

## Οι επιπτώσεις των αντιϋπερτασικών φαρμάκων στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών του ορού των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση

### Περίληψη

Β.Γ. Άθυρος

Η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιποπρωτεϊναιμία αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Η αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης με μεγάλες δόσεις διουρητικών ή β-αποκλειστές οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της θνητότητας και νοσηρότητας από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά απέτυχε να ελαττώσει σημαντικά την επίπτωση της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου και του αιφνίδιου θανάτου στους υπερτασικούς με ιδιοπαθή υπέρταση. Για το παράδοξο αυτό φαινόμενο πολλοί ερευνητές ενοχοποίησαν τις αρνητικές επιπτώσεις της συμβατικής αντιυπερτασικής αγωγής στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η βιολογική και προγνωστική σημασία της φαρμακευτικής δυσλιποπρωτεϊναιμίας χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Στο μεταξύ, ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι νέωτερες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και συγκεκριμένα οι α-1 συμπαθητικοί αποκλειστές, οι ανταγωνιστές διαύλων ιόντων ασβεστίου και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχουν ουδέτερες ή και δυνητικά ευνοϊκές επιδράσεις στη λιπιδαιμική εικόνα των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση.

### Το παράδοξο αποτέλεσμα της αντιυπερτασικής αγωγής

Παρά την αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η αντιυπερτασική αγωγή δεν συνέβαλε στην ελάττωση της επίπτωσης της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου στους υπερτασικούς ασθενείς<sup>1,2</sup>, ενώ άλλες επιπλοκές της υπέρτασης όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια νεφρικής ανεπάρκεια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μειώθηκαν σημαντικά (33-46%)<sup>3</sup>. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από την μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων των προοπτικών μελετών παρέμβασης στην αρτηριακή υπέρταση των τελευταίων 25 χρόνων, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως αντιυπερτασικά φάρμακα διουρητικά και β-αποκλειστές<sup>4,5</sup>. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στις

αρνητικές μεταβολικές επιπτώσεις των φαρμάκων αυτών, οι οποίες εξουδετέρωσαν το ευεργετικό αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης στην επίπτωση της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου<sup>6,7,8,9,10</sup>.

Στις αρνητικές μεταβολικές επιπτώσεις των παραπάνω αντιυπερτασικών περιλαμβάνονται η δυσλιποπρωτεϊναιμία, η πρόκληση ή επίταση προϋπάρχουσας αντίστασης στην ινσουλίνη και η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας<sup>11</sup>. Όλες οι παραπάνω διαταραχές πιθανώς σχετίζονται μεταξύ τους.

### Αντιυπερτασική αγωγή και δυσλιποπρωτεϊναιμία

Τα διουρητικά (θειαζίδες και διουρητικά της αγκύλης<sup>12,13</sup>) καθώς και οι β-αποκλειστές χωρίς ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση (Ε.Σ.Δ.)<sup>14,15</sup> προκαλούν δυσλιποπρωτεϊναιμία ή επιδεινώνουν τη συνήθως προϋπάρχουσα της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Οι α-αποκλειστές, που δεν θεωρούνται πρώτης γραμμής αντιυπερτασικά φάρμακα, βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ των ιδιοπαθών υπερτασικών<sup>16</sup>.

Οι ανταγωνιστές των διαύλων ιόντων ασβεστίου<sup>17,18,19</sup> και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης<sup>20,21</sup> δεν επηρεάζουν αρνητικά τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (Πίν. 1), ενώ οι τελευταίοι μπορεί να έχουν και ευνοϊκή επίδραση<sup>22</sup>.

### Ιδιοπαθής υπέρταση και δυσλιποπρωτεϊναιμία

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα από τα μείζονα προβλήματα υγείας της εποχής μας, γιατί ένα σχετικά μεγάλο τμήμα (15-22%) του ενήλικου πληθυσμού των δυτικών χωρών πάσχει από αυτή<sup>23</sup>, η νόσος διαδράμει χωρίς θορυβώδη συμπτώματα (με αποτέλεσμα το 55% από αυτούς να αγνοεί την ύπαρξή της<sup>24</sup>) και ελαττώνει δραστικά το προσδόκιμο όριο επιβίωσης των ασθενών που πάσχουν από αυτή, επειδή προσβάλλει ευγενή όργανα στόχους (καρδιά, εγκέφαλος, νεφρός), κυρίως μέσω των αγγείων τους<sup>25</sup>.

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση προκαλεί διαταραχή στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με μηχανισμούς που δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, έτσι ένα σημαντικό τμήμα των υπερτασικών, περισσότερο από 50%<sup>26</sup>, παρουσιάζει δυσλιποπρωτεϊναιμία, με αποτέλεσμα το 8-10% του ενήλικου πληθυσμού να πάσχει από συνδυασμό των δύο παθήσεων, ενώ 3-4% παρουσιάζει αρτηριακή υπέρταση, δυσλιποπρωτεϊναιμία και σακχαρώδη διαβήτη ταυτόχρονα<sup>27</sup>, παθήσεις που μαζί με το κάπνισμα αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, οι οποίοι και επιδέχονται παρέμβαση<sup>28</sup>. Συνδετικό κρίκο μεταξύ αυτών των σοβαρών παθήσεων πιθανόν να αποτελεί η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η άποψη ότι η ινσουλινοαντοχή, που οδηγεί στην ενδογενή υπερινσουλιναιμία συνδέεται άμεσα με την αρτηριακή υπέρταση διατυπώθηκε για

Πίνακας 1. Η επίδραση της ευρείας χρήσης αντιυπερτασικών φαρμάκων στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών του ορού

Κατηγορία φαρμάκων	Ολική χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια	LDL	HDL	HDL/Ολ. χοληστ.
1) Διουρητικά	↑	↑↑	↑	↓	↓
2) β-αποκλειστές					
α) χωρίς ΕΣΔ	↔	↑↑↑	↔	↓↓	↓
β) με ΕΣΔ	↔	↔	↔	↔	↔
3) Ανταγωνιστές Ca	↔	↔	↔	↔	↔
4) Αναστολείς ΜΕΑ	↔	↔	↔	↔	↔

ΕΣΔ = Ενδογενής Συμπαθητικομιμητική Δράση.

ΜΕΑ = Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης.

πρώτη φορά το 1966 από τους Welborn και συν.<sup>29</sup>. Η υπόθεση αυτή ξεχάστηκε για πολλά χρόνια, για να επανέλθει στο προσκήνιο μόλις πρόσφατα, στην προσπάθεια να εξηγηθεί η εμπειρική διαπίστωση ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι συχνότερος στους υπερτασικούς απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Η επικάλυψη αυτή των δύο παθήσεων φαίνεται να αυξάνει με την ηλικία<sup>30</sup> και να συνδέεται συχνά με παχυσαρκία<sup>31</sup>. Υπολογίζεται ότι την 5η δεκαετία της ζωής μόνο 15% των διαβητικών έχουν φυσιολογικό βάρος και αρτηριακή πίεση, ενώ το 20% των παχυσάρκων έχει φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και αρτηριακή πίεση<sup>32</sup>. Το 4-5% του ενήλικου πληθυσμού των δυτικών χωρών παρουσιάζει συνδυασμένα αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία, κυρίως κεντρικού τύπου<sup>32</sup>. Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς παρουσιάζουν και διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών (κυρίως αύξηση των τριγλυκεριδίων-VLDL και ελάττωση της HDL)<sup>33</sup>. Ο συνδυασμός αυτών των διαταραχών απαρτίζει κατά τον Reaven το «σύνδρομο X»<sup>34</sup> και κατά τον Kaplan «το θανατηφόρο κουρτέτο»<sup>35</sup>. Οι ασθενείς που πάσχουν από αυτό είναι εκτεθειμένοι σε σοβαρό κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου<sup>16</sup> (άνδρες 40 ετών στον οποίο συνδυάζονται οι παραπάνω διαταραχές παρουσιάζει >50% πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης στην επόμενη οκταετία)<sup>24</sup>.

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, που αποτελούν και το μεγαλύτερο τμήμα του συνόλου των υπερτασικών (περίπου 90%), παρουσιάζουν δυσλιποπρωτεϊναιμία 4-5 φορές περισσότερο απ' ό,τι ο γενικός πληθυσμός<sup>37</sup>. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό είναι:

1) Αύξηση της παραγωγής χοληστερόλης από τα αυξημένα επίπεδα ενδογενών κατεχολαμινών<sup>38</sup>, που παρουσιάζουν μερικοί υπερτασικοί (40%)<sup>39</sup>.

2) Διαταραχή του μεταβολισμού τριγλυκεριδίων, VLDL και HDL λόγω:

α) Πλημελούς δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου<sup>40</sup>.

β) Εξάντληση της λιποπρωτεϊνικής και ηπατικής τριγλυκεριδικής λιπάσης από την υπερινσουλιναμία<sup>41</sup>, δευτεροπαθή σε αντίσταση στην ινσουλίνη, συνήθη στην ιδιοπαθή υπέρταση.

Τόσο η αρτηριακή πίεση όσο και η δυσλιπο-

πρωτεϊναιμία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου (INM)<sup>42-43</sup>. Η συνύπαρξη των δύο παραγόντων στο ίδιο άτομο έχει πολλαπλασιαστική συνέργεια<sup>44</sup>, ενώ η προσθήκη άλλων παραγόντων (σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς) απλώς αθροιστική (Σχ. 1).

Όλα τα παραπάνω αφορούν στους ασθενείς που δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από ιδιοπαθή υπέρταση (55% του υπερτασικού πληθυσμού). Από το υπόλοιπο 45% που παίρνει αγωγή οι μισοί μόνο παρουσιάζουν αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης. Για τους υπερτασικούς υπό αγωγή το πρόβλημα της δυσλιποπρωτεϊναιμίας παίρνει άλλες διαστάσεις, που εξαρτώνται άμεσα από το είδος της αντιυπερτασικής αγωγής.

Παράγοντας Κινδύνου	% Οκταετής πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικής νόσου μυοκαρδίου σε άνδρα 40 ετών
Αρτηριακή υπέρταση (Σ.Α.Π. 195 mmHg)	4,6
Υπερχοληστεριναιμία (Ολ. Χοληστερόλη 335 mg/dl)	+ 21,0
Σ. Διαβήτης	+ + 32,6
Κάπνισμα	+ + + 45,9
Υπερτροφία αρ. κοιλίας	+ + + + 70,8

Τροποποιημένο από Kaplan NM (ed). Clinical Hypertension. 5th ed. 1990, p. 50.

Σχ. 1. Συνεργική δράση των παραγόντων κινδύνου της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου (από τη μελέτη Framingham).

**Πιθανοί μηχανισμοί επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών του ορού υπερτασικών ασθενών**

Κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για του μηχανισμούς που τα αντιυπερτασι-

κά φάρμακα προκαλούν δυσλιποπρωτεϊναιμία. Θα γίνει παρακάτω αναφορά στις επικρατέστερες απ' αυτές.

Η δυσλιποπρωτεϊναιμία της αντιπερτασικής αγωγής μπορεί να σχετίζεται με επίταση των μηχανισμών πρόκλησης που απορρέουν απ' αυτή καθαυτή την αρτηριακή υπέρταση ή να οφείλεται σε τελείως ανεξάρτητους μηχανισμούς.

**Διουρητικά:** Τα θειαζιδικά διουρητικά όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία έχουν την τάση να προκαλούν δυσλιποπρωτεϊναιμία<sup>13,45-46</sup>. Από την μετα-ανάλυση 42 προοπτικών μελετών<sup>47</sup> προέκυψε μέση αύξηση της ολικής χοληστερόλης (TC) κατά 4%, της LDL κατά 10% και της VLDL κατά 7% περίπου. Τα επίπεδα της HDL και των αποπρωτεϊνών A-I και A-II δεν φαίνεται να επηρεάζονται αρνητικά, ενώ οι αθηρωματικοί δείκτες LDL/HDL και TC/HDL και τα τριγλυκερίδια του ορού αυξάνονται κατά 9% περίπου. Η φουροσεμίδα και τα άλλα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν παρόμοιες διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών με εκείνιες των θειαζιδικών διουρητικών<sup>47</sup> (Σχ. 2). Καθοριστικό ρόλο για την αξιολόγηση της βαρύτητας των μεταβολικών επιπτώσεων των διουρητικών παίζει η χρονική τους διάρκεια. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι αυτές διαρκούν τουλάχιστον ένα χρόνο, ενώ άλλες τεκμηρίωσαν χρονική διάρκεια μέχρι και έξι χρόνια<sup>48</sup>. Η κατάχρηση υψηλών δόσεων των διουρητικών αυτών ενοχοποιήθηκε για τη δυσλιποπρωτεϊναιμία που προκαλούν και προβλήθηκε η άποψη ότι οι μικρές δόσεις θειαζιδικών διουρητικών και φουροσεμίδης δεν προκαλούν σημαντική δυσλιποπρωτεϊναιμία κατ' αντιστοιχία της δοσοεξαρτημένης επίδρασης που έχουν στα επίπεδα καλίου, γλυκόζης και ουρικού οξέως. Αυτό διαπιστώθηκε από μια μόνο μελέτη<sup>49</sup>, ενώ άλλες τρεις<sup>50,51,52</sup> δεν μπόρεσαν να το επιβεβαιώσουν. Οι μηχανισμοί πρόκλησης δυσλιποπρωτεϊναιμίας από τα διουρητικά δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως. Έχει αποδειχθεί πάντως ότι τα διουρητικά προκαλούν: α) αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας<sup>53</sup>, η οποία ευνοεί τη λιπόλυση<sup>54</sup> και διεγείρει την ηπατική σύνθεση της χοληστερόλης και κυρίως τα κλάσματά της LDL και VLDL<sup>55</sup>. β) ελάττωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών και κυρίως των γραμμωτών μυών, στην ενδογενή ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία, η οποία οδηγεί στην διαταραχή της λειτουργίας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Αυτή φαίνεται να προκαλεί υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL χοληστερόλη και αυξημένη, μερικές φορές, LDL χοληστε-

ρόλη, λόγω του αυξημένου ποσού VLDL που μεταβολίζεται προς LDL<sup>43</sup>, γεγονός που προκαλεί τιλικά αύξηση και της ολικής χοληστερόλης.

**β-Αποκλειστές:** Διαφορετική είναι η επίδραση των διαφόρων εκπροσώπων της κατηγορίας στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (Σχ. 2):

I) Οι μη εκλεκτικοί (προπρανολόλη, τιμολόλη, σοταλόλη) προκαλούν σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 30-40%<sup>13,58</sup>, της VLDL χοληστερόλης κατά 15%<sup>59</sup>, ενώ ελαττώνουν την HDL χοληστερόλη κατά 15-20%<sup>13,58</sup>.

II) Οι β-1 εκλεκτικοί (ατενολόλη, μετοπρολόλη, μεταξολόλη) προκαλούν λιγότερο εκσεσημασμένη δυσλιποπρωτεϊναιμία. Κυρίως προκαλούν αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 20%<sup>13</sup> και ελάττωση της HDL κατά 5%<sup>60</sup>.

Ως πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης δυσλιποπρωτεϊναιμίας από τις παραπάνω κατηγορίες β-αποκλειστών έχουν προταθεί οι παρακάτω:

α) Επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μεγαλύτερη υπερινσουλιναιμία<sup>61,62</sup>.

β) Περαιτέρω αύξηση (αντιρροπιστική) των περιφερικών αντιστάσεων από τους β-αποκλειστές χωρίς ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση, λόγω ελάττωσης της καρδιακής παροχής<sup>63</sup>.

γ) Χωρίς αντιρρόπηση α-1 δράση των ενδογενών κατεχολαμινών. Διαταραχή δηλαδή της ισορροπίας μεταξύ α και β υποδοχέων όταν οι τελευταίοι αποκλείονται με φάρμακα. Αυτό φαίνεται να προκαλεί:

- Ελάττωση της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης<sup>64,65,66</sup>

- Αύξηση της παραγωγής της VLDL και των τριγλυκεριδίων<sup>67,68</sup>

- Ελάττωση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων και της απομάκρυνσης της LDL με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τους υποδοχείς<sup>69</sup>.

- Αύξηση της δραστηριότητας της HMG CoA αναγωγής και συνάκολουθα της ενδοκυττάριας παραγωγής χοληστερόλης<sup>70</sup>.

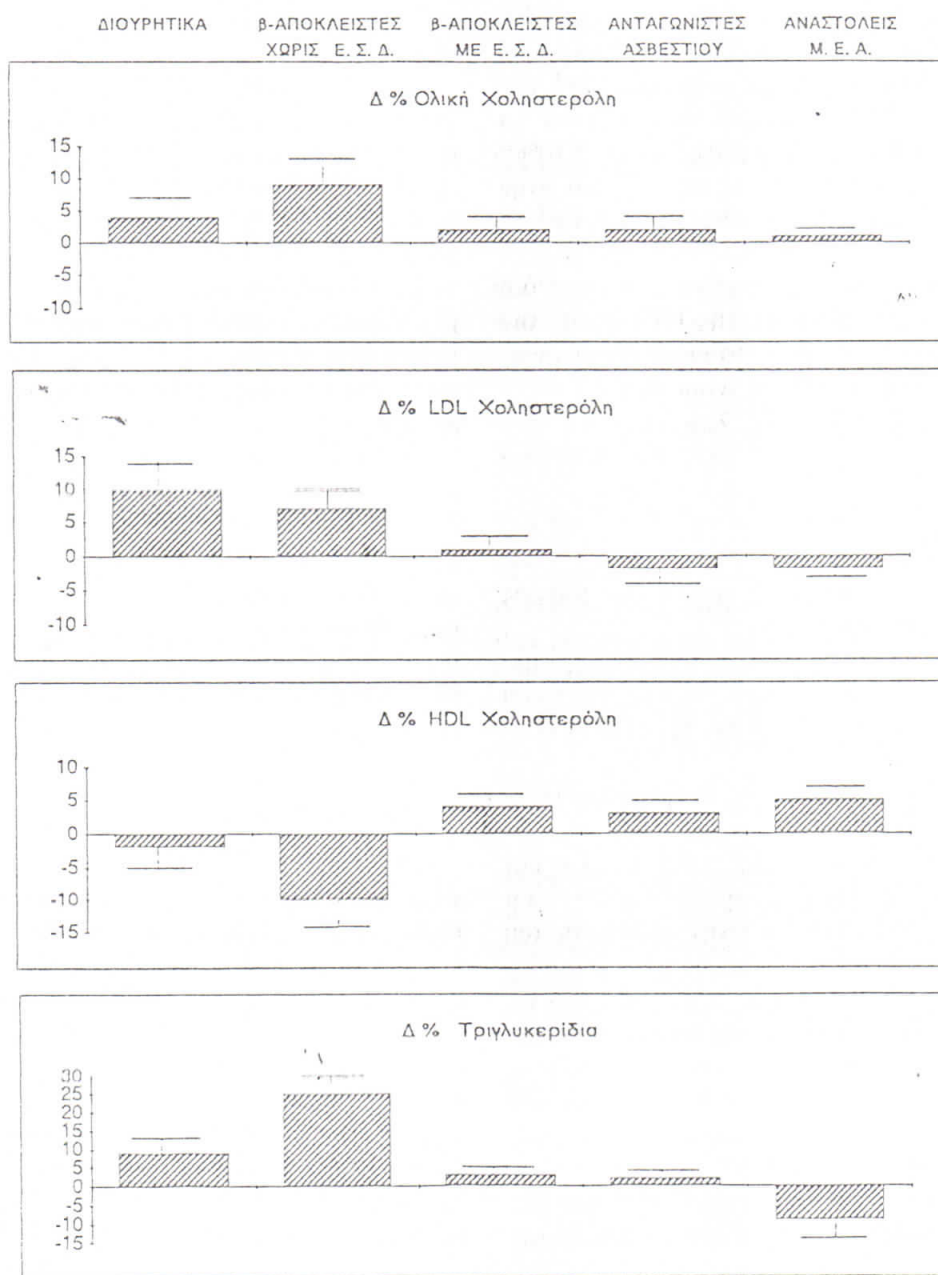
δ) Αποκλεισμός των β-υποδοχέων, που προκαλεί ανεξάρτητα από τους παραπάνω μηχανισμούς:

- Ελάττωση του ΚΛΟΑ του ήπατος και της δυνατότητας κάθαρσης της LDL<sup>71</sup>.

- Ελάττωση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων<sup>72</sup>.

- Αναστολή της οξειδωσης των ηπατικών λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα τη σύνθεση νέων<sup>73</sup>.

- Παρεμπόδιση της μετατροπής της τετρα-



Ε. Σ. Δ. = Ενδογενής συμπαθητικομιμητική δράση.  
Μ. Ε. Α. = Μετατρεπτικό ένζυμο της σφαιστενίνης.

Σχ. 2. Η επίδραση διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στις λιποπρωτεΐνες του ορού. Μετά ανάλυση 123 προοπτικών μελετών, διάρκειας 1 μήνα έως 8 χρόνια.

ϊωδοθυρονίνης σε τριωδοθυρονίνη<sup>74</sup>, η οποία σχετίζεται άμεσα με τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων και της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης<sup>73</sup>.

- Ελάττωση της παραγωγής και αύξηση του καταβολισμού της Α-I αποπρωτεΐνης<sup>75</sup>, η οποία σχετίζεται άμεσα με την αποτελεσματικότητα και τη δομική σταθερότητα της HDL<sup>76</sup>.

- Αργητική επίπτωση στη δραστηριότητα της λεκιθιν-χολεστερο-ακετυλοτρανσφεράσης (LCAT) από το β-2 αποκλεισμό<sup>77</sup>, ενώ η β-2 διέγερση, που διαθέτουν μερικοί β-αποκλειστές, παρουσιάζει θετική επίδραση στη δραστηριότητά της<sup>78</sup>.

III) Οι β-αποκλειστές με ενδογενή συμπαθη-

τικομιμητική δράση (πιντολόλη, οξυπενολόλη, ακεμπουτολόλη, μποπιντολόλη, \_σελιπρολόλη) δεν προκαλούν διαταραχές στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών<sup>79</sup>, ενώ μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 5-10%<sup>47</sup> (Σχ. 2). Οι παραπάνω δράσεις αποδίδονται στην ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων από τη μερική β-2 αγωνιστική δράση<sup>80</sup>, στην μερική αντιρρόπηση των α-1 υποδοχέων<sup>65</sup>, την ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό της HDL<sup>78</sup> και την ουδέτερη επίδραση στην ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ενδογενή ινσουλίνη<sup>81</sup>.

IV) Οι β-αποκλειστές λαμπεταλόλη που αποκλείει και τους α-υποδοχείς δεν προκαλεί διαταραχή στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, κυρίως γιατί δεν διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ α και β υποδοχέων του συμπαθητικού<sup>58</sup>, αλλά έχει περιορισμένη μόνο χρήση σαν μακράς χορήγησης αντιυπερτασικό.

Άλλα συμπαθητικολυτικά (ρεσερπίνη, μεθυλντόπα, κλονιδίνη). Έχουν κυρίως κεντρική δράση στο συμπαθητικό και δεν προκαλούν δυσλιποπρωτεϊναιμία<sup>82</sup>.

α-αποκλειστές (πραζοσίνη, δοξαζοσίνη, τεροζοσίνη). Προκαλούν ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης και μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης<sup>15,64,67</sup>. Οι δράσεις αυτές αποδίδονται στην ελάττωση του αδρενεργικού τόνου και την αύξηση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στην ενδογενή ινσουλίνη<sup>83</sup>. Η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης αυξάνει<sup>64</sup> και η αναστολή της δράσης της φωσφοδιεστεράσης προκαλεί αύξηση του cAMP, με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων<sup>84</sup>.

Ανταγωνιστές διαύλων ιόντων ασβεστίου (βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, νιτρεδιπίνη, διλτιαζέμη). Δεν προκαλούν διαταραχές στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, παρουσιάζοντας ουδέτερη δράση πάνω σ' αυτές<sup>85,86,87,88</sup> (Σχ. 2).

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (καπτοπρίλη, εναλαπρίλη, λισιναπρίλη, σιλαζαπρίλη, ραμιπρίλη, κιναπρίλη). Δεν προκαλούν δυσλιποπρωτεϊναιμία. Αντιθέτως ελαττώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και αυξάνουν λίγο τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης<sup>89,90</sup> (Σχ. 2). Η ουδέτερη ή και ευνοϊκή επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στη λιπιδαιμική εικόνα των ιδιοπαθών υπερτασικών σχετίζεται με την ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων, αλλά και με την ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>20,21</sup>, μέσω της οποίας

ενδεχόμενα ασκούν και μέρος της αντιυπερτασικής τους δράσης.

Ο αποκλειστής των υποδοχέων της σεροτονίνης (S-2) κτανσερίνη δεν έχει καμία επίδραση στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών του ορού<sup>94</sup>.

Οι τελικές επιπτώσεις της αντιυπερτασικής αγωγής στο λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενή μπορεί να είναι ποικίλες:

- Η λήψη διουρητικών ή β-αποκλειστών χωρίς ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση προϋπάρχουσας ή εμφάνιση φαρμακευτικής δυσλιποπρωτεϊναιμίας, ή καμία επίπτωση (σπανιότερα).

- Η λήψη β-αποκλειστών με ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση ή ανταγωνιστών διαύλων ιόντων ασβεστίου δεν έχει συνήθως αρνητικές επιπτώσεις.

- Η λήψη α-αποκλειστών (οι οποίοι σπανίως ρυθμίζουν την αρτηριακή υπέρταση με μονοθεραπεία) ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

## Πρακτικές επιπτώσεις

Τα διουρητικά έπαψαν να θεωρούνται πλέον φάρμακα πρώτης επιλογής και χρησιμοποιούνται κυρίως σε συνδυασμούς αντιυπερτασικών φαρμάκων και σε μικρότερες δόσεις απ' ότι στο παρελθόν<sup>95</sup>. Ένας από τους κύριους λόγους είναι η δυσλιποπρωτεϊναιμία που προκαλούν. Υπήρξαν όμως και άλλες επιδράσεις των διουρητικών που θεωρήθηκαν αρνητικές όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου και στη συνολική προσπάθεια μείωσης της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας. Η αδυναμία πρόληψης ή υποστροφής της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς, που θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιακό θάνατο, η ελάττωση της ευαισθησίας των ιστών στην ενδογενή ινσουλίνη με ή χωρίς συνοδό υπεργλυκαιμία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαίμια) και η υπερουριχαιμία αποτελούν μερικές από τις αρνητικές επιδράσεις των διουρητικών<sup>96</sup>, που τα έκαναν λιγότερο δημοφιλή στους ειδικούς που ασχολούνται με την αρτηριακή υπέρταση.

Όσον αφορά τους β-αποκλειστές άρχισε σταδιακά να εδραιώνεται η τάση να χρησιμοποιούνται ως αντιυπερτασικά κυρίως οι εκπρόσωποι της κατηγορίας που διαθέτουν ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση<sup>23</sup>. Οι β-1 εκλεκτικοί

φαίνεται να έχουν πρωτεύοντα ρόλο στην προσπάθεια για δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, ενώ οι μη εκλεκτικοί τείνουν να περιοριστούν σε άλλες χρήσεις όπως υπερθυρεοειδισμός, ημικρανία, γλαύκωμα, ιδιοπαθής τρόμος και πύλαια υπέρταση, όπου είναι χρήσιμη η β-2 αδρενεργός αποκλειστική τους δράση<sup>97</sup>.

Η ομάδα εργασίας των εθνικών προγραμμάτων επιμόρφωσης για την υπέρταση και υπερχοληστεριναιμία των ΗΠΑ<sup>98</sup> πρότεινε το 1991 ως κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή τους ανταγωνιστές των διαύλων ιόντων ασβεστίου ή τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Επί αποτυχίας συνεστήθη φροντίδα κατά βαθμίδες, που περιλαμβάνουν συνδυασμό με φάρμακο της άλλης ομάδας από αυτή που αρχικά χορηγήθηκε, εν συνεχεία προσθήκη β-αποκλειστή με ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση και τέλος, εφόσον απαιτηθεί τετραπλή αγωγή, τη προσθήκη διουρητικού σε μικρές δόσεις.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, πλην της ουδέτερης ή και ευνοϊκής επίδρασής τους στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, φαίνεται ότι έχουν και άλλες επιθυμητές δράσεις. Η ταχεία, μερικές φορές μέσα σε εβδομάδες υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>99</sup>, η αύξηση της ευαισθησίας<sup>20</sup> των περιφερικών ιστών στην ενδογενή ινσουλίνη<sup>20,91</sup>, η καλιοσυντηρητική τους δράση<sup>92</sup>, η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας των διαβητικών με παράλληλη ελάττωση της λευκοματουρίας<sup>100</sup> και η ευνοϊκή τους δράση στην επαναδόμηση (remodeling) της αριστερής κοιλίας, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>101</sup>, είναι μερικές από τις ευνοϊκές τους δράσεις. Ο βήχας, που φαίνεται να προκαλούν σε μεγαλύτερο ποσοστό απ' ό,τι αρχικά υπολογίστηκε και ο κίνδυνος της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε νεφραγγειακή υπέρταση, περιορίζουν σε κάποιο βαθμό τη χρήση τους<sup>97</sup>.

Κατά πόσο οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης θα ελαττώσουν σημαντικά την καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα στους υπερτασικούς ασθενείς, μένει να αποδειχθεί τα επόμενα 5-10 χρόνια από τη γενίκευση της χρήσης τους και αφού η μοριακή βιολογία διαφωτίσει την επίδρασή τους σε κυτταρικό επίπεδο<sup>102</sup>.

Όσον αφορά στη λύση του προβλήματος της αυξημένης συχνότητας της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου σε υπερτασικούς ασθενείς, δεν θα

μπορούσαμε να πούμε ότι ήρθε το τέλος, ούτε καν η αρχή του τέλους, αλλά φαίνεται πως αναδύεται το τέλος της αρχής.

## Summary

*Athyros VG. The effects of antihypertensive agents on serum lipoprotein metabolism in essential hypertensives. (A Review). Hellen Diabetol Chron 1992; 2: 99-108.*

Hypertension and dyslipoproteinemia are among the major cardiovascular risk factors. Effective blood pressure control with diuretics in high dosage and β-blockers led to a distinct decrease in cerebrovascular mortality and morbidity, but failed to achieve a satisfactory reduction of coronary heart disease and sudden death incidence in essential hypertensives. For this paradox phenomenon, adverse effects of conventional antihypertensive treatment on the lipoprotein metabolism were held mainly responsible by a considerable number of investigators. The biological and prognostic relevance of drug-induced dyslipoproteinemia still await clarification. In the meantime, it is of clinical interest that newer classes of antihypertensive agents, namely α-1 blockers, calcium channel blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors, have neutral or even potentially beneficial effects on the lipid profile of essential hypertensives.

## Βιβλιογραφία

1. MacMahon SW, Macdonald GJ. Antihypertensive treatment and plasma lipoprotein levels. The associations in data from a population study. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl A): 40-47.
2. Report by the Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-7.
3. Zanchetti A. Treatment goals in hypertension. *Am J Med* 1984; 76: 1-3.
4. MacMahon SW, Culter JA, Furberg CD, Dayne GH. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease. A review of randomised controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29 (Suppl 1): 99-118.
5. Collins R, Peto R, MacMahon SW, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
6. Chin B, Fenderson RW, Samuel P. Metabolic effects of β-blockers. In: Kostis J, De felice EA, eds. β-Blockers

- in the treatment of cardiovascular diseases. New York: Raven Press, 1984; 21f-28.
7. *Man in't Veld AJ.* B-Blockers in hypertension. In: van Zwieten PA, ed. Position of bidindolol. Int Congress and Symposium Series No 106. London: Royal Society of Medicine Services, 1987; 21-33.
  8. *Ames RP, Hill P.* Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 (Suppl 2): 206-12.
  9. *Flamenbraum W.* Metabolic consequences of antihypertensive therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 875-80.
  10. *Woodcock BG, Reitbrock N.* Beta-blocker induced changes in the cholesterol ratio and risk of coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 843-9.
  11. *Black HR.* The coronary artery disease paradox: The role of hyperinsulinemia and insuline resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 5): 26-38.
  12. *Ames RP.* Coronary heart disease and the treatment of hypertension: impact of diuretics on serum lipids and glucose. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 (Suppl 4): 66-73.
  13. *Weidmann P, Uehlinger DE, Gerber A.* Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. *J Hypertens* 1985; 3: 297-306.
  14. *Lasser NL, Grandits G, Caggiula AW, et al.* Effects of antihypertensive therapy and plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 1984; 76: 52-66.
  15. *Leren P.* Effect of alpha- and beta- blocker therapy on blood lipids: European experience. *Am J Med* 1984; 76: 67-71.
  16. *Talseth T, Westlie L, Daae L.* Doxazosin and atenolol as monotherapy in mild and moderate hypertension: a randomized, parallel study with a three year follow up. *Am Heart J* 1991; 121: 280-5.
  17. *Ames RP.* Antihypertensive drugs and lipid profiles. *Am J Hypertens* 1988; 1: 4217.
  18. *Pasanini F, Ferrara AC, Iovine C, et al.* Effect of nifedipine on insuline secretion and plasma lipids in hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1986; 39: 894-9.
  19. *Pollare T, Lithell H, Morlin C, et al.* Metabolic effects of diltiazem and atenolol: Results from a randomised, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7: 551-9.
  20. *Lithell HO, Pollare T, Berne C.* Insulin sensitivity in newly detected hypertensive patients: Influence of captopril and other antihypertensive agents on insuline sensitivity and related biological paraments. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Supp 5): 46-52.
  21. *Giuntoli F, Gabbani S, Natali A, Geleone F.* Effects of peridopril on carbohydrate and lipoprotein metabolism in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl 4B): 95-7.
  22. *Weinberger MH.* Metabolic advantages of ACE inhibition in combined therapy for hypertension. *Cardiovasc Rev Rep* 1987; 4: 24-7.
  23. *Kaplan NM.* Systemic hypertension. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders WB, 1992, Vol 1: 817-74.
  24. *Kaplan NM.* Clinical hypertension. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
  25. *Koch H, Knapp DA.* National Center of Health Statistics: Advanced data from vital and health statistics No 134. Department of Health and Human Services Publ No (PHS) 1987; 87-1250. May 19.
  26. *Pool JL.* Effects of doxazosin on serum lipids: A review of the clinical data and molecular basis for altered lipid metabolism. *Am Heart J* 1991; 121: 251-60.
  27. *Mancini M, Strazzullo P, Ferrara A, Ragone E.* Arterial hypertension and metabolic abnormalities. In: van Zwieten PA, Mancina G, Brodde OE, eds. *Hypertension atherosclerosis and lipids*. London: Royal Society of Medicine Services, 1992: 1-6.
  28. *Assmann G, Schulte H.* Procain-Trial. Prospective Cardiovascular Munster Trial. Panscientia Verlag Helingen 1986: 1-73.
  29. *Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein HT, et al.* Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; June 18: 1336-7.
  30. *Modan M, Halkin H, Almog S, et al.* Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
  31. *Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E.* Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 727-47.
  32. *Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP.* Essential hypertension: An insulin resitant state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 5): 18-25.
  33. *Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM.* Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985; 7: 702-6.
  34. *Reaven GM.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-606.
  35. *Kaplan NM.* The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
  36. *Wingard DL, Barrett-Connor E.* Family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors and mortality among euglycemic borderline hyperglycemic, and diabetic adults. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 948-58.
  37. *McMahon SW, Macdonald GJ.* Antihypertensive treatment and plasma lipoprotein levels. The Assotiations in Data from a Population Study. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl A): 40-7.
  38. *Materson BJ, Vlachakis ND, Glasser SP, et al.* Influence of beta-2 agonism and beta-1 and beta-2 antagonism on adverse effects and plasma lipoproteins: Results of a multicenter comparison of dilevalol and metoprolol. *Am J Cardiol* 1989; 63 (Suppl I): 58-63.
  39. *Reid JL.* The automatic nervous system and hypertension. In: Weatherall DJ, ed. *Advanced Medicine*. London: Royal College of Physicians of London, Pitman Medical, 1979: 70-9.
  40. *Dzau VJ.* Atherosclerosis and hypertension: Mechanisms



- and interrelationships. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 5): 59-64.
41. *Erkelens DW, Syndrome X*. New score for an old melody. In: van Zwieten PA, Mancia G, Brodde OE, eds. Hypertension atherosclerosis and lipids. London: Royal Society of Medicine Services, 1992: 7-10.
  42. *Kannel WB*. Hypertension. In: Kaplan NM, Stamler J, eds. Prevention of coronary heart disease. Philadelphia: Saunders WB, 1983: 16-8.
  43. *Kannel WB*. Contribution of the Framingham study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 206-11.
  44. *Kannel WB*. Hypertension: Relationship with other risk factors. *Drugs* 1986; 31 (Suppl 1): 1-11.
  45. *Ames RP*. Effects of diuretic drugs on lipid profile. *Drugs* 1988; 36 (Suppl 2): 33-40.
  46. *van Brummelen P, Gevers Leuven JA, van Gent CM*. Influence of hydrochlorothiazide on the plasma levels of triglycerides, total cholesterol and HDL cholesterol in patients with essential hypertension. *Curr Med Res Opin* 1979; 6: 24-9.
  47. *Ferrari P, Rosman J, Weidmann P*. Antihypertensive agents, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am J Cardiol* 1991; 67 (Suppl B): 26-35.
  48. *Williams WR, Schneider KA, Borhani NO, et al*. The relationship between diuretics and serum cholesterol in Hypertension Detection and Follow-up. Program participants. *Am J Prev Med* 1986; 2: 248-55.
  49. *Calsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johansen P*. Relation between dose of benzofluazide, antihypertensive effect and adverse biochemical affects. *Br Med J* 1990; 300: 975-8.
  50. *Middeke M, Weisweiler P, Schwandt P*. Serum lipoproteins during antihypertensive therapy with beta blockers and diuretics; A controlled long-term comparative trial. *Clin Cardiol* 1987; 10: 94-8.
  51. *Kohvakka A, Salo H, Gordin A*. Antihypertensive and biochemical effects of different doses of hydrochlorothiazide alone or in combination with triamterene. *Acta Med Scand* 1986; 219: 381-6.
  52. *McKenney JM, Goodman RP, Wright JT*. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 179-84.
  53. *Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Meier A, et al*. Antihypertensive mechanism of diuretic treatment with chlorothalidone. Complementary roles of sympathetic axis and sodium. *Kidney Int* 1983; 23: 320-6.
  54. *Keller U, Weiss M, Stauffacher W*. Contribution of  $\alpha$ - and  $\beta$ -receptors to ketogenic and lipolytic effects of norepinephrine in humans. *Diabetes* 1989; 38: 454-9.
  55. *Weidmann P, Schohn DC, Riesen W, et al*. Association between sympathetic activity and atherogenic serum cholesterol fraction. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 269-76.
  56. *Pollare T, Lithell H, Berne C*. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-74.
  57. *Ferrari P, Weidman P*. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 491-500.
  58. *van Brummelen P*. The relevance of intrinsic sympathomimetic activity for  $\beta$ -blockers induced changes in plasma lipids. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5 (Suppl 1): 51-5.
  59. *Gemma G, Montanari G, Suppa G, et al*. Plasma lipid and lipoprotein changes in hypertensive patients treated with propranolol and prazosin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 2 (Suppl 2): 33-37.
  60. *Ames RP*. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs. *Drugs* 1986; 32: 335-57.
  61. *Skarfors ET, Lithell H, Selinus I, Aberg H*. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? *Br Med J* 1989; 298: 1147-52.
  62. *Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C*. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
  63. *Strom JA, Vidt DG, Bugni W, et al*. Mechanism of antihypertensive action of dilevalol compared with that of "cardioselective" beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1989; 63 (Suppl 1): 25-33.
  64. *Graham RM, Davies HC*. Lipid metabolism: Effect of selective  $\alpha$ -1 inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 9): 1-4.
  65. *Pool JL*. Plasma lipid lowering effects of doxazosin, a new selective  $\alpha$ -1 adrenergic inhibitor for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59 (Suppl G): 46-50.
  66. *Dzau VJ*. Mechanisms of selective  $\alpha$ -1 inhibition in lipid metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (Suppl 2): 1-52.
  67. *Lethonen A, Himanen P, Saraste M, et al*. Double-blind comparison of the effects of long-term treatment with doxazosin or atenolol on serum lipoproteins. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21 (Suppl 1): 77-81.
  68. *Ontko JA, Woodside WF*. Influence of doxazosin on lipid transport in rats and hamsters. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (Suppl 2): 31-7.
  69. *Ames RP, Kiyasu JY*. Alpha-1 adrenoceptor blockade with doxazosin in hypertension; effects on blood pressure and lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 123-7.
  70. *D'Eletto RD, Javitt NB*. Effect of doxazosin on cholesterol synthesis in cell culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (Suppl. 2): 1-4.
  71. *Man in't Veld AJ, Schalekamp MADH*. Hemodynamic consequences of ISA and cardioselectivity in  $\beta$ -blocker therapy for hypertension. *Eur Heart J* 1983; 4 (Suppl D): 31-41.
  72. *Sacks FM, Dzau VJ*. Adrenergic effects of plasma lipoprotein metabolism. Speculation of mechanisms of action. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 2A): 71-81.
  73. *Day JA, Medcalf J, Simson CN*. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J* 1982; 284: 1145-8.

74. Lumholtz IB, Siesback-Melsen K, Faber J, Kirkeraard C, Friis T. Effect of propranolol on extrathyroid metabolism of thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 587-9.
75. Lehtonen A. Long-term effect of pindolol on plasma lipids, apoproteins A, blood glucose and serum insulin levels. *Int Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984; 22: 269-72.
76. Eisenberg S. HDL metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25: 1017-58.
77. Goto Y. Effects of  $\alpha$ - and  $\beta$ - blocker antihypertensive therapy on blood lipids: A multicenter trial. *Am J Med* 1984; 76: 72-8.
78. Hooper PL, Woo W, Visconti L, Pathak DR. Terbutaline raises HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 1981; 305: 1455-7.
79. van Brummelen P. Lipid changes induced by beta-blockers. *Curr Opin Cardiol* 1988; 3 (Suppl 2): 13-17.
80. van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Schalekamp MADH. Acute and longterm haemodynamic effects of bopindolol in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1988; 3 (Suppl 2): 93-5.
81. Άθωρος Β, Παπαγεωργίου Α, Αβραμίδης Μ, Καραγιάννης Α, Κοντόπουλος Α, Ζαμπούλης Χ. Συγκριτική μελέτη της επίδρασης της ατενολόλης και της μποπιντολόλης στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και σχετιζόμενες βιολογικές παραμέτρους σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. (Υπό δημοσίευση).
82. Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 6): 118-34.
83. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988; 31: 415-20.
84. Leren P. Doxazosin increases low density lipoprotein receptor activity. *Acta Pharm Toxicol* 1985; 56: 269-72.
85. Faergeman O, Meinertz H, Fischer Hansen J. Serum lipoproteins after treatment with verapamil for 6 months. *Acta Med Scand* 1984; 681: 49S-57S.
86. Vessby B, Abelin J, Finnson M, Hellsing K, Lithell H. Effects of nifedipine treatment on carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Curr Ther Res* 1982; 33: 1075-81.
87. Neckwatal W, Berger J, Blumrich W, et al. A double blind comparative study of doxazosin and nitrendipine in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 1806-14.
88. Wada S, Nakayama M, Masaki K. Effects of diltiazem hydrochloride on serum lipids; comparison with beta-blockers. *Clin Ther* 1982; 5: 163-73.
89. Parani G, Muggia C, Mantignoni A, et al. Increase in plasma HDL-cholesterol in hypertensive patients treated with enalapril. *Clin Ther* 1978; 9: 635-9.
90. Koskinen P, Manninen V, Eisalo A. Quinapril and blood lipids. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 478-80.
91. Santoro D, Natali A, Palombo C, Brandi LS, Piatti M, Chione S, Ferrannini E. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 181-91.
92. Hollenberg NK. Management of hypertension: Considerations involving cardiovascular risk reduction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 5): 73-8.
93. Buchler FR, Julius S, Reavan GM. A new dimension in hypertension: Role of insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 5): 1-3.
94. Vanhoutte P, Amery A, Birkenhager W, et al. Serotonergic mechanisms in hypertension. Focus on the effects of ketanserin. *Hypertension* 1988; 11: 129-34.
95. Kaplan NM. Maximal reducing cardiovascular risk in the treatment of hypertension. *Ann Intern Med* 1988; 109: 36-40.
96. Ames RP. The influence of non-beta-blocking drugs on the lipid profile. Are diuretics outclassed as initial therapy for hypertension? *Am Heart J* 1987; 114: 998-1006.
97. Massie BM, Sokolow M. Cardiovascular disease. In: Schroeder SA, Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Krupp MA, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. New York: Lange Medical Publications, 1992: 257-356.
98. 1991 Working Group on Management of Patients with Hypertension and High Blood Cholesterol Report. *Ann Intern Med* 1991; 114: 224-237.
99. Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC. Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1044-9.
100. Ritz E, Nowack R. Preservation of renal function in diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 2): 54-8.
101. Sharpe N. Early preventive treatment of left ventricular dysfunction after acute-myocardial infarction. *Lancet* 1991; 337: 872-6.
102. Weidmann P, Ferrari P, Roseman J, de Courten M. Current antihypertensive drugs and serum lipoproteins. In: van Zwieten PA, Mancia G, Brodde OE, eds. *Hypertension atherosclerosis and lipids*. London: Royal Society of Medicine Services; 1992: 35-56.