

Περίληψη Πρότασης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής

**«Ο ρόλος της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού
συστήματος και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης
στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς
ασθενείς με και χωρίς μη αλκοολική λιπώδη νόσο του
ήπατος»**

Κακούρη Νίκη

Ιατρός

ΑΘΗΝΑ 2019

Τριμελής Επιτροπή

Καθηγητής Τσιούφης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Τούσουλης Δημήτριος

Καθηγητής Παπαγεωργίου Χαράλαμπος

Σκοπός μελέτης: Ο σκοπός της μελέτης είναι η συσχέτιση της επίδρασης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως εκφράζεται με την μυϊκή συμπαθητική δραστηριότητα (muscle sympathetic nerve activity-MSNA) και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, με την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με και χωρίς ΜΑΛΝΗ σε χρονικό διάστημα 6 μηνών.

Πληθυσμός της μελέτης : Ο πληθυσμός της μελέτης θα αποτελείται από ασθενείς οι οποίοι θα προσέρχονται στην Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου για παρακολούθηση και θα κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες: η πρώτη ομάδα θα αποτελείται από υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ΜΑΛΝΗ και η δεύτερη από υπερτασικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ οι οποίοι στην συνέχεια θα κατηγοριοποιηθούν εκ νέου βάσει τον βαθμό της ίνωσης . Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα για καταγραφή της MSNA και μεταβλητότητας της ΑΠ σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Ο αριθμός των υπερτασικών στους οποίους έχει εκτιμηθεί σε μελέτες φαρμακευτικής παρέμβασης η δραστηριότητα του ΣΝΣ μέσω της MSNA είναι μικρός (50-100 άτομα/μελέτη) λόγω των ειδικών μεθοδολογικών απαιτήσεων της μικρονευρογραφίας.

Βάσει των παραπάνω περιορισμών για να εκτιμηθεί η σχέση της ΣΝΣ με τη ρύθμιση της ΑΠ υπολογίζεται ότι η συμμετοχή 110 ατόμων (drop-out rate 10%) θα εξασφαλίσει την τυχαιοποίηση τουλάχιστον 50 ασθενών ανά ομάδα της μελέτης.

Κριτήρια εισαγωγής: Στην μελέτη θα συμμετάσχουν ασθενείς μη διαβητικοί ηλικίας 18-75 ετών με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, πρωτοδιαγνωσθείσα ή μετά από διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής για διάστημα 3 εβδομάδων. Η διάγνωση θα γίνει με ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και μέση ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή $\geq 130/80$. Επίσης, όλοι οι ασθενείς θα συμπληρώσουν έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενδελεχούς ενημέρωσης.

Κριτήρια αποκλεισμού: Εκ της μελέτης θα αποκλειστούν οι ασθενείς με

- Ηλικία <18 και >75 ετών
- Δευτεροπαθή ή ανθεκτική υπέρταση
- Σακχαρώδης διαβήτης

- Ατομικό αναμνηστικό κακοήθειας
- Λήψη αλκοόλ >20g/ημέρα για άντρες και >10g /ημέρα για γυναίκες
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με $GFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
- Χρόνια HBV ή HCV λοίμωξη
- Αυτοάνοσα νοσήματα ήπατος
- Αιμοχρωμάτωση
- Νόσο Wilson
- Ανεπάρκεια α_1 αντιθρυψίνης
- Λήψη ηπατοτοξικών φαρμάκων (βαλπροϊκο οξύ, οιστρογόνα, ταμοξιφένη, κορτικοστεροειδή, αμιωδαρόνη, μεθοτρεξάτη)

Σχεδιασμός μελέτης: Κατά την πρώτη επίσκεψη διαλογής (screening visit 1) των ασθενών στην Μονάδα Υπέρτασης, 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. Θα επιλεγούν ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, πρωτοδιαγνωσθέντες ή μη, κατόπιν μετρήσεων της ΑΠ στο ιατρείο και σε αυτούς θα γίνει προγραμματισμός για να τεθεί 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης για επιβεβαίωση της υπέρτασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιυπερτασική αγωγή θα γίνει διακοπή για διάστημα 3 εβδομάδων. Επίσης, θα ζητηθεί εργαστηριακός έλεγχος αίματος.

Στην δεύτερη επίσκεψη διαλογής (screening visit 2), θα γίνει αξιολόγηση της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ και θα γίνει επιβεβαίωση των ασθενών με 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. Στην συνέχεια θα γίνει αξιολόγηση για παρουσία λίπωσης του ήπατος με υπερηχογραφικό έλεγχο και τη μέτρηση του δείκτη ηπατικής στεάτωσης FLI (fatty liver index) και θα γίνει κατηγοριοποίηση των ασθενών στις δύο ομάδες. Η αξιολόγηση της ίνωσης θα γίνει με τη μέτρηση του NAFLD Fibrosis Score (ηλικία, σάκχαρο, BMI, αιμοπετάλια, AST/ALT ratio και λευκωματίνη) και της ελαστογραφίας (fibroscan).

Κατά την αρχική επίσκεψη-baseline θα γίνει εκτίμηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ με πραγματοποίηση μικρονευρογραφίας περονιαίου νεύρου για υπολογισμό του MSNA καθώς και υπολογισμός της μεταβλητότητας της ΑΠ. Οι παράμετροι οι οποίοι θα αξιολογηθούν είναι η τυπική απόκλιση από το μέσο όρο (standard deviation-SD), η σταθμισμένη τυπική απόκλιση (weighted SD), η μέση αληθής μεταβλητότητα (Average Real Variability-ARV), ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation-CV), η μέγιστη πίεση (Maximum BP), η νυχτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης (Nocturnal Dipping), η πρωινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Morning surge).

Θα γίνει έναρξη της κατάλληλης αντιϋπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις τελευταίες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες της Υπέρτασης, η οποία θα έχει διάρκεια 6 μήνες. Συνολικά θα πραγματοποιηθούν 3 επισκέψεις για επανέλεγχο στο ιατρείο, εκ των οποίων η 1^η θα γίνει ένα μήνα μετά την baseline επίσκεψη και στην συνέχεια οι ασθενείς θα επανεκτιμηθούν τον 3^ο και τον 6^ο μήνα. Οι ασθενείς θα λάβουν τη βέλτιστη θεραπεία σύμφωνα με τις τελευταίες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες οδηγίες της Υπέρτασης. Σε κάθε επίσκεψη θα γίνεται μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο και ρύθμιση της αγωγής. Θα ζητηθεί από τους ασθενείς να προσκομίζουν μετρήσεις ΑΠ από το σπίτι, για μια εβδομάδα, καταγράφοντας την τιμή της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης, με αυτοματοποιημένη συσκευή μέτρησης αρτηριακής πίεσης βραχίονα.

Στην τελευταία επανεκτίμηση, η οποία θα γίνει 6 μήνες μετά baseline επίσκεψη, θα γίνουν εκ νέου εξετάσεις αίματος που θα συμπεριλαμβάνουν εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας. Θα πραγματοποιηθούν εκ νέου καταγραφές της ΑΠ στο ιατρείο καθώς και 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την φαρμακευτική αγωγή ή αρρυθμιστή ΑΠ στο σπίτι ή αν υπάρχει κατάλληλη ένδειξη από τον θεράποντα ιατρό, θα πραγματοποιηθεί επιπλέον επίσκεψη στο ιατρείο και ρύθμιση της αγωγής.

Καταληκτικά σημεία

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία

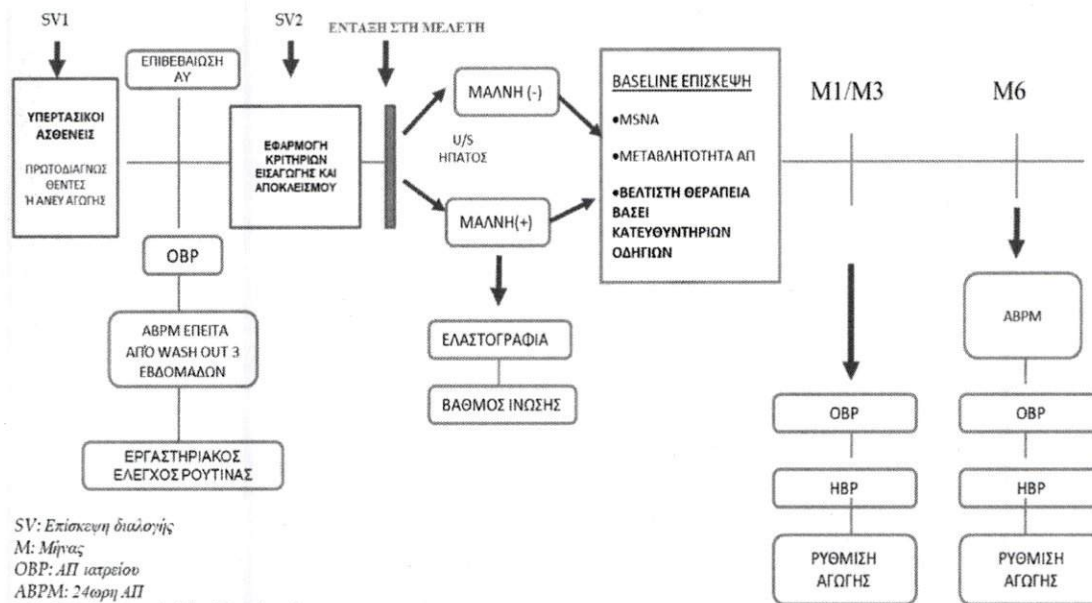
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο θα είναι η συσχέτιση του τόνου του ΣΝΣ, όπως θα εκτιμηθεί με την μυϊκή συμπαθητική δραστηριότητα και της μεταβλητότητας της ΑΠ, με την ρύθμιση της ΑΠ στις δύο ομάδες. Η ρύθμιση της ΑΠ θα γίνει σε διάστημα 6 μηνών με την λήψη της κατάλληλης αντιϋπερτασικής αγωγής και θα οριστεί βάσει των πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών υπέρτασης της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης ως εξής

- ασθενείς <65 ετών, με ΣΑΠ στο ιατρείο ≤ 130 mmHg έως 120 mmHg
- ασθενείς ≥ 65 ετών, με ΣΑΠ στο ιατρείο ≤ 140 mmHg έως 130 mmHg
- Σε όλους τους ασθενείς η ΔΑΠ θα πρέπει να κυμαίνεται <80 mmHg έως 70 mmHg

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία θα συμπεριλαμβάνεται ο υπολογισμός των διαφορών στο επίπεδο της συμπαθητικής δραστηριότητας, η οποία θα εκτιμηθεί με τη μυϊκή συμπαθητική δραστηριότητα, καθώς και της μεταβλητότητας της ΑΠ μεταξύ υπερτασικών ασθενών με ΜΑΛΝΗ και υπερτασικών ασθενών χωρίς ΜΑΛΝΗ. Επίσης, θα γίνει σύγκριση του επιπέδου της συμπαθητικής δραστηριότητας με τον βαθμό ίνωσης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ.

Διάγραμμα ροής μελέτης



SV: Επίσκεψη διαλογής

M: Μήνας

OBP: ΑΠ ιατρείου

ABPM: 24ωρη ΑΠ

ΜΑΛΝΗ: Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος

MSNA: Μοδκή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα

HBP: ΑΠ στο σπύ

Title of doctoral dissertation

“The role of the sympathetic nervous system and blood pressure variability in the regulation of arterial blood pressure in hypertensive patients with and without non alcoholic fatty liver disease”

Kakouri Niki

Athens 2019

Supervisors:

1. Professor Tsioufis Costas, 1st Cardiology Clinic, , Hippokration Hospital,
2. Professor Tousoulis Dimitrios, 1st Cardiology Clinic, Hippokration Hospital
3. Professor Papageorgiou Haralampos, 1st Department of Psychiatry , Eginition Hospital

Aim

The aim of this study is to assess the effect of sympathetic nervous system expressed by muscle sympathetic nerve activity (MSNA), and of blood pressure variability, in the arterial blood pressure regulation in hypertensive patients with and without non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) for a period of six months. The study will examine the regulation of arterial blood pressure in the two groups.

Methods

Population of the study

This prospective cohort study will consist of 110 hypertensive participants, who will be examined at the Hypertension Unit of the First University Department of Cardiology in Hippokration General Hospital and will be categorized in two groups. The first group will consist of 55 patients with NAFLD confirmed by liver ultrasound and the second group will consist of 55 patients without NAFLD. Subsequently, patients with NAFLD will then be categorized into other groups based on the degree of fibrosis.

Inclusion criteria

The participants will be non diabetic, aging between 18-75 years old with idiopathic hypertension. Arterial hypertension will be confirmed by office blood pressure defined as SBP ≥ 140 mmHg and / or DBP ≥ 90 mmHg and ABPM (mean 24-hour BP $\geq 130/80$ mmHg). All the patients will be informed about the study and then they will be asked to give consent to participate.

Exclusion criteria

- Age <18 and >75 years
- Secondary or resistant hypertension
- Type I and II Diabetes mellitus
- Malignancy or other systemic disease
- Alcohol consumption >20 g/day for men and >10 g /day for women
- Chronic kidney disease with GFR <45 ml/min/1.73 m²
- Chronic HBV or HCV infection
- Autoimmune liver diseases

- Haemochromatosis
- Wilson's Disease
- Alpha-1 antitrypsin deficiency
- hepatotoxic drugs (valproic acid, estrogen, tamoxifen, corticosteroids, amiodarone, methotrexate)

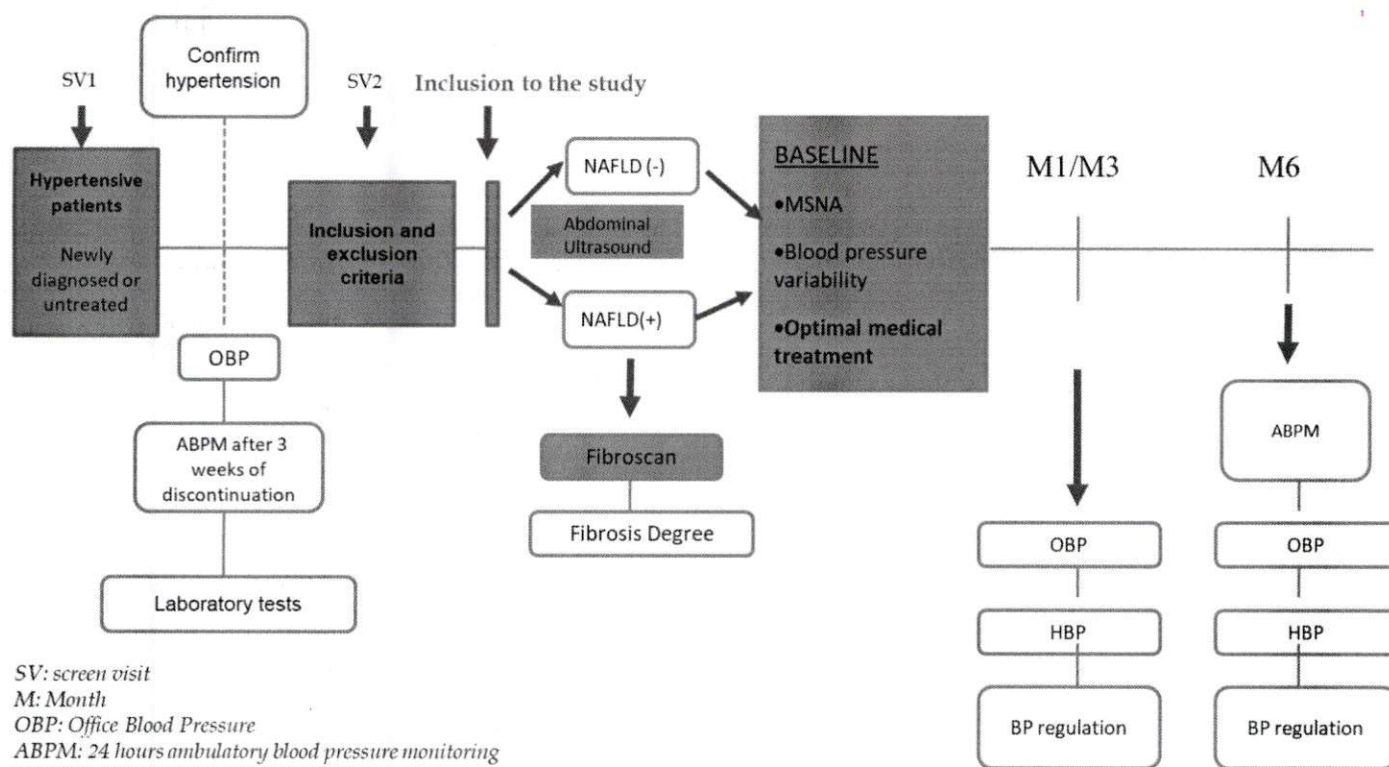
At the first screening visit a full medical history and anthropometric measurements will be taken from the patients that are chosen to participate in the study. These patients have idiopathic hypertension diagnosed for the first time or not, based on office blood pressure measurements. Moreover, ABPM will be used to confirm the hypertension. Patients, that take already antihypertensive medical therapy, will discontinue it for 3 weeks and then will be scheduled to place a ABPM. In addition, laboratory blood and urine tests will be ordered.

At the second screening visit, the results of ABPM will be evaluated, so hypertension will be confirmed. Also, the results of the laboratory tests will be evaluated and inclusion and exclusion criteria will be applied. Based on the results of ABPM, criteria and laboratory tests, 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. Also, NAFLD patients will undergo fibroscan in order to estimate the degree of fibrosis and the NAFLD Fibrosis Score will be calculated. Then patients will be staged according to the degree of fibrosis.

At the baseline visit, the activity of SNS will be assessed by microneurography and the measurement of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and blood pressure variability will be estimated in both groups. Blood pressure variability is expressed by standard deviation-SD, weighted SD, average real variability-ARV, coefficient of variation-CV, maximum BP, nocturnal Dipping and morning surge. Patients will receive optimal medical treatment according to the latest European Guidelines for Hypertension for 6 months. All of the patients will be reassessed in the 1st, 3rd and sixth month after the initiation of treatment. The level of sympathetic activity will be compared to the degree of fibrosis in patients with NAFLD. Six months after the initiation of the treatment, a 24-hour ambulatory blood pressure

monitoring will be applied to all patients in order to estimate in which group blood pressure is better controlled .

Flowchart



SV: screen visit

M: Month

OBP: Office Blood Pressure

ABPM: 24 hours ambulatory blood pressure monitoring

NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease

MSNA: Myocle sympathetic nerve activity

HBP: home blood pressure