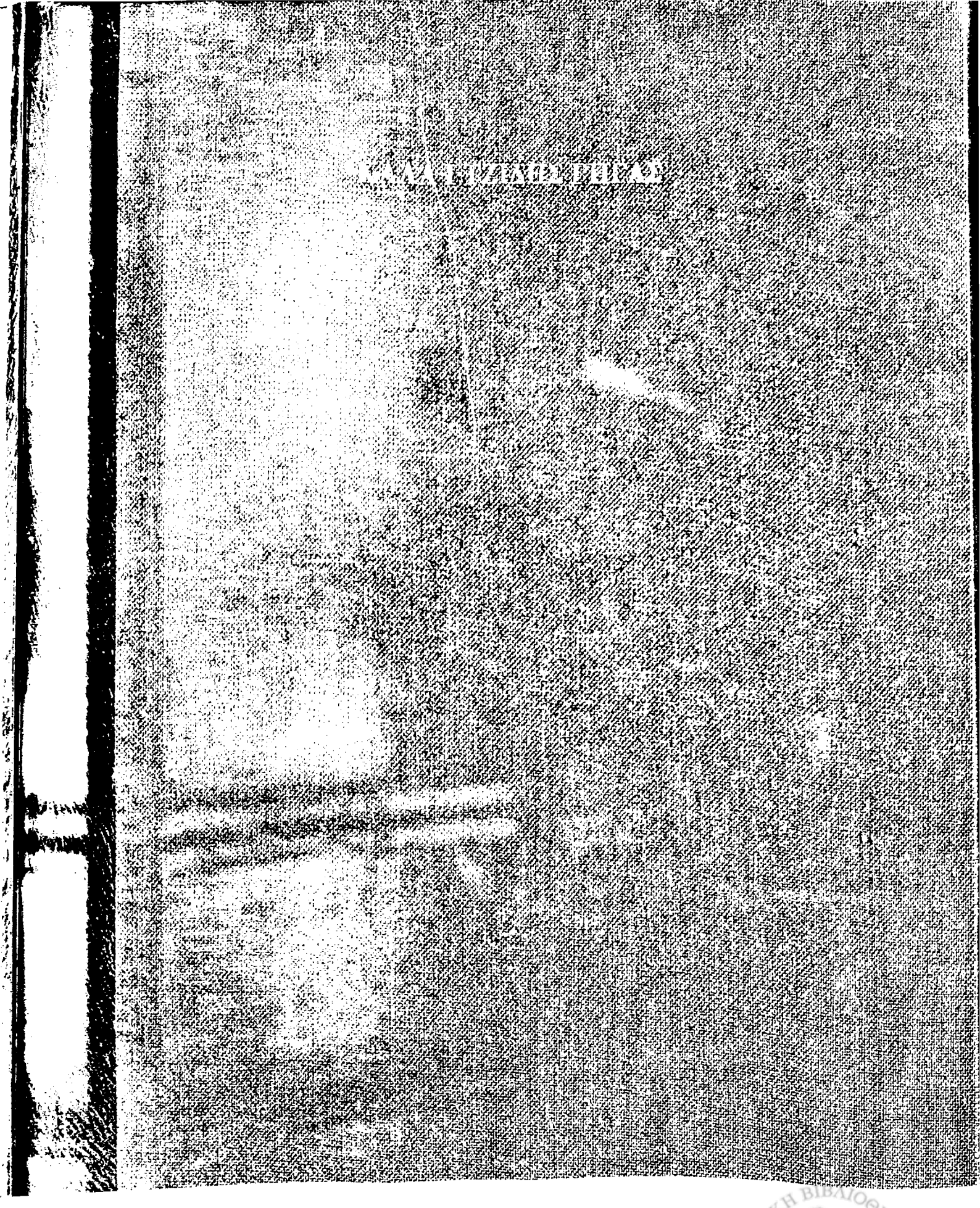


A

224

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ - ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

«ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»

ΡΗΓΑΣ ΚΑΛΑΪΤΖΙΔΗΣ
Νεφρολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα [Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης:7-5-1997

Ημερομηνία ορισμού της τριμελούς επιτροπής:**συν331α/21-10-1997**

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Κων/νος Χ. Σιαμόπουλος
Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
ΜΕΛΗ
Αγαθοκλής Τσατσούλης
Αν. Καθηγητής Παθολογίας/Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μωυσής Ελισάφ
Αν.Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 6-11-1997
Ημερομηνία καταθέσεως της διατριβής: 26-10-2005
ΠΡΌΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
Επαμεινώνδας Τσιάνος
Καθηγητής Παθολογίας

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
Ιωάννης Γουδέβενος
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μωυσής Ελισάφ
Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κων/νος Χ. Σιαμόπουλος
Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αγαθοκλής Τσατσούλης
Καθηγητής Παθολογίας/Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωνσταντίνος Κατωπόδης
Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σταυρούλα Τσιάρα
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Λεωνίδας Χρήστου
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βαθμός Διατριβής:**Άριστα**

Η Γραμματέας της Σχολής

Ευαγγελία Τσαγγαλά

Στον Γιώργο, στον Δημήτρη,

στον πατέρα μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εξωτερικό Ερευνητικό Ιατρείο Υπέρτασης και στο Εξωτερικό Ιατρείο Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα 1998-2004.

Την επίβλεψη και άμεση καθοδήγηση της παρούσας διατριβής είχε ο Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Υπεύθυνος του Ερευνητικού Ιατρείου Υπέρτασης και Διευθυντής της Νεφρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Κων/νος Χ. Σιαμόπουλος. Η γνωριμία μου μαζί του είχε καταλυτικό ρόλο στην εξέλιξή μου στην Νεφρολογία, στην Ιατρική αλλά και στην ζωή γενικότερα. Τον ευχαριστώ θερμά, για την υπομονή του, την καθοδήγηση, την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου, τον χρόνο διδασκαλίας που μου αφιέρωσε, την υποστήριξη του, τους ορίζοντες που μου άνοιξε. Επηρέασε και εξακολουθεί να επηρεάζει τη στάση μου σε θέματα που αφορούν την επιστημονική γνώση, τον τρόπο αντιμετώπισης προβλημάτων που αφορούν τόσο την ιατρική επιστήμη όσο και την καθημερινότητα στις μικρές και μεγάλες της δυσκολίες.

Ευτύχησα να έχω δάσκαλο τον Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Μωυσή Ελισάφ. Υπήρξε για μένα συμπαραστάτης, σύμβουλος, και φίλος. Εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για την πολύτιμη βοήθεια του, την κριτική επεξεργασία των αποτελεσμάτων και τον χρόνο του που μου αφιέρωσε. Η συνεχής συμπαράστασή του, το ειλικρινές ενδιαφέρον, η ανιδιοτελής αγάπη του αποτελεί εξαιρετική τιμή για μένα.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω το Ιατρικό και Νοσηλευτικό προσωπικό της Νεφρολογικής Κλινικής και των Μονάδων εξωνεφρικής κάθαρσης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για το αμέριστο ενδιαφέρον και την συμπαράστασή τους.

Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου και ιδιαίτερα τον κ. Βασίλη Τσιμιχόδημο και την κα Ελένη Μπαιρακτάρη που η συμβολή τους ήταν καθοριστική στην ανάλυση των δεδομένων μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΚΟΝΕΣ

ΠΙΝΑΚΕΣ

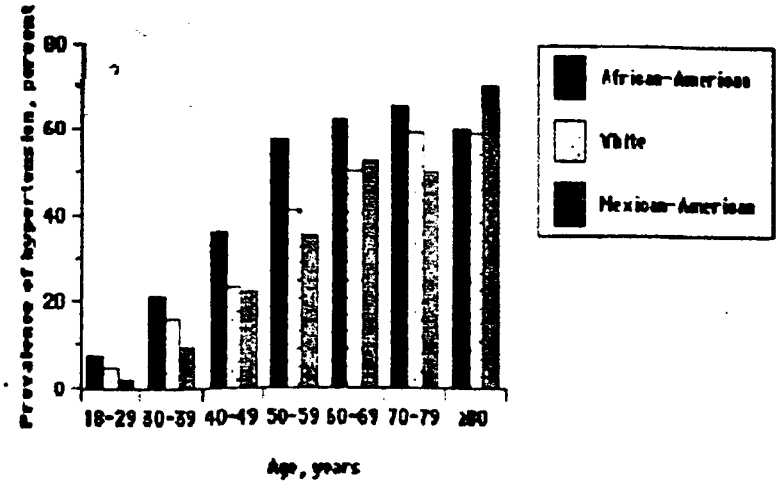
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση της υπέρτασης στον πληθυσμό παγκοσμίως το 2000 ήταν26,4%. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν πως το $\frac{1}{4}$ του πληθυσμού των ενήλικων έπασχε από υπέρταση[1]. Στους ενήλικες η συχνότητα της υπέρτασης το 2025 προβλέπεται να αυξηθεί κατά 60%, (80% στις χώρες που βρίσκονται υπό ανάπτυξη και 30% στις αναπτυγμένες). Με βάση αυτά τα στοιχεία προβλέπεται ότι το 2025 το 1/3 του παγκοσμίου πληθυσμού των ενηλίκων (29,2%) θα πάσχει από υπέρταση ενώ η συχνότητα της δεν φαίνεται να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στην πραγματικότητα η υπέρταση αναγνωρίζεται ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για θνητότητα ενώ βρίσκεται στην 3η θέση ως σημαντική αιτία ανικανότητας. Είναι σημαντικός παράγοντας όχι μόνο λόγο της αυξημένης συχνότητας αλλά επειδή είναι και ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου[2]. Σε συνδυασμό με άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η υψηλή LDL-χοληστερόλη (LDL-chol), η χαμηλή HDL-χοληστερόλη (HDL-chol), το κάπνισμα, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η καθιστική ζωή, η κακή διατροφή και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση αλλά και στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και του θανάτου.

Επιδημιολογικά δεδομένα για την υπέρταση

Στις ΗΠΑ η θεραπεία της υπέρτασης είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία επίσκεψης στον ιατρό και η δεύτερη αίτια συνταγογράφησης[3]. Στη μελέτη NHANES III που έγινε στις ΗΠΑ μεταξύ 1988 και 1991 η συχνότητα της υπέρτασης(συστολική >140 και/ή διαστολική >90 mmHg) διορθωμένη για την ηλικία ήταν 32 % στα άτομα της μαύρης φυλής, ενώ στα άτομα της λευκής φυλής που δεν είχαν ισπανική καταγωγή και στον μεξικάνικο-αμερικάνικο πληθυσμό ήταν 23%[4].



Εικόνα 1 Η συχνότητα της υπέρτασης στις ΗΠΑ σύμφωνα με την ηλικία,το φύλο, τη φυλή από τη μελέτη NHANES III. Η υπέρταση εμφανίζεται νωρίτερα και συχνότερα στους Αφρικανο-Αμερικανούς άνδρες Burt, Hypertension 1995

Ο αριθμός των ασθενών με υπέρταση αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, ενώ η μεμονωμένη συστολική υπέρταση και ο συνδυασμός συστολικής και διαστολικής υπέρτασης απαντάται σε περισσότερο από το 50% των ηλικιωμένων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (εικόνα 1)[5].

Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα της υπέρτασης και οι σχετιζόμενες με αυτήν επιπλοκές είναι ιδιαίτερα σημαντικές ο έλεγχος της απέχει από το να είναι ικανοποιητικός[6;7]. Έτσι μόνο το 34 % των ατόμων με υπέρταση έχουν αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ρυθμισμένη σε επίπεδα κατώτερα από 140/90 mmHg (πίνακας 1)[8].

Ενημέρωση, θεραπεία και ρύθμιση της υπέρτασης Σε ενήλικες ηλικίας18-74 ετών				
	NHANES II 1976 – 1980	*NHANES III (Phase 1) 1988 – 1991*	*NHANES III (Phase 2) 1991 – 1994*	*1999-2000*
Ενημέρωση	51	73	68	70
Θεραπεία	31	55	54	59
*Ρύθμιση**	10	29	27	34

**ΣΑΠ <140 mmHg και ΔΑΠ <90 mmHg*

Πίνακας 1 Δεδομένα από τη μελέτη NHANES

Αυτή η αποτυχία αναδεικνύει το μεγάλο πρόβλημα της διατήρησης της μακροχρόνιας θεραπείας για μια σύνήθως ασυμπτωματική κατάσταση ιδιαίτερα όταν ακόμη και η θεραπεία μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενή ενώ η ίδια η θεραπευτική της δράση δεν είναι εμφανής από τον ίδιο τον ασθενή.

1.1. Ορισμοί και κατευθυντήρες οδηγίες για τη υπέρταση

Η Μεικτή Εθνική Επιτροπή των ΗΠΑ (Joint National Committee) (JCN -7) βασιζόμενη στην ανάγκη να απλοποιηθεί η ταξινόμηση της ΑΠ και να δοθούν σαφείς και συνοπτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της πρότεινε τον ακόλουθο ορισμό και ταξινόμηση[8] που βασίζεται στον μέσο όρο δύο η περισσοτέρων μετρήσεων σε δύο ή περισσότερες επισκέψεις μετά τον αρχικό έλεγχο (πίνακας 2).

Οι ορισμοί εφαρμόζονται σε άτομα χωρίς την λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής και χωρίς σοβαρή υπερτασική νόσο. Εάν υπάρχει διαφωνία στην κατηγορία μεταξύ της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ, η υψηλότερη τιμή προσδιορίζει και την σοβαρότητα της υπέρτασης. Η συστολική ΑΠ είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου στις ηλικίες από 50 έως 70 ετών[9].

Αυτός ο νεώτερος ορισμός διαφέρει από εκείνον της JNC 6 με την προσθήκη της κατηγορίας προυπέρταση, ενώ τα προηγούμενα στάδια 2 και 3 ενοποιήθηκαν στο στάδιο 2[6;7]. Ο όρος προυπέρταση περιλαμβάνει νεώτερα δεδομένα που έδειξαν ότι η συσχέτιση ανάμεσα στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου) και των επιπέδων της ΑΠ είναι μια συνεχής μεταβλητή στην οποία υπάρχει μια διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση των δυσμενέστερων εκβάσεων καθώς η ΑΠ αυξάνεται ακόμη και μέσα στην προηγούμενα αναφερόμενη «*φυσιολογική*» τιμή. Η κατηγορία προυπέρταση συμπεριλαμβάνει ότι είχε συμπεριληφθεί ως φυσιολογική και ως υψηλή φυσιολογική ΑΠ, ενώ ότι είχε χαρακτηρισθεί ιδανική τώρα χαρακτηρίζεται ως φυσιολογική ΑΠ.

Ταξινόμηση ΑΠ στο JNC 7

	ΣΑΠ *(mmHg)*		ΔΑΠ *(mmHg)*
Φυσιολογική	<120	και	<80
Προυπέρταση	120-139	ή	80-89
Υπέρταση σταδίου 1	140-159	ή	90-99
Υπέρταση σταδίου 2	≥160	ή	≥100

Πίνακας 2 Ταξινόμηση της ΑΠ σύμφωνα με το JNC-7

Στο ίδιο χρονικό διάστημα η Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης (ESH) μαζί με την Ευρωπαϊκή Εταιρία καρδιολογίας (ESC) δημοσιεύουν τις δικές τους οδηγίες για τον ορισμό της υπέρτασης, διατηρώντας τον ίδιο ορισμό της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) του 1999. Η ΠΟΥ και οι ESH/ESC συμφώνησαν να υιοθετήσουν τον ορισμό και την ταξινόμηση της υπέρτασης που προτάθηκε από την JNC-6 το 1997(πίνακας 3). Βασική προϋπόθεση είναι ότι η αποδεκτή τιμή για την υπέρταση πρέπει να θεωρείται ευέλικτη, να είναι υψηλότερη ή χαμηλότερη, βασισμένη στον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο του κάθε ασθενή. Ο ορισμός της υψηλής φυσιολογικής ΑΠ του πίνακα 2 περιλαμβάνει τιμές που μπορούν να θεωρηθούν «*υψηλές*» σε υψηλού κινδύνου ασθενείς ή αποδεκτές σε ασθενείς με τον μικρότερο κίνδυνο. Ωστόσο, και η υποομάδα οριακή, «borderline» υπέρταση που υπήρχε στον ορισμό του 1999 δεν διατηρήθηκε.

Ορισμός και ταξινόμηση των επιπέδων ΑΠ

WHO/ISH
ESH/ESC

Κατηγορία	ΣΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
Ιδανική	<120	<80
Φυσιολογική	120-129	80-84
Υψηλή – φυσιολογική	130-139	85-89
Υπέρταση:		
Βαθμός 1 *(ήπια)*	140-159	90-99
Βαθμός 2 *(μέτρια)*	160-179	100-109
Βαθμός 3 *(σοβαρή)*	≥180	≥110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥140	≤90

Πίνακας 3 Ορισμός και ταξινόμηση των επιπέδων της ΑΠ κατά ESH/ESC

Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

	Τροποποιήσιμοι	Μη Τροποποιήσιμοι
Βελτιώνουν την έκβαση	Κάπνισμα Υψηλή LDL-C Υπέρταση Υπερτροφία αρ. κοιλίας Θρομβογόνοι παράγοντες	Φύλο - Ανδρικό Οικογενειακό ιστορικό Ηλικία [illegible]
Ενδέχεται να βελτιώσουν την έκβαση	Σακχαρώδης διαβήτης Χαμηλή HDL-C Παχυσαρκία Φυσική αδράνεια	
Ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο	Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, κατάθλιψη, άγχος Υπερτριγλυκεριδαιμία Υψηλή λιποπρωτεΐνη (α) Αυξημένη ομοκυστεΐνη Οξείδωτικό stress Υπερβολική κατανάλωση αναψυκτικών	

Πίνακας 4 Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

Ο συνδυασμός των παραγόντων κινδύνου (πίνακας 4) με τα αυξημένα επίπεδα της ΑΠ καθορίζει αν ο ασθενείς εμπίπτει σε ομάδα χαμηλού, μέσου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου. Έτσι με αυτόν τον τρόπο καθορίζεται το είδος και η ένταση της θεραπευτικής αγωγής σε κάθε περίπτωση (πίνακας 5). Όπως φαίνεται στον πίνακα πολλοί από τους παράγοντες αυτούς μπορούν να τροποποιηθούν με τελικό αποτέλεσμα την βελτίωση της έκβασης και την μείωση του κινδύνου.

Διαστρωμάτωση του κινδύνου για ποσοτικοποίηση της πρόγνωσης

WHO/ISH
ESC/ESH

Άλλοι παράγοντες κινδύνου και ατομικό αναμνηστικό νόσου	Αρτηριακή πίεση (mmHg)				
	Φυσιολογική ΣΑΠ 120-129 ή ΔΑΠ 80-84	Υψηλή φυσιολογική ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Βαθμού 1 ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Βαθμού 2 ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Βαθμού 3 ΣΑΠ ≥ 180 ή ΔΑΠ ≥ 110
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	Μέσος κίνδυνος	Μέσος κίνδυνος	Ελαφρά αυξημένος <15%	Μετρίως αυξημένος 16-20%	Πολύ αυξημένος 20-30%
1-2 παράγοντες κινδύνου	Ελαφρά αυξημένος <15%	Ελαφρά αυξημένος <15%	Μετρίως αυξημένος 15-20%	Μετρίως αυξημένος 15-20%	[illegible]
≥3 παράγοντες κινδύνου, βλάβη οργάνου-στόχου ή διαβήτης	Μετρίως αυξημένος 16-20%	Πολύ αυξημένος 20-30%	Πολύ αυξημένος 20-30%	Πολύ αυξημένος 20-30%	[illegible]
Συσχετιζόμενες κλινικές καταστάσεις	Πολύ αυξημένος 20-30%	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Πίνακας 5 Διαστρωμάτωση του κινδύνου και ποσοτικοποίηση της πρόγνωσης

Η JCN 7 σε αντίθεση με την JCN 6 δεν αναφέρεται στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο για την έναρξη της αντιϋπερτασικής αγωγής. Ωστόσο, στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα προστέθηκαν η παχυσαρκία, ΔΜΣ >30 kg/m^2, η μικρολευκωματινουρία, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate - GFR) <60 ml/min], η απουσία σωματικής δραστηριότητας και η ηλικία (άνδρες >55 έτων, γυναίκες >65 έτων).

1.2. Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Υπέρταση στους ηλικιωμένους

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με συστολική-διαστολική υπέρταση ή μεμονωμένη συστολική υπέρταση ωφελούνται από την αντιϋπερτασική θεραπεία όσον αφορά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής στους ηλικιωμένους ακολουθεί τις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση σύμφωνα με τις οδηγίες της ESH/ESC μπορεί να κατηγοριοποιηθεί στα στάδια 1, 2, 3 ανάλογα με τις τιμές της ΑΠ (πίνακας 6).

Μεμονωμένη συστολική υπέρταση

Στάδιο 1	:	**ΣΑΠ< 160mmHg**
υποομάδες οριακής υπέρτασης	:	**ΣΑΠ < 150**
Στάδιο 2	:	**ΣΑΠ < 180mmHg**
Στάδιο 3	:	**ΣΑΠ ≥ 180mmHg**

European Society of Hypertension, 2001

Πίνακας 6 *Μεμονωμένη συστολική υπέρταση*

1.3. Υπέρταση και νεφρική νόσος

Έχει μεγάλη σημασία η επιθετική μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με νεφρική νόσο, ιδιαίτερα όταν υπάρχει και λευκωματουρία. Σε ασθενείς με ΧΝΝ που ορίζεται ως ελαττωμένη νεφρική λειτουργία με GFR <60 ml/min /1,73m^2, είτε ως παρουσία λευκωματουρίας (300 mg/24ωρο ή 200 mg αλβουμίνης/g κρεατινίνης), οι θεραπευτικοί στόχοι είναι η μείωση της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας και η ταυτόχρονη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ασθενείς με νεφρική νόσο τις περισσότερες φορές πρέπει να λαμβάνουν 3 ή περισσότερα σκευάσματα για την επίτευξη στόχου <130/80 mmHg και 125/75 mmHg όταν η λευκωματουρία είναι μεγαλύτερη από 1 g/24ωρο[10]. Σε προχωρημένη νεφρική νόσο (GFR <30 ml/min/1,73m^2) απαιτούνται αυξημένες δόσεις διουρητικών της αγκύλης σε συνδυασμό και με άλλες κατηγορίες φαρμάκων.

Η κατευθυντήριες οδηγίες είναι χρήσιμες στην κλινική πράξη για τη επίλυση προβλημάτων σε ασθενείς με υπέρταση χωρίς όμως τελικά να απορρίπτουμε την εξατομίκευση της αντιϋπερτασικής θεραπείας όπου χρειάζεται. Έτσι για παράδειγμα σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου προτιμούμε την χορήγηση ενός β-αποκλειστή, σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια τύπου 2 πρώτη επιλογή ως αντιυπερτασική αγωγή είναι οι αποκλειστές των AT_1 υποδοχέων. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι σχεδόν επιβεβλημένη η χορήγηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ενώ σε ασθενείς με μικροαλβουμινουρία χορηγούμε, είτε αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου είτε αποκλειστή των AT_1 υποδοχέων.

2. Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η κατάλληλη μέτρηση για την αξιολόγηση της ΑΠ είναι ουσιαστική τόσο για τη διάγνωση όσο και για την θεραπεία της υπέρτασης. Οι συστάσεις που έχουν προταθεί για την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια στην όλη διαδικασία φαίνονται στους πίνακες 7 και 8[11;12].

Οδηγίες για την τεχνική μέτρησης της ΑΠ
Οδηγίες που αφορούν τον ασθενή
Για μεταβολές της ΑΠ με την αλλαγή του σώματος μετράμε αρχικά σε ύπτια θέση μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης. Επαναλαμβάνουμε σε όρθια θέση μετά από 2 λεπτά ανάπαυσης. Αφορά άτομα >65 ετών, διαβητικούς και όσους λαμβάνουν αντι-υπερτασική αγωγή
Προϋποθέσεις για την σωστή μέτρηση της ΑΠ
Αποφυγή καπνίσματος τα προηγούμενα 30 min Αποφυγή οινοπνεύματος η καφέ την προηγούμενη 1 ώρα Αποφυγή σωματικής και έντονης πνευματικής εργασίας 1 ώρα πριν τη μέτρηση Κένωση ουροδόχου κύστης Αποφυγή χρήσης συμπαθομιμητικών παραγόντων π.χ. φαινυλεφρίνης σε ρινικά σκευάσματα Παραμονή του ασθενή σε ήσυχο περιβάλλον Οι μετρήσεις στο σπίτι πρέπει να γίνονται σε σταθερές ώρες
Μανόμετρο
Μέγεθος περιχειρίδος. Ο αεροθάλαμος πρέπει να καλύπτει τα 2/3 του βραχίονα. Διαφορετικά για να αποφύγουμε υπερεκτίμηση τοποθετούμε τον αεροθάλαμο επάνω στη βραχιόνα αρτηρία. *Μανόμετρο.* Στα αναεροειδή χρειάζεται περιοδική εκτίμηση της ακρίβειας των μετρήσεων με ένα υδραργυρικό κάθε 6 μήνες.

Πίνακας 7 *Οδηγίες για την τεχνική μέτρησης της ΑΠ*

Η τεχνική της μέτρησης
Αριθμός μετρήσεων: τουλάχιστον 2 μετρήσεις σε κάθε επίσκεψη που να απέχουν χρονικά όσο γίνεται περισσότερο. Σε περίπτωση που διαφέρουν μεταξύ τους περισσότερο από 5 mmHg, λαμβάνονται επιπρόσθετες μετρήσεις μέχρι να μην υπάρχει η διαφορά. Για τη διάγνωση της υπέρτασης χρειάζονται 3 μετρήσεις με χρονική διαφορά τουλάχιστον μία εβδομάδα μεταξύ τους. Αρχικά μετράμε την ΑΠ και στα 2 χέρια. Αν οι μετρήσεις διαφέρουν χρησιμοποιούμε την μεγαλύτερη μέτρηση. Αν η πίεση είναι αυξημένη την μετράμε και στο πόδι, ιδιαίτερα σε άτομα μικρότερα των 30 ετών.
Η μέτρηση: φουσκώνουμε την περιχειρίδα 20 mmHg πάνω από την συστολική ΑΠ. Εκτιμάμε με την κατάργηση του κερκιδικού σφυγμού. Ξεφουσκώνουμε 2 mmHg το δευτερόλεπτο. Καταγράφουμε το V ήχο Korotkoff καθώς μειώνεται η διαστολική, εκτός από τα παιδία στα οποία προτιμάμε τον IV ήχο Korotkoff. Όταν οι ήχοι Korotkoff είναι ασθενείς, ο ασθενής σηκώνει το χέρι, ανοιγοκλείνει τα δάκτυλα 5 ε 10 φορές και αμέσως φουσκώνουμε την περιχειρίδα.
Καταγραφή: Καταγράφουμε τις τιμές της ΑΠ, τη θέση του ασθενή, το χέρι και το μέγεθος της περιχειρίδας, π.χ. 140/90 mmHg, καθιστή θέση, δεξί χέρι, κανονικό μέγεθος

Πίνακας 8 Η τεχνική της μέτρησης

Ωστόσο, αρκετές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι οι περισσότεροι γιατροί δεν ακολουθούν τις συγκεκριμένες οδηγίες, με επακόλουθο πιθανά λάθη στη διάγνωση αλλά και στην θεραπεία[12;13].

2.1. Ο χρόνος της μέτρησης

Για τη διάγνωση της υπέρτασης πρέπει να ληφθούν αρκετές μετρήσεις σε διαφορετικούς χρόνους, στις ώρες που ο ασθενής δεν κοιμάται. Για τον έλεγχο της θεραπείας η ΑΠ πρέπει να μετρηθεί πριν από τη λήψη των αντιϋπερτασικών φαρμάκων για να εκτιμηθούν το κατώτερο και το υψηλότερο σημείο των μετρήσεων (trough to nadir effect, λόγος υφεσης/αιχμής). Εάν η μέτρηση της ΑΠ γίνεται αμέσως μετά την λήψη των φαρμάκων τότε οι μετρήσεις θα είναι φυσιολογικές ή ακόμη χαμηλότερες του φυσιολογικού ενώ σταδιακά τα επίπεδα της πίεσης θα αυξάνονται έως την λήψη της επόμενης δόσης.

Τουλάχιστον 60 min πριν από τη μέτρηση πρέπει να αποφεύγονται πολλοί εξωγενείς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της ΑΠ[12]. Σε

αυτούς περιλαμβάνονται η πρόσληψη τροφής, η επίμονη άσκηση, (η οποία μπορεί να μείωση τα επίπεδα της ΑΠ), η λήψη καφεΐνης και το κάπνισμα.

Το κάπνισμα αυξάνει παροδικά την ΑΠ. Η μέτρηση της ΑΠ μπορεί να υπερεκτιμήσει την συνηθισμένη ΑΠ σε ένα βαρύ καπνιστή που σταμάτησε το κάπνισμα 30 min πριν τη μέτρηση. Η καφεΐνη επίσης οδηγεί σε οξεία αύξηση της ΑΠ. Τέλος η μέτρηση της ΑΠ σε δροσερό δωμάτιο ή ενώ ο ασθενής μιλά, οδηγεί σε υπερεκτίμηση της ΑΠ από 8 έως 15 mmHg.

2.2. Ο τύπος και το μέγεθος της περιχειρίδος

Τα υδραργυρικά σφυγμομανόμετρα είναι τα πιο ακριβή για τη μέτρηση της ΑΠ. Τα αερόβια σφυγμομανόμετρα που χρησιμοποιούνται σε πολλά ιατρεία πρέπει να ελέγχονται συστηματικά, επειδή ο μετρητής του αέρα μπορεί να μη λειτουργεί σωστά[14].

Το μέγεθος της περιχειρίδος επηρεάζει τα επίπεδα της ΑΠ, έτσι η χρησιμοποίηση της κατάλληλης περιχειρίδος είναι ουσιαστική. Το μήκος του αεροθαλάμου πρέπει να είναι τουλάχιστον 75 με 80% της περιφέρειας του άνω μέρους του βραχίονα, ενώ το πλάτος του αεροθαλάμου πρέπει να είναι μεγαλύτερο από το 50% του μήκους του βραχίονα και το 40% της περιφέρειας του[12;13]. Φαίνεται ότι η χρήση μίας μικρότερης περιχειρίδος εμποδίζει την μετάβαση της πίεσης που προκαλείται με το φούσκωμα στην βραχιόνειο αρτηρία. Έτσι η πίεση στην περιχειρίδα μπορεί να είναι αρκετά υψηλότερη από την ενδοαρτηριακή πίεση και αυτό οδηγεί σε υπερεκτίμηση της συστολικής ΑΠ από 10 μέχρι 50 mmHg, ιδιαίτερα στους παχύσαρκους ασθενείς.

2.3. Ψευδοϋπέρταση

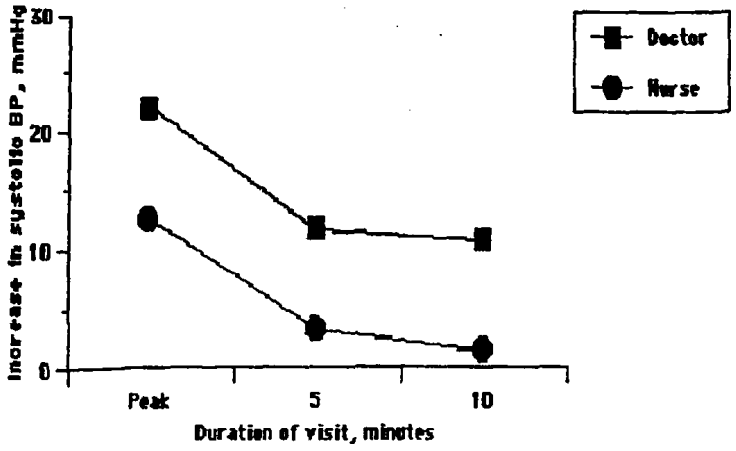
Ένα παρόμοιο πρόβλημα στο οποίο η συμπίεση της βραχιόνιας αρτηρίας απαιτεί μια πίεση στην περιχειρίδα υψηλότερη από την συστολική εμφανίζεται

κυρίως σε ασθενείς με δύσκαμπτα αρτηριοσκληρυντικά αγγεία λόγω της αρτηριακής επασβέστωσης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ψευδοϋπέρταση και χαρακτηρίζεται από διαστολικές και συστολικές πιέσεις υψηλότερες κατά 10 mmHg ή και περισσότερο από την ενδοαρτηριακή πίεση[15].

2.4. Η θέση του ασθενή

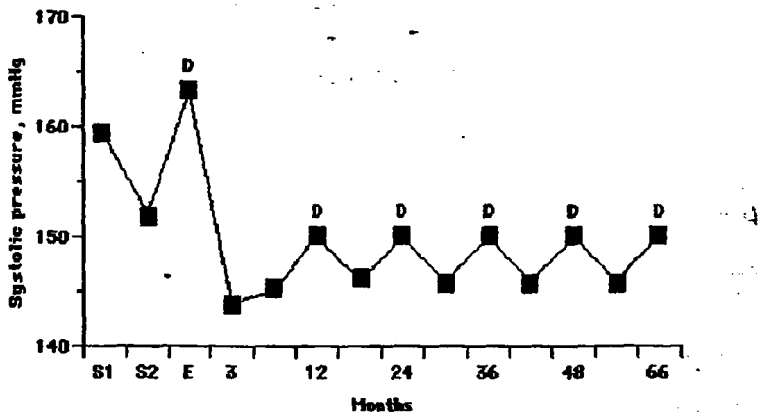
Η ΑΠ συνήθως μετριέται σε καθιστή θέση. Η μέτρηση σε ύπτια θέση έχει μικρές διαφορές. Στη ύπτια θέση η συστολική ΑΠ είναι αυξημένη κατά 2-3 mmHg ενώ αντίθετα η διαστολική ΑΠ είναι ελαττωμένη στον ίδιο περίπου βαθμό[16]. Οι μετρήσεις σε ύπτια και σε όρθια θέση πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνονται στους ηλικιωμένους ασθενείς για την πιθανή ανίχνευση ορθοστατικής υπότασης.

Πριν από τη μέτρηση ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε καθιστή θέση, ήρεμος για τουλάχιστον 5 min. Ακόμη και σε ιδανικές συνθήκες πολλοί ασθενείς είναι ανήσυχοι με την εμφάνιση του γιατρού, με επακόλουθο την άνοδο της ΑΠ. Ένα ποσοστό 20 με 30% των ασθενών με υπέρταση στο ιατρείο, όταν βρίσκονται εκτός ιατρείου είναι νορμοτασικοί[17]. Το φαινόμενο ονομάζεται «φαινόμενο της λευκής μπλούζας», ή «μεμονωμένη υπέρταση στο ιατρείο» και πρέπει να το υποψιαζόμαστε σε κάθε ασθενή με υπέρταση και απουσία βλάβης σε όργανο στόχο, ή με φυσιολογική μέτρηση της ΑΠ με τη χρήση 24ωρης καταγραφής[13]. Η παρουσία της υπέρτασης της λευκής μπλούζας επιβεβαιώνεται κυρίως με την χρήση της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ, ή με πολλαπλές μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι. Το ίδιο το φαινόμενο μπορεί να ελαχιστοποιηθεί όταν οι μετρήσεις γίνονται από το νοσηλευτικό και όχι από το ιατρικό προσωπικό[18] (εικόνα 2).



Εικόνα 2 *Η αύξηση της ΑΠ με την εμφάνιση του Ιατρού. Αύξηση της ΣΑΠ σε 30 υπερτασικούς ασθενείς, μέτρηση με άγνωστο γιατρό ή νοσηλεύτρια. Η μέτρηση του γιατρού οδηγεί σε αύξηση της ΑΠ κατά 22 mmHg μέσα στα πρώτα λεπτά, φαινόμενο που εξασθενεί στα επόμενα 5-10 λεπτά, ενώ προκαλείται σε μικρότερο βαθμό όταν η πίεση μετριέται από νοσηλεύτρια. Mancia Hypertension 1987*

Το «φαινόμενο της λευκής μπλούζας» φαίνεται ότι μπορεί να εμμένει για αρκετά χρόνια (εικόνα 3).



Εικόνα 3 *Εμμένουσα υπέρταση λεύκης μπλούζας: Μέτρηση της ΑΠ από νοσηλεύτρια S1, S2, Οι μετρήσεις από τον γιατρό σημειώνονται με το γράμμα D. Οι υπόλοιπες έγιναν από νοσηλεύτρια, κατά την διάρκεια παρακολούθησης 5 χρόνων. Το φαινόμενο της λευκής μπλούζας οδηγεί σε υψηλότερες μετρήσεις από τον γιατρό και εμφανίζεται κυρίως στην αρχή των μετρήσεων (Ε) Millar J Hypertens 1995*

2.5. Η τεχνική της μέτρησης

Όταν μετριέται η ΑΠ η περιχειρίδα πρέπει να φουσκώσει σε επίπεδα 20 mmHg υψηλότερα από την συστολική ΑΠ. Αυτό εκτιμάται από την εξαφάνιση του σφυγμού στην βραχιόνια αρτηρία με την ψηλάφηση. Η αρχική εκτίμηση της συστολικής πίεσης με την ψηλάφηση αποφεύγει τα πιθανά προβλήματα με το ακουστικό χάσμα[13]. Σε αρκετούς ασθενείς οι ήχοι Korotkoff εξαφανίζονται παροδικά καθώς ξεφουσκώνουμε την περιχειρίδα. Για παράδειγμα οι ήχοι Korotkoff σε έναν ασθενή με συστολική πίεση στα 180 mmHg μπορούν να ακουστούν πρώτα στα 180 mmHg, να εξαφανιστούν στα 165 mmHg και να ξανακουστούν έπειτα στα 140 mmHg. Εάν η περιχειρίδα είναι φουσκωμένη σε μία πίεση 160 mmHg κανένας ήχος δεν θα ακουστεί μέχρι τα 140 mmHg. Κατά συνέπεια αυτή η τιμή θα θεωρηθεί εσφαλμένα ως συστολική πίεση. Το ακουστικό χάσμα συνδέεται με την αυξανόμενη αρτηριακή δυσκαμψία και την αρτηριοσκλήρυνση κυρίως των καρωτίδων. Μπορεί επομένως να προσδιορίσει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου[19]. Όταν η περιχειρίδα είναι φουσκωμένη ικανοποιητικά πρέπει να ακολουθούνται τα ακόλουθα βήματα:

- Το στηθοσκόπιο πρέπει να τοποθετηθεί ελαφρά πάνω στην βραχιόνιο αρτηρία επειδή η αυξημένη πίεση μπορεί να αυξήσει την στροβιλώδη ροή και να καθυστέρηση η εξαφάνιση του ήχου. Το τελικό αποτέλεσμα θα είναι οι μετρήσεις της διαστολικής πίεσης να ελαττώνονται τεχνητά κατά 10 με 15 mmHg[13].
- Η μέτρηση της ΑΠ πρέπει να γίνεται με τον βραχίονα πάντοτε υποβασταζόμενο στο επίπεδο της καρδιάς. Αφήνοντας τον βραχίονα να κρέμεται ενώ ο ασθενής είναι σε καθιστή ή σε όρθια θέση η βραχιόνια αρτηρία μετακινείται 15 cm χαμηλότερα από την καρδιά και αυτό έχει ως αποτέλεσμα η μέτρηση της ΑΠ να είναι αυξημένη κατά 10 με 12 mmHg λόγω της επιπρόσθετης υδροστατικής πίεσης από την βαρύτητα[13]. Το υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο πρέπει να είναι σε

ορατή θέση, στο ύψος των οφθαλμών του εξεταστή, αλλά δεν χρειάζεται να είναι στο ύψος της καρδιάς [11].

- Η περιχειρίδα πρέπει να ξεφουσκώνει αργά με ρυθμό 2 με 3 mmHg στον κάθε καρδιακό χτύπο. Η συστολική πίεση είναι παρόμοια με την πίεση που ψηλαφούμε αρχικά κατά την αναπλήρωση της αιματικής ροής στην αρτηρία που είχε συμπιεστεί προηγουμένως. Η συστολική ΑΠ είναι επίσης παρόμοια και με την πίεση στην οποία ακούγεται ο πρώτος καρδιακός ήχος με το στηθοσκόπιο (πρώτος ήχος Korotkoff). Καθώς η περιχειρίδα ξεφουσκώνει μετά το άκουσμα της συστολικής ΑΠ, ο σφυγμός συνεχίζει να ακούγεται μέχρι την εξασθένηση του, (τέταρτος ήχος Korotkoff) και περίπου 8 με 10 mmHg αργότερα εξαφανίζεται (πέμπτος ήχος Korotkoff). Η διαστολική ΑΠ είναι εκείνη που συμπίπτει με τον πέμπτο ήχο Korotkoff. Ωστόσο, ένας τέταρτος ήχος Korotkoff μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εκείνους τους ασθενείς που δεν υπάρχει διαφορά μεγαλύτερη από 10 mmHg ανάμεσα στον τέταρτο και τον πέμπτο ήχο[11;20]. Αυτό μπορεί να συμβεί στα παιδιά και σε παθολογικές καταστάσεις υψηλής εξώθησης (high output) όπως για παράδειγμα η θυρετοξίκωση, η αναιμία και η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας.
- Η ΑΠ πρέπει αρχικά να μετρηθεί και στα δύο χέρια[21]. Εάν υπάρχει διαφορά που να οφείλεται σε μονόπλευρη αρτηριακή στένωση πρέπει να χρησιμοποιείται το χέρι με την υψηλότερη μέτρηση.
- Η ΑΠ πρέπει να μετριέται τουλάχιστον 2 φορές σε κάθε επίσκεψη, με τις μετρήσεις σε χρονική διαφορά 1 ή 2 min, ώστε να επιτρέπεται η απελευθέρωση του εγκλωβισμένου αίματος. Εάν η δεύτερη μέτρηση έχει διαφορά μεγαλύτερη από 5 mmHg από την πρώτη πρέπει να γίνονται συνεχείς μετρήσεις έως ότου αυτή η διαφορά εκλείψει. Η ΑΠ

που σημειώνεται στο φύλλο παρακολούθησης είναι ο μέσος όρος των δύο τελευταίων μετρήσεων[11;12].

2.6. Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι

Συνήθως αρκετά λάθη γίνονται κατά τη μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι, από τον ίδιο τον ασθενή, ή από την σύζυγο του, ακόμη και όταν το ίδιο το σφυγμομανόμετρο λειτουργεί σωστά. Ένα πρόβλημα που πιθανά υπάρχει με όσους μετρούν την ΑΠ μόνοι τους για παράδειγμα είναι ότι η δραστηριότητα των μυών για το φούσκωμα της περιχειρίδος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ΑΠ κατά 12/9 mmHg. Το αποτέλεσμα αυτό εξαφανίζεται στα επόμενα 5 με 20 δευτερόλεπτα[22]. Στην όλη προσπάθεια που θα κάνουμε μόνοι μας όταν φουσκώσουμε την περιχειρίδα τουλάχιστον 30 mmHg πάνω από την συστολική ΑΠ και έπειτα αφήσουμε το σφυγμομανόμετρο να κατέβει 2 έως 3 mmHg σε κάθε χτύπο είναι πολύ δύσκολο, η μέτρηση να είναι ακριβής και η προσπάθεια να μην επηρεάσει τα επίπεδα της πίεσης. Για την παρακολούθηση της θεραπείας η ΑΠ πρέπει να μετριέται με ακρίβεια την ίδια ώρα κάθε μέρα σε σχέση με τα γεύματα και την λήψη των αντιϋπερτασικών φαρμάκων.

2.7. Πολλαπλές μετρήσεις

Οι παραπάνω οδηγίες για τη μέτρηση της ΑΠ εφαρμόζονται σε κάθε επίσκεψη. Είναι επίσης σημαντικό να τονίσουμε ότι σε απουσία βλάβης οργάνων-στόχων η διάγνωση της ήπιας υπέρτασης δεν μπορεί να γίνει μέχρις ότου η ΑΠ θα μετρηθεί σε τουλάχιστον 3 επισκέψεις, σε διάστημα αρκετών μηνών. Διαδοχικές μελέτες έδειξαν ότι η ΑΠ ελαττώνεται κατά μέσο όρο 10 με 15 mmHg ανάμεσα στην πρώτη και την τρίτη επίσκεψη στους νεοδιαγνωσμένους ασθενείς[23;24] ενώ μια σταθερή τιμή ΑΠ δεν μπορεί να επιτευχθεί σε αρκετές περιπτώσεις πριν από τους 6 μήνες[23]. Έτσι αρκετοί ασθενείς που θεωρήθηκαν

υπερτασικοί στην πρώτη επίσκεψη ήταν στην πραγματικότητα άτομα με φυσιολογική ΑΠ. Κατά τις μετρήσεις στο σπίτι για τη διάγνωση της υπέρτασης πρέπει να γίνονται τουλάχιστον δύο μετρήσεις το πρωί και το βράδυ για περισσότερες από τρεις ημέρες[25].

3. Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

3.1. Gubbio study

Η σχέση ανάμεσα στην υπέρταση και σε ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο διερευνήθηκε σε ένα μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα από την πόλη του Gabbio, στην κεντρική Ιταλία. Τα δεδομένα επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες δείχνοντας ότι η υπέρταση συσχετίζεται και με άλλες μεταβολικές διαταραχές όπως η παχυσαρκία, η υπερουριχαιμία, η δυσλιπιδαιμία. Πράγματι, αυτές οι διαταραχές φαίνεται ότι σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια της υψηλής ΑΠ και επιπρόσθετα αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους υπερτασικούς ασθενείς. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να επιβεβαιώσει επιδημιολογικά τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, με πρωτογενή στόχο τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου που ταυτοχρόνως εμφανίζονται σε άτομα ομοιογενούς κοινότητας της κεντρικής Ιταλίας[26]. Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι περίπου το 80% των υπερτασικών ασθενών έχουν έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου.

3.2. San Antonio study

Η μελέτη του San Antonio ήταν μία πληθυσμιακή μελέτη για το ΣΔ τύπου 2 και τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ανάμεσα σε Μεξικάνικο πληθυσμό και σε μη Ισπανικής καταγωγής πληθυσμό ηλικίας 25-64 ετών που διεξήχθη από το 1979 μέχρι το 1988 στο San Antonio του Τέξας. Ένα σύνολο αθηρογενετικών μεταβολών πού ίσως να προηγούνται της εμφάνισης της υπέρτασης όπως η κεντρική παχυσαρκία, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TRG), η συγκέντρωση της ινσουλίνης στον ορό, βρέθηκαν να είναι ισχυροί ανεξάρτητοι παράγοντες για την εμφάνιση υπέρτασης. Αυτές οι συσχετίσεις εμφανίζονταν κύρια σε Μεξικάνικο πληθυσμό και σε μη Ισπανικής καταγωγής λευκούς. Η

ινσουλίνη νηστείας ήταν προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση υπέρτασης τόσο σε αδύνατους όσο και σε παχύσαρκους ασθενείς[27]. Στην ίδια επίσης μελέτη, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η υψηλή χοληστερόλη και η υπέρταση ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο και για θάνατο από όλες τις αιτίες στον Μεξικάνικο πληθυσμό[28]. Περίπου 56% των υπερτασικών ασθενών είχαν επιπλέον τρεις παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

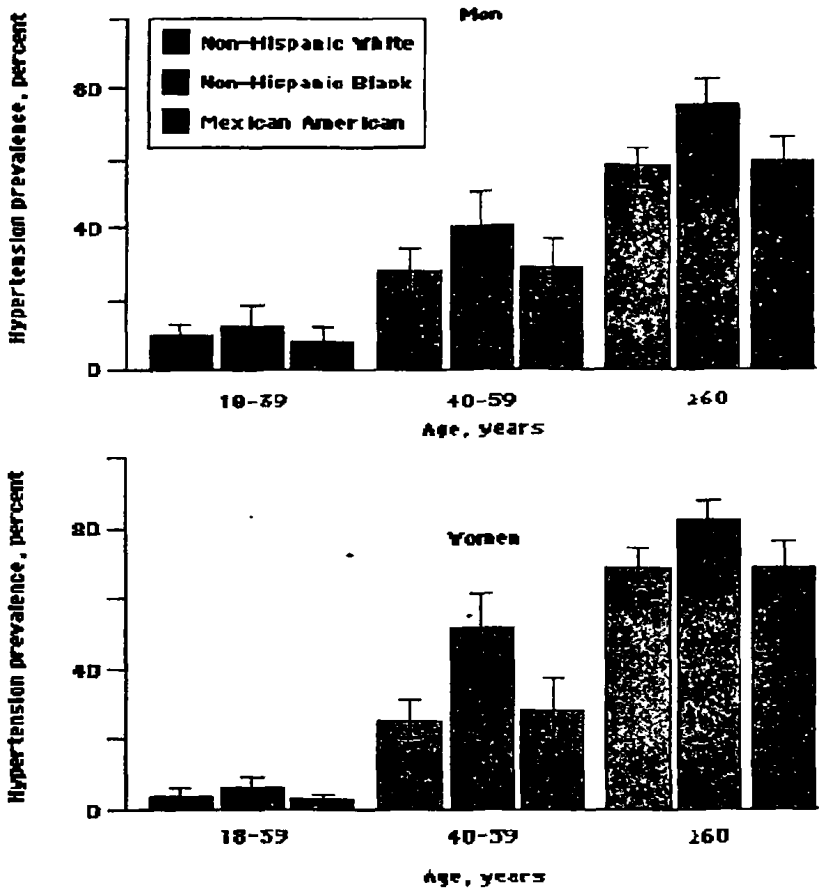
3.3. Framinham study

Η μελέτη Framingham έδειξε ότι η υπέρταση είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και ποσοτικοποίησε την πιθανότητα πρόκλησης αθηρωματικής νόσου. Στη μελέτη αύτη που είχε διάρκεια 50 και πλέον χρόνια αποδείχτηκε η σημασία της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης και της πίεσης σφυγμού [που είναι η διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΑΠ]. Ως μεμονωμένος παράγοντας κινδύνου η υπέρταση εμφανίζεται σε ποσοστό λιγότερο του 20%. Η συνύπαρξη της με άλλους μεταβολικά συνδεόμενους παράγοντες κινδύνου φάνηκε να αντανακλά την αντίσταση στην ινσουλίνη που προάγεται με την αύξηση του σωματικού βάρους και το κοιλιακό πάχος. Φαίνεται ότι η παχυσαρκία ήταν ένας από τους μεγαλύτερους καθοριστικούς παράγοντες για την εμφάνιση υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό. Έχει δειχθεί ότι και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι ένας δυσοίωνος προάγγελος καρδιαγγειακής νόσου παρά ένα δευτερεύων αντισταθμιστικό φαινόμενο. Στους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου πού συνοδεύουν την υπέρταση περιλαμβάνονται, η δυσανεξία στην ανοχή της γλυκόζης,η δυσλιπιδαιμία [αυξημένη ολική χοληστερόλη (T-chol), αυξημένη LDL-chol και αυξημένες μικρές πυκνές LDL, όπως επίσης τα αυξημένα επίπεδα των TRG και τα ελαττωμένα επίπεδα της HDL-chol]. Η ύπαρξη τριών η περισσοτέρων επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου απαντώνται σε τετραπλάσια

συχνότητα από ότι συνήθως αναμένονται. Μόνο το 14% των καρδιακών συμβαμάτων στους υπερτασικούς άνδρες και το 5% στις υπερτασικές γυναίκες συμβαίνει χωρίς την παρουσία επιπρόσθετου παράγοντα κινδύνου. Άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά της διαστρωμάτωσης των παραγόντων κινδύνου στους υπερτασικούς ήταν η παρουσία αυξημένων καρδιακών σφύξεων και μία αύξηση του ινωδογόνου που συχνά συνοδεύει την υπέρταση[29].

4. Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.

Τα δεδομένα της Εθνικής μελέτης για την Υγεία και την Θρέψη (NHANES) στις ΗΠΑ έδωσαν σημαντικές πληροφορίες για τον επιπολασμό και τον έλεγχο της υπέρτασης για το χρονικό διάστημα από το 1960 έως και το 2000[4;30]. Συνολικά ο επιπολασμός φαίνεται να είναι υψηλότερος στις μεγαλύτερες ηλικίες, στους Αφρικανούς και στις γυναίκες (εικόνα 4).



Εικόνα 4 *Επίπτωση της υπέρτασης στις ΗΠΑ. Επίπτωση της υπέρτασης στους άνδρες (ανώτερο μέρος της εικόνας) και στις γυναίκες (κατώτερο μέρος της εικόνας) σύμφωνα με την ηλικία, την φυλή/ εθνότητα στις ΗΠΑ από τη μελέτη NHANES Η υπέρταση είναι συχνότερη στη μαύρη φυλή. Hajjar JAMA 2003*

Όσον αφορά τα παιδιά η συχνότητα είναι σχετικά χαμηλή (π.χ. 1,1% σε σύνολο 15000 παιδιών σχολικής ηλικίας)[31]. Ο επιπολασμός της υπέρτασης εξαρτάται κατά πολύ από την ηλικία και αυξάνεται προοδευτικά με αυτήν[4].

Ο αριθμός των υπερτασικών γυναικών σε ηλικία μικρότερη από 30 έτη, είναι σχετικά μικρός. Το μεγαλύτερο μέρος αυτών των ασθενών πάσχει από δευτεροπαθή υπέρταση.

Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως γιατί οι Αφρικανοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να γίνουν υπερτασικοί. Τόσο οι γενετικοί όσο και οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Ειδικότερα, το μικρό βάρος γέννησης που προδικάζει υψηλότερες πιέσεις στην μετέπειτα ενήλικη ζωή[32].

Δεδομένα της μελέτης NHANES, από το 1999 έως το 2000 δείχνουν ότι, σε αντιπροσωπευτικό πληθυσμό 5448 ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών η συχνότητα της υπέρτασης ήταν 29%. Για τις ΗΠΑ τα δεδομένα αυτά αντιστοιχούν σε αναλογία πληθυσμού 58,4 εκατομμυρίων υπερτασικών ασθενών, πληθυσμό δηλαδή ουσιαστικά μεγαλύτερο από τα 43,2 εκατομμύρια αμερικανών υπερτασικών που είχαν υπολογισθεί από τα δεδομένα της ίδιας μελέτης NHANES III στην περίοδο 1988-1991. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινισθεί εάν η φαινομενική αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης είναι πραγματική. Για παράδειγμα τα αποτελέσματα της NHANES III στη περίοδο 1988-1991 έδειξαν ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης στις ΗΠΑ έχει μειωθεί σε σύγκριση με τα δεδομένα που είχαν ανακοινωθεί στην ίδια μελέτη NHANES II της περιόδου 1976-1980. Είχαν υποθέσει τότε ότι η ελάττωση οφείλονταν στην βελτίωση του τρόπου ζωής, στην προσεκτικότερη μέτρηση της ΑΠ και στον αποκλεισμό μερικών ασθενών λόγω διαφορετικού ορισμού της ΑΠ. Μια λογική εξήγηση για την πιθανή αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης που αναφέρθηκε στην πρόσφατη μελέτη είναι ότι στις τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκε μια σημαντική αύξηση της παχυσαρκίας και του συνολικού ΔΜΣ[30]. Πράγματι, φαίνεται ότι η μισή τουλάχιστον αύξηση του επιπολασμού οφείλεται στην αύξηση του βάρους όλων των συμμετεχόντων.

4.1. Ο έλεγχος της υπέρτασης

Επίσης υπάρχει αποτυχία και για τον έλεγχο της υπέρτασης στους ασθενείς. Από την τελευταία NHANES III μελέτη έγιναν αρκετές διαπιστώσεις:

- ✓ Μόνο το 58% των ασθενών με υπέρταση άρχισαν αντιϋπερτασική αγωγή.
- ✓ Κατά προσέγγιση μόνο οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς είχαν ικανοποιητικό έλεγχο της ΑΠ, δηλαδή επίπεδα ΑΠ χαμηλότερα από 140/90 mmHg.
- ✓ Στην ίδια μελέτη NHANES εκτιμήθηκε ότι ο έλεγχος της ΑΠ είχε επιτευχθεί στο 28, 33 και 18% των αφρικανών, λευκών και μεξικανών της Αμερικής αντίστοιχα[30].
- ✓ Συνολικά οι πληροφορίες από την NHANES III μελέτη, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπήρξε σημαντική αποτυχία ως αναφορά την ενημέρωση, την θεραπεία και τον έλεγχο της υπέρτασης στην χρονική περίοδο 1991-1994 σε σύγκριση με την περίοδο 1988-1991 ενώ υπήρξε κάποια βελτίωση στην επόμενη χρονική περίοδο 1999-2000[8:30:32].
- ✓ Για το χαμηλό ποσοστό της ικανοποιητικής ρύθμισης της ΑΠ φαίνεται ότι ευθύνονται αρκετοί παράγοντες, ένας εκ των οποίων είναι και η αδυναμία συμμόρφωσης στην θεραπεία. Στην πραγματικότητα οι ασθενείς που αποτυγχάνουν συχνότερα στην ρύθμιση της ΑΠ είναι οι άνδρες, οι ηλικιωμένοι, οι Αφρικανοί και όσοι δεν επισκέπτονται το αντιϋπερτασικό ιατρείο για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους.
- ✓ Ανεξάρτητα από τις παρατηρήσεις αυτές τα δεδομένα από τη μελέτη Framigham έδειξαν ότι η αυξημένη χορήγηση των αντιϋπερτασικών σκευασμάτων στους υπερτασικούς ασθενείς ελάττωσε την συχνότητα

της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου[33]. Στην περίοδο 1950-1989 ο επιπολασμός των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μειώθηκε από το 4,5% στο 2,5% για τους άνδρες και από το 3,6% στο 1,1% για τις γυναίκες.

Όπως αναφέρθηκε, η υπέρταση είναι ποσοτικά ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο. Είναι σημαντικότερος παράγοντας από το κάπνισμα, την δυσλιπιδαιμία, το ΣΔ και πολλούς άλλους παράγοντες κινδύνου[34] (πίνακας 9).

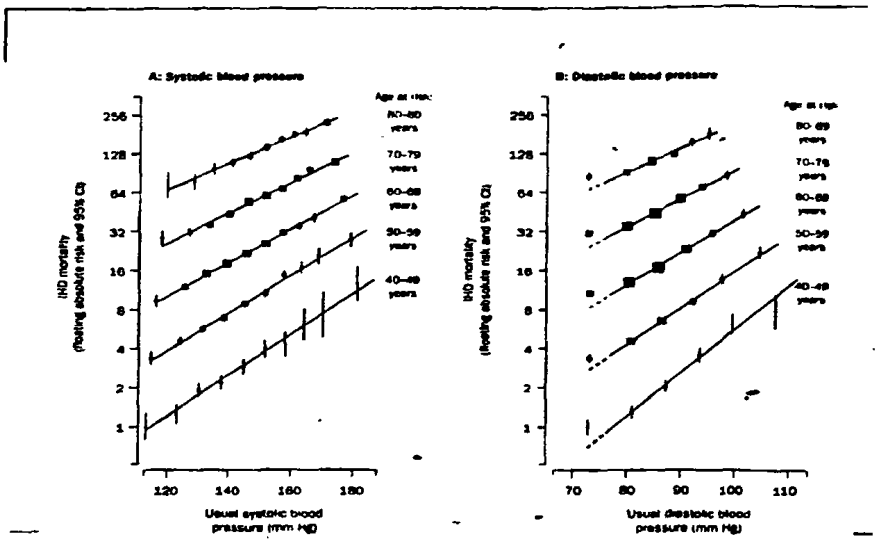
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικούς ασθενείς	
Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου	*Βλάβη σε όργανα στόχους*
Υπέρταση	Καρδιακή νόσος
Κάπνισμα	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
Παχυσαρκία (ΔΜΣ >30 kg/m^2)	Στηθάγχη ή ιστορικό ΟΕΜ
Καθιστική ζωή	Επαναγγείωση στεφανιαίων
Δυσλιπιδαιμία	Καρδιαγγειακή ανεπάρκεια
ΣΔ	ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
Μικροαλβουμινουρία ή GFR <60 ml/min	Χρόνια νεφρική νοσος
Ηλικία >55 έτη στους άνδρες, >65 έτη στις γυναίκες	Περιφερική αγγειοπάθεια
Οικογενιακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου	αμφιβλιστροειδοπάθεια
άνδρες <55 έτη, γυναίκες <65 έτη	
	JNC 7 JAMA 2002

Πίνακας 9 *Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικούς ασθενείς*

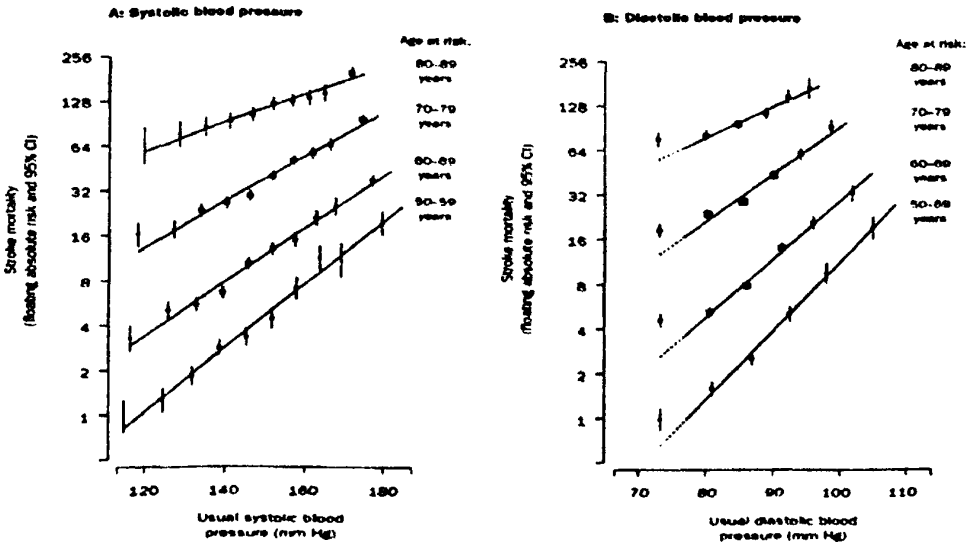
Υπάρχουν πολλές ενδείξεις για την επίδραση της ΑΠ στα αγγεία και την αύξηση του κινδύνου αγγειακής βλάβης. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν θετική και συνεχή συσχέτιση ανάμεσα στη συνήθη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ), τον σχετικό κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και καρδιαγγειακή βλάβη[35]. Επίσης τυχαιοποιημένες μελέτες με χορήγηση αντιϋπερτασικής θεραπείας έδειξαν ότι η μείωση της ΔΑΠ ελαττώνει τον κίνδυνο, η ελάττωση του οποίου ευθυγραμμίζεται με την ολική διακύμανση της ΔΑΠ[36]. Ωστόσο, η απόλυτη ελάττωση του κινδύνου σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τον ατομικό συνολικό

κίνδυνο για την πρόκληση αγγειακής βλάβης και όχι από τα επίπεδα της συνήθους ΑΠ. Πράγματι, σήμερα η απόφαση της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής λαμβάνεται με βάση τον απόλυτο κίνδυνο αγγειακής βλάβης ενός ατόμου και όχι από ένα καθορισμένο όριο αύξησης της ΑΠ[37].

Ο κίνδυνος για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ΑΕΕ αυξάνει προοδευτικά για κάθε αύξηση της ΑΠ πάνω από 110/75 mmHg. Αυτή η συσχέτιση αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας[35;38;39] (εικόνες 5 και 6).



Εικόνα 5 *Θνητότητα από ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο: Ρυθμός καρδιαγγειακής θνητότητας για κάθε δεκαετία ζωής σε σύγκριση με την ΑΠ στην αρχή της δεκαετίας Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά ακόμη και σε ΑΠ >110/75 mmHg, Lancet 2002*



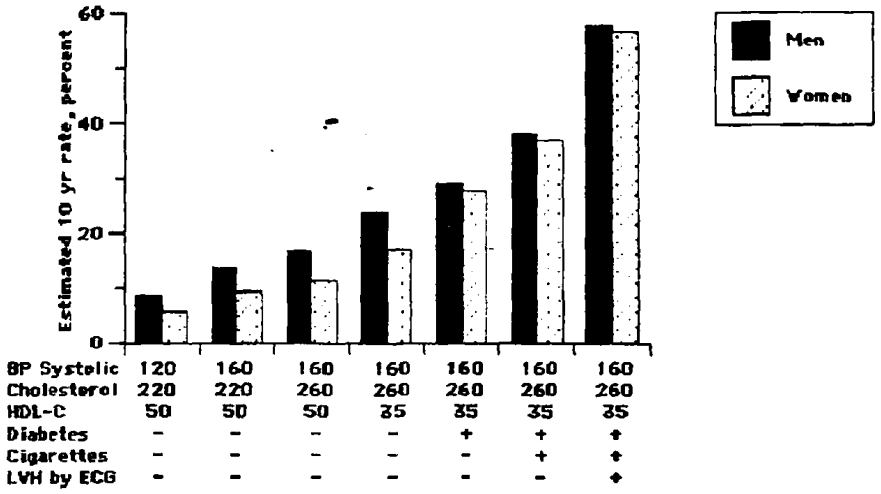
Εικόνα 6 *Θνητότητα από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: Ρυθμός θνητότητας από ΑΕΕ για κάθε δεκαετία ζωής σε σύγκριση με την ΑΠ στην αρχή της δεκαετίας Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά ακόμη και σε ΑΠ >110/75 mmHg, Lancet 2002*

Εντούτοις, όλες αυτές οι παρατηρήσεις δεν αποδεικνύουν μια αιτιολογική συσχέτιση δεδομένου ότι η αυξημένη ΑΠ μπορεί να είναι δείκτης για πολλούς άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το αυξημένο βάρος σώματος το οποίο συσχετίζεται με τη δυσλιπιδαιμία, τη διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και το μεταβολικό σύνδρομο. Η καλύτερη ένδειξη για τον αιτιολογικό ρόλο της αυξημένης ΑΠ στις καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι η βελτίωση της έκβασης μετά την χορήγηση αντιϋπερτασικής θεραπείας. Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου πρωταρχικά είχε περιγραφεί με την διαστολική και την συστολική υπέρταση (εικόνα 5 και 6). Υπάρχουν ωστόσο, ενδείξεις ότι και η πίεση σφυγμού, που όπως είπαμε είναι διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΑΠ και καθορίζεται πρωτίστως από την ακαμψία των αρτηριών είναι εξίσου σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Αν και τα στοιχεία αυτά δεν αποδεικνύουν μια σχέση αιτίας και αποτελέσματος οι σχεδιασμοί έχουν γίνει για την αναμενόμενη μείωση της θνητότητας από την μέση μείωση κατά 5 και 6 mmHg στην

διαστολική ΑΠ που επιτυγχάνεται στα πολλαπλά κλινικά πρωτόκολλα που σχεδιάστηκαν τα τελευταία 30 χρόνια. Το κατ΄εκτίμηση όφελος είναι μια μείωση 40% της θνητότητας από ΑΕΕ και μια μείωση 25% της καρδιαγγειακής θνητότητας.

4.2. Η επιπρόσθετη επίδραση των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου

Όπως έχει περιγραφεί στη μελέτη Framigham, που συνεχίστηκε για αρκετές δεκαετίες, οι διαφορετικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είχαν ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα στην πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου[34] (εικόνα 7).



Εικόνα 7 *Καρδιαγγειακός κίνδυνος και παράγοντες κινδύνου: Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την υποθετική σταδιακή αύξηση των παραγόντων κινδύνου σε γυναίκα και άνδρα 55 ετών. Ο κίνδυνος αυξάνει σταδιακά από ποσοστό μικρότερο του 10% σε άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου σε ποσοστό 55% σε όσους έχουν 6 παράγοντες κινδύνου Wilson 1994 Am J Hypertens*

Μαζί με την υπέρταση οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, τα αυξημένα επίπεδα T-chol, η χαμηλή HDL-chol, ο ΣΔ, το κάπνισμα και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν υπέρταση

χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου έχουν μικρότερο συνολικό κίνδυνο από όσους εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα πίεσης αλλά πολύ περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Η μελέτη Framigham έχει επαναληφθεί και σε άλλους πληθυσμούς[40:41]. Δεδομένα από 4736 ηλικιωμένους ασθενείς (43% άνδρες) με ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών στη μελέτη Συστολικής Υπέρτασης στους Ηλικιωμένους έδειξαν τις ακόλουθες αυξήσεις του καρδιαγγειακού κινδύνου:

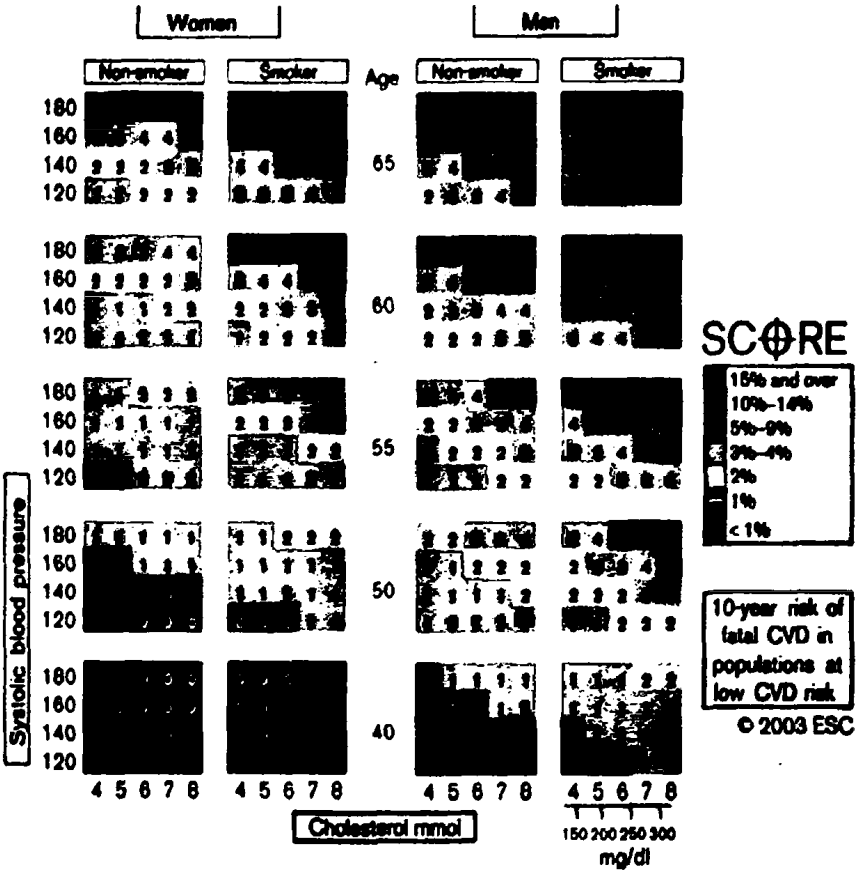
- ✓ 20% για κάθε 40 mg/dl (1,03 mmol/L) αύξηση της T-chol του ορού
- ✓ 73% για τους καπνιστές
- ✓ 121% για τους διαβητικούς

Ωστόσο, αυτά τα ποσοστά του απόλυτου κινδύνου ίσως δεν ισχύουν για όλους τους πληθυσμούς ασθενών. Προοπτική μελέτη με περισσότερους από 4000 Ευρωπαίους, υπερτασικούς μέσης ηλικίας, εκτίμησε τον ενεργό (actual) κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μετά από παρακολούθηση κατά μέσο όρο 3,7 έτη, σε σύγκριση με τον αναμενόμενο (predicted) κίνδυνο σύμφωνα με τη μελέτη Framigham[42]. Ο ενεργός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τα δεδομένα των ΗΠΑ είχε υπερεκτιμηθεί σε όλες τις χώρες, από 2% στην Μεγάλη Βρετανία μέχρι 7% στην Γαλλία, ενώ ο αναμενόμενος κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρέμεινε ο ίδιος.

4.3. Η εφαρμογή του συνολικού κινδύνου στις θεραπευτικές αποφάσεις

Μια ομάδα ερευνητών από την Νέα Ζηλανδία προσδιόρισε τους παράγοντες κινδύνου με σκοπό να εκτιμήσει τον ολικό κίνδυνο σε κάθε ασθενή σε σχέση με τα επίπεδα της ΑΠ, την ηλικία και το φύλο[43]. Στην συνέχεια διερευνήθηκαν οι ενδείξεις της ευωδοτικής δράσης της αντιϋπερτασικής θεραπείας από τις κλινικές μελέτες και εκτιμήθηκε το κόστος της κάθε θεραπείας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αντιϋπερτασική θεραπεία μπορεί να

δικαιολογηθεί μόνο εάν ο κίνδυνος για ένα σημαντικό καρδιαγγειακό επεισόδιο για τα επόμενα 10 έτη είναι μεγαλύτερος από 20% ή όταν τα επίπεδα της ΑΠ είναι τόσο υψηλά που επιβάλουν την θεραπεία ανεξάρτητα από την κατάσταση του ολικού κινδύνου (≥170/100 mmHg). Αυτή η προσέγγιση θεωρεί ότι στην υπέρταση, η ηλικία, το φύλο και ο αριθμός των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου πρέπει να συνυπολογίζονται κατά την απόφαση για έναρξη θεραπείας. Ο κίνδυνος είναι μικρότερος στους νεώτερους ασθενείς, στις γυναίκες και σε όσους δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου (εικόνα 8).



Εικόνα 8 *Πιθανότητα (score) καρδιαγγειακού κινδύνου σε άνδρες και γυναίκες*

Ωστόσο, αρκετοί γιατροί στις ΗΠΑ θεωρούν ότι οι συστάσεις της ομάδας της Νέας Ζηλανδίας είναι αρκετά συντηρητικές και αρχίζουν θεραπεία σε πολλούς ασθενείς με ολικό κίνδυνο μεγαλύτερο ή ίσο από το 10%.

Ένα επιπλέον πρόβλημα με τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένο υπερτασικό πληθυσμό είναι ότι ο κίνδυνος που υπολογίζεται ίσως δεν αντανακλά τον κίνδυνο που προϋπήρχε. Αυτό είναι πολύ σημαντικό επειδή ο κίνδυνος που προϋπήρχε είναι περισσότερο πιθανό να ευθύνεται για την τρέχουσα κατάσταση της υγείας του ασθενή. Για παράδειγμα η ΑΠ που χρησιμοποιείται κατά την στιγμή του υπολογισμού του κινδύνου στους περισσότερους αλγόριθμους δεν αντανακλά επακριβώς την προηγούμενη ΑΠ του ασθενή ενώ η χρησιμοποίηση μακροπρόθεσμης μέσης τιμής ΑΠ είναι πιο ακριβής. Αυτό υποστηρίζεται από δεδομένα της μελέτης Framigham στην οποία βρέθηκε ότι η προηγηθείσα ΑΠ (συστολική, διαστολική και πίεση σφυγμού) αντανακλά πολύ καλύτερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο από την τρέχουσα ΑΠ[44]. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα έχει αποδειχθεί σε άνδρες και γυναίκες, σε νέους και ηλικιωμένους, σε ομάδες με χαμηλότερες αλλά και με υψηλότερες πιέσεις. Τα δεδομένα δείχνουν ότι για την αποτελεσματική πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου απαιτείται ικανοποιητικός έλεγχος της ΑΠ σε όλη την διάρκεια της ζωής.

Η μεγάλη σημασία του προβλήματος έχει τεκμηριωθεί και σε μελέτη με παρακολούθηση 1604 ανδρών. Στη μελέτη αυτή προσδιορίστηκαν οι παράγοντες κινδύνου στην ηλικία των 45-64 ετών χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο και επαναπροσδιορίστηκαν 25 χρόνια αργότερα στην ηλικία των 70-90 ετών[45]. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης σε αρκετούς ασθενείς οι παράγοντες αυτοί τροποποιήθηκαν, αυξήθηκαν ή ελαττώθηκαν. Η τρέχουσα κατάσταση των παραγόντων κινδύνου σε 342 ασθενείς που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (ΟΕΜ, στηθάγχη, στεφανιαία χειρουργική παράκαμψη, ή ΑΕΕ) κατά την διάρκεια της παρακολούθησης συγκρίθηκε με 279 άτομα που παρέμειναν υγιείς. Αρχικά

υπήρξαν πολύ μικρές διαφορές. Ωστόσο, οι διαφορές ήταν σημαντικές όταν χρησιμοποιήθηκε η πρωταρχική κατάσταση των παραγόντων κινδύνου. Όσοι παρέμειναν υγιείς είχαν 25 χρόνια πριν, σημαντικά χαμηλότερη ΑΠ (121/79 vs 134/83 mmHg) αλλά επίσης είχαν και χαμηλότερα επίπεδα T-chol (211 vs 236 mg/dl).

5. Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η σχέση ανάμεσα στην αυξημένη ΑΠ και το νεφρό έγινε γνωστή για πρώτη φορά από τον Bright το 1836[46]. Παρόλα αυτά, μόνο στις τελευταίες δεκαετίες αναγνωρίστηκε η σχέση μεταξύ του νεφρού και του ελέγχου της ΑΠ, καθώς και η μεγάλη σημασία του νεφρού στην παθογένεια της υπέρτασης.

Η πιο αμφισβητήσιμη σχέση είναι αυτή του "θύματος και του θύτη" και το κλασικό ερώτημα είναι αν η υπέρταση αποτελεί το αίτιο ή το επακόλουθο της νεφρικής βλάβης.

Ο βαθμός της νεφρικής λειτουργίας εκτιμάται με τη μέτρηση του GFR ενώ το στάδιο της νόσου για την νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται σήμερα βάσει των πρόσφατα δημοσιευμένων κριτηρίων σταδιοποίησης (πίνακας 10). Ωστόσο, στην κλινική πράξη ενδείξεις νεφρικής ανεπάρκειας εμφανίζονται με την αύξηση της κρεατινίνης του ορού με ανώτερο αποδεκτό όριο της φυσιολογικής κρεατινίνης τα 1,4 mg/dL. Δυστυχώς η κρεατινίνη αυξάνεται μόνο μετά την ελάττωση κατά του 50% του GFR. Έτσι, φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης πιθανά δεν αντανακλούν την ύπαρξη νεφρικής βλάβης ενώ μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης ίσως πράγματι αντιπροσωπεύουν σημαντική νεφρική δυσλειτουργία[46-48].

ΣΤΑΔΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΧΝΝ)

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73m^2)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογική ή ↑ GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ GFR	60-89
3	Μέτρια ↓ GFR	30-59
4	Σοβαρή ↓ GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 ή εξωνεφρική κάθαρση

Πίνακας 10 Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου, Am J Kidney Disease 2004

5.1. Υπέρταση και νεφρική λειτουργία

Σε αντίθεση με τα περισσότερα αγγειακά συστήματα, όταν τα νεφρικά αγγεία εκτίθενται σε αυξημένη ΑΠ, η ροή του αίματος σ' αυτά ελαττώνεται με σκοπό τη διατήρηση του φυσιολογικού GFR. Ο ανωτέρω είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός αυτορρύθμισης, που επιτυγχάνεται με την ισορροπία μεταξύ αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριολίων[49]. Ωστόσο, αν έχει μειωθεί ο αριθμός των νεφρώνων, οι εναπομείναντες είναι εκτεθειμένοι σε αντισταθμιστική αύξηση της πίεσης διήθησης, που ουσιαστικά υπερβαίνει τις φυσιολογικές τους δυνατότητες, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του GFR. Η υπερδιήθηση αυτή επιταχύνει τη καταστροφή των σπειραμάτων, με αποτέλεσμα την αυξανόμενη μείωση των νεφρώνων[50].

Το ερέθισμα για αυτόν τον φαύλο κύκλο, που προάγει την προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, φαίνεται να είναι η αρχική προσβολή των λειτουργικών νεφρώνων. Η απώλεια νεφρώνων είναι αφενός μεν μέρος της διαδικασίας γήρανσης, αφετέρου δε προκαλείται δευτεροπαθώς σε διάφορες καταστάσεις, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, οι πρωτοπαθείς νεφρικές βλάβες, η ισχαιμική νεφροπάθεια και η νεφρο-τοξικότητα. Επίσης, περιλαμβάνει την αυξημένη ΑΠ, η οποία αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριοσκλήρυνσης, συμβάλλοντας έτσι στην εγκατάσταση ισχαιμικής νεφροπάθειας. Επιπλέον ο προτεινόμενος μηχανισμός υποστηρίζει ότι η σχέση της υψηλής ΑΠ με το νεφρό ίσως δεν είναι μίας μόνο κατεύθυνσης, αλλά πιθανά ένας δυναμικός παλίνδρομος μηχανισμός, που επηρεάζεται από τις αλλαγές της ΑΠ και συμμετέχει στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης στη διάρκεια του χρόνου, η οποία τροποποιείται επιπλέον από επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Τελικά,η υψηλή ΑΠ φαίνεται να είναι ένας μόνο παράγοντας σε μια πολυπαραγοντική διαδικασία.

Η συσχέτιση των επιπέδων της ΑΠ με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης έχει διερευνηθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες[51-57], Πιθανά, οι πιο ισχυρές ενδείξεις παρέχονται από τη μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), στην οποία 332.544 άνδρες ηλικίας 35-37 ετών με ευρείες διακυμάνσεις της αρχικής ΑΠ παρακολουθήθηκαν για διάστημα 16 ετών[53], Διαπιστώθηκε μια ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική ΑΠ και στην τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Ο αυξημένος κίνδυνος στις υψηλότερες πιέσεις είναι διαβαθμιζόμενος και συνεχής σε κάθε σημείο της ολικής κατανομής της αρχικής ΑΠ[53], Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες: Οι Perry και συν,[55], στη μελέτη τους, περιέλαβαν 11.912 υπερτασικούς άνδρες, τους οποίους παρακολούθησαν για 14 χρόνια. Βρήκαν όμοιες μακροχρόνιες συσχετίσεις ανάμεσα στην αρχική ΑΠ και στον κίνδυνο για τελικό στάδιο ΧΝΝ, με τιμές της ΔΑΠ >118 mmHg προ της θεραπείας να συσχετίζονται με αύξηση του κινδύνου στο τετραπλάσιο σε σύγκριση με τις τιμές της ΔΑΠ 90-94 mmHg. Επίσης, διαπιστώθηκε εξαπλάσια αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση τελικού σταδίου ΧΝΝ σε περιπτώσεις συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ >180 mmHg) προ της θεραπείας σε σύγκριση με άνδρες που είχαν ΣΑΠ 131-140 mmHg. Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι άνδρες των οποίων η ΣΑΠ μειώθηκε περισσότερο από 20 mmHg μετά τη θεραπεία, ελάττωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης τελικού σταδίου ΧΝΝ κατά το ένα τρίτο.

Το πρόγραμμα διαπίστωσης και παρακολούθησης της υπέρτασης (Hypertension Detection and Follow up Program) βασίστηκε σε δευτερογενή ανάλυση 10.940 συμμετεχόντων υπερτασικών, οι οποίοι είτε έλαβαν θεραπεία κατά βήματα ή απεστάλησαν στους οικογενειακούς ιατρούς για ρύθμιση της υπέρτασης τους. Η μελέτη έδειξε ότι η αρχική ΔΑΠ συσχετιζόταν σημαντικά με τις αλλαγές της κρεατινίνης, με τον ολικό σχετικό κίνδυνο έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας να είναι τρεις φορές μεγαλύτερος σε όσους ασθενείς

είχαν ΔΑΠ >115 mmHg, σε σύγκριση με αυτούς που είχαν ΔΑΠ 90-94 mmHg[56].

Στη μελέτη CLUE/ARIC, συμμετείχαν 1399 αμερικανοί πολίτες που παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 22 έτη. Η μελέτη έδειξε μια ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στην αρχική ΑΠ και στην επακόλουθη επιδείνωση της κρεατινίνης. Η αύξηση της ΔΑΠ κατά 20 mmHg συσχετίζονταν με μεγαλύτερο κίνδυνο επιδείνωσης της κρεατινίνης ορού, 2,1 φορές στους άνδρες και 1,6 φορές στις γυναίκες[54]. Οι Iseki και συν. μελέτησαν 107.192 ιάπωνες πολίτες, τους οποίους παρακολούθησαν για 10 χρόνια. Χρησιμοποιώντας τα προγράμματα της χρονιάς αιμοκάθαρσης, διαπίστωσαν ότι η αρχική ΔΑΠ ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας τελικού σταδίου ΧΝΝ ανεξάρτητα από την αρχική εξέταση των ούρων[52].

Από τις μελέτες αυτές είναι φανερό ότι υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στην αρχική ΔΑΠ και στην επακόλουθη νεφρική βλάβη. Η μελέτη MRFIT δείχνει ότι αυτό ισχύει ακόμη και για τις συνήθεις τιμές της ΔΑΠ[53]. Πολύ ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός, πως για τα εγκεφαλικά επεισόδια και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η συσχέτιση αυτή φαίνεται να είναι συνεχής για όλες τις τιμές της ΑΠ που έχουν μελετηθεί.

Ο μοναδικός τρόπος για να αποδειχθεί ότι η ιδιοπαθής υπέρταση προκαλεί νεφρική νόσο είναι με τυχαιοποιημένες μελέτες, εκτιμώντας το αποτέλεσμα της μείωσης της ΑΠ στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις προϋπάρχουσας νεφρικής βλάβης[51;57]. Δυστυχώς, οι περισσότερες μελέτες με αντιϋπερτασικά φάρμακα δεν είχαν σχεδιασθεί για την παρακολούθηση της νεφρικής βλάβης. Όσες πάλι τη λάμβαναν υπόψη, είναι μελέτες μικρής διάρκειας, ενώ η εξέλιξη σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου είναι γενικά αργή και τα νεφρικά συμβάματα σπάνια. Αν υπάρχει ελάττωση του κινδύνου λόγω μείωσης της ΑΠ, θα είναι πολύ μικρή για να αποδεικνύεται στις μικρές μελέτες. Επιπρόσθετα, η πρώιμη νεφρική νόσος αντανακλάται σε μικρές αυξήσεις της κρεατινίνης, παρά τη

σημασία της δυσλειτουργίας που μπορεί να υποεκτιμά κάθε δυνατή συσχέτιση. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις του νεφροπροστατευτικού αποτελέσματος της αντιϋπερτασικής θεραπείας στην εγκατεστημένη νεφρική νόσο. Αν και οι περισσότερες μελέτες έγιναν σε διαβητικούς ασθενείς, υπάρχουν πρόσφατα μελέτες για ποικίλης αιτιολογίας νεφροπάθειες. Οι μελέτες αυτές έδειξαν το ευεργετικό αποτέλεσμα της μείωσης της ΑΠ στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου και της πρωτεϊνουρίας[58-71].

5.2. Υπέρταση και εξέλιξη της ΧΝΝ

Η μελέτη της «τροποποίησης της δίαιτας στη νεφρική νόσο» (MDRD)[66] έδειξε ότι μετά από παρακολούθηση 2 ετών σε ασθενείς με ΧΝΝ που έχει προκληθεί από οποιαδήποτε αιτία, εκτός από τον ΣΔ τύπου 1 μια ελάττωση κατά 5 mmHg της μέσης ΑΠ (ΜΑΠ) συσχετιζόταν με 15% μείωση της απώλειας του GFR. Επίσης, υψηλότερες αρχικές τιμές λευκωματουρίας είχαν την τάση να οδηγούν σε υψηλότερους ρυθμούς απώλειας του GFR. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι για οποιαδήποτε τιμή αρχικής λευκωματουρίας >1 g/ημέρα, εκεί δηλαδή όπου υπάρχει υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης τελικού σταδίου ΧΝΝ, η ποσοστιαία ελάττωση της πρωτεϊνουρίας και η διατήρηση του GFR ήταν καλύτερη στους ασθενείς με τη μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ.

Οι Zucchelli και συν,[71] εκτίμησαν τη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, αλλά απέκλεισαν αυτούς με γνωστό ΣΔ ή με λευκωματουρία >5 g/ημέρα. Σε 121 υπερτασικούς ασθενείς (ΔΑΠ >95 mmHg) μετά την τυχαιοποίηση χορηγήθηκε αντιϋπερτασική θεραπεία για τα επόμενα 3 χρόνια. Η παρακολούθηση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου έγινε σε διαστήματα 2 μηνών. Αξιολογήθηκαν ταυτόχρονα η κρεατινίνη, ο GFR και τα νεφρικά συμβάματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στη βελτίωση της ΑΠ (εκτιμήθηκε με την ΜΑΠ <100 mmHg, σε

σύγκριση με την ΜΑΠ >110 mmHg) και στην ελάττωση του ρυθμού της εξέλιξης της νεφρικής νόσου.

Φαίνεται λοιπόν ότι οι ασθενείς με νεφρική νόσο που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για τελικό στάδιο ΧΝΝ ευνοούνται από την αντιϋπερτασική θεραπεία. Επιπλέον, η πρόγνωση τους προσδιορίζεται περισσότερο από τη νεφρική λειτουργία τη στιγμή της εκτίμησης παρά από τα αρχικά επίπεδα της ΑΠ. Επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες εκτίμησαν τις φυλετικές διαφορές στη συχνότητα της υπέρτασης που οδήγησε σε τελικό στάδιο, έδειξαν μια σημαντική αύξηση της συχνότητας στους αφρικανοαμερικανούς, όταν συγκρίθηκαν με άλλους πληθυσμούς[58;65;69]. Οι σχετικές αυτές διαφορές ήταν μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονταν για το βαθμό της υπέρτασης και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με τελικό στάδιο ΧΝΝ διαπιστωνόταν κυρίως ανάμεσα σ' αυτούς με ήπια υπέρταση (73%). Ακόμη και μετά τη διόρθωση για την ηλικία, την υπέρταση καί το ΣΔ, ο σχετικός φυλετικός κίνδυνος παρέμεινε. Αυτό υποδηλώνει ότι η φυλή αντιπροσωπεύει άλλον έναν παράγοντα κινδύνου, που δυναμικά τροποποιεί τη σχέση ανάμεσα στην έκθεση στην υψηλή ΑΠ και την εξέλιξη σε τελικό στάδιο.

Όταν αναφερόμαστε σε ομάδες που εμφανίζουν δυνητικά υψηλό κίνδυνο τελικού σταδίου ΧΝΝ, είναι πιθανά ακατάλληλη η χρήση του ορισμού της υπέρτασης (ΑΠ η οποία είναι υψηλότερη από το προκαθορισμένο όριο), αφού ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ΑΠ μπορεί, ουσιαστικά, να υπάρχει και σε χαμηλότερα επίπεδα. Αυτός ο κίνδυνος καθορίζεται από το σφαιρικό κίνδυνο για τελικό στάδιο ΧΝΝ παρά από το επίπεδο της ΑΠ. Για το λόγο αυτόν, με παρόμοιο τρόπο, όπως για τα καρδιαγγειακά και τα εγκεφαλικά επεισόδια, η πολιτική μείωσης της ΑΠ πρέπει να έχει ως στόχο όλους εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν υψηλό απόλυτο κίνδυνο για τελικό στάδιο ΧΝΝ, παρά αυτούς με υψηλή ΑΠ μόνο. Η ερώτηση αν η ιδιοπαθής υπέρταση προκαλεί νεφρική νόσο παραμένει αναπάντητη. Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις για τους πιθανούς μηχανισμούς που συνδέουν την υψηλή ΑΠ και τη νεφρική

βλάβη σε ένα φαύλο κύκλο, αλλά ο παράγοντας που πυροδοτεί την όλη διαδικασία παραμένει σκοτεινός.

Σαφείς επιδημιολογικές ενδείξεις από προοπτικές μελέτες δείχνουν μια γραμμική συνεχή συσχέτιση ανάμεσα στην ΑΠ και στον κίνδυνο για την εμφάνιση τελικού σταδίου ΧΝΝ. Δεδομένα μελετών δείχνουν ότι, μακροπρόθεσμα, θεραπεύοντας την υψηλή ΑΠ σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, ελαττώνουμε και το ρυθμό της εξέλιξης της Βλάβης. Παρόλα αυτά, παραμένει να εξακριβωθεί αν η μείωση της ΑΠ σε υψηλού κινδύνου ασθενείς πριν από οποιαδήποτε ένδειξη νεφρικής δυσλειτουργίας επίσης προλαμβάνει την εξέλιξη. Αυτό είναι το σημείο της αμφισβήτησης. Η απάντηση προϋποθέτει μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες μελέτες για το όφελος από τη μείωση της ΑΠ στην πρόληψη της εξέλιξης σε τελικό στάδιο ΧΝΝ.

6. ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ Η ΣΥΝΔΡΟΜΟ Χ)

Η παχυσαρκία οποιαδήποτε μορφής αλλά ιδιαίτερα η κοιλιακή παχυσαρκία συσχετίζεται με αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης για τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ιστούς και τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων και συχνά οδηγεί στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η συσχετιζόμενη υπερινσουλιναιμία και υπεργλυκαιμία και οι κυτταροκίνες των λιποκυττάρων συχνά οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στην εμφάνιση υπέρτασης, φλεγμονής των αγγείων και σε ένα μη φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, παράγοντες που στο σύνολο τους προάγουν την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης[72-74]. Παρόμοιο προφίλ μπορεί να υπάρξει και σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία που δεν εμφανίζουν υπερβολικά αυξημένο σωματικό βάρος[75;76]. Ο συνδυασμός κοιλιακής παχυσαρκίας, υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας έχει ονομασθεί μεταβολικό σύνδρομο[74;77;78]. Άλλα ονόματα που έχουν δωθεί κατά καιρούς είναι, σύνδρομο Χ, το θανάσιμο κουαρτέτο, σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, σύνδρομο παχυσαρκίας-δυσλιπιδαιμίας[79]. Η γενετική προδιάθεση, η καθιστική ζωή και η κατανομή του λίπους του σώματος επηρεάζουν την πιθανότητα οποιοδήποτε παχύσαρκο άτομο να εμφανίσει κλινικό ΣΔ ή καρδιαγγειακή νόσο. Το μεταβολικό σύνδρομο δεν πρέπει να συνχέεται με την διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο Χ στο οποίο εμφανίζεται στηθάγχη σε ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.

6.1. Ορισμός

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της NCEP ATP III του 2001 προτείνουν ότι η κλινική εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου πρέπει να βασίζεται στην παρουσία τριών από τα ακόλουθα κριτήρια[80].

- ✓ Κοιλιακή παχυσαρκία οριζόμενη ως περιφέρεια μέσης στους άνδρες >102 cm και στις γυναίκες >88 cm. Η επιτροπή αναγνώρισε ότι πολλά άτομα μπορεί να εμφανίσουν πολλαπλούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου όταν η περιφέρεια μέσης είναι οριακά αυξημένη (94-102 cm) και αυτοί οι ασθενείς ίσως έχουν γενετική προδιάθεση για αντίσταση στην ινσουλίνη.
- ✓ TRG ορού ≥150 mg/dl
- ✓ HDL-chol <40 mg/dl στους άνδρες
  <50 mg/dl στις γυναίκες
- ✓ ΑΠ ≥130/≥85 mmHg
- ✓ Γλυκόζη νηστείας ≥110 mg/dl

Ωστόσο, το 2004 η National Heart Lang and Blood Institute και η American Hart Assosiation συνέστησαν τα όρια για τη γλυκόζη νηστείας να μειωθούν σε ≥100 mg/dl. Οι οδηγίες αυτές συμφωνούν απόλυτα και με τις οδηγίες του 2003 της American Diabetes Assosiation[81]. Λίγο διαφορετικές είναι οι οδηγίες που έχουν προταθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας το 1998[82]. Το μεταβολικό σύνδρομο απαιτεί είτε υπερινσουλιναιμία (οριζόμενη ως το ανώτερο τέταρτημόριο στην κατανομή του μη διαβητικού πληθυσμού)[83], ή γλυκόζη νηστείας αίματος ≥110 mg/dl ή καμπύλη σακχάρου με γλυκόζη ορού στις 2 ώρες ≥ 200 mg/dl και επιπλέον 2 από τα ακόλουθα :

- Κοιλιακή παχυσαρκία οριζόμενη ως ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια των γλουτών >0,90, ΔΜΣ ≥30 kg/m^2 ή περιφέρεια κοιλιακής χώρας ≥94 cm
- Δυσλιπιδαιμία, οριζόμενη ως TRG ορού ≥150 mg/dl ή HDL-chol <35 mg/dl

- ΑΠ ≥140/90 mmHg ή χορήγηση αντιϋπερτασικών φαρμάκων.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προσδιορισθεί με τη μέτρηση της ινσουλίνης νηστείας του πλάσματος αλλά η έλλειψη τυποποιημένων αναλύσεων οδηγεί στο να ορισθεί μια οριακή συγκέντρωση ινσουλίνης πάνω από την οποία θα χαρακτηρίζαμε τα άτομα με αντοχή στην ινσουλίνη. Όταν τα δεδομένα που ρυθμίζουν τις φυσιολογικές τιμές είναι διαθέσιμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τιμή του ανωτέρου τεταρτημορίου μεταξύ των μη διαβητικών ατόμων. Εναλλακτική λύση είναι το μοντέλο ομεόστασης με τον δείκτη HOMA[84] ο οποίος ορίζεται ως εξής:

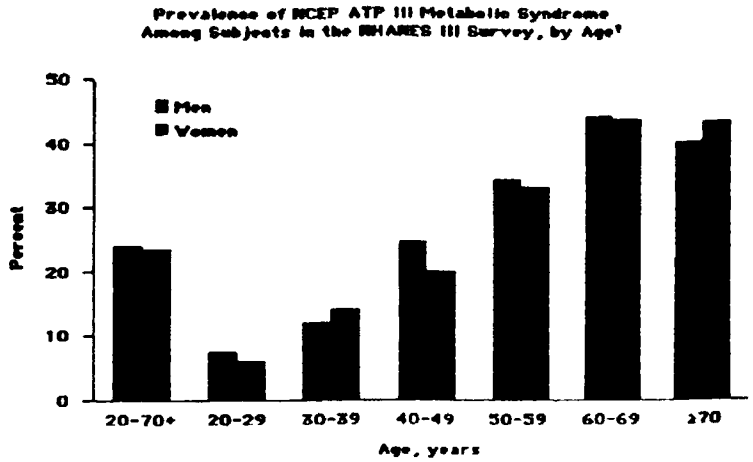
Ινσουλίνη νηστείας μMu/mL X γλυκόζη νηστείας mg/dl/405

Η συσχέτιση των δυο ορισμών (ATP III και ΠΟΥ) περιλαμβάνει τον ΣΔ τύπου 2 ως χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Ωστόσο, δεν συμφωνούν όλοι ότι ο ΣΔ τύπου 2 πρέπει να είναι μέρος του ορισμού και αυτό επειδή η σημασία του συνδρόμου είναι ότι αναγνωρίζει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ έχουν τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου και οι θεραπευτικοί χειρισμοί τους πρέπει να ακολουθούν τις συγκεκριμένες κλινικές οδηγίες.

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει αναγνωρισθεί ως προφλεγμονώδης, προθρομβοτική κατάσταση και συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI)-1. Οι δείκτες φλεγμονής και προθρομβοτικής κατάστασης συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη[85-88].

6.2. Συχνότητα

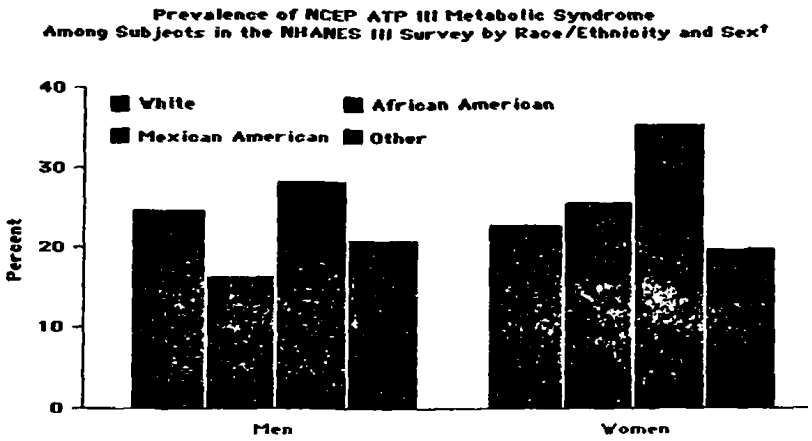
Εφαρμόζοντας τα κριτήρια της ATP III σε 8814 ηλικιωμένους που συμμετείχαν στη μελέτη NHANES III στις ΗΠΑ, η συνολική συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 22% και συσχετίζονταν με την ηλικία (6%,7%, 43,5% και 42% για τις ηλικίες από 20 μέχρι 29, από 60 μέχρι 69 και >70 ετών αντίστοιχα)[89]. Οι Αμερικανοί Μεξικάνικης καταγωγής είχαν την υψηλότερη συχνότητα διορθωμένη κατά ηλικία (31,9%) (εικόνα 9).



*Adapted from Ford, ES, Giles, WH, Dietz, WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey JAMA 2002; 287:356.

Εικόνα 9 *Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου κατά ηλικία, σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP ATP III στα άτομα της μελέτης NHANES III, JAMA 2002*

Ανάμεσα στους Αμερικανούς Αφρικάνικης καταγωγής και στους Αμερικανούς Μεξικάνικης καταγωγής η συχνότητα ήταν υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (57% και 26% υψηλότερη συχνότητα αντίστοιχα)(εικόνα 10).



†Adapted from Ford, ES, Giles, WH, Dietz, WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356.

Εικόνα 10 *Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου κατά φύλο, φυλή/ εθνότητα, σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP ATP III στα άτομα της μελέτης NHANES III, JAMA 2002*

Άλλοι παράγοντες που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν την εμμηνόπαυση, τον υψηλό ΔΜΣ, το κάπνισμα, το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα, την υψηλή δίαιτα σε υδατάνθρακες, την πλήρη αποχή από την κατανάλωση αλκοόλης και την καθιστική ζωή[90].

Η υψηλή συχνότητα του συνδρόμου υπερτονίζει την σπουδαιότητα της πρόληψης της παχυσαρκίας και την βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας. Χαμηλότερη συχνότητα του συνδρόμου σημειώθηκε σε προοπτική μελέτη 1209 ανδρών από την Φιλανδία χωρίς θετικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ ή καρκίνου με ηλικίες ανάμεσα στα 42 και στα 60 έτη[91].

6.3. Κλινικές εκδηλώσεις

Ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ή με αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου όπως φαίνεται από τις ακόλουθες 2 προοπτικές μελέτες. Η πρώτη μελέτη χρησιμοποιεί τα κριτήρια της ATP III και τους ορισμούς της ΠΟΥ για τον ορισμό του μεταβολικού

συνδρόμου:1209 άνδρες χωρίς θετικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ ή καρκίνου παρακολουθήθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 11,4 έτη. Σε ποσοστό από 8,4 έως 14,3% είχαν μεταβολικό σύνδρομο[91]. Στη μελέτη αυτή η συνολική επιβίωση ήταν 90% στους ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, αρκετά υψηλότερο ποσοστό από το 79 και το 83% επιβίωσης που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της ATP III και από το 83 με 84% επιβίωσης με βάση τα κριτήρια της ΠΟΥ. Μετά από διόρθωση για τους συμβατικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες η θνητότητα από στεφανιαία νόσο στους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο είχε αυξηθεί σημαντικά από 2,9 σε 4,2 φορές περισσότερο σύμφωνα με τον ορισμό της ATP III και από 2,9 σε 3,3 φορές περισσότερο σύμφωνα με τον ορισμό της ΠΟΥ. Επίσης η καρδιαγγειακή και η ολική θνητότητα είχε αυξηθεί σημαντικά 2,6 και 1,9 αντίστοιχα σύμφωνα με τον ορισμό της ΠΟΥ ενώ ήταν λιγότερο αυξημένη σύμφωνα με τον ορισμό της ATP III. Εκτιμήθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο ευθύνεται για το 18% της διακύμανσης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Παρόμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν σε μία αναδρομική μελέτη 6447 ανδρών με υπερχοληστεριναιμία, χωρίς θετικό ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (West of Scotland Coronary Prevention Study). Στη μελέτη αυτή 691 άνδρες(ποσοστό 25%) είχαν εξ αρχής μεταβολικό σύνδρομο σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP III[92]. Στη διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών σημειώθηκαν 404 καρδιοαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα εμφράγματα μυοκαρδίου). Ο κίνδυνος ήταν σημαντικά υψηλότερος σε όσους είχαν μεταβολικό σύνδρομο (hazard ratio 1,3 μετά από διόρθωση για τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου).

Επίσης το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζεται με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία σε αρκετούς ασθενείς συμπεριλαμβανομένης την στεάτωση, την ίνωση και την κίρρωση[93].

Ο μηχανισμός με τον οποίο η κοιλιακή παχυσαρκία προδιαθέτει για μεταβολικές και αιμοδυναμικές αλλαγές δεν είναι πλήρως κατανοητός.

6.4. Παθογένεια

Αρκετοί παράγοντες συμμετέχουν στις διάφορες εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου. Ανάμεσα τους συμπεριλαμβάνονται, η κατανομή του λίπους, η υπερινσουλιναιμία, τα ανδρογόνα και γενετικοί παράγοντες.

Η κατανομή του λίπους: Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης είναι περισσότερο συχνή και πιο σοβαρή με την παρουσία της κοιλιακής παχυσαρκίας (η οποία αποκαλείται επίσης παχυσαρκία του ανωτέρου σώματος, ανδρογενούς τύπου, αρρενωπή ή σπλαχνική παχυσαρκία) σε σύγκριση με την παχυσαρκία γυναικείου τύπου ή θηλυκή παχυσαρκία στην οποία η περίσσεια του βάρους συσσωρεύεται στους μηρούς και στην περιοχή των γλουτών[94-96]. Η διάγνωση της κοιλιακής παχυσαρκίας γίνεται κλινικά με τον λόγο της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια των γλουτών (Waist/Hip ratio). Ορίζεται ως λόγος ≥0,95 για τους άνδρες και ≥0.85 για τις γυναίκες. Η υποδόρια παχυσαρκία του κορμού φαίνεται να είναι πρωτεύουσας σημασίας σε σύγκριση με την ενδοπεριτοναική παχυσαρκία.

Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι με την παχυσαρκία σχετίζεται η αυξημένη απελευθέρωση του παράγοντα νέκρωσης όγκων(TNF-alpha) που είναι πιθανά ο κυριότερος μεσολαβητής στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης στην παχυσαρκία μεταλλάξεις στα γονίδια του β3-αδρενεργικού υποδοχέα αυξάνουν τον κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη.

6.5. Υπερινσουλιναιμία και υπέρταση

Η αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης του πλάσματος ίσως αυξάνει την ΑΠ με έναν από τους ακόλουθους μηχανισμούς[72;97;98]:

- Η υπερινσουλιναιμία δρα κυρίως κεντρικά προάγοντας την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος[99]. Αυτή η υπερδιέγερση διεγείρει και την θερμογένεση και με αυτόν τον τρόπο μειώνει την περαιτέρω αύξηση του βάρους. Ωστόσο, το κόστος από την διατήρηση της συνεχούς συμπαθητικοτονίας είναι η αύξηση της συστηματικής ΑΠ.
- Η ινσουλίνη και η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορούν να αυξήσουν την νεφρική επαναρρόφηση του Νατρίου[72;98;100] οδηγώντας σε αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου. Η νατριοευσθησία στους υπερτασικούς συχνά συνοδεύεται με υπερινσουλιναιμία η οποία είναι πιθανά η απάντηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη[101]. Μελέτες σε παχύσαρκους εφήβους έδειξαν ότι η αυξημένη κατακράτηση Νατρίου ως αποτέλεσμα στην δράση της ινσουλίνης διατηρείται ακόμη και όταν ελαττώνεται η ινσουλίνη με την χορήγηση γλυκόζης[102]. Η κατακράτηση του Νατρίου τείνει να οδηγήσει στην αύξηση της συστηματικής ΑΠ. Η σχετιζόμενη με την αύξηση της ΑΠ αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης οδηγεί φυσιολογικά σε αύξηση της αποβολής Νατρίου σε μια προσπάθεια να ελαττωθεί ο όγκος του αίματος και έτσι να επιστρέψει η πίεση διήθησης στις φυσιολογικές τιμές. Το φαινόμενο ονομάζεται «φαινόμενο πίεσης νατριούρησης».

Υπάρχουν διαφορές στην δράση της ινσουλίνης στα αγγεία. Η ινσουλίνη φυσιολογικά προκαλεί αγγειοδιαστολή και έτσι ευωδώνει την ροή του αίματος στους μύες, αποτέλεσμα που μάλλον οφείλεται στην δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO)[103;104]. Φαίνεται όμως ότι η δράση αυτή είναι μειωμένη τόσο στους παχύσαρκους όσο και στους υπερτασικούς ασθενείς[104]. Η ελάττωση της αιματικής ροής εκτός από την αύξηση της ΑΠ ενδεχομένως παίζει ρόλο και στην αντίσταση στην ινσουλίνη επειδή ελαττώνει την απελευθέρωση της γλυκόζης στους σκελετικούς μύες. Στους φυσιολογικά αδύνατους η αγγειοδιαστολή που

προκαλεί η ινσουλίνη είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για τον βαθμό χρησιμοποίησης της γλυκόζης[103]. Η αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την ινσουλίνη κατά κύριο λόγο γίνεται με την μεσολάβηση της παραγωγής του NO. Το τελικό αποτέλεσμα ρυθμίζεται με ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης[105]. Έτσι η αντίσταση στην ινσουλίνη ίσως είναι αποτέλεσμα της ανάλογης ελάττωσης της χρήσης της γλυκόζης και της παραγωγής της του NO (και γι' αυτό της αγγειοδιαστολής)[105].

Η ινσουλίνη μπορεί να απορυθμίσει τους υποδοχείς AT_1 της Αγγειοτασίνης II (AgII) με μεταγραφικούς μηχανισμούς, να αποσταθεροποιήσει τους υποδοχείς mRNA και να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής της[106]. Αυτό για την φυσιολογική λειτουργία ίσως είναι σημαντικό επειδή η AgII προκαλεί έτσι σημαντικά μεγαλύτερη ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου στα κύτταρα που προεπωάζονται με ινσουλίνη.

Αντίθετα με τις υποθέσεις αυτές υπάρχουν παρατηρήσεις που δεν επιβεβαιώνουν μια στενή αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην ινσουλίνη και την υπέρταση[100].

- Μερικές επιδημιολογικές μελέτες δεν ήταν ικανές να αναδείξουν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης και της συστηματικής ΑΠ[107]. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης από μόνα τους φαίνεται να μην είναι ικανά ουσιαστικά να αυξήσουν την ΑΠ. Για παράδειγμα, η χρόνια υπερινσουλιναιμία (με συνεχή έγχυση) δεν προκαλεί υπέρταση στους σκύλους, ακόμη και με αυξημένη πρόσληψη άλατος, παχυσαρκία ή ελάττωση του νεφρικού παρενχύματος[100;108]. Παρομοίως, ασθενείς με ινσουλίνωμα δεν γίνονται υπερτασικοί ενώ η ΑΠ δεν ελαττώνεται μετά από επιτυχή επέμβαση[109].
- Η χορήγηση ινσουλίνης για χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων σε παχύσαρκους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη είχε πολύ μικρή επίδραση στην μείωση των επιπέδων της ΑΠ[110].

Αυτά τα αρνητικά ευρήματα δείχνουν ότι ενώ η ινσουλίνη συμμετέχει στην παθογένεια της υπέρτασης υπάρχει ουσιαστικά μεταβλητότητα από ασθενή σε ασθενή και ότι κάποιος επιπλέον παράγοντας ή παράγοντες εμπλέκονται[99]. Είναι πιθανό να υπάρχει γενετική προδιάθεση στην εμφάνιση υπέρτασης ως αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης. Τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό φαίνεται να σχετίζονται με την συστηματική ΑΠ σε λευκούς, μαύρους και Ιαπωνο-αμερικανούς[111-113]. Αντίθετα οι ινδιάνοι Pima έχουν αυξημένη επίπτωση παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία αλλά μικρότερη συχνότητα υπέρτασης σε σύγκριση με τους λευκούς[113].

6.6. Υπέρταση και αντίσταση στην ινσουλίνη στους μη παχύσαρκους

Η πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης δεν περιορίζεται στους παχύσαρκούς ασθενείς. Η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης εμφανίζεται στο 1/3 των υπερτασικών που δεν είναι παχύσαρκοι[72]. Επιπλέον νορμοτασικοί ασθενείς με υπερινσουλιναιμία έχουν υψηλότερη ΑΠ από αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα[114] ενώ τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι αυξημένα σε νορμοτασικά παιδιά υπερτασικών γονέων[115]. Οι κυριότεροι παράγοντες που ευθύνονται για την αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένουν άγνωστοί αλλά παρόμοιοι μηχανισμοί που είναι σημαντικοί για τους παχύσαρκους ασθενείς όπως ο αυξημένος συμπαθητικός τόνος φαίνεται να παίζουν και εδώ σημαντικό ρόλο[116].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.1. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν α) η εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο στον υπερτασικό πληθυσμό της Ηπείρου και β) η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου στον υπερτασικό πληθυσμό αλλά και η μελέτη των ιδιαιτέρων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου σε υπερτασικούς ασθενείς.

7.2. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Υλικό της μελέτης

Η παρούσα μελέτη διαπραγματεύεται τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο σε ένα γεωγραφικά οριοθετημένο υπερτασικό πληθυσμό της ΒΔ Ελλάδας.

Το υλικό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν μια ομάδα ασθενών με αυξημένη ΑΠ και μια ομάδα μαρτύρων με φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ. Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν τη συγκατάθεση τους για τις γενετικές αναλύσεις.

7.3. Ομάδα ελέγχου (controls)

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 195 άτομα τα οποία ήταν είτε εργαζόμενοι του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, είτε συνοδοί των ασθενών του Εξωτερικού Ιατρείου Υπέρτασης, είτε προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο για ένα τακτικό έλεγχο ρουτίνας (check-up).

Από την ομάδα ελέγχου εξαιρέθηκαν άτομα με νεφρική νόσο (επίπεδα κρεατινίνης ορού >1,4 mg/dl), μικροαλβουμινουρία (σχέση αλβουμίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων ≥22 στους άνδρες ή ≥31 mg/dl στις

γυναίκες), ηπατική νόσο (τιμές τρανσαμινασών μεγαλύτερες του τριπλασίου των ανωτέρω φυσιολογικών τιμών), με διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας [θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) >5 ή <0.03 Mu/ml] καθώς και άτομα με ΣΔ (τουλάχιστον δύο τιμές γλυκόζης νηστείας >126 mg/dl). Επιπρόσθετα δεν συμμετείχαν στη μελέτη άτομα που έκαναν κατάχρηση αλκοόλ (περισσότερα από 3 ποτά την ημέρα), καθώς και άτομα που ελάμβαναν φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία επηρεάζουν τα επίπεδα της ΑΠ, τον μεταβολισμό των λιπιδίων η την νεφρική λειτουργία.

7.4. Ομάδα υπερτασικών ασθενών

Σε αυτή την ομάδα συμμετείχαν 193 ασθενείς που επισκέφθηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Υπέρτασης όπου διαγνώσθηκε για πρώτη φορά η ύπαρξη αυξημένης ΑΠ. Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν ελάμβανε αντιϋπερτασική αγωγή.

7.5. Μέθοδοι

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη έδωσαν συνέντευξη και υποβλήθηκαν σε εξέταση η οποία περιλάμβανε ιατρικό ιστορικό, κλινική εξέταση, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, δείγματα αίματος και ούρων.

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Ο *ΔΜΣ* συσχετίζεται σε επίπεδο πληθυσμού άριστα με το ποσό του αποθηκευτικού λίπους αποτελώντας έναν εύκολο και αξιόπιστο τρόπο εκτίμησης της παχυσαρκίας

Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε από τον ακόλουθο τύπο:

$$\Delta M\Sigma[Kg/m^2]=[(Βάρος,)/(ύψος,m)^2]$$

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη συσσώρευση λίπους μας δίνει η μέτρηση της περιμέτρου μέσης. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε στην μεσότητα του διαστήματος από το κάτω χείλος του πλευρικού τόξου μέχρι το άνω χείλος της ηλιακής ακρολοφίας, ενώ η περιφέρεια των γλουτών μετρήθηκε στο ύψος των μειζόνων τροχαντήρων του μηριαίου οστού.

Η *ΑΠ* και ο *καρδιακός ρυθμός* μετρήθηκαν τρείς φορές με τους ασθενείς σε καθιστή θέση και μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης σε κάθε μέτρηση. Οι μετρήσεις έγιναν με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο σε δύο ξεχωριστές επισκέψεις σε χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων η μια από την άλλη, ενώ οι μέσες τιμές των δύο τελευταίων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση.

Δείγματα αίματος και ούρων ελήφθησαν από τους συμμετέχοντες μετά από 12ωρη στέρηση τροφής (στη διάρκεια της νύχτας) κι ενώ ακολουθούσαν τη συνήθη δίαιτα τους. Ο προσδιορισμός των μεταβολιτών και των ιόντων στον ορό και τα ούρα έγινε σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany).

Η γλυκόζη προσδιορίσθηκε με τη μέθοδο της εξοκινάσης:

Παρουσία εξοκινάσης και ATP η γλυκόζη μετατρέπεται αρχικά σε 6-P-γλυκόζη και στην συνέχεια παρουσία αφυδρογονάσης της 6-P-γλυκόζης και $NADP^+$ σε 6-P-γλυκονικό. Μετράται η αύξηση της απορόφησης στα 340nm (NADH):

$$\text{Γλυκόζη} + ATP \xrightarrow{\text{εξοκινάση}} \text{6-P-γλυκόζη} + ADP$$

$$\text{6-P-γλυκόζη} + NAD^+ \xrightarrow{\text{αφυδρογονάσης της 6-P-γλυκόζης}} \text{6-P-γλυκονικό} + NADH + H^+$$

Η ουρία προσδιορίσθηκε με τη μέθοδο της ουρεάσης-GLDH:

Παρουσία ουρεάσης και H_2O η ουρία υδρολύεται σε NH_4^+ και CO_3^{2-}. Η αμμωνία που παράγεται αντιδρά με α-κετογλουταρικό και NADH παρουσία αφυδρογονάσης του γλουταμικού (GLDH) προς γλουταμικό και NAD^+. Μετράται η μείωση της απορόφησης της στα 340 nm (NADH):

$$\text{ουρία} + 2\,H_2O \longrightarrow NH_4^+ + CO_3^{2-}$$

$$2NH_4^+ + 2\alpha\text{-κετογλουταρικό} + 2\,NADH \xrightarrow[\text{ουρεάση}]{GLDH} 2\,\text{γλουταμικό} + 2\,H_2O + NAD^+$$

Η κρεατινίνη προσδιορίσθηκε με τη μέθοδο Jaffé κατά την οποία αντιδρά με πικρικό οξύ σε αλκαλικό περιβάλλον και σχηματίζει ένα έγχρωμο σύμπλοκο η απορόφηση του οποίου μετράται στα 520 nm.

Το ουρικό οξύ προσδιορίσθηκε με τη μέθοδο της ουρικάσης:

Παρουσία ουρικάσης το ουρικό μετατρέπεται σε αλλαντοΐνη, H_2O_2 και CO_2.

$$\text{Ουρικό οξύ} + O_2 + 2\,H_2O \xrightarrow{\text{ουρικάση}} \text{αλλαντοΐνη} + CO_2 + H_2O_2$$

Το H_2O_2 που σχηματίζεται μετράται χρωματομετρικά.

Οι ολικές πρωτεΐνες του ορού προσδιορίσθηκαν με τη μέθοδο της διουρίας κατά την οποία αντιδρούν με ιόντα χαλκού σε αλκαλικό περιβάλλον και σχηματίζουν ένα έγχρωμο σύμπλοκο το οποίο μετράται φωτομετρικά.

Η αλβουμίνη αντιδρά με πράσινο της βρωμοκρεσόλης και σχηματίζει ένα έγχρωμο σύμπλοκο το οποίο μετράται φωτομετρικά.

Το ασβέστιο αντιδρά με arsenazo III σε όξινο περιβάλλον και σχηματίζει ένα έγχρωμο σύμπλοκο το οποίο μετράται φωτομετρικά.

Το μαγνήσιο αντιδρά σε αλκαλικό περιβάλλον με Xylidylblue και σχηματίζει ένα έγχρωμο σύμπλοκο το οποίο μετράται φωτομετρικά.

Τα φωσφορικά ιόντα προσδιορίσθηκαν με την αντίδραση του μολυβδενικού:

$$7H_3PO_4 + 12(Mo_7O_{24})^{6-} + 72H^+ \; 7H_3PO_4(MoO_3)_{12} + 36H_2O$$

Η ινσουλίνη προσδιορίσθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο με φθορίζον προϊόν η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική των μικροσωματιδίων (Microparticle Enzyme Immunoassay, ABBOTT GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany).

Η T-chol και τα TRG στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με ενζυμικές μεθόδους σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 580 (Olympus Diagnostica, Hamburg).

Για τον προσδιορισμό της T-chol αρχικά το ποσοστό της χοληστερόλης που είναι εστεροποιημένο υδρολύεται σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα και στην συνέχεια η T-chol μετατρέπεται σε χολεστενόνη και υπεροξείδιο το οποίο μετράται ποσοτικά με τον σχηματισμό χρωμογόνου στα 510nm:

$$\text{Εστέρας χοληστερόλης} + H_2O \xrightarrow[\text{χοληστερόλης}]{\text{Εστεράση της}} \text{χοληστερόλη} + \text{λιπαρό οξύ}$$

$$\text{χοληστερόλη} + O_2 \xrightarrow[\text{χοληστερόλης}]{\text{Οξειδάση της}} \text{χολεστενόνη} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-αμινοαντιπυριδίνη} + \text{φαινόλη} \xrightarrow{\text{υπεροξειδάση}} \text{κινονιμίνη} + 4H_2O$$

Χρησιμοποιήθηκε βαθμονομητής (calibrator) της Olympus και η καμπύλη βαθμονόμησης είχε ανώτερο όριο γραμμικότητας 700 mg/dL και κατώτερο όριο ανίχνευσης 25 mg/dL.

Για τη μέτρηση των TRG γίνεται καταρχήν υδρόλυση των TRG σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στην συνέχεια ποσοτικό προσδιορισμό της γλυκερόλης σε τρία στάδια:

$$\text{Τριγλυκερίδια} + 3\,H_2O \xrightarrow{\text{λιπάση}} \text{γλυκερόλη} + 3\ \text{λιπαρά οξέα}$$

$$\text{γλυκερόλη} + ATP \xrightarrow[\text{γλυκερόλης}]{\text{Κινάση της}} \text{3- φωσφορική γλυκερόλη} + ADP$$

$$\text{3- φωσφορική γλυκερόλη} + O_2 \xrightarrow[\text{γλυκερόλης}]{\text{Οξειδάση της 3- φωσφορικής}} \text{Φωσφορική διυδροξυακετόνη} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{4-χλωροφαινόλη} + \text{4-αμινοαντιπυρίνη} \xrightarrow{\text{υπεροξειδάση}} \text{κινονιμίνη} + HCl + 2H_2O$$

Χρησιμοποιήθηκε βαθμονομητής της Olympus και η καμπύλη βαθμονόμησης είχε ανώτερο όριο γραμμικότητας 1000 mg/dL και κατώτερο όριο ανίχνευσης 10 mg/dL.

Ο προσδιορισμός της HDL-chol έγινε ενζυμικά στο υπερκείμενο διάλυμα μετά από καταβύθιση όλων των άλλων λιποπρωτεϊνών με το αντιδραστήριο θειϊκής δεξτράνης/$MgCl_2$. Αναλυτικά, σε δοκιμαστικό σωλήνα αναμίχθηκαν 500 μl ορού και 50 μl διαλύματος που περιείχε 500 mmol/L $MgCl_2$ και 10 g/L θειϊκής δεξτράνης (M_r 50 000) (Sigma). Μετά την καταβύθιση σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά, το μίγμα της αντίδρασης φυγοκεντρίθηκε σε 1500 rpm για 5 λεπτά και το υπερκείμενο συλλέχθηκε για τον ενζυματικό προσδιορισμό της HDL-chol.

Η τιμή της LDL-chol υπολογίστηκε από τον τύπο του Friedewald:

$$LDL\text{-}chol = TC - (HDL\text{-}chol + TG/5)$$

σε δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία και η τιμή των TRG ήταν <400 mg/dL.

Για τον έλεγχο της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των μεθόδων T-chol, TRG και HDL-chol χρησιμοποιήθηκαν οι ορόι ελέγχου Decision® (Levels 1,2,3) της Beckman (Fullerton, CA).

Οι τιμές CV στο πρόγραμμα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου (Murex Clinical Chemistry Quality Assessment Programme) κυμαινόταν μεταξύ 0.99 και

2.14% για την χοληστερόλη και μεταξύ 1.73 και 3.36% στους τέσσερις κύκλους του προγράμματος κατά την διάρκεια της μελέτης.

Ο προσδιορισμός των τιμών των απολιποπρωτεϊνών στο πλάσμα έγινε με ανοσονεφελομετρία σε νεφελόμετρο BN100 (Dade Behring, Liederbach, Germany) χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα για κάθε απολιποπρωτεΐνη. Οι συντελεστές διακύμανσης (CV) intra-assay και inter-assay της μεθόδου είναι 2.2% και 5.7% αντίστοιχα για την apoAI και 1.9% και 2.4% αντίστοιχα για την apoB.

Τέλος, η Lp(a) μετρήθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο (sandwich-ELISA assay, Macra Lp(a), Temuro Medical Corporation Diagnostic Division, Elktron, MD) με τη χρήση ενός μονοκλωνικού και ενός πολυκλωνικού αντισώματος [anti-apo(a)]. Στο πρώτο στάδιο το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα (αντίσωμα επίστρωσης) το οποίο δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με το πλασμινογόνο συνδέεται με την περιοχή klingle IV της apo(a) και στην συνέχεια συνδέεται με την apo(a) το δεύτερο πολυκλωνικό αντίσωμα το οποίο δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με apo B-100. Οι συντελεστές διακύμανσης (CV) intra-assay και inter-assay της μεθόδου είναι μικρότεροι από 6% και 10.3% αντίστοιχα[117].

Ο *GFR* υπολογίστηκε με βάση τον τύπο Cockroft-Gault

[(140- ηλικία) X ΣΒ / 72 X κρεατινίνη ορού] X 0,85 στις γυναίκες

Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με βάση το μοντέλο ομεόστασης στην αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA.s index) και με τον δείκτη QUICKI ο δείκτης HOMA υπολογίζεται με τον τύπο:

δείκτης HOMA= γλυκόζη πλάσματος (md/dL) X ινσουλίνη νηστείας (μU/ml)÷405,

ενώ ο δείκτης QUICKI με τον τύπο:

Δείκτης QUICKI= 1 /[log ινσουλίνη νηστείας (mg/dl) + γλυκόζη νηστείας(Mu/mL)]

Στους ασθενείς της μελέτης η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου βασίστηκε στα προσφάτως προτεινόμενα κριτήρια της NCEP ATP III

- Ασθενείς που είχαν 3 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια θεωρήθηκε ότι είχαν μεταβολικό σύνδρομο
- κοιλιακή παχυσαρκία:περιφέρεια μέσης >102 cm στουςάνδρες και >88 cm στις γυναίκες
- υπερτριγλυκεριδιαιμία:TRG ≥150 mg/dL
- χαμηλά επίπεδα HDL-chol: <40 mg/dl στους άνδρες και <50 mg/dL στις γυναίκες
- ΑΠ ≥130/85 mmHg
- Γλυκόζη νηστείας ≥110 mg/dL

Πίνακας 11 Κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου

Οι υπερτασικοί ασθενείς με 2 από τα παραπάνω κριτήρια (εκτός από την υπέρταση) πληρούσαν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου.

7.6. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν τις μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση, εκτός από την Lp(a) και το ινωδογόνο που εκφράζονται με την διάμεση τιμή . Για τις συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία student's t-test, ενώ οι ποσοστιαίες διαφορές εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία x2. Οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου ηλεκτρολύτες ορού (φώσφορος, μαγνήσιο, ουρικό οξύ) και των άλλων μεταβολικών παραμέτρων έγιναν με ανάλυση γραμμικότητας (linear regression analysis), ενώ για την πολυπαραγοντική ανάλυση των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα πολυπαραγοντικά μοντέλα (multiple regression analysis).

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1. Υπερτασικοί ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Τα κυριότερα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 12.

	Υπερτασικοί ασθενείς (n=193)	*Ομάδα ελέγχου (n=195)*	*p*
Ηλικία (έτη)	50,50±10,58	48,66±10,712	NS
Α/Γ	104 /89	99/96	NS
Βάρος (kg)	78,2±12,6	72,8±13,1	<0,000
ΔΜΣ (kg/m²)	28,2±3,8	25,3±3,2	<0,000
Περίμετρος Μέσης (cm)	97,3±11,1	87,2±11,8	<0,000
ΣΑΠ (mmHg)	163,3±12,9	119,3±10,3	<0,000
ΔΑΠ (mmHg)	99,3±8,5	75,4±6,06	< 0,000
Σφύξεις /min	78,2±8,8	69,2±6,6	<0,000
Καπνιστές/Μη καπνιστές	80/113	73/122	NS

Πίνακας 12 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων τις μελέτης όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, την αναλογία ανδρών, γυναικών αλλά και την επίπτωση του καπνίσματος. Οι υπερτασικοί ασθενείς εκτός από τις υψηλότερες τιμές της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες είχαν επίσης υψηλότερο ΔΜΣ, μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και υψηλότερη καρδιακή συχνότητα.

Η νεφρική λειτουργία φαίνεται στον πίνακά 13. Οι υπερτασικοί ασθενείς εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές κρεατινίνης και υψηλότερες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης όπως αυτή υπολογίζεται από την εξίσωση Cockroft-Gault.

	Υπερτασικοί	Ομάδα έλεγχου	p- value
Ουρία (mg/dl)	31,8±8,4	32,2±8,2	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,89±0,14	0,93±0,15	0,006
GFR-Cockroft-Gault	110,1±5,8	99,1±19,5	<0,000

Πίνακας 13 Παράμετροι νεφρικής λειτουργίας του πληθυσμού της μελέτης

Στον πίνακα 14 φαίνεται η σύγκριση των τιμών των ηλεκτρολυτών και των κλασματικών απεκκρίσεων τους μεταξύ των 2 ομάδων. Οι ασθενείς με υπέρταση εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές του φωσφόρου του ορού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα οι τιμές του νατρίου, του καλίου, του ασβεστίου και του μαγνησίου του ορού δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων, όπως επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στις κλασματικές απεκκρίσεις όλων των ηλεκτρολυτών.

	Υπερτασικοί ασθενείς	Ομάδα έλεγχου	p- value
Na^+ (mEq/L)	141,8±1,9	141,4±1,9	NS
K^+ (mEq/L)	4,5±0,34	4,4±0,34	NS
Mg^+ (mg/dl)	1,69±0,16	1,67±0,11	NS
Ca^+ (mg/dl)	9,48±0,4	9,42±0,37	NS
Cl^- (mg/dl)	104,7±2,4	104,9±2,1	NS
PO_4^+ (mg/dl)	3,11±0,46	3,44±0,49	<0,001
$FeNa^+$	0,78±0,53	0,75±0,50	NS
FeK^+	12,8±6	12,2±6	NS
$FeCa^{++}$	1,1±0,9	1,3±1,1	NS
$FePo_4^{3-}$	16,9±1,87	16,3±7,9	NS
$FeMg^{++}$	3,1±2,8	2,9±1,6	NS
$FeCl^-$	1,24±0,8	1,24±0,7	NS

Πίνακας 14 Ηλεκτρολύτες ορού και κλασματικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών στον πληθυσμό της μελέτης

Τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 15. Οι ασθενείς με υπέρταση είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις T-chol, LDL-chol, TRG και χαμηλότερες συγκεντρώσεις HDL-chol σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης οι υπερτασικοί ασθενείς εμφάνισαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις απολιποπρωτεΐνης A_1, υψηλότερες

συγκεντρώσεις απολιποπρωτείνης Ε και απολιποπρωτείνης Β, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στις συγκεντρώσεις της Lp(a). Επιπρόσθετα οι ασθενείς με υπέρταση είχαν υψηλότερες τιμές nonHDL-chol (nonHDL-chol = T-chol - HDL-chol) καθώς και υψηλότερες τιμές των λόγων T-CHOL/ HDL-chol, LDL-chol/ HDL-chol και LDL-chol/ApoB σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (πίνακας15).

	Υπερτασικοί ασθενείς	*Ομάδα έλεγχου*	*p- value*
T-CHOL (mg/dl)	237±42	213±40	<0,000
LDL-chol (mg/dl)	164±41	142±36	<0,000
HDL-chol (mg/dl)	45±12	49±11	<0,001
nonHDL-chol (mg/dl)	192±43	165±41	<0,000
TRG (mg/dl)	139±70	112±60	<0,000
Apo A1 (mg/dl)	143±25	150±30	<0,05
ApoB (mg/dl)	122±27	101±25	<0,000
ApoE (mg/dl)	43±10	38±9	<0,000
Lp(a) (mg/dl)	10,5 (3,3-24,5)	7,9 (2,6-20,5)	NS
T-CHOL/HDL-chol	5,6±1,7	4,5±1,2	<0,000
LDL-chol/ HDL-chol	3,9,±1,4	3,1±1,1	<0,000
LDL-chol/ApoB	1,34±23	1,40±0,20	0,03
Apo A1/ ApoB	1,3±0,4	1,45±0,5	<0,000

Πίνακας 15 *Λιπιδαιμικών παραμέτρων του ορού στον πληθυσμό της μελέτης*

Στον πίνακα 16 φαίνονται τα μεταβολικά χαρακτηριστικά στον πληθυσμό. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης οι υπερτασικοί σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου εμφάνισαν υψηλότερες τιμές του δείκτη HOMA και χαμηλότερες τιμές του δείκτη QUICKY. Επιπρόσθετα οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος και του ινωδογόνου στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών ήταν υψηλότερες από ότι στην ομάδα ελέγχου.

	Υπερτασικοί ασθενείς	Ομάδα έλεγχου	p- value
Γλυκόζη (mg/dl)	102±24	92±9	<0,0000
Ινσουλίνη(Mu/ml)	10,8±5,3	9,1±5,3	<0,003
Ουρικό Οξυ (mg/dl)	5,2±1,4	4,5±1,5	<0,000
Ινωδογόνο	292 (256-331)	268 (218-3160)	<0,000
Δείκτης HOMA	2,8±1,8	2±1,3	<0,000
Δείκτης QUICKY	0,33±0,02	0,35±0,04	<0,0000

Πίνακας 16 Μεταβολικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Στον πίνακα 17 φαίνονται οι παράμετροι της ηπατικής βιολογίας του πληθυσμού της μελέτης. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές Ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αμινοτρανφεράσης της αλανίνης, γ-γλουταμινοτρανσφεράσης (γGT), αλκαλικής φωσφατάσης και φερριτίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

	Υπερτασικοί ασθενείς	Ομάδα έλεγχου	p- value
AST (U/L)	22,1±9,4	20,5±6,1	<0,05
ALT (U/L)	26,3±15	23,1±12,6	<0,03
γGT (U/L)	25,6±18,2	21,7±20,2	<0,05
ALP (U/L)	159,2±57	114,3±52	<0,000
TBL (mg/dl)	0,75±0,37	0,76±0,48	NS
DBL (mg/dl)	013±0,08	0,11±0,06	NS
Φερριτίνη (ng/ml)	74,8±62,3	56,1±43	<0,003

Πίνακας 17 Παράμετροι ηπατικής λειτουργίας στον πληθυσμό

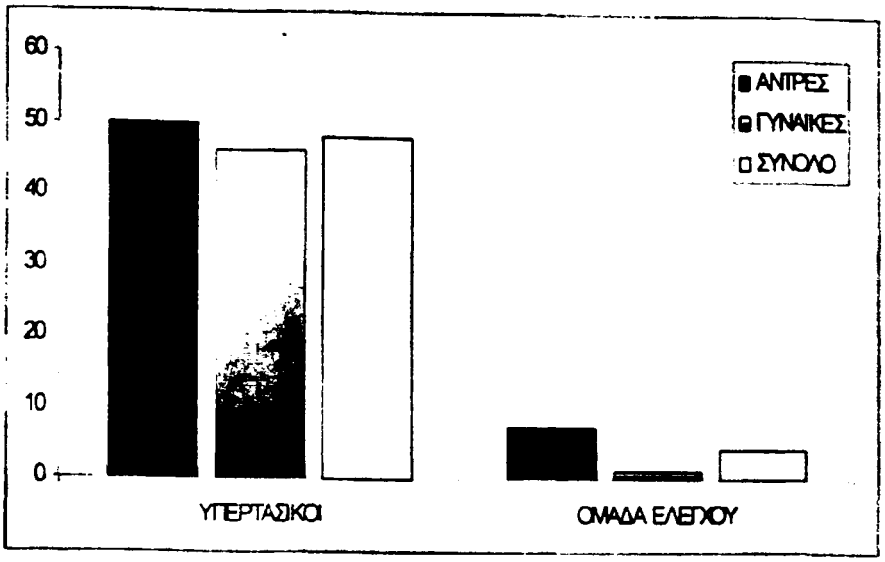
Ο πίνακας 18 δείχνει τα αιματολογικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές αιματοκρίτη, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Επίσης παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές φερριτίνης στην ομάδα των υπερτασικών ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις τιμές του σιδήρου του ορού, στη σιδηροδεσμευτική ικανότητα και στον κορεσμό της τρανσφερίνης μεταξύ των 2 ομάδων.

	Υπερτασικοί ασθενείς	*Ομάδα έλεγχου*	*p- value*
Αιματοκρίτης (%)	42,044±3,5665	40,951±3,9601	<0,005
Λευκά αιμ. μg/μl$^{10-3}$	6295,39±1594,22	6114,24±1478,633	NS
Αιμοπετάλια$^{10-3}$/μl	247,34±60,165	252,57±53,972	NS
Fe (μg/dl)	110,7±8,7	108,1±4,7	NS
TIBC (μg/dl)	330±42	322±49	NS
Φερριτίνη (ng/ml)	74,8±62,3	56,1±43	<0,003
κορεσμός-τρανσφερίνης (%)	34±11%	33,9±11,5%	NS

Πίνακας 18 *Τα αιματολογικά χαρακτηριστικά ανάμεσα στις δύο ομάδες*

8.2. Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου

Το μεταβολικό σύνδρομο ήταν συχνότερο στους υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (48,18 vs 3,5 p<0.00001) και αυτή η διαφορά αφορούσε τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες (εικόνα 11). Η επίπτωση των κυριοτέρων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου ήταν υψηλότερη στους υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης (42 vs 15% p<0.0001), όπως επίσης και υψηλότερες συγκεντρώσεις TRG, χαμηλότερες συγκεντρώσεις HDL-chol και υψηλότερες τιμές γλυκόζης του ορού σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα (πίνακας 19). Επιπρόσθετα στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών ήταν αυξημένη η επίπτωση και άλλων μεταβολικών διαταραχών και παραμέτρων που συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πράγματι οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ, υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας αίματος, υψηλότερο δείκτη HOMA, καθώς και μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με υπερουριχαιμία σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα (πίνακας 11).



Εικόνα 11 *Η Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό*

	Υπερτασικοί ασθενείς	*Ομάδα ελέγχου*	*P-value*
Περίμετρος μέσης			
Γ >88 cm			
Α >102 cm	42%	15%	<0,0001
TRG >150 mg/dL	33%	19%	<0,003
HDL-chol			
Α <40 mg/dL			
Γ <50 mg/dL	35%	47%	<0,02
Σάκχαρο >110 mg/dL	16%	1,5%	<0,0000

Πίνακας 19 *Η επίπτωση των κυριότερων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών*

	Υπερτασικοί ασθενείς	*Ομάδα ελέγχου*	*P-value*
BMI>25kg/m2	78%	47%	<0,0001
BMI>30kg/m2	26,4%	6,1%	<0,0000
Δείκτης HOMA>4	13%	4,1%	<0,0001
*Ινσουλίνη >15 Mu/ml**	16%	8,6%	<0,0001
Ουρικό οξύ			
Α>7mg/dL	11%	3%	<0,004
Γ>6 mg/dL			

**Hyperinsulinemia and pulse pressure in Elderly hypertensive patients Noain Garcia A (abstract 85 Thirteen European Meeting on hypertension 2003 Milan) (τιμές ινσουλίνης >15)*

Πίνακας 20 *Επίπτωση άλλων μεταβολικών διαταραχών και παραμέτρων που συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς*

8.3. Τα επίπεδα του φωσφόρου και του μαγνησίου του ορού σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

Παρά την πρόσφατη πρόοδο στην κατανόηση των επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου η παθογένεια του δεν είναι ξεκάθαρη. Ειδικότερα δεν είναι γνωστό αν κάποιο από τα συστατικά του στοιχεία έχει μεγαλύτερη βαρύτητα ώστε να αποτελεί στόχο για προληπτικές ή θεραπευτικές στρατηγικές η όλα μαζί αντιπροσωπεύουν μια ομάδα κινδύνου και πρέπει να αντιμετωπιστούν ένα προς ένα.

Πρόσφατα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι διαταραχές του μεταβολισμού του φωσφόρου μπορεί να αποτελούν σημείο κλειδί στο μεταβολικό σύνδρομο. Εφόσον ο φωσφόρος συνδέεται άμεσα με το μεταβολισμό των υδατανθράκων, η υποφωσφαταιμία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της πρόσληψης της γλυκόζης, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και υπερινσουλιναιμία. Επιπρόσθετα σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, μειωμένα επίπεδα φωσφόρου μπορεί επίσης να συμβάλουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας, που αποτελούν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα μόνο κλινικά δεδομένα όσον αφορά τις διαταραχές της ομοιοστασίας του φωσφόρου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του φωσφόρου του ορού και της παρουσίας των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου καθώς επίσης και των μηχανισμών πρόκλησης υποφωσφαταιμίας σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 21. Μεταξύ των 2 ομάδων της μελέτης δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά την ηλικία,το φύλο και την επίπτωση των καπνιστών.

	Μεταβολικό σύνδρομο	*Ομάδα ελέγχου*	*p*
Αριθμός ατόμων	97	291	
Φύλο (Α/Γ)	58/39	145/146	NS
Καπνιστές/Μη καπνιστές	39/58	118/173	NS
Ηλικία (έτη)	48.8±11.1	48.7±9.9	NS
ΔΜΣ (Kg/m²)	28.6±3.5	23.7±3.9	<0.001
Περιφέρεια μέσης (cm)	100.1±10.8	88.8±11.1	<0.001

Πίνακας 21 Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και της ομάδας ελέγχου

Ωστόσο, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου, είχαν σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ,.καθώς και μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης (πίνακας 21). Τα μεταβολικά χαρακτηριστικά των ατόμων με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο φαίνονται στον πίνακα 22. Όπως αναμένονταν οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είχαν υψηλότερες τιμές επιπέδων γλυκόζης νηστείας, της συγκέντρωσης της ινσουλίνης καθώς και αυξημένες τιμές του δείκτη HOMA.

	Μεταβολικό σύνδρομο	*Ομάδα ελέγχου*	*p*
Σάκχαρο (mg/dl)	*107±17*	*92±9*	*<0.001*
Δείκτης HOMA	3.53±1.94	2.01±1.30	<0.001
ΣΑΠ (mmHg)	157.9±17.8	133.3±23.9	<0.001
ΔΑΠ (mmHg)	95.01±10.05	83.10±14.1	<0.001
Σφύξεις (beats/min)	77.8±9.49	73.5±8.78	<0.005
T-Chol (mg/dl)	242±45	226±41	<0.001
TRG (mg/dl)	177±77	107±52	<0.001
HDL-chol (mg/dl)	38±8	51±12	<0.001
LDL-chol (mg/dl)	169±42	154±36	<0.007
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.91±0.13	0.92±0.15	NS
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5.3±1.6	4.6±1.6	<0.010

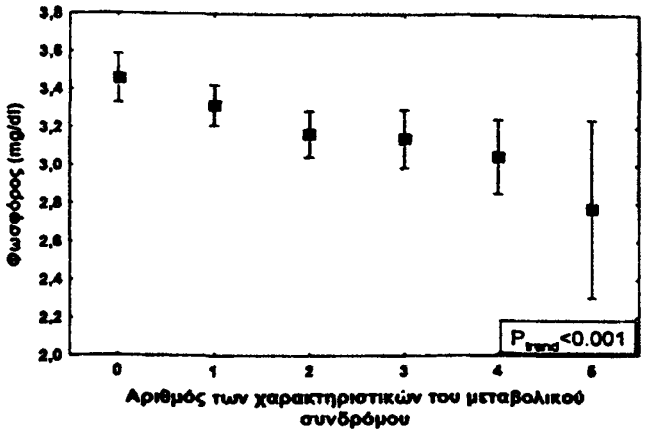
Πίνακας 22 Μεταβολικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και της ομάδας ελέγχου

	Φυσιολογικές τιμές	Μεταβολικό σύνδρομο (n=97)	Ομάδα ελέγχου (n=291)	P
Νάτριο (mEq/l)	135-145	142.1±1.8	141.6±1.9	NS
Κάλιο (mEq/l)	3.5-5.3	4.46±0.33	4.41±0.36	NS
Μαγνήσιο (mEq/l)	1.3-2.1	1.64±0.13	1.69±0.14	0,050
Ασβέστιο (mg/dl)	8.2-10.6	9.52±0.35	9.48±0.40	NS
Φώσφορος (mg/dl)	2.5-5	3.04±0.46	3.32±0.48	0,001
FE φωσφόρου (%)		10.13±10.2	13.1±9.93	NS
FE μαγνησίου (%)		3.11±1.56	2.83±1.31	NS

Πίνακας 23 Οι συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών του ορού και οι κλασματικές απεκκρίσεις, τους (μεταβολικό σύνδρομο vs ομάδα ελέγχου).

Επιπλέον αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΑΠ (συστολικής και διαστολικής) και αυξημένο καρδιακό ρυθμό. Τέλος οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είχαν υψηλότερες τιμές ουρικού οξέος και ένα πιο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, με υψηλότερες τιμές της T-chol, της LDL-chol και των TRG και χαμηλότερες τιμές της HDL-chol. Οι συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών καθώς και οι κλασματικές τους απεκκρίσεις, φαίνονται στον πίνακα 23.

Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων στις συγκεντρώσεις του καλίου, του νατρίου και του ασβεστίου. Αντίθετα οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου και φωσφόρου. Στην ομάδα των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο το 7,7% είχε παθολογικά χαμηλές συγκεντρώσεις φωσφόρου (<2,5 mg/dl) σε σύγκριση με το 3,1% των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Η εικόνα 12 δείχνει την κατανομή των επιπέδων φωσφόρου σε σχέση με το συνολικό αριθμό των κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Όπως φαίνεται υπάρχει μια εμφανής γραμμική μείωση των τιμών του φωσφόρου, όσο ο αριθμός των κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνει (p<0,001).



Εικόνα 12 *Κατανομή των συγκεντρώσεων φωσφόρου σε σχέση με τον αριθμό των κριτηρίων για τη διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου*

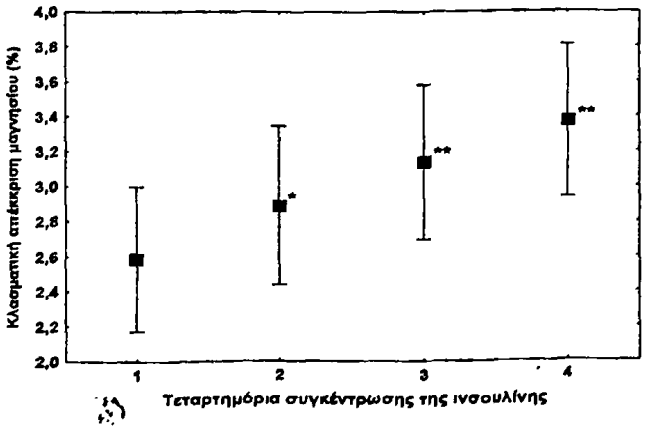
Η ανάλυση της γραμμικής συσχέτισης έδειξε ότι η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό συσχετίζεται αρνητικά με την ΑΠ (συστολική και διαστολική), τα TRG του ορού, τα επίπεδα της γλυκόζης καθώς επίσης και με την περιφέρεια μέσης.

Επιπλέον, οι τιμές της LDL-chol συσχετίσθηκαν θετικά με τα επίπεδα του φωσφόρου. Τέλος παρατηρήθηκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του φωσφόρου και του δείκτη HOMA, τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και του ουρικού οξέος. Η πολυπαραγοντική ανάλυση στην ομάδα των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο έδειξε ότι τα επίπεδα της ΑΠ και η συγκέντρωση της ινσουλίνης ήταν και τα πιο καθοριστικά για τη συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό (πίνακας 24).

	BETA	p
Περιφέρεια μέσης	- 0.26	0.055
ΣΑΠ	- 0.29	<0.045
ΔΑΠ	- 0.04	0.407
Σφύξεις	- 0.20	0.058
ινσουλίνη	- 0.28	<0.050

Πίνακας 24 *Πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης ανάμεσα στις συγκεντρώσεις του φωσφόρου και των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου*

Σε αντίθεση με τις διαφορές που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρώσεις του φωσφόρου μεταξύ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και των ασθενών της ομάδας ελέγχου, οι κλασματικές απεκκρίσεις βρέθηκαν όμοιες και στις 2 ομάδες της μελέτης. Στην πραγματικότητα οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είχαν υψηλότερες τιμές μαγνησίου και χαμηλότερες τιμές φωσφόρου όσον αφορά τις κλασματικές τους απεκκρίσεις. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Τέλος όταν οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης διαιρέθηκαν σε τεταρτημόρια, τα άτομα στα άνω τεταρτημόρια είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές κλασματικών απεκκρίσεων σε σύγκριση με εκείνους στα κάτω τεταρτημόρια (εικόνα 13).



Εικόνα 13 *Κλασματική απέκκριση του μαγνησίου ανάλογα με τα τεταρτημόρια της συγκέντρωσης της ινσουλίνης*

8.4. Διαταραχές της ομοιοστασίας του σιδήρου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

Είναι γνωστό ότι η αιμοχρωμάτωση συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη. Ωστόσο, εκτός από αυτή τη διαταραχή η οποία συνοδεύεται από ακραίες αυξήσεις των αποθεμάτων του σιδήρου έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ακόμη και οι σχετικά μικρές αυξήσεις του σιδήρου του οργανισμού ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Η παθοφυσιολογική βάση της παραπάνω θεώρησης βασίζεται στο γεγονός ότι η διαμέσου του σιδήρου αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου μειώνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και διαταράσσει τη λειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν είναι σαφές εάν η αύξηση των αποθεμάτων του σιδήρου προηγείται ή έπεται της εμφάνισης του διαβήτη δεδομένου ότι η απορόφηση του σιδήρου από το έντερο αυξάνεται στους διαβητικούς ασθενείς ενώ παράλληλα η γλυκοζυλίωση της φερριτίνης αυξάνει τό χρόνο ημιζωής της στο πλάσμα.

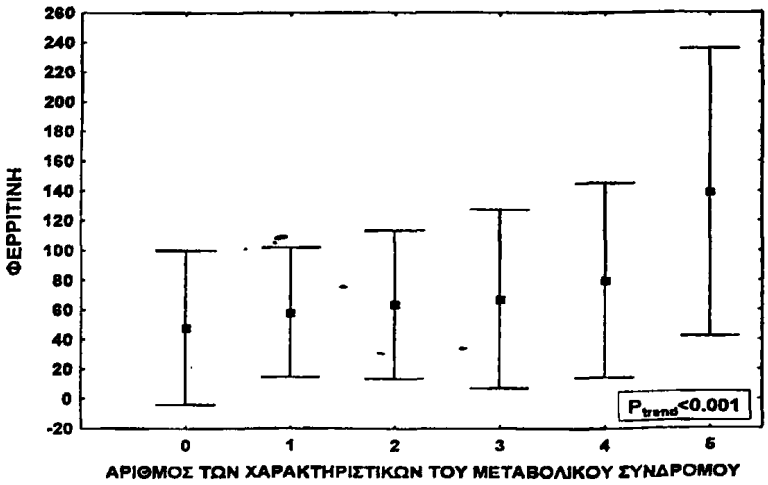
Στη μελέτη μας εκτιμήσαμε τα αποθέματα του σιδήρου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, εκτιμήσαμε τη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της φερριτίνης και τους βιοχημικούς δείκτες της λιπώδους διήθησης του ήπατος, η οποία απαντάται με αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφάνισαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φερριτίνης, αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, γGT και αλκαλικής φωσφατάσης καθώς και αυξημένες τιμές του κορεσμού της τρανσφερίνης σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου (πίνακας 25).

	Μεταβολικό Σύνδρομο	*Ομάδα Ελέγχου*	*p*
Φερριτίνη (ng/ml)	79.4±43.9	54.9±46.3	<0.001
Κορεσμός τρανσφερίνης (%)	37.9±17.8	33.6±10.6	<0.040
ALT (IU/l)	26.9±16.9	23.5±12.5	<0.050
γGT (IU/l)	28.6±19.9	20.6±15.3	<0.010
ALP (IU/l)	159.2±55.2	129.6±59.7	<0.001

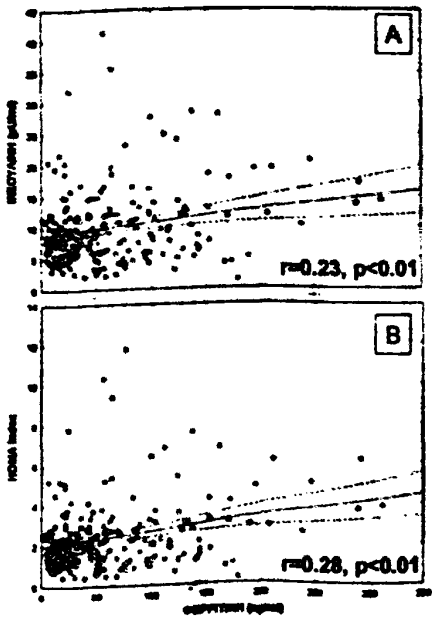
Πίνακας 25 *Αποθέματα σιδήρου και ηπατικοί δείκτες σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο*

Παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της φερριτίνης και τον αριθμό των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου (εικόνα 14) (ptrend <0.001).



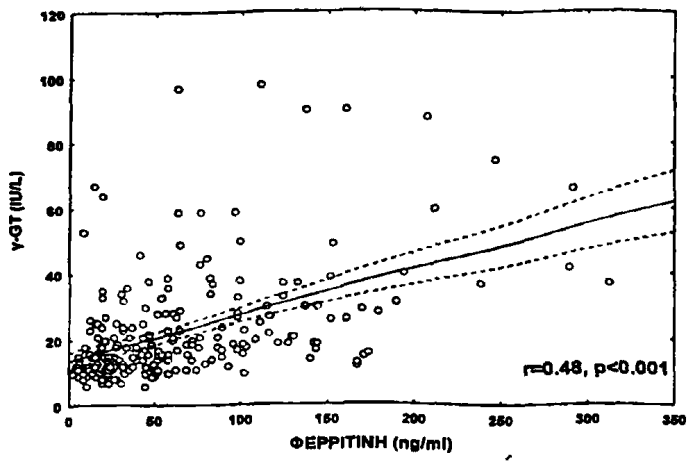
Εικόνα 14 *Συγκεντρώσεις της φερριτίνης στον πληθυσμό της μελέτης ανάλογα με τον αριθμό των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου*

Οι συγκεντρώσεις της φερριτίνης (και τα επίπεδα του κορεσμού της τρανσφερίνης) εμφάνισαν σημαντική θετική συσχέτιση με τις τιμές της ινσουλίνης, καθώς και τις τιμές του δείκτη HOMA οι οποίες αποτελούν έναν αδρό δείκτη της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης (εικόνα 15).



Εικόνα 15 *Συσχέτιση της φερριτίνης με τις τιμές (A) της ινσουλίνης και (B) του δείκτη HOMA*

Επιπρόσθετα, οι τιμές της φερριτίνης εμφάνισαν σημαντική θετική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της γGT και της αλκαλικής φωσφατάσης, οι οποίες αποτελούν αδρούς βιοχημικούς δείκτες της λιπώδους διήθησης του ήπατος (εικόνα 16).



Εικόνα 16 *Συσχέτιση της φερριτίνης με τις τιμές της γ-GT*

Η πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της γGT εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τις συγκεντρώσεις της φερριτίνης, καθώς και τα επίπεδα της ινσουλίνης (πίνακας 26).

	BETA	p
Περιφέρεια μέσης	0.03	NS
ΣΑΠ	0.08	NS
ΔΑΠ	0.13	NS
Τριγλυκερίδια	0.14	NS
Γλυκόζη	0.01	NS
HDL- χοληστερόλη	-0.04	NS
Ολική χοληστερόλη	0.13	NS
Φερριτίνη	0.31	<0.001
Ινσουλίνη	0.21	<0.010

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, NS: non significant

Πίνακας 26 *Πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης των επιπέδων της γGT με διάφορες μεταβολικές παραμέτρους*

Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις φερριτίνης, καθώς και αυξημένες τιμές κορεσμού τρανσφερίνης σε σύγκριση με τα άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου.

8.5. Δείκτες (Surrogate marker) για τη διάγνωση του Μεταβολικού συνδρόμου σε υπερτασικούς ασθενείς

Μελέτες έδειξαν ότι το σύνδρομο αυξημένης περιμέτρου μέσης/ υπερτριγλυκεριδαιμίας (WC/TRG) οπως επίσης και ο λόγος των TRG του ορού/ HDL-chol είναι δείκτες πολλών μεταβολικών διαταραχών, που συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Στη μελέτη μας αξιολογήσαμε σε άνδρες και γυναίκες την προγνωστική αξία αυτών των απλών παραμέτρων, την αυξημένη περίμετρο της μέσης, τα αυξημένα TRG του ορού [σύνδρομο αυξημένης περιμέτρου μέσης/ υπερτριγλυκεριδαιμίας (WC/TRG] και τον λόγο των TRG του ορού/ HDL-chol (TRG/ HDL-chol) για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου βασίσθηκε στα κριτήρια που έχουν προταθεί από το NCEP ATP III. Η διάγνωση του συνδρόμου WC/TRG βασίσθηκε σε μετρήσεις της περιφέρειας μέσης (>90 cm στους άνδρες και >88 cm στις γυναίκες) και των TRG του ορού (>180 mg/dl στους άνδρες και >150 mg/dl στις γυναίκες). Στους άνδρες ως προγνωστικός δείκτης του μεταβολικού συνδρόμου αξιολογήθηκε ο λόγος TRG/ HDL-chol ≥5, ενώ στις γυναίκες αξιολογήθηκε ο λόγος TRG/ HDL-chol ≥4.

Στην ανάλυση αυτή συμμετείχε το σύνολο των ατόμων για τα οποία υπήρχαν όλες οι πληροφορίες. Μελετήθηκαν συνολικά 155 άνδρες (80 υπερτασικά άτομα, 75 νορμοτασικά άτομα) και 146 γυναίκες (72 υπερτασικά άτομα, 76 νορμοτασικά άτομα).

Η προγνωστική αξία του συνδρόμου αυξημένης περιμέτρου μέσης/ υπερτριγλυκεριδαιμίας (WC/TRG) για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου

Στους άνδρες Τα 44/80 υπερτασικά άτομα και τα 7/75 νορμοτασικά άτομα πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης τα 23/80 υπερτασικά άτομα και τα 14/75 νορμοτασικά άτομα εμφάνισαν το σύνδρομο WC/TRG Τέλος στα 22/89 υπερτασικά άτομα και στα 6/75 νορμοτασικά άτομα συνυπήρχαν και τα δύο σύνδρομα. Ο πίνακας 27 δείχνει την προγνωστική αξία του συνδρόμου WC/TRG για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στους άνδρες.

	Υπερτασικά άτομα N=80	*Νορμοτασικά άτομα N=75*
Ευαισθησία	50%	85,7%
Ειδικότητα	97,2%	88%
Θετική προγνωστική αξία	95,6%	42,8%
Αρνητική προγνωστική αξία	61,7%	98,36%

Πίνακας 27 Η προγνωστική αξία του συνδρόμου WC/TRG για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στους άνδρες

Στις γυναίκες τα 36/72 υπερτασικά άτομα πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου ενώ αντίθετα καμία από τις 76 νορμοτασικές γυναίκες δεν πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης τα 15/72 υπερτασικά άτομα και τα 3/76 νορμοτασικά άτομα εμφάνισαν το σύνδρομο WC/TRG. Τέλος τα 15/72 υπερτασικά άτομα πληρούσαν τα κριτήρια και για τα δυο σύνδρομα, ενώ αντίθετα από τα νορμοτασικά άτομα καμία γυναίκα δεν πληρούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση και των δύο συνδρόμων. Η προγνωστική αξία του συνδρόμου WC/TRG για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες φαίνεται στον πίνακα 28.

	Υπερτασικά άτομα N=72	*Νορμοτασικά άτομα* N=76
Ευαισθησία	68,12%	0%
Ειδικότητα	100%	96,5%
Θετική προγνωστική αξία	100%	0%
Αρνητική προγνωστική αξία	63,15%	96,5%

Πίνακας 28 Η προγνωστική αξία του συνδρόμου WC/TRG για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες

Η προγνωστική αξία του λόγου (TRG/HDL-chol) για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου

Στους άνδρες ως προγνωστικός δείκτης του μεταβολικού συνδρόμου αξιολογήθηκε ο λόγος TRG/HDL-chol ≥5. Τα 44/80 υπερτασικά άτομα και τα 7/75 νορμοτασικά άτομα πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης τα 25/80 υπερτασικά άτομα και τα 12/75 νορμοτασικά άτομα είχαν λόγο TRG/HDL-chol ≥5. Τέλος τα 23/80 υπερτασικά άτομα και τα 4/75 νορμοτασικά άτομα είχαν λόγο TRG/HDL-chol ≥5 και πληρούσαν ταυτόχρονα τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η προγνωστική αξία του λόγου TRG/HDL-chol ≥5 για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στους άνδρες φαίνεται στον πίνακα 29.

	Υπερτασικά άτομα N=80	*Νορμοτασικά άτομα* N=75
Ευαισθησία	52,3%	57,1%
Ειδικότητα	94,4%	92,6%
Θετική προγνωστική αξία	92%	44,4%
Αρνητική προγνωστική αξία	61,8%	95,5%

Πίνακας 29 Η προγνωστική αξία του λόγου TRG/HDL-chol ≥5 για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στους άνδρες

Στις γυναίκες ως προγνωστικός δείκτης του μεταβολικού συνδρόμου αξιολογήθηκε ο λόγος TRG/HDL-chol ≥4. Στις γυναίκες τα 36/72 υπερτασικά άτομα πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου ενώ αντίθετα καμία από τις 76 νορμοτασικές γυναίκες δεν πληρούσε τα κριτήρια του

μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης τα 16/72 υπερτασικά άτομα και τα 4/76 νορμοτασικά άτομα είχαν τον λόγο TRG/HDL-chol ≥4. Τέλος τα 16/72 υπερτασικά αλλά κανένα από τα νορμοτασικά άτομα δεν πληρούσαν ταυτόχρονα το λόγο TRG/HDL-chol ≥4 και τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η προγνωστική αξία του λόγου TRG/HDL-chol ≥4 για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες φαίνεται στον πίνακα 30.

	Υπερτασικά άτομα N=72	*Νορμοτασικά άτομα* N=76
Ευαισθησία	44,4%	0%
Ειδικότητα	100%	94,7%
Θετική προγνωστική αξία	100%	0%
Αρνητική προγνωστική αξία	64,3%	100%

Πίνακας 30 *Η προγνωστική αξία του λόγου TRG/HDL-chol ≥4 για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες*

8.6. Συσχέτιση των επιπέδων του ουρικού οξέος με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και νεφρική νόσο.

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι υψηλές αρτηριακές πιέσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα συσχετίζονται με την εμφάνιση νεφρικής βλάβης. Η εμφάνιση υπερουριχαιμίας στον υπερτασικό πληθυσμό επιβεβαιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την επερχόμενη εμφάνιση αγγειοπάθειας. Πράγματι η υπερουριχαιμία συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο[118]. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση δεν αποδείχθηκε στη μελέτη Framingham Heart study[119]. Η υπερουριχαιμία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία αλλά και άλλα χαρακτηριστικά της αντίστασης στην ινσουλίνη ή του μεταβολικού συνδρόμου.

Μελετήσαμε στον πληθυσμό μας τη σχέση των επιπέδων του ουρικού οξέος με την ΑΠ και τη νεφρική λειτουργία. Στην ανάλυση αυτή συμμετείχε το σύνολο των ατόμων για τα οποία υπήρχαν όλες οι πληροφορίες. Μελετήθηκαν

συνολικά 371 άτομα με μέση ηλικία 48,4±10,4 έτη και με ενδιάμεση τιμή ουρικού οξέος (UA) 4,8 mg/dl. Συγκρίθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων με τιμές ουρικού οξέος μεγαλύτερες ή μικρότερες από την ενδιάμεση τιμή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 31.

	UA <4.8 mg/dl (n=177)	*UA ≥4.8 mg/dl (n=194)*	*p-value*
Ηλικία (έτη)	49.8±10	49.3±10.1	NS
Βάρος (kg)	68.4±10.7	82.5±11.3	<0.000
BMI (kg/m²)	25.6±3.9	28.1±3.4	<0.000
Περιφέρεια Μέσης (cm)	86.3±11.6	98.6±9.9	<0.000
ΣΑΠ (mmHg)	136.4±25.2	146.9±23.4	<0.000
ΔΑΠ (mmHg)	83.4±13.5	91.4±13.4	<0.000

Πίνακας 31 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (UA)

Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά την ηλικία. Τα άτομα με επίπεδα ουρικού οξέος μεγαλύτερα από την ενδιάμεση τιμή εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σωματικού βάρους, υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ, όπως επίσης σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ και μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης. Τα μεταβολικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 32. Τα άτομα με τιμές ουρικού οξέος μεγαλύτερες από την ενδιάμεση τιμή εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης, κάθαρσης κρεατινίνης σύμφωνα με τον τύπο του Cocroft-Gault, ουρίας και ινσουλίνης του ορού. Επιπρόσθετα τα άτομα αυτής της ομάδας είχαν αυξημένα επίπεδα του δείκτη HOMA και ελαττωμένα επίπεδα του δείκτη QUICKY, εύρημα που υποδηλώνει μεγαλυτέρου βαθμού δυσανεξία στους υδατάνθρακες.

	UA <4,8 mg/dl	UA ≥4,8 mg/dl	P-value
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.84±0.12	0.97±0,14	<0.000
Ουρία (mg/dl)	30.9±8.7	33.1± 7.7	<0.02
Γλυκόζη (mg/dl)	96.1±21.2	98.2±16.8	NS
Ινσουλίνη (μu/ml)	8.6±3.9	11.4±6.2	<0,000
GFR Cocroft-Gault	102.6±19.7	108.5±25.7	<0.02
HOMA index	2.1±1.4	2.8±1.8	<0,000
QUICKY index	0.350±0.04	0.330±0,03	<0.000

Πίνακας 32 Τα μεταβολικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (UA)

Το λιπιδαιμικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης με ή χωρίς αυξημένες τιμές ουρικού οξέος φαίνεται στον πίνακα 33.

	UA <4.8mg/dl (n=177)	UA ≥4.8mg/dl (n=194)	p-value
T-chol (mg/dl)	219±41	233±43	<0.000
LDL-chol (mg/dl)	147±37	160±40	<0.001
TRG (mg/dl)	102±46	147±74	<0.000
HDL-chol (mg/dl)	51±13	43±8	<0.000
ApoB (mg/dl)	104±25	120±29	<0.000
ApoA1 (mg/dl)	152±28	143±26	<0.001
ApoE (mg/dl)	38±8	43±11	<0.000

Πίνακας 33 Λιπιδαιμικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης

Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος εμφάνισαν ένα πιο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο χαρακτηρίζονταν από αύξημένα επίπεδα T-chol, LDL-chol, TRG, απολιποπρωτείνης E και απολιποπρωτείνης B καθώς και από χαμηλότερα επίπεδα HDL-chol και απολιποπρωτείνης A1. Τέλος διαφορές παρατηρήθηκαν και στις τιμές των ηλεκτρολυτών. Οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι κλασματικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών μεταξύ των 2 ομάδων φαίνονται στον πίνακα 34. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου και ασβεστίου του ορού, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου σε σύγκριση με τους ασθενείς με τιμές ουρικού οξέος κάτω από την ενδιάμεση τιμή. Ωστόσο, αυτές οι

διαφορές δεν συνοδεύονταν από αντίστοιχες διαφορές στις κλασματικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών, εκτός από την κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος που φάνηκε ότι ήταν σημαντικά μειωμένη στα άτομα με τιμές μεγαλύτερες από την ενδιάμεση τιμή.

	UA <4.8 mg/dl (n=177)	*UA ≥4.8 mg/dl (n=194)*	*p-value*
Na^+ (mEq/L)	141±1.9	141±1.9	<0.01
K^+ (mEq/L)	4.4±0.3	4.6±0.3	NS
Ca^{++} (mg/dl)	9.4±0.4	9.6±0.4	<0.000
Mg^{++} (mg/dl)	1.67±0.1	1.69±0.1	NS
PO_4 (mg/dL)	3.3±0.47	3.1±0.5	<0.000
FE Na^+ (%)	0.78±0.5	0.76 ±0.5	NS
FE K^+ (%)	12.2±7.4	12.3±5.5	NS
FECa^{++} (%)	1.11±0.72	1.34±0.98	NS
FEMg^{++} (%)	2.6± 1.18	3.2±1.41	NS
FEPO_4 (%)	15.7±7.2	17.34±8.9	NS
FEUA (%)	11.1±9,6	5.8±2.8	<0.000

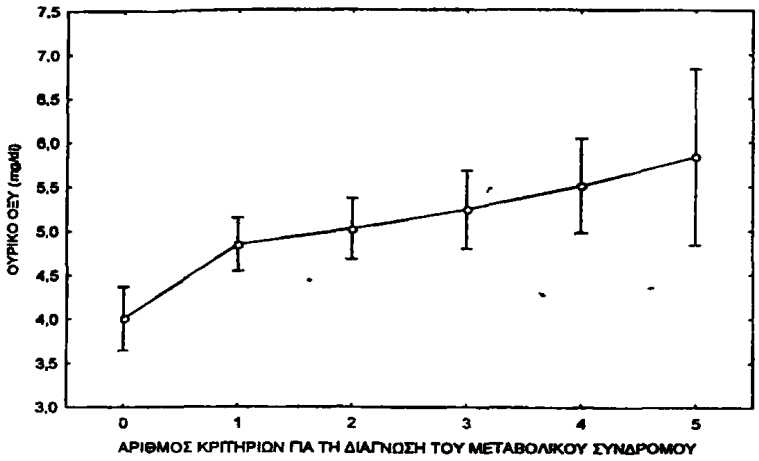
Πίνακας 34 Ηλεκτρολύτες του ορού και κλασματικές απεκκρίσεις των ηλεκτρολυτών

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονταν με το βάρος, τα TRG, την κρεατινίνη και την ινσουλίνη του ορού, όπως επίσης και την κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος (πίνακας 35).

	BETA	*p*
Ηλικία (έτη)	0.071	NS
ΣΑΠ (mgHg)	- 0.08	NS
ΔΑΠ (mgHg)	0.155	NS
Βάρος (Kg)	0.22	<0.000
Ινσουλίνη (μu/Ml)	-0.12	<0.01
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.37	<0.000
TRG (mg/dl)	0.17	<0.000
FeUA	-0.32	<0.000

Πίνακας 35 Πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης των τιμών του ουρικού οξέος με διάφορες μεταβολικές παραμέτρους

Όταν οι ασθενείς της μελέτης χωρίσθηκαν με βάση τον αριθμό των κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και του αριθμού των κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου (εικόνα 17).



Εικόνα 17 *Κατανομή των συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στον πληθυσμό της μελέτης σε σχέση με τον αριθμό των κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου*

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

9.1. Υπερτασικοί σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Οι ασθενείς με υπέρταση σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ υποστηρίζεται ότι έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση τόσο καρδιαγγειακής όσο και νεφρικής νόσου.

Μελετήσαμε κλασικούς αλλά και άλλους νεώτερους παράγοντες κινδύνου σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού μας. Επίσης προσπαθήσαμε να εντοπίσουμε άλλους παράγοντες που μπορεί να συμμετέχουν ή να προηγούνται των κλασικών παραγόντων.

Όταν οι υπερτασικοί ασθενείς συγκρίνονται με άτομα που έχουν φυσιολογική ΑΠ μια από τις μεγαλύτερες διαφορές στις περισσότερες μελέτες είναι η αυξημένη συχνότητα της παχυσαρκίας στους υπερτασικούς[120;121]. Η ομάδα των υπερτασικών σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες εμφάνισε υψηλότερο ΔΜΣ, μεγαλύτερη περίμετρο μέσης και υψηλότερη καρδιακή συχνότητα (πίνακας 12). Φαίνεται ότι η αύξηση του σωματικού βάρους είναι από τους κυριότερους παράγοντες για την αύξηση της ΑΠ και τις περισσότερες φορές εμφανίζεται με την αύξηση της ηλικίας[122]. Ταυτόχρονα με τον κίνδυνο της υπέρτασης η παχυσαρκία αυξάνει περισσότερο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με την αύξηση των επιπέδων της LDL-chol, την μείωση των επιπέδων της HDL-chol, την ελαττωμένη ανοχή στην γλυκόζη και τέλος την προδιάθεση για πρόκληση υπερτροφίας στην αριστερή κοιλία ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ΑΠ[123;124]. Πρέπει να τονισθεί ότι η κατανομή του λίπους ευθύνεται για τις αιμοδυναμικές μεταβολές που οδηγούν στην αύξηση της ΑΠ αλλά και τις μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ σε παχύσαρκους αλλά και σε υπέρβαρους ασθενείς.

Στη μελέτη μας οι ασθενείς με υπέρταση είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις T-chol, LDL-chol, TRG και χαμηλότερες συγκεντρώσεις HDL-chol σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης εμφάνισαν, υψηλότερες συγκεντρώσεις

απολιποπρωτείνης Ε και απολιποπρωτείνης Β και χαμηλότερες συγκεντρώσεις απολιποπρωτείνης Α1 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στις συγκεντρώσεις της Lp(a). Επιπρόσθετα οι ασθενείς με υπέρταση είχαν υψηλότερες τιμές nonHDL-chol καθώς και υψηλότερες τιμές των λόγων T-CHOL/HDL-chol, LDL-chol/HDL-chol και LDL-chol/ApoB σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου γεγονός που εκφράζει τον υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές στον λιπιδαιμικό προφίλ αλλά και στα επίπεδα των λιποπρωτεινών είτε πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς ως αποτέλεσμα της αντιϋπερτασικής θεραπείας. Στην ιδιοπαθή υπέρταση οι συνήθεις διαταραχές των λιπιδίων περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα των VLDL πλουσίων σε TRG, χαμηλά επίπεδα της HDL-chol, ενώ τα επίπεδα της T-chol και της LDL-chol είναι συνήθως φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα[125]. Σε κάθε περίπτώση υπάρχει αυξημένη παραγωγή των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων που είναι αθηρογόνα[126]. Επίσης παρά το γεγονός ότι οι τιμές της T-chol είναι σχεδόν φυσιολογικές σε αρκετούς ασθενείς ο λόγος LDL-chol/ HDL-chol είναι συνήθως αυξημένος. Επιπρόσθετα σε αυτή την 'τυπική' εικόνα της δυσλιπιδαιμίας οι απολιποπρωτείνες παρουσιάζουν συχνά διαταραχές[126].Το βασικό ερώτημα είναι εάν η υπέρταση οδηγεί σε διαταραχές των λιπιδίων ή εάν ισχύει το αντίθετο. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει ταυτόχρονα σε διαταραχές των λιπιδίων και στην εμφάνιση υπέρτασης. Τα αυξημένα TRG συσχετίζονται με διαταραχές στην ανοχή της γλυκόζης αλλά και με διαταραχές του ινοδωλυτικού συστήματος[127] που οδηγούν σε αυξηση του PAI-1 και σε αύξηση του ινωδογόνου[128]. Στη μελέτη μας οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ινωδογόνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (πίνακας 16). Είναι επίσης γνωστό ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου[129] ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς που

εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη[128], ή έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία[130]. Τα άτομα που συμμετείχαν στις 2 ομάδες της μελέτης δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό των καπνιστών. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και επηρεάζει και την νεφρική λειτουργία. Στην ομάδα των υπερτασικών οι τιμές της κρεατινίνης του ορού ήταν χαμηλότερες από ότι στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον η ομάδα αυτή εμφάνισε υψηλότερες τιμές υπολογιζόμενης κάθαρσης κρεατινίνης με βάση τον τύπο του Cockroft-Gault. Στη μελέτη μας το εύρημα ότι οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν χαμηλότερες τιμές κρεατινίνης και υψηλότερες τιμές υπολογιζόμενης κάθαρσης κρεατινίνης μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι υπερτασικοί ασθενείς βρίσκονται σε φάση υπερδιήθησης των νεφρικών τους σπειραμάτων. Αυτό μπορεί να ισχύει λόγο της αρρύθμιστης από έτη υπέρτασης και μάλιστα χωρίς λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Είναι γνωστό ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με μακροχρόνια μη ελεγχόμενη υπέρταση βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση νεφρικής νόσου και αυτό οφείλεται στην επερχόμενη υπερτασική νεφροσλήρυνση[131]. Ο κίνδυνος αυτής της επιπλοκής είναι μεγαλύτερος στη μαύρη φυλή στην οποία η επίπτωση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας είναι 5-18 φορές υψηλότερη από ότι στη λευκή φυλή σε υπέρταση μέτρια έως σοβαρού βαθμού. Πράγματι επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι υψηλές αρτηριακές πιέσεις συσχετίζονται με την εμφάνιση νεφρικής βλάβης. Πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα ότι αυτό συμβαίνει μετά από μεγάλη χρονική περίοδο. Στη μελέτη μας όσον αφορά την ηλικία ο πληθυσμός ήταν αρκετά νέος (μέση ηλικία 50 έτη), Ωστόσο, η αύξηση του ουρικού οξέος, μπορεί να θεωρηθεί πρώιμο σημείο νεφρικής νόσου πριν από την αύξηση της κρεατινίνης του ορού. Η υπερουριχαιμία σε υπερτασικό πληθυσμό επιβεβαιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την επερχόμενη εμφάνιση αγγειοπάθειας με την μετέπειτα μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και τη νεφροσλήρυνση. Εδώ πρέπει να σημειωθεί πως και η αυξημένη πρωτεϊνική λήψη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα

του ουρικού οξέος κυρίως σε παχύσαρκους υπερτασικούς. Στη μελέτη μας οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές ουρικού οξέος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Είναι γνωστό ότι τουλάχιστον ο μισός πληθυσμός των υπερτασικών ασθενών χωρίς θεραπεία εμφανίζει αυξημένες τιμές ουρικού οξέος, όπως επίσης στον πληθυσμό αυτό είναι αρκετά συχνή και η ουρική αρθρίτιδα[132].

Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης οι υπερτασικοί σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου εμφάνισαν υψηλότερες τιμές του δείκτη HOMA και χαμηλότερες τιμές του δείκτη QUICKY, τιμές που αντανακλούν δυσανεξία στους υδατάνθρακες και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.

Στη μελέτη μας οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν πιο αυξημένη περιφέρεια μέσης που συσχετίζεται με πιο αυξημένη λιπώδη διήθηση στο ήπαρ και αντανακλά τις πιο αυξημένες τιμές της ινσουλίνης και την μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε αυτή την ομάδα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο κοινός παρονομαστής της λιπώδους διήθησης και της εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου[133;134]. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών από το μέγιστο έως 5 φορές περισσότερο όπως επίσης και υπερπλήρωση σιδήρου στο ήπαρ. Η ομάδα των υπερτασικών ατόμων είχε υψηλότερες τιμές ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αμινοτρανφεράσης της αλανίνης, γGT και αλκαλικής φωσφατάσης, ένζυμα που αντανακλούν μεταβολικές διαταραχές και μπορούν να χρησιμεύσουν ως κλινικός δείκτης του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη και της εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 ανεξάρτητα από τις τιμές της γλυκόζης του ορού[135]. Μεταξύ των 2 ομάδων δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις τιμές του σιδήρου του ορού, στη σιδηροδεσμευτική ικανότητα και στον κορεσμό της τρανσφερίνης. Ωστόσο, οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερες τιμές φερριτίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που υποδηλώνει τον υπερκορεσμό του σιδήρου, την συσχέτιση με

την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αναμενόμενη αύξηση του αιματοκρίτη στην ομάδα των υπερτασικών. Πράγματι οι υπερτασικοί ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου εμφάνισαν υψηλότερους αιματοκρίτες. Φαίνεται ότι οι υψηλότεροι αιματοκρίτες των υπερτασικών ασθενών μπορούν να αποδοθούν και στην ελάττωση του όγκου του πλάσματος και έχει δειχθεί ότι συσχετίζονται και με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στο υπερηχογραφικό έλεγχο[136]. Επίσης στη μελέτη Tecumseh που έγινε σε νεαρά άτομα οι υψηλότεροι αιματοκρίτες συσχετίζονταν με υψηλότερη ΑΠ, βάρος, χοληστερόλη, σάκχαρο και επίπεδα ινσουλίνης[137]. Σε μεσήλικα άτομα στην Αγγλία ο κίνδυνος πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 3 φορές υψηλότερος στους υπερτασικούς ασθενείς που είχαν αιματοκρίτη μεγαλύτερο από 51% σε σύγκριση με όσους υπερτασικούς είχαν μικρότερο αιματοκρίτη[138].

Φαίνεται ότι τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια είναι προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση υπέρτασης[139] και πιθανά σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία[140]. Στην δική μας μελέτη δεν υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τα λευκά αιμοσφαίρια στις δύο ομάδες παρά τα αντίθετα ευρήματα στην διεθνή βιβλιογραφία.

Όπως και στις περισσότερες μελέτες ο αριθμός των αιμοπεταλίων δε διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες της μελέτης μας. Στους υπερτασικούς ασθενείς φαίνεται ότι ο αριθμός των αιμοπετάλιων είναι φυσιολογικός. Ωστόσο, σε αιμοπετάλια υπερτασικών έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις αγγειοσυσπαστικών πουρινικών δινουκλεοτιδίων[141].

Οι ασθενείς με υπέρταση εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές του φωσφόρου του ορού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα οι τιμές του νατρίου, του καλίου, του ασβεστίου και του μαγνησίου του ορού δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων, όπως επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στις κλασματικές απεκκρίσεις όλων των ηλεκτρολυτών. Οι χαμηλότερες τιμές του φωσφόρου του ορού μπορούν να αποδοθούν όπως θα φανεί παρακάτω στην χαμηλή πρόσληψη,

φωσφόρου ιδιαίτερα στα υπερτασικά άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ή σε ανακατανομή του και ενδοκυττάρια μετακίνηση.

9.2. Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου

Η σπουδαιότητά του μεταβολικού συνδρόμου έχει επισημανθεί τα τελευταία χρόνια. Πράγματι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ, στεφανιαίας νόσου όπως επίσης και για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων από όλες τις αιτίες[142:143].

Η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου ποικίλει στις διάφορες μελέτες και αυτό λόγω των διαφορετικών ορισμών του συνδρόμου και των διαφορετικών χαρακτηριστικών των πληθυσμών που μελετούνται[143]. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες τα ποσοστά κυμαίνονται από 25-40%.

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι μεγάλος και εκτιμάται σε 25-35% για τα άτομα μέσης ηλικίας στο δυτικό κόσμο. Ο επιπολασμός έχει διαφορετική κατανομή σε διάφορες εθνικότητες και εξαρτάται από την ηλικία. Στη μελέτη μας με βάση τα πρόσφατα κριτήρια της NCEP ATP III εκτιμήσαμε ότι η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου είναι 25,84%. Σε σύγκριση με τους άλλους πληθυσμούς τα ποσοστά κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα. Για παράδειγμα στη μελέτη των Ford και συν,ι[144], έχει εκτιμηθεί ότι η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ είναι 22%. Σε αυτή τη μελέτη η συχνότητα αυξάνει από 6,7% ανάμεσα στους συμμετέχοντες με ηλικία 20 έως 29 ετών, σε 43,5% και σε 42% για τους συμμετέχοντες με ηλικία από 60 έως 69 ετών και ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών αντίστοιχα. Επίσης στη μελέτη NHANES III στην οποία χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια του ορισμού της NCEP ATP III το 23% του ενήλικου αμερικάνικου πληθυσμού έχει μεταβολικό σύνδρομο. Φαίνεται ότι η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου είναι υψηλότερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Η συχνότητα στη δική μας

μελέτη επιβεβαιώνει αποτελέσματα προηγούμενων μελετών. Πράγματι, η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου είναι χαμηλότερη ανάμεσα στις νορμοτασικές γυναίκες και υψηλότερη ανάμεσα στους υπερτασικούς άνδρες.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι το κυριότερο χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου[145]. Η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνει σημαντικά με την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη[146]. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη παίζουν οι γενετικές διαταραχές, ο εμβρυϊκός υποσιτισμός και η σπλαχνική παχυσαρκία[147].

Η υπέρταση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, έχει αναγνωρισθεί ως μεταβολική διαταραχή και είναι προγνωστικός δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα και της ΑΠ είναι το πιο μελετημένο τμήμα του μεταβολικού συνδρόμου αλλά παράλληλα και το πιο αμφιλεγόμενο. Υπέρ του ότι οι μεταβολές στο μεταβολισμό της ινσουλίνης ενδεχομένως να επιρεάζουν την ΑΠ αποτελεί το γεγονός ότι το 50% περίπου των ατόμων με ιδιοπαθή υπέρταση φαίνεται να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία. Εναντίον της υπόθεσης της συμμετοχής της ινσουλίνης στην εμφάνιση υπέρτασης είναι το γεγονός ότι φυσιολογικά η ινσουλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή και δεν αυξάνει την ΑΠ. Στους υπερτασικούς ασθενείς του δικού μας δείγματος η συχνότητα του συνδρόμου είναι πολύ υψηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (48,8% vs 3,5%). Στην πραγματικότητα τα δεδομένα μας βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με προηγούμενες μελέτες[148-151], που έδειξαν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς στην πλειονότητα τους έχουν υψηλότερα ποσοστά μεταβολικού συνδρόμου και πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές. Πράγματι οι ασθενείς μας εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά αυξημένου σακχάρου στόν ορό (σακχαρο >110 mg/dl, 16% vs 1,5% p<0.0000), υψηλότερα ποσοστά υπερινσουλιναιμίας(ινσουλίνη > 15 Mu/ml, 16% vs 8,6%) και υψηλότερα ποσοστά αντίστασης στην ινσουλίνη όπως αυτή εκφράζεται με τον

δείκτη HOMA (HOMA >4, 13% vs 8,6% p<0.0001). Ωστόσο, πρέπει να αναφέρουμε ότι υπάρχουν και μελέτες που έδειξαν ότι η υπέρταση δεν συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο[152].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίζεται αιτιολογικά και με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία κυρίως κεντρικού τύπου ή σπλαχνική όπως ονομάζεται αποτελεί πρωτογενή παράγοντα του μεταβολικού συνδρόμου. Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνει με την αύξηση της παχυσαρκίας[146]. Τέλος έχει ήδη τονισθεί πως και η ΑΠ αυξάνει στους παχύσαρκους ασθενείς[153]. Στα δεδομένα μας οι υπερτασικοί ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφάνισαν ένα μεγαλύτερο ΔΜΣ (>25 kg/m^2 78 vs 47%) όπως επίσης πιο αυξημένη περιφέρεια μέσης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Με το μεταβολικό σύνδρομο συνδέεται άμεσα και η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία. Στη μελέτη μας οι υπερτασικοί ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου έχουν αυξημένα TRG (>150 mg/dl 33 vs 19%) και χαμηλότερη HDL-chol (35 vs 47%). Είναι γνωστό ότι η δυσλιπιδαιμία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του μεταβολικού συνδρόμου. Στα άτομα που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη η αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων από την περιφέρεια προς το ήπαρ οδηγεί σε αυξημένη ηπατική σύνθεση TRG που με την σειρά της αυξάνει την έκκριση μορίων πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεινών που περιέχουν TRG[154]. Η χαμηλή συγκέντρωση HDL-chol σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο συχνά θεωρείται συνέπεια των αυξημένων TRG [155], ενώ υπάρχει και η άποψη, η μεταβληθείσα ροή λιπιδίων στο ήπαρ να έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της αποπρωτείνης Α, κύρια συστατική πρωτεΐνη της HDL-chol[156]. Η απομάκρυνση της αποπρωτεΐνης Α από την κυκλοφορία μέσω των νεφρών έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της HDL-chol.

Στη μελέτη μας το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών με υπερουριχαιμία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. ήταν υψηλότερο τόσο στους άνδρες όσο και

στις γυναίκες. Τουλάχιστον ο μισός πληθυσμός των υπερτασικών ασθενών χωρίς θεραπεία εμφανίζει αυξημένες τιμές ουρικού οξέος[132]. Η υπερουριχαιμία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία αλλά και άλλα χαρακτηριστικά της αντίστασης στην ινσουλίνη ή του μεταβολικού συνδρόμου. Ιδιαίτερα η υπερινσουλιναιμία φαίνεται ότι αυξάνει την επαναρρόφηση του ουρικού οξέος από το νεφρικό σωληνάριο[157].

9.3. Τα επίπεδα του φωσφόρου και του μαγνησίου του όρου σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

Παρά τις σημαντικές εξελίξεις που έχουν συντελεστεί σε κλινικό και εργαστηριακό επίπεδο, η παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα αναφορικά με τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του φωσφόρου και των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου είναι περιορισμένα. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό είναι μειωμένα σε παχύσαρκα άτομα, καθώς και σε υπερτασικούς ασθενείς[158;159]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης παρέχουν επιπρόσθετα στοιχεία όσον αφορά τις διαταραχές της ομοιοστασίας του φωσφόρου που παρατηρούνται σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η μείωση αυτή των επιπέδων του φωσφόρου συσχετίζονταν με τον αριθμό των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου που πληρούσαν οι ασθενείς. Με εξαίρεση τις διαφορές στις συγκεντρώσεις του μαγνησίου, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο δεν εμφάνιζαν διαφορές στις συγκεντρώσεις των άλλων ηλεκτρολυτών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η κλασματική απέκκριση του φωσφόρου ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες.

Τα μειωμένα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό μπορεί να οφείλονται στη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη του, στη μειωμένη απορόφηση του από το γαστρεντερικό σωλήνα, στην αυξημένη νεφρική απέκκριση του, καθώς και σε αναδιανομή του φωσφόρου (είσοδο του φωσφόρου στα κύτταρα). Τα άτομα που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (ομάδα ελέγχου) είχαν σχετικά υψηλότερες τιμές κλασματικής απέκκρισης φωσφόρου σε σύγκριση με τους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, η μείωση των επιπέδων του φωσφόρου στην ομάδα του μεταβολικού συνδρόμου πιθανότατα δεν οφείλεται στην αυξημένη νεφρική απέκκριση του. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση της παραθορμόνης στον ορό (iPTH)[160]. Ωστόσο, η παραθορμόνη μειώνει τη συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό κυρίως διαμέσου της αύξησης της νεφρικής του απέκκρισης. Έτσι, οι μειωμένες συγκεντρώσεις του φωσφόρου στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι μάλλον απίθανο να οφείλονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις παραθορμόνης, αφού αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν σχετικά χαμηλότερες τιμές κλασματικής απέκκρισης φωσφόρου σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και των επιπέδων της βιταμίνης D[161]. Ωστόσο, αν τα μειωμένα επίπεδα του φωσφόρου στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο οφείλονταν σε έλλειψη της βιταμίνης D, η κλασματική απέκκριση του φωσφόρου θα ήταν αυξημένη, ένα εύρημα που δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Η μειωμένη διαιτητική πρόσληψη φωσφορικών αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό, που μπορεί ως ένα βαθμό να ευθύνεται για τη μείωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο[162]. Πράγματι, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για

την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου, μία δίαιτα πτωχή σε φωσφόρο και πλούσια σε υδατάνθρακες μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων του φωσφόρου στον ορό[162].

Ένας μηχανισμός που επίσης συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων του φωσφόρου στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι η προκαλούμενη από την ινσουλίνη αύξηση της μετακίνησης του φωσφόρου από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο[163;164]. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται έμμεσα από το γεγονός ότι η πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης και των συγκεντρώσεων του φωσφόρου. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος[165;166]. Έτσι, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου (πίνακας 13) ενδέχεται να αποτελεί έμμεση ένδειξη των διαταραχών της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε αυτούς τους ασθενείς. Η αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών μπορεί επίσης να συμβάλλει στη μετακίνηση του φωσφόρου στον ενδοκυττάριο χώρο[167]. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται έμμεσα και από την αρνητική συσχέτιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στην καρδιακή συχνότητα και τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό (πίνακας 15). Τόσο η ινσουλίνη όσο και οι κατεχολαμίνες προάγουν τη γλυκόλυση και με αυτό τον τρόπο αυξάνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύες. Για το σχηματισμό αυτών των μεταβολιτών χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο ο φωσφόρος του εξωκυττάριου υγρού με αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στον ορό[168].

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τη μείωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στην ομάδα του μεταβολικού συνδρόμου μπορούν επίσης να εξηγήσουν και τα μειωμένα επίπεδα του μαγνησίου σε αυτούς τους ασθενείς[169].

Επιπρόσθετα, η υπερινσουλιναιμία που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ενδέχεται να συμβάλλει στην αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του μαγνησίου[170]. Πράγματι στη μελέτη μας, τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό εμφάνισαν θετική συσχέτιση με τις τιμές της κλασματικής απέκκρισης του μαγνησίου.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η βελτίωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης θα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης και κατά συνέπεια την αύξηση των επιπέδων του μαγνησίου στον ορό των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών που εξέτασαν την επίδραση των φαρμάκων που αυξάνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στην ομοιοστασία του μαγνησίου ήταν αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα, οι McBain και συνεργάτες έδειξαν ότι η χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με αρρύθμιστο ΣΔ τύπου 2 μείωσε τη νεφρική απέκκριση του μαγνησίου. Ωστόσο, αυτή η μείωση της νεφρικής απέκκρισης του μαγνησίου δε συνοδευόταν από ανάλογη αύξηση των επιπέδων του μαγνησίου στον ορό[171]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα οι Guerrero-Romero και συνεργάτες έδειξαν πρόσφατα ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων του μαγνησίου σε ασθενείς με διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης[172]. Συνεπώς, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διευκρινισθεί η επίδραση της βελτίωσης της ευασθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στην ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών.

Μέχρι σήμερα δεν έχει διευκρινισθεί αν τα χαμηλά επίπεδα του φωσφόρου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι αποτέλεσμα των πολλαπλών μεταβολικών διαταραχών ή εάν εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου. Ωστόσο, εξαιτίας του σημαντικού ρόλου τόσο του φωσφόρου όσο και του μαγνησίου στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, είναι πιθανό ότι τα μειωμένα επίπεδα αυτών των ιόντων συμβάλλουν στη διαταραχή της χρησιμοποίησης της

γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, με τελικό αποτέλεσμα την επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη μεγαλύτερου βαθμού αντιδραστική υπερινσουλιναιμία[173;174]. Όπως προαναφέρθηκε, η ινσουλίνη προκαλεί μετακίνηση του φωσφόρου και του μαγνησίου από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο και με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος που μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου. Με αυτή τη θεώρηση συμφωνούν και τα αποτελέσματα της μελέτης CARDIA η οποία έδειξε ότι υπέρβαροι ασθενείς που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων (τα οποία περιέχουν αυξημένες ποσότητες φωσφόρου) είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με υπέρβαρους ασθενείς που κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων[175]. Αντίστοιχα, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση μαγνησίου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης[176]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω βρίσκονται τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών που έδειξαν ότι η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αναψυκτικών (που περιέχουν αυξημένες ποσότητες φωσφόρου) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σαχχαρώδη διαβήτη τύπου 2[177]. Σε αυτή όμως την περίπτωση, η αύξηση της αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης μπορεί να αποδοθεί τόσο στην αύξηση του σωματικού βάρους που παρατηρείται σε άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αναψυκτικών καθώς και στην ταχεία απορόφηση αυξημένων ποσοτήτων υδατανθράκων που περιέχουν τα αναψυκτικά. Επιπρόσθετα, η αυξημένη συγκέντρωση των προϊόντων γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products) που υπάρχουν σε αναψυκτικά τύπου κόλα μπορεί να επιδεινώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη[178].

Πρέπει να επισημανθεί το γεγονός ότι οι διαφορές των συγκεντρώσεων τόσο του μαγνησίου όσο και του φωσφόρου μεταξύ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και της ομάδας ελέγχου ήταν σχετικά μικρές και η κλινική σημασία

τους δεν είναι σαφής. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο είναι περιορισμένα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης των Guerrero και συνεργατών, που έδειξαν ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν μικρή, αλλά σημαντική, μείωση των επιπέδων του μαγνησίου[179]. Επιπλέον, προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η μικρή αύξηση των επιπέδων του μαγνησίου βελτιώνει σημαντικά την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Έτσι, είναι προφανές ότι ακόμη και οι μικρές μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων [176]. Τέλος, το γεγονός ότι στην ομάδα ελέγχου της μελέτης συμπεριελήφθησαν άτομα που πληρούσαν ένα ή δύο κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου πιθανά οδήγησε σε υποεκτίμηση των διαφορών που παρατηρούνται στα επίπεδα του φωσφόρου και του μαγνησίου μεταξύ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και των υγιών ατόμων.

Τα παραπάνω αποτελέσματα παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις διαταραχές της ομοιοστασίας του φωσφόρου και του μαγνησίου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Παράλληλα, προκύπτουν σημαντικά ερωτήματα όσον αφορά την επίδραση αυτών των ηλεκτρολυτικών διαταραχών στην παθογένεια της αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Τα αποτελέσματά μας μπορεί να αποτελέσουν τη βάση για περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την αιτιολογική σχέση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων του φωσφόρου και του μαγνησίου και της εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπρόσθετα, η κλινική σημασία της διόρθωσης των μειωμένων επιπέδων του φωσφόρου και του μαγνησίου στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου πρέπει να μελετηθεί διεξοδικότερα.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις φωσφόρου (και μαγνησίου) σε σύγκριση

με τα άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Οι διαταραχές αυτές πιθανά οφείλονται σε μειωμένη διαιτητική πρόσληψη αυτών των ηλεκτρολυτών, καθώς και στην είσοδό τους στα κύτταρα και εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των χαρακτηριστικών (κριτηρίων) του μεταβολικού συνδρόμου.

9.4. Δείκτες για τη διάγνωση του Μεταβολικού συνδρόμου σε υπερτασικούς ασθενείς

Η καρδιαγγειακή νόσος, συνεχίζει να είναι ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας με οικονομικές επιπτώσεις αλλά και η κυριότερη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ[180], παρά την αυξημένη φροντίδα για την πρόληψη και την θεραπεία της. Η NCEP ATP III έδειξε ότι οι παράγοντες καρδιοαγγειακού κινδύνου επηρεάζουν την καρδιαγγειακή νόσο παρόμοια στους άνδρες και τις γυναίκες[181], που αυξάνεται δραματικά σε καταστάσεις παχυσαρκίας και ΣΔ τύπου 2[182], με ταυτόχρονή αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων[183]. Για αρκετούς ασθενείς ο αιφνίδιος θάνατος ή το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου μπορεί να είναι το πρώτο σύμβαμα[184]. Γι αυτόν ακριβώς τον λόγο αρκετές εταιρείες όπως η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία αναζητούν τις καταλληλότερες κλινικές μεθόδους για τον καλύτερο προσδιορισμό των ασυμπτωματικών ατόμων που έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου[184]. Πρόσφατα αναφέρθηκαν σε συνδυασμό 2 απλές μέθοδοι, η περιφέρεια της μέσης και τα TRG νηστείας του ορού σε άνδρες[185] αλλά και σε γυναίκες[186] ως μια φθηνή κλινική μέθοδος για τον προσδιορισμό ατόμων με αυξημένη ινσουλίνη, λιποπρωτείνη ApoB και μικρών πυκνών LDL, γνωστούς δείκτες για την εμφάνιση ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε την προγνωστική αξία απλών παραμέτρων, τον λόγο περιφέρειας μέσης και TRG νηστείας του ορού (σύνδρομο

WC/TRG) και τον λόγο TRG/HDL-chol που έχει δειχθεί ότι είναι δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη, για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Για το σύνδρομο (WC/TRG) τα δεδομένα μας δείχνουν ότι εμφανίζει αυξημένη ειδικότητα για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου και αυτό ισχύει για τα νορμοτασικά άτομα αλλά πολύ περισσότερο για τα υπερτασικά άτομα,στους τους άνδρες και στις γυναίκες.

Επίσης ο λόγος TRG/HDL-chol εμφανίζει αυξημένη ειδικότητα για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Για τα υπερτασικά άτομα η ειδικότητα είναι πιο αυξημένη από ότι για τα νορμοτασικά άτομα ιδιαίτερα στις γυναίκες.

Ο αριθμός των ατόμων που συμμετέχουν σε αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι είναι μικρός για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Υπάρχει η ανάγκη για την αξιολόγηση αυτών των παραμέτρων σε πολυκεντρικές μελέτες για να δειχθεί ότι ο μεγαλύτερος αριθμός των συμμετεχόντων μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία και την ειδικότητα αυτών των δεικτών.

9.5. Διαταραχές της ομοιοστασίας του σιδήρου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των αποθεμάτων σιδήρου, όπως εκφράζονται με τη μέτρηση της φερριτίνης του ορού και της συχνότητας του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπρόσθετα, παρατηρήσαμε μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της φερριτίνης και τους βιοχημικούς δείκτες της λιπώδους διήθησης του ήπατος, η οποία απαντάται με αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Σε αρκετές μελέτες παρατήρησης (cross sectional studies) έχει διερευνηθεί η σχέση ανάμεσα στις αποθήκες σιδήρου και σε ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου όπως για

παράδειγμα στην υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία[187;188], τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης[189] και την κεντρική παχυσαρκία[190]. Οι Jehn και συν,[191] έδειξαν σε μεγάλη μελέτη παρατήρησης (cross sectional study) που περιλάμβανε 6044 άτομα >20 ετών από τη μελέτη NHANES III ότι τα αυξημένα επίπεδα των αποθεμάτων του σιδήρου συσχετίζονται θετικά με την συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα δεδομένα στον δικό μας πληθυσμό συμβαδίζουν με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών. Παρατηρήσαμε μια σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της φερριτίνης και τον αριθμό των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου (εικόνα 14) (Ptrend <0.001). Οι συγκεντρώσεις της φερριτίνης (και τα επίπεδα του κορεσμού της τρανσφερίνης) εμφάνισαν σημαντική θετική συσχέτιση με τις τιμές της ινσουλίνης, καθώς και τις τιμές του δείκτη HOMA οι οποίες αποτελούν έναν αδρό δείκτη της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης (εικόνα 15).

Ο ΣΔ τύπου 2 πολύ συχνά απαντάται σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση, μια ομάδα ασθενών που έχει υπερφόρτωση με σίδηρο[192]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της φερριτίνης του ορού συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε πληθυσμούς χωρίς ΣΔ[189;193], με ΣΔ[194], γυναίκες με διαβήτη της κύησης[195] και ασθενείς με θαλασσαιμία[196]. Επίσης μελέτες παρέμβασης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που υπέστησαν φλεβοτομία οδήγησαν σε βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη[194]. Τέλος προοπτικές μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων αποθηκών σιδήρου και της επίπτωσης του διαβήτη[197;198].

Δεν είναι ξεκάθαρο εάν τα αυξημένα αποθέματα σιδήρου είναι απλά ένας επιπλέον δείκτης της αντίστασης στην ινσουλίνη ή αν συμμετέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου. Ένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται να είναι η μείωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης που προκαλείται από την αύξηση της παραγωγής των ελευθέρων ριζών λόγω της εναπόθεσης σιδήρου[199].

Η υπερφόρτωση με σίδηρο οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη με μηχανισμούς που σχετίζονται με την ελαττωμένη απέκκριση και την μειωμένη παραγωγή της[200]. Τα αποτελέσματα από δοκιμασίες ανοχής στην γλυκόζη έδειξαν ότι σε ασθενείς με υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω αιμοχρωμάτωσης παρατηρείται μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης[201]. Πολλοί υποστηρίζουν ότι σε καταστάσεις αυξημένης εναπόθεσης σιδήρου η εναπόθεση στα β κύτταρα του παγκρέατος μπορεί να ελαττώσει την έκκριση της ινσουλίνης[200].

Στη μελέτη μας οι τιμές της φερριτίνης εμφάνισαν σημαντική θετική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις ηπατικών ενζύμων, της γGT και της αλκαλικής φωσφατάσης, οι οποίες αποτελούν αδρούς βιοχημικούς δείκτες της λιπώδους διήθησης του ήπατος (εικόνα 16). Η πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι ιδιαίτερα οι συγκεντρώσεις της γGT εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τις συγκεντρώσεις της φερριτίνης, καθώς και τα επίπεδα της ινσουλίνης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο κοινός παρονομαστής της εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου και της λιπώδους διήθησης[202;203]. Στους ασθενείς με λιπώδη διήθηση παρατηρείται αύξηση των ηπατικών ενζύμων από το μέγιστο έως 5 φορές περισσότερο καθώς επίσης και αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ. Σημαντική συσχέτιση έχει βρεθεί μεταξύ των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και των επίπεδων της ινσουλίνης νηστείας. Ιδιαίτερα για την γGT τα επίπεδα της αυξάνονται στους ασθενείς με αυξημένους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκληρυντική νόσο[204-206]. Η γGT χρησιμοποιείται ως βιολογικός δείκτης για την κατάχρηση της αλκοόλης, εχει συσχετισθεί με την ΑΠ ανεξάρτητα από την κατανάλωση αλκοόλης[207], ενώ παρόμοια συσχέτιση διαπιστώθηκε και σε άτομα που δεν ελάμβαναν αλκοόλη[208]. Μελέτες έδειξαν ότι η γGT συσχετίζεται θετικά με τον ΔΜΣ[205;206], την λήψη αλκοόλης, την ΑΠ, την T-chol, τα TRG και αρνητικά με την φυσική δραστηριότητα, την HDL-chol και την κατανάλωση καφέ[205]. Οι υψηλότερες τιμές της γGT στους

υπερτασικούς σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα φαίνεται ότι σχετίζονται με τον ΔΜΣ και τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης.

Ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ηπατικών ενζύμων θα μπορούσε να είναι η αυξημένη επίδραση της ινσουλίνης στο ήπαρ και η δημιουργία ηπατικής στεάτωσης[209] Η υπερινσουλιναιμία συσχετίζεται με την αύξηση των ηπατικών ενζύμων όπως η αύξηση της αμινοτρανφεράσης της αλανίνης, της αμινοτρανφεράσης της ασπαρτάσης και της γGT ανεξάρτητα από την παχυσαρκία[209]. Έχει επίσης δειχθεί ότι η αύξηση συγκεκριμένα της γGT σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης, τον ΔΜΣ και άλλους δείκτες εμφάνισης διαβήτη[204]. Τέλος έχει υποστηριχθεί ότι τα επίπεδα της γGT θα μπορούν να χρησιμεύουν ως δείκτης εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου με τον ίδιο τρόπο που χρησιμοποιούνται τα αυξημένα τριγλυκερίδια, η ινσουλίνη νηστείας και η υπερουριχαιμία[210].

Συμπερασματικά, η φερριτίνη ως δείκτης των αποθεμάτων του σιδήρου συσχετίζεται με την αυξημένη λιπώδη διήθηση του ήπατος και την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου. Τέλος η γGT θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου.

9.6. Η σχέση των επιπέδων του ουρικού οξέος με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

Ο ρόλος των αυξημένων επιπέδων του ουρικού οξέος αποτελεί ακόμη και σήμερα αντικείμενο αντιγνωμιών. Δεν είναι ξεκάθαρο αν η υπερουριχαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ή απλά ένας δείκτης για άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο ΣΔ[211;212]. Στα δεδομένα μας φαίνεται ότι τα άτομα με επίπεδα ουρικού οξέος μεγαλύτερα από την ενδιάμεση τιμή εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ,

υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης, ινσουλίνης και δείκτη HOMA, ένα πιο αθηρογόνο προφίλ και μειωμένη κλασματική απέκκριση ουρικού οξέος.

Υπάρχει ένας ευρύτερος προβληματισμός για το αν τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η υπερουριχαιμία συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο[213], χωρίς όμως αυτό να αποδεικνύεται σε όλες τις μελέτες[211]. Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος συσχετίζονται με εμφάνιση στεφανιαίας νόσου[214,215], με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την αυξημένη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς[216,217]. Έχει δειχθεί επίσης ότι η υπερουριχαιμία είναι παράγοντας κινδύνου για θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Anker και συν,l έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης κακής πρόγνωσης με διαβαθμιζώμενη μάλιστα συσχέτιση σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια[218]. Η υπερουριχαιμία συσχετίζεται με την υπέρταση. Στην υπέρταση τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι αυξημένα στο 25% των υπερτασικών ασθενών χωρίς θεραπεία, στο 50% των ασθενών που λαμβάνουν διουρητικά και στο 75% των υπερτασικών με κακοήθη υπέρταση[219]. Στον ίδιο πληθυσμό είναι αρκετά συχνή και η ουρική αρθρίτιδα[132]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η υπερουριχαιμια είναι προγνωστικός δείκτης και για την εμφάνιση υπέρτασης σε άνδρες[220] και γυναίκες[221], αλλά και σε εφήβους[222]. Οι Sundstrom και συν,l. σε μελέτη παρακολούθησης 4 ετών, σε 3329 άτομα από τη μελέτη Framingham έδειξαν ότι ποσοστό 13,8% πρωτοεμφάνισε υπέρταση ενώ ποσοστό 36,1% επιδείνωσε τα επίπεδα της ΑΠ σε ήδη προυπάρχουσα υπέρταση[220]. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονται και με την σοβαρότητα της υπέρτασης[223]. Σε ασθενείς με υπερουριχαιμία η υπέρταση είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Οι πιο πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συσχετίζουν την υπερουριχαιμία με την υπέρταση είναι εξής: η ελάττωση της νεφρικής αιματικής

ροής (RPF) που οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση του ουρικού οξέος, η τοπική ισχαιμία που προκαλείται από μικροαγγειακή (τριχοειδική) βλάβη και οδηγεί στην αύξηση της παραγωγής του γαλακτικού οξέος. Το γαλακτικό οξύ μειώνει περισσότερο την απέκκριση του ουρικού οξέος στο εγγύς σωληνάριο, ενώ αυξάνει την παράγωγή του. Η ισχαιμία επίσης αυξάνει την παραγωγή της οξειδάσης της ξανθίνης η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αύξηση της παράγωγής των ελευθέρων ριζών. Στη μελέτη μας τα άτομα με τιμές ουρικού οξέος μεγαλύτερες από την ενδιάμεση τιμή εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης και ουρίας. Η υπερουριχαιμία σε υπερτασικό πληθυσμό οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αύξηση του οξειδωτικού στρες στο σπείραμα και στο σωλιναριοδιάμεσο χώρο, ίνωση, άμεση επίδραση στο προσαγωγό αρτηρίδιο εμφάνιση αγγειοπάθειας με μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και επερχόμενη νεφροσλήρυνση. Τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι δείκτης εμφάνισης νεφρικής βλάβης και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία[224]. Επίσης η μειωμένη κλασματική απέκκριση του ουρικού οξέος στα άτομα με τιμές ουρικού οξέος πλάσματος μεγαλύτερες από την ενδιάμεση τιμή συνηγορεί υπέρ της μειωμένης νεφρικής απέκκρισης σε αυτόν τον πληθυσμό.

Στη μελέτη μας τα άτομα με επίπεδα ουρικού οξέος μεγαλύτερα από την ενδιάμεση τιμή εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σωματικού βάρους, σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ και μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης. Επίσης εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης του ορού, αυξημένα επίπεδα του δείκτη HOMA και ελαττωμένα επίπεδα του δείκτη QUICKI, εύρημα που υποδηλώνει μεγαλυτέρου βαθμού δυσανεξία στους υδατάνθρακες. Η υπερουριχαιμία έχει συσχετισθεί με την παχυσαρκία και τον αυξημένο ΔΜΣ[224-227]. Σε παχύσαρκους υπερτασικούς και η αυξημένη πρωτεϊνική λήψη αυξάνει περισσότερο τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Έχει δειχθεί ότι αυξημένες τιμές ουρικού οξέος συσχετίζονται με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, ενώ η τοξικότητα της γλυκόζης επάγει το οξειδωτικό stress και οδηγεί σε υποξεία του

ενδοθηλίου[228-230]. Ακόμη και σε υγιείς εθελοντές οι τιμές του ουρικού οξέος του πλάσματος μεταβάλλονται σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ η ανταπόκριση της ινσουλίνης σε φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα μεταβάλλεται ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ, την ηλικία, το φύλο και την περιφέρεια της μέσης[231]. Άτομα με ασυμπτωματική υπερουριχαιμία έχουν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης ως ανταπόκριση σε φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα, υψηλότερες τιμές TRG, χαμηλότερες τιμές HDL-chol και υψηλότερα επίπεδα ΑΠ όταν συγκρίνονται με ισοδύναμους πληθυσμούς ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέος[232]. Η σχέση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη, επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος και ουρικού οξέος οφείλεται στην ικανότητα της ινσουλίνης να αυξάνει την επαναρρόφηση του ουρικού οξέος στο εγγύς σωληνάριο[232]. Αυτό όμως δεν αποδεικνύεται σε όλες τις μελέτες. Στην Osaka health survey προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 6356 Ιάπωνες τα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονταν μόνο με την εμφάνιση υπέρτασης και όχι με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2[233]. Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες η υπερουριχαιμία σχετίζεται με αρκετά συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου αποδεικνύοντας ότι το ουρικό οξύ είναι ένα ακόμη συστατικό του συνδρόμου. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ουρικού οξέος και του συνολικού αριθμού των κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (εικόνα 17). Η σχέση της υπερουριχαιμίας με το σύνολο των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Kylin το 1913 που ανέφερε την συνύπαρξη τριών χαρακτηριστικών, της υπέρτασης, των αυξημένων TRG και των υψηλών επιπέδων του ουρικού οξέος. Πρόσφατα, οι Ishizaka και συν,[234], έδειξαν ότι η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου εμφανίζει μια βαθμιαία αύξηση σύμφωνα με τα επίπεδα του ουρικού οξέος και στα δύο φύλα. Στη μελέτη αυτή ακόμη και στους άνδρες που δεν εμφάνισαν μεταβολικό σύνδρομο το ουρικό οξύ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρωτιδικής πλάκας. Οι συσχετίσεις αυτές έχουν

βρεθεί και σε άλλους πληθυσμούς[235-238]. Σε πληθυσμό από την Κίνα, ταυτόχρονα με την πολύ καλή συσχέτιση με τον ΔΜΣ, το ουρικό οξύ είχε επιπλέον ανεξάρτητη συσχέτιση με την ΑΠ, το σάκχαρο του αίματος και τα TRG[238]. Σε μία άλλη μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 2 ασθενείς με μικρο- και μακροαλβουμινουρία βρέθηκε ότι είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ, σακχάρου, TRG και ουρικού οξέος σε σύγκριση με νορμοαλβουμινουρικούς ασθενείς[239]. Είχαν Ωστόσο, μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ. Η σχέση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος και αγγειακής βλάβης σε μικρά και μεγάλα αγγεία έχει αξιολογηθεί σε μελέτη επιπολασμού που περιλάμβανε 7847 διαβητικούς ασθενείς και των δύο φύλων (ΣΔ τύπου 1 και 2). Η συχνότητα της υπερουριχαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερη στον διαβήτη τύπου 2. Τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονται με το βάρος του σώματος, με υπέρταση και με νεφροπάθεια. Επιπλέον στον διαβήτη τύπου 2 η υπερουριχαιμία συσχετίζονταν με την παρουσία στεφανιαίας νόσου ανεξάρτητα από την παρουσία υπέρτασης και νεφροπάθειας[236].

Στη μελέτη μας τα άτομα με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος εμφάνισαν ένα πιο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, το οποίο χαρακτηρίζονταν από αυξημένα επίπεδα T-chol, LDL-chol, TRG, απολιποπρωτείνης Ε και απολιποπρωτείνης Β καθώς και από χαμηλότερα επίπεδα HDL-chol και απολιποπρωτείνης Α. Πρόσφατα οι Lehto και συν,[240] διερεύνησαν εάν το ουρικό οξύ είναι παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ σε προοπτική πληθυσμιακή μελέτη που περιλάμβανε περισσότερους από 1000 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και παρακολούθηση για 7 χρόνια. Κατά την διάρκεια της μελέτης 31 ασθενείς πέθαναν από ΑΕΕ και 114 υπέστησαν θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ. Οι υψηλές τιμές του ουρικού οξέος συσχετίζονταν με τον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου ή μη ΑΕΕ. Η συσχέτιση εξακολουθούσε να υπάρχει και μετά την διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, την χρήση διουρητικών, το κάπνισμα, την T-chol, τα TRG του ορού, το σάκχαρο και τον ΔΜΣ. Αν και ο μηχανισμός που το ουρικό οξύ

συμβάλει στον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ είναι ακόμη άγνωστος τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τις μελέτες πού έδειξαν μια συσχέτιση ανάμεσα στην αθηροσκλήρυνση των καρωτίδων και την υπερουριχαιμία[241:242]. Η συμβολή του ουρικού οξέος στην εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης των καρωτίδων έχει διερευνηθεί στη μελέτη ARIC που περιλάμβανε 6522 γυναίκες και 4966 άνδρες ηλικίας 45-64 ετών ενώ είχε αποκλείσει ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ και στεφανιαίας νόσου[243]. Φάνηκε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονταν με το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων στις γυναίκες και σε λευκούς άνδρες. Η συσχέτιση δεν υπήρχε όταν πλέον γνωστοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση περιλαμβάνονταν σε μία πολυπαραγοντική ανάλυση. Αυτή η παρατήρηση δείχνει ότι το ουρικό οξύ μόνο του δεν μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για αθηροσληρυντική νόσο.

Συμπερασματικά μπορούμε μα υποστηρίξουμε ότι τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονται με την υπέρταση, την νεφρική δυσλειτουργία και το μεταβολικό σύνδρομο. Αντικείμενο αμφισβήτησης αποτελεί ακόμη και σήμερα το αν το ουρικό οξύ αντιπροσωπεύει έναν σιωπηλό παρόντα ή έναν κύριο συντελεστή στην παθογένεια των παραπάνω νόσων. Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι σχετίζεται με τους περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ίσως τελικά να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Ωστόσο, υπάρχει μία άμεση ανάγκη για επιπρόσθετες βιολογικές ενδείξεις που να διευκρινίζουν τον παθογενετικό ρόλο του ουρικού οξέος στην υπέρταση στο μεταβολικό σύνδρομο και γενικότερα στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν να καθορίσουν το ευωδοτικό κλινικό αποτέλεσμα της δραστικής μείωσης του ουρικού οξέος σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με υπέρταση σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση τόσο καρδιαγγειακής όσο και νεφρικής νόσου. Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένη επίπτωση νεφρικής βλάβης και υπερουριχαιμίας σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την παρουσία τόσο των κλασσικών όσο και νεώτερων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου καθώς και τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου. Μελετήσαμε 193 υπερτασικά και 195 άτομα με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης με συγκρίσιμες μέσες ηλικίες και φύλο. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο βάρος σώματος, ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης και εμφάνιζαν υψηλότερη καρδιακή συχνότητα. Αν και η νεφρική λειτουργία ήταν στα φυσιολογικά όρια και στις 2 ομάδες οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα σπειραματικής διήθησης χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές στις κλασματικές απεκκρίσεις των Na^+ , K^+, Ca^{++}, Po_4^{---}, Mg^+, Cl^-. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις του Po_4^{---} στον ορό ήταν στατιστικά χαμηλότερες (3,1±0,44 vs 3,4±0,49) στην ομάδα των υπερτασικών. Εκτός από τα επίπεδα της Lp(a) όλες οι άλλες μετρήσιμες ή υπολογίσιμες λιπιδαιμικές παράμετροι ήταν δυσμενέστερης προγνωστικής αξίας στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών. Το μεταβολικό προφίλ της γλυκόζης, του ουρικού οξέος καθώς και η ηπατική βιολογία των υπερτασικών ασθενών ήταν επίσης δυσμενέστερης προγνωστικής σπουδαιότητας.

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου, ο αριθμός των κριτηρίων αλλά και άλλες μεταβολικές διαταραχές και παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου

εμφανίζονταν σε πολύ μεγαλύτερα ποσοστά στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών.

Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί η παρουσία χαμηλών επιπέδων φωσφόρου και μαγνησίου στον ορό των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο. Η μείωση αυτή των επιπέδων του φωσφόρου συσχετίζονταν με τον αριθμό των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου ενώ η απέκκριση στα ούρα του μαγνησίου του ορού συσχετίζονταν θετικά με τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορρό. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό τα οποία συσχετίζονταν με δυσλειτουργία της ηπατικής βιολογίας. Στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο τα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό συσχετίζονταν θετικά με τον αριθμό των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου. Τέλος και τα επίπεδα του ουρικού οξέος τα οποία ήταν αυξημένα στην ομάδα των υπερτασικών, είχαν θετική συσχέτιση με τον αριθμό των κριτηρίων για μεταβολικό σύνδρομο.

Συμπερασματικά, οι υπερτασικοί ασθενείς εμφάνιζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα το μεταβολικό σύνδρομο καθώς και παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο.

Το εύρημα του αυξημένου ουρικού οξέος και της φερριτίνης και του χαμηλού φωσφόρου και μαγνησίου του ορού σε συνδυασμό με το αυξημένο ποσοστό της ηπατικής δυσλειτουργίας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί κατά την άποψη μας ένδειξη συγκεκριμένου τρόπου ζωής και συνηθειών που αφορά την δίαιτα και που οδηγεί τα άτομα στην εμφάνιση των ήδη γνωστών κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και κινδύνου για νεφρική νόσο.

Τα αποτελέσματα μας μπορεί να αποτελέσουν τη βάση για περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την αιτιολογική σχέση μεταξύ των μειωμένων επιπέδων φωσφόρου και μαγνησίου, των αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος και φεριτίνης και της εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπρόσθετα, η

κλινική σημασία της διόρθωσης των μειωμένων επιπέδων του φωσφόρου και του μαγνησίου και των αυξημένων επίπέδων ουρικού οξέος στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου και του κινδύνου για καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο χρειάζεται να μελετηθεί αναλυτικότερα.

11. SUMMARY

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASE

Rigas Kalaitzidis
Nephrologist

Hypertensive people have increased risk factors for cardiovascular and kidney disease compared to people within normal blood pressure.

Hypertensive patients have increased insulin resistance, renal dysfunction and hyperuricaemia compared to normotensive people.

In our study we examined the presence of the typical but also of the new risk factors for cardiovascular and renal disease, as well as the features of the metabolic syndrome. One hundred ninety three (193) patients visited the hypertension clinic and 195 apparently healthy individuals were enrolled in the study. Hypertensive people had significantly increased body weight, BMI, waist circumference and heart rate as compared to control individuals. Although renal function was within normal limits, hypertensive patients had statistically increased glomerular filtration rate without statistically significant differences in fractional excretions regarding Na^+ , K^+, Ca^{++}, Po_4^{---},Mg^+, Cl^-. Hypertensive patients had statistically significant lower serum phosphorus concentrations. Except for Lp(a), measured or calculated lipid parameters were worst in hypertensive people.

The prevalence of metabolic syndrome and the associated metabolic derangements were increased in patients with untreated essential hypertension. It is of great interest that patients with metabolic syndrome showed significantly lower phosphate and magnesium levels compared to controls. This reduction of the phosphorus levels was correlated with the number of the criteria for the metabolic syndrome while fractional

excretion of magnesium was correlated with the serum insulin quartiles. Hypertensive patients had a statistically significant increased serum ferritine level which was correlated with liver dysfunction. In patients with metabolic syndrome serum ferittine levels was correlated with the number of components of the metabolic syndrome. Serum uric acid levels were statistically significantly increased in hypertensive population and also had positive correlation with the number of component of the metabolic syndrome.

In conclusion, our hypertensive patients had increased prevalence of the metabolic syndrome, and increased classical risk factors for cardiovascular and kidney disease. Both the increased serum uric acid and serum ferittine levels, as well as the decreased serum phosphorus and magnesium levels, in these patients with metabolic syndrome could represent additional new risk factors. The clinical significance of these factors as well as their importance as targets for preventive and therapeutic interventions remain to be established.

12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K *και συν,*. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223

2. Poulter N. Global risk of cardiovascular disease. *Heart* 2003; 89 Suppl 2: ii2-ii5

3. Woodwell DA, Cherry DK. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary. *Adv.Data* 2004; 1-44

4. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ *και συν,*. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313

5. Kaplan NM. Clinican hypertension. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2002; 4

6. Sixth Report of the Joint National Commettee on Detection, Evaluation, and Diagnosis of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 413

7. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD *και συν,*. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 413-420

8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *και συν,*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572

9. Franklin SS, Larson MG, Khan SA *και συν,*. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-1249

10. Bakris GL, Williams M, Dworkin L *και συν,*. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am.J.Kidney Dis.* 2000; 36: 646-661

11. American Society of hypertension. Recomentations for rutine blood pressure meassurment by indirect cuff sphygomanometry. *Am J Hypertens* 1992; 5: 207

12. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ* 2001; 322: 981-985

13. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322: 1043-1047

14. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz GL. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings? *Arch Intern Med* 2001; 161: 729-731

15. Zweifler AJ, Shahab ST. Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens* 1993; 11: 1-6

16. Jamieson MJ, Webster J, Philips S *και συν*,. The measurement of blood pressure: sitting or supine, once or twice? *J Hypertens* 1990; 8: 635-640

17. Pickering TG, James GD, Boddie C *και συν*,. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-228

18. Mancia G, Parati G, Pomidossi G *και συν*,. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9: 209-215

19. Cavallini MRMBS. Association of the auscoltatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 877

20. Bailey RH, Bauer JH. A review of common errors in the indirect measurement of blood pressure. Sphygmomanometry. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2741-2748

21. Gosse P. Blood pressure should be measured in both arms on the first consultation. *J Hypertens* 2002; 20: 1045-1046

22. Veerman DP, van Montfrans GA, Wieling W. Effects of cuff inflation on self-recorded blood pressure. *Lancet* 1990; 335: 451-453

23. Hartley RM, Velez R, Morris RW, D'Souza MF, Heller RF. Confirming the diagnosis of mild hypertension. *Br.Med J (Clin.Res.Ed)* 1983; 286: 287-289

24. Watson RD, Lumb R, Young MA *και συν*,. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension--

implications for initiating antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1987; 5: 207-211

25. Asmar R, Lacourciere Y. A new approach to assessing antihypertensive therapy: effect of treatment on pulse pressure. Candesartan cilexetil in Hypertension Ambulatory Measurement of Blood Pressure (CHAMP) Study Investigators. *J Hypertens* 2000; 18: 1683-1690

26. Laurenzi M, Mancini M, Menotti A *και συν,*. Multiple risk factors in hypertension: results from the Gubbio study . *J Hypertens Suppl* 1990; 8: S7-12

27. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study *Arch Intern Med* 1996; 156: 1994-2001

28. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 1058-1065

29. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study *Am J Hypertens* 2000; 13: 3S-10S

30. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206

31. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: the Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr.* 1989; 114: 664-669

32. Roseboom TJ, van der Meulen JH, van Montfrans GA *και συν,*. Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *J Hypertens* 2001; 19: 29-34

33. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H *και συν,*. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N.Engl.J Med* 1999; 340: 1221-1227

34. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 7S-12S

35. MacMahon S, Peto R, Cutler J *και συν,*. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774

36. Collins R, Peto R, MacMahon S *και συν,*. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context *Lancet* 1990; 335: 827-838

37. Raine AE. Hypertension and the kidney *Br.Med Bull.* 1994; 50: 322-341

38. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576

39. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913

40. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ *και συν,*. Coronary heart disease risk factors in men and women aged 60 years and older: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Circulation* 1996; 94: 26-34

41. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ *και συν,*. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2007-2014

42. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D *και συν,*. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1973-1980

43. Jackson R, Barham P, Bills J *και συν,*. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993; 307: 107-110

44. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW *και συν,*. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 48-53

45. Benfante R, Hwang LJ, Masaki K, Curb JD. To what extent do cardiovascular risk factor values measured in elderly men represent their midlife values measured 25 years earlier? A preliminary

report and commentary from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol.* 1994; 140: 206-216

46. Bright R. Tabular view of the morbid apperances in the hundred cases connected with albuminus urine with Observations. Guy's Hospital reports. 1, 380-400. 1836.

47. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine *Am J Med* 1962; 32: 65-79

48. Tomson CRV. hypertensive nephropathy:definitions, causes and treatment. Sientific Press, London. 1996. : Serial (Book,Monograph)

49. London GM, Safar ME. Renal haemodynamics, sodium balance and the capacitance system in essential hypertension *Clin.Sci.(Lond)* 1988; 74: 449-453

50. Brunskill N Klahr S. Mechanisms of progressive renal failure. In: EI Nahas AM MNA, ed. *Prevention of Progressive Renal Failure.* oxford, 1993:

51. de Leeuw PW. Renal function in the elderly: results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial *Am J Med* 1991; 90: 45S-49S

52. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening *Kidney Int.* 1996; 49: 800-805

53. Multiple Risk Factor IntervetionTrial research Group. Multiple Risk Factor Intervetion Trial:risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465--1477

54. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK *και συν,*. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the 'Clue' Study and the ARIC Study *JAMA* 1993; 269: 488-493

55. Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR *και συν,*. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients *Hypertension* 1995; 25: 587-594

56. Shulman NB, Ford CE, Hall WD *και συν,*. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up

program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group *Hypertension* 1989; 13: I80-I93

57. Tomson CR, Petersen K, Heagerty AM. Does treated essential hypertension result in renal impairment? A cohort study *J Hum.Hypertens* 1991; 5: 189-192

58. Brancati FL, Whittle JC, Whelton PK, Seidler AJ, Klag MJ.The excess incidence of diabetic end-stage renal disease among blacks. A population-based study of potential explanatory factors *JAMA* 1992; 268: 3079-3084

59. Brazy PC, Fitzwilliam JF. Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications *Kidney Int.* 1990; 37: 1113-1119

60. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B *και συν,*. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure *BMJ* 1994; 309: 833-837

61. Klahr S, Levey AS, Beck GJ *και συν,*. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group *N.Engl.J Med* 1994; 330: 877-884

62. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group *N.Engl.J Med* 1993; 329: 1456-1462

63. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age *Kidney Int.* 1984; 26: 861-868

64. Maschio G, Alberti D, Janin G *και συν,*. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group *N.Engl.J Med* 1996; 334: 939-945

65. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy *Lancet* 1983; 1: 1175-1179

66. Peterson JC, Adler S, Burkart JM *και συν,*. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762

67. Pettinger WA, Lee HC, Reisch J, Mitchell HC. Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis *Hypertension* 1989; 13: 766-772

68. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP. Renal insufficiency in treated essential hypertension *N.Engl.J Med* 1989; 320: 684-688

69. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD *και συν,*. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis *Kidney Int.* 1995; 48: 851-859

70. Trevisan R, Tiengo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group *Am J Hypertens* 1995; 8: 876-883

71. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M *και συν,*. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency *Kidney Int.* 1992; 42: 452-458

72. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194

73. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome *Curr.Diab.Rep.* 2004; 4: 63-68

74. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607

75. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men *Int.J Obes.Relat Metab Disord.* 1995; 19: 169-174

76. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited *Diabetes* 1998; 47: 699-713

77. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome *Diabetologia* 1991; 34: 416-422

78. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP *και συν,*. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) *Diabetes* 1992; 41: 715-722

79. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition *Circulation* 2004; 109: 433-438

80. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497

81. Genuth S, Alberti KG, Bennett P *και συν,*. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167

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

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

84. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS *και συν,*. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man *Diabetologia* 1985; 28: 412-419

85. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study *Diabetes* 2002; 51: 1131-1137

86. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women . *Diabetes* 2004; 53: 693-700

87. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus . *JAMA* 2001; 286: 327-334

88. Ridker PM.Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369

89. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA* 2002; 287: 356-359

90. Park YW, Zhu S, Palaniappan L *και συν,*. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-436

91. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA *και συν,*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men *JAMA* 2002; 288: 2709-2716

92. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O *και συν,*. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study *Circulation* 2003; 108: 414-419

93. Marceau P, Biron S, Hould FS *και συν,*. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity *J Clin.Endocrinol.Metab* 1999; 84: 1513-1517

94. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men *Diabetes Care* 1994; 17: 961-969

95. Ostlund RE, Jr., Staten M, Kohrt WM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of the HDL2 cholesterol level in older adults *N.Engl.J Med* 1990; 322: 229-234

96. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG *και συν,*. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk *Ann Intern Med* 1989; 110: 867-872

97. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system *N.Engl.J Med* 1996; 334: 374-381

98. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come *Lancet* 1994; 344: 521-524

99. Moan A, Nordby G, Rostrup M, Eide I, Kjeldsen SE. Insulin sensitivity, sympathetic activity, and cardiovascular reactivity in young men *Am J Hypertens* 1995; 8: 268-275

100. Hall JE. Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity *Hypertension* 1994; 23: 381-394

101. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari G, Campese VM. Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: role of insulin *Am J Hypertens* 1996; 9: 24-32

102. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D *και συν,*. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents *Hypertension* 1989; 14: 367-374

103. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H *και συν,*. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans *J Clin.Invest* 1995; 96: 786-792

104. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R *και συν,*. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance *J Clin.Invest* 1996; 97: 2601-2610

105. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells *J Clin.Invest* 1996; 98: 894-898

106. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms *Circulation* 1998; 98: 2453-2460

107. Muller DC, Elahi D, Pratley RE, Tobin JD, Andres R. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis *J Clin.Endocrinol.Metab* 1993; 76: 544-548

108. Hall JE, Brands MW, Zappe DH *και συν,*. Hemodynamic and renal responses to chronic hyperinsulinemia in obese, insulin-resistant dogs *Hypertension* 1995; 25: 994-1002

109. O'Brien T, Young WF, Jr., Palumbo PJ, O'Brien PC, Service FJ. Hypertension and dyslipidemia in patients with insulinoma . *Mayo Clin.Proc.* 1993; 68: 141-146

110. Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT. Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension *Hypertension* 1998; 32: 243-248

111. Boyko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, Newell-Morris L, Fujimoto WY. Visceral adiposity, fasting plasma insulin, and blood pressure in Japanese-Americans *Diabetes Care* 1995; 18: 174-181

112. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Insulin-stimulated glucose utilization and borderline hypertension in young adult blacks *Hypertension* 1993; 22: 18-25

113. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL *και συν,*. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance *N.Engl.J Med* 1991; 324: 733-739

114. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R *και συν,*. Insulin resistance in essential hypertension *N.Engl.J Med* 1987; 317: 350-357

115. Hulthen UL, Endre T, Mattiasson I, Berglund G. Insulin and forearm vasodilation in hypertension-prone men *Hypertension* 1995; 25: 214-218

116. Moreau P, Lamarche L,, Laflamme AK *και συν,*. Chronic hyperinsulinaemia and hypertension: the role of the sympathetic nervous system *J Hypertens* 1995; 13: 333-340

117. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg2+ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol *Clin.Chem.* 1982; 28: 1379-1388

118. Franse LV, Pahor M, Di Bari M *και συν,*. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *J Hypertens* 2000; 18: 1149-1154

119. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13

120. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity *Arch Intern Med* 1999; 159: 2177-2183

121. Whelton PK, He J, Appel LJ *και συν,*. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National

High Blood Pressure Education Program *JAMA* 2002; 288: 1882-1888

122. Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men *BMJ* 1989; 299: 767-770

123. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study *JAMA* 1991; 266: 231-236

124. Ostlund RE, Jr., Staten M, Kohrt WM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of the HDL2 cholesterol level in older adults *N.Engl.J Med* 1990; 322: 229-234

125. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity *Metabolism* 1990; 39: 167-174

126. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH *και συν,*. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction *JAMA* 1988; 260: 1917-1921

127. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis *Diabetologia* 1991; 34: 457-462

128. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease *J Intern Med* 1990; 227: 273-278

129. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM *και συν,*. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies *Circulation* 1991; 83: 836-844

130. Catena C, Zingaro L, Casaccio D, Sechi LA. Abnormalities of coagulation in hypertensive patients with reduced creatinine clearance *Am J Med* 2000; 109: 556-561

131. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL *και συν,*. Blood pressure and end-stage renal disease in men *N.Engl.J Med* 1996; 334: 13-18

132. Bradlow A. Symptomless hyperuricaemia in patients with essential hypertension and normal renal function *J Hum.Hypertens* 1998; 12: 147-148

133. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194

134. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin.Nutr.* 1999; 18: 353-358

135. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM *Diabetes Care* 1998; 21: 732-737

136. Schunkert H, Koenig W, Brockel U *και συν,*. Haematocrit profoundly affects left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography *J Hypertens* 2000; 18: 1483-1489

137. Smith S, Julius S, Jamerson K, Amerena J, Schork N. Hematocrit levels and physiologic factors in relationship to cardiovascular risk in Tecumseh, Michigan *J Hypertens* 1994; 12: 455-462

138. Wannamethee G, Perry IJ, Shaper AG. Haematocrit, hypertension and risk of stroke *J Intern Med* 1994; 235: 163-168

139. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP, Jr. The leukocyte count: a predictor of hypertension *J Clin.Epidemiol.* 1990; 43: 907-911

140. Facchini F, Hollenbeck CB, Chen YN, Chen YD, Reaven GM. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women *J Intern Med* 1992; 232: 267-272

141. Hollah P, Hausberg M, Kosch M *και συν,*. A novel assay for determination of diadenosine polyphosphates in human platelets: studies in normotensive subjects and in patients with essential hypertension *J Hypertens* 2001; 19: 237-245

142. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T *και συν,*. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689

143. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J *και συν,*. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women . *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-1076

144. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA* 2002; 287: 356-359

145. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607

146. Weiss R, Dziura J, Burgert TS *και συν,*. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents . *N.Engl.J Med* 2004; 350: 2362-2374

147. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences . *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: S135-S148

148. Nilsson P, Andersson DK, Andersson PE *και συν,*. Cardiovascular risk factors in treated hypertensives--a nation-wide, cross-sectional study in Sweden . *J Intern Med* 1993; 233: 239-245

149. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome *Diabetologia* 1991; 34: 416-422

150. Nilsson P, Lindholm L, Schersten B. Hyperinsulinaemia and other metabolic disturbances in well-controlled hypertensive men and women: an epidemiological study of the Dalby population *J Hypertens* 1990; 8: 953-959

151. Poulter NR, Zographos D, Mattin R, Sever PS, Thom SM. Concomitant risk factors in hypertensives: a survey of risk factors for cardiovascular disease amongst hypertensives in English general practices *Blood Press* 1996; 5: 209-215

152. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors . *Am J Epidemiol.* 2000; 152: 908-911

153. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart *Am J Med Sci.* 1993; 306: 117-123

154. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis *J Cardiovasc.Risk* 2000; 7: 325-331

155. Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia *Am J Cardiol.* 2003; 92: 27J-33J

156. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003; 108: 1546-1551

157. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension *J Hypertens* 1999; 17: 869-872

158. Uza G, Pavel O, Uza D, Vlaicu R. Effect of propranolol on hypophosphatemia in overweight *Int.J Obes.* 1982; 6: 507-511

159. Uza G. Hypophosphatemia in patients with essential arterial hypertension *J Trace Elem.Electrolytes Health Dis.* 1990; 4: 245-248

160. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP *και συν,*. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level *Metabolism* 2000; 49: 1501-1505

161. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction *Am J Clin.Nutr.* 2004; 79: 820-825

162. Haglin L. Hypophosphataemia: cause of the disturbed metabolism in the metabolic syndrome *Med Hypotheses* 2001; 56: 657-663

163. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients *Metabolism* 1979; 28: 191-194

164. Bohannon NJ. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia *Arch Intern Med* 1989; 149: 1423-1425

165. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR *και συν,*. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study *Circulation* 2002; 106: 2659-2665

166. Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B *και συν,*. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese *Metabolism* 2001; 50: 135-143

167. Kjeldsen SE, Os I, Westheim A *και συν,*. Decreased serum phosphate in essential hypertension. Related to increased sympathetic tone *Am J Hypertens* 1988; 1: 403-409

168. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus *Lancet* 1998; 352: 391-396

169. Ryzen E, Servis KL, Rude RK. Effect of intravenous epinephrine on serum magnesium and free intracellular red blood cell magnesium concentrations measured by nuclear magnetic resonance *J Am Coll.Nutr.* 1990; 9: 114-119

170. Djurhuus MS, Skott P, Hother-Nielson O, Klitgaard NA, Beck-Nielsen H. Insulin increases renal magnesium excretion: a possible cause of magnesium depletion in hyperinsulinaemic states *Diabet.Med* 1995; 12: 664-669

171. McBain AM, Brown IR, Menzies DG, Campbell IW. Effects of improved glycaemic control on calcium and magnesium homeostasis in type II diabetes *J Clin.Pathol.* 1988; 41: 933-935

172. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Pioglitazone increases serum magnesium levels in glucose-intolerant subjects. A randomized, controlled trial *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 2003; 111: 91-96

173. DeFronzo RA, Lang R. Hypophosphatemia and glucose intolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin *N.Engl.J Med* 1980; 303: 1259-1263

174. Rosolova H, Mayer O, Jr., Reaven GM. Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal subjects with relatively low plasma magnesium concentrations *Metabolism* 2000; 49: 418-420

175. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L *και συν,*. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study *JAMA* 2002; 287: 2081-2089

176. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial *Diabetes Care* 2003; 26: 1147-1152

177. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS *και συν,*. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women *JAMA* 2004; 292: 927-934

178. Hofmann SM, Dong HJ, Li Z *και συν,*. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse *Diabetes* 2002; 51: 2082-2089

179. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome *Acta Diabetol.* 2002; 39: 209-213

180. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P *και συν,*. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention *Circulation* 2000; 102: 3137-3147

181. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE *και συν,*. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group *Circulation* 1997; 96: 2468-2482

182. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES *και συν,*. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States *JAMA* 2001; 286: 1195-1200

183. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-1109

184. Greenland P, Smith SC, Jr., Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests *Circulation* 2001; 104: 1863-1867

185. Lemieux I, Pascot A, Couillard C *και συν,*. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-184

186. LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD *και συν,*. The hypertriglyceridemic waist phenotype among women *Atherosclerosis* 2003; 171: 123-130

187. Halle M, Konig D, Berg A, Keul J, Baumstark MW. Relationship of serum ferritin concentrations with metabolic cardiovascular risk factors in men without evidence for coronary artery disease *Atherosclerosis* 1997; 128: 235-240

188. Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women *Atherosclerosis* 2002; 165: 179-184

189. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R *και συν,*. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men *Diabetes Care* 1997; 20: 426-428

190. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination Survey *Int.J Obes.Relat Metab Disord.* 2001; 25: 639-645

191. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults *Diabetes Care* 2004; 27: 2422-2428

192. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis *Clin.Chim.Acta* 1996; 245: 139-200

193. Haap M, Fritsche A, Mensing HJ, Haring HU, Stumvoll M. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people *Ann Intern Med* 2003; 139: 869-871

194. Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A *και συν,*. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function *Diabetes* 2002; 51: 1000-1004

195. Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester - a feature of maternal iron excess? . *Diabet.Med* 2001; 18: 218-223

196. Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Disproportionately elevated fasting proinsulin levels in normoglycemic patients with thalassemia major are correlated to the degree of iron overload *Horm.Res.* 2003; 59: 73-78

197. Jiang R, Manson JE, Meigs JB *και συν,*. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women *JAMA* 2004; 291: 711-717

198. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study *BMJ* 1998; 317: 727

199. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications *Br.Med Bull.* 1993; 49: 642-652

200. Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, Crook ED, Maher JF. Potential role of increased iron stores in diabetes *Am J Med Sci.* 2003; 325: 332-339

201. Niederau C, Berger M, Stremmel W *και συν,*. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia* 1984; 26: 441-444

202. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194

203. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin.Nutr.* 1999; 18: 353-358

204. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM *Diabetes Care* 1998; 21: 732-737

205. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase *Am J Epidemiol.* 1990; 132: 318-326

206. Jarvisalo J, Maatela J, Maki J, Marniemi J, Reunanen A. Health-based reference values of the Mini-Finland Health Survey: 1. Serum gamma-glutamyltransferase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase *Scand.J Clin.Lab Invest* 1989; 49: 623-632

207. Yamada Y, Ishizaki M, Kido T *και συν,*. Relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase activity, blood pressure and alcohol consumption *J Hum.Hypertens* 1989; 3: 409-417

208. Yamada Y, Ishizaki M, Kido T *και συν,*. Relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase activity and blood pressure in middle-aged male and female non-drinkers *J Hum.Hypertens* 1990; 4: 609-614

209. Fagerberg B, Lindstedt G, Berglund G. Effects of alcohol intake and obesity on serum liver enzyme activity in obese men with mild hypertension *J Intern Med* 1993; 233: 477-484

210. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance *J Clin.Endocrinol.Metab* 1994; 78: 25-29

211. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13

212. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events *Heart* 1997; 78: 147-153

213. Franse LV, Pahor M, Di Bari M *και συν,*. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *J Hypertens* 2000; 18: 1149-1154

214. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 225-234

215. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J, III, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study *Am J Epidemiol.* 1985; 121: 11-18

216. Fang J,AldermanMH.Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA* 2000; 283: 2404-2410

217. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 637-644

218. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M *και συν,*. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging *Circulation* 2003; 107: 1991-1997

219. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension *N.Engl.J Med* 1966; 275: 457-464

220. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB *και συν,*. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study *Hypertension* 2003; 42: 1100-1105

221. Nagahama K, Inoue T, Iseki K *και συν,*. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan *Hypertens Res.* 2004; 27: 835-841

222. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension *Hypertension* 2003; 42: 247-252

223. Campo C, Garcia PJ, Segura J *και συν,*. [Relationship between severity of essential arterial hypertension and the prevalence hyperuricemia] *Med Clin.(Barc.)* 2001; 117: 85-89

224. Johnson RJ, Kang DH, Feig D *και συν,*. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183-1190

225. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P *και συν,*. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country *BMC.Public Health* 2004; 4: 9

226. Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y *και συν,*. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002 *Metabolism* 2004; 53: 448-453

227. Pan WH, Flegal KM, Chang HY *και συν,*. Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks: implications for definitions of overweight and obesity for Asians *Am J Clin.Nutr.* 2004; 79: 31-39

228. Hayden MR, Tyagi SC. Intimal redox stress: accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy *Cardiovasc.Diabetol.* 2002; 1: 3

229. Williamson JR, Kilo C, Ido Y. The role of cytosolic reductive stress in oxidant formation and diabetic complications *Diabetes Res.Clin.Pract.* 1999; 45: 81-82

230. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms *Cardiovasc.Diabetol.* 2002; 1:1

231. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study *Am Heart J* 1972; 84: 171-182

232. Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M *και συν,*. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia *J Intern Med* 1993; 234: 25-30

233. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K *και συν,*. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey *J Hypertens* 2001; 19: 1209-1215

234. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2005; 25: 1038-1044

235. Bonora E, Targher G, Zenere MB *και συν,*. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men.Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study *Int.J Obes.Relat Metab Disord.* 1996; 20: 975-980

236. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults *Ann Epidemiol.* 1998; 8: 250-261

237. Agamah ES, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Serum uric acid and its relation to cardiovascular disease risk factors in children and young adults from a biracial community: the Bogalusa Heart Study *J Lab Clin.Med* 1991; 118: 241-249

238. Li Y, Stamler J, Xiao Z *και συν,*. Serum uric acid and its correlates in Chinese adult populations, urban and rural, of Beijing. The PRC-USA Collaborative Study in Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology *Int.J Epidemiol.* 1997; 26: 288-296

239. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G *και συν,*. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects *Diabetes Care* 1996; 19: 43-47

240. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus *Stroke* 1998; 29: 635-639

241. Crouse JR, Toole JF, McKinney WM *και συν,*. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis *Stroke* 1987; 18: 990-996

242. Vigna GB, Bolzan M, Romagnoni F *και συν,*. Lipids and other risk factors selected by discriminant analysis in symptomatic patients with supra-aortic and peripheral atherosclerosis *Circulation* 1992; 85: 2205-2211

243. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities *Ann Epidemiol.* 1996; 6: 331-340