

---

## Υπέρταση στο σακχαρώδη διαβήτη

---

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής  
Σπ. Μπακατσέλος

Συμμετέχουν  
Τ. Διδάγγελος, Μ. Αρχανιωτάκη, Δ. Καραγιάννη

---

**Μπακατσέλος Σ.:** Η υπέρταση επιπλέκει τον Σακχαρώδη Διαβήτη (Σ.Δ.) σε όλους τους πληθυσμούς και συμβαίνει με αυξανόμενη συχνότητα με την αύξηση της ηλικίας των ατόμων. Τα δύο αυτά νοσήματα είναι ισχυροί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, εγκεφαλικά επεισόδια, νεφρική νόσο και περιφερική αρτηριοσκληρυντική αγγειακή νόσο. Αν και η ανίχνευση, η θεραπεία και ο έλεγχος της υπέρτασης βελτιώθηκαν σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ακόμη σημαντικός πληθυσμός έχει ταυτόχρονα διαβήτη και μη ελεγχόμενη υπέρταση. Επειδή η υπέρταση συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας του διαβητικού ασθενούς θα πρέπει να αναγνωρίζεται έγκαιρα και να θεραπεύεται επιθετικά.

Η ομάδα των ομιλητών θα προσπαθήσει να απαντήσει στα εξής έξι κύρια ερωτήματα:

- 1) Ποιά είναι η επιδημιολογία της υπέρτασης στο Σ.Δ.;
- 2) Ποιά είναι η παθοφυσιολογία της υπέρτασης στο Σ.Δ. και αν διαφέρει συγκριτικά με εκείνη στον μη διαβητικό πληθυσμό;
- 3) Ποιά είναι η συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και αγγειακής νόσου στο Σ.Δ.;
- 4) Ποιοί είναι οι στόχοι της θεραπείας στο

διαβητικό ασθενή με υπέρταση;

5) Ποιά είναι η θεραπεία της υπέρτασης στο Σ.Δ. και τι μπορούμε να επιτύχουμε με τη θεραπεία;

6) Τι περαιτέρω έρευνα χρειάζεται πάνω στο θέμα της αντιυπερτασικής θεραπείας του Σ.Δ.;

Το θέμα σχετικά με τη παθοφυσιολογία της υπέρτασης στο Σ.Δ. θα μας το παρουσιάσει ο κ. Τ. Διδάγγελος και την αντιυπερτασική θεραπεία οι κ. Μ. Αρχανιωτάκη και Δ. Καραγιάννη. Στα υπόλοιπα ερωτήματα θα προσπαθήσω να απαντήσω περιεκτικά με λίγα λόγια στο λίγο χρόνο που διαθέτουμε.

### Επιδημιολογία της υπέρτασης στο Σ.Δ.

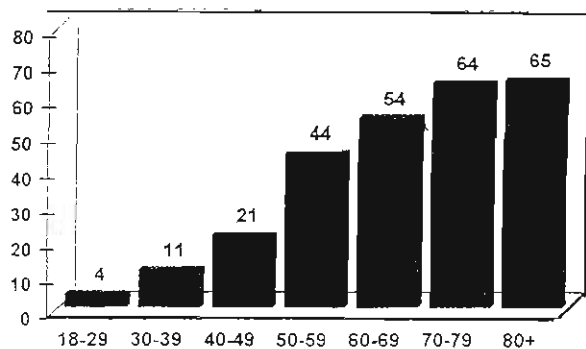
Ο επιπολασμός της υπέρτασης στο διαβητικό πληθυσμό είναι περίπου διπλάσιος συγκριτικά με τον μη διαβητικό πληθυσμό<sup>1</sup>. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) υπέρταση θεωρείται όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι  $\geq 160$  mmHg ή και η διαστολική  $\geq 95$  mmHg. Σύμφωνα όμως με την πέμπτη ανακοίνωση της κοινής εθνικής επιτροπής (J.N.C.-V) των ΗΠΑ η αρτηριακή πίεση ταξινομείται όπως φαίνεται στον πίνακα 1<sup>2</sup>. Σύμφωνα με την ανακοίνωση αυτή τα κριτήρια για τον κα-

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση της Α.Π. σε ενήλικες  $\geq 18$  χρονών

Κατηγορία	Συστολική ΑΠ (mmHg)	Διαστολική ΑΠ (mmHg)
Φυσιολογική	<130	<85
Ανώτερη φυσιολογική	130-139	85-89
Υπέρταση		
Στάδιο 1 (ήπια)	140-159	90-99
Στάδιο 2 (μέτρια)	160-179	100-109
Στάδιο 3 (σοβαρή)	180-209	110-119
Στάδιο 4 (πολύ σοβαρή)	$\geq 210$	$\geq 120$

Σημείωση: Όταν η συστολική και η διαστολική ΑΠ πέφτουν σε διαφορετικές κατηγορίες, θα πρέπει η υψηλότερη κατηγορία να επιλέγεται για την ταξινόμηση της ΑΠ του ατόμου

θορισμό της υπέρτασης είναι πιο αυστηρά, τα οποία έγιναν αποδεκτά και από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία<sup>3</sup>. Ο επιπολασμός της υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό σύμφωνα με τα κριτήρια της (J.N.C.-V), ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Έτσι σε ηλικία 50-59 χρονών το 44% έχει υπέρταση σε ηλικία  $\geq 70$  χρονών τα 2/3 έχουν υπέρταση (64-65%). Γενικώς σε ηλικία 18-74 χρονών περίπου το 20% έχει υπέρταση<sup>4</sup>. Η κατανομή του επιπολασμού της υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό ανάλογα με την ηλικία φαίνεται στο σχήμα 1. Θα πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι υπάρχουν διαφορές στον επιπολασμό της υπέρτασης ανάλογα με την φυλετική προέλευση των



**Σχ. 1.** Επιπολασμός της υπέρτασης (%) στο γενικό πληθυσμό ανάλογα με την ηλικία στις ΗΠΑ (Συστολ. Αρτ. Πίεση  $\geq 140$  mmHg ή/και Διαστ. Αρτηρ. Πίεση  $\geq 90$  mmHg ή σε αντιυπερτασική θεραπεία).

πληθυσμών και γενικά είναι μεγαλύτερος στους μαύρους απ' ό τι στους λευκούς.

Σε δικιά μας μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με Σ.Δ. τύπου II και μέση ηλικία  $59 \pm 7,5$  χρόνια, στην οποία αποκλείστηκαν ασθενείς με νεφροπάθεια και υπερήλικες  $> 70$  χρονών, με τα κριτήρια του Π.Ο.Υ., ο επιπολασμός ήταν στους μεν άνδρες 30,12% και στις γυναίκες 47,17%<sup>5</sup>.

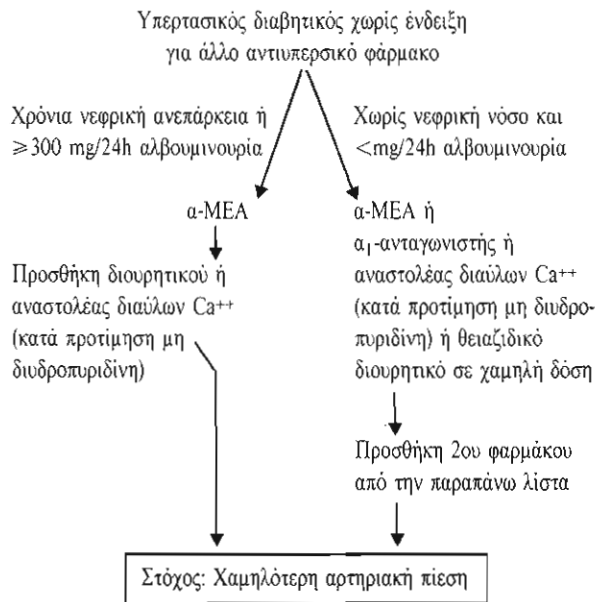
Σύμφωνα με τα κριτήρια της JNC-V σε μια Δανική μελέτη από την ομάδα του H.H. Parving<sup>6</sup> ο επιπολασμός της υπέρτασης στον IDDM και NIDDM ήταν 51% και 80% αντίστοιχα. Ο επιπολασμός στην μελέτη αυτή ανάλογα με την ύπαρξη και όχι λευκωματίνης στα ούρα φαίνεται στον πίνακα 2 και 3. Η μέση ηλικία και η γνωστή διάρκεια του Σ.Δ. στους με IDDM ήταν  $41 \pm 14$  χρόνια και  $24 \pm 11$  ενώ στους με NIDDM  $59 \pm 10$  και  $9 \pm 7$  χρόνια αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα παραπάνω η συνύπαρξη Σ.Δ. και υπέρτασης, ειδικά στον NIDDM φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη από ότι αναμένεται από μια τυχαία σύμπτωση και μόνο. Συνεπώς κάποια κοινή παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ των δύο νοσημάτων πολύ πιθανόν υπάρχει. Στη συνέχεια ο κ. Διδάγγελος θα μας παρουσιάσει τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης του Σ.Δ.

**Πίνακας 2.** Επιπολασμός υπέρτασης στον Σ.Δ. τύπου I

	WHO %	J.N.C.-V (%)
Νορμοαλβ/κοί	15	42
Μικροαλβ/κοί	26	52
Μακροαλβ/κοί	61	79
Συνολικά	26	51

**Πίνακας 3.** Επιπολασμός υπέρτασης στον Σ.Δ. τύπου II

	WHO %	J.N.C.-V (%)
Νορμοαλβ/κοί	51	71
Μικροαλβ/κοί	73	90
Μακροαλβ/κοί	82	93
Συνολικά	61	80



Σχ. 2. Αλγόριθμος για την επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου στην υπέρταση διαβητικού ασθενούς.

## Βιβλιογραφία

1. *Ebstein M, Sowers JR.* Diabetes mellitus and Hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-418.
2. *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the joint National committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (J.N.C.-V).*
3. *American Diabetes Association.* Treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1394-1401.
4. *Burt VL.* Prevalence of hypertension in adult US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
5. *Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Κλεισιάρης Β, Παπαλεξίου Γ, Ζαμπούλης Χ.* Η συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς διαβητολογικών ιατρείων. *Ελληνικά Διαβητ. Χρονικά* 1989; 2: 40-44.
6. *Tarnow L, Rossing P, Call M-A, Nielsen F, Parving HH.* Prevalence of arterial Hypertension in Diabetic Patients before and after the J.N.C.-V. *Diabetes Care* 1994; 11: 1247-1251.

## Παθογένεση υπέρτασης στον Σακχαρώδη Διαβήτη

### Τ. Διδάγγελος

Το ερώτημα στο οποίο θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε στην συνέχεια είναι εάν και κατά πόσο υπάρχει κοινός παθογενετικός μηχανισμός ανάμεσα στον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ)

και την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ). Η σχέση αυτή μέχρι σήμερα δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί<sup>1,2</sup>. Θεωρίες και υποθέσεις που αφορούν τον πιθανό κοινό παθογενετικό μηχανισμό φαίνονται στον πίνακα 1.

Διαφορετικός ωστόσο είναι ο παθογενετικός μηχανισμός της ΑΥ ανάμεσα στον Σ.Δ. τύπου I και στον Σ.Δ. τύπου II.

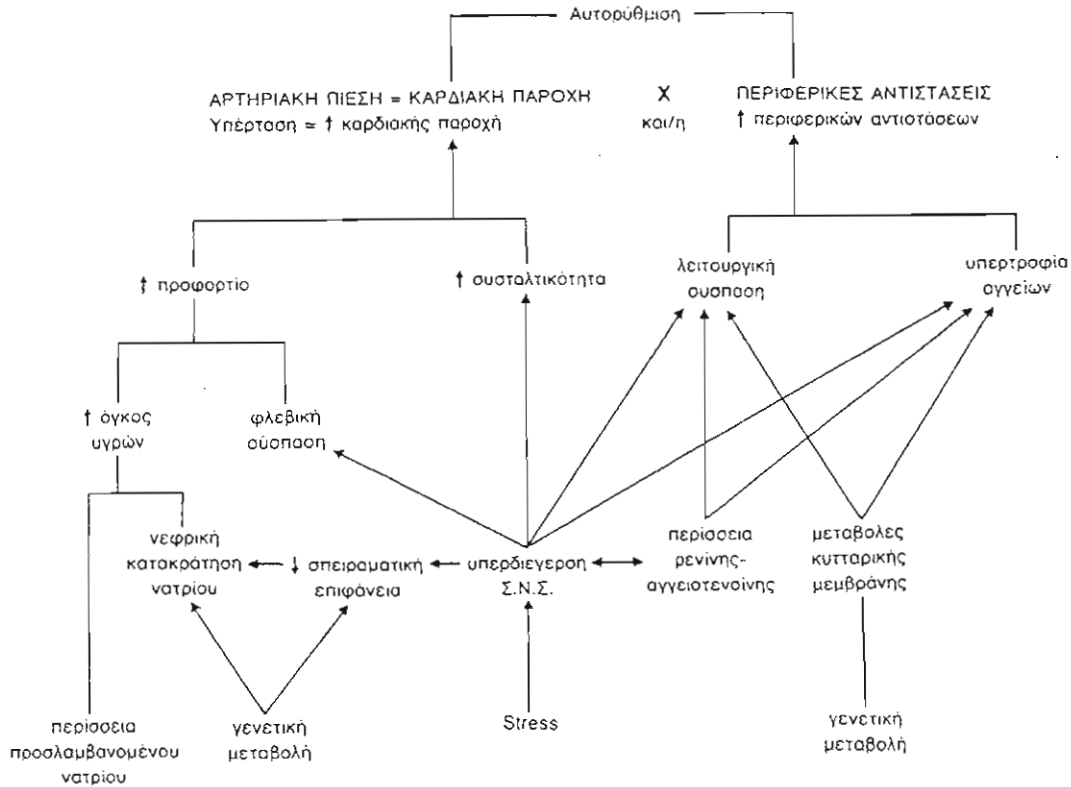
Στον Σ.Δ. τύπου I η ΑΥ συνυπάρχει σχεδόν πάντοτε με διαβητική νεφροπάθεια και αναπτύσσεται παράλληλα με την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>3</sup>. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αντίστροφη σχέση μεταξύ νεφρικής κθάαρσης κρεατινίνης και υπέρτασης και ανάλογη σχέση μεταξύ λευκοματινουρίας και Α.Υ.<sup>3</sup>. Από τη στιγμή που θα εγκατασταθεί η Α.Υ. επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία και αντίστροφα, δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο μεταξύ Α.Υ. και νεφρικής λειτουργίας. Στις ελάχιστες περιπτώσεις ασθενών με ΣΔ τύπου I και ΑΥ χωρίς την ύπαρξη νεφροπάθειας, η ΑΥ αποδίδεται στην τυχαία κοινή συνύπαρξη ΣΔ και ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Αντίθετα στον ΣΔ τύπου II η ΑΥ μπορεί να αντανάκλα την συνύπαρξη πολλών κοινών παθήσεων ή και καταστάσεων όπως είναι η ιδιοπαθής υπέρταση, παχυσαρκία, ηλικία, οι διαταραχές στη γλυκόζη, στην ινσουλίνη, στην ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης, στην ομοιοστασία  $Na^+$  και στη νεφρική λειτουργία. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν μεμονωμένα ή σε συνεργασία στην ανάπτυξη ΑΥ στον ΣΔ τύπου II. Είναι πιθανόν δε η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης να παίζει κάποιο ιδιαίτερο παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη ΑΥ. Ως γνωστόν η παθογένεια του ΣΔ τύπου II περιλαμβάνει:

α) Έλλειψη ινσουλίνης και β) αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης. Από την άλλη πλευρά η ΑΥ στον ΣΔ τύπου II χαρακτηρίζεται κυρίως από αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις<sup>4</sup>. Μπορεί όμως και άλλοι παράγοντες να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΑΥ (Σχ. 1). Στην συ-

Πίνακας 1. Λόγοι της αυξημένης συχνότητας υπέρτασης στον σακχαρώδη διαβήτη

1. Συνύπαρξη με διαβητική νεφροπάθεια
2. Αμιγής συστολική υπέρταση (σκλήρυνση αορτής)
3. Συνύπαρξη με ιδιοπαθή υπέρταση
4. Κοινός παθογενετικός μηχανισμός με ΣΔ (υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη)



Σχ. 1. Παράγοντες που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση.

νέχεια θα διερευνήσουμε αν και κατά πόσο αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπέρτασης στον ΣΔ τύπου II και αυτό θα είναι και το κύριο θέμα μας.

**1) Κοινή γενετική προδιάθεση**

Στην ΣΔ τύπου II η ΑΥ μπορεί να εμφανίζεται ταυτόχρονα με την εμφάνιση του ΣΔ<sup>2</sup>, μετά την εμφάνιση του ΣΔ ή πριν την εμφάνισή του (Πίν. 2). Πολλοί δε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και ΑΥ έχουν οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης (Πίν. 2). Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι ΣΔ και ΑΥ μπορεί να έχουν κοινό παθογενετικό μηχανισμό μέσω γενετικής προδιάθεσης. Πολλοί δε ερευνητές αναζήτησαν τα πιθανά κοινά γονίδια ανάμεσα στον ΣΔ και στην ΑΥ, χωρίς όμως κάτι τέτοιο μέχρι σήμερα να μπορέσει να αποδειχθεί. Είναι γνωστό ότι κάθε μια από αυτές τις νόσους μεταβιβάζεται με ετερογενή πολυγονιδιακό τρόπο και πιθανόν διαφορετικά γονίδια σε διαφορετικές φυλές ή εθνικότητες να είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση των παθήσεων.

**2) Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην παθογένεση υπέρτασης**

Κατ' αρχήν η υπεργλυκαιμία αυξάνει τον

**Πίνακας 2.** Σε προοπτική μελέτη στο Διαβ. Κέντρο Β' Π.Π. 149 ΣΔ τύπου 2 με υπέρταση

Ηλικία	Διάγνωσης Σ.Δ.	50,6 έτη
	διάγνωσης υπέρτασης	55,0 έτη
Κληρον.	ιστορικό υπέρτασης	41%
	ενώ σε ομάδα νορμοτασικών	19%
Υπέρταση	μετά ΣΔ	56,5%
ΣΔ	μετά την υπέρταση	32,5%
Ταυτόχρονη	διάγνωση	11,0%
Διάρκεια ΣΔ	κατά τη διάγνωση	
ΑΥ		9,4 ± 6,5 έτη

όγκο πλάσματος λόγω ώσμωσης, έλκοντας H<sub>2</sub>O στον ενδοαγγειακό χώρο (Πίν. 3).

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεν φαίνεται να συμμετέχει σ' αυτή την αύξηση του όγκου του πλάσματος, επειδή σε διαβητικούς ασθενείς έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα δραστικής ρενίνης πλάσματος σε πολλές εργασίες<sup>4,5</sup>, ίσως λόγω της υπεργλυκαιμίας. Το σύνδρομο του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού, συχνό σε διαβητικούς ασθενείς με νεφροπάθεια, πιστεύεται ότι οφείλεται στον αυξημένο όγκο πλάσματος. Έχουν αναφερθεί επίσης οι

**Πίνακας 3.** Ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην παθογένεση υπέρτασης

- 
- 1) Αύξηση εξωκυτταρίου όγκου
  - 2) Αύξηση ολικού ανταλλάξιμου Na του οργανισμού;
  - 3) Βλάβη ενδοθηλίου  
αγγειοσύσπαση-υπερτροφία λειών μυικών ινών
  - 4) Μέσω προϊόντων γλυκοζυλίωσης  
αγγειοσύσπαση-υπερτροφία λειών μυικών ινών
- 

εξής λόγοι μειωμένης έκκρισης ρενίνης και οι οποίοι συνδέονται συχνά με τις μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ:

α) Μειωμένη σύνθεση-έκκριση ρενίνης λόγω υαλινοποίησης του προσαγωγού αρτηριδίου και καταστροφή των παρα-σπειραματικών κυττάρων<sup>6</sup>.

β) Μειωμένη μετατροπή προρενίνης σε ρενίνη. Τα κυκλοφορούντα αυξημένα επίπεδα προρενίνης μπορεί να είναι και δείκτης των επιπλοκών του ΣΔ<sup>7</sup>.

γ) Μειωμένος τόνος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΝΣ) λόγω νευροπάθειας αυτονόμου Ν.Σ.

Επίσης η υπεργλυκαιμία ενδέχεται να συμβάλλει στην αύξηση του ολικού ανταλλάξιμου Na<sup>+</sup> του σώματος, το οποίο έχει βρεθεί κατά 10% υψηλότερο στους διαβητικούς ασθενείς έναντι των μη διαβητικών<sup>8</sup>. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αυξημένη σπειραματική υπερδιήθηση γλυκόζης, η οποία στη συνέχεια διεγείρει τον συµμεταφορέα Na<sup>+</sup> - γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού, με αποτέλεσμα αυξημένη κατακράτηση Na<sup>+</sup>. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από την αυξημένη συγκέντρωση Na<sup>+</sup> στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου αλλά και από την αυξημένη δραστηριότητα της Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ΑΤΡάσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι για την ενεργοποίηση του συµμεταφορέα δεν απαιτείται η δράση ή η παρουσία ινσουλίνης και ο μηχανισμός ενεργοποιείται άμεσα. Συνεπώς υπάρχει αυξημένη κατακράτηση Na<sup>+</sup> στην ήπια και μέτρια υπεργλυκαιμία. Οι διαταραχές, που αναφέρθηκαν, θα έπρεπε να έχουν σαν συνέπεια την αύξηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> του πλάσματος. Ωστόσο η συγκέντρωση του Na<sup>+</sup> πλάσματος σε μη-αζωθαιμικούς διαβητικούς ασθενείς, όταν αναχθεί σε φυσιολογικό κυκλοφορούντα όγκο πλάσματος, έχει βρεθεί φυσιολογική<sup>8</sup>. Πιθανόν να υπάρχει διαφυγή Na<sup>+</sup> στον ενδιάμεσο εξωαγγειακό χώρο<sup>6</sup>. Συνεπώς μπορεί το

ολικό ανταλλάξιμο Na<sup>+</sup> του οργανισμού να είναι αυξημένο, δεν φαίνεται όμως να συμβάλλει άμεσα στην παθογένεση ΑΥ στον ΣΔ<sup>3</sup>.

Ακόμη η φόρτιση με Na<sup>+</sup>, η αυξημένη πρόσληψη Na<sup>+</sup> με την τροφή σε υπεργλυκαιμικούς ασθενείς προκαλεί αυξημένη κατακράτηση Na<sup>+</sup> από τους νεφρούς<sup>3</sup>.

Αντίθετα στα υπερινσουλιναϊμικά-ευγλυκαιμικά clumb δεν παρατηρήθηκε το ανωτέρω φαινόμενο<sup>9</sup>.

Η χρόνια υπεργλυκαιμία συμβάλλει επίσης στην παθογένεση ΑΥ μέσω της μειωμένης ελαστικότητας των αγγείων, την οποία προκαλεί, προάγοντας δομικές μεταβολές στα αγγεία<sup>4</sup>.

Σε υψηλές συγκεντρώσεις η γλυκόζη έχει άμεση τοξική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, προκαλώντας καθυστέρηση στον πολλαπλασιασμό τους και αυξάνοντας τον κυτταρικό θάνατο<sup>10</sup>. Επίσης επηρεάζει την χάλαση των αγγείων, που εξαρτάται από το ενδοθήλιο, μέσω μειωμένου σχηματισμού νιτρικού οξειδίου (NO)<sup>11</sup>. Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι αυξημένη σύσπαση των αγγείων και υπερπλασία των λειών μυικών ινών των αγγείων.

Επίσης τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης έχει δειχθεί ότι προκαλούν υπερανάπτυξη φιμπρονεκτίνης και κολλαγόνου IV σε καλλιέργειες ανθρώπινων λειών μυικών ινών<sup>12</sup>. Αυτή η υπερανάπτυξη μπορεί να συμβάλλει άμεσα στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και έμμεσα στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Είναι γνωστό επίσης ότι η υπεργλυκαιμία με τον μηχανισμό της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης οδηγεί στον σχηματισμό των προϊόντων της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία αθροίζονται σε διάφορες θέσεις ιδιαίτερα όμως στις υπενδοθηλιακές πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης του τοιχώματος των αγγείων<sup>4</sup>. Ο ρυθμός δε εναπόθεσης είναι ανάλογος του χρόνου ύπαρξης της υπεργλυκαιμίας (μεγάλες χρονικές περιόδοι οδηγούν σε αυξημένη εναπόθεση). Επίσης έχει δειχθεί υψηλή συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων προϊόντων μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης και αγγειακών επιπλοκών. Από τις εργασίες των Vlassara<sup>13</sup> έχει βρεθεί ένας ειδικός υποδοχέας στην μεμβράνη των μακροφάγων, ο οποίος αναγνωρίζει ειδικά τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες και με τον οποίο συνδέονται τα προϊόντα της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης. Προσλαμβάνονται στην συνέχεια από τα μικροφάγα, προκαλείται διέγερση αυτών και συνήθως και έκκριση TNF (Tumor necrosis factor) και ιντερλευκίνης-1. Αυ-

τές οι κυτοκίνες διεγείρουν άλλα κύτταρα σε αύξηση σύνθεσης πρωτεϊνών και πολλαπλασιασμό. Προκαλείται με αυτό τον τρόπο αγγειοσυσπασση και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών και κατά συνέπεια αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.

Τα προϊόντα της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης με την εναπόθεση τους στον συνδετικό ιστό των αρτηριών προκαλούν μειωμένη ελαστικότητα αυτών και κατά συνέπεια οδηγούν στην δημιουργία αμιγούς συστολικής υπέρτασης.

Με την απελευθέρωση δε του TNF προκαλούνται επίσης λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν περαιτέρω βλάβη του ενδοθηλίου<sup>14</sup>.

Επίσης γνωστές είναι οι διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στον ΣΔ όπως η γλυκοζυλίωσή τους, η οξείδωσή τους, τα αυξημένα τριγλυκερίδια η μικρή πυκνότητα LDL, η χαμηλή HDL κ.ά.<sup>14</sup>.

Όλες αυτές οι διαταραχές προάγουν την αθηροσκλήρωση στον ΣΔ και μέσω αυτής τη δημιουργία υπέρτασης.

### 3) Ο ρόλος του συμπαθητικού Ν.Σ.

Ένα άλλο σύστημα, το οποίο μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεση της υπέρτασης στον ΣΔ είναι το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (Σ.Ν.Σ.). Κατ' αρχήν βρέθηκε να υπάρχει μια

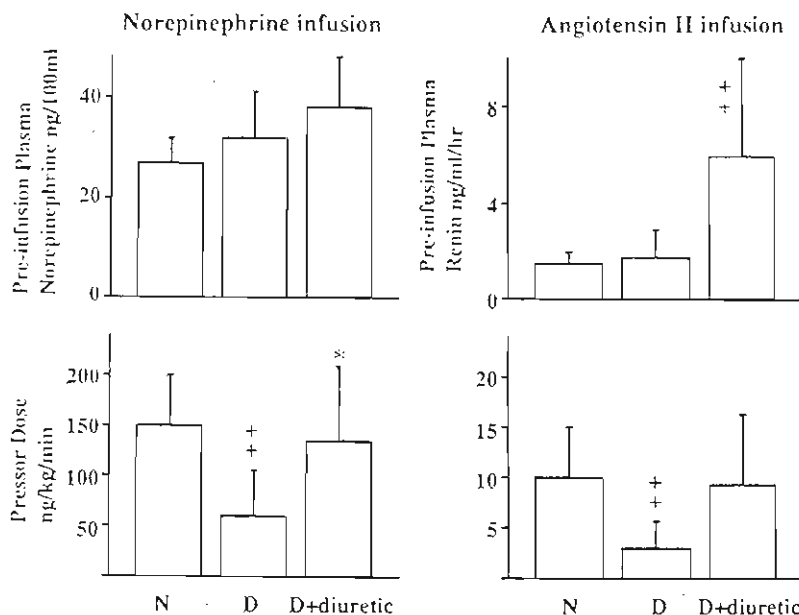
άμεση σχέση μεταξύ των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος και της δραστηριότητας του Σ.Ν.Σ. σαν αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσληψης θερμίδων.

Ο Rowe<sup>15</sup> έδειξε ότι η ινσουλίνη σε εγχύσεις σε ανθρώπους προκάλεσε αύξηση των επιπέδων νοραδρεναλίνης πλάσματος και κατά συνέπεια διέγερση του Σ.Ν.Σ.

Η αύξηση αυτή της νοραδρεναλίνης ήταν στενά συνδεδεμένη με αύξηση των σφύξεων και της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Στις ίδιες εργασίες ή υπεργλυκαιμία δεν παρουσίασε παρόμοιες δράσεις.

Τα αποτελέσματα αυτών των εργασιών αμφισβητήθηκαν από άλλους ερευνητές. Έτσι λοιπόν ο Weidmann<sup>16</sup>, αντίθετα με τον Rowe, δεν βρήκε σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων νοραδρεναλίνης ή αγγειοτενσίνης II πλάσματος, αλλά παρατήρησε ότι οι διαβητικοί ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στην δράση αυτών των ουσιών από ότι οι μη διαβητικοί (Σχ. 2).

Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές<sup>17</sup>. Ακόμη περισσότερο ο Anderson<sup>18,20</sup> έχει πρόσφατα δείξει ότι η έγχυση ινσουλίνης προκαλεί όχι μόνον διέγερση του Σ.Ν.Σ. αλλά επίσης αγγειοδιαστολή, που συνοδεύεται με μικρή πτώση της ΑΠ, σε νορμοτασικούς και οριακούς υπερτασικούς ασθενείς. Ο Lembo<sup>19</sup> έχει αναφέρει επίσης ότι η ινσουλίνη



Σχ. 2. Επίπεδα πλάσματος και δόσοεξαρτώμενη αύξηση της ΑΠ μετά από χορήγηση νοραδρεναλίνης και αγγειοτενσίνης II. N = φυσιολογικοί, D = Διαβητικοί και D + Diuretic = Διαβητικοί θεραπευόμενοι με θειαζιδικό διουρητικό. P+ < 0,05 και P\* < 0,05 σε σύγκριση με τους διαβητικούς.

προκαλεί διέγερση του Σ.Ν.Σ. σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, χωρίς όμως να παρατηρήσει αύξηση της ΑΠ. Όλα τα ανωτέρω δείχνουν ότι η θεωρία ότι η ινσουλίνη προκαλεί μέσω διέγερσης του Σ.Ν.Σ. αύξηση της ΑΠ δεν ευσταθεί. Αντίθετα, όπως προτείνουν οι ανωτέρω συγγραφείς είναι πιθανόν η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης, να είναι αυτή που συνεπάγεται την αποτυχία της πτώσης της ΑΠ.

Τον προτεινόμενο μηχανισμό θα τον δούμε αναλυτικότερα και στην συνέχεια.

Ο Laakso<sup>21</sup> έχει επίσης δείξει την έλλειψη αγγειοδιαστολής, μετά έγχυση ινσουλίνης σε παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης.

Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να πούμε ότι στον ΣΔ τύπου II τα επίπεδα κατεχολαμινών και αγγειοτενσίνης II στο αίμα θεωρούνται φυσιολογικά, ενώ έχει βρεθεί αυξημένη ευαισθησία στην δράση των κατεχολαμινών και της αγγειοτενσίνης II.

#### 4) Διαταραχές στην ομοιοστασία μεταφοράς ιόντων

Ουσιώδη δεδομένα υπάρχουν από μοντέλα υπέρτασης σε πειραματόζωα καθώς επίσης και από διαβητικά και μη διαβητικά υπέρτασικά άτομα, τα οποία υποστηρίζουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ υπέρτασης και μεταβολών του ενδοκυτταρίου pH και των ενδοκυτταρίων ηλεκτρολυτών<sup>3</sup>. Οι διαταραχές-κλειδιά σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση μπορούν να συνοψισθούν στα εξής: αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρίου  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{++}$  και ελάττωση της συγκέντρωσης του  $\text{Mg}^{++}$  καθώς επίσης και αλκαλοποίηση του ενδοκυτταρίου pH (Πίν. 4). Αυτές οι μεταβολές στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων έχουν συνδεθεί με διαταραχές στη λειτουργία αντλιών μεταφοράς ιόντων διαμέσου της μεμβράνης του κυττάρου. Οι αντλίες αυτές είναι οι εξής και θα αναφερθούν, όπως αναφέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία:

$\text{Na}^+\text{-H}^+$  antiporter,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ,  
 $\text{Mg}^{++}\text{-Na}^+$  exchanger,  $\text{Ca}^{++}\text{-Na}^+$  exchanger,  
 $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$ ,  $\text{Na}^+\text{-Li}^+$  countertransporter.

Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει σε διάφορες υποθέσεις σχετικά με την σημασία της διαταραχής εκάστης αντλίας και της μεταβολής της συγκέντρωσης εκάστου ιόντος στην γένεση αντίστασης στη δράση ινσουλίνης και υπέρτασης<sup>3</sup>.

Επίσης τα ευρήματα από αυτές τις εργασίες

**Πίνακας 4.** Ρόλος της ομοιοστασίας ιόντων στην παθολογία υπέρτασης

- 
- |   |
|---|
| 1) Διαταραχές αντλιών<br>$\text{Na}^+\text{-H}^+$ antiporter<br>$\text{K}^+\text{-Na}^+\text{-ATPase}$ ,<br>$\text{Mg}^{2+}\text{-Na}^+$ exchanger,<br>$\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+$ exchanger,<br>$\text{Ca}^{2+}$ ATPase,<br>$\text{Na}^+\text{-Li}^+$ counter transporter |
| 2) Ενδοκυττάρια διαταραχές ιόντων<br>Αυξημένο ασβέστιο<br>Αυξημένο νάτριο<br>Μειωμένο μαγνήσιο<br>Ελαττωμένο pH   |
- 

συνηγορούν στο ότι δεν αρκεί διαταραχή μιας μόνο αντλίας για την ανάπτυξη υπέρτασης σε διαβητικούς ασθενείς<sup>3</sup>.

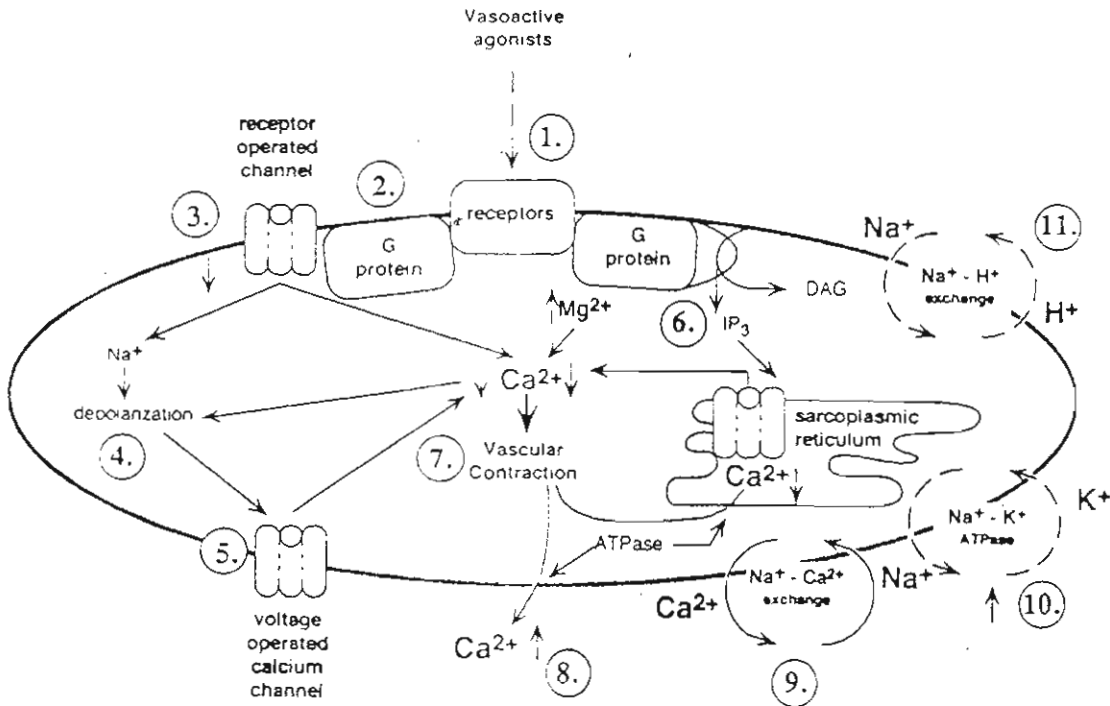
Ο μηχανισμός δε των διαταραχών των αντλιών αυτών φαίνεται στο σχήμα 3. Το σχήμα αυτό παριστά ένα λείο μυϊκό κύτταρο αγγείου. Με την δράση των αγγειοδραστικών ουσιών (Vasoactive agonists) όπως νοραδρεναλίνης και αγγειοτενσίνης II, παρατηρείται διάνοιξη των διαύλων  $\text{Ca}^{++}$ , το οποίο απελευθερώνεται και από το σαρκπλασματικό δίκτυο (sarcoplasmic reticulum).

Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η συγκέντρωση του ενδοκυτταρίου  $\text{Ca}^{++}$  και προκαλείται σύσπαση του λείου μυϊκού κυττάρου και κατά συνέπεια και του αγγείου με τον γνωστό μηχανισμό μέσω καλμοδουλίνης. Η ινσουλίνη κυρίως με τη δράση της στις αντλίες  $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$  και  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  ρυθμίζει την λειτουργία της  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}\text{-exchanger}$  και προκαλεί έξοδο ιόντων  $\text{Ca}^{++}$  από το κύτταρο και συνεπώς μείωση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρίου  $\text{Ca}^{++}$ .

Τα βέλη στο σχήμα 3 παριστούν τις περιγραφείσες δράσεις της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη με αυτό τον τρόπο ελαττώνει ή τροποποιεί την δράση των αγγειοδραστικών ουσιών και συνεπώς την σύσπαση του λείου μυϊκού κυττάρου του αγγείου.

Η ινσουλίνη συνεπώς ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο μειώνοντας τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και αυξάνοντας την ροή του αίματος στους μυς<sup>21,22</sup>.

Όταν όμως υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης η ινσουλίνη δεν δρα, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του  $\text{Ca}^{++}$  και η αγγειοσύσπαση παραμένουν αυξημένες.



Σχ. 3. Τα βέλη περισιτούν περιγραφείσες δράσεις της ινσουλίνης.

Αυξάνονται δηλαδή με αυτόν τον τρόπο οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις<sup>14</sup>. Η αύξηση δε του ενδοκυτταρίου  $Ca^{2+}$  επιδεινώνει περαιτέρω την αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης με διάφορους τρόπους<sup>3</sup>. Πρώτον ελαττώνει την δράση της ινσουλίνης στην περαιτέρω μείωση του ενδοκυτταρίου  $Ca^{2+}$ . Δεύτερον, η αύξηση του ενδοκυτταρίου  $Ca^{2+}$  αναστέλλει την συνθετάση του γλυκογόνου και κατά συνέπεια την γλυκογονοσύνθεση καθώς επίσης και την πρόοδο της γλυκόλυσης. Αναστολή δε αυτών των οδών συνεπάγεται μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, η οποία επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη. Τρίτον έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συγκέντρωση του ενδοκυτταρίου  $Ca^{2+}$  παίζει ρόλο στην πυκνότητα των διαύλων  $Ca^{2+}$  τόσο στα περιφερικά μυϊκά κύτταρα όσο και στις λείες μυϊκές ίνες. Ωστόσο μια σχέση μεταξύ ινσουλίνης και πυκνότητας διαύλων  $Ca^{2+}$  χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση<sup>3</sup>.

Υπάρχει επίσης η θεωρία ότι οι διαραραχές των αντλιών, που προαναφέρθηκαν, είναι γενετικά καθορισμένες και γίνονται φαινοτυπικά φανερές σε άτομα με γενετική προδιάθεση συν την επίδραση κάποιων περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>23</sup>.

Η υπεργλυκαιμία έχει βρεθεί από πρόσφατες εργασίες<sup>24,25</sup> ότι είναι απαραίτητη για την αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρίου  $Na^+$  επηρε-

άζοντας την λειτουργία της αντλίας  $Na^+ - H^+$  antiporter (Σχ. 3). Δυστυχώς μια μόνο μελέτη<sup>25</sup> δείχνει άμεση την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην αύξηση του ενδοκυτταρίου  $Na^+$ . Η αύξηση του ενδοκυτταρίου  $Na^+$  συνεπάγεται αλκαλοποίηση του ενδοκυτταρίου pH.

Η αλκαλοποίηση στην συνέχεια προκαλεί κυτταρική ανάπτυξη και υπερπλασία καθώς επίσης και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Όλες οι προαναφερθείσες δράσεις έχουν ως συνέπεια αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και συνεπώς υπέρταση. Ωστόσο σε άλλες εργασίες έχει αναφερθεί αύξηση του ενδοκυτταρίου pH<sup>26</sup>. Οι εργασίες όμως αυτές αφορούν καλλιέργειες κυττάρων και δεν θεωρείται ότι αντανακλούν ικανοποιητικά τις μεταβολές του ενδοκυτταρίου pH, που έχουν παρατηρηθεί σε ανθρώπους<sup>3</sup>.

Η υπεργλυκαιμία έχει βρεθεί επίσης ότι ελαττώνει την συγκέντρωση του ενδοκυτταρίου  $Mg^{2+}$ . Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η διαταραχή αυτή πιθανόν να είναι μέσω αυξημένης δραστηριότητας της αντλίας  $Mg^{2+} - Na^+$  exchanger<sup>27</sup>.

### Ινσουλίνη και υπέρταση. Υπάρχει σχέση;

Έχει πρόσφατα προταθεί ότι η ινσουλίνη ή η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης είναι ο κοινός συνδετικός κρίκος ανάμεσα στην παχυ-



σαρκία, στον ΣΔ και στην υπέρταση<sup>28,29</sup>.

Κατ' αρχήν λοιπόν είχε υποθεθεί ότι η ινσουλίνη μπορεί να είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη υπέρτασης, μέσω της αυξημένης κατακράτησης  $\text{Na}^+$ , την οποία μπορεί να προκαλέσει στον νεφρό. Αυτό προέκυψε από εργασίες, που έγιναν, με υπερινσουλιναιμικά-ευγλυκαιμικά clamp σε ανθρώπους, σκύλους και ποντίκια<sup>29</sup>. Έγινε πιστευτό ότι η ινσουλίνη προκαλεί κατακράτηση  $\text{Na}^+$  από τον νεφρό χωρίς να προκαλεί κάμψια μεταβολή στην GFR. Η ακριβής θέση δράσης της ινσουλίνης στον νεφρό είναι αμφισβητούμενη. Πιστεύεται ότι η ινσουλίνη μπορεί να δρα στο εγγύς και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο καθώς επίσης και στην αγκύλη του Henle. Αυτή η νατριοκατακρατητική δράση της ινσουλίνης θα μπορούσε να έχει ως συνέπεια την αύξηση του  $\text{Na}^+$  του σώματος, αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου υγρών με συνεπακόλουθο την ανάπτυξη υπέρτασης. Ο De Fronzo<sup>30</sup> υπήρξε ο πρώτος ο οποίος βρήκε ότι οι υψηλές φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης προκαλούν μείωση της απέκκρισης  $\text{Na}^+$  διαμέσου του νεφρού κατά 50%.

Άλλοι ωστόσο ερευνητές<sup>31</sup> υποστηρίζουν ότι η αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης οφείλεται στη συνοδό υποκαλιαιμία, η οποία προκαλείται από την δράση της ινσουλίνης. Ο Freiberg<sup>31</sup> βρήκε ότι η αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης δεν συνέβαινε όταν η συνοδος υποκαλιαιμία προλαμβάνονταν με την χορήγηση εξωγενώς χλωριούχου καλίου. Επιπλέον σε χρόνιες χορηγήσεις ινσουλίνης δεν βρέθηκε νατριοκατακρατητική δράση στον νεφρό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην δυνατότητα του νεφρού να διαφεύγει (escape) της νατριοκατακρατητικής δράσης της ινσουλίνης, όπως συμβαίνει και με άλλες ορμόνες όπως dexo-corticosterone acetate, aldosterone και άλλες. Στους ανθρώπους το φαινόμενο της διαφυγής παρατηρείται στην αγκύλη του Henle τρεις (3) ημέρες μετά την χορήγηση της ορμόνης, χρονικό όριο στο οποίο η ομοιόσταση  $\text{Na}^+$  επιστρέφει στα προ της χορηγήσεως ινσουλίνης επίπεδα. Επιπρόσθετα ο Hall<sup>32</sup> χορήγησε ινσουλίνη για χρονική περίοδο 1 (ένος) μηνός σε σκύλους. Αυτή η μελέτη απέτυχε να δείξει οποιαδήποτε νατριοκατακρατητική δράση της ινσουλίνης στον νεφρό, καθώς επίσης και αύξηση της ΑΠ.

Επίσης υποστηρίχθηκε ότι η ινσουλίνη ασκεί ανασταλτική επίδραση στην δράση του κολπο-νατριουρητικού πεπτιδίου. Η υπόθεση ερευνάται χωρίς μέχρι σήμερα να έχει αποδει-

χθεί<sup>33</sup>. Η ινσουλίνη επίσης είναι γνωστό ότι προκαλεί σε καλλιέργειες κυττάρων υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών<sup>29</sup>. Μία τέτοια δράση όμως θα μπορούσε να εξηγηθεί στα πλαίσια της γενικότερης αναβολικής επιδράσης της ινσουλίνης.

Ακόμη από επιδημιολογικές μελέτες έχουν προκύψει τα εξής<sup>29</sup>: α) Η σχέση μεταξύ επιπέδων ινσουλίνης και ΑΠ ποικίλλει μεταξύ ατόμων ή εθνικοτήτων πιθανόν επειδή επηρεάζεται από την παχυσαρκία, την κατανομή λίπους, εθνικότητα, ηλικία, φύλο, επίπεδο γλυκαιμίας.

β) Ακόμη και όταν η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική ποικίλλει πάρα πολύ. Η συσχέτιση δε σε οποιαδήποτε βαθμό δεν συνιστά σύνδεση αιτίας-αποτελέσματος.

Συνεπώς χρειάζεται περαιτέρω διευκρινίσεις ο ρόλος της ινσουλίνης στην παθογένεση υπέρτασης.

**Συμπεράσματα:** Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει κοινός παθογενετικός μηχανισμός ανάμεσα στον ΣΔ και στην ΑΥ, που είναι η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης. Απαραίτητη όμως μπορεί επίσης να είναι και κάποια γενετική προδιάθεση.

## Βιβλιογραφία

1. Καραμήτσος Δ. Διαβήτης και υπέρταση. Μια στενή σχέση με επιπτώσεις. Αρτηριακή Υπέρταση 1994; 2: 271-279.
2. Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Α, Κλεισιάρης Β, Παπαλεξίου Γ, Ζαμπούλης Χ. Η συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης σε μη ινσουλινεξαρτώμενους ασθενείς διαβητολογικών ιατρείων. Ελλ. Διαβ. Χρον. 1989; 2: 40-5.
3. Bakris G. Pathogenesis of hypertension in diabetes. Diabetes Reviews 1995; 3: 460-76.
4. Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and Hypertension. Hypertension 1992; 19: 403-418.
5. Stern N, Tuck ML. Mechanisms of hypertension in diabetes mellitus. In Lara JH, Brenner BM eds. Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management, New York Raven Press 1995: 2301-14.
6. Weidmann P. Pathogenesis of hypertension accompanying diabetes mellitus. Contrib Nephrol 1989; 73: 73-90.
7. Luetscher SA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwarcz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus: a marker of microvascular complications. N Engl J Med 1985; 312: 1412-7.
8. Weidmann P, Ferrar P. Hypertension in the diabetes: Central role of Sodium. Diabetes Care 1991; 14: 220-232.
9. Weidmann P, de Courten M, Bohleh L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. J Hypertension 1993; (Suppl 5): 527-538.
10. Lorenzi M, Cagliero E, Toledos S. Glucose toxicity for

- human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death. *Diabetes* 1985; 34: 621-7.
11. *Tesfamarian B, Brown ML, Cohen RA.* Elevated glucose impairs endothelium dependent relaxation by activation of protein, Kinase -C. *J Clin Invest* 1991; 87: 1643-8.
  12. *Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M.* Overexpression of Fibronectin induced by diabetes or high glucose: *Proc Nat Acad Sci* 1990; 87: 404-408.
  13. *Vlassara H, Browlee M, Cerami A.* Novel macrophage receptor for glucose-modified proteins in distinct from previously described scavenger receptors. *N Engl J Med* 1986; 164: 1301-1309.
  14. *Sowers J, Epstein M.* Diabetes Mellitus and associated Hypertension, Vascular Disease and Nephropathy. *Hypertension* 1995; 26 (part 1): 869-879.
  15. *Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallettas, Landsberg.* Effect of insulin and glucose infusions of sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
  16. *Weidmann P, Berett-Piccoli C, Kensen G.* Sodium Volume factors, cardiovascular reactivity and hypotensive mechanism of diuretic therapy in mild hypertension associated with diabetes mellitus. *Am J Med* 1979; 67: 779-784.
  17. *Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fieberg N, Henry DP, Steinberg HO.* Interactions between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity. Studies in lean and obese men. *J Clin Invest* 1994; 93: 253-2462.
  18. *Anderson EA, Hoffman RP, Balor TW, Sinkey CA, Mark AL.* Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and Vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 90: 24-29.
  19. *Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Redino V, Laccarino G, Volpe M, Trimarco B, Sacca L.* Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90: 24-29.
  20. *Anderson EA, Balor TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL.* Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992; 19: 621-627.
  21. *Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD.* Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-1852.
  22. *Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron D.* Impaired insulin mediated skeletal muscle flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1990; 41: 1076-1083.
  23. *Lery J, Gavin JR III, Sowers JR.* Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am J Med* 1994; 96: 260-73.
  24. *Resnick LM, Barbagallo M, Gupta RK, Laragh JII.* Ionic basis of hypertension in diabetes mellitus. Role of hyperglycemia. *Am J Hypertens* 1994; 6: 413-417.
  25. *Williams B, Howard RL.* Glucose-induced changes in cultured vascular smooth muscle cells. Role of protein kinase C. *J Clin Invest* 1994; 93: 2623-2631.
  26. *Ng LL, Dudley C, Bomford S, Hawley D.* Leukocyte intracellular pH and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiport activity in human hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: 471-475.
  27. *Picado MJ, De La Sierra A, Aguilera MT, Coca A, Urbano-MarguerA.* Increased activity of the Mg/Na exchanger in red blood cells from essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23: 987-991.
  28. *Christlieb AR, Krolewski AS, Warram JII, Soeldener JJ.* Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 1985; 7(Suppl 2): 54-57.
  29. *Meehan W, Darwin C, Maalou FN, Buchanan T, Saad M.* Insulin and hypertension: Are they related? *Steroids* 1993; 58: 622-624.
  30. *De Fronro RA, Cooke CR, Andres R, Falloona GR, Davis PS.* The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855.
  31. *Friedberg CE, Van Buren M, Bi Jisma JA, Koomans HA.* Insulin increases sodium reabsorption in diluting segment in humans: evidence for indirect mediation through hypokalemia. *Kidney Int* 1991; 40: 251-256.
  32. *Hall JE, Coleman TE, Mirell HL, Smuth MJ.* Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990; 258: F722-F731.
  33. *Miller JA, Abouchacra S, Zimman B, Skorecki K, Logan AG.* Atrial natriuretic factor counteracts sodium-retaining actions of insulin in normal man. *Am J Physiol* 1993; 265: R584-R590.
- Μπακατσέλος Σ.:** Φαίνεται λοιπόν ότι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης είναι πολύ πιθανόν ο συνδετικός κρίκος μεταξύ υπέρτασης και Σ.Δ., η οποία αντίσταση είναι κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με Σ.Δ. τύπου II.
- Στη συνέχεια θα δούμε ποιά είναι η κλινική σημασία του αυξημένου επιπολασμού της υπέρτασης στο διαβητικό πληθυσμό σχετικά με την αγγειακή νόσο.
- Συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και αγγειακής νόσου στον Σ.Δ.**
- Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση καρδιαγγειακής νόσου. Όσο μεγαλύτερη είναι η αρτηριακή πίεση, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία επεισόδια και πρόωρο θάνατο και μάλιστα η σχέση αυτή είναι γραμμική<sup>7</sup>. Η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και κάπνισμα αυξάνει σημαντικά την θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στους διαβητικούς

ασθενείς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς<sup>8</sup>.

Η θνησιμότητα και νοσηρότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.) είναι διπλάσια στους διαβητικούς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς. Η υπέρταση στο γενικό πληθυσμό αυξάνει τον κίνδυνο για Α.Ε.Ε. στο εξαπλάσιο. Ο Σ.Δ. είναι κύριος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια. Συνεπώς η συνύπαρξη υπέρτασης και Σ.Δ. προφανώς αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο για Α.Ε.Ε.<sup>9</sup> Ο Σ.Δ. είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, η οποία είναι 2-3 φορές συχνότερη στους διαβητικούς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς. Ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο διπλασιάζεται όταν συνυπάρχει με τον Σ.Δ. και υπέρταση<sup>9</sup>. Η υπέρταση αυξάνει την συχνότητα της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καταστάσεις που είναι πιο συχνές στους ασθενείς με Σ.Δ.<sup>10</sup> Η συνύπαρξη Σ.Δ. και υπέρτασης αυξάνει την συχνότητα της περιφερικής αγγειακής νόσου και των ακρωτηριασμών<sup>9</sup>. Επίσης η υπέρταση επιταχύνει (τουλάχιστον) την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης και εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>11,12</sup>. Σύμφωνα με τα παραπάνω οι διαβητικοί ασθενείς έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο απ' ό,τι οι μη διαβητικοί ακόμη και με τα ίδια επίπεδα υπέρτασης<sup>13</sup>. Συνεπώς η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι κριτικής σημασίας στους διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς και οι στόχοι πρέπει να είναι πολύ χαμηλότεροι απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό, οι οποίοι πρέπει να είναι μέσα στις ανώτερες φυσιολογικές τιμές, όπως αυτές αναφέρονται στον πίνακα 1<sup>2,13</sup>.

### Στόχοι της αντιυπερτασικής θεραπείας

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς πρέπει να έχει ως στόχο την πρόληψη του θανάτου και της ανικανότητας που σχετίζονται με την υψηλή αρτηριακή πίεση, με τη μικρότερη δυνατή διαταραχή της ποιότητας της ζωής των ασθενών. Επιπλέον άλλοι αναστρέψιμοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά τον σχεδιασμό της αντιυπερτασικής αγωγής, όπως π.χ. η προσβολή των οργάνων στόχων (καρδιά, αγγεία, νεφροί). Το ιδανικό επίπεδο της αρτηριακής πίεσης στους διαβητικούς ασθενείς είναι άγνωστο. Σύμφωνα με την J.N.C.-V στους μη διαβητικούς ασθενείς τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά νοσήματα αυξάνουν προοδευτικά με την προ-

οδευτική αύξηση της αρτηριακής, συστολικής και διαστολικής, πίεσης. Αυτή η συσχέτιση είναι έντονη, συνεχής, σταθερή, ανεξάρτητη, προγνωστική και αιτιολογικά σημαντική. Στο γενικό πληθυσμό είναι πολύ χαμηλότερος για τους ενήλικους με συστολική αρτηριακή πίεση <120 mmHg και με διαστολική <80 mmHg. Υψηλότερα επίπεδα είτε της συστολικής είτε της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας, πρόκλησης ανικανότητας και θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό<sup>2,7</sup>. Αντίθετα με το γενικό πληθυσμό, για τους διαβητικούς ασθενείς δεν υπάρχουν μεγάλες και τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες να φαίνονται τα αποτελέσματα της αντιυπερτασικής θεραπείας σχετικά με τους στόχους αυτής. Αυτό όμως που είναι πολύ σημαντικό, μετά από μετα-ανάλυση όλων των μελετών της αντιυπερτασικής θεραπείας στο γενικό πληθυσμό μέχρι και το 1990, είναι ότι δεν επιτεύχθηκε το αναμενόμενο όφελος από την προκαλούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης σχετικά με την στεφανιαία νόσο<sup>14</sup>. Συγκεκριμένα με πτώση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5-6 mmHg, σύμφωνα με επιδημιολογικά στοιχεία, αναμένεται πτώση κατά 40% των ΑΕΕ και κατά 25% της στεφανιαίας νόσου. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση αυτή, ο στόχος για τα ΑΕΕ επιτεύχθηκε (μείωση κατά 40%) δεν επιτεύχθηκε όμως για την στεφανιαία νόσο, για την οποία παρατηρήθηκε ελάττωση μόνο κατά 16%.

Υποστηρίζεται ότι το όφελος υπολείπεται του αναμενόμενου λόγω των μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν, χωρίς αυτό να έχει αποδειχθεί και πιθανώς λόγω της μη μέγιστης ευνοϊκής επίδρασης της αγωγής σε παράγοντες κινδύνου που δεν είχαν αναγνωρισθεί μέχρι τότε<sup>15</sup>. Πράγματι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μικροαλβουμινουρία και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας αποτελούν σημαντικούς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και αυξημένη θνησιμότητα<sup>16,17,18</sup>. Θα πρέπει η αντιυπερτασική αγωγή να έχει, εκτός των άλλων, την μέγιστη ευνοϊκή επίδραση στους παράγοντες αυτούς. Επομένως ο σχεδιασμός και η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής θα πρέπει να έχει ως στόχο όχι μόνο την παράμετρο μέγεθος της αρτηριακής πίεσης αλλά και τους άλλους εξίσου σημαντικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής στους διαβητικούς ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  χρονών και σε μη έγκυες διαβητικές

γυναίκες είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης <130 mmHg της συστολικής και <85 mmHg της διαστολικής. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να μειωθεί ακόμη περισσότερο, εάν γίνει με προσοχή και εάν αυτή η χαμηλή πίεση γίνεται ανεκτή από τους ασθενείς<sup>9</sup>. Στους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, με κριτήριο ρυθμό απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα, μετά τις θεμελιώδεις μελέτες του Parving και συν. θεωρείται βέβαιον ότι ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης επιδρά ευνοϊκά στην εξέλιξη της νεφροπάθειας<sup>19</sup>. Σύμφωνα με μια σχετικά πρόσφατη ανασκόπηση του Mogensen και συν. συνιστάται διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης στα 90-95 mmHg για σταθεροποίηση ή ελάττωση της μικροαλβουμινουρίας και στα 100-105 mmHg για διατήρηση σταθερού του ρυθμού σπειραματικής διήθησης<sup>20</sup>. Στην αμιγή συστολική υπέρταση (Συστολική >140 mmHg και διαστολική <90 mmHg), η οποία είναι πολύ συχνή στους ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς, ο αρχικός στόχος είναι η μείωση σε <160 mmHg εάν αυτή είναι  $\geq$ 180 mmHg μέχρι 20 mmHg εάν είναι μεταξύ 160 και 179 mmHg. Εάν η αρχική μείωση είναι ανεκτή από τον ασθενή γίνεται η προσπάθεια για περαιτέρω ελάττωση<sup>9</sup>. Νέοι διαβητικοί ασθενείς με αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από την 95η εκατοστιαία θέση για την ηλικία τους πρέπει να θεωρούνται υπερτασικοί και να θεραπεύονται<sup>9</sup>. Στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής πρέπει να είναι η μη επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου, του επιπέδου των λιπιδίων και άλλων συνυπαρχουσών νόσων όπως περιφερική αγγειακή νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, και ουρική αρθρίτις. Τέλος η αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να επιδρά ευνοϊκά στα νοσήματα που δημιουργήθηκαν στα όργανα στόχους από την υπέρταση ή να προλαμβάνει αυτά, όπως η στεφανιαία νόσος, η δυσλειτουργία και η υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, η καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικροαλβουμινουρία, νεφρική ανεπάρκεια και να μην επιδεινώνει την ορθοστατική υπόταση όταν συνυπάρχει νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι επόμενοι δύο ομιλητές θα μας παρουσιάσουν την αντιυπερτασική θεραπεία, μη φαρμακευτική και φαρμακευτική, η δε σειρά με την οποία θα παρουσιαστούν οι διάφορες ομάδες φαρμάκων δεν έχουν καμία σχέση με τη σειρά επιλογής αυτών στην αντιμετώπιση του υπερτασικού διαβητικού ασθενούς. Η κ. Αρχανιωτάκη θα μας μιλήσει για τη μη φαρμακευτική παρέμ-

βαση και τα παλιότερα κλασικά αντιυπερτασικά φάρμακα η δε κ. Καραγιάννη για τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) και τους αναστολείς διαύλων Ca<sup>++</sup>.

### Βιβλιογραφία

7. MacMahon S, Peto R, Culter J, et al. 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: 765-74.
8. American Diabetes Association-Consensus statmet. Role of cardiovascular risks factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 8: 573-79.
9. Consensus stratment. Treatment of Hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 10: 1394-1401.
10. Epstein M, Sowers JR. Diabetes and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 404-418.
11. Kasiske BL, Kalikl RSN, Ma JZ, et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 129-138.
12. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1875-1891.
13. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145-158.
14. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. 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.
15. Moser M. In defense of traditional antihypertensive therapy. *Hypertension* 1988; 12: 324-26.
16. Deronzo R, Ferrannini E. Insulin Resistance. A multifaceted Syndrome Responsible for N.I.D.D.M. Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
17. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Dekkert T. Coronary heart disease in young type I diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30: 1440-1448.
18. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990; 300: 297-300.
19. Parving H-H, Smidt UM, Andersen AR, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1993; 1: 1175-78.
20. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* (Suppl 4) 1991; 14: 13-26.

21. Mogensen CE, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM, Rehling M, Schmitz A. Monitoring diabetic nephropathy: glomerular filtration rate and abnormal albuminuria in diabetic renal disease-reproductibility, progression, and efficacy of antihypertensive intervention. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 174-87.
22. Elliott W, Stein P, Black H. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 477-509.

**Αρχανιωτάκη Μ.:** Η θεραπευτική παρέμβαση στην Υπέρταση του Διαβήτη περιλαμβάνει, όπως και στην Ιδιοπαθή Υπέρταση: α) τη μη φαρμακευτική αγωγή<sup>1</sup> και β) τη φαρμακευτική αγωγή<sup>1</sup>.

Η πρώτη πρέπει υποχρεωτικά να εξαντλείται πριν ληφθεί η απόφαση για έναρξη της δεύτερης. Ακόμη και μετά τη συνταγογράφηση αντιυπερτασικού σκευάσματος, ο ασθενής πρέπει να ενθαρρύνεται για τη συνεχή τήρηση των μη φαρμακευτικών μέτρων, τα οποία είναι συνώνυμα με τον όρο διαφοροποίηση του τρόπου ζωής και περιλαμβάνουν:

- μείωση του σωματικού βάρους
- περιορισμό του προσλαμβανόμενου άλατος
- περιορισμό των οινοπνευματωδών
- αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (άσκηση).

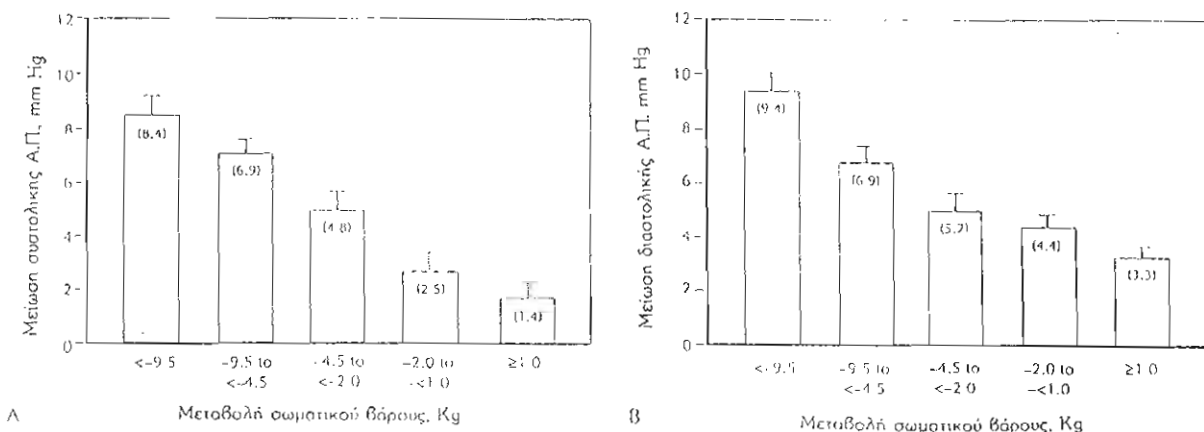
Μικρότερης ή αμφίβολης αποτελεσματικότητας θεωρείται ο εμπλουτισμός της διατροφής με K, Mg και Ca και η καταπολέμηση του άγχους.

Απαραίτητη κρίνεται η εξουδετέρωση δύο ισχυρών ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο: του καπνίσματος και της δυσλιπιδαιμίας.

**Παχυσαρκία:** Επιδημιολογικές παρατηρήσεις σε όλο τον κόσμο συμφωνούν ότι το σωματικό βάρος παρουσιάζει άμεση και ισχυρή συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής και στα δύο φύλα. Στοιχεία από τη Framingham Heart Study δείχνουν ότι η συσχέτιση βάρους και υπέρτασης έχει στατιστική σημαντικότητα με  $p < 0,05$ . Πιστεύεται ότι η «κεντρική» κατανομή του λίπους (κοιλιακή ή «ανδροειδής» παχυσαρκία) προδιαθέτει για υπέρταση περισσότερο από την «περιφερική», ενώ επίσης συνδέεται με το μεταβολικό φαινόμενο της ινσουλινοαντίστασης.

Κλινικές μελέτες για την πρόληψη της υπέρτασης έδειξαν ότι η απώλεια βάρους συνεπάγεται μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, όπως φαίνεται στο σχήμα 1. Υπολογίζεται ότι μείωση του βάρους κατά  $\approx 10$  Kg οδηγεί σε μείωση της συστολικής πίεσης κατά  $\approx 8,5$  mmHg και της διαστολικής κατά 9,5 mmHg. Για την επίτευξη του ιδανικού βάρους προτείνεται ο συνδυασμός εξατομικευμένης υποθερμιδικής διαίτας με άσκηση.

**Άλατι.** Η μελέτη Intersalt διεξήχθη για να προσδιορίσει τη σχέση ανάμεσα στη νεφρική απέκκριση  $\text{Na}^+$  (που αντικατοπτρίζει τη διαιτητική πρόσληψη  $\text{Na}^+$ ) και την αρτηριακή πίεση. Περιέλαβε 52 κέντρα σε όλο τον κόσμο - και κάθε κέντρο 200 άτομα - και έδειξε ότι η μείωση της πρόσληψης  $\text{Na}^+$  μειώνει την ετήσια άνοδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Πολλές άλλες μελέτες εξάλλου συμφωνούν ότι η επιπλέον προσθήκη  $\text{Na}^+$  στη διατροφή συνοδεύεται από άνοδο όχι μόνο της συστολικής, αλλά σε μικρότερο βαθμό και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και πρόσληψης



Σχ. 1. Επίδραση της απώλειας βάρους σώματος στη συστολική (Α) και διαστολική (Β) αρτηριακή πίεση. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις σε κάθε στήλη δείχνουν την πτώση της πίεσης

Na<sup>+</sup> φαίνεται στο σχήμα 2.

Προτείνεται ως μέγιστη ημερήσια κατανάλωση μαγειρικού αλατιού τα 6 gr. Ο περιορισμός του αλατιού είναι πιο αποδοτικός στους παχύσαρκους υπέρτασικούς, λόγω της εντονότερης «νατριοευσθησίας» που παρουσιάζουν.

**K<sup>+</sup> Mg<sup>++</sup> Ca<sup>++</sup>.** Αντίθετα προς το Na<sup>+</sup> διαίτες πτωχές σε K<sup>+</sup> συνδυάζονται με συστολική υπέρταση, και εμπλουτισμένες με K<sup>+</sup> (>1500 mg/ημέρα έναντι των 1000 της συνήθους πρόσληψης) με χαμηλότερες τιμές συστολικής Α.Π.

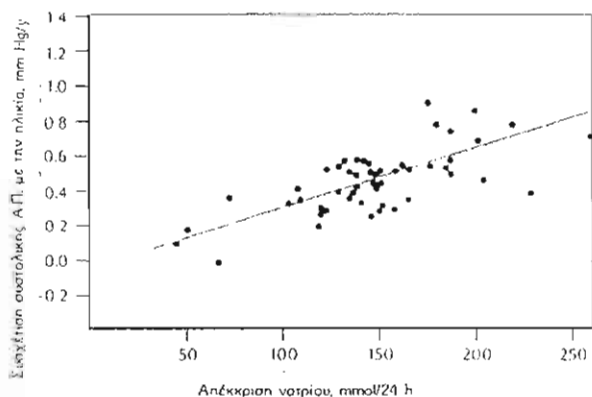
Επίσης τόσο η χαμηλή ημερήσια πρόσληψη Ca<sup>++</sup> (<400 mg/ημέρα) όσο και η αυξημένη αναλογία Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (>1.2) στη διατροφή συνδυάζονται με υψηλότερη συστολική Α.Π. Υπάρχουν και εργασίες που συσχετίζουν την αυξημένη πρόσληψη Mg<sup>++</sup> με χαμηλότερη Α.Π.

**Αλκοόλ.** Η αυξημένη πρόσληψη αλκοόλης (>20 ml/ημέρα) συσχετίζεται θετικά τόσο με τη συστολική όσο και με τη διαστολική Α.Π. Η σχέση μεταξύ πρόσληψης αλκοόλης και αρτηριακής πίεσης φαίνεται στο σχήμα 3.

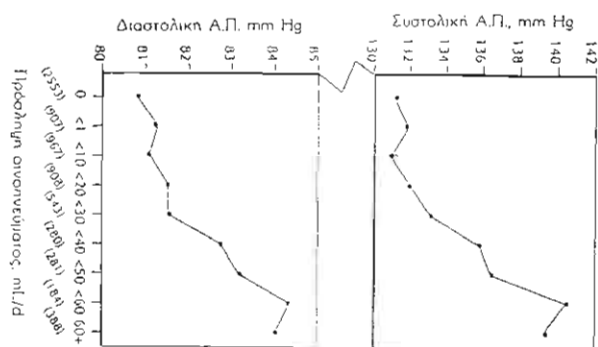
Λόγω των γνωστών παρεμβολών του στο γλυκαιμικό έλεγχο και στις αντιδιαβητικές θεραπείες και των «ρευστών» για τους ασθενείς ορίων μεταξύ μικρής-μέτριας-αυξημένης κατανάλωσης προτείνεται ως γενικός κανόνας η αποχή από το αλκοόλ.

**Άσκηση.** Προτείνονται οι διάφορες μορφές «αεροβικής» γυμνασικής (ήπιο τρέξιμο, ποδηλασία, κολύμβηση, χορός κ.α.) και κυρίως το βόδιμα, το οποίο είναι ευρύτατα προσιτό και ασφαλές.

Αντεδεικνύεται η «ισομετρική» άσκηση (άρση βαρών, «body building») γιατί συνδυάζεται



Σχ. 2. Συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης Na στα ούρα (η οποία αντανακλά την διαιτητική πρόσληψη Na) και της αρτηριακής πίεσης.



Σχ. 3. Συσχέτιση της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ποσότητας αλκοόλης (ml/d) με την συστολική (πάνω) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (κάτω). Οι αριθμοί στις παρενθέσεις δείχνουν τον αριθμό των ατόμων που πήραν μέρος στη μελέτη ανάλογα με την προσλαμβανόμενη ποσότητα αλκοόλης.

συχνά με άνοδο της Α.Π.

Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο πρέπει να προηγείται καρδιολογικός έλεγχος και προσδιορισμός - με Η.Κ.Γ. άσκησης - του επιτρεπτού επιπέδου κόπωσης.

Οι ευεργετικές δράσεις της άσκησης συνιστανται, εκτός από τη συμβολή της στη μείωση του βάρους, στη μείωση της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη, στο καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, στη δημιουργία ευμενέστερου λιπιδαιμικού προφίλ (↓TG, ↑HDL), στη δημιουργία αυξημένου δικτύου παράπλευρης κυκλοφορίας και στη μείωση των παραγόντων θρομβογένεσης (ινωδογόνου). Επίσης συντελεί στη δημιουργία καλύτερης ψυχολογικής διάθεσης και ψυχικής ευεξίας, καταστάσεων που συμβάλλουν στην καλύτερη ρύθμιση της πίεσης.

**Κάπνισμα.** Δεν συνδέεται άμεσα με την υπέρταση, αλλά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ισχυρότερο από την υπέρταση. Διαμορφώνει δυσμενές αιμορρολογικό περιβάλλον: ↑γλοιοότητα αίματος, ↑ινωδογόνο, ↓HDL, ↓PGI<sub>2</sub>, λειτουργικές διαταραχές αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου και αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις (από ↑αγγειακό τόνο).

Πιστεύεται ότι ένας ασθενής με ήπια ή μέτρια υπέρταση θα ευεργετηθεί, σύμφωνα με τους στατιστικούς υπολογισμούς, περισσότερο από τη διακοπή του καπνίσματος παρά από τη ρύθμιση της υπέρτασής του.

Στα προτεινόμενα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα η συμμόρφωση συχνά δεν είναι η επιθυμητή και

χαλαρώνει με την πάροδο του χρόνου. Η ανεπαρκής ρύθμιση της υπέρτασης με τα παραπάνω μέτρα καθιστά αναγκαία την προσθήκη της φαρμακευτικής αγωγής. Η επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να διέπεται από τον κανόνα της εξατομίκευσης και να βασίζεται στις γνώσεις της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης του διαβήτη και της φαρμακολογίας των κυρίων αντιυπερτασικών ομάδων.

**Διουρητικά.** Σχεδόν αμέσως μετά την εισαγωγή τους, το 1957, έγιναν ο «ακρογωνιαίος λίθος» της αντιυπερτασικής θεραπείας.

Μαζί με τους β-αποκλειστές αποτελούν φάρμακα που τεκμηριωμένα μειώνουν τόσο τα Α.Ε.Ε. όσο και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό. Το 1993 η JNC-V τα περιέλαβε στα φάρμακα «πρώτης γραμμής» για τη μονοθεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Όμως η συνολική επιτευχθείσα μείωση του κινδύνου για επεισόδια (θανατηφόρα ή μη) στεφανιαίας νόσου φαίνεται στην πράξη κατώτερη ( $\approx 16\%$ ) της προσδοκώμενης από επιδημιολογικούς υπολογισμούς ( $\approx 25\%$ ). Ως μια εξήγηση προτάθηκε η πρόκληση σοβαρών βιοχημικών διαταραχών (υποκαλιαιμίας, υπομαγνησιαιμίας, υπεργλυκαιμίας, υπερλιπιδαιμίας) από τις ψηλές δοσολογίες της υδροχλωροθειαζίδης (50-200 mg/ημέρα), που εφαρμόστηκαν σε παλαιότερες μεγάλες κλινικές μελέτες, αλλά και των β-αποκλειστών. Ιδιαίτερος υπήρξε ο προβληματισμός γύρω από τη χρήση των διουρητικών στους διαβητικούς ασθενείς.

Σε μια υπέρταση με αυξημένο το ολικό ανταλλάξιμο  $\text{Na}^+$  ή απλούστερα «ογκοεξαρτώμενη», όπως είναι η υπέρταση στο Διαβήτη, η επιλογή των διουρητικών είναι και λογική και ελκυστική. Οι αντιρρήσεις που εγείρονται όμως δεν αφορούν την αναμφισβήτητη αποτελεσματικότητά τους, αλλά την παρεχόμενη ασφάλεια και οργανοπροστασία σε σύγκριση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Δυστυχώς δεν έχουν μελετηθεί αρκετά οι χαμηλές δόσεις θειαζιδών σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, ενώ τα διουρητικά της «αγκύλης» δοκιμάστηκαν ακόμη λιγότερο. Οι ανεπιθύμητες δράσεις των θειαζιδών είναι γνωστές από τα κλασικά συγγράμματα Φαρμακολογίας:

#### Βιοχημικές διαταραχές

- Υπεργλυκαιμία<sup>2</sup>
- δυσλιπιδαιμία:<sup>2,3</sup> ↑LDL, TG, HDL
- υποκαλιαιμία-υπομαγνησιαιμία, υπεύθυνες<sup>4</sup>

για αρρυθμιογόνο δράση και αιφνίδιους θανάτους

- υπερουριχαιμία, χωρίς ιδιαίτερη πρακτική σημασία
- σεξουαλική δυσλειτουργία (μείωση libido)
- ορθοστατική υπόταση

Πρέπει να τονισθεί ότι οι βιοχημικές διαταραχές αποδείχθηκαν δόσοεξαρτώμενες και αμφισβητούνται από σύγχρονες κλινικές μελέτες για τις συνήθως μικρές χορηγούμενες δόσεις. Η αποτελεσματικότητα των μικρών δόσεων θειαζιδών αποδεικνύεται σε μεγάλες μελέτες, όπως η SHEP<sup>5</sup>, TOMHS<sup>6</sup> και VA<sup>7</sup>.

Ιδιαίτερα η δυσλιπιδαιμία, όταν παρατηρείται, φαίνεται προσωρινή<sup>2</sup>, αφού μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι μετά τους πρώτους 6 ή - κατ' άλλες - 12 μήνες θεραπείας τα επίπεδα των λιπιδίων επανέρχονται στα προ της θεραπείας επίπεδα<sup>2</sup> και διατηρούνται σταθερά κατά τα επόμενα χρόνια.

Η υπεργλυκαιμία συνδέθηκε περισσότερο με τις μεγάλες δόσεις μη καλιοσυντηρητικών διουρητικών και φαίνεται να αίρεται με τη χορήγηση  $\text{potassium K}^+$  ή με την προσθήκη μικρής δόσης καλιοσυντηρητικών διουρητικών<sup>8</sup>. Ως κύριος λοιπόν υπεύθυνος μηχανισμός για την υπεργλυκαιμία προτάθηκε η υποκαλιαιμία<sup>9</sup>, αφού τα ιόντα  $\text{K}^+$  είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης.

Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί είναι η μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η αυξημένη απελευθέρωση γλουκαγόνης και η αυξημένη ηπατική νεογλυκογένεση, με λίγες μελέτες όμως για τον κάθε μηχανισμό.

Σύμφωνα με την πρόσφατη ανακοίνωση της WGRHD<sup>10</sup> τα διουρητικά δεν αντενδείκνυται, αλλά προτείνονται με την προϋπόθεση να χορηγούνται σε μικρές δόσεις (π.χ. 6,25-25 mg υδροχλωροθειαζίδης ή 12,5-25 mg χλωροθαλιδόνης) και με τακτική παρακολούθηση της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών παραμέτρων:  $\text{K}^+$ , γλυκόζης, λιπιδίων.

Σε X.N.A. με ↓GFR (<50 ml/min) προτιμάται η χορήγηση, ινδαπαμίδης ή διουρητικού της «αγκύλης», διότι τα θειαζιδικά διουρητικά είναι αναποτελεσματικά.

Ο συνδυασμός μικρής δόσης διουρητικού, μη καλιοσυντηρητικού, με α-MEA θεωρείται άριστος τόσο ως προς την ασφάλεια όσο και ως προς την αποτελεσματικότητα<sup>11</sup>. Το διουρητικό ελατώνει το ολικό  $\text{Na}^+$  του σώματος και τον εξωκυττάριο όγκο και ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-

αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στο οποίο μετά παρεμβαίνει ο  $\alpha$ -ΜΕΑ.

Πολλές μελέτες σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς δείχνουν την υψηλή αποτελεσματικότητα του συνδυασμού<sup>12</sup> και την απουσία ηλεκτρολυτικών διαταραχών του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων.

Ο συνδυασμός των διουρητικών με ανταγωνιστές  $Ca^{++}$  δεν έχει μελετηθεί καλά σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, αλλά το υποτασικό αποτέλεσμα φαίνεται ενισχυμένο. Τέλος, ο κλασικός συνδυασμός διουρητικών με  $\beta$ -αποκλειστές θεωρείται αδόκιμος στην υπέρταση του διαβήτη<sup>13</sup>, λόγω επιδείνωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, της δυσλιπιδαιμίας και της φτωχής νεφροπροστασίας του συνδυασμού σε σύγκριση με άλλα φάρμακα και ιδιαίτερα με το συνδυασμό των διουρητικών με  $\alpha$ -ΜΕΑ.

Η επιτυχανόμενη από τα διουρητικά υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, η μείωση της μικρολευκωματινουρίας και η επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης φαίνεται να είναι σαφώς μικρότερη των  $\alpha$ -ΜΕΑ και των ανταγωνιστών  $Ca^{++}$ .

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει στην ινδαπαμίδα η οποία, αν και ανήκει τυπικά στην ευρύτερη οικογένεια των θειαζιδών, ασκεί μάλλον αγγειοδιασταλτική παρά διουρητική δράση στη συνήθη ημερήσια δόση των 2,5 mg.

Το λιπόφιλο μόριο της ινδαπαμίδης προκαλεί χάλαση στις λείες μυικές ίνες του αγγειακού τοιχώματος<sup>2</sup> με αποτέλεσμα μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν επηρεάζει δυσμενώς τα επίπεδα  $K^+$ , γλυκόζης και λιπιδίων στο αίμα<sup>2,14</sup> υποστρέφει σημαντικά την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, μειώνει την μικρολευκωματινουρία και βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία, με δείκτη την αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης.

**$\beta$ -αποκλειστές.** Από τα τέλη της δεκαετίας του '60 οι  $\beta$ -αποκλειστές χρησιμοποιήθηκαν ευρύτατα ως αντιυπερτασικά, αντιστηθαγικά και αντιαρρυθμικά φάρμακα. Η κύρια ένδειξη και αποτελεσματικότητά τους αποδείχθηκε στη δευτερογενή πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Κατά την ISIS-I (1st International Study of Infarct Survival) η πρώιμη (σε 12h) I.V. χορήγησή τους στο έμφραγμα μείωσε την καρδιαγγειακή θνησιμότητα κατά 15% την πρώτη εβδομάδα και κατά τη ΒΗΑΤ (Beta-Blocker Heart Attack Trial) και άλλες κλασικές μελέτες, η όψιμη (σε 3-28 ημέρες) per os χορήγηση μείωσε κατά 30% τη θνησιμότητα κατά τον πρώτο χρόνο. Το αποτέλε-

σμα φαίνεται ανεξάρτητο από την υδρόφιλη ή λιπόφιλη συμπεριφορά του μορίου των  $\beta$ -αποκλειστών και είναι φτωχότερο με αυτούς που διαθέτουν ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση και συνεπώς ηπιότερο βραδυκαρδιακό αποτέλεσμα. Είναι χρήσιμη, ιδιαίτερα για τον σακχαρώδη διαβήτη, η διάκριση σε «εκλεκτικούς»  $\beta_1$ -αδρενεργικούς αποκλειστές (ατενολόλη, μετοπρολόλη, μεταξολόλη, μπισοπρολόλη, κ.ά.) και «μη εκλεκτικούς»  $\beta_1$  και  $\beta_2$ -αποκλειστές (ναδολόλη, προπρανολόλη, τιμολόλη κ.ά.).

Το 1993 η 5η ανακοίνωση της JNC τους περιέλαβε στα φάρμακα πρώτης επιλογής για την ιδιοπαθή υπέρταση, όχι όμως και η πρόσφατη WGRHD<sup>10</sup> για την υπέρταση του διαβήτη. Η WGRHD αναφέρει τρεις λόγους που καθιστούν τους  $\beta$ -αποκλειστές δυνητικά προβληματικούς στους διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς: 1) δυσμενής επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, 2) μειωμένη αντίληψη της υπογλυκαιμίας και επιβράδυνση της αντιρρόπησης της και 3) μειωμένη περιφερική αιματική ροή.

Οι  $\beta$ -αποκλειστές μπορούν να επιδεινώσουν το γλυκαιμικό έλεγχο ή να επισπεύσουν την εμφάνιση του διαβήτη, αλλά ο μηχανισμός ακόμη είναι ασαφής<sup>16</sup>.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μειωμένη απελευθέρωση ινσουλίνης (λειτουργία των  $\beta_2$ -υποδοχέων) με τους μη εκλεκτικούς και αρκετές άλλες ότι, ακόμη και οι εκλεκτικοί, μειώνουν την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη. Πάντως στους διαβητικούς ασθενείς, οι μη εκλεκτικοί φαίνεται πράγματι να επιδεινώνουν σε μεγαλύτερο βαθμό τον γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τους εκλεκτικούς.

Με τη χρήση της ευγλυκαιμικής «clamp» τεχνικής φάνηκε σημαντική ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετά τη χορήγηση μετοπρολόλης, ατενολόλης και προπρανολόλης<sup>16</sup> σε μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς.

Στην πράξη ίσως περισσότερο ενδιαφέρουσα είναι η επίδραση αυτών των φαρμάκων στην ανάνηψη από την υπογλυκαιμία και στην συμπτωματολογία της. Αφού η γλυκογονόλυση και η γλυκονεογένεση στο ήπαρ εξαρτώνται κατά μεγάλο ποσοστό από τη λειτουργία των  $\beta_2$ -υποδοχέων, δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι οι μη εκλεκτικοί  $\beta$ -αποκλειστές παρατείνουν την υπογλυκαιμία περισσότερο από τους εκλεκτικούς. Σε αυξημένη δόση και οι  $\beta_2$ -αποκλειστές χάνουν την εκλεκτικότητά τους και επιβραδύνουν την ανάνηψη της υπογλυκαιμίας, όπως και οι μη εκλεκτικοί.



Οι β-αποκλειστές, μειώνοντας τα αδρενεργικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας μπορούν να μειώσουν την συμπτωματολογία της, όχι όμως και να την συγκυλύψουν<sup>17</sup>. Ειδικότερα μειώνεται η ταχυκαρδία, ο τρόμος, η ανησυχία και η αγωμία, αλλά σε πολλούς η εφίδρωση παραμένει ή και αυξάνει<sup>17</sup>. Οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς – ιδιαίτερα με τα εντατικά σχήματα – πρέπει να ενημερώνονται για τις μεταβολές αυτές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β-αποκλειστές.

Εκτός από τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης προβληματικές είναι και οι επιπτώσεις των β-αποκλειστών στο μεταβολισμό των λιπιδίων<sup>3</sup>. Συνίσταται κυρίως σε αύξηση των τριγλυκεριδίων, αλλά και σε συχνή μείωση της HDL, οφειλόμενη σε αναστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στον λιπώδη ιστό. Οι β<sub>1</sub>-αποκλειστές και όσοι διαθέτουν ενδογενή συμπαθητικομμητική δράση (I.S.A.) εξαιρούνται<sup>3</sup>.

Άλλες ανεπιθύμητες δράσεις των β-αποκλειστών είναι η μειωμένη ανοχή στην κόπωση, η σεξουαλική δυσλειτουργία, τα ψυχρά άκρα και γενικότερα η μειωμένη περιφερική κυκλοφορία (με κορυφαία εκδήλωση τη διαλείπουσα χωλότητα), εκδηλώσεις από το Κ.Ν.Σ., όπως καρδιαρρυθμίες, νωθρότητα, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου. Επίσης δυσχεραίνουν τη μείωση του σωματικού βάρους και σπανιότερα προκαλούν υπερκαλιαιμία κυρίως σε ασθενείς με Χ.Ν.Α., υπερήλικες ή με σύγχρονη λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (NSAID).

Οι β-αποκλειστές δεν έχουν μελετηθεί ειδικά σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ή νεφρική ανεπάρκεια. Συγκριτικές μελέτες μετοπρολόλης-εναλαπρίλης, ατενολόλης-εναλαπρίλης, δεν ενθαρρύνουν την επιλογή των β-αποκλειστών έναντι των α-MEA για τη μείωση της μικρολευκωματινουρίας και την επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης<sup>18,19</sup>.

Συμπερασματικά, οι ανεπιθύμητες δράσεις που αναφέρθηκαν και η απουσία ιδιαίτερης νεφροπροστασίας, περιορίζουν τη χρήση των β-αποκλειστών στον διαβητικό πληθυσμό. Στους μετεμφραγματικούς διαβητικούς ασθενείς όμως η προστασία που παρέχουν υπερβαίνει τους δυνητικούς κινδύνους από τη χρήση τους – ιδιαίτερα αν χορηγούνται εκλεκτικοί β<sub>1</sub> – αποκλειστές.

#### α<sub>1</sub>-αδρενεργικοί αναστολείς

Περιλαμβάνονται η πραζοσίνη και οι νεώτεροι: τεραζοσίνη και δοξαζίνη.

Στους διαβητικούς συνδυάζουν ικανοποιητική αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα με υψηλή ασφάλεια<sup>20</sup>. Ορισμένες εργασίες δείχνουν βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου<sup>16</sup> με ασαφή ακόμη μηχανισμό. Η ευγλυκαιμική clamp τεχνική σε υπερτασικούς μετά χορήγηση πραζοσίνης ή δοξαζοσίνης έδειξε βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μειωμένη απάντηση ινσουλίνης σε ενδοφλέβιο φορτίο γλυκόζης. Κλινικές μελέτες βρίσκουν ελαφρά μείωση της HbA<sub>1c</sub> και των κυκλοφορούντων επιπέδων ινσουλίνης.

Διαμορφώνουν επίσης ευνοϊκή λιπιδαιμική εικόνα<sup>3,20</sup>, μειώνοντας ελαφρά (5-8%) την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνοντας ελαφρά την HDL.

Δεν έχει μελετηθεί σε διαβητικούς ασθενείς η μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και η επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης.

Η σεξουαλική λειτουργία δεν επηρεάζεται δυσμενώς<sup>20</sup> – ή και πιθανώς βελτιώνεται σε άνδρες μέσης ηλικίας – και η ροή ούρων αυξάνει σε συνύπαρξη υπερπλασίας του προστάτη. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργειά τους είναι η ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα προβληματική σε διαβητικούς με διαταραχές του αυτονόμου νευρικού συστήματος.

#### Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Οι κεντρικώς δρώντες α<sub>2</sub>-αδρενεργικοί αγωνιστές (α-μεθυλντόπα, κλονιδίνη) αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες, ασφαλείς και σε συνύπαρξη νεφρικής βλάβης, με ουδέτερο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ. Η χρήση τους όμως περιορίζεται σημαντικά από τις συχνές ανεπιθύμητες δράσεις τους: σεξουαλική δυσλειτουργία σε ποσοστό 50-70%, κατάθλιψη και ξηροστομία.

Η ρεσερπίνη και η γουανεθιδίνη, φάρμακα<sup>1</sup> με μακρά αντιυπερτασική ιστορία δεν ενδείκνυται σε διαβητικούς ασθενείς, λόγω ορθοστατικής υπότασης, σεξουαλικής δυσλειτουργίας, κατάθλιψης και γαστρεντερικών διαταραχών.

Τα αγγειοδιασταλτικά υδραλαζίνη και μινοξιδίλη επίσης αντενδείκνυται.

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει η μοξονιδίνη, ένα νέο φάρμακο με κεντρική δράση<sup>21,22</sup>. Είναι εκλεκτικός J<sub>1</sub>-ιμιδαζολινικός αγωνιστής στον προμήκη μυελό χωρίς α<sub>2</sub>-αγωνιστική δράση, με αποτέλεσμα να μειώνει σημαντικά τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των κλασικών «κεντρικώς δρώντων» αντιυπερτασικών.

Αφήνει ουδέτερο το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ ορισμένες μελέτες αναφέρουν και ελαφρά βελτίωσή τους.

Η οργανοπροστασία που παρέχει στους διαβητικούς αποτελεί αντικείμενο προς περαιτέρω έρευνα.

### Βιβλιογραφία

1. Bourn DM, Mann JI, Mc Skimming BJ, Waldron MA, Wishart DJ. Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention programme have an effect? *Diabetes care* 1994; 17:1311-1319.
2. Heinrick Knauf. The role of low-dose diuretics in essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1993; 22 (Suppl 6): S1-7.
3. Weidmann P, de Courten M, Ferrari P, Bochen L. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1993; 22 (Suppl 6): 598-605.
4. Cohen JD, Meaton JD, Priheas RJ, Daniels KA. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1987; 60: 548-554.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment of older persons with isolated systolic hypertension; final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
6. Neaton SD, Grium RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Culter JA, Flack SM, Schoenberger JA, Mc Donald R, Lewis CE, Liebson PR. The Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713-724.
7. Veterans Administration Cooperative Study Group of Antihypertensive Agents. Efficacy of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982; 248: 2004-2011.
8. Helderman J, Elahi D, Andersen D, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-111.
9. Plavink FL, Rodrigues CL, Zanella MT, Ribeirno AB. Hypokalemia, glucose intolerance and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl 2): 26-29.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145-158.
11. Townsend R, Holland D. Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1175-1183.
12. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney* 1992; 41: 912-919.
13. Fuh U, Sheu W, Shen D, Wu D, Xhen Y, Reaven G. Metabolic effect of diuretic and b-blocker treatment of hypertension in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1990; 3: 387-390.
14. Fujii S, Kaku K, Andou S, Nakayama H, Suetsugu N, Inoue M, Yoshiraki, Matsuda M, Tanaka M, Okafuji S, Yaga K, Ishida Y, Mtsumura S, Kaneko T. Glucose and lipid metabolism during long-term antihypertensive treatment with indapamide in non-insulin dependent diabetes patients. *Clin Ther* 1993; 15: 1041-1050.
15. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med* 1993; 154: 154-183.
16. Cambardella S, Frontoni S, Pellegrinatti M, Testa G, Spallone V, Muringer G. Carbohydrate metabolism in Hypertension: Influence of treatment. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1993; 22 (Suppl 6): S87-S97.
17. Sawicki PT, Berger M. Effects of Antihypertensive Treatment with b-blockers on Glucose Metabolism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992; 20 (Suppl 11): S45-S48.
18. Kasishe BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keawe WF. Effect of antihypertensive therapy on the Kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 18: 129-138.
19. Elliott WJ, Stein PP, Black HR. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 491-492.
20. Elliott WJ, Stein PP, Black HR. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 484.
21. Ollivier JP, Christen. I<sub>1</sub>-Imidazoline-receptor agonists in the treatment of hypertension. An appraisal of clinical experience. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1994; 24: 39-48.
22. Schafers RF, Philipp T. Moxonidine in hypertension treatment. A clinical Summary. *Cardiovascular Risk Factors* 1995; 5: 45-54.

### Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) στην υπέρταση του Σ/Δ

#### Δ. Καραγιάννη

Εισβάλλοντας εντυπωσιακά στη φαρέτρα των αντιυπερτασικών φαρμάκων προ 10ετίας, οι α-MEA εισήγαγαν μια εντελώς νέα προσέγγιση στη θεραπεία της υπέρτασης.

Σήμερα, γνωρίζοντας ήδη αρκετά για τα φάρμακα αυτά κι έχοντας μπροστά μας το προφίλ του διαβητικού-υπερτασικού αρρώστου, που πεθαίνει από καρδιαγγειακά νοσήματα και απειλείται από νεφρική ανεπάρκεια, μπορούμε πλέον με σαφήνεια να περιγράψουμε το ρόλο τους στο ζην και το ευ ζην του αρρώστου αυτού.

Όπως είναι γνωστό, το μετατρεπτικό ένζυμο (M.E.) ή κινινάση καταλύει τόσο τη μετατροπή

της ανενεργού αγγειοτενσίνης I στη δραστική αγγειοτενσίνη II, όσο και την αποικοδόμηση της βραδυκινίνης σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Η αναστολή του σχηματισμού αγγειοτενσίνης II οδηγεί στην ματαίωση των εκφράσεων της ουσίας αυτής, που σχετίζονται με την ισχυρή αγγειοσυσπαστική της ικανότητα, την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις τελικές συνάψεις, την κατακράτηση νατρίου είτε άμεσα, είτε έμμεσα, μέσω της έκκρισης αλδοστερόνης και την αποδεδειγμένη μιτωτική ικανότητά της. Συγχρόνως, η άθροιση βραδυκινίνης οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών  $I_2$  και  $E_2$  και του ενδοθηλιακού αγγειοχαλαρωτικού παράγοντα ή μονοξειδίου του αζώτου (NO).

Οι κύριοι μοχλοί δράσης, λοιπόν των α-MEA είναι η αναστολή σχηματισμού της αγγειοτενσίνης II και η άθροιση της βραδυκινίνης.

Αναλυτικότερα, οι μηχανισμοί αντιυπερτασικής δράσης των φαρμάκων αυτών συνίστανται:

1) στην αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης II, τόσο στην κυκλοφορία όσο και στους ιστούς και στο αγγειακό τοίχωμα

2) στην ελαττωμένη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις τελικές συνάψεις

3) στον αυξημένο σχηματισμό βραδυκινίνης και άλλων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως οι προσταγλανδίνες  $I_2$  και  $E_2$  και το μονοξείδιο του αζώτου (NO).

4) στην ελάττωση της παλιρρόφησης νατρίου λόγω αναστολής της έκκρισης της αλδοστερόνης και λόγω αύξησης της νεφρικής αιματικής ροής.

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών τεκμηριώνει την αποτελεσματικότητα των α-MEA στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους διαβητικούς αρρώστους.

Παρά το γεγονός ότι στους διαβητικούς τύπου II το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης βρίσκεται σε καταστολή, το ποσοστό ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης με α-MEA είναι το ίδιο περίπου όπως και με άλλες μονοθεραπείες<sup>1,2</sup>. Πέραν όμως της ικανοποιητικής αντιυπερτασικής τους δράσης, τα φάρμακα αυτά εμφανίζονται να ασκούν επιπλέον οργανοπροστασία στους νεφρούς και στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η δράση των α-MEA στη διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί το πιο ενδιαφέρον και σημαντικό επιχείρημα για την επιλογή τους στους διαβητικούς, υπερτασικούς ή μη, αρρώστους. Οι περισσότεροι ερευνητές που μέτρησαν την απέκκριση

πρωτεΐνης στα ούρα διαβητικών αρρώστων, διαπίστωσαν ελάττωση του ποσού της πρωτεΐνης μετά την εισαγωγή ενός α-MEA στη θεραπεία. Η ελάττωση αυτή αποδείχθηκε ότι συμβαίνει τόσο στους υπερτασικούς όσο και στους νορμοτασικούς αρρώστους, τόσο σε εκείνους που παρουσιάζουν μικροαλβουμινουρία, όσο και στους έχοντες μακροαλβουμινουρία<sup>3,4,5</sup>.

Πρόκειται για νεφροπροστατευτική δράση των α-MEA, ανεξάρτητη της αντιυπερτασικής τους ικανότητας, η οποία φαίνεται ότι οφείλεται κυρίως στη δράση τους πάνω στη νεφρική αιμοδυναμική<sup>6</sup>.

Είναι γνωστό ότι η αγγειοτενσίνη II εξασκεί τις αγγειοσυσπαστικές της ιδιότητες όσον αφορά το νεφρό, κυρίως στο απαγωγό αρτηριόλιο του νεφρώνα, γεγονός που αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση. Η αναστολή της δράσης της από τους α-MEA διαστέλλει εκλεκτικά το απαγωγό αρτηριόλιο, με άμεσο αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Καθώς η νεφρική βλάβη στο διαβήτη πιθανώς αρχίζει με σπειραματική υπέρταση και υπερδιήθηση, που οδηγεί σε μερικούς ασθενείς στη μικροαλβουμινουρία, είναι σαφής ο μηχανισμός της ευεργετικής επίδρασης των φαρμάκων αυτών στο νεφρό του διαβητικού αρρώστου<sup>7</sup>.

Τέλος, σε ορισμένες μελέτες η χρήση των α-MEA συσχετίστηκε με ελάττωση έως και 50% του κινδύνου αιμοδιύλισης, μεταμόσχευσης νεφρού και θανάτου από νεφρική ανεπάρκεια σε διαβητικούς αρρώστους<sup>8</sup>.

Συμπερασματικά, όπως προκύπτει από τη διεθνή βιβλιογραφία, η ευνοϊκή επίδραση των α-MEA στην ελάττωση της αλβουμινουρίας είναι αναμφισβήτητη, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα που να κατοχυρώνουν ότι η ευνοϊκή αυτή επίδραση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της εξέλιξης της νεφροπάθειας. Η μακροχρόνια επίδρασή τους στην πορεία προς την διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί αντικείμενο υπό εξέλιξη μελετών<sup>6</sup>. Όσον αφορά την επίδραση των α-MEA στην εξέλιξη της ήδη εγκατασταθείσης νεφρικής ανεπάρκειας αυτή είναι αναμφισβήτητη ευνοϊκή<sup>7</sup>.

Η ομοιόσταση της γλυκόζης δεν επηρεάζεται από τους α-MEA, ενώ τον τελευταίο καιρό συζητείται και ερευνάται η δράση τους πάνω στην ινσουλινοαντίσταση, η οποία έχει ενοχοποιηθεί ως παράγων κινδύνου για υπέρταση, Σ.Δ. και αθηροσκλήρωση.

Στα μέσα της δεκαετίας του '80 καταγράφη-

καν οι πρώτες παρατηρήσεις που διαπίστωσαν μια βελτίωση στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μετά θεραπεία με α-MEA. Μη δημοσιευμένες αναφορές από διαβητολογικές μονάδες περιέγραψαν κάποια ελάττωση των αναγκών σε ινσουλίνη ή και διακοπή των από του στόματος υπογλυκαιμικών δισκίων, μετά την εισαγωγή καπτοπρίλης ή εναλαπρίλης στη θεραπεία.

Σε μη διαβητικούς υπερτασικούς αρρώστους αναφέρθηκε μια μικρή, αλλά αξιοσημείωτη, ελάττωση της γλυκόζης νηστείας μετά θεραπεία με εναλαπρίλη.

Η γνωστή έρευνα των Pollare και συν., που συνέκρινε τα αποτελέσματα υδροχλωροθειαζιδής και καπτοπρίλης πάνω στο μεταβολισμό της γλυκόζης, επιβεβαίωσε αυτές τις παρατηρήσεις<sup>9</sup>.

Μέχρι σήμερα σε όλες τις πειραματικές μελέτες, ευγλυκαιμικών clamps οι α-MEA βελτίωσαν τη δράση της ινσουλίνης, ενώ τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων κλινικών ερευνών είναι αντικρουόμενα. Στις περισσότερες πάντως μελέτες φαίνεται ότι η αναστολή του ME μπορεί να προκαλέσει μια μικρή αλλά μακροχρόνια ελάττωση της ινσουλιναντίστασης. Ο μηχανισμός που προτείνεται για την εξήγηση της δράσης αυτής των α-MEA είναι η αύξηση της αιματικής ροής στους σκελετικούς μυς, η οποία συνεπάγεται την αύξηση πρόσληψης γλυκόζης. Η αύξηση αυτή της αιματικής ροής είναι επακόλουθο της ιστικής αναστολής του M.E. και της αυξημένης παραγωγής βραδυκινίνης<sup>10,11,12</sup>.

Ουδέτερη είναι η επίδραση των α-MEA στον μεταβολισμό των λιπιδίων, τα κλάσματα της χοληστερόλης και τις λιποπρωτεΐνες. Σε μερικές εργασίες συνδέθηκαν μάλιστα με μείωση λιπιδαιμικών παραμέτρων, αλλά αυτές είναι γενικά λίγες. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση καταλήγει ότι η θεραπεία με α-MEA σχετίζεται με ελάττωση της ολικής χοληστερόλης μόνο στους διαβητικούς<sup>6</sup>, παρ' όλο που παρατηρήθηκε και μια σημαντική ελάττωση των τριγλυκεριδίων στο δείγμα που άρχισε τη θεραπεία έχοντας ήδη υψηλά επίπεδα. Η πιο σημαντική πρόσφατη παρατήρηση είναι η ελάττωση της Lp(a) κατά τη θεραπεία με φοσινοπρίλη. Η Lp(a) πιθανώς εμπλέκεται στη παθογένεση θρομβωτικών και αθηροσκληρωτικών επεισοδίων<sup>13</sup>.

Το ουδέτερο μεταβολικό profile των α-MEA, σε συνδυασμό με την καλή ρύθμιση της Α.Π. και την ελάττωση της ινσουλिनoαντίστασης, αποτελούν παράγοντες μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα τελευταία όμως χρόνια ερευνάται

και αποσαφηνίζεται ο ρόλος της αγγειοτενσίνης II στην αθηροσκληρωτική εξεργασία, καθώς και η ευεργετική επίδραση της βραδυκινίνης. Η αγγειοτενσίνη II αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κυτταρικής υπερπλασίας, προάγοντας την αύξηση και τη μετανάστευση των λείων μυικών ινών των αγγείων, τη δραστηριότητα του συστήματος μονοκυττάρου-μακροφάγου και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η αύξηση δε των επιπέδων της ιστικής βραδυκινίνης μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από το ενδοθήλιο, που έχει σαν αποτέλεσμα την σύνθεση προστακυκλίνης και την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Η δια της θεραπείας με α-MEA αναστολή της σύνθεσης της αγγειοτενσίνης II και η αύξηση των επιπέδων του NO, φαίνεται ότι ευοδώνουν αντιαθηρωματικές εξεργασίες που συνίστανται στην παρεμπόδιση πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυικών ινών και στην αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που έγιναν με στόχο να αποδείξουν την αντιαθηρογενετική δράση των α-MEA είναι αντικρουόμενα.

Έτσι, η μελέτη Mercator με σιλαζαπρίλη που έγινε με αντικείμενο έρευνας την πρόληψη της επαναστένωσης μετά αγγειοπλαστική, δεν απέδειξε μείωση της επαναστένωσης.

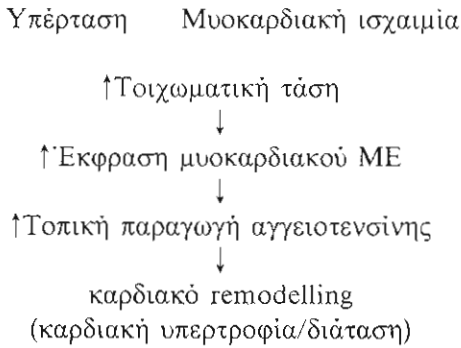
Αντίθετα, οι μελέτες Solvd και Save με εναλαπρίλη και καπτοπρίλη, αντίστοιχα, απέδειξαν την αποτελεσματικότητα των α-MEA στη δευτερογενή πρόληψη του μυοκαρδιακού εμφράκτου. Υπό εξέλιξη βρίσκεται η μελέτη Quiet με κινλαπρίλη, στην οποία μελετάται το αποτέλεσμα της ιστικής αναστολής του M.E. σε αρρώστους που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, αλλά που έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση και λιπιδία<sup>14</sup>.

Αν η αντιαθηρογενετική δράση των α-MEA βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα, η ευνοϊκή επίδρασή τους στο καρδιακό remodelling είναι αποδεδειγμένη. Οι προαναφερθείσες μελέτες Solvd και Save επιβεβαίωσαν, εκτός των άλλων, και την ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων αυτών στην εξέλιξη της μετεμφραγματικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας προς καρδ. ανεπάρκεια.

Η ευνοϊκή δράση τους πάνω στο καρδιακό remodelling φαίνεται ότι οφείλεται στην αναστολή του μυοκαρδιακού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Η υπέρταση και η μυοκαρδιακή ισχαιμία προκαλώντας τοιχωματική τάση, προάγουν την

αυξημένη έκφραση του μυοκαρδιακού ΜΕ, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοπική παραγωγή αγγειοτενσίνης II, με επακόλουθο την καρδιακή υπερτροφία ή διάταση<sup>15</sup>.



Η αναστολή, λοιπόν, του μυοκαρδιακού Μ.Ε. μέσω της θεραπείας με α-MEA διακόπτει αυτή την αλυσίδα των εξελίξεων.

Πράγματι, σε πολλές μελέτες, η υποστροφή της υπερτροφίας της ΑΡ κοιλίας είναι μεγαλύτερη στους θεραπευόμενους με α-MEA, απ' ό,τι στους ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές διαύλων Ca<sup>++</sup>, b-blockers και διουρητικά.

Όσον αφορά την επίδρασή τους στα περιφερικά αγγεία, κλινικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν μια ελάττωση της σχέσης μέσου χιτώνα προς τον αυλό του αγγείου, ανάλογη της χρονικής διάρκειας της θεραπείας<sup>16</sup>.

Συμπερασματικά, λοιπόν, θα μπορούσαμε να πούμε ότι σ' έναν πληθυσμό με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως οι διαβητικοί, οι ευνοϊκές δράσεις των α-MEA στο καρδιακό και αγγειακό remodelling και στην πιθανότητα πρόληψης της αθηρωσκληρωτικής εξεργασίας, είναι ευπρόσδεκτες και ευεργετικές<sup>17,18</sup>.

Τέλος, οι α-MEA δεν επιδεινώνουν τη σεξουαλική λειτουργία, ένα δυνητικά προβληματικό τομέα στη ζωή του διαβητικού και δεν προκαλούν ορθοστατική υπόταση, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας για τους έχοντες αυτόνομη νευροπάθεια.

Οι αντενδείξεις τους είναι η εγκυμοσύνη, λόγω της τερατογόνου επίδρασής τους στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, η αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας και η στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού (κίνδυνος λειτουργικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι η υπερχοληστερόλαια, η υπόταση, ο ξηρός βήχας, το εξάνθημα, το αγγειοοίδημα και η ουδετεροπενία.

Συνοψίζοντας, οι α-MEA στην υπέρταση

των Σ/Δ:

1. Είναι αποτελεσματικοί στην υπέρταση των διαβητικών.

2. Ελαττώνουν την αλβουμινουρία και επιβραδύνουν την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

3. Δεν επιδεινώνουν το λιπιδαιμικό profile.

4. Ελαττώνουν την ισουλινοαντίσταση.

5. Ελαττώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

6. Δεν επηρεάζουν την σεξουαλική δραστηριότητα.

7. Δεν προκαλούν ορθοστατική υπόταση.

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που την εποχή αυτή μπαίνει στην κυκλοφορία, αποτελούν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (AT<sub>1</sub>).

Ο τρόπος δράσης τους βασίζεται στην αναστολή δράσης και όχι σχηματισμού της αγγειοτενσίνης, μέσω αποκλεισμού των AT<sub>1</sub> υποδοχέων της. Τα οφέλη από την αναστολή δράσης της αγγειοτενσίνης II έχουν ήδη αναφερθεί.

Στον τρόπο δράσης των φαρμάκων αυτών δεν υπεισέρχεται η βραδυκινίνη, με αποτέλεσμα να στερούνται της γνωστής παρενέργειας του βήχα που εμφανίζεται κατά τη θεραπεία με α-MEA.

#### Ανταγωνιστές διαύλων Ca<sup>++</sup> στην υπέρταση του Σ/Δ

Οι ανταγωνιστές διαύλων Ca<sup>++</sup> είναι περιφερικά αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, με έμμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, που βασίζεται στην ελάττωση της εισόδου ασβεστίου.

Όπως είναι γνωστό, για να προκληθεί σύσπασση της αγγειακής λείας μυϊκής ίνας απαιτείται μια οριακή άνοδος του κυτταροπλασματικού Ca<sup>++</sup>. Η είσοδος του ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο γίνεται μέσω των διαύλων Ca<sup>++</sup>, που είναι πρωτεϊνικά συμπλέγματα, των οποίων η ειδική δομή τους επιτρέπει να βρίσκονται σε «ανοικτή» ή «κλειστή» κατάσταση. Οι διαυλοί που μας αφορούν χαρακτηρίζονται ως τύπου L και βρίσκονται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και στα κύτταρα του μυοκαρδίου.

Ο τρόπος αποκλεισμού των L-διαύλων από τους ανταγωνιστές Ca<sup>++</sup> ποικίλλει, γιατί τα μοριακά σημεία σύνδεσής τους πάνω στους διαυλους δεν είναι κοινά. Οι διαφορές αυτές παρέχουν εξήγηση για τις διαφορετικές φαρμακολογικές και κλινικές ιδιότητες των διαθέσιμων φαρμάκων.

Οι ανταγωνιστές διαύλων Ca<sup>++</sup> είναι λοιπόν

μια ετερογενής ομάδα που περιλαμβάνει:

1. Τις διυδροπυριδίνες (νιφεδιπίνη, νιτρενδιπίνη, ισραοδιπίνη, φελοδιπίνη, αμλοδιπίνη, λασιπιδίνη).

2. Τους ανταγωνιστές διαύλων  $Ca^{++}$  που επηρεάζουν λιγότερο την καρδιακή συχνότητα προκαλώντας κυρίως βραδυκαρδία (βεραπαμίλη-διλτιαζέμη).

Η διαφορετική ιστική εκλεκτικότητα τους αντικατοπτρίζει και τη διαφορετική κλινική τους συμπεριφορά. Οι διυδροπυριδίνες ασκούν κατ'εξοχήν την δράση τους στα περιφερικά αγγεία, ενώ η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, κυρίως στον φλεβοκόμβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο. Οι γενικές δράσεις των φαρμάκων αυτών συνίστανται κατ' αρχήν στην αποτελεσματικότητά τους στην υπέρταση μειωμένης ρενίνης, γεγονός που τα καθιστά αποτελεσματικά και σε ομάδες πληθυσμών όπως οι ηλικιωμένοι και οι μαύροι. Όσον αφορά το καρδιαγγειακό, ελαττώνουν τις περιφερικές αντιστάσεις, αυξάνουν ή αφήνουν αμετάβλητη την καρδιακή παροχή, αυξάνουν ή μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκουν και έχουν αρνητική ινóτροπο δράση στο μυοκάρδιο.

Στους νεφρούς διαστέλλουν κυρίως το προσαγωγό αρτηριόλιο, σε αντίθεση με τους  $\alpha$ -ΜΕΑ που διαστέλλουν το απαγωγό, ενώ ασκούν και ήπια νατριουρητική δράση, της οποίας πιθανότερη αιτία είναι η άμεση αναστολή της παλιρρόφησης νατρίου.

Δεν επηρεάζουν την ομοιόσταση της γλυκόζης και το λιπιδαιμικό profile, ενώ τον τελευταίο καιρό ερευνάται η αντιαθηρωματογόνος δράση τους, υπάρχουν δε υπό εξέλιξη κλινικές μελέτες στον τομέα αυτόν, όπως η μελέτη INTACT με νιφεδιπίνη που έδειξε επιβράδυνση της εξέλιξης της αθηρωσκλήρωσης στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αρ. στεφανιαίας αρτηρίας και η μελέτη MIDAS με ισραοδιπίνη, που μελετά την πιθανή επιβράδυνση της αθηρωσκλήρωσης στις καρωτίδες υπερτασικών ατόμων<sup>19</sup>.

Οι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη δυναμική αντιαθηρωγενετική τους δράση είναι:<sup>19</sup>

α. η παρεμπόδιση της συγκόλλησης αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα.

β. η παρεμπόδιση της ενδοκυττάριας υπερφόρτωσης με ασβέστιο.

γ. η αναστολή της υπερπλασίας των λείων μυικών κυττάρων.

δ. η διέγερση της σύνθεσης υποδοχέων

LDL.

ε. η αναστολή της σύνθεσης των εστέρων της χοληστερόλης.

στ. η αύξηση της υδρόλυσης των εστέρων της χοληστερόλης.

ζ. η αναστολή της έκκρισης VLDL από τα ηπατοκύτταρα.

Οι ανταγωνιστές διαύλων  $Ca^{++}$  έχουν αρκετά πλεονεκτήματα όσον αφορά τη χορήγησή τους στους διαβητικούς υπερτασικούς. Η ικανότητά τους να ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση είναι πολύ καλή, τουλάχιστον στο μεγαλύτερο μέρος των ηλικιωμένων τύπου II διαβητικών, ενώ οι αντισηθασμικές, καρδιοπροστατευτικές και αντιαρρυθμικές τους ιδιότητες είναι επιθυμητές και ευπρόσδεκτες σ' αυτούς τους αρρώστους. Οι παλαιότερες επιφυλάξεις όσον αφορά τη σχέση των φαρμάκων αυτών με την έκκριση ινσουλίνης, που βασιζόνταν στο γεγονός ότι το  $Ca^{++}$  είναι απαραίτητο για την έκκρισή της, έχουν αρθεί εδώ και χρόνια, κατόπιν πολλών κλινικών μελετών που απέδειξαν ότι οι ανταγωνιστές διαύλων  $Ca^{++}$  δεν επηρεάζουν την ομοιόσταση της γλυκόζης. Επίσης δεν επηρεάζουν δυσμενώς τα λιπίδια, ενώ, όπως είναι προφανές, η πιθανή αντιαθηρωματογόνος δράση τους, αν τελικά τεκμηριωθεί, θα είναι ιδιαίτερης σπουδαιότητας για το διαβητικό πληθυσμό<sup>13</sup>.

Στους νεφρούς έχουν ευεργετική επίδραση λόγω της αντιυπερτασικής δράσης τους και της ήπιας νατριούρησης που προκαλούν.

Τα αποτελέσματά τους στην αλβουμινουρία δεν έχουν πλήρως τεκμηριωθεί, καθώς οι μελέτες πάνω στο θέμα αυτό είναι αντικρουόμενες.

Οι περισσότερες από τις πρόσφατες, βραχείας διάρκειας, μελέτες με νιφεδιπίνη δεν έδειξαν καμιά αλλαγή στην απέκκριση αλβουμίνης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις υπήρξε και αύξηση της αλβουμίνης στα ούρα των διαβητικών<sup>20</sup>.

Σε άλλες, μεγαλύτερης διάρκειας μελέτες (>1 χρόνο), δεν παρατηρήθηκε ούτε αξιολογητή αύξηση, αλλά ούτε και αξιολογητή ελάττωση της αλβουμίνης, ενώ η Melbourne Diabetes Study Group έδειξε ελάττωση της απέκκρισης αλβουμίνης μετά θεραπεία 1 χρόνου με νιφεδιπίνη<sup>21</sup>.

Η διλτιαζέμη ήταν ο πρώτος ανταγωνιστής  $Ca^{++}$  που αναφέρθηκε ότι ελαττώνει τη βαρεία πρωτεϊνουρία, καθώς, σε μια μελέτη 18 μηνών, 10 ασθενείς που έλαβαν διλτιαζέμη είχαν παρόμοια ελάττωση στην πρωτεϊνουρία με 10 άλλους που έλαβαν λισινοπρίλη<sup>22</sup>.

Η βεραπαμίλη εμφανίζεται επίσης αποτελε-

ματική στη μείωση της πρωτεΐνης των ούρων, παρ' όλο που αυτό δεν επιβεβαιώνεται σ' όλες τις μελέτες<sup>23</sup>.

Η επίδραση, λοιπόν, των ανταγωνιστών διαύλων  $Ca^{++}$  πάνω στη διαβητική νεφροπάθεια, παραμένει ακόμη μια περιοχή, όπου χρειάζεται περισσότερη έρευνα για μια τεκμηριωμένη και ευκρινή αντίληψη<sup>24,25</sup>.

Τέλος, τα φάρμακα αυτά δεν επιδεινώνουν τη σεξουαλική ζωή του διαβητικού ούτε προκαλούν ορθοστατική υπόταση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι για μεν τις διυδροπυριδίνες κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, flushing και οίδημα κάτω άκρων, για δε τις μη διυδροπυριδίνες κυρίως η βραδυκαρδία και η επίδρασή τους στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Οι δύο τελευταίες ανεπιθύμητες ενέργειες της βεραπαμίλης και της διλτιαζέμης καθιστούν προβληματική τη συγχωρήγησή τους με b-blockers, ενώ όλοι οι ανταγωνιστές διαύλων  $Ca^{++}$  αντενδείκνυνται, λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσης τους, σε σοβαρή δυσλειτουργία της AP κοιλίας, αν και προτείνεται ότι οι 2ης γενιάς μπορούν να δίδονται σε μικρές δόσεις.

Η απόφαση για το ποιά από τις 2 μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων θα επιλεγεί στον διαβητικό υπερτασικό ασθενή μας, είναι συνάρτηση των επί μέρους ιδιοτήτων τους και της ιδιαιτερότητας του ασθενούς.

Σε μερικές περιπτώσεις η επιλογή μας είναι προφανής: ο άρρωστος με διαβητική νεφροπάθεια θα λάβει α-ΜΕΑ, ενώ ο ηλικιωμένος στηθαγικός διαβητικός, ανταγωνιστές  $Ca^{++}$ .

Στις υπόλοιπες περιπτώσεις θα αποφασίσουμε σταθμίζοντας τα υπέρ και τα κατά με γνώμονα την εμπειρία, τις γνώσεις μας και το ιδιαίτερο profile του κάθε ασθενούς.

Τέλος, ο συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων και δόκιμος είναι και αποτελεσματικός, όταν η υπέρταση του διαβητικού ασθενούς μας δεν ανταποκρίνεται στη μονοθεραπεία.

## Βιβλιογραφία

1. *Consensus Statement*. Treatment of Hypertension in Diabetes. *Diabetes Care* 1993; 10: 1394-1401.
2. *Rett K, Wicklmayr M, Standl E*. Hypertension in the non-insulin-dependent diabetes mellitus syndrome: a critical review of therapeutic intervention. *Journal of Hypertension* 1995; 13: 81-85.
3. *Hansen KW, Klein F*. Effects of captopril on ambulatory blood pressure, renal and cardiac function in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes et Meta-*

4. *Ruilope LM*. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of diabetic nephropathy. *Journal of Hypertension* 1995; 13: 91-93.
5. *Neilsen F, Rossing P*. Impact of Lisinopril and Atenolol on Kidney Function in Hypertensive NIDDM Subjects with Diabetes Nephropathy. *Diabetes* 1994; 43: 1108-1113.
6. *Leese GP, Vora JP*. The management of hypertension in diabetes with special reference to diabetic kidney disease. *Diabetic Medicine*, 1993; 13: 401-410.
7. *Lewis EJ, Hunsicker L*. The effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *The N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1469.
8. *Drury PL*. Antihypertensive treatment for diabetic nephropathy. *Diabetes* 1994; XV, 4: 1-4.
9. *Pollare T, Lithell H, Berne C*. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-873.
10. *Paolisso G, Gambardella A*. ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 1992; 6: 175-179.
11. *Vourinen-Markkola H*. Antihypertensive therapy with enalapril improves glucose storage and insulin sensitivity in hypertensive patients with non insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Metabolism* 1995; 44: 85-89.
12. *Richard Donnelly*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and insulin sensitivity: Metabolic effects in hypertension. *Diabetes and heart failure. Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1992; 20 (Suppl 11): 38-44.
13. *Elliot W, Stein P*. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes. *Diabetes Reviews* 1993; 3: 477-509.
14. *Dzau V*. Cell biology and genetic angiotensin in cardiovascular disease. *Journal of Hypertension* 1994; Vol 12 (Suppl 4): 3-10.
15. *Dzau V*. Tissue renin angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arc Internal Medicine* 1993; 153: 937-942.
16. *Sihm I, Schroeder AP*. Regression of media-to-lumen ratio of human subcutaneous arteries and left ventricular hypertrophy during treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen in hypertensive patients. *Am J Cardiology* 1995; 76: 38E-40E.
17. *Reme WJ, Bartels GL*. Anti-ischaemic effects of converting enzyme inhibitors underlying mechanisms and future prospects. *Eur Heart Journal* 1995; 16 (Suppl): 87-95.
18. *Kober L, Torp-Pedersen C*. A clinical trial of the Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
19. *Κουταλάς Π*. Η θεραπεία της αρτηρ. υπέρτασης. Ανταγωνιστές  $Ca^{++}$  Εκδόσεις ΒΗΤΑ 1993; 386-388.

20. *Insua A, Ribstein J, Minran A.* Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1988; 11: 850-853.
21. *Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group.* Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med Journal* 1991; 302: 210-216.
22. *Slataper R, Wicknair n, Sadler R, Barkis GI.* Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arc Inter Medicine* 1993; 153: 973-980.
23. *Ferrier C, Ferrari P.* Swiss hypertension treatment programme with verapamil and/or enalapril in diabetic patients. *Drug Saf* 1992; 7: 14-31.
24. *Baba T, Murabayashi S.* Comparison of the renal effects of ACE inhibitor and calcium antagonist in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 1989; 32: 40-44.
25. *C-D Agardh, Garcia-Puig J.* Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *Journal of Human Hypertension* 1996; 10 (3): 185-192.

**Μπακατσέλος Σ.:** Μετά την περιγραφή με σαφήνεια των χαρακτηριστικών των φαρμακευτικών ουσιών που διαθέτουμε σήμερα για τη θεραπεία της υπέρτασης το ερώτημα που θα μας απασχολήσει είναι πιο είναι το καταλληλότερο φάρμακο για τον υπερτασικό διαβητικό ασθενή. Το ιδανικό αντιυπερτασικό φάρμακο θα πρέπει: 1) Να μειώνει δραστικά την αρτηριακή πίεση στο επιθυμητό επίπεδο, 2) Να προκαλεί ελάχιστες, εάν όχι καθόλου, συμπτωματικές ή μεταβολικές ανεπιθύμητες επιδράσεις και 3) Να ελαττώνει στο ελάχιστο, αν όχι τελείως, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο της νεφρικής προσβολής του ασθενούς. Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μεγάλες συγκριτικές και τυχαίοποιημένες μελέτες των διαφόρων, παλιών και νεότερων, αντιυπερτασικών φαρμάκων στους διαβητικούς ασθενείς σχετικά με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά. Όμως παρά την αβεβαιότητα ως προς το ποιά ομάδα φαρμάκων θα μπορούσε να είναι η ιδανική αντιυπερτασική αγωγή, οι πρώιμες μελέτες του Mogensen και Parving δίνουν σαφείς ενδείξεις ότι οι υπερτασικοί διαβητικοί ασθενείς πηγαίνουν καλύτερα και κατά τη διάρκεια και μετά την περίοδο καλής ρύθμισης της πίεσης. Ο ρυθμός ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας αρχικά επιβραδύνθηκε και σχεδόν στάματσε αργότερα, με την καλή μακροχρόνια ρύ-

μιση της πίεσης, ακόμη και με τον πιο λιγότερο ευνοϊκό φαρμακευτικό συνδυασμό των β-αδρενεργικών αποκλειστών και διουρητικών<sup>19,21</sup>. Συνεπώς το ζητούμενο στη θεραπεία του υπερτασικού διαβητικού ασθενούς είναι να πετύχουμε ικανοποιητική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η πολύ πρακτική άποψη είναι σαφώς περισσότερο πιο σημαντική απ' ότι το αμφισβητούμενο θέμα ως προς το ποιο φάρμακο, ή ποια ομάδα φαρμάκων θα μπορούσε να έχει θεωρητικά πλεονεκτήματα έναντι ενός άλλου φαρμάκου ή μιας άλλης ομάδας φαρμάκων. Η κατάλληλη εκτίμηση και ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με τον συνολικό παράγοντα κινδύνου πρέπει πάντα να γίνεται πριν από την απόφασή μας για χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Με άλλα λόγια, λόγω ελλείψεως των συγκριτικών μελετών όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχει ο κατάλληλος ασθενής για τον οποίο ταιριάζει το κατάλληλο φάρμακο ή ο συνδυασμός φαρμάκων. Όπως αναφέρθηκε η μικροαλβουμινουρία αποτελεί δείκτη αυξημένου νεφρικού και καρδιαγγειακού κινδύνου, σε πολλούς διαβητικούς<sup>17,18</sup>. Για διαβητικούς ασθενείς υπερτασικούς ή μη με μικρο ή μακροαλβουμινουρία η μόνη ομάδα φαρμάκων που μειώνει τη θνησιμότητα από κάθε αιτία, αναβάλλει την εξέλιξη για αιμοδιύλιση ή μεταμόσχευση είναι οι α-MEA. Για τον λόγο αυτό για διαβητικούς ασθενείς που εμφανίζουν οποιοδήποτε στάδιο διαβητικής νεφροπάθειας οι α-MEA θα μπορούσαν να ήταν φάρμακα πρώτης εκλογής. Αντίθετα για την επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς χωρίς νεφροπάθεια δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα από πολλές κλινικές μελέτες και ως φάρμακο πρώτης επιλογής θα μπορούσε να ήταν ένα από τα: α-MEA, α1 αδρενεργικός αναστολέας, αναστολέας διαύλων Ca<sup>++</sup>, από την ομάδα των μη διυδροπυριδινών κατά προτίμηση, και θειαζιδικό διουρητικό σε χαμηλή δόση.

Φάρμακα δεύτερης επιλογής θα μπορούσε να ήταν ένας β-αποκλειστής, κατά προτίμηση εκλεκτικός, ωστόσο όμως επί υπέρβασης στεφανιαίας νόσου θα μπορούσε να ήταν και φάρμακο πρώτης επιλογής. Είναι γνωστό, όπως και στην ιδιοπαθή υπέρταση, ότι σε ένα σχετικά μικρό ποσοστό διαβητικών υπερτασικών ασθενών επιτυγχάνεται ικανοποιητική ρύθμιση της πίεσης με μονοθεραπεία και ότι ένα ποσοστό 20-60% χρειάζεται περισσότερο από ένα φάρμακο<sup>2</sup>. Ο συνδυασμός δύο φαρμάκων αυξάνει το ποσοστό των ασθενών με ικανοποιητική ρύθμιση στο 68-98%. Όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν



λαμβάνοντας πάντα υπ' όψιν τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, την παθοφυσιολογία της υπέρτασης στο Σ.Δ. και τις φαρμακευτικές ιδιότητες και παρενέργειες των φαρμάκων<sup>22</sup>. Σε ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να χρειασθεί και συνδυασμός τριών φαρμάκων για να πετύχουμε ικανοποιητική ρύθμιση της πίεσης. Οι περισσότεροι ερευνητές στην περίπτωση αυτή θεωρούν την ύπαρξη του διουρητικού αναγκαία<sup>22</sup>. Η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου στο διαβητικό υπερτασικό ασθενή φαίνεται σχηματικά στο σχήμα 2.

Μετά την ανάπτυξη των πέντε ερωτημάτων που αναφέρθηκαν στην αρχή παραμένει το έκτο ερώτημα το οποίο περιλαμβάνει τα εξής τέσσερα ερωτήματα για το μέλλον της έρευνας πάνω στην υπέρταση του διαβητικού ασθενούς.

1. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων στο διαβητικό πληθυσμό (με ή χωρίς μικρο-μακροαλβουμινουρία);

2. Ποιά είναι η αιτιολογία της υπέρτασης στον σακχαρώδη διαβήτη, περιλαμβάνοντας γενετικούς και μεταβολικούς παράγοντες;

3. Μπορεί η αντιυπερτασική θεραπεία, εκτός από τους α-ΜΕΑ, να αντιστρέψει την μικροαλβουμινουρία σε νορμοτασικούς διαβητικούς ασθενείς;

4. Μπορεί η φυσική ιστορία της διαβητικής νεφροπάθειας να αναχαιτισθεί;

Η απάντηση σ' αυτά τα ερωτήματα θα μας κάνει να κατανοήσουμε καλύτερα την υπέρταση στους διαβητικούς ασθενείς και να είμαστε σε καλύτερη θέση για το σωστότερο σχεδιασμό και επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς.

**Μπακατσέλος:** Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας και είμαστε στη διάθεσή σας για πιθανές ερωτήσεις.

**Χριστακόπουλος:** Δεν έχω ερώτηση. Ένα σχόλιο θέλω να κάνω. Φοβούμαι ότι και στην προηγούμενη τράπεζα, και σ' αυτή διολίσθησε, τουλάχιστον σε μένα, μια υπεραπλούστευση. Είναι αναμφισβήτητο ότι η παρακολούθηση της μικρολευκωματινουρίας αποτελεί ένα προγνωστικό δείκτη. Δεν είναι όμως καθόλου αποδεδειγμένο ότι υπάρχει σχέση αιτίου και αποτελέσματος. Εάν δεχτούμε λοιπόν ότι δεν ξέρουμε αν η μικρολευκωματινουρία είναι αίτιο, αλλά κατά πάσα πιθανότητα αποτέλεσμα, αποτελεί υπεραπλούστευση να δεχτούμε ότι κάθε μέθοδος που μειώνει την μικρολευκωματινουρία έχει σαν αποτέλεσμα και

την βελτίωση της νεφροπάθειας όπως επανειλημμένα ελέγχθη και διορίστηκε σε όλες τις εισηγήσεις, με επικεφαλής τους ΜΕΑ. Φαίνεται λιγάκι σαν, για να γίνω πιο αιρετικός, όταν έχεις πνευμονία να θεωρούμε ότι η άνοδος του πυρετού αποτελεί επιδείνωση της νόσου. Αν όμως ρίξεις τον πυρετό είναι αμφίβολο αν αυτό σημαίνει βελτίωση της νόσου, γιατί εξαρτάται πως τον έριξες. Επομένως οι ΜΕΑ που προωθούνται στην βιβλιογραφία και είμαστε θύματα όλοι, που ελαττώνουν την μικρολευκωματινουρία κατά κανένα τρόπο δεν βελτιώνουν την νεφροπάθεια. Προσοχή λοιπόν να μην πάθουμε το ίδιο με αυτό που πάθαμε με το algedase το οποίο επειδή κατέβαζε τα επίπεδα της σορβιτόλης θα έπρεπε να θεραπεύσει και την νεφροπάθεια. Τίποτε άλλο, ευχαριστώ.

**Μπακατσέλος:** Μια παρατήρηση στο σχόλιό σας, εκτός αν κάποιος συνάδελφος από την τράπεζα θέλει να απαντήσει.

**Καραγιάννη:** Ήθελα να πω το εξής: όταν δεχόμαστε ότι η μικρολευκωματινουρία αποτελεί ένδειξη της νεφρικής βλάβης και όταν διαπιστώνουμε υποστροφή της μικρολευκωματινουρίας δεν επιτρέπεται να συμπεράνουμε ότι υπάρχει και βελτίωση της νεφροπάθειας; Υπάρχουν και μελέτες οι οποίες δείχνουν μέχρι και 50% μείωση του κινδύνου μεταμόσχευσης και περιτοναϊκής διύλισης και θανάτου από νεφρική ανεπάρκεια. Επομένως μπορεί να είναι βραχυπρόθεσμες αλλά υπάρχουν.

**Μπακατσέλος:** Κατ' αρχήν η παρατήρηση του κ. Χριστακόπουλου είναι πολύ σημαντική. Η εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας, δεν σημαίνει τίποτε, είναι σύμπτωμα...

**Χριστακόπουλος:** Δείκτης, σημαίνει ότι δεν είναι καλά.

**Μπακατσέλος:** Το ότι διορθώνουμε την μικρολευκωματινουρία δεν σημαίνει κατ' ανάγκην ότι αναστέλλουμε την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Γι' αυτό είπα ότι δεν έχει αποδειχθεί, μέχρι σήμερα, αν μπορούμε να αναστείλουμε την φυσική πορεία της διαβητικής νεφροπάθειας με νεφρική ανεπάρκεια. Όμως από τις υπάρχουσες μελέτες συμπεραίνεται ότι οι ΜΕΑ έχουν ένα καλλίτερο αποτέλεσμα ως προς το ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Δηλαδή οι ΜΕΑ φαίνεται ότι προσφέρουν απλά μεγαλύτερη νεφροπροστασία.

**Καραμήτσος:** Και γω πάνω στο σχόλια θα πω κάτι. Κατ' αρχήν θέλω να συγχαρώ την Τράπεζα και η προηγούμενη και αυτή ήταν πάρα πολύ κα-

λές και υπήρξατε τυχερός που την διευθύναν. Όσον αφορά τους α-ΜΕΑ, πράγματι η καλή αντιυπερτασική αγωγή με καλό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και με άλλα φάρμακα έχει δείξει ότι μειώνει την ταχύτητα επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά δεν μπορούμε να παραγνωρίσουμε ταυτόχρονα και τις παραθογενετικές παραμέτρους αυτής της ευνοϊκής εξέλιξης με τους ΜΕΑ, ότι δηλαδή ελαττώνει την ενδοσπειραματική υπέρταση ασχέτως πτώσεως αρτηριακής πίεσεως. Το γεγονός αυτό στα πλαίσια της παθογενετικής εξήγησης με κάνει να πιστεύω ότι πιθα-

νότατα τα φάρμακα αυτά, χωρίς να έχουν τα διουρητικά και οι β-αναστολείς, έχουν ίσως ένα πλεονέκτημα.

**Κούρτογλου:** Αυτό που ισχύει σήμερα είναι ότι η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου είναι ωφέλιμη όπως φάνηκε και από μελέτες σε ασθενείς πριν από την μεταμόσχευση νεφρού, που αναφέρθηκαν από τον κ. Καραγιάννη.

**Μπακατσέλος:** Υπάρχει άλλη ερώτηση; Όχι. Σας ευχαριστώ.