

Τίτλος εκπονούμενης διδακτορικής διατριβής

**«Η εξέλιξη των βλαβών οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς με και χωρίς μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος»**

Ειρήνη Χαρίκλεια Σιάφη

Ιατρός

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1)κ. Τσιούφης Κωνσταντίνος

2)κ. Τούσουλης Δημήτριος

3)κ. Κοσκίνας Ιωάννης

## **Σκοπός μελέτης**

Να διερευνηθούν οι πιθανές διαφορές βλαβών οργάνων-στόχων (καρδιάς, αγγείων και νεφρών) σε υπερτασικούς με ή με χωρίς ΜΑΑΝΗ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους.

## **Πληθυσμός και Μέθοδοι**

### **Πληθυσμός της μελέτης**

Ο συνολικός πληθυσμός της μελέτης θα αποτελείται από τη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς που προσέρχονται στη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του ΙΝΑ Ιπποκράτειου. Οι ασθενείς θα κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα θα ενταχθούν 90 ασθενείς με ΜΑΑΝΗ και στη δεύτερη ομάδα θα ενταχθούν 90 ασθενείς χωρίς ΜΑΑΝΗ. Οι ασθενείς με ΜΑΑΝΗ θα κατηγοριοποιηθούν στη συνέχεια με βάση το βαθμό της:

### **Κριτήρια εισαγωγής**

Στην μελέτη θα συμμετάσχουν ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών με ιδιοπαθή ΑΥ, οριζόμενη ως ΑΠ ιατρείου ΣΑΠ  $\geq 140\text{mmHg}$  ή/και ΔΑΠ  $\geq 90\text{ mmHg}$  και με επιβεβαίωση με περιπατητική καταγραφή ΑΠ (Μέση 24ωρη ΑΠ  $\geq 130/80\text{ mmHg}$ ). Από τους ασθενείς θα ζητηθεί έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη μετά από ενδελεχή ενημέρωση τους

### **Κριτήρια αποκλεισμού**

Εκ της μελέτης θα αποκλειστούν οι ασθενείς με τα εξής χαρακτηριστικά:

- Ηλικία  $<18$  και  $>75$  ετών
- Δευτεροπαθής ή ανθεκτική υπέρταση
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II
- Ατομικό αναμνηστικό κακοήθειας ή άλλης συστηματικής νόσου
- Χρόνια νεφρική νόσος  $\text{GFR} < 45\text{ ml/min/1.73 m}^2$
- Κολπική μαρμαρυγή
- Κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης  $>20\text{ g/ημέρα}$  για τους άντρες και  $>10\text{g/ημέρα}$  για τις γυναίκες
- Χρόνια HBV ή HCV λοίμωξη
- Αυτοάνοσα νοσήματα ήπατος
- Αιμοχρωμάτωση
- Νόσος Wilson
- Ανεπάρκεια  $\alpha 1$  αντιθρυψίνης

- Λήψη ηπατοτοξικών φαρμάκων (βαλπροϊκό οξύ ,οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, κορτικοστεροειδή, τετρακυκλίνη, αμιωδαρόνη, μεθοτρεξάτη, )

### **Μέθοδοι**

Κατά την πρώτη επίσκεψη διαλογής θα επιλεγούν ασθενείς οι οποίοι προσέρχονται στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΝΑ Ιπποκρατείου με ΑΥ πρωτοδιαγνωσθείσα ή μη, κατόπιν μετρήσεων ΑΠ στο ιατρείο και θα γίνει προγραμματισμός για να τεθεί 24ωρη καταγραφή ΑΠ για επιβεβαίωση της ΑΥ. Ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιϋπερτασική αγωγή θα τη διακόψουν για διάστημα 3 εβδομάδων και εν συνεχεία θα προγραμματιστούν για να τεθεί 24ωρη καταγραφή ΑΠ. Επίσης, θα ληφθεί πλήρες ιατρικό ιστορικό και θα γίνει μέτρηση των ανθρωπομετρικών στοιχείων δηλαδή ύψους, βάρους, περιμέτρου μέσης και περιφέρειας και υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος. Τέλος θα ζητηθεί εργαστηριακός έλεγχος.

Στη δεύτερη επίσκεψη διαλογής , θα γίνει αξιολόγηση της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ και θα γίνει επιβεβαίωση της ΑΥ. Επίσης, θα αξιολογηθούν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων και θα εφαρμοστούν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού. Βάσει όλων αυτών θα επιλεγούν οι υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι θα αποτελούν τον πληθυσμό της μελέτης. Για τον προσδιορισμό των ασθενών με ΜΑΛΝΗ θα πραγματοποιηθεί υπερηχογράφημα άνω κοιλίας και θα υπολογιστεί ο δείκτης ηπατικής στεάτωσης - FLI (Fatty Liver Index). Εν συνεχεία, οι ασθενείς που θα διαγνωσθούν με τις προαναφερθείσες μεθόδους με ΜΑΛΝΗ θα υποβληθούν σε ελαστογραφία (fibroscan), προκειμένου να

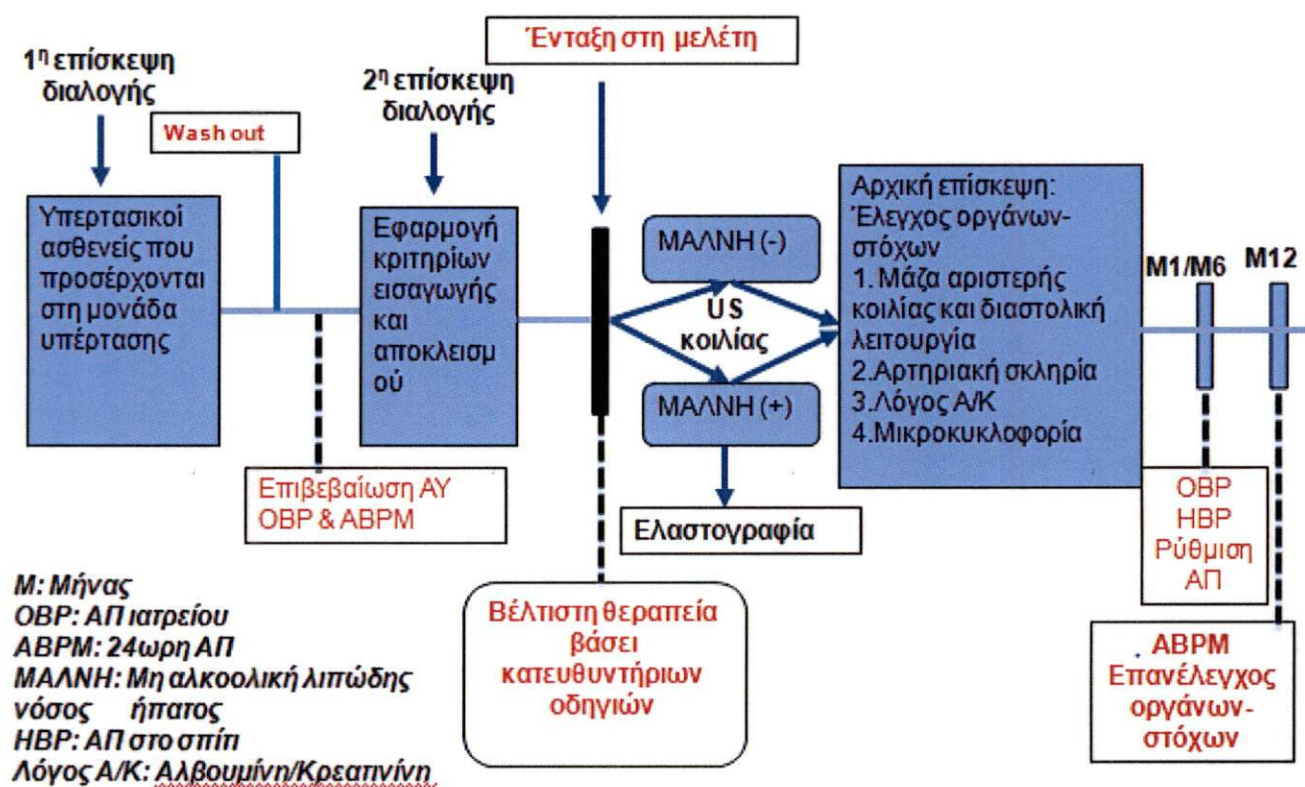


αξιολογείται ο βαθμός της ίωσης, ενώ παράλληλα θα υπολογιστεί το NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score. Έτσι, οι ασθενείς θα σταδιοποιηθούν ανάλογα με το βαθμό της ίωσης.

Στη baseline επίσκεψη, θα γίνει εκτίμηση των βλαβών των οργάνων-στόχων στις δύο ομάδες ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, θα εκτιμηθεί η μάζα και η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η αριστερή μάζα και η διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, ενώ με υπερηχογράφημα καρδιάς θα γίνει εκτίμηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, διορθωμένη κατά επιφάνεια σώματος  $\text{gr/m}^2$  και της διαστολικής λειτουργίας. Τέλος, για την αξιολόγηση της μικροαβουμινουρίας θα γίνει μέτρηση του λόγου A/K ούρων σε πρωινό δείγμα ούρων.

Οι ασθενείς θα λάβουν τη βέλτιστη θεραπεία σύμφωνα με τις τελευταίες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες οδηγίες της Υπέρτασης. Ο επανέλεγχος των ασθενών θα γίνει σε ένα, σε έξι και σε δώδεκα μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Η αξιολόγηση της ΑΠ των ασθενών θα γίνεται με τις μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι (HBP) που θα προσκομίζονται, ενώ θα γίνονται μετρήσεις ΑΠ και στο ιατρείο (OBP). Στην επανεκτίμηση που θα γίνει το 12<sup>ο</sup> μήνα, θα γίνει επιπρόσθετα έλεγχος των οργάνων-στόχων και εφαρμογή 24ωρης περπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη φαρμακευτική αγωγή ή αρρυθμίας ΑΠ στο σπίτι, θα πραγματοποιηθεί επανέλεγχος στο ιατρείο και ρύθμιση της αγωγής.

## Διάγραμμα ροής μελέτης



Title of doctoral dissertation

«The evolution of target organ damage in hypertensive patients with and without non-alcoholic fatty liver disease»

Eirini Charikleia Siafi  
Medical Doctor

Supervisors:

- 1) Prof. Tsioufis Konstantinos
- 2) Prof. Tousoulis Dimitrios
- 3) Prof. Koskinas Ioannis

### *Purpose:*

The purpose of the present study is to investigate potential differences in target organ damage (heart, vessels, and kidneys) in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) compared to non NAFLD patients during one year follow-up.

### *Methods*

#### Population of the study

The study population will consist of non-diabetic hypertensive patients who are examined at the Hypertension Unit of the First University Department of Cardiology in Hippokration General Hospital. Patients will be categorized into two groups. The first group will consist of 90 patients with NAFLD and the second group will consist of 90 non NAFLD patients. Subsequently, patients with NAFLD will then be categorized into other groups based on the degree of fibrosis.

#### Inclusion criteria

The patients that will participate in the study will be 18-75 years of age with idiopathic hypertension, defined as  $SBP \geq 140\text{mmHg}$  and / or  $DBP \geq 90\text{ mmHg}$  in office. Arterial hypertension will be confirmed with ambulatory blood pressure monitor (ABPM) (mean 24-hour BP  $\geq 130/80\text{ mmHg}$ ). Patients will be informed for the study and after that they will be asked to give their consent to participate.



## Exclusion criteria

Patients with the following characteristics will not participate in the study:

- Age <18 and > 75 years
- Secondary or resistant hypertension
- Type I and II diabetes mellitus
- Malignancy or other systemic disease
- Chronic kidney disease GFR <45 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>
- Atrial fibrillation
- Consumption of alcohol > 20 g / day for men and > 10 g / day for women
- Chronic HBV or HCV infection
- Autoimmune liver diseases
- Hemochromatosis
- Wilson's disease
- Deficiency of  $\alpha$ 1 antitrypsin
- Hepatotoxic drugs (valproic acid, estrogen, tamoxifen, corticosteroids, tetracycline, amiodarone, methotrexate)

## Methods

At the first screening visit the patients, that will be chosen to participate in the study, will have idiopathic hypertension diagnosed for the first time or not, based on office blood pressure measurements. Moreover, ABPM will be used to confirm the hypertension. Patients, that are already on antihypertensive treatment, will discontinue it for a 3-week period and then will be scheduled to place a ABPM. In addition, laboratory tests will be ordered.

At the second screening visit, the results of ABPM will be evaluated, so hypertension will be confirmed. The results of the laboratory tests will also be evaluated and inclusion and exclusion criteria will be applied. Based on the above hypertensive patients who will participate in the study will be selected. In order to define patients with NAFLD, abdominal ultrasound will be performed and the Fatty Liver Index will be calculated. Patients with NAFLD will undergo fibroscan in order to assess the degree of fibrosis and the NAFLD Fibrosis Score will be calculated. Thus, patients will be staged according to the degree of fibrosis.

At the baseline visit, the target organ damage will be assessed in the two patient groups. More specific, left ventricular mass index (LVMI), diastolic function of the left ventricular, arterial stiffness, microalbuminuria and microcirculation will be assessed. Capillaroscopy will be used to assess the microcirculation, carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) will be measured in order to evaluate arterial stiffness and microalbuminuria will be evaluated by albumin / creatinine ratio (ACR) in urine.

Patients will receive optimal medical treatment according to the latest European Guidelines for Hypertension. All of the patients will be reassessed in one, six and twelve months after the initiation of treatment. Twelve months after the initiation of the treatment, the target organ damage will be reassessed and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring will be applied to all patients.

# Flowchart

