσης & καταγραφή μετρήσεων

Η καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο κλινικό περιβάλλον, όπως τα εξωτερικά ιατρεία, είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση της υπέρτασης. Η τυπική μέθοδος περιλαμβάνει ακρόαση με χρήση υδραργύρου ή πιεσόμετρου ή αυτόματου πιεσόμετρου βαθμονομημένου

με τη μέθοδο ακρόασης. Η περιχειρίδα βάλλεται στο ύψος που είναι η καρδιά. Στη σύγχρονη πρακτική, η χρήση υδραργύρου πιεσόμετρων συχνά αποφεύγεται λόγω περιβαλλοντικών ανησυχιών, ιδιαίτερα στην Ευρώπη (JSH, 2009; Koh et al., 2011; Miura et al., 2004).

Αν και η κλινική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης θεωρείται πρότυπο για να διαγνωστεί η υπέρταση, έχουν τεθεί ερωτήματα σχετικά με την κλινική της αξία. Η αυστηρή τήρηση της διαδικασίας είναι γνωστό ότι παρέχει πιο ακριβείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης από την παράβλεψή της, καθιστώντας την κλινικά πολύτιμη, τουλάχιστον συγκρίσιμη με την περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (ABPM) ή τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι. Παρά αυτά τα πρότυπα, η αρτηριακή πίεση συχνά δεν μετράται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες σε προληπτικούς ελέγχους ή κλινικές ρυθμίσεις και η ακρίβεια της μέτρησης μπορεί να παραβλέπεται. Οι οδηγίες συνιστούν ανεπιφύλακτα τη συμμόρφωση με την καθορισμένη διαδικασία (JSH, 2009; Koh et al., 2011; Miura et al., 2004).

Η σφυγμομανομετρία που βασίζεται στην ακρόαση, εισάγει προκλήσεις όπως η προτίμηση των τερματικών ψηφίων και ένα κενό ακρόασης. Πρόσθετες εκτιμήσεις περιλαμβάνουν τη χρήση περιχειρίδων με συγκεκριμένες διαστάσεις και τον αποκλεισμό της αποφρακτικής αρτηριοσκλήρωσης. Για ασθενείς με αρρυθμία ή κολπική μαρμαρυγή, απαιτούνται προφυλάξεις και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για να διασφαλιστούν ακριβείς μετρήσεις. Στις έγκυες γυναίκες, γίνονται προσαρμογές για τους ήχους Korotkoff που ακούγονται περιστασιακά στα 0 mm Hg. Η έμμεση σφυγμομανομετρία κατά τη διάρκεια της άσκησης στερείται μεθόδου υψηλής ακρίβειας και τα υπάρχοντα στοιχεία δεν είναι επαρκή ώστε να υποστηρίζουν τη γενική χρήση της για τη διάγνωση της υπέρτασης. Λόγω της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, για να μπορέσει να διαγνωστεί η υπέρταση, είναι απαραίτητο να λαμβάνονται μετρήσεις σε δύο ή περισσότερες διαφορετικές περιπτώσεις, συνήθως σε κλινικό περιβάλλον (JSH, 2009).

Η καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο χώρο του σπιτιού είναι χρήσιμη για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στη θεραπεία των ασθενών και για την πρόληψη υπερβολικής ή ανεπαρκούς αντιυπερτασικής δράσης των φαρμάκων. Η μέτρηση πριν από τη λήψη ενός φαρμάκου είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της διάρκειας της επίδρασης του φαρμάκου (για παράδειγμα, αναλογία πρωινού αποτελέσματος/βραδινού αποτελέσματος). Το να μετριέται η αρτηριακή πίεση στο σπίτι είναι εξαιρετικά χρήσιμο για τη διάγνωση της εμμένουσας υπέρτασης και για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής (JSH, 2009; Koh et al., 2011). Λόγω αυτών των πλεονεκτημάτων, η καταμέτρηση στο σπίτι έχει αναφερθεί ότι έχει μεγάλη υψηλή

αποτελεσματικότητα στην ιατρική οικονομία. Στην Ιαπωνία, είναι ευρέως διαδεδομένο η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι, σύμφωνα με μια πανεθνική έρευνα το 2004-2005, το 90% των κλινικών γιατρών συνέστησαν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι και το 77% των υπερτασικών ασθενών να έχουν ένα πιεσόμετρο στο σπίτι. Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι έχουν προταθεί από την Ιαπωνική Εταιρεία Υπέρτασης. Η μέθοδος ακρόασης χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι. Συνιστάται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης εντός 1 ώρας από το ξύπνημα, μετά την ούρηση, μετά από 1-2 λεπτά ανάπαυσης σε καθιστή θέση, πριν από τη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων και πριν από το πρωινό, και μετά από 1-2 λεπτά ανάπαυσης σε καθιστή θέση το βράδυ. Η αρτηριακή πίεση που μετράται πριν από τον ύπνο επηρεάζεται μερικές φορές από την κατανάλωση αλκοόλ καθώς και από το μπάνιο. Ωστόσο, αυτές οι συνθήκες δεν είναι απαγορευτικές για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από τον ύπνο, καθώς η απαγόρευση κατανάλωσης αλκοόλ ή/και μπάνιου πριν από τις μετρήσεις μπορεί να μειώσει τη συμμόρφωση στη μέτρηση. Όταν γίνονται μετρήσεις υπό αυτές τις συνθήκες, τα άτομα θα πρέπει να καταγράφουν αυτές τις πληροφορίες επιπλέον των πραγματικών τιμών της αρτηριακής πίεσης. Οι μετρήσεις πριν από το δείπνο και πριν από τη λήψη φαρμάκων το βράδυ μπορεί επίσης να ενδείκνυνται για την αξιολόγηση των επιδράσεων του φαρμάκου. Η κλινική αξία του να μετριέται η αρτηριακή πίεση στο σπίτι είναι επαρκής ακόμη και όταν πραγματοποιείται μόνο μία φορά κάθε πρωί και κάθε βράδυ, εάν αυτό συνεχιστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς συχνά εκτελούν πολλαπλές μετρήσεις σε κάθε περίπτωση, αλλά η τήρηση της μέτρησης μειώνεται εάν ζητηθούν πάρα πολλές μετρήσεις σε κάθε περίπτωση. Στην καθημερινή πρακτική, οι τιμές των πολλαπλών μετρήσεων σε μία περίπτωση, ο μέσος όρος και η μεταβλητότητά τους πρέπει επίσης να αξιολογούνται εάν είναι απαραίτητο. Συνεπώς, συνιστάται να καταγράφονται και να αναφέρονται όλες οι τιμές που μετρούνται (Koh et al., 2011; Miura et al., 2004). Δεν υπάρχει συναίνεση ως προς το ποιες από τις μετρούμενες τιμές θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ώστε να αξιολογηθεί κλινικά η αρτηριακή πίεση στο σπίτι. Ωστόσο, στις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της υπέρτασης σε διάφορες χώρες, οι τιμές αναφοράς της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι προήλθαν από επιδημιολογικές μελέτες όπου η αρτηριακή πίεση στο σπίτι μετρήθηκε μία φορά σε κάθε περίπτωση και υπολογίστηκε κατά μέσο όρο για μια συγκεκριμένη περίοδο. Επίσης, μια μελέτη στην Ιαπωνία έδειξε ότι ο μέσος όρος των τιμών που λήφθηκαν σε μία περίπτωση είναι εξαιρετικά αναπαραγωγίμος και ότι υπήρχε μόνο μια μικρή διαφορά μεταξύ του μέσου όρου μιας μεμονωμένης τιμής και του μέσου όρου της μέσης τιμής πολλαπλών μετρήσεων σε κάθε



περίπτωση, μια ορισμένη περίοδο. Επιπλέον, ακόμη και η καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης μέσα στο σπίτι έχει αποδειχθεί ότι έχει καλύτερη προγνωστική ισχύ από μια κλινική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (JSH, 2009).

## **6.2 Ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις**

### **Περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (ABPM)**

Μια συσκευή ABPM περιλαμβάνει μια περιχειρίδα αρτηριακής πίεσης που φοριέται στον βραχίονα και συνδέεται με μια συσκευή εγγραφής, η οποία μπορεί να μεταφερθεί σε μια ζώνη. Με μεγαλύτερη ακρίβεια προσδιορίζεται η υπέρταση, κατά τη διάρκεια μιας ολόκληρης ημέρας, από τη μέση αρτηριακή πίεση. Το ABPM καταμετρά την αρτηριακή πίεση σε διαστήματα 15 ή 30 λεπτών σε περίοδο 24 ή 48 ωρών. Αυτό επιτρέπει στους πάροχους υγειονομικής περίθαλψης να λαμβάνουν υπόψη τις κανονικές διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης που συμβαίνουν μέσα στη μέρα κατά την αξιολόγηση του καταγεγραμμένου μέσου όρου. Εάν έχετε κυμαινόμενη υπέρταση, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να την εντοπίσει χρησιμοποιώντας ABPM, καθώς οι μετρήσεις καλύπτουν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από εκείνες που λαμβάνονται στο ιατρείο (Fogoros, 2023).

Η διάγνωση της υπέρτασης με ABPM έχει επικυρωθεί πλήρως και είναι πιο ακριβής για τη διάγνωση της υπέρτασης του 1<sup>ο</sup> σταδίου, από μια μεμονωμένη επίσκεψη στο γραφείο του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης (Niiranen et al., 2010)

### **Άλλες Δοκιμές**

Η αρτηριακή πίεση είναι στενά συνδεδεμένη με τη λειτουργία της καρδιάς και των νεφρών. Η εξέταση αίματος, οι απεικονιστικές μελέτες και άλλες εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της υπέρτασης και των σχετικών αιτιών και επιπλοκών της. Επιπλέον, οι εξετάσεις ούρων μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό εάν ο διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια συμβάλλουν στην υψηλή αρτηριακή πίεση (Fogoros, 2023).

### **Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)**

Το ΗΚΓ είναι μια γρήγορη και απλή εξέταση που αξιολογεί τον καρδιακό ρυθμό. Οι ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού μπορεί να προκαλέσουν υψηλή αρτηριακή πίεση και η υπέρταση



μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνιες αλλαγές με αποτέλεσμα ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού (J Clin Hypertens et al., 2016).

### **Ηχοκαρδιογράφημα**

Η καρδιακή λειτουργία μπορεί να εξεταστεί χρησιμοποιώντας ένα τεστ απεικόνισης που απεικονίζει την καρδιά σε κίνηση. Η υπερβολικά υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να προκαλέσει αλλαγές που μπορούν να αναγνωριστούν μέσω της ηχοκαρδιογραφίας και ορισμένες ανωμαλίες της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να προκαλέσουν υψηλή αρτηριακή πίεση (Lee, et al., 2015).

### **Υπέρηχος**

Ένας υπέρηχος, χρήσιμος για την αξιολόγηση των νεφρών και των αιμοφόρων αγγείων, μπορεί να χρειαστεί εάν ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης ανησυχεί για συγκεκριμένες πτυχές της ροής του αίματος. Για παράδειγμα, εάν υπάρχει υποψία υπερβολικής στένωσης σε ένα ή περισσότερα αιμοφόρα αγγεία, ο υπέρηχος μπορεί να το αξιολογήσει (Indian J et al., 2011).

### **Αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία**

Εάν υπάρχει υποψία ότι ένας όγκος οφείλεται για την αυξημένη αρτηριακή πίεση, μπορεί να είναι απαραίτητη μια απεικονιστική εξέταση όπως αξονική ή μαγνητική τομογραφία, συνήθως για την αξιολόγηση των νεφρών ή των επινεφριδίων (Indian J et al., 2011).

## **6.3 Ιατρικό ιστορικό υπέρτασης**

Το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας σημαντικός μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για υπέρταση. Η κληρονομική φύση της υπέρτασης είναι καλά τεκμηριωμένη από πολυάριθμες οικογενειακές μελέτες (Ranasinghe et al., 2015), που καταδεικνύουν συσχετίσεις αρτηριακής πίεσης μεταξύ των μελών μιας οικογένειας, όπως για παράδειγμα μεταξύ των αδερφών, των γονέων και των παιδιών. Περίπου το 30% της διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες και βρέθηκε ότι ποικίλλει από 25% έως 65% σε μελέτες γενεαλογίας. Μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών που προτείνονται για την εξήγηση της σχέσης ανάμεσα στην υπέρταση και του θετικού οικογενειακού ιστορικού υπέρτασης, είναι η αυξημένη νεφρική εγγύς επαναρρόφηση του νατρίου, τα γενετικά χαρακτηριστικά που

συσχετίζονται με την υψηλή αρτηριακή πίεση όπως υψηλή αντιμεταφορά νατρίου-λιθίου, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, οι υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος νηστείας, οι λιποπρωτεΐνες LDL υψηλής πυκνότητας, ο δείκτης λίπους και ο δείκτης μάζας σώματος, το οξειδωτικό στρες καθώς και κοινοί περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η πρόσληψη νατρίου και η έκθεση σε βαρέα μέταλλα (Corvol et al., 1992; Simsolo, 1999).

Βρέθηκαν αρκετές συσχετίσεις μεταξύ του οικογενειακού ιστορικού και του επιπολασμού της υπέρτασης. Σε ένα πανελλαδικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου, το θετικό οικογενειακό ιστορικό βρέθηκε να συσχετίζεται με επιπολασμό υπέρτασης διπλάσιο από αυτό που βρέθηκε σε άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό και ήταν ανεξάρτητο από το βάρος. Τα στοιχεία τονίζουν την ανάγκη να διερευνηθεί το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης ακόμη και σε ένα άτομο με φυσιολογική πίεση. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πρώιμων καρδιακών μορφολογικών αλλαγών (μεγαλύτερο πάχος και μάζα τοιχώματος της αριστερής κοιλίας) και μεταβολής της περιφερειακής αγγειακής ικανότητας και ανταπόκρισης στα πιεστικά ερεθίσματα μεταξύ των ατόμων με φυσιολογική πίεση με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Οι έφηβοι με υπερτασικούς συγγενείς πρώτου βαθμού αποτελούν μια ειδική ομάδα κινδύνου που θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η υπέρταση ήταν πιο πιθανό να είχε προηγουμένως διαγνωστεί σε προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου εάν το οικογενειακό ιστορικό ήταν θετικό. Η μελέτη του οικογενειακού ιστορικού υπέρτασης και άλλων παραγόντων κινδύνου σε υγιή άτομα παρέχει μια μοναδική ευκαιρία να διερευνηθούν παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση αρτηριακής πίεσης, πολύ πριν τεθεί η διάγνωση της υπέρτασης. Ως εκ τούτου, το θετικό οικογενειακό ιστορικό μπορεί να θεωρηθεί ως ευκαιρία για άμεση συμμετοχή μελών της οικογένειας στην εκπαίδευση υγείας, καθώς και για πρώιμες παρεμβάσεις και βελτιωμένο έλεγχο της υπέρτασης (Stamler, 1979)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 – Αντιμετώπιση – Θεραπευτικές προσεγγίσεις**

### **7.1 Στοχευμένες διατροφικές προσεγγίσεις**

#### **Δίαιτα DASH**

Μία από τις πιο γνωστές διατροφικές στρατηγικές για να μειωθεί η τιμή της αρτηριακής πίεσης είναι το μοτίβο Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), το οποίο μείωσε σημαντικά την αρτηριακή πίεση μεταξύ των νορμοτασικών καθώς και εκείνων με υπέρταση. Το διατροφικό πρότυπο DASH, δίνει έμφαση σε μια διατροφή πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, μειωμένα κορεσμένα και ολικά λιπαρά, και έχει δοκιμαστεί σε πολλαπλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων υπερτασικών και ατόμων με διαβήτη τύπου 2, μόνο του ή ακόμα και συνδυαστικά με άλλες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, με σταθερά αποτελέσματα. Η δοκιμή βέλτιστης πρόσληψης μακρο-θρεπτικών ουσιών για την πρόληψη της καρδιακής νόσου (OmniHeart) έδειξε ότι σε ένα διατροφικό μοτίβο τύπου DASH, αν αντικατασταθούν οι υδατάνθρακες με πρωτεΐνη ή με λίπος (κυρίως μονοακόρεστα) θα προκύψει επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης (Appel et al., 2005).

#### **Μεσογειακή διατροφή**

Το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο έχει πολλές ομοιότητες με το διατροφικό πρότυπο DASH, αλλά είναι γενικά υψηλότερο σε λιπαρά, και πιο συγκεκριμένα σε μονοακόρεστα λιπαρά από ξηρούς καρπούς, σπόρους και ελαιόλαδο (συνήθως κοντά στο 40% της ημερήσιας ενέργειας). Η μελέτη Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) εξέτασε τα αποτελέσματα ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς, σε σύγκριση με ένα διατροφικό πρότυπο χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στις καρδιαγγειακές παθήσεις και την αρτηριακή πίεση μεταξύ 772 ανδρών και γυναικών, ηλικίας 55–80 ετών. Σε σύγκριση με τη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, οι μέσες καθαρές αλλαγές στην ομάδα της μεσογειακής διατροφής με ελαιόλαδο και της μεσογειακής διατροφής με ξηρούς καρπούς ήταν -5,9 mmHg και -7,1 mmHg, αντίστοιχα, για τη συστολική αρτηριακή πίεση. Αν και τα στοιχεία είναι περιορισμένα, συνολικά, υποδηλώνουν μια επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης των διατροφικών προτύπων μεσογειακού στυλ (Bazzano et al., 2013).

## 7.2 Αλλαγή του τρόπου ζωής – συνήθειων

Η κλινική οδηγία για την υπέρταση από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας (NICE) συνιστά χρήσιμα την τακτική αερόβια άσκηση, τη μείωση του αλατιού, του αλκοόλ και του καπνίσματος και υποστηρίζει «υγιεινές δίαιτες χαμηλών θερμίδων» για «υπέρβαρα άτομα με αυξημένη αρτηριακή πίεση», αλλά δίνει ένα μάλλον αρνητικό σχόλιο σχετικά με τη «μέτρια επίδρασή» της και την ανεξήγητη μεταβλητότητα του αποτελέσματος στις δοκιμές. Δεν υπάρχει εξήγηση για το τι περιλαμβάνει μια υγιεινή διαίτα χαμηλών θερμίδων, και η συνολική εντύπωση είναι ότι οι συγγραφείς δεν θεωρούν τη διατροφή να είναι σχετική με εκείνους με φυσιολογικό βάρος ή αυτούς χωρίς υπέρταση, και ότι ακόμη και σε υπέρβαρους υπερτασικούς δεν θα έχει μεγάλο αποτέλεσμα (Nicoll & Henein, 2010).

Αυτό έρχεται σε πλήρη αντίθεση με τις πολύ πιο ολοκληρωμένες οδηγίες της British Hypertension Society (BHS), οι οποίες έρχονται σε συμφωνία με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, της Αμερικανικής Εταιρείας Υπέρτασης και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζουν τον πλούτο ποιοτικών κλινικών δοκιμών που δείχνουν ξεκάθαρα ότι η διατροφή και οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν σημαντικά ευεργετική επίδραση στην υπέρταση (Nicoll & Henein, 2010).

Οι οδηγίες του BHS αναφέρουν πως πρέπει να παρέχονται συμβουλές για να θεραπευτεί καθώς και να προληφθεί η υπέρταση, και θα πρέπει να δίνονται σε προυπερτασικούς και σε άτομα με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό. Επιπλέον, η τροποποίηση σε έναν καλύτερο τρόπο ζωής μπορεί να μειώσει την τιμή της αρτηριακής πίεσης όσο ένα μόνο αντιυπερτασικό φάρμακο. Ακόμη και μια πτώση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2 mmHg έχει βρεθεί ότι μειώνει τον επιπολασμό της υπέρτασης περίπου 17%, το εγκεφαλικό επεισόδιο γύρω στο 15% και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 6%.

Εκτός από τις συστάσεις του NICE, το BHS υποστηρίζει επίσης τη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, η υιοθέτηση μιας διατροφής πλούσια σε λαχανικά και φρούτα και τη μείωση του συνολικού και κορεσμένου λίπους. Υπογραμμίζουν ότι αυτές οι παρεμβάσεις μπορούν να μειώσουν την ανάγκη για φαρμακευτική θεραπεία, να ενισχύσουν την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, να μειώσουν την ανάγκη για πολλαπλά φαρμακευτικά σχήματα και να επηρεάσουν ευνοϊκά τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι διεθνείς

κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την τροποποίηση της διατροφής/συμπεριφοράς, τόσο πριν από τη φαρμακευτική αγωγή σε προ-υπέρταση ή μη επιπλεγμένη υπέρταση σταδίου 1, όσο και για ασθενείς υψηλού κινδύνου και για όσους λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή. Συστήνουν επίσης συγκεκριμένα την υιοθέτηση του διατροφικού σχεδίου Διαιτητικές Προσεγγίσεις για τη Διακοπή της Υπέρτασης (DASH).

Η δίαιτα DASH είναι χαμηλή σε ολικά και κορεσμένα λιπαρά, κόκκινο κρέας, ζάχαρη, ζαχαρούχα ποτά και επεξεργασμένους υδατάνθρακες, αλλά υψηλή σε λαχανικά, ψάρια, δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, πουλερικά και γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά. Έχει βρεθεί ότι μειώνει το βάρος, τον καρδιακό ρυθμό, τον κίνδυνο διαβήτη τύπου 2, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη Β και την ομοκυστεΐνη και σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας, θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και εγκεφαλικού επεισοδίου (Nicoll & Henein, 2010).

Η αξιολόγηση της ιδανικής πρόσληψης μακροθρεπτικών ουσιών για να προληφθεί η καρδιακή νόσος διαπίστωσε ότι η αντικατάσταση μερικών από την πρόσληψη υδατανθράκων της δίαιτας DASH είτε με πρωτεΐνη (50% από φυτικές πηγές) είτε με ακόρεστα λιπαρά (κυρίως μονοακόρεστα, που βρίσκονται στις ελιές και το ελαιόλαδο) θα μπορούσε μειώσει ακόμη περισσότερο την αρτηριακή πίεση, τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, την ομοκυστεΐνη και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Η δοκιμή PREMIER διαπίστωσε ότι η δίαιτα DASH σε συνδυασμό με μείωση αλκοόλ και αλατιού, απώλεια βάρους και αερόβια άσκηση πέτυχε μείωση 14,2/7,4 mmHg στους υπερτασικούς, ενώ ο επιπολασμός της υπέρτασης μειώθηκε σε διάστημα 6 μηνών από 38% σε 12%. Η μείωση του αλατιού, πιθανώς το πιο σημαντικό υποτασικό μέτρο, περιλαμβάνει την απομάκρυνση από επεξεργασμένα τρόφιμα, τον τακτικό έλεγχο των ετικετών των τροφίμων για περιεκτικότητα σε αλάτι και τη χρήση βοτάνων ή μπαχαρικών για γεύση (Nunez-Cordoba et al., 2008).

Άλλες επιτυχημένες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη μεσογειακή διατροφή, ουσιαστικά τη δίαιτα DASH με χαμηλό νάτριο με προσθήκη σκόρδου και αυξημένα ψάρια που περιέχουν ωμέγα-3: και τα δύο ισχυρά υποτασικά. Η μεσογειακή διατροφή συνδέεται επίσης αντιστρόφως με τον διαβήτη, την παχυσαρκία και την υπερχοληστερολαιμία μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου, και πρόσφατα υποστηρίχθηκε από την Mayo Clinic για την υγεία της καρδιάς των γυναικών. Η κατανάλωση πράσινου τσαγιού και μέτριων ποσοτήτων κόκκινου κρασιού είναι επίσης αποτελεσματική (Nunez-Cordoba et al., 2008).

### 7.3 Φαρμακευτική αγωγή

Για την θεραπεία τη υπέρτασης, υπάρχουν πολλές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την υπέρταση περιλαμβάνουν:

- Αντιυπερτασικά φάρμακα: Αυτά τα φάρμακα βοηθούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Παραδείγματα αντιυπερτασικών φαρμάκων περιλαμβάνουν τους αναστολείς της αγγειοτεντονικής αντίδρασης (β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, αναστολείς της αγγειοτενσίνης II), τους αναστολείς της αγγειοτενσίνης (APII), τους αναστολείς A-κανάλιων, κ.λπ.
- Ηπατική προστασία: Ορισμένα φάρμακα για την υπέρταση επηρεάζουν την λειτουργία του ήπατος. Συνεπώς, προστατευτικά φάρμακα για το ήπαρ μπορεί να συμπληρώνουν τη φαρμακευτική αγωγή, όπως οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες.
- Διουρητικά: Τα διουρητικά φάρμακα επηρεάζουν την ουροδόχο πορεία και βοηθούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω της αποβολής υγρών και αλάτων από το σώμα.
- Β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές: Αυτά τα φάρμακα επηρεάζουν τη λειτουργία του νευροδιαβιβαστή β-αδρενεργικών υποδοχέων και βοηθούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Οι πιο διαδεδομένες και συνιστάμενες κατηγορίες φαρμάκων για την θεραπεία της υπέρτασης, είναι οι αναστολείς δίαυλων ασβεστίου, τα θειαζιδικά διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs). Η πρώτη γραμμή για την θεραπεία της υπέρτασης είναι τα θειαζιδικά διουρητικά, τα οποία, με βάση τις οδηγίες JNC8, χρησιμοποιούνται μόνα τους ή συνδυαστικά με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, σε κάθε ηλικιακή ομάδα, ανεξάρτητα φυλής. Η μόνη περίπτωση που δεν χρησιμοποιείται, είναι όταν ο ασθενής έχει ενδείξεις χρόνιας νεφρικής νόσου, καθώς τότε οι αναστολείς δεν ενδείκνυνται. Η μελέτη ALLHAT με αντιυπερτασική και μείωση των λιπιδίων για την πρόληψη της καρδιακής προσβολής συνέστησε τα θειαζιδικά διουρητικά ως την πρώτη γραμμή θεραπείας για την υπέρταση, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία με δόση 12,5 mg ή 25 mg ημερησίως δεν έδειξε στοιχεία μείωσης της νοσηρότητας ή της θνησιμότητας (Armstrong & Joint National Committee, 2014).



Μια έρευνα έχει δείξει ότι τα διουρητικά θειαζιδικού τύπου, όπως η χλωροθαλιδόνη και η ινδαπαμίδα, προλαμβάνουν καλύτερα την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, το κόστος τους δεν είναι τόσο υψηλό και είναι πιο αποτελεσματικά σε σύγκριση με την υδροχλωροθειαζίδη (Engberink et al., 2015).

Για την υπέρταση, το φάρμακο έναρξης ως μονοθεραπεία, είναι η χλωροθαλιδόνη, το οποίο θεωρείται ως το καλύτερο διουρητικό, από πολυάριθμες μελέτες, τόσο για να ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση όσο και να προληφθεί η θνησιμότητα και η νοσηρότητα. Επέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την υδροχλωροθειαζίδη στη μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν οι ερευνητές παρακολουθούσαν 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση. Η υδροχλωροθειαζίδη έχει μικρότερη επίδραση κατά τη διάρκεια της ημέρας σε μια μελέτη που συνέκρινε την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο με τις περιπατητικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης 24 ωρών. Η μετάβαση σε χλωροθαλιδόνη από υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 7 έως 8 mm Hg (Carey et al., 2018).

Η Μελέτη Αντιυπερτασικής και Υπολιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη Καρδιακής Προσβολής (ALLHAT) έδειξε ότι η χλωροθαλιδόνη σε δόση 12,5 έως 25 mg/ημέρα προκάλεσε λιγότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές από την αμλοδιπίνη και τη λισινοπρίλη. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς με οστεοπόρωση, η πρώτη επιλογή θεραπείας είναι η χλωροθαλιδόνη καθώς συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα καταγμάτων της πυέλου συγκριτικά με την αμλοδιπίνη και τη λισινοπρίλη. Σε σύγκριση με τη μεσλική δοξαζοσίνη και τη λισινοπρίλη, η χλωροθαλιδόνη ήταν καλύτερη στην πρόληψη παθήσεων της καρδιάς, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλικού επεισοδίου και της επίπτωσης, και σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη, ήταν καλύτερη στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας (Carey et al., 2018; Olde Engberink et al., 2015)

### **Αναστολείς διαύλων ασβεστίου CCBs**

Συνιστώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μόνα τους ή ακόμα και συνδυαστικά με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, από τις οδηγίες JNC8, για όλους τους ασθενείς με υπέρταση, ανεξάρτητα την ηλικία και την φυλή τους. Η μόνη εξαίρεση, που δεν χορηγείται αυτή η φαρμακευτική αγωγή, είναι οι ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια νεφρική νόσο. Στην περίπτωση αυτή χορηγούνται αναστολείς MEA ή τα ARB. Από μελέτες, οι ερευνητές έχουν συμπεράνει ότι τα CCBs, μειώνουν τα καρδιακά νοσήματα, με εξαίρεση την καρδιακή



ανεπάρκεια. Επιπλέον, θεωρούνται ως η καλύτερη εναλλακτική θεραπεία, έναντι των θειαζιδών, όταν δεν μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς (Whelton et al., 2018). Δυο είναι οι ομάδες που κατηγοριοποιούνται τα CCB : μη διυδροπυριδίνες και οι διυδροπυριδίνες.

Περισσότερο ισχυρές ως αγγειοδιασταλτικά είναι οι διυδροπυριδίνες. Η επίδρασή τους στην αγωγιμότητα και τη συσταλτικότητα της καρδιάς είναι μικρότερη. Τα πιο χρησιμοποιούμενα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, είναι η αμλοδιπίνη και η νιφεδιπίνη. Λιγότερο ισχυρές ως αγγειοδιασταλτικά, είναι οι μη διυδροπυριδίνες, έχοντας μεγάλη επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα και συσταλτικότητα. Η χρήση τους είναι περισσότερο ως αντιαρρυθμικά φάρμακα. Για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), δεν πρέπει να θεωρούνται οι διυδροπυριδίνες ως η κυριότερη θεραπεία. Παρόλ αυτά αποτελούν για τους ασθενείς, μια πρόσθετη θεραπεία για να ελέγχεται καλύτερα η αρτηριακή πίεση ή η στηθάγχη.

### **Αναστολείς MEA και ARB**

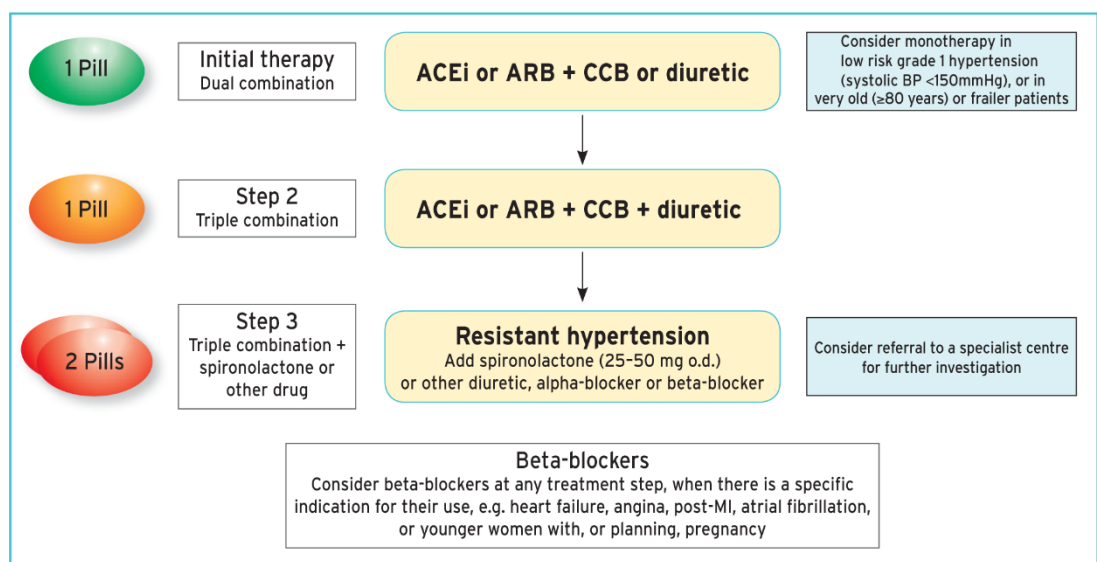
Αποτελούν την αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή για ασθενείς που υποφέρουν με χρόνια νεφρική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι αποδεδειγμένο ότι παρέχουν καρδιοπροστατευτική δράση στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Από τους αναστολείς MEA, για την καλύτερη πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και την ελαχιστοποίηση της αρτηριακής πίεσης, είναι η θειαζίδα (Whelton et al., 2018).

Η ραμιπρίλη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα, τη συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου και το έμφραγμα του μυοκαρδίου όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Η έρευνα διαπίστωσε ότι η περινδοπρίλη μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα όταν χρησιμοποιείται σε ασθενή με σταθερή στεφανιαία νόσο και φυσιολογική συστολική δυσλειτουργία. Σε σύγκριση με την ατενολόλη, η λοσαρτάνη βρέθηκε να είναι καλύτερη για την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας, της θνησιμότητας και της αρτηριακής πίεσης.

Συγκρίνοντας τη ραμιπρίλη με την τελμισαρτάνη, ήταν ισοδύναμη σε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με διαβήτη ή καρδιακή ανεπάρκεια, με την τελμισαρτάνη να δείχνει συσχέτιση με λιγότερο αγγειοοίδημα (Carey et al., 2018).

## Βήτα-Αναστολείς

Ως κύρια θεραπεία για την εμφάνιση της υπέρτασης, δεν αποτελούν οι β-αναστολείς καθώς δεν ενδείκνυνται. Κατ' εξαίρεση γίνεται χρήση τους, μόνο σε συγκεκριμένη ένδειξη εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας. Συσχετίζονται με θνησιμότητα και με μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα, όταν γίνεται χρήση τους σε ασθενείς νεότερης ηλικίας. Σε ασθενείς με ηλικία πάνω από 65 χρονών, είναι λιγότερο προστατευτικοί και συσχετίζονται με υψηλό κίνδυνο πρόκλησης εγκεφαλικών επεισοδίων (Carey et al., 2018; Whelton et al., 2018).



**Εικόνα 20: Φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση**

Πηγή <https://www.xn--mxaafdcskbbdjf5cbbqjk8acaf.gr/2017/06/25/%CF%84%CE%B1-%CF%86%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%B1%CE%BA%CE%B1-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%84%CE%B7%CE%BD-%CF%85%CF%80%CE%B5%CF%81%CF%84%CE%B1%CF%83%CE%B7/>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 – Πρόληψη υπέρτασης

### 8.1 Αθληση

Με το ένα τέταρτο του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού να υπολογίζεται ότι έχει υπέρταση, συνολικά σχεδόν ένα δισεκατομμύριο, και με τον παγκόσμιο επιπολασμό της υπέρτασης που προβλέπεται να αυξηθεί κατά 60% έως το 2025, η πρωτογενής πρόληψη της υπέρτασης έχει γίνει παγκόσμια πρόκληση για τη δημόσια υγεία. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας ως μέσο πρόληψης της υπέρτασης. Αυτές οι οδηγίες προέρχονται από μεγάλο όγκο βιβλιογραφίας που καταδεικνύει τις προστατευτικές επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας και της άσκησης. Μια παλαιότερη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1968 από τους Paffenbarger et al. για να καταδείξει τα πιθανά οφέλη της σωματικής δραστηριότητας στην πρόληψη της υπέρτασης, έδειξε ότι οι άνδρες που αθλούνταν με κάποιο είδος άσκησης για περισσότερες από 5 ώρες/εβδομάδα παρουσίασαν χαμηλότερη επίπτωση υπέρτασης δύο έως τρεις δεκαετίες αργότερα στη ζωή τους. Μετά από αυτή την παρατήρηση, η πρώτη παρεμβατική μελέτη για να καταδείξει τη μείωση της αρτηριακής πίεσης της άσκησης δημοσιεύθηκε το 1970 από τους Boyer και Kasch, οι οποίοι έδειξαν ότι ένα πρόγραμμα αερόβιας διαλειμματικής προπόνησης 2 ημέρες/εβδομάδα προκάλεσε μειώσεις της ΑΠ στους νορμοτασικούς αλλά και στους υπεртаσικούς άνδρες (Diaz & Shimbo, 2013).

Η τακτική άσκηση είναι μια από τις πιο σημαντικές δραστηριότητες για την πρόληψη της υπέρτασης και τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης. Τις τελευταίες τέσσερις έως πέντε δεκαετίες, η συγκέντρωση δεδομένων έχει αποφέρει γενικά, σταθερά ευρήματα όσον αφορά τις θετικές επιδράσεις της σωματικής άσκησης για την πρόληψη της υπέρτασης. Ωστόσο, παραμένουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη βέλτιστη «συνταγή» για την πρόληψη της. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί αρκετές σημαντικές προοπτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις δεδομένων παρέμβασης που έχουν διερευνήσει τις πολλές διαφοροποιημένες συνιστώσες της σωματικής δραστηριότητας ως προς την πρόληψη της υπέρτασης και μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση ορισμένων από τα προηγούμενα αναπάντητα ερωτήματα ( MacDonald et al., 2002)

## 8.2 Υγιεινή διατροφή

Οι διατροφικές προσεγγίσεις για την τροποποίηση της πίεσεως αποτελούν σημαντική στρατηγική για την εύρυθμη καρδιαγγειακή υγεία. Υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία που καταδεικνύει ότι πολλαπλά μεμονωμένα διατροφικά συστατικά και διάφορα διατροφικά πρότυπα επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση. Τα κυριότερα στοιχεία για να μειωθεί η αρτηριακή πίεση ή ακόμα και να προληφθεί η υπέρταση μέσω των διατροφικών παρεμβάσεων, είναι η υιοθέτηση ενός ισορροπημένου διατροφικού προτύπου, όπως την μεσογειακή δίαιτα ή τη δίαιτα DASH, η μείωση στη διατροφή της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών καθώς και της ποσότητας νατρίου, η ελαχιστοποίηση της λήψης άφθονου καλίου, και επιπλέον να περιοριστεί το αλκοόλ. Επίσης, διατροφικοί παράγοντες, όπως το μαγνήσιο και τις φυτικές ίνες, είναι πιθανό να επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση, χωρίς όμως να υπάρχουν στοιχεία που να το αποδεικνύουν. Επιβάλλεται πρόσθετη έρευνα που περιλαμβάνει υποομάδες πληθυσμού και διερευνά τον ρόλο άλλων θρεπτικών παραγόντων, λειτουργικών τροφών και διατροφικών προτύπων στην πρόληψη της υπέρτασης. Παρά τα οφέλη που έχουν αποδειχτεί ότι προσφέρονται από ένα ισορροπημένο και σωστό διατροφικό πρότυπο, τα εμπορικά ενδιαφέροντα και οι πολυάριθμες πολιτιστικές δυνάμεις έχουν σοβαρό αντίκτυπο και επηρεάζουν τους ανθρώπους για τις διατροφικές συνήθειες που ακολουθούν. Απαιτούνται αποτελεσματικές παρεμβάσεις δημόσιας υγείας, με τις οποίες ενσωματώνονται ατομικές αλλαγές συμπεριφοράς και οδηγούν τους πολίτες σε συνεχείς διατροφικές αλλαγές, με τις οποίες ενθαρρύνεται πρόσβαση σε υγιεινές επιλογές τροφίμων (Bazzano et al., 2013).

## 8.3 Περιορισμός του αλατιού

Το νάτριο είναι παρόν στα περισσότερα τρόφιμα και ποτά. Επομένως, η ποσότητα της πρόσληψης νατρίου μεταξύ ενός πληθυσμού υπαγορεύεται κυρίως από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολιτισμικού πλαισίου και διατροφικών συνηθειών. Το νάτριο είναι ένα κύριο χημικό συστατικό στο κοινό επιτραπέζιο αλάτι, αλλά μόνο το 11 % της πρόσληψης νατρίου στις ΗΠΑ αποδίδεται στο αλάτι που προστίθεται κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος (Aburto et al., 2013). Αντίθετα, η πλειοψηφία προέρχεται από επεξεργασμένα τρόφιμα. Κατά μέσο όρο η πρόσληψη σε νάτριο για τους Αμερικάνους με ηλικία από 2 χρονών και πάνω είναι 3,6 g (που ισοδυναμεί με περίπου 9,4 g αλάτι/ημέρα ως χλωριούχο νάτριο). Αυτά τα επίπεδα υπερβαίνουν τα 2 g/ημέρα (ισοδύναμο με 5 g/ημέρα αλατιού) που συνιστά ο Παγκόσμιος

Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ή τα 2,3 g/ημέρα που συνιστά το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) ως ανεκτό ανώτερο επίπεδο πρόσληψης (Aburto et al., 2013; Frisoli et al., 2012).

Για να βελτιωθεί ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης (ASH) και οι Διατροφικές Κατευθυντήριες Γραμμές, πρότειναν το 2010 στον αμερικάνικο πληθυσμό, να μειώσει την πρόσληψη του νατρίου. Ο ημερήσιος στόχος κατανάλωσης ήταν <2.300 mg/ημέρα στον γενικό πληθυσμό, ενώ για τον πληθυσμό με προδιάθεση και ευαισθησία στο αλάτι, όπως τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, με υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο ή διαβήτη ήταν <1.500 mg/ημέρα. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική δυσκολία στην επίτευξη αυτών των διατροφικών μειώσεων νατρίου. Επιπλέον, υπάρχει μια άνιση πιθανότητα συμμόρφωσης στη μείωση του διατροφικού νατρίου σε σχέση με το φύλο και τη φυλή που προτείνεται από μελέτες που χρησιμοποιούν την απέκκριση νατρίου ως δείκτη πρόσληψης νατρίου. Με την κυριαρχία του διαιτητικού νατρίου που προέρχεται από επεξεργασμένα τρόφιμα, οργανισμοί όπως η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA), η Αμερικανική Ιατρική Εταιρεία (AMA), η Αμερικανική Ένωση Δημόσιας Υγείας (APHA) και ο IOM υποστηρίζουν τις κυβερνητικές χορηγίες στους παραγωγούς τροφίμων, για την σταδιακή μείωση του αλατιού σε χρονικό διάστημα 5-10 ετών. Τέτοιου είδους προγράμματα έχουν ξεκινήσει να γίνονται στην Αυστραλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Νέα Ζηλανδία και την Ιρλανδία. Τα οφέλη από την υπέρβαση των δυσκολιών για την μείωση της πρόσληψης νατρίου επιβάλλονται από την προβλεπόμενη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας καθώς και από σημαντική εξοικονόμηση κόστους υγειονομικής περίθαλψης παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στον Καναδά και τη Νορβηγία (Frisoli et al., 2012).

Τα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι διατροφικό νάτριο και η αρτηριακή πίεση συνδέονται θετικά, είναι ισχυρά και περιλαμβάνουν αποτελέσματα από ένα μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Οι γνωστές δοκιμές DASH και DASH-Νάτριο κατέδειξαν τα αποτελέσματα μιας δίαιτας DASH σε σύγκριση με μια τυπική αμερικανική δίαιτα με 3,6 g/ημέρα, 2,3 g/ημέρα και 1,2 g/ημέρα νατρίου, με προοδευτικά χαμηλότερα αποτελέσματα αρτηριακής πίεσης. Μια ακόμα μετα-ανάλυση από 37 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, κατέγραψε εξίσου την σχέση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στο διατροφικό νάτριο και την αρτηριακή πίεση (Whelton et al., 2012).

Ορισμένες αποδείξεις έχουν προτείνει επίσης τη στόχευση μείωσης του νατρίου σε <1,5 g/ημέρα μεταξύ εκείνων που μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στο νάτριο. Αντίθετα, η πρόσφατη έκθεση του IOM, που ανατέθηκε από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης

Νοσημάτων (CDC) για την ανασκόπηση των στοιχείων από πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν τις επιδράσεις του νατρίου στα κλινικά συμβάντα, και όχι στην αρτηριακή πίεση ως υποκατάστατο καταληκτικό σημείο, συμπέρανε πως δεν ήταν επαρκή τα στοιχεία οφέλους και ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων που σχετίζονται με την πρόσληψη νατρίου  $<2,3$  g/ημέρα (Whelton et al., 2012). Αυτή η αναφορά έδειξε ότι οι μελέτες με κλινικά συμβάντα ως έκβαση, ήταν πολύ λίγες, για να συμπεράνουμε ότι αν μειωθεί η πρόσληψη του νατρίου σε  $<2,3$  g/ημέρα είτε αύξησε είτε μείωσε τον κίνδυνο καρδιακής νόσου, του εγκεφαλικού επεισοδίου ή της θνησιμότητας. Ο πληθυσμός των ΗΠΑ υπέδειξε υψηλότερο κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων για την υγεία μεταξύ εκείνων με καρδιακή ανεπάρκεια μεσαίου έως τελευταίου σταδίου που λαμβάνουν επιθετική ιατρική θεραπεία. Σε συμφωνία με αυτά τα συμπεράσματα, μια μετα-ανάλυση βραχυπρόθεσμων μελετών διαπίστωσε ότι, κατά μέσο όρο, 2 εβδομάδες διατροφικού περιορισμού νατρίου σε  $<1,5$  g/ημέρα αύξησαν τη ρενίνη, την αλδοστερόνη, τις κατεχολαμίνες και τα λιπίδια. Σε αντίθεση με τα συμπεράσματα της έκθεσης του IOM, η AHA εξέδωσε το 2012, περαιτέρω στοιχεία που υποστηρίζουν τις συστάσεις για τη μείωση του νατρίου της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, προτείνοντας και επιμένοντας για την ελάττωση του νατρίου σε 1,5 g ανά ημέρα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, με βάση τα στοιχεία της βελτιωμένης αρτηριακής πίεσης που προήλθαν (Whelton et al., 2012).

#### **8.4 Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ**

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται απολυτά με την αυξανόμενη αρτηριακή πίεση και την εκδήλωση υπέρτασης. Σε μια μετα-ανάλυση του 2001 σε 15 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές παρεμβάσεων μείωσης του αλκοόλ, οι Xin et al. ανέφερε μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της μείωσης του αλκοόλ και εκείνη της αρτηριακής πίεσης. Ο περιορισμός της κατανάλωσης του αλκοόλ σε ποσοστό περίπου 67%, είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στη μέση διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,0 και 3,3 mmHg, αντίστοιχα (Fan et al., 2013).

Η Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφή, το χρονικό διάστημα 1999–2004 διεξήγαγε μια ανάλυση, η οποία αναφερόταν στους ενήλικες ηλικίας 20–84 χρονών, οι οποίοι δεν νοσούσαν από υπέρταση ούτε από καρδιαγγειακές παθήσεις, και κατανάλωναν αλκοόλ πάνω από δυο ποτά την ημέρα οι άνδρες και ένα ποτό την ημέρα οι γυναίκες. Οι ποσότητες αυτές



ήταν πάνω από το συνιστάμενο επιτρεπτό όριο. Η συστολική αρτηριακή πίεση, τόσο των γυναικών όσο και των ανδρών, ήταν τόσο αυξημένη και έτσι προέκυψε η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της αρτηριακής πίεσης (Fan et al., 2013)

Η σχέση ανάμεσα στα χαμηλά έως μέτρια επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ δεν είναι τόσο σαφής. Σύγχρονες μελέτες υποδεικνύουν την γραμμική σχέση ανάμεσα στην αρτηριακή πίεση και την κατανάλωση στο αλκοόλ, η οποία μάλιστα ποικίλλει ανάλογα τη φυλή/εθνικότητα, το φύλο ή την παρουσία συννοσηροτήτων, κ.α. Έτσι, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι συστάσεις ίσως δεν είναι κατάλληλες για όλες τις υποομάδες του πληθυσμού. Επιπλέον, από τη μελέτη Women's Health και Physician's Health, παρακολουθήθηκαν 28.848 γυναίκες και 13.455 άνδρες αντίστοιχα, από τον Sesso και τους συνεργάτες του. Τα άτομα αυτά δεν είχαν υπέρταση ούτε υπέφεραν από καρδιαγγειακές παθήσεις. Αυτό που διαπίστωσαν οι μελετητές ήταν ότι η ελάχιστη έως ήπια κατανάλωση αλκοόλ ελαχιστοποίησε τον κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης στις γυναίκες, σε αντίθεση με τους άνδρες, όπου ο κίνδυνος αυξήθηκε. Η κατανάλωση αλκοόλ τεσσάρων ή περισσότερων ποτών/ημέρα στις γυναίκες συσχετίστηκε με υπέρταση, ενώ η κατανάλωση μόνο ενός ή περισσότερων ποτών/ημέρα στους άνδρες συσχετίστηκε με κίνδυνο εμφάνισης (Sesso et al., 2008). Η μελέτη «Κίνδυνος Αθηροσκλήρωσης στις Κοινότητες (ARIC)» έδειξε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μεταξύ μελαμψού-λευκού πληθυσμού, επέφερε αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης στην πρώτη κατηγορία πληθυσμού. Από μια ακόμα μελέτη (REGARDS), που έλαβε χώρα, στην οποία συμμετείχε μια ομάδα μελαμψού και λευκού πληθυσμού, με υπερβολική κατανάλωση ποσότητας αλκοόλ ημερησίως, διαπιστώθηκε ότι η τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντικά αυξημένη, όπως αντίστοιχα και ο επιπολασμός της υπέρτασης.

Η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της υπέρτασης ήταν ισχυρότερη μεταξύ των ατόμων που είχαν διαβήτη σε σύγκριση με τον πληθυσμό χωρίς διαβήτη. Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα που πάρθηκαν από όλες τις έρευνες, υποδηλώνουν ότι η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ στον γενικό πληθυσμό, πιθανόν να αποτελεί έναν αποτελεσματικότερο τρόπο για την πρόληψη της υπέρτασης (Judd et al., 2011).



## 8.5 Διακοπή καπνίσματος

Το κάπνισμα θεωρείται ως ο πιο ισχυρός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και η ελάττωσή του, είναι το μοναδικό και το αποτελεσματικότερο μέτρο στον τρόπο ζωής για να προληφθεί ένας μεγάλος αριθμός καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες έναρξης, καθώς και της επιτάχυνσης της αθηροθρομβωτικής διαδικασίας, οι οποίοι συσχετίζονται με το κάπνισμα, και προκαλούνται καρδιαγγειακά επεισόδια, είναι η αρτηριακή δυσκαμψία, οι φλεγμονές, η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η τροποποίηση των λιπιδίων και η αλλαγή των αντιθρομβωτικών και προθρομβωτικών παραγόντων (Bazzano et al., 2013).

Το κάπνισμα προκαλεί προσωρινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Κάθε φορά που γίνεται χρήση τσιγάρου, αυξάνετε αμέσως η αρτηριακή πίεση ενεργοποιώντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS). Το SNS ελέγχει την απόκριση του σώματός σε κίνδυνο ή στρες. Όταν το SNS ενεργοποιείται, τα ορμονικά σήματα προκαλούν επιπλέον ροή αίματος στους μύες. Αυτό κάνει τον οργανισμό να νιώθει μεγαλύτερη ένταση και εγρήγορση, ως αποτέλεσμα, ο παλμός και η αρτηριακή πίεση να αυξάνεται. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό μπορεί να βλάψει τα τοιχώματα των αρτηριών και να βάλει τον οργανισμό, να έρθει αντιμέτωπος, με υψηλότερο κίνδυνο για πολλές σοβαρές καρδιακές παθήσεις. Το κάπνισμα μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο συσσώρευσης λιπαρών ουσιών γνωστών ως πλάκα μέσα στις αρτηρίες. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται αθηροσκλήρωση, και μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο εάν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία. Η υπέρταση μπορεί να αυξήσει τον ρυθμό συσσώρευσης πλάκας μέσα στις αρτηρίες (DeLalio et al., 2020).

Μέσω της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ασκείται με το κάπνισμα τσιγάρων οξεία υπερτασική δράση. Τα διαθέσιμα δεδομένα, για το αντίκτυπο του χρόνιου καπνίσματος στην αρτηριακή πίεση, δεν αντικατοπτρίζουν μια ξεκάθαρη σχέση αναμεσά αυτών των δυο παραγόντων. Επιπλέον, μετά από παύση χρόνιου καπνίσματος, δεν έχει παρατηρηθεί μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης. Παρ'όλα αυτά, το κάπνισμα μπορεί να επιφέρει επιζήμια επίδραση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, καθώς επηρεάζει την αρτηριακή ακαμψία, με την οποία δημιουργούνται περισσότερες βλάβες στα όργανα-στόχους, συγκριτικά με την αρτηριακή πίεση του βραχιονίου. Σοβαρές μορφές υπέρτασης, είναι πιο πιθανό να αναπτυχθούν στους υπερτασικούς καπνιστές, συμπεριλαμβανομένης της νεοαγγειακής και κακοήθους υπέρτασης (Diaz & Shimbo, 2013).

## **8.6 Μείωση άγχους – στρες**

Έχει προταθεί ότι θεραπείες όπως η χαλάρωση, ο διαλογισμός ή η βιοανάδραση μπορεί να βοηθήσουν τους ασθενείς να μειώσουν τις επιπτώσεις του στρες μειώνοντας τη φυσιολογική διέγερση και αποκαθιστώντας την αυτόνομη ισορροπία, ελαχιστοποιώντας έτσι την αρτηριακή πίεση. Οι θεραπείες χαλάρωσης στοχεύουν στο να επιτρέψουν στους ασθενείς να επιτύχουν σωματική και ψυχική χαλάρωση. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την προοδευτική μυϊκή χαλάρωση, τη χρήση ασκήσεων για την ένταση και την απελευθέρωση των μυϊκών ομάδων και την αυτογενή προπόνηση, η οποία περιλαμβάνει συγκέντρωση σε σωματικές αισθήσεις και χρήση αυτουπότασης (Rainforth et al., 2007). Συχνά, αυτές οι θεραπείες συνδυάζονται με τη χρήση νοητικών απεικονίσεων ή ασκήσεων αναπνοής.

Οι πρακτικές διαλογισμού στοχεύουν στην καλλιέργεια μιας κατάστασης εσωτερικής επίγνωσης και ηρεμίας. Η πιο ευρέως ερευνητική μορφή είναι η τεχνική του Υπερβατικού Διαλογισμού (TM). Περιγράφεται ως μια μοναδική και αβίαστη διαδικασία λήψης της προσοχής σε διαδοχικά λεπτότερες καταστάσεις μιας σκέψης, έως ότου η σκέψη ξεπεραστεί και ο νους βιώσει την καθαρή επίγνωση. Η διδασκαλία απαιτεί έναν εξειδικευμένο δάσκαλο που είναι πιστοποιημένος μέσω του Maharishi Vedic Education Foundation (Dickinson et al., 2006). Άλλες διαλογιστικές πρακτικές συνήθως περιλαμβάνουν μια μορφή περισυλλογής ή συγκέντρωσης μέσω της διαλογιστικής πρακτικής επίγνωσης.

Η βιοανάδραση περιλαμβάνει τη χρήση ηλεκτρονικών συσκευών για την παρακολούθηση και την καταμέτρηση ορισμένων λειτουργιών του σώματος, παρέχοντας έτσι πληροφορίες σχετικά με φυσιολογικούς δείκτες καταστάσεων χαλάρωσης, όπως η μυϊκή ένταση, η θερμοκρασία του δέρματος, τα επίπεδα αγωγιμότητας του δέρματος ή η αρτηριακή πίεση. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες βιοανάδρασης: η απλή βιοανάδραση (δηλαδή ως αυτόνομη θεραπεία) και η υποβοηθούμενη από χαλάρωση βιοανάδραση (δηλ. βιοανάδραση συν προπόνηση χαλάρωσης) (NAKAO et al., 2003).

Η εκπαίδευση διαχείρισης του στρες περιλαμβάνει τροποποίηση των ψυχολογικών και συμπεριφορικών αντιδράσεων στο στρες. Οι ψυχολογικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη γνωστική αναδιάρθρωση και την προσαρμοστική μάθηση. Συχνά αυτές οι προσεγγίσεις συνδυάζονται με προπόνηση χαλάρωσης (Antoni, et al. 2023)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 – Συμπεράσματα

Η διερεύνηση βιοδεικτών για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών και τη διαχείριση της υπέρτασης παραμένει ενεργός τομέας έρευνας. Αν και δεν έχει εντοπιστεί κανένας καθολικός βιοδείκτης που να εφαρμόζεται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς, η χρήση τους σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, ειδικά στην αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι υποσχόμενη. Στο μέλλον, βιοδείκτες όπως η αδρενομεδουλίνη, που βρίσκονται επί του παρόντος σε πρώιμες ερευνητικές φάσεις, μπορεί να συμβάλλουν στη βοήθεια εντοπισμού ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης ή εκείνων με υπέρταση επιρρεπείς σε υψηλότερους κινδύνους βλάβης οργάνων-στόχων. Επιπλέον, οι βιοδείκτες θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο στην παρακολούθηση των ανταποκρίσεων τόσο σε μη φαρμακολογικές όσο και σε φαρμακολογικές θεραπείες σε άτομα με πρόσφατα διαγνωσθείσα ή ασθενείς με ήδη υπάρχον υπέρταση. Ο απώτερος στόχος της ενσωμάτωσης και χρήσης βιοδεικτών σε κλινικά περιβάλλοντα είναι να ενισχυθούν τα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης και στη συνέχεια να μειωθεί η σχετική επιβάρυνση της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των υπερτασικών ατόμων παγκοσμίως.

Ενώ υπάρχουν πολλές διακυμάνσεις στις προβλέψεις για την πορεία της υπέρτασης τα επόμενα 5 με 10 χρόνια, η συνολική εικόνα δείχνει μια σαφή αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης και της σχετικής παγκόσμιας επίπτωσης. Η αύξηση αναμένεται να επηρεάσει περίπου 1,5 δισεκατομμύριο ανθρώπους μέχρι το 2025, κυρίως αυτούς που είναι συγκεντρωμένοι σε χώρες με χαμηλό ή μέτριο εισόδημα .

Ο μετριασμός της νόσου θα εξαρτηθεί από την αποτελεσματικότητα των βελτιώσεων στην πρόληψη, την ευαισθητοποίηση και τη θεραπεία. Αυτές οι βελτιώσεις θα διαφέρουν μεταξύ των πληθυσμών, και αυτό οφείλεται στο λόγο που αναφέραμε παραπάνω. Σε ορισμένες περιοχές θα συναντήσουμε σημαντική πρόοδο ενώ σε άλλες ελάχιστη. Η πρόληψη, η οποία πιθανότατα συμβάλλει το λιγότερο στη μείωση της επιβάρυνσης της νόσου που σχετίζεται με την αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ), αντιμετωπίζει προκλήσεις, ειδικά σε αναπτυσσόμενες περιοχές όπου η έκθεση σε παράγοντες που προάγουν την υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνεται.

Παγκόσμιες πρωτοβουλίες έχουν τη δυνατότητα να ενισχύσουν σημαντικά τα ποσοστά ρουτίνας προσυμπτωματικού ελέγχου της ΑΠ σε όλο τον κόσμο. Οι εκστρατείες ευαισθητοποίησης, ειδικά σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ευαισθητοποίησης για την ΑΠ και, στη συνέχεια, για την αντιμετώπιση του φόρτου της νόσου.

Η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής θεραπείας, ιδιαίτερα μέσω προσιτών, αποτελεσματικών συνδυασμών 2 ή 3 φαρμάκων, υπόσχεται τη μείωση των επιπτώσεων της νόσου που σχετίζεται με την υπέρταση. Οι ειδικοί θα πρέπει να εστιάσουν στην παροχή αυτών των θεραπειών σε περιοχές όπου ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι σημαντικός και οι τρέχουσες θεραπείες είτε δεν είναι διαθέσιμες είτε δεν είναι προσιτές. Εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις στον εντοπισμό των βέλτιστων συνδυασμών φαρμάκων για διαφορετικούς εθνοτικούς πληθυσμούς, αλλά συνεχίζονται οι δοκιμές σε εξέλιξη.

Για να διασφαλιστεί η ευρεία πρόσβαση του πληθυσμού στην φαρμακευτική αγωγή είναι ανάγκη, τα φαρμακευτικά σκευάσματα να είναι διαθέσιμα και οικονομικά προσιτά παγκοσμίως. Η υπέρβαση εμποδίων, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης αποτελεσματικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, είναι ζωτικής σημασίας για να αντιμετωπιστεί σωστά η υπέρταση. Επιπλέον, η βελτιστοποίηση της παροχής υγειονομικής περίθαλψης, ειδικά σε περιοχές όπου η πρόσβαση σε γιατρούς είναι περιορισμένη, με τη συμμετοχή μη ιατρών εργαζομένων στον τομέα της υγείας, ενδεχομένως μέσω τεχνικών ηλεκτρονικής υγειονομικής περίθαλψης, είναι επιτακτική, καθώς θα συμβάλλει θετικά στην θεραπεία και την αντιμετώπιση της νόσου.

## Βιβλιογραφία

- Aburto, N. J., Ziolkovska, A., Hooper, L., Elliott, P., Cappuccio, F. P., & Meerpohl, J. J. (2013). Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, 346(apr03 3), f1326–f1326. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1326>
- Abyzov, A., Iskow, R. C., Gökçümen, Ö., Radke, D. W., Balasubramanian, S., Pei, B., Habegger, L., Lee, C., & Gerstein, M. (2013). Analysis of variable retroduplications in human populations suggests coupling of retrotransposition to cell division. *Genome Research*, 23(12), 2042–2052. <https://doi.org/10.1101/gr.154625.113>
- Al Mheid, I., Patel, R., Murrow, J., Morris, A., Rahman, A., Fike, L., Kavtaradze, N., Uphoff, I., Hooper, C., Tangpricha, V., Alexander, R. W., Brigham, K., & Quyyumi, A. A. (2011). Vitamin D Status Is Associated With Arterial Stiffness and Vascular Dysfunction in Healthy Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(2), 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.051>
- Alsallami, A., & Amber, K. (2021). Blood Pressure Behavior After Correction Adult Coarctation of Aorta Short Term Follows Up. *Medical Archives*, 75(4), 269. <https://doi.org/10.5455/medarh.2021.75.269-273>
- Antoni, M. H., Moreno, P. I., & Penedo, F. J. (2023). Stress Management Interventions to Facilitate Psychological and Physiological Adaptation and Optimal Health Outcomes in Cancer Patients and Survivors. *Annual Review of Psychology*, 74, 423-455. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-030122-124119>
- Appel, L. J., Sacks, F. M., Carey, V. J., Obarzanek, E., Swain, J. F., Miller, E. R., Conlin, P. R., Erlinger, T. P., Rosner, B. A., Laranjo, N. M., Charleston, J., McCarron, P., Bishop, L. M., & OmniHeart Collaborative Research Group, for the. (2005). Effects of Protein, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate Intake on Blood Pressure and Serum Lipids. *JAMA*, 294(19), 2455. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2455>
- Armstrong, C., & Joint National Committee. (2014). JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *American Family Physician*, 90(7), 503–504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369633>
- Barbot, M., Ceccato, F., & Scaroni, C. (2019). The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00321>

Bautista, L. E., López-Jaramillo, P., Vera, L. M., Casas, J. P., Otero, A. P., & Guaracao, A. I. (2001). Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *Journal of Hypertension*, 19(5), 857–861. <https://doi.org/10.1097/00004872-200105000-00004>

Bazzano, L. A., Green, T., Harrison, T. N., & Reynolds, K. (2013). Dietary Approaches to Prevent Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 15(6), 694–702. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0390-z>

Beevers, G. (2001). ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*, 322(7291), 912–916. doi:10.1136/bmj.322.7291.912

Berta, E., Lengyel, I., Halmi, S., Zrínyi, M., Erdei, A., Harangi, M., ... Bodor, M. (2019). Hypertension in Thyroid Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00482

Bhargava, M., Ikram, M. K., & Wong, T. Y. (2012). How does hypertension affect your eyes? *Journal of Human Hypertension*, 26(2), 71–83. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.37>

Blake, G. J., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2003). Blood Pressure, C-Reactive Protein, and Risk of Future Cardiovascular Events. *Circulation*, 108(24), 2993–2999. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF>

Brzezinski, W. A. (2011). Blood pressure. In *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition.

Burton, P. R., Clayton, D., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., Kwiatkowski, D. P., McCarthy, M. I., Ouwehand, W. H., Samani, N. J., Todd, J. A., Donnelly, P., Barrett, J. C., Davison, D., Easton, D., Evans, D. M., Leung, H., Marchini, J., Morris, A. P., Compston, A. (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447(7145), 661–678. <https://doi.org/10.1038/nature05911>

Businge, C. B., Longo-Mbenza, B., Adeniyi, O. V., Muaka, M. M., Lelo, G. M., Nkanga, M. S. N., Kavembe, J.-M., Buassa-bu-Tsumbu, B., Kabangu, J.-R. M., & Ter Goon, D. (2018). Diagnostic performance of several biomarkers for identification of cases of non-communicable diseases among Central Africans. *African Health Sciences*, 18(4), 909. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i4.9>

- Campese, V. M., Mitra, N., & Sandee, D. (2006). Hypertension in renal parenchymal disease: Why is it so resistant to treatment? *Kidney International*, 69(6), 967–973. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000177>
- Carey, R. M., Calhoun, D. A., Bakris, G. L., Brook, R. D., Daugherty, S. L., Dennison-Himmelfarb, C. R., Egan, B. M., Flack, J. M., Gidding, S. S., Judd, E., Lackland, D. T., Laffer, C. L., Newton-Cheh, C., Smith, S. M., Taler, S. J., Textor, S. C., Turan, T. N., & White, W. B. (2018). Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 72(5). <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>
- Charchar, F. J., Prestes, P. R., Mills, C., Ching, S. M., Neupane, D., Marques, F. Z., Sharman, J. E., Vogt, L., Burrell, L. M., Korostovtseva, L., Zec, M., Patil, M., Schultz, M. G., Wallen, M. P., Renna, N. F., Islam, S. M. S., Hiremath, S., Gyeltshen, T., Chia, Y.-C., ... Tomaszewski, M. (2024). Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 42(1), 23–49. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003563>
- Chen, Z., Chen, X., Ge, D., Zhao, Y., Ouyang, F., Su, Z., & Zeng, J. (2015). Hypertension criterion for stroke prevention—to strengthen the principle of individualization in guidelines. *Journal of Clinical Hypertension*, 17(3), 232–238. <https://doi.org/10.1111/jch.12471>
- Chiong, J. R., Aronow, W. S., Khan, I. A., Nair, C. K., Vijayaraghavan, K., Dart, R. A., Behrenbeck, T. R., & Geraci, S. A. (2008). Secondary hypertension: Current diagnosis and treatment. *International Journal of Cardiology*, 124(1), 6–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.01.119>
- Cicala, M. V., & Mantero, F. (2010). Hypertension in Cushing's Syndrome: From Pathogenesis to Treatment. *Neuroendocrinology*, 92(Suppl. 1), 44–49. <https://doi.org/10.1159/000314315>
- Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L. A., Manzi, J., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., & Levey, A. S. (2007). Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA*, 298(17), 2038. <https://doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>
- Corvol, P., Jeunemaitre, X., Charru, A., & Soubrier, F. (1992). Can the genetic factors influence the treatment of systemic hypertension? The case of the renin-angiotensin-aldosterone system. *The American Journal of Cardiology*, 70(12), D14–D20.



[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90267-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90267-3)

Curry, F.-R. E. (2005). Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1458–1461. <https://doi.org/10.1172/JCI25417>

DeGoma, E. M., Knowles, J. W., Angeli, F., Budoff, M. J., & Rader, D. J. (2012). The evolution and refinement of traditional risk factors for cardiovascular disease. *Cardiology in Review*, 20(3), 118–129. <https://doi.org/10.1097/crd.0b013e318239b924>

DeLalio, L. J., Sved, A. F., & Stocker, S. D. (2020). Sympathetic Nervous System Contributions to Hypertension: Updates and Therapeutic Relevance. *Canadian Journal of Cardiology*. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.003

Diaz, K. M., & Shimbo, D. (2013). Physical Activity and the Prevention of Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 15(6), 659–668. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0386-8>

Dickinson, H. O., Mason, J. M., Nicolson, D. J., Campbell, F., Beyer, F. R., Cook, J. V., Williams, B., & Ford, G. A. (2006). Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*, 24(2), 215–233. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000199800.72563.26>

Dobrek, L. (2021). An Outline of Renal Artery Stenosis Pathophysiology—A Narrative Review. *Life*, 11(3), 208. <https://doi.org/10.3390/life11030208>

Ehret, G. (2018). Genetics of hypertension. In Elsevier eBooks (pp. 52–59). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-42973-3.00006-8>

Fagard, R., Brguljan, J., Staessen, J., Thijs, L., Derom, C., Thomis, M., & Vlietinck, R. (1995). Heritability of Conventional and Ambulatory Blood Pressures. *Hypertension*, 26(6), 919–924. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.6.919>

Fan, A. (2013). Drinking pattern and blood pressure among non-hypertensive current drinkers: findings from 1999&ndash;2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Epidemiology*, 21. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S12152>

Feig, D. I., Soletsky, B., & Johnson, R. J. (2008). Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension. *JAMA*, 300(8), 924. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924>

Fernandez-Mendoza, J., Vgontzas, A. N., Liao, D., Shaffer, M. L., Vela-Bueno, A., Basta, M.,

& Bixler, E. O. (2012). Insomnia With Objective Short Sleep Duration and Incident Hypertension. *Hypertension*, 60(4), 929–935.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268>

Fogoros, R. (2023). How Hypertension Is Diagnosed. <https://www.verywellhealth.com/all-about-hypertension-diagnosis-1746064>

Forman, J. P., Choi, H., & Curhan, G. C. (2009). Uric Acid and Insulin Sensitivity and Risk of Incident Hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 169(2), 155.  
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.521>

Franklin, S. S., Thijs, L., Asayama, K., Li, Y., Hansen, T. W., Boggia, J., Jacobs, L., Zhang, Z., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., Ohkubo, T., Yang, W., Jeppesen, J., Dolan, E., Kuznetsova, T., Stolarz-Skrzypek, K., Tikhonoff, V., Malyutina, S., Casiglia, E., Investigators, I. C. S. (2016). The cardiovascular risk of White-Coat hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(19), 2033–2043.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.035>

Freitag, M. H., & Vasan, R. S. (2003). What is normal blood pressure? Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 12(3), 285–292. <https://doi.org/10.1097/00041552-200305000-00010>

Frisoli, T. M., Schmieder, R. E., Grodzicki, T., & Messerli, F. H. (2012). Salt and Hypertension: Is Salt Dietary Reduction Worth the Effort? *The American Journal of Medicine*, 125(5), 433–439. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.10.023>

Frost, C. D., Law, M. R., & Wald, N. J. (1991). By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II--Analysis of observational data within populations. *BMJ*, 302(6780), 815–818. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6780.815>

Fujita, T. (2014). Mechanism of Salt-Sensitive Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(6), 1148–1155. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013121258>

Fukutomi, M., & Kario, K. (2010). Aging and hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(11), 1531–1539. doi:10.1586/erc.10.78

Gąsecki, D., Kwarciany, M., Nyka, W., & Narkiewicz, K. (2013). Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Current Hypertension Reports*, 15(6), 547–558.  
<https://doi.org/10.1007/s11906-013-0398-4>

- Gazdag, A., Nagy, E. V., Erdei, A., Bodor, M., Berta, E., Szabó, Z., & Jenei, Z. (2015). Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(2), 133–142. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0143-0>
- Giles, T. D., Berk, B. C., Black, H. R., Cohn, J. N., Kostis, J. B., Izzo, J. L., & Weber, M. A. (2005). Expanding the Definition and Classification of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 7(9), 505–512. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04769.x>
- Giles, T. D., Materson, B. J., Cohn, J. N., & Kostis, J. B. (2009). Definition and Classification of Hypertension: An Update. *The Journal of Clinical Hypertension*, 11(11), 611–614. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00179.x>
- Hage, F. G. (2014). C-reactive protein and Hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 28(7), 410–415. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.111>
- Haller, H., Limbourg, F. P., Schmidt, B., & Menne, J. (2015). Seltene Formen der Hypertonie. *Der Internist*, 56(3), 255–262. <https://doi.org/10.1007/s00108-014-3571-1>
- Hall, M. E., & Hall, J. E. (2018). Pathogenesis of Hypertension. In *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* (pp. 33–51). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42973-3.00005-6>
- Harrison, D. G., & Bernstein, K. E. (2018). Inflammation and Immunity in Hypertension. In *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* (pp. 60–69). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42973-3.00007-X>
- Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2006 Dec;8(12 Suppl 4):17-29. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.06032.x
- Jeong, H. Y., Park, K. M., Lee, M. J., Yang, D. H., Kim, S. H., & Lee, S.-Y. (2017). Vitamin D and Hypertension. *Electrolytes & Blood Pressure*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.5049/EBP.2017.15.1.1>
- Jessani, S., Levey, A. S., Chaturvedi, N., & Jafar, T. H. (2012). High normal levels of albuminuria and risk of hypertension in Indo-Asian population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(suppl 3), iii58–iii64. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr200>
- JSH. (2009). Chapter 2. Measurement and clinical evaluation of blood pressure. *Hypertension Research*, 32(1), 11–23. <https://doi.org/10.1038/hr.2008.2>
- Judd, S. E., McClure, L. A., Howard, V. J., Lackland, D. T., Halanych, J. H., & Kabagambe,

- E. K. (2011). Heavy Drinking Is Associated with Poor Blood Pressure Control in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1601–1612. <https://doi.org/10.3390/ijerph8051601>
- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, 365(9455), 217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
- Koh, H., Hayashi, T., Sato, K. K., Harita, N., Maeda, I., Nakamura, Y., Endo, G., Kambe, H., & Fukuda, K. (2011). Blood pressure components and risk for chronic kidney disease in middle-aged Japanese men: The Kansai Healthcare Study. *Hypertension Research*, 34(4), 536–541. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.2>
- Krittayaphong, R., Nomsawadi, V., Muenkaew, M., Miniphan, M., Yindeengam, A., & Udompunturak, S. (2013). Accuracy of ECG criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy: a comparison with magnetic resonance imaging. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 96 Suppl 2, S124–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590032>
- Lacolley, P., Regnault, V., Nicoletti, A., Li, Z., & Michel, J.-B. (2012). The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovascular Research*, 95(2), 194–204. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs135>
- Larsen, T., Mose, F. H., Bech, J. N., Hansen, A. B., & Pedersen, E. B. (2012). Effect of Cholecalciferol Supplementation During Winter Months in Patients With Hypertension: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Hypertension*, 25(11), 1215–1222. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.111>
- Laurent, S., & Boutouyrie, P. (2020). Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.544302>
- Lazich, I., & Bakris, G. L. (2011). Endothelin Antagonism in Patients with Resistant Hypertension and Hypertension Nephropathy (pp. 223–234). <https://doi.org/10.1159/000328988>
- Lehoux, S., & Tedgui, A. (2003). Cellular mechanics and gene expression in blood vessels. *Journal of Biomechanics*, 36(5), 631–643. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(02\)00441-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(02)00441-4)

- Lewington, S., Clarke, R., Qizibash, N., Peto, R., & Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), 1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
- Lillevang-Johansen, M., Abrahamsen, B., Jørgensen, H. L., Brix, T. H., & Hegedüs, L. (2019). Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid*, 29(3), 332–340. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0320>
- Lioudaki, E., Mavroei, N., Mikhailidis, D., & Ganotakis, E. (2013). Subclinical hypothyroidism and vascular risk: An update. *HORMONES*, 12(4), 495–506. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1437>
- Lojkowska, W., Ryglewicz, D., Jedrzejczak, T., Minc, S., Jakubowska, T., Jarosz, H., & Bochynska, A. (2003). The effect of cholinesterase inhibitors on the regional blood flow in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 216(1), 119–126. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00229-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00229-6)
- Mancini, T., Kola, B., Mantero, F., Boscaro, M., & Arnaldi, G. (2004). High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clinical Endocrinology*, 61(6), 768–777. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x>
- Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., & Manolis, A. S. (2020). Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(2), 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011>
- Marvisi, M., Zambrelli, P., Brianti, M., Civardi, G., Lampugnani, R., & Delsignore, R. (2006). Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *European Journal of Internal Medicine*, 17(4), 267–271. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2005.11.023>
- Mattson, D. L., Lund, H., Guo, C., Rudemiller, N., Geurts, A. M., & Jacob, H. (2013). Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(6), R407–R414. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00304.2012>
- MacDonald, J. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens* 16, 225–236 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001377>
- McDonough, A. A., Veiras, L. C., Guevara, C. A., & Ralph, D. L. (2017). Cardiovascular

benefits associated with higher dietary K + vs. lower dietary Na + : evidence from population and mechanistic studies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 312(4), E348–E356. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00453.2016>

McEniery, C. M., Wilkinson, I. B., & Avolio, A. (2007). AGE, HYPERTENSION AND ARTERIAL FUNCTION. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(7), 665–671. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04657.x>

Messerli, F. H., Williams, B., & Ritz, E. (2007). Essential hypertension. *The Lancet*, 370(9587), 591–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61299-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61299-9)

Miura, K., Soyama, Y., Morikawa, Y., Nishijo, M., Nakanishi, Y., Naruse, Y., Yoshita, K., Kagamimori, S., & Nakagawa, H. (2004). Comparison of Four Blood Pressure Indexes for the Prediction of 10-Year Stroke Risk in Middle-Aged and Older Asians. *Hypertension*, 44(5), 715–720. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145108.23948.7b>

Mohseni, H. K., Cowan, D., Chettle, D. R., Priest, N. D., Atanackovic, J., Byun, S. H., & Prestwich, W. V. (2016). In vivo neutron activation study of the short-term kinetic behaviour of sodium and chlorine in the human hand. *Physiological Measurement*, 37(11), N76–N83. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/11/N76>

Mujadzic, H., Skeete, J., & DiPette, D. J. (2022). Historical, present, and emerging biomarkers in hypertension: a narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 7, 32–32. <https://doi.org/10.21037/jlpm-22-27>

NAKAO, M., YANO, E., NOMURA, S., & KUBOKI, T. (2003). Blood Pressure-Lowering Effects of Biofeedback Treatment in Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension Research*, 26(1), 37–46. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.37>

Neumann, J., Ligtenberg, G., Klein, I. I., Koomans, H. A., & Blankestijn, P. J. (2004). Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney International*, 65(5), 1568–1576. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00552.x>

Newberry, S. J., Chung, M., Anderson, C. A. M., Chen, C., Fu, Z., Tang, A., Zhao, N., Booth, M., Marks, J., Hollands, S., Motala, A., Larkin, J., Shanman, R., & Hempel, S. (2018). Effects of Dietary Sodium and Potassium Intake on Chronic Disease Outcomes and Related Risk Factors. <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER206>



Nicoll, R., & Henein, M. Y. (2010). Hypertension and lifestyle modification: how useful are the guidelines? *British Journal of General Practice*, 60(581), 879–880. <https://doi.org/10.3399/bjgp10X544014>

Niiranen, T. J., Kantola, I., Vesalainen, R., Johansson, J., & Ruuska, M. J. (2006). A comparison of home measurement and ambulatory monitoring of blood pressure in the adjustment of antihypertensive treatment. *American Journal of Hypertension*, 19(5), 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.10.017>

Nunez-Cordoba, J. M., Valencia-Serrano, F., Toledo, E., Alonso, A., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2008). The Mediterranean Diet and Incidence of Hypertension: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *American Journal of Epidemiology*, 169(3), 339–346. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn335>

Nuredini, G., Saunders, A., Rajkumar, C., & Okorie, M. (2020). Current status of white coat hypertension: where are we? *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 14, 175394472093163. <https://doi.org/10.1177/1753944720931637>

Olde Engberink, R. H. G., Frenkel, W. J., van den Bogaard, B., Brewster, L. M., Vogt, L., & van den Born, B.-J. H. (2015). Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality. *Hypertension*, 65(5), 1033–1040. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122>

Ong, Y. T., Wong, T. Y., Klein, R., Klein, B. E., Mitchell, P., Sharrett, A. R., Couper, D. J., & Ikram, M. K. (2013). Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension*, 62(4), 706–711. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01414>

Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>

Pagore, R., & Biyani, K. (2020). A review on types, treatment, awareness, prevention, pathophysiology and diagnosis of hypertension. *IJARIIIE-ISSN(O)-2395-4396* 11762 Wwww., 6(2).

Palazzuoli, A. (2008). Prevalence of risk factors, coronary and systemic atherosclerosis in abdominal aortic aneurysm: Comparison with high cardiovascular risk population. *Vascular Health and Risk Management*, Volume 4, 877–883. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S1866>



- Panzer, J., Bové, T., Vandekerckhove, K., & De Wolf, D. (2022). Hypertension after coarctation repair—a systematic review. *Translational Pediatrics*, 11(2), 270–279. <https://doi.org/10.21037/tp-21-418>
- Pattanaik, S. (2020). Biomarkers in essential hypertension. In *Kidney Biomarkers* (pp. 247–288). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815923-1.00008-0>
- Picone, D., Padwal, R., Stergiou, G. S., Cohen, J. B., McManus, R. J., Eckert, S., Asayama, K., Atkins, N., Rakotz, M., Lombardi, C., Brady, T. M., & Sharman, J. E. (2022). How to find and use validated blood pressure measuring devices. *Journal of Human Hypertension*, 37(2), 108–114. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00718-5>
- Popolo, A., Autore, G., Pinto, A., & Marzocco, S. (2013). Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radical Research*, 47(5), 346–356. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.779373>
- Potter, L. R., Yoder, A. R., Flora, D. R., Antos, L. K., & Dickey, D. M. (2009). Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications (pp. 341–366). [https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15)
- Puar, T., Mok, Y., Debajyoti, R., Khoo, J., How, C., & Ng, A. (2016). Secondary hypertension in adults. *Singapore Medical Journal*, 57(05), 228–232. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016087>
- Rainforth, M. V., Schneider, R. H., Nidich, S. I., Gaylord-King, C., Salerno, J. W., & Anderson, J. W. (2007). Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 9(6), 520–528. <https://doi.org/10.1007/s11906-007-0094-3>
- Ranasinghe, P., Cooray, D. N., Jayawardena, R., & Katulanda, P. (2015). The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health*, 15(1), 576. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1927-7>
- RAZ, N., RODRIGUE, K. M., & HAACKKE, E. M. (2007). Brain Aging and Its Modifiers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), 84–93. <https://doi.org/10.1196/annals.1379.018>
- Razvi, S., Shakoor, A., Vanderpump, M., Weaver, J. U., & Pearce, S. H. S. (2008). The

Influence of Age on the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Ischemic Heart Disease: A Metaanalysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(8), 2998–3007. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0167>

Rees, K., Hartley, L., Flowers, N., Clarke, A., Hooper, L., Thorogood, M., & Stranges, S. (2013). “Mediterranean” dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009825.pub2>

Rehman, S., Hashmi, M. F., & Nelson, V. L. (2018). Blood pressure measurement. StatPearls Publishing.

Rodrigo, R., González, J., & Paoletto, F. (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. Hypertension Research, 34(4), 431–440. doi:10.1038/hr.2010.264

Sacerdote, A., Weiss, K., Tran, T., Noor, B. R., & McFarlane, S. I. (2005). Hypertension in patients with cushing’s disease: Pathophysiology, diagnosis, and management. Current Hypertension Reports, 7(3), 212–218. <https://doi.org/10.1007/s11906-005-0013-4>

Saha, S., Ziada, K., & Whayne, T. (2014). Surgical, Interventional, and Device Innovations in the Management of Hypertension. International Journal of Angiology, 24(01), 01–10. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1374808>

Saito, I., Ito, K., & Saruta, T. (1983). Hypothyroidism as a cause of hypertension. Hypertension, 5(1), 112–115. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.5.1.112>

Scheepers, L. E. J. M., Wei, F.-F., Stolarz-Skrzypek, K., Malyutina, S., Tikhonoff, V., Thijs, L., Salvi, E., Barlassina, C., Filipovský, J., Casiglia, E., Nikitin, Y., Kawecka-Jaszcz, K., Manunta, P., Cusi, D., Boonen, A., Staessen, J. A., & Arts, I. C. W. (2016). Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension. Journal of Hypertension, 34(11), 2147–2154. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001077>

Schlueter, N., de Sterke, A., Willmes, D. M., Spranger, J., Jordan, J., & Birkenfeld, A. L. (2014). Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. Pharmacology & Therapeutics, 144(1), 12–27. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.04.007>

Sesso, H. D., Cook, N. R., Buring, J. E., Manson, J. E., & Gaziano, J. M. (2008). Alcohol

- Consumption and the Risk of Hypertension in Women and Men. *Hypertension*, 51(4), 1080–1087. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104968>
- Sica, D. A. (2008). The Kidney and Hypertension: Causes and Treatment. *The Journal of Clinical Hypertension*, 10(7), 541–548. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.08189.x>
- Siebenhofer, A., Jeitler, K., Horvath, K., Berghold, A., Posch, N., Meschik, J., & Semlitsch, T. (2016). Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007654.pub4>
- Silverberg, D. S., & Oksenberg, A. (1996). Essential and secondary hypertension and sleep-disordered breathing: a unifying hypothesis. *Journal of Human Hypertension*, 10(6), 353–363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8872797>
- Simsolo, R. (1999). Family history of essential hypertension versus obesity as risk factors for hypertension in adolescents. *American Journal of Hypertension*, 12(3), 260–263. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(98\)00253-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(98)00253-2)
- Smith, P. (2004). Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *American Journal of Hypertension*, 17(3), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.10.010>
- Spieker, L. E., Flammer, A. J., & Lüscher, T. F. (2020). The Vascular Endothelium in Hypertension. In *The Vascular Endothelium II* (pp. 249–283). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/3-540-36028-X\\_8](https://doi.org/10.1007/3-540-36028-X_8)
- Staessen, J. A., Wang, J., Bianchi, G., & Birkenhäger, W. H. (2003). Essential hypertension. *The Lancet*, 361(9369), 1629–1641.
- Stamler, R. (1979). Family (Parental) History and Prevalence of Hypertension. *JAMA*, 241(1), 43. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290270033016>
- Steppan, J., Barodka, V., Berkowitz, D. E., & Nyhan, D. (2011). Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiology Research and Practice*, 2011, 1–8. <https://doi.org/10.4061/2011/263585>
- Sugiura, T., Yamanaka, S., Takeuchi, H., Morimoto, N., Kamioka, M., & Matsumura, Y. (2015). Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. *Heart and Vessels*, 30(5), 642–646. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0518-3>
- Sunbul, M., Kanar, B. G., Durmus, E., Kivrak, T., & Sari, I. (2014). Acute sleep deprivation is

associated with increased arterial stiffness in healthy young adults. *Sleep and Breathing*, 18(1), 215–220. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0873-9>

Tabbassum, S., Cheng, P., Yanko, F. M., Balachandran, R., Aschner, M., Bowman, A. B., & Nie, L. H. (2021). Whole body potassium as a biomarker for potassium uptake using a mouse model. *Scientific Reports*, 11(1), 6385. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85233-2>

Takase, H., Sugiura, T., Ohte, N., & Dohi, Y. (2015). Urinary Albumin as a Marker of Future Blood Pressure and Hypertension in the General Population. *Medicine*, 94(6), e511. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000511>

Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard, D. G., Hiremath, S., Ho, J. E., Martin, S. S. (2023). Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 147(8). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>

Ugajin, T., Hozawa, A., Ohkubo, T., Asayama, K., Kikuya, M., Obara, T., Metoki, H., Hoshi, H., Hashimoto, J., Totsune, K., Satoh, H., Tsuji, I., & Imai, Y. (2005). White-Coat Hypertension as a Risk Factor for the Development of Home Hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 165(13), 1541. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.13.1541>

Vasan, R. S., Beiser, A., Seshadri, S., Larson, M. G., Kannel, W. B., D'Agostino, R. B., & Levy, D. (2002). Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men. *JAMA*, 287(8). <https://doi.org/10.1001/jama.287.8.1003>

Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Evans, J. C., O'Donnell, C. J., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 345(18), 1291–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003417>

Vischer, A. S., & Burkard, T. (2016). Principles of Blood Pressure Measurement – Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement. (pp. 85–96). [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_49](https://doi.org/10.1007/5584_2016_49)

Walhout, R. J., Lekkerkerker, J. C., Oron, G. H., Bennink, G. B. W. ., & Meijboom, E. J. (2004). Comparison of surgical repair with balloon angioplasty for native coarctation in patients from 3 months to 16 years of age. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 25(5), 722–727. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.04.008>

Wang, K. M., Sirich, T. L., & Chang, T. I. (2019). Timing of blood pressure medications and intradialytic hypotension. *Seminars in Dialysis*, 32(3), 201–204. <https://doi.org/10.1111/sdi.12777>

Wang, T. J., Gona, P., Larson, M. G., Levy, D., Benjamin, E. J., Tofler, G. H., Jacques, P. F., Meigs, J. B., Rifai, N., Selhub, J., Robins, S. J., Newton-Cheh, C., & Vasan, R. S. (2007). Multiple Biomarkers and the Risk of Incident Hypertension. *Hypertension*, 49(3), 432–438. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000256956.61872.aa>

Warren, H. R., Evangelou, E., Cabrera, C. P., Gao, H., Ren, M., Mifsud, B., Ntalla, I., Surendran, P., Liu, C., Cook, J. P., Kraja, A. T., Drenos, F., Loh, M., Verweij, N., Marten, J., Karaman, I., Lepe, M. P. S., O'Reilly, P. F., Knight, J., ... Wain, L. V. (2017). Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics*, 49(3), 403–415. <https://doi.org/10.1038/ng.3768>

Whaley-Connell, A., & Sowers, J. R. (2009). Hypertension and Insulin Resistance. *Hypertension*, 54(3), 462–464. doi:10.1161/hypertensionaha.109.1

Whelton, P. K., Appel, L. J., Sacco, R. L., Anderson, C. A. M., Antman, E. M., Campbell, N., Dunbar, S. B., Frohlich, E. D., Hall, J. E., Jessup, M., Labarthe, D. R., MacGregor, G. A., Sacks, F. M., Stamler, J., Vafiadis, D. K., & Van Horn, L. V. (2012). Sodium, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 126(24), 2880–2889. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318279acbf>

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

Winkler, R., Griebenow, S., & Wonisch, W. (2000). Effect of iodide on total antioxidant status of human serum. *Cell Biochemistry and Function*, 18(2), 143–146. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0844\(200006\)18:2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0844(200006)18:2)

Wright, J. (2015). A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>

Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E., & Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation,

obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, 148(2), 209–214. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00463-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00463-3)

Zuber, S. M., Kantorovich, V., & Pacák, K. (2011). Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 40(2), 295–311. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.02.002>

Zimmerman, D., & Burns, K. D. (2012). Angiotensin-(1–7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clinical Science*, 123(6), 333–346. <https://doi.org/10.1042/CS20120111>

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα :

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/ δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.

Διπλωματική Εργασία