

Αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και βλάβης οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς με α1-μικροσφαιρινουρία*

Α.Γ. Μαρινάκης
Γ.Π. Βυσσούλης
Ε.Α. Καρπάνου¹
Κ.Α. Αζναουρίδης
Σ.Α. Δημητρακόπουλος
Π.Α. Πιέτρη
Δ.Φ. Κόκκινος¹
Χ.Ι. Στεφανάδης

Μονάδα Υπέρτασης,
Α' Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών
Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική
Ωνασείου ΚΚ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικούς ασθενείς. Έχει επίσης βρεθεί ότι η α-μικροσφαιρινουρία (ΜΣΦ), δείκτης νεφρικής σωληναριακής βλάβης, είναι πρώιμο σημείο διαβητικής νεφροπάθειας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της ΜΣΦ με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και τη βλάβη των οργάνων-στόχων στην αρτηριακή υπέρταση. **Υλικό και Μέθοδοι.** Η μελέτη περιέλαβε 5100 ασθενείς, άνευ θεραπείας με ανεπίπλεκτη, πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Μετά από έκπλυση 2 εβδομάδων, έγινε πλήρης κλινικός, εργαστηριακός και υπερηχογραφικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς, περιλαμβάνοντας επίσης και 24ωρη συλλογή ούρων για μέτρηση αλβουμίνης και α1-μικροσφαιρίνης (α1μ). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με το ποσό των απεκρινόμενων στα ούρα πρωτεϊνών: ΜΑ θετικοί (ΜΑ+, >20 mg/l), με (>8,5 mg/l) ή χωρίς ΜΣΦ, και ΜΑ αρνητικοί (ΜΑ-) με ή χωρίς ΜΣΦ. Έτσι οι ομάδες ήταν οι παρακάτω: ΜΑ+/ΜΣΦ+, ΜΑ+/ΜΣΦ-, ΜΑ-/ΜΣΦ+ και ΜΑ-/ΜΣΦ-. Αποτελέσματα. Μεταξύ των ασθενών χωρίς ΜΑ, αυτοί με αυξημένη α1μ (n=146) είχαν υψηλότερη ΣΑΠ (165,3 έναντι 159,3 mmHg, p< 0,00001), ΠΠ (62,2 έναντι 56,9 mmHg p=0,0003), μεγαλύτερη επίπτωση ΣΔ (10,3 έναντι 3,7% p=0,00008) και υπερτροφίας ΑΚ (43,2 έναντι 26%, p<0,00001) έναντι των υπερτασικών χωρίς α1μ (n=2704). Μεταξύ των υπερτασικών με ΜΑ, οι ασθενείς με υψηλή επίσης α1μ (n=1346) ήταν άτομα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς σε όλα τα χαρακτηριστικά ανευρέθηκαν δυσμενέστερες τιμές έναντι των 903 ασθενών με θετική μόνο τη ΜΑ ΣΑΠ: 173,8 έναντι 165,1 mmHg p<0,00001, ΠΠ: 72,4 έναντι 62,4 mmHg, p< 0,00001, επίπτωση ΣΔ: 34,4 έναντι 9.5 %, p<0,00001, clearance κρεατινίνης <60 ml/h: 24,2 έναντι 11.3% p< 0,00001, Υπερτροφία ΑΚ: 84,8 έναντι 56.3%, p<0.00001, κεντρική παχυσαρκία: 81,6 έναντι 60,4% p<0,00001, non-dippers: 88,8 έναντι 62,1% p<0,00001, απέκκριση αλβουμίνης: 60,4 έναντι 36,6 mg/l, p<0,00001. Ενδιαφέρον είναι και ότι ανάμεσα στους υπερτασικούς με ΜΑ μόνο και αυτούς με ΜΣΦ μόνο, οι πρώτοι έχουν πιο μακροχρόνιο ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (63,7 έναντι 50,8 μήνες, p=0,04) και η αναλογία dippers/non dippers είναι αναστροφή (37,8/62,1% έναντι 67,1/32,9% p<0,00001). Όσο αφορά τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Συ-

* Η εργασία ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης (17-19 Μαρτίου 2005, Αθήνα) και έλαβε το δεύτερο βραβείο του διαγωνισμού.

μπέρασμα. Σε υπερτασικούς ασθενείς, αυξημένα επίπεδα α1-μικροσφαιρίνης στα ούρα συνδέεται με δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ και αυξημένη επίπτωση βλάβης των οργάνων-στόχων, ανεξάρτητα της μικροαλβουμινουρίας.

Από τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, εξέχουσα σημασία έχει αποδοθεί το τελευταίο διάστημα στη διεθνή βιβλιογραφία στη μικροαλβουμινουρία (ΜΑ), δηλαδή σε μικρή αύξηση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα (μη ανιχνευόμενη με τα κοινά stick ούρων).

Η επίπτωση της ΜΑ στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση γενικά κυμαίνεται από 10-20%, αλλά πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την επίπτωση αυτής όπως το φύλο, η φυλή, άλλοι παράγοντες κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, μεταβολικό σύνδρομο) και φυσικά η βαρύτητα και η διάρκεια της αρτηριακής υπέρτασης.

Η ΜΑ αποτελεί το πρωιμότερο σημείο νεφροπάθειας¹ και για τους ασθενείς με ΣΔ είναι ένας δείκτης αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατες μελέτες έχουν εδραιώσει τη συσχέτιση της ΜΑ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα της παρουσίας ΣΔ^{2,3}.

Μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων έχει πλέον αποδείξει την ισχυρή συσχέτισή της με όλο το φάσμα εκδηλώσεων της καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, αορτική σκληρία κλπ).

Η σχέση της ΜΑ με την αρτηριακή υπέρταση είναι συνεχής και ανεξάρτητη ενώ έχει συσχετισθεί ακόμη με διαταραχές των λιπιδίων, μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και θρομβωτική διάθεση⁴⁻⁷. Έτσι η ΜΑ καθίσταται ένας δείκτης γενικευμένης αγγειακής δυσλειτουργίας. Παρ' ότι υπάρχουν συγκεκριμένες τιμές που οριοθετούν την πρόοδο από τις φυσιολογικές τιμές σε μικρο- και μακρο-αλβουμινουρία, αυτές αποτελούν μόνο σημεία ενός συνεχιζόμενου κινδύνου, καρδιαγγειακού και νεφρικού. Αυτός ο κίνδυνος στην πράξη αρχίζει από τις φυσιολογικές τιμές απέκκρισης αλβουμίνης³.

Η α1-μικροσφαιρίνη (α1μ) είναι μία ανοσορυθμιστική πρωτεΐνη με ένα ευρύ φάσμα πιθανών κλινικών εφαρμογών και φαίνεται ένας υποσχόμενος δείκτης στην εκτίμηση της σωληναριακής λειτουργίας. Συνεισφέρει στη μη επεμβατική, πρώιμη ανίχνευση νεφρικής δυσλειτουργίας καθώς και

στη διαφορική διάγνωση νεφρικής και ουρολογικής παθολογίας. Για πολλά έτη η β₂-μικροσφαιρίνη ήταν το σημείο αναφοράς, αλλά δυστυχώς, η διαγνωστική της αξία μειοβάλλεται από το γεγονός της χαμηλής της σταθερότητας σε όξινο pH. Από την άλλη, η α1μ, δεν είναι πρωτεΐνη οξειδίας φάσης και έτσι παραμένει σταθερή σε μεγάλο φάσμα κλινικών καταστάσεων και αποτελεί μία ενδιαφέρουσα εναλλακτική για την εκτίμηση της σωληναριακής λειτουργικότητας.

Η α1-μικροσφαιρινουρία (ΜΣΦ) σε υπερτασικούς ασθενείς και ιδιαίτερα η σχέση της με τη ΜΑ δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σημασίας της ΜΣΦ στους υπερτασικούς ασθενείς, όσο αφορά τη νεφρική λειτουργία και το καρδιαγγειακό προφίλ, και αναλογα της παρουσίας ή όχι ΜΑ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη συμπεριέλαβε 5100 ασθενείς (2822 άνδρες και 2278 γυναίκες), με ανεπίπλεκτη, ιδιοπαθή αρτηριακή πίεση, με προηγούμενη ή χωρίς προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Η εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη, η παρακολούθησή τους και η διεκπεραίωση της μελέτης έγινε στη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου ΠΓΝΑ και στο Αντιυπερτασικό Ιατρείο της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Ωνασειού Καρδιοχειρουργικού Κέντρου.

Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης βασίστηκε στις μετρήσεις Ιατρείου, οι οποίες έγιναν σε 3 επισκέψεις με διαφορά μιας εβδομάδας μεταξύ τους. Σε κάθε επίσκεψη, καταγράφονταν η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ και ΔΑΠ) σε καθιστή θέση, και στους δύο βραχίονες και η μεγαλύτερη (μεταξύ των δύο βραχιόνων) θεωρείτο η συστηματική ΑΠ του ασθενούς. Ως ΣΑΠ θεωρήθηκε η φάση I και ως διαστολική η φάση V των ήχων Korotkoff. Οι τιμές της ΣΑΠ και ΔΑΠ που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι μέσες τιμές της ΣΑΠ και ΔΑΠ από όλες τις μετρήσεις στο σύνολο των επισκέψεων. Από τη διαφορά της ΣΑΠ και της ΔΑΠ προέκυπτε η τιμή της πίεσης παλμού ΠΠ (ΠΠ=ΣΑΠ-ΔΑΠ). Για να θεωρηθεί ένας ασθενής ως πάσχων από υπέρταση έπρεπε η ΣΑΠ να είναι >140 και η ΔΑΠ >90 mmHg. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και υπολογιζόταν η μέση τιμή από 3 μετρήσεις με 1 λεπτό μεσοδιάστημα μεταξύ τους. Η μέση ηλικία ήταν 53±13 έτη. Πλήρης κλινικός και εργαστηρια-

κός έλεγχος έγινε σε όλους τους ασθενείς. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση, με οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, παθήσεις των ενδοκρινών αδένων, νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη > 1,5 mg/dl), χρόνια αποφρακτική ή άλλη πνευμονοπάθεια, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο, φλεβοκομβική βραδυκαρδία (< 55 bpm) ή ταχυκαρδία (> 100 bpm), κοιλιακές αρρυθμίες ή διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής, σοβαρή παχυσαρκία (BMI > 36 kg/m²) και μη πλήρη συμμόρφωση.

Εικοσιτετράωρη καταγραφή της ΑΠ και της ΚΣ έγινε σε κάθε ασθενή, με φορητό μηχάνημα SpaceLabs 90207, Redmond, WA. Το μηχάνημα κατέγραφε μετρήσεις κάθε 15 min από 6:00 μέχρι 22:00, και κάθε 30 min από 22:00 μέχρι 6:00, ενώ οι ασθενείς είχαν την οδηγία να ακολουθούν τις συνήθειες καθημερινές τους δραστηριότητες, να καταγράφουν κάποιες φυσικές δραστηριότητές τους, τις περιόδους του ύπνου και της ξεκούρασης, διάφορα στρεσογόνα συμβάματα και επίσης να κρατούν το βραχίονα όπου γινόταν η καταγραφή όσο δυνατόν σταθερότερο. Οι καταγραφές προβάλλονταν σε μονάδα Q standard unit (SpaceLabs) και αναλύονταν με τη χρήση IBM computer (Armonk, NY).

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προέκυψαν όλες οι αποτελεσματικές μετρήσεις της ΣΑΠ, ΔΑΠ και καρδιακής συχνότητας (ΚΣ), η μέση ΣΑΠ και ΔΑΠ σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου, η μέση ΣΑΠ και ΔΑΠ σε κάθε διάστημα (ημέρα-νύχτα) ξεχωριστά και οι αντίστοιχες τιμές για τη ΚΣ. Οι καταγραφές γίνονταν αποδεκτές μόνο όταν ήταν έγκυρες σε ποσοστό > 80% του συνόλου τους και εφόσον δεν είχε μεσολαβήσει περίοδος μεγαλύτερη των δύο ωρών χωρίς να έχει καταγραφεί μέτρηση. Η απόρριψη τέτοιων καταγραφών έγινε για να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία των μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής. Τιμές της ΣΑΠ μεγαλύτερες των 260 mmHg και μικρότερες των 70 mmHg δεν γίνονταν αποδεκτές και αντίστοιχα μεγαλύτερες των 150 mmHg και μικρότερες των 40 mmHg για τη ΔΑΠ. Αν οι μετρήσεις έδιναν τιμές ΠΠ εκτός των ορίων 20-140 mmHg, δεν λαμβάνονταν υπόψιν, θεωρούμενες ψευδείς. Οι μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής θεωρήθηκαν ως παθολογικές όταν η ΑΠ (μέση τιμή των μετρήσεων των ΣΑΠ και ΔΑΠ) ήταν μεγαλύτερη από 135/85 mmHg για το διάστημα της ημέρας και μεγαλύτερη από 120/75 mmHg για το διάστημα της νύχτας.

Αν από το σύνολο των μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής, οι τιμές της ΑΠ ήταν προφανώς φυσιολογικές και τα ευρήματα έρχονταν σε αντίθεση με τις υψηλές εκτιμήσεις της ΑΠ ιατρείου, τότε ο ασθενής αποβαλλόταν από τη μελέτη, ως πάσχων από υπέρταση λευκής μπλούζας.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν και σε πλήρη υπερηχογραφικό έλεγχο. Οι μετρήσεις γίνονταν με μηχάνημα ALT Ultramark 9 /Hewlett Packard Sonos 2500 με μορφοτροπέα των 2,5-5 MHz από τους ίδιους πάντα εξεταστές (δύο στον αριθμό), που εναλλάσσονταν κατά τυχαίο τρόπο και χωρίς γνώση των δημογραφικών στοιχείων και της ΑΠ του κάθε ασθενή. Οι διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας και το πάχος των τοιχωμάτων λαμβάνονταν σε M-mode στο επίπεδο των τενοντίων χορδών αριστερά παραστερνικά κατά το μακρύ άξονα. Μετρήθηκε η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστεράς κοιλίας (ΤΔΔΑΚ), το πάχος του οπισθίου τοιχώματος (ΟΤΑΚ) και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ΜΚΔ). Οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τα υπερηχογραφικά κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχογραφίας. Η μάζα της αριστεράς κοιλίας υπολογίστηκε σύμφωνα με τους Devereux et al.⁹⁻¹¹ και διορθώθηκε με την επιφάνεια σώματος (ΕΣ), σε m², για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (ΔΜΑΚ) ως εξής: $\Delta \text{ΜΑΚ} = 1.04 [(\text{ΤΔΔΑΚ} + \text{ΜΚΔ} + \text{ΟΤΑΚ})^3 - \text{ΤΔΔΑΚ}^3] - 13,6/\text{ΕΣ}$. Η ΕΣ υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση Mosteller: $\text{ΕΣ} = \sqrt{\text{τετραγωνική ρίζα του λόγου : ύψος (εκατοστά) } \times \text{ βάρος (κιλά)}/3600}$. Το σχετικό πάχος των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας (ΣΠΤ) υπολογίστηκε από τον τύπο $\text{ΣΠΤ} = \text{ΜΚΔ} + \text{ΟΤΑΚ}/\text{ΤΔΔΑΚ}$ στο τέλος της διαστολής. Κατά αντίστοιχο τρόπο έγιναν και μετρήσεις που αφορούν τη δομή και λειτουργία της ανιούσας αορτής¹².

Χρησιμοποιήθηκε και εδώ η αριστερή παραστερνική προσπέλαση κατά το μακρό άξονα και σε ύψος 2 εκατοστών από την κολποσωληνώδη συμβολή. Μετρήθηκε η τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρος της αορτής (ΑΟΣ και ΑΟΔ) και με βάση αυτές και γνωστούς τύπους, υπολογίστηκε η διασσιμότητα της αορτικής ρίζας ($\text{ARD} = 2 (\text{ΑΟΣ} - \text{ΑΟΔ})/\text{ΠΠ} \times \text{ΑΟΔ}$), ο Δείκτης Αορτικής Σκληρίας ($\text{ASI} = \ln (\text{ΣΑΠ}/\text{ΔΑΠ})/(\text{ΑΟΣ} - \text{ΑΟΔ})/\text{ΑΟΔ}$), η εκατοστιαία (%) μεταβολή της διαμέτρου ως Strain της αορτής [$\text{AO strain} = 100 (\text{ΑΟΣ} - \text{ΑΟΔ})/(\text{ΑΟΣ})$], Aortic cross-sectional compliance ($\text{CSC} = \pi (\text{ΑΟΣ} - \text{ΑΟΔ}) \text{ΑΟΔ}/2\text{PP}$ (cm²/mmHg), ο δείκτης ελαστικότητας του Peterson (E_p) = $\text{ΠΠ} \times$

ΑΟΔ/(ΑΟΣ-ΑΟΔ) (dynes/cm²).

Μετρήθηκαν η 24ωρη απέκκριση αλβουμίνης, α₁-μικροσφαιρίνης, κρεατινίνης, νατρίου(Na), το ηλίκο αλβουμίνης/ κρεατινίνης ούρων (ACR) και το ποσοστό των ασθενών με υψηλές τιμές (>20 mg/l για μικρολευκωματινουρία, >30 για ACR και >8,5 mg/l για την α₁μ).

Οι μετρήσεις της αλβουμίνης και της α₁μ έγιναν με ανοσοχημικές μεθόδους (N-Antisera to human α₁-microglobulin και N-Aantisera to human Albumin, DADE BEHRING).

Ομαδοποίηση των ασθενών και σχεδιασμός της μελέτης

Μετά την κλινική, εργαστηριακή και υπερηχογραφική εκτίμηση των ασθενών και την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ, συγκεντρώθηκαν όλα τα δεδομένα με βάση τα οποία έγινε ο διαχωρισμός σε ομάδες για τις παρακάτω μεταβλητές:

– Φύλο *άνδρες/γυναίκες*

– Δεκαετία ηλικίας: <40,40-49,50-59,60-69, 70+

– Μεταβολισμός σακχάρου: *χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ-), με παθολογική ανοχή γλυκόζης (ΠΑΓ) και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ+).*

– Μεταβολικά χαρακτηριστικά: *με μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ+) ή χωρίς (ΜΣ-), σύμφωνα με τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου ως παρουσία τουλάχιστον τριών από τα πέντε στοιχεία (περιφέρεια μέσης, υπέρταση, τριγλυκερίδια, HDL, γλυκόζη).*

– Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας: *χωρίς υπερτροφία (ΥΑΚ-) και με υπερτροφία (ΥΑΚ+) όταν ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας ήταν μικρότερος ή μεγαλύτερος από 120 g/m².*

– Γεωμετρία της αριστερής κοιλίας: *φυσιολογική γεωμετρία, συγκεντρική αναδιαμόρφωση, έκκεντρη υπερτροφία και συγκεντρική υπερτροφία.*

Η υπερτροφία θεωρήθηκε *έκκεντρη* ή *συγκεντρική* όταν το σχετικό πάχος τοιχωμάτων ήταν μικρότερο ή μεγαλύτερο από 0,45, αντίστοιχα. Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ορίστηκε η γεωμετρία όπου το σχετικό πάχος τοιχωμάτων ήταν >0,45 αλλά χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

– Είδος αρτηριακής υπέρτασης: *Με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, μεμονωμένη διαστολική υπέρταση και συστολοδιαστολική υπέρταση.*

– Νυχθημέρια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης (dipping pattern): *extreme dippers* με >20% πτώση της νυκτερινής συστολικής αρτηριακής πίε-

σης *dippers* με >10% αλλά <20% πτώση, *non dippers* με >0% και <10% πτώση και *reverse dippers* με <0% πτώση (αύξηση).

– Διαιτητική πρόσληψη άλατος: *σε τεταρτημόρια* ανάλογα με τις τιμές της 24ωρης απέκκρισης Na⁺ ούρων .

– Απεκρινόμενες πρωτεΐνες στα ούρα: α) *καμμία* από τις δύο πρωτεΐνες (ΜΑ-/ΜΣΦ-), β) *μόνο υψηλή αλβουμίνη* ΜΑ+/ΜΣΦ-, γ) *μόνο υψηλή α₁μ* ΜΑ-/ΜΣΦ+ και δ) *υψηλές τιμές και των δύο πρωτεϊνών* ΜΑ+/ΜΣΦ+.

Οι μέσες τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις για τις απεκρινόμενες πρωτεΐνες χωριστά και το δείκτη ACR υπολογίστηκαν για το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και για κάθε ομάδα χωριστά.

Επίσης, για τις τέσσερις ομάδες που προέκυψαν ανάλογα με την απεκρινόμενη πρωτεΐνη σε υψηλές ποσότητες, συγκρίθηκαν με αξιολόγηση του κριτηρίου F του Fisher (ανάλυση μεταβλητότητας ANOVA), όλες οι κλινικές, βιοχημικές και υπερηχογραφικές παράμετροι. Πιθανότητα p μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε σημαντική. Η στατιστική ανάλυση έγινε από SPSS package για windows, έκδοση 10.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1.

Το ποσοστό των υπερτασικών με ΜΑ (ACR >30) προσδιορίστηκε σε 47,1% (36,7% των νορμογλυκαιμικών και 84,2% των διαβητικών) και με

Πίνακας 1. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

N	5100
Φύλο (Α/Γ)	2822/2278
Ηλικία (έτη)	53,9 ± 13,0
Ιστορικό ΑΥ (μήνες)	61,4 ± 76,3
Δείκτης μάζας σώματος	28,2 ± 4,5
Δείκτης περιφέρειας/μέσης	0,872± 0,078
Συστολική ΑΥ (mmHg)	164,4 ± 15,4
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	102,3 ± 7,5
Πίεση παλμού (mmHg)	62,1 ± 17,1
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/λεπτό)	76,6 ± 9,4
Καπνιστές (%)	35,3
Σακχ. Διαβήτης (%)	13
Παθολ. Ανοχή γλυκόζης (%)	16,7
Υψηλή κρεατινίνη ορού (%)	8,5
Κάθαρση κρεατινίνης<60 (%)	12,8
Γενική/κεντρική παχυσαρκία (%)	56,4/54,0
Υπερτροφία Αρ κοιλίας (%)	47,4

Πίνακας 2. Τιμές απεκκρινόμενης στα ούρα αλβουμίνης, συνολικής αλβουμίνης και α1-μικροσφαιρίνης και του πηλίκου ACR, ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης

	Αλβουμίνη (mg/l)	Συνολική αλβουμίνη (mg/ημέρα)	ACR (mg/g)	α1 μικροσφαιρίνη (mg/l)
<i>Σύνολο</i>	29,5 ± 27,2	43,1 ± 38,6	43,7 ± 41,1	7,60 ± 4,19
Ανδρες	31,6 ± 30,0	47,6 ± 43,5	45,1 ± 43,8	7,89 ± 4,53
Γυναίκες	27,0 ± 23,1	37,4 ± 30,6	42,0 ± 37,5	7,24 ± 3,70
<i>Δεκαετία(έτη)</i>				
<40	22,4 ± 19,0	33,7 ± 31,4	29,2 ± 28,0	6,41 ± 2,99
40-49	26,1 ± 25,1	39,1 ± 38,3	34,4 ± 33,5	6,91 ± 4,02
50-59	27,4 ± 24,4	41,5 ± 36,1	41,5 ± 37,7	7,44 ± 3,93
60-69	32,0 ± 29,3	47,1 ± 40,4	50,3 ± 45,0	8,13 ± 4,37
>70	44,5 ± 34,5	57,6 ± 43,8	69,5 ± 51,8	9,69 ± 4,98
ΜΣ(+)	38,9 ± 32,5	55,8 ± 44,9	98,8 ± 48,6	8,99 ± 4,70
ΜΣ(-)	24,2 ± 22,0	35,8 ± 32,3	67,3 ± 33,6	6,81 ± 3,61
<i>Σάκχαρο</i>				
Όχι	23,1 ± 21,1	34,4 ± 31,6	33,5 ± 30,5	6,63 ± 3,41
ΔΑΓ	35,1 ± 27,6	51,6 ± 40,0	54,2 ± 44,2	8,49 ± 4,32
Ναι	56,6 ± 36,1	78,2 ± 47,4	85,7 ± 54,6	11,72 ± 5,00
<i>Υπέρταση</i>				
Συστολική	43,0 ± 34,1	57,6 ± 43,2	107,3 ± 51,8	9,50 ± 4,86
Διαστολική	20,3 ± 17,5	29,9 ± 25,3	50,5 ± 25,1	6,21 ± 2,93
Συστολοδιαστολική	33,1 ± 29,1	49,4 ± 42,6	87,0 ± 43,0	8,18 ± 4,43
<i>Dipping Pattern</i>				
Extr Dippers	17,4 ± 14,7	26,7 ± 21,9	26,2 ± 22,6	5,93 ± 2,65
Dippers	18,4 ± 15,9	28,5 ± 25,3	27,0 ± 24,0	6,07 ± 2,78
Non dippers	42,9 ± 29,1	61,3 ± 42,8	64,8 ± 46,2	9,43 ± 4,51
Reverse dipp	54,6 ± 36,0	74,6 ± 47,9	78,0 ± 51,7	11,10 ± 5,42
<i>Na 24h</i>				
1 τεταρτημόριο	24,8 ± 21,0	38,0 ± 32,0	69,3 ± 34,5	7,04 ± 3,69
2 τεταρτημόριο	27,9 ± 25,1	39,5 ± 34,0	76,0 ± 37,9	7,35 ± 3,94
3 τεταρτημόριο	28,0 ± 24,7	40,4 ± 34,4	76,8 ± 38,3	7,55 ± 4,30
4 τεταρτημόριο	37,6 ± 34,6	54,5 ± 49,4	100,5 ± 49,9	8,48 ± 4,64

α1-μικροσφαιρινουρία σε 33,2% (22,3 και 75,8% των νορμογλυκαιμικών και σακχαροδιαβητικών αντίστοιχα).

Από τον πληθυσμό της μελέτης, 12,8% των ασθενών παρουσίαζαν μεμονωμένη συστολική υπέρταση, 37,9% διαστολική και 49,2% συστολοδιαστολική υπέρταση. Οι μέσες τιμές ήταν 164,4 mmHg για τη ΣΑΠ, 102,3 mmHg για τη ΔΑΠ και 62,1 mmHg για την ΠΠ.

Όσο αφορά την **24ωρη καταγραφή της ΑΠ**, το 4,7% ήταν extreme dippers, το 44,5% dippers, 39,0% non dippers και 11,7% reverse dippers. Οι καταγραφείσες τιμές για τη ΣΑΠ (ημερήσια/νυκτερινή/24ωρη) ήταν 139,5/127,5/136,9, για τη διαστολική 86,6/75,4/84,2 και για την πίεση παλμού 52,9/52,1/52,7 mmHg, αντίστοιχα.

Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας εμφάνιζε

το 47,4% των ασθενών (19,1% με έκκεντρη και 28,3% με συγκεντρική), 24,6% εμφάνιζε φυσιολογική μάζα και γεωμετρία ενώ το 28% είχε συγκεντρική αναδιαμόρφωση της κοιλίας.

Μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώθηκε σε 1849 ασθενείς(36,2%), εκ των οποίων 56% ήταν άνδρες.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι τιμές της αλβουμίνης (σε mg/l ούρων και σε mg/ημέρα), ο δείκτης ACR (mg/g) και η α₁-μικροσφαιρίνη (mg/l) στο σύνολο του πληθυσμού και στις επιμέρους ομάδες, ενώ στον πίνακα 3 αναφέρονται τα ποσοστά των ασθενών στις αντίστοιχες ομάδες με αυξημένο ποσό απεκκρινόμενων πρωτεϊνών ή δείκτη ACR.

Φαίνεται σαφέστατα η επίδραση του φύλου, της ηλικίας, του μεταβολισμού του σακχάρου, του μεταβολικού συνδρόμου, της νυκτερινής μεταβο-

Πίνακας 3. Ποσοστό (%) ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης με αυξημένες τιμές απεκκρινόμενης στα ούρα αλβουμίνης (>20 mg/l) συνολικής αλβουμίνης (>30 mg/g), δείκτη ACR (>30 mg/g) και α1-μικροσφαιρίνης (>8 mg/l)

	Αλβουμίνη	Συνολική αλβουμίνη	ACR	α1 μικροσφαιρίνη
<i>Σύνολο</i>	44,1	47,2	47,1	33,2
Ανδρες	46,5	50,9	47,1	34,9
Γυναίκες	41,2	42,6	47,1	31,2
<i>Δεκαετία(έτη)</i>				
<40	35,7	34,8	31,1	23,9
40-49	39,4	41,6	39,0	25,4
50-59	41,2	46,8	46,3	30,7
60-69	47,2	52,1	53,2	38,1
>70	63,4	63,8	71,5	55,6
ΜΣ(+)	59,8	63,0	62,0	49,6
ΜΣ(-)	35,2	38,1	38,6	23,9
<i>Σάκχαρο</i>				
Όχι	33,5	37,2	36,7	22,3
ΔΑΓ	58,9	61,3	61,7	46,2
Ναι	82,6	82,7	84,2	75,8
<i>Υπέρταση</i>				
Συστολική	62,2	63,6	70,3	53,8
Διαστολική	28,3	30,3	27,9	17,6
Συστολοδιαστολική	51,5	55,8	55,8	39,9
<i>Να 24h</i>				
1 τεταρτημόριο	39,3	42,7	42,3	26,4
2 τεταρτημόριο	42,3	43,6	44,5	32,0
3 τεταρτημόριο	41,7	46,2	45,5	31,7
4 τεταρτημόριο	53,3	56,2	56,0	43,0

λής της ΑΠ και της διαιτητικής πρόσληψης Na⁺ επί των τιμών της MA και ΜΣΦ.

Ενδιαφέροντα είναι τα στοιχεία όσο αφορά τα χαρακτηριστικά των τεσσάρων ομάδων, ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι, MA και ΜΣΦ (Πίν. 4).

Μεταξύ των ασθενών χωρίς MA, αυτοί με αυξημένη α_{1μ} (n=146) είχαν υψηλότερη ΣΑΠ (165,3 έναντι 159,3 mmHg, p<0,00001), ΠΠ (62,2 έναντι 56,9 mmHg p=0,0003), μεγαλύτερη επίπτωση ΣΔ (10,3 έναντι 3,7% p=0,00008) και υπερτροφίας ΑΚ (43,2 έναντι 26%, p<0,00001) έναντι των υπερτασικών χωρίς α_{1μ} (n=2704).

Μεταξύ των υπερτασικών με MA, οι ασθενείς με υψηλή επίσης α_{1μ} (n=1346) ήταν άτομα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς σε όλα τα χαρακτηριστικά ανευρέθηκαν δυσμενέστερες τιμές έναντι των 903 ασθενών με θετική μόνο τη MA (ΣΑΠ: 173,8 έναντι 165,1 mmHg p<0,00001, ΠΠ: 72,4 έναντι 62,4 mmHg, p<0,00001, επίπτωση ΣΔ: 34,4 έναντι 9,5 %, p<0,00001, clearance κρεατινίνης <60 ml/h: 24,2 έναντι 11,3% p<0,00001, Υπερτροφία ΑΚ 84,8 έναντι 56,3%, p<0,00001, κεντρική παχυσαρκία: 81,6 έναντι 60,4% p<0,00001;

non-dippers 88,8 έναντι 62,1% p<0,00001; απέκκριση αλβουμίνης 60,4 έναντι 36,6 mg/l, p<0,00001).

Παρομοίως, η σύγκριση ήταν λιγότερο ευνοϊκή, όπως αναμενόταν, για τους MA(+)/ΜΣΦ(-) υπερτασικούς σε σχέση με τους MA(-)/ΜΣΦ(-) και για τους MA(+)/ΜΣΦ(+) σε σύγκριση με τους MA(-)/ΜΣΦ(+) ασθενείς. Ανεξάρτητα δηλαδή της ανεύρεσης α_{1μ}, η ύπαρξη MA επιβάρυνε το καρδιαγγειακό προφίλ.

Ενδιαφέρον είναι και ότι ανάμεσα στους υπερτασικούς με MA μόνο και αυτούς με ΜΣΦ μόνο, οι πρώτοι έχουν πιο μακροχρόνιο ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (63,7 έναντι 50,8 μήνες, p=0,04) και η αναλογία dippers/non dippers είναι ανάστροφη (37,8/62,1% έναντι 67,1/32,9% p<0,00001). Όσο αφορά τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Έτσι λοιπόν βγαίνει το συμπέρασμα ότι η αυξημένη απέκκριση α_{1μ} στα ούρα σε υπερτασικούς ασθενείς με MA, σημαίνει αυξημένη επίπτωση και των άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι μικροαλβουμινουρίας και μικροσφαιρινουρίας

	MA+ ΜΣΦ+ N=1346	MA+ ΜΣΦ- N=904	MA- ΜΣΦ+ N=146	MA- ΜΣΦ- N=2704
ΣΑΠ (mmHg)	173,8	165,1	165,3	159,3
ΔΑΠ (mmHg)	101,4	102,7	103,1	102,5
ΠΠ (mmHg)	72,4	62,4	62,2	56,9
Ηλικία(έτη)	58,3	53,3	53,9	52,0
Ιστορικό ΑΥ	83,3	63,7	50,8	50,3
Κάπνισμα (%)	44,7	37,4	40,4	29,7
ΣΔ (%)	34,4	9,5	10,3	3,7
Παθ/κή ανοχή γλυκόζης (%)	23,9	19,9	17,8	12,0
Κάθαρση κρεατινίνης <60 (%)	24,2	11,3	15,8	7,5
Γενική Παχυσαρκία (%)	66,8	58,0	54,8	50,8
Κεντρική Παχυσαρκία (%)	81,6	60,4	45,9	38,6
Υπερτροφία ΑΚ (%)	84,8	56,3	43,2	26,0
Dippingstatus (extreme/dippers/ nondippers/reverse) (%)	0,9 /10,3 60,0/28,8	3,4/34,4 50,7/11,4	4,1/63,0 28,8/4,1	7,1/63,9 25,2/3,7
Υψηλή LDL (%)	49,3	37,1	30,1	27,3
Χαμηλή HDL (%)	32,1	22,9	18,5	14,9
Υψηλό Ινωδογόνο	45,0	27,5	32,2	18,3
Υψηλό PAI-1	54,1	27,7	24,7	16,1
AO strain	3,97 ± 1,53	4,71 ± 1,83	4,73 ± 1,76	5,14 ± 2,05
CSC	1,13 ± 0,66	1,44 ± 0,81	1,48 ± 0,76	1,61 ± 0,88
Ep	0,601±0,263	0,465±0,239	0,452± 0,229	0,396±0,207
ARD	4,28 ± 2,54	5,73 ± 3,29	5,83 ± 3,21	6,59± 3,61
ASI	15,80± 7,24	11,99± 6,28	11,94 ± 6,37	10,10 ± 5,28

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη προσέκυψε πλούσιο υλικό όσο αφορά το προφίλ του Ελληνικού Υπερτασικού Πληθυσμού και οι συσχετίσεις των διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με τις απεκκρινόμενες από τα ούρα αλβουμίνη και α₁μ.

Το ενδιαφέρον για την MA οφείλεται στη στενή της σχέση με την αθηροσκλήρυνση, τις κλινικές της εκδηλώσεις (στεφανιαία νόσο-αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια-περιφερική αγγειοπάθεια και πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα των αγγείων-αμφιβληστροειδοπάθεια-υπερτροφία αριστεράς κοιλίας) και την αυξημένη επίπτωση καρδιακής νοσηρότητας και θνητότητας που αυτή συνεπάγεται.

Εξάλλου, το JNC-7 περιέλαβε τη MA και το μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (<60 ml/min) στους μείζονες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου¹³ και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις πρόσφατες οδηγίες της¹⁴, ορίζει τους υπερτασικούς με ελαφρά αύξηση της κρεατινίνης ορού και απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα ως

ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η μελέτη HOPE επιβεβαίωσε ότι η MA ήταν ισοδύναμη με την προηγούμενη στεφανιαία νόσο στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτων, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ή χωρίς ΣΔ².

Η α₁μ είναι μία ανοσοκατασταλτική πρωτεΐνη με όχι εξακριβωμένη βιολογική λειτουργία. Πάντως κάποιες “ασυνήθιστες” ιδιότητές της έχουν αποκαλυφθεί. Δρα ως μεσολαβητής στην προσκόλληση βακτηριδίων σε πολυμερικές επιφάνειες και έχει κάποιο ρόλο στη γένεση νεφρικών λίθων. Παρότι δεν είναι πρωτεΐνη οξειάς φάσης, μεταβολές της συγκέντρωσής της στο πλάσμα έχουν διαπιστωθεί σε πολλές κλινικές καταστάσεις όπως λοίμωξη HIV αλλά και σε διαταραχές θυμικού (mood disorders) ενώ η μεταβολή της συγκέντρωσης στα ούρα παρέχει έναν πρακτικό, μη δαπανηρό και μη επεμβατικό τρόπο για τη διάγνωση και παρακολούθηση διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος. Έτσι επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση σωληναριακών βλαβών σε διαβητική νεφροπάθεια, πνελονεφρίτιδα, αποφρακτικές παθήσεις του ουροποιητικού και δηλητηρίαση από βαριά μέταλλα¹⁵.

Η MA ανευρίσκεται συχνότερα στους υπερτασικούς ασθενείς, τόσο στο σύνολό τους όσο και σε όλες τις υποομάδες, έναντι της ΜΣΦ, δηλαδή αποτελεί έναν περισσότερο ευαίσθητο δείκτη βλάβης στην υπέρταση. Αυτό ίσως να οφείλεται στο ότι η ΜΣΦ οφείλεται αποκλειστικά και μόνο σε βλάβη των ουροφόρων σωληναρίων όπου γίνεται η επαναρρόφιση, ενώ η MA οφείλεται επιπλέον, και μάλιστα πολύ περισσότερο, σε βλάβη του σπειράματος.

Όπως φαίνεται εξάλλου και στη μελέτη είναι ελάχιστοι οι υπερτασικοί στους οποίους εμφανίζεται μόνο ΜΣΦ (146 στους 5100), ενώ είναι πολλοί εκείνοι στους οποίους εμφανίζεται μόνο MA (903 στους 5100).

Σημαντικό πάντως είναι το εύρημα ότι οι υπερτασικοί με MA οι οποίοι παρουσιάζουν και ΜΣΦ αποτελούν ασθενείς επιβαρυσμένου καρδιαγγειακού προφίλ έναντι αυτών που παρουσιάζουν αποκλειστικά MA.

Ανάλογη πρόσφατη δημοσίευση σε υπερτασικούς ασθενείς με MA, συγκρίνει τη σημασία της παρουσίας και αυξημένης CRP παράλληλα με τη MA. Ο Pedrinelli διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με MA και υψηλή hsCRP (>2,2 mg/l), είχαν υψηλότερη 24ωρη συστολική ΑΠ και γλυκόζη αίματος (μετά φόρτιση), υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, χαμηλότερη HDL και μεγαλύτερη επίπτωση συγγεντρικής υπερτροφίας, μεταβολικού συνδρόμου και καπνίσματος σε σχέση με τους υπερτασικούς με MA αλλά χωρίς CRP και τους υπερτασικούς χωρίς MA. Έτσι λοιπόν συμπεραίνεται ότι η MA, όταν συνοδεύεται από υποκλινική φλεγμονή, συσχετίζεται και με μεταβολικές ανωμαλίες και αποκαλύπτει τους υπερτασικούς που έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντίθετα, μεμονωμένη MA, χωρίς αυξημένη CRP, χαρακτηρίζει ασθενείς με πιο “καλόηθες” καρδιαγγειακό προφίλ και καλύτερη πρόγνωση¹⁶.

Είναι λοιπόν και η α1μ ένας χρήσιμος δείκτης για πρόσθετη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, πέρα από τη MA; Η συνύπαρξη ΜΣΦ συνοδεύεται από υψηλότερη αρτηριακή πίεση, πίεση παλμού, πιο μακροχρόνιο ιστορικό υπέρτασης, μεγαλύτερη επίπτωση ΣΔ και ΠΑΓ, ΥΑΚ, υψηλής κρεατινίνης ορού και χαμηλής κάθαρσης κρεατινίνης και non dipping/reverse dipping pattern. Επίσης, όλοι οι λειτουργικοί δείκτες της αορτής εμφανίζονται επιβαρυσμένοι, υποδηλώνοντας αυξημένη αορτική σκληρία και μειωμένη ευενδοτότητα, όπως επίσης αυξημένα είναι και τα

επίπεδα δεικτών φλεγμονής και θρόμβωσης όπως το ινωδογόνο και PAI-1. Αυτά τα ευρήματα εξηγούνται εν μέρει και από τη μεγαλύτερη επίπτωση του ΣΔ και της ΠΑΓ στους ασθενείς με ΜΣΦ, τα οποία συνοδεύονται από δυσμενή επίδραση σε αυτούς τους δείκτες.

Η ανίχνευση αυξημένης απέκκρισης α1μ στα ούρα αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου στους ήδη υψηλού κινδύνου υπερτασικούς με MA. Αυτό ίσως είναι το αποτέλεσμα μεγαλύτερης έκτασης της βλάβης που έχει συμπεριλάβει τόσο το σπείραμα όσο και τα ουροφόρα σωληνάκια και σημαίνει αυξημένη βαρύτητα της νόσου (πιο αυξημένη ΑΠ ή αρρυθμιστος ΣΔ) ή μεγαλύτερη χρονική διάρκεια αυτής (π.χ ιστορικό της ΑΠ).

Είναι ελάχιστες οι αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρονται στη συνύπαρξη μικροαλβουμινουρίας και μικροσφαιρινουρίας και αναφέρονται σε διαβητικούς πληθυσμούς.

Η α₁-μικροσφαιρίνη έχει βρεθεί να είναι υψηλότερη και στους δύο τύπους διαβητικών^{17,18}, ακόμη και χωρίς νεφροπάθεια^{19,20} σε σχέση με τους μη διαβητικούς καθώς τα εγγύς ουροφόρα σωληνάκια προσβάλλονται πρώιμα κατά τη διεργασία της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας· στο ΣΔ τύπου 2, συνδέεται άμεσα με τη MA²¹ και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης²², ενώ ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος ελαττώνει τα επίπεδα αυτής²³. Αυξάνεται με την ηλικία, τη διάρκεια του ΣΔ (μετά από διόρθωση για ηλικία), είναι μεγαλύτερη στους άνδρες, ενώ δεν εξαρτάται από τη φυλή²⁴. Εμφανίζει επίσης υψηλότερες τιμές στους διαβητικούς υπό ινσουλίνη έναντι αυτών με αντιδιαβητικά δισκία και αυτών με διαιτητικό έλεγχο που έχουν και τις πιο χαμηλές τιμές²⁴.

Πτωχός διαβητικός έλεγχος, όπως εκφράζεται από την τιμή γλυκόζης νηστείας, τη μεταγευματική (2 ώρες) γλυκόζη και κυρίως από τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, συνοδεύεται από αυξημένες τιμές α1μ που είναι σύμφωνο με την αποδοχή ότι η σωληναριακή νεφροπάθεια είναι αποτέλεσμα μακρόχρονης υπεργλυκαιμίας περισσότερο, παρά παροδικής υπεργλυκαιμίας. Στους υπερτασικούς διαβητικούς είναι επίσης υψηλότερη σε σχέση με τους μη υπερτασικούς, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά.

Η απέκκριση α₁-μ είναι ανάλογη της απέκκρισης αλβουμίνης. Το ποσοστό των διαβητικών ασθενών με αυξημένη απέκκριση α₁μ είναι 33,6, 53,6 και 64,5% σε φυσιολογική απέκκριση λευκώματος, MA και μακρολευκωματινουρία αντίστοι-

χα. Ακόμη, το 45% των διαβητικών με πρωτεϊνουρία έχουν φυσιολογικές τιμές α_1 -μ στα ούρα, ενώ το 28% των διαβητικών με φυσιολογική α_1 μ έχουν πρωτεϊνουρία²⁴.

Δεν υπάρχει διαφορά ως προς ηλικία, φυλή, υπέρταση, διάρκεια και τρόπο ελέγχου του ΣΔ των διαβητικών με αλβουμινουρία και φυσιολογική α_1 -μικροσφαιρίνη και των διαβητικών με αυξημένη α_1 -μικροσφαιρίνη και νορμοαλβουμινουρία. Αυξημένο ποσοστό ανδρών έναντι γυναικών έχουν αυξημένη α_1 -μικροσφαιρίνη και νορμοαλβουμινουρία.

Έτσι λοιπόν, παρόλο που η απέκκριση αλβουμίνης και α_1 μ σχετίζονται, στην προώμη διαβητική νεφροπάθεια, η μία μπορεί να υπάρχει απουσία της άλλης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η σπειραματική δυσλειτουργία εμφανίζεται προτιμότερα κατά την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας σε κάποιους ασθενείς ενώ σε άλλους συμβαίνει το αντίθετο.

Στην παρούσα μελέτη, πάντως, φαίνεται ότι η βλάβη στο σπείραμα και η βλάβη στα σωληνάκια, στους υπερτασικούς ασθενείς τουλάχιστον, συνυπάρχουν και έτσι η πλειοψηφία των ασθενών της παρούσας μελέτης (4050 στους 5100, δηλαδή ποσοστό 80%) θα είχαν ή και τις δύο πρωτεΐνες αυξημένες στα ούρα ή καμία από αυτές. Βέβαια, το ποσοστό αυτό επηρεάζεται από την τιμή-ουδό που ορίσαμε για MA και ΜΣΦ και από το ότι οι ασθενείς της μελέτης έχουν σχετικά μακρό ιστορικό υπέρτασης (για να παρουσιασθούν σε Νοσοκομείο κέντρο). Ακόμη και έτσι όμως, από τους 2249 ασθενείς με MA οι 903 (ποσοστό 40%) δεν παρουσίαζαν ΜΣΦ και συγκροτούσαν ομάδα με λιγότερο δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ, υψηλότερη κάθαρση κρεατινίνης και πιθανότατα καλύτερη πρόγνωση. Επιβεβαιώνεται λοιπόν η προγνωστική σημασία της α_1 μ στους υπερτασικούς ασθενείς όσο αφορά την υπερτασική νεφροπάθεια αλλά και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Το συμπέρασμα είναι ότι στην αρτηριακή υπέρταση, αυξημένη απέκκριση α_1 -μικροσφαιρίνης συνδέεται με επιδείνωση της βλάβης των οργάνων-στόχων και μεγέθυνση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα της μικροαλβουμινουρίας.

SUMMARY

Marinakis A, Vissoulis G, Karpanou E, Azvaouridis K, Dimitrakopoulos S, Pietri P, Kokkinos D, Stefanadis X. Increased incidence of cardiovascular

risk factors and target organ damage in hypertensive patients with α_1 -microglobulinuria. *Arterial Hypertension 2005; 14: 34-43.*

Introduction. Microalbuminuria (MA) is considered as an independent predictor of cardiovascular risk in hypertensive patients (pts). It has also been demonstrated that α_1 -microglobulinuria (MGL), a marker of renal tubular damage, is an early sign of nephropathy in pts with diabetes. The aim of the present study was to investigate whether MGL is associated with increased target organ damage in a hypertensive population. *Methods.* We studied 5100 consecutive, untreated pts with uncomplicated, essential hypertension. After a 2-week wash-out period, complete clinical, laboratory and cardiac ultrasound examination was carried out in all pts, including 24-hour urine collection for measurement of microalbumin and α_1 -microglobulin. The pts were assigned to 4 groups according to their MA and MGL status: MA positive (MA+, >20 mg/l) with or without high (>8.5 mg/l) MGL (MA+ MGL+ or MA+ MGL-) and MA negative (MA-) with or without MGL (MA- MGL+ or MA- MGL-). *Results.* In the MA(-) group, the 146 MGL(+) pts had increased systolic blood pressure (165.3 vs 159.3 mmHg, $p < 0.00001$), pulse pressure (62.2 vs 56.9 mmHg, $p = 0.0003$) and a higher incidence of diabetes (10.3 vs 3.7%, $p = 0.00008$) and left ventricular hypertrophy (43.2 vs 26%, $p < 0.00001$) compared to the 2704 MGL(-) pts. In the MA(+) group, the 1346 MGL(+) pts had a more unfavorable risk factor profile and increased target organ damage compared to the 904 MGL(-) pts: (systolic BP 173.8 vs 165.1 mmHg, $p < 0.00001$, pulse pressure 72.4 vs 62.4 mmHg, $p < 0.00001$, non-dipping status 88.8 vs 62.1%, $p < 0.00001$, incidence of diabetes 34.4 vs 9.5%, $p < 0.00001$, incidence of abnormal creatinine clearance [< 60 ml/h] 24.2 vs 11.3%, $p < 0.00001$, incidence of central obesity 81.6 vs 60.4%, $p < 0.00001$, microalbumin 60.4 vs 36.6 mg/l, $p < 0.00001$ and finally, incidence of left ventricular hypertrophy 84.8 vs 56.3%, $p < 0.00001$). Patients with only MA only (MA+ MGL-) had a longer duration of hypertension (63.7 vs 50.8 months, $p = 0.04$) and a higher incidence of non-dipping status (62.1% vs 32.9%, $p < 0.00001$) compared to pts with MGL only (MA-MGL+). There were no significant differences in other parameters between these 2 groups. *Conclusion.* In hypertensive pts, increased level of urinary α_1 -microglobulin is associated with an unfavorable risk factor profile and increased incidence of target organ damage, irrespectively of microalbuminuria.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B35-B39.
2. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. For theHOPE Study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
3. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 466-473.
4. Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin-dependentdiabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1989; 298: 487-490.
5. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993; 342: 883-887.
6. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002; 51: 1157-1165.
7. Knobl P, Schernthaner G, Schnack C, et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045-1050.
8. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.
9. Sahn D, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
10. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *JACC* 1986; 7: 639-650.
11. Devereux BR, Giovanni de Simone, Ganau A, Roman JM. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J Hypertens* 1994; 12: S117-S127.
12. Karpanou E, Vyssoulis G, Papakyriakou S, Toutouza M, Toutouzas P. Effects of menopause on aortic root function in hypertensive women. *JACC* 1996; 28: 1562-6.
13. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo JL, et al. 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.
14. I2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
15. Penders J, Delanghe J. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. Review. *Clinica Chimica Acta* 346(2004): 107-118.
16. Pedrinnelli R, Dellomo G, Di Bello V. Low grade inflammation and microalbuminuria in Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(12): 2414-9.
17. Pfeleiderer S, Zimmerhackl LB, Kinne R, Manz F, Schuler G, Brandis M. Renal proximal and distal tubular function is attenuated in diabetes mellitus type 1 as determined by the renal excretion of a1-microglobulin and Tamm-Horsfall protein. *Clin Invest* 1993; 71: 972-977.
18. Brocco E, Fioretto P, Mauer M, et al. Renal structure and function in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Kidney Int* 1997; Suppl63: S40-S44.
19. Walton C, Bodansky HJ, Wales JK, Forbes MA, Cooper EH. Tubular dysfunction and microalbuminuria in insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1988; 63: 244-249.
20. Marczewski K, Krawczyk W, Rozyc P, Raszewski G, Grzywna R, Klimek K. Day/night ratio of microproteinuria and blood pressure rhythm in type II diabetes. *Diabetes Res Clin Prac* 1996; 33: 169-172.
21. Hofmann W, Guder WG. Urinary proteins in patients with diabetes mellitus (in German). *Klin Wochenschr* 1989; Suppl. 17: 37-39.
22. Martin P, Hampton KK, Walton C, Tindall H, Davies JA. Microproteinuria in type 2 diabetes mellitus from diagnosis. *Diabet Med* 1990; 7: 315-318.
23. O'Donnell MJ, Watson J, Martin P, Chapman C, Barnett AH. Transferrinuria in type 2 diabetes: the effect of glycaemic control. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 174-178.
24. Hong CY, Hughes K, Chia KS, Ng V, Ling SL. Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 338-42.