

Η αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια

**A.N. Λαζαρίδης
Π.Α. Σαραφίδης**

Περίληψη

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί το πιο σημαντικό πρόβλημα στον τομέα της Νεφρολογίας, δεδομένου ότι το 40% περίπου των περιπτώσεων με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας οφείλονται στην οντότητα αυτήν. Η στενή σχέση διαβήτη τύπου 2 και υπέρτασης κάνει το πρόβλημα ακόμη πιο σοβαρό. Η γνώση των ενδονεφρικών δράσεων της αγγειοτενσίνης II και πειραματικά δεδομένα υπέρ μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας των αναστολέων του μετατροπικού ενζύμου (αΜΕΑ) στη μείωση της λευκωματινουρίας οδήγησαν στο παρελθόν σε μία τάση για χρήση αυτών των φαρμάκων στη διαβητική νεφροπάθεια. Οι παλαιότερες σχετικές με το θέμα μελέτες δεν απέδωσαν αξιόπιστα αποτελέσματα λόγω μη τυφλής τυχοποίησης και κυρίως μικρής διάρκειας. Νεότερες διπλές-τυφλές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών και μακρά διάρκεια επισημάναν την μεγάλη σημασία της καλής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, όπως και τη μάλλον μέτρια ανταπόκριση της διαβητικής νεφροπάθειας σε κάθε αντιυπερτασική αγωγή. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες οι αλλαγές στη λευκωματινουρία ή τη μικρολευκωματινουρία ήταν δευτερεύον τελικό σημείο για τη νεφρική λειτουργία. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τρεις μελέτες με χρήση ανταγωνιστών των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (αΑΤ1) σχεδιασμένες ειδικά για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Οι μελέτες αυτές βρίσκουν υπεροχή των αΑΤ1 στη νεφροπροστασία έναντι εικονικών φαρμάκων ή ανταγωνιστών ασβεστίου, ανεξάρτητα από την πίεση της πίεσης. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες, όπως και άλλες παλαιότερες, παρουσιάζουν σταθερά καλύτερη ρύθμιση της πίεσης στις ομάδες ενεργού φαρμάκου. Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι στη συντριπτική πλειοψηφία των υπό μελέτη ασθενών είναι αναγκαία για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης η συγχορήγηση τόσο πολλών άλλων φαρμάκων, ώστε είναι δύσκολο να απομονωθεί η ευνοϊκή δράση μίας συγκεκριμένης ουσίας.

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένας από τους ισχυρότερους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο¹. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρουσιασθεί μια δραματική αύξηση της συχνότητας του ΣΔ που φθάνει το 5-6% του πλη-

**Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη**

θυσμού, ιδίως στις αναπτυγμένες οικονομικά κοινωνίες². Η αύξηση αυτή οφείλεται αποκλειστικά στην αύξηση της συχνότητας του ΣΔ τύπου 2 εφόσον αυτός είναι 15-20 φορές συχνότερος από τον τύπο 1 και ο τελευταίος δεν παρουσιάζει αυξητική τάση³. Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι επίσης ιδιαίτερα συχνή και συγχρόνως δείχνει σοβαρή συσχέτιση με τον ΣΔ τύπου 2 που ξεκινάει μέσα από το μεταβολικό σύνδρομο^{4,5}.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες απόψεις για τα «φυσιολογικά» επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ανάλογα με τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, 70% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι υπερτασικοί και το ποσοστό αυτό φθάνει το 90% όταν συνυπάρχει μικρολευκωματινουρία^{6,7}. Αυτό σημαίνει πρακτικά ότι διαβητικός ασθενής με νεφροπάθεια και υπέρταση είναι ένα ενιαίο πρόβλημα.

Το πρώτο σημείο της νεφρικής συμμετοχής σε διαβητικούς ασθενείς είναι συνήθως η μικρολευκωματινουρία. Η μικρολευκωματινουρία ορίζεται ποσοτικά ως 30-300 mg λευκωματίνης σε μία 24ωρη συλλογή ούρων ή 20-200 μg/min σε χρονομετρομένη συλλογή ούρων ή 30-300 mg λευκωματίνης /1 gr κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων^{8,9}. Κάθε τιμή μικρότερη από το κατώτερο όριο των μεθόδων αυτών αντιστοιχεί σε φυσιολογική λευκωματινουρία, ενώ κάθε τιμή που υπερβαίνει το ανώτερο όριο αντιστοιχεί σε μακρολευκωματινουρία. Οι διαβητικοί ασθενείς με μικρολευκωματινουρία θεωρείται ότι έχουν υποκλινική νεφροπάθεια, ενώ η μετάπτωσή τους σε μακρολευκωματινουρία είναι ένδειξη κλινικής νεφροπάθειας⁹⁻¹¹. Γενικά, η ανάπτυξη νεφροπάθειας είναι ταχύτερη παρουσία μικρο- ή μακρολευκωματινουρίας^{9,11,12}.

Η διαβητική νεφροπάθεια από άποψη παθολογοανατομικής εικόνας και τρόπου εξέλιξης είναι σημαντικά διαφορετική μεταξύ τύπου 1 και τύπου 2 ΣΔ. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι η εξέλιξη είναι καλοηθέστερη στον τελευταίο. Αντίθετα, πολλές μελέτες δείχνουν έναν παρόμοιο ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, ο οποίος μπορεί να φθάσει μια ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) της τάξεως των 7-10 ml/min ανά έτος¹³⁻¹⁶. Τέλος, είναι διαπίστωση όλων των νεφρολόγων τα τελευταία χρόνια ότι οι ασθενείς που φθάνουν στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού είναι κυρίως ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Μεγάλες στατιστικές σειρές ανεβάζουν το ποσο-

στό τους στο 40% των ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ)¹⁷. Εύλογο είναι επομένως το ενδιαφέρον για την εύρεση των πιο κατάλληλων μέσων για την επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας στο βαθμό που αυτό είναι δυνατό.

Κλινικές μελέτες με αποκλειστές του μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστές ασβεστίου, β-αποκλειστές και διουρητικά

Πολλές κλινικές μελέτες που αφορούσαν την δράση φαρμάκων (κυρίως διυδροπυριδινών και αΜΕΑ) στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας με φάρμακα είδαν το φως της δημοσιότητας στις αρχές της δεκαετίας του '90. Χαρακτηριστικό τους ήταν η μικρή διάρκεια (συνήθως 6-12 μήνες) και ο μικρός αριθμός ασθενών. Μερικές φορές στην ίδια μελέτη περιλαμβάνονταν και οι δύο τύποι ΣΔ. Οι μεταβολές της λευκωματινουρίας και της νεφρικής βλάβης ήταν από μηδαμινές ως πολύ εντυπωσιακές και στις δύο ομάδες φαρμάκων¹⁸. Σήμερα, μια κριτική ματιά στις μελέτες αυτές αποδεικνύει ότι δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι έχουν αξιόπιστη συμβολή στην κατανόηση του προβλήματος.

Η περισσότερο γνωστή μελέτη, αυτή του Collaborative Study Group, δημοσιευμένη το 1993, είχε την εντυπωσιακή ελάττωση της πιθανότητας διπλάσιασμού της κρεατινίνης του ορού κατά 48% στην ομάδα του αΜΕΑ ως προς το placebo¹⁹ (Πίν. 1). Η μελέτη έγινε σε 409 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, με νεφροπάθεια (λευκωματινουρία >500 mg/ημέρα) και ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού ≤2,5 mg/dl). Χορηγήθηκε διπλά-τυφλά καπτοπρίλη ή placebo επιπλέον οποιουδήποτε άλλου σχήματος φαρμάκων και η παρακολούθηση ήταν 3 έτη. Ωστόσο, η συστολική και η διαστολική ΑΠ (ΣΑΠ/ΔΑΠ) ήταν ελαφρά ανώτερες στην ομάδα placebo κατά την τυχαιοποίηση (χωρίς στατιστική σημαντικότητα), διαφορά που διατηρήθηκε σε όλη την διάρκεια της παρακολούθησης. Υψηλότερη ήταν και η λευκωματινουρία (p<0,02) κατά την τυχαιοποίηση στην ομάδα placebo σε σχέση με την καπτοπρίλη. Η λευκωματινουρία παρέμεινε γενικά χαμηλότερη στην ομάδα της καπτοπρίλης καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (p<0,001).

Την ίδια χρονιά δημοσιεύθηκε μία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 100 μελέτες με 2494 ασθενείς. Οι μισές μελέτες αφορούσαν ΣΔ τύπου 1, 32

Πίνακας 1. Μελέτες που συγκαλύπτουν εντατική με συνήθη ή ενεργό με placebo αγωγή της ΑΠ: επίδραση στη λευκοκυτταρινουρία και τη νεφρική λειτουργία.

Trial	n	Έτη	Νόσος ¹	Αγωγή ²	Διαφορά ΑΠ ³	p	Λευκοκυτταρινουρία	p	Νεφρική λειτουργία ⁹	p
Lewis et al ¹⁹	409	2	ΣΔ1 KN	αΜΕΑ vs ΠΙ	-3/-1	<0,001	-0.3/NR ⁶	<0,001	-43%	<0,007
Lebovitz et al ²³	121	3	ΣΔ2 KN	αΜΕΑ vs ΠΙ	-4,-9	<0,001	7% 21%	NR	0,20/-0,33 ¹⁰	0,004
Nielsen et al ²⁴	43	3	ΣΔ2 KN	αΜΕΑ vs βΒ+D	-4/-1	<0,001	-55%/-15% ⁸	<0,01	-0,59/0,54 ¹⁰	NS
UKPDS 38 ²⁶	1148	9	ΣΔ2	Εντ/ζη vs συνήθη	-10/-5		7%/6,6% ⁷	NS	Καμία διαφορά	
UKPDS 39 ²⁷	1148	9	ΣΔ2	αΜΕΑ vs βΒ	1/2		5%/9% ⁷	NS	Καμία διαφορά	
Gaede et al ³¹	149	3,8	ΣΔ2 ΜΑ	Εντ/ζη vs συνήθη	-7/-3		10,9%/25% ⁷	<0,01	—	
ABCD ³²	470	5,0	ΣΔ2 ΜΑ KN	Εντ/ζη vs μέτρια	-6/-8		16%/23% ⁷	NS	Καμία διαφορά	
ABCD ³²	470	5	ΣΔ2 ΜΑ KN	αΜΕΑ vs CCB	Καμία διαφορά		19%/20% ⁷	NS	Καμία διαφορά	
MICRO-HOPE ³³	3577	4,5	ΣΔ2 ΜΑ	αΜΕΑ vs ΠΙ	-2,5/1		6%/7% ⁷	0,07	—	
IRMA ⁴⁵	590	2	ΣΔ2 ΜΑ	αΑΤ ₁ 300 vs 150 vs ΠΙ	-141/144/144 ⁴		5,2%/9,7%/14,9% ⁷	<0,001	—	
IDNT ⁴⁶	1715	2,6	ΣΔ2 KN	αΑ ₁ vs CCB vs ΠΙ	98,0/98,3/101,3 ⁵	0,001	-33%/-6%/-10 ⁸	<0,001	23%/20% ¹¹	0,006/0,02
RENAAL ⁴⁷	1513	3,4	ΣΔ2 KN	αΑΤ ₁ vs ΠΙ	98,6/99,9 ⁵		-35%/μη μεταβολή ⁸	<0,001	16% ¹¹	0,02

1. ΣΔ1/ΣΔ2 = Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 ή 2, ΜΑ = μικρολευκοκυτταρινουρία, υποκλινική νεφροπάθεια, KN = κλινική νεφροπάθεια
2. αΜΕΑ = αποκλειστές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, βΒ = β-blockers, Δ = Διουρητικά, CCB = ανταγωνιστές ασβεστίου, ΠΙ = placebo στον εκτός μελέτης φάρμακα ανάλογα με τη μελέτη, αΑΤ₁ = αποκλειστές ΑΤ₁ υποδοχέων, στην IRMA εμφανίζονται οι δύο δόσεις των 300 mg και 150 mg, στην IDNT υπάρχουν δύο ομάδες ενεργού φαρμάκου.
3. Εμφανίζεται η διαφορά ΣΑΠ/ΔΑΠ σε mmHg της πρώτης αγωγής από τη δεύτερη, (-) σημαίνει χαμηλότερη ΑΠ στην πρώτη αγωγή, αν υπάρχει μια τιμή αντιπροσωπεύει τη ΜΑΠ
4. Η μέση ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης
5. Η μέση ΜΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης
6. Απόλυτη μείωση σε g/μήνα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, NR = δεν αναφέρεται (not reported)
7. Ποσοστό ασθενών που προχώρησαν σε κλινική νεφροπάθεια
8. Ποσοστό μείωσης της πρωτεϊνουρίας
9. Ποσοστό μείωσης του κινδύνου διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού
10. Μείωση του GFR σε ml/min/1,73 m²/μήνα
11. Ποσοστό μείωσης του κινδύνου επίτευξης του σύνθετου τελικού σημείου στην πρώτη αγωγή σε σύγκριση με τη δεύτερη ή την τρίτη, NS = μη σημαντική διαφορά (not significant).

ΣΔ τύπου 2 και 11 είχαν μικτό πληθυσμό. Μόνο 27% των δοκιμασιών ξεπερνούσε σε διάρκεια τους 6 μήνες και 13% τον 1 χρόνο. Οι μισές μελέτες είχαν μία μόνο ομάδα εξεταζόμενου φαρμάκου, ενώ 12 μόνο είχαν ελεγχόμενη τυχαιοποίηση. Το συμπέρασμα της ανάλυσης ήταν ότι οι αΜΕΑ μπορούν να ελαττώσουν την λευκωματινουρία και να διατηρήσουν την νεφρική λειτουργία καλύτερα απ' ότι αναμενόταν με βάση την ελάττωση της ΑΠ²⁰.

Μια άλλη μετα-ανάλυση, δημοσιευμένη δύο χρόνια αργότερα, συμπεριέλαβε 58 μελέτες με 2151 ασθενείς. Ο πληθυσμός των διαβητικών ασθενών ήταν μικτός, τύπου 1 και 2. Η ελάχιστη χρονική διάρκεια μιας μελέτης για να συμπεριληφθεί στην μετα-ανάλυση ήταν 4 εβδομάδες. Οι μέσοι χρόνοι παρακολούθησης ήταν λιγότερο από ένα χρόνο. Η ανάλυση έφθανε στο συμπέρασμα ότι οι αΜΕΑ ελαττώνουν την λευκωματινουρία και μπορούν να συντηρήσουν καλύτερα από τα άλλα φάρμακα την νεφρική λειτουργία. Το αντιπροσωπευτικό αποτέλεσμα των αΜΕΑ ήταν ανεξάρτητο από την πτώση της ΑΠ, πράγμα που δεν παρατηρήθηκε στις άλλες ομάδες φαρμάκων. Ωστόσο, οι ομάδες των ασθενών παρουσίαζαν διαφορές τόσο στην GFR όσο και στη λευκωματινουρία εισόδου. Στις ομάδες των ανταγωνιστών ασβεστίου η GFR ήταν χαμηλότερη και η λευκωματινουρία υψηλότερη από αυτές των αΜΕΑ²¹.

Σε άλλη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που διαρκούσαν πάνω από 6 μήνες, άλλες τυχαιοποιημένες και άλλες όχι. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το όφελος στην λευκωματινουρία και τη διατήρηση της GFR είναι ανάλογο με την πτώση της ΑΠ και ότι οι αΜΕΑ και πιθανόν οι μη διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου διαθέτουν επιπλέον της πτώσης της ΑΠ ευνοϊκή δράση²². Ο μικτός πληθυσμός ΣΔ τύπου 1 και 2, η πολύ μικρή διάρκεια παρακολούθησης και η μη τυφλή τυχαιοποίηση είναι τα πιο εμφανή μειονεκτήματα των αναλύσεων αυτών.

Σε 121 υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, κλινική ή υποκλινική νεφροπάθεια και GFR 30-100 ml/min οι Lebovitz και συν²³ σύγκριναν την αποτελεσματικότητα της εναλαπρίλης με άλλη αντιυπερτασική αγωγή που δεν περιείχε αΜΕΑ για 3 χρόνια. Οι μεταβολές της λευκωματινουρίας και του ρυθμού μείωσης της GFR τόσο στην υποομάδα της κλινικής νεφροπάθειας, όσο και στο σύνολο ήταν υπέρ του αΜΕΑ χωρίς όμως να φτάνουν τη

στατιστική σημαντικότητα. Η μέση ΑΠ (ΜΑΠ) ήταν ακριβώς η ίδια στις δύο ομάδες φαρμάκων της κλινικής νεφροπάθειας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στην υποομάδα της λευκωματινουρίας <300 mg/24h λιγότεροι ασθενείς προχώρησαν προς μακρολευκωματινουρία στην ομάδα του αΜΕΑ σε σύγκριση με το placebo (7% vs 21% αντίστοιχα) και ο ρυθμός μεταβολής της GFR ήταν 0,20 vs - 0,33 ml/min/1,73m²/μήνα, p<0,004 αντίστοιχα (Πίν. 1). Η ΜΑΠ ήταν 4,9 mmHg χαμηλότερη στην ομάδα του αΜΕΑ (p<0,0001). Σε μια άλλη μικρή αλλά διπλή-τυφλή μελέτη με 3 έτη παρακολούθησης²⁴, 43 τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς με υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε λισινοπρίλη ή ατενολόλη σε συνδυασμό συνήθως με διουρητικό. Η λευκωματινουρία εισόδου ήταν 961 και 1578 mg/24h στις ομάδες του αΜΕΑ και του β-αποκλειστή+διουρητικό αντίστοιχα. Η 24ωρη ΑΠ ήταν επίσης χαμηλότερη στην ομάδα του αΜΕΑ και είχε μεγαλύτερη μείωση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Μια διαφορά της τάξεως του -4/-1 mmHg διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης υπέρ της ομάδας του αΜΕΑ. Η μεταβολή της λευκωματινουρίας ήταν κατά 48% υψηλότερη στην ομάδα του αΜΕΑ (-55% και -15% μείωση για κάθε ομάδα, p<0,01, όπως φαίνεται στον πίνακα 1). Παρόλα αυτά η πτώση του GFR ήταν πάνω κάτω η ίδια στις δύο ομάδες.

Ένα χρόνο αργότερα δημοσιεύθηκε η μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), η οποία από πολλές απόψεις υπήρξε σταθμός στην κατανόηση της αντιμετώπισης του υπερτασικού διαβητικού ασθενή²⁵⁻²⁷. Η UKPDS 33 έδειξε σε 3867 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ότι η αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου σε σχέση με την λιγότερο αυστηρή, βελτιώνει σημαντικά τη μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια) αλλά δεν επηρεάζει τη μακροαγγειοπάθεια (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αγγειοπάθεια)²⁵. Η UKPDS 38 έδειξε ότι σε 1148 υπερτασικούς με ΣΔ τύπου 2 που παρακολούθηθηκαν για 9 χρόνια περίπου (διάρκεια τριπλάσια περίπου παρόμοιων μελετών) ότι ο αυστηρός έλεγχος της ΑΠ μείωσε τα οξεία εμφράγματα κατά 21% και τα εγκεφαλικά επεισόδια κατά 44% σε σχέση με τον λιγότερο αυστηρό έλεγχο. Η ΑΠ που επιτεύχθηκε στον αυστηρό έλεγχο ήταν 144/82 και στον ήπιο 154/87 mmHg δηλαδή η διαφορά 10/5 mmHg αποδείχθηκε σημαντικότερη από τον αυ-

στηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Η μελέτη αυτή μαζί με τη μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment)²⁸ αποτέλεσαν τις ισχυρότερες βάσεις για τις νέες οδηγίες της World Health Organization - International Society of Hypertension (WHO-ISH) και της European Society of Hypertension (ESH) για τη σημασία της ελάττωσης της ΑΠ σε επίπεδα κάτω των 130/85 mmHg στους υπερχαιμικούς διαβητικούς^{29,30}. Η επιβράδυνση της μικροαγγειοπάθειας στην ομάδα αυστηρού ελέγχου της HOT ήταν 37% μεγαλύτερη, οφειλόταν όμως κυρίως στη βελτίωση της αμφιβληστροειδοπάθειας. Η βελτίωση της μικρολευκωματινουρίας και ο ρυθμός εξέλιξης σε κλινική νεφροπάθεια είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων αυστηρού και συνήθου ελέγχου στον 6^ο χρόνο που εξαφανίστηκαν στον 9^ο χρόνο της μελέτης. Δεν υπήρχε διαφορά στη συγκέντρωση της κρεατινίνης ορού ή στο ποσοστό διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στο τρίτο σκέλος, τη UKPDS 39, έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της καπτοπρίλης και της ατενολόλης ως βασικής θεραπείας²⁷. Τα δύο φάρμακα πέτυχαν ίδια επίπεδα ΑΠ, με παρόμοια ποσοστά προσθήκης συμπληρωματικών φαρμάκων, 27% και 31% αντίστοιχα. Το ποσοστό εξέλιξης από υποκλινική σε κλινική νεφροπάθεια ήταν 5% και 9% αντίστοιχα, χωρίς σημαντική διαφορά. Ούτε εδώ υπήρχε διαφορά στη συγκέντρωση ή στο ποσοστό διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Σε μια μικρή ανοικτή μελέτη, την Steno type 2, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα μεταξύ της εντατικής και της συνήθους αντιμετώπισης της υπέρτασης, της υπεργλυκαιμίας και της δυσλιπιδαιμίας σε 149 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία επί 4 χρόνια. Η τελική διαφορά ΑΠ ήταν 7/3 mmHg χαμηλότερη στην ομάδα της εντατικής αντιμετώπισης. Η ανάπτυξη κλινικής νεφροπάθειας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα αυτή. Ωστόσο, δεν προκύπτουν συμπεράσματα για υπεροχή κάποιας φαρμακευτικής αγωγής δεδομένου ότι όλοι σχεδόν οι ασθενείς έπαιρναν καπτοπρίλη³¹.

Η μελέτη ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) περιελάμβανε σύγκριση της εναλαπρίλης με τη νισολδιπίνη σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση και νορμο-, μικρο- ή μακρολευκωματινουρία³². Η μελέτη διήρκεσε 5 χρόνια και οι ασθενείς διακρί-

θηκαν, σε ότι αφορά την υπέρταση, σε αυτούς με μέτρια (στόχος: 80-89 mmHg για τη ΔΑΠ) και εντατική (στόχος: <75 mmHg για τη ΔΑΠ) αγωγή. Σε 470 υπερχαιμικούς και τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς η εντατική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα 6/8 mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ) χαμηλότερη ΑΠ σε σχέση με τη μέτρια αγωγή. Τα ποσοστά μετάπτωσης από τη νορμο- στη μικρολευκωματινουρία ήταν 25% έναντι 18% αντίστοιχα στις δύο ομάδες ασθενών ενώ τα ποσοστά μετάπτωσης από τη μικρο- στη μακρολευκωματινουρία ήταν 16% έναντι 23% αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις αυτές μεταξύ των δύο ομάδων. Η κάθαρση κρεατινίνης καθόλη την περίοδο παρακολούθησης εμφάνισε παρόμοια πορεία στις δύο ομάδες. Η σύγκριση μεταξύ εναλαπρίλης και νισολδιπίνης το ποσοστό των ασθενών που μετέπιπταν από τη νορμο- στη μικρο- και τη μακρολευκωματινουρία ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες. Ο μέσος όρος της λογαριθμικής μετατροπής της απέκκρισης λευκωματινίνης στα ούρα, που χρησιμοποιήθηκε στην εν λόγω μελέτη, ήταν χαμηλότερος στην ομάδα της εναλαπρίλης μέχρι τα 3,5 έτη της παρακολούθησης. Στη συνέχεια και μέχρι το τέλος της μελέτης η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν μη σημαντική. Ο ρυθμός της πτώσης της κάθαρσης κρεατινίνης ήταν ταυτόσημος στις δύο ομάδες φαρμάκων.

Στη μελέτη HOPE παρακολούθηθηκαν για 5 έτη 9247 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς η υπέρταση να είναι απαραίτητα προϋπόθεση της εισαγωγής τους. Από αυτούς, 3577 είχαν ΣΔ, κυρίως τύπου 2, χωρίς κλινική νεφροπάθεια (μελέτη MICRO-HOPE). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα προστέθηκε ραμιπρίλη 10 mg και στην άλλη placebo στην οποιαδήποτε αγωγή έπαιρναν οι ασθενείς αυτοί. Στους ασθενείς με ΣΔ η ΣΑΠ ελαττώθηκε κατά 1,92 mmHg στην ομάδα της ραμιπρίλης ενώ αυξήθηκε κατά 0,55 mmHg στο placebo. Ο λόγος λευκωματινίνης/κρεατινίνη ούρων ήταν ελαφρώς χαμηλότερος στην ομάδα τη ραμιπρίλης ($p < 0,02$). Το ποσοστό μετάπτωσης από υποκλινική σε κλινική νεφροπάθεια ήταν 6% και 7% για τη ραμιπρίλη και το placebo αντίστοιχα. Συνολικά, τα τελικά σημεία της μικροαγγειοπάθειας (φωτοπηξία, αιμοκάθαρση, κλινική νεφροπάθεια) ήταν κατά 16% ($p < 0,04$) λιγότερα στην ομάδα της ραμιπρίλης³³.

Σαράντα τέσσερις ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, υπέρταση και νορμο- ή μικρολευκωματινουρία τυχαιοποιήθηκαν σε σιλαζαπρίλη ή αμλοδιπίνη και παρακολούθηθηκαν για 3 έτη³⁴. Η ΑΠ εμφάνισε παρόμοια πτώση και η GFR (μέτρηση με ⁵¹Cr-EDTA) εμφάνισε την ίδια ελάττωση στις δύο ομάδες, η οποία ήταν ελαφρά υψηλότερη στους ασθενείς με μικροαλβουμινουρία. Ο ρυθμός απέκκρισης λευκωματινής μειώθηκε επίσης ισότιμα στις δύο ομάδες φαρμάκων. Η ελάττωση του GFR εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με τη μέση μείωση της ΑΠ στο σύνολο ($r=0,80$, $p<0,0001$). Σε μία άλλη μελέτη 52 τύπου 2 διαβητικοί και υπερτασικοί ασθενείς με πρωτεϊνουρία (>2 gr ημερησίως) και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν σε λισινοπρίλη, μη διυδροπυρινικό ανταγωνιστή ασβεστίου και ατενολόλη. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 5,5 χρόνια³⁵. Ο αΜΕΑ και ο ανταγωνιστής ασβεστίου μείωσαν την πρωτεϊνουρία σε παρόμοιο βαθμό, ενώ η ατενολόλη τη μείωσε σημαντικά λιγότερο ($p<0,01$). Ο ρυθμός ελάττωσης της GFR ήταν επίσης παρόμοιος μεταξύ των δύο πρώτων φαρμάκων, αλλά σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της ατενολόλης σε σχέση με τις άλλες δύο ($p<0,01$). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η επιβράδυνση στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης συσχετιζόταν με τη μείωση της λευκωματινουρίας που επιτυγχανόταν με τον αΜΕΑ και τον ανταγωνιστή ασβεστίου, αλλά όχι με τον β-αποκλειστή. Στην ομάδα της ατενολόλης υπήρχαν λίγο περισσότεροι μαύροι ασθενείς, υψηλότερη πρωτεϊνουρία και υψηλότερη ΑΠ στην έναρξη, η οποία παρέμεινε υψηλότερη σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, αν και για όλες αυτές τις παραμέτρους οι διαφορές με τις άλλες ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Τρεις διπλές – τυφλές μελέτες έλεγξαν τη δράση των αΜΕΑ σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς με ΣΔ, φυσιολογική ΑΠ και νορμο- ή μικροαλβουμινουρία³⁶⁻³⁸. Οι δύο από αυτές αφορούσαν ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διήρκεσαν 2 έτη και η τρίτη ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διήρκεσε 6 έτη. Συνολικά οι μελέτες αυτές κατέληξαν σε μικρές σημαντικές διαφορές υπέρ των ενεργών φαρμάκων στα τελικά επίπεδα της λευκωματινουρίας ή στην πρόοδό της. Παράλληλα όμως, στις ομάδες των ενεργών φαρμάκων οι πιέσεις ήταν από 2 έως 7 mmHg χαμηλότερες απ' τις ομάδες placebo καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Πρόσφατες μελέτες με ανταγωνιστές υποδοχών της αγγειοτενσίνης (αΑΤ₁)

Πριν γίνει η ανάλυση των τριών δημοσιεύσεων που αφορούν την δράση των αΑΤ₁ στη διαβητική νεφροπάθεια πρέπει να εξετάσουμε κατά πόσον οι αΑΤ₁ συμπεριφέρονται σε κλινικό επίπεδο διαφορετικά από τους αΜΕΑ. Οι δύο ομάδες φαρμάκων ανταγωνίζονται τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε διαφορετικό σημείο. Στο μηχανισμό των αΜΕΑ συμμετέχει και η αύξηση της βραδυκινίνης ενώ στους αΑΤ₁ η δράση οφείλεται στον αποκλεισμό των ΑΤ₁ υποδοχέων³⁹. Η διαφορετικότητα αυτή έχει δειχθεί στην νεφρική αιμοδυναμική σε πειραματικές εργασίες⁴⁰ όχι όμως και σε αντίστοιχες εργασίες σε ανθρώπους⁴¹. Πέραν τούτου, μία μεγάλη κλινική μελέτη, η ELITE II έδειξε ίδια νοσηρότητα και θνησιμότητα με λοσαρτάνη ή καπτοπρίλη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών⁴². Μικρότερες, αλλά πιο ειδικές μελέτες, έδειξαν ότι σε διαβητική νεφροπάθεια η ελάττωση της λευκωματινουρίας και η επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης ήταν ακριβώς ίδια στις ομάδες του αΜΕΑ και του αΑΤ₁^{43,44}. Επομένως δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής ενδείξεις που επισημαίνουν διαφορετικότητα μεταξύ αΜΕΑ και αΑΤ₁ σε κλινικό επίπεδο.

Τρεις δοκιμασίες που μελετούν την επίδραση των αΑΤ₁ στη διαβητική νεφροπάθεια έχουν δημοσιευθεί προς το τέλος του 2001. Οι δύο πρώτες χρησιμοποίησαν την ιμπεσαρτάνη είτε σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία (IRMA)⁴⁵ είτε σε ασθενείς με κλινική διαβητική νεφροπάθεια (IDNT)⁴⁶. Η τρίτη, η RENAAL, χρησιμοποίησε την λοσαρτάνη σε ασθενείς με κλινική διαβητική νεφροπάθεια⁴⁷.

Στην IRMA, 590 διαβητικοί υπερτασικοί (ΑΠ $>130/85$ mmHg) με μικρολευκωματινουρία μοιράστηκαν τυφλά στο placebo ή ιμπεσαρτάνη 150 mg ή ιμπεσαρτάνη 300 mg ημερησίως. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση κλινικής νεφροπάθειας, δηλαδή λευκωματινουρία >200 μg/min ή η κατά 30% αύξηση της λευκωματινουρίας σε σχέση με την είσοδο. Η μελέτη διήρκεσε 2 χρόνια και τα ποσοστά κατάληξης των τριών ομάδων στο τελικό σημείο ήταν 14,9%, 9,7% και 5,2% αντίστοιχα. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ placebo και της ιμπεσαρτάνης 150 mg ενώ ήταν μεταξύ placebo και της ομάδας των 300 mg ($p<0,001$). Οι μέσες αρτηριακές πιέσεις σε όλη την

διάρκεια της μελέτης ήταν 144/83 mmHg στο placebo, 143/83 mmHg στα 150 mg και 141/83 mmHg στα 300 mg. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των ομάδων placebo και ιμπεσαρτάνης 150 mg που εμφάνισαν παρόμοιες ΑΠ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό του πρωτεύοντος τελικού σημείου. Αν και η μελέτη καθόριζε ως υπέρταση την ΑΠ >135/85 mmHg στην ομάδα placebo μόνο 56% των ασθενών ελάμβαναν αντιπυρετασική αγωγή. Στις ομάδες ενεργού φαρμάκου η συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή ήταν 89% στα 300 mg και 81% στα 150 mg του φαρμάκου. Δεν αναφέρεται η συμμόρφωση στην ομάδα placebo. Αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα η GFR παρουσίασε μία πτώση στην ομάδα των 300 mg που διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της μελέτης⁴⁵. Είναι γνωστό ότι η πρωτεϊνουρία μειώνεται όταν μειώνεται η GFR.

Στην IDNT⁴⁶ 1715 διαβητικοί τύπου 2 υπερασικοί μοιράστηκαν τυφλά σε placebo, αμλοδιπίνη 10 mg ή ιμπεσαρτάνη 300 mg με στόχο την ΑΠ 135/85 mmHg. Ανάμεσα στα κριτήρια εισόδου ήταν κρεατινίνη ορού 1-3 mg/dl και αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα >900 mg/24h. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης ήταν διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού, αιμοκάθαρση ή θάνατος οποιασδήποτε αιτίας. Μετά 2,6 χρόνια μέση παρακολούθηση η σύνθεση των τελικών σημείων ήταν στην ομάδα της ιμπεσαρτάνης χαμηλότερη κατά 20% από το placebo και κατά 23% από την ομάδα της αμλοδιπίνης, αμφότερα με στατιστική σημαντικότητα. Η πρωτεϊνουρία μειώθηκε κατά 33% στην ομάδα της ιμπεσαρτάνης, 6% στην ομάδα της αμλοδιπίνης και 10% στο placebo. Ο μέσος ρυθμός μεταβολής της κάθαρσης κρεατινίνης ήταν -5,5, -6,8 και -6,5 ml/min/1.73 m²/έτος αντίστοιχα. Η ΜΑΠ ήταν στο placebo κατά 3,3 mmHg ανώτερη από αυτήν των ενεργών φαρμάκων σε όλη την διάρκεια της μελέτης (p=0,001). Η διαφορά υπέρ της ιμπεσαρτάνης παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά την λογιστική διόρθωση της επίδρασης των διαφορών στην ΑΠ. Το ίδιο ισχύει και για την προηγούμενη μελέτη. Σε ότι αφορά τα εκτός μελέτης φάρμακα, όλες οι ομάδες ελάμβαναν τον ίδιο αριθμό. Οι ασθενείς της ομάδας placebo έπαιρναν κατά μέσο όρο μόνο 3,3 δισκία εκτός μελέτης φαρμάκων ενώ αυτοί των άλλων δύο ομάδων 3,0, παρότι οι πρώτοι εμφάνιζαν συνεχώς υψηλότερες ΑΠ. Όσον αφορά την φυλε-

τική κατανομή των ασθενών οι ομάδες placebo και αμλοδιπίνης είχαν λιγότερους λευκούς και κατά 3% και 4% περισσότερους μαύρους από ότι η ομάδα της ιμπεσαρτάνης. Δεν αναφέρεται από τους συγγραφείς η πιθανότητα επηρεασμού της τελικής έκβασης, δεδομένου ότι οι μαύροι υπερασικοί έχουν εξαπλάσια συχνότητα τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας από τους αντίστοιχους λευκούς⁴⁸.

Στην τρίτη από αυτές τις κλινικές μελέτες⁴⁷ χορηγήθηκε λοσαρτάνη 50-100 mg ημερησίως έναντι placebo σε 1513 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και νεφροπάθεια επί 3,5 έτη. Οι ασθενείς όπως και στην προηγούμενη μελέτη έπρεπε να έχουν κρεατινίνη ορού <3 mg/dl και απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα >0,5 gr/24h. Ο κίνδυνος επίτευξης πρωτευόντων τελικών σημείων, που ήταν ίδια με τη προηγούμενη μελέτη, ήταν κατά 16% χαμηλότερος (p<0,02) στην ομάδα της λοσαρτάνης. Ο λόγος λευκοματίνης/κρεατινίνη μειώθηκε κατά 35% με τη λοσαρτάνη, ενώ παρέμεινε αμετάβλητος στην ομάδα placebo. Ο μέσος ρυθμός μείωσης της υπολογισμένης κάθαρσης ήταν 4,4 και 5,2 ml/min/1.73 m²/έτος στις ομάδες της λοσαρτάνης και του placebo αντίστοιχα. Η ΣΑΠ ήταν κατά 2-4 mmHg υψηλότερη στην ομάδα placebo σε όλη τη παρακολούθηση. Η ΜΑΠ ήταν υψηλότερη στην ομάδα placebo και η διαφορά αυτή ήταν σημαντική για τον πρώτο χρόνο της παρακολούθησης (p<0,001). Τα ποσοστά προσθήκης άλλων φαρμάκων στην ομάδα placebo έναντι του ενεργού φαρμάκου ήταν μόνο 3% υψηλότερα για τους ανταγωνιστές ασβεστίου, 3% ειδικά για τις διυδροπυριδίνες, 2,6% για τους β-αποκλειστές και 0,2% για τα διουρητικά. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, που ήταν τα μοιραία ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα, και στις τρεις προαναφερθείσες μελέτες ήταν παρόμοια, χωρίς καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Σχόλια και ερωτήματα

Το πρώτο ερώτημα που προκύπτει είναι πόσο εφικτή είναι η παρέμβαση στην εξέλιξη της νεφροπάθειας με την φαρμακευτική αγωγή. Φαίνεται ότι οι μελέτες με ασθενείς που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα πρωτεϊνουρίας και συνεπώς κλινική νεφροπάθεια εμφάνιζαν σημαντική επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης. Αυτό είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακό σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς με 43% μείω-

ση του κινδύνου διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού στη μελέτη του Collaborative Study Group και λιγότερο εντυπωσιακό στις δύο πρόσφατες μελέτες με αΑΤ₁ όπου ο κίνδυνος επίτευξης των σύνθετων τελικών σημείων ήταν 20% και 16% χαμηλότερος στις ομάδες των ενεργών φαρμάκων απ' ό,τι στο placebo^{19,46,47}. Το παραπάνω μπορεί να αποδοθεί στην ετερογένεια που εμφανίζει το κλινικό σύνδρομο του ΣΔ τύπου 2 ή σε άλλα μεθοδολογικά προβλήματα. Αυτός ο «προγνωστικός» ρόλος της πρωτεϊνουρίας αναφοράς για το αναμενόμενο όφελος μίας εντατικοποιημένης θεραπείας υποστηρίζεται επίσης από τη μελέτη MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁴⁹. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθησαν μόλις 26 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια μεταξύ 840 ασθενών με διάφορες νεφρικές παθήσεις. Στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής (στόχος: ΜΑΠ <92 mmHg), υπήρχε μία σημαντική (p<0,02) επιβράδυνση του ρυθμού ελάττωσης της GFR σε σχέση με τη λιγότερο εντατική αγωγή (στόχος: ΜΑΠ <107 mmHg) στην ομάδα ασθενών με την υψηλότερη πρωτεϊνουρία (>3 gr/ημέρα). Σ' αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν όλες οι ομάδες φαρμάκων, με προτίμηση στους αΜΕΑ. Βασισμένη σ' αυτά τα αποτελέσματα η ομάδα εργασίας της Επιτροπής «Hypertension and Diabetes» του National Kidney Foundation στις ΗΠΑ πρότεινε επίπεδα ΑΠ χαμηλότερα από 125/75 mmHg για ασθενείς με πρωτεϊνουρία >1 gr/ημέρα και νεφρική ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως αιτιολογίας⁵⁰.

Από την άλλη πλευρά η διάρκεια των μελετών είναι ένα σημαντικό στοιχείο στην προσπάθεια διάκρισης της επίδρασης των διαφόρων παραμέτρων τους. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες στη διαβητική νεφροπάθεια διαρκούν περίπου 3 έτη. Η μελέτη UKPDS είχε μέσο όρο παρακολούθησης 9 έτη²⁶ και η ABCD 5 έτη³². Σ' αυτές τις δύο μελέτες δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ της εντατικής και της συνήθους θεραπείας της ΑΠ σε ότι αφορά την εξέλιξη της λευκωματινουρίας ή την πτώση του GFR. Στην UKPDS η στατιστικά σημαντική διαφορά στην εξέλιξη της λευκωματινουρίας υπέρ της ομάδας της εντατικής αγωγής που υπήρχε στον 6^ο χρόνο της παρακολούθησης εξαφανίστηκε τον 9^ο χρόνο. Στη μελέτη MICRO-HOPE που διήρκησε 4,5 έτη η διαφορά στην εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας μεταξύ των ομάδων ήταν ελάχιστη, της τάξεως του 1%³³. Εκτός από τα πα-

ραπάνω, στην UKPDS και την ABCD συγκρίθηκαν επίσης δύο διαφορετικές φαρμακευτικές αγωγές, αΜΕΑ έναντι β-αποκλειστών στην πρώτη και αΜΕΑ έναντι ανταγωνιστών ασβεστίου στη δεύτερη. Όπως και προηγούμενα, δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων φαρμάκων σε ότι αφορά την εξέλιξη της νεφροπάθειας ή την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στις δύο μελέτες. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι στη UKPDS και την ABCD υπήρχε μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια, 2% και 18% αντίστοιχα. Στη MICRO-HOPE δεν υπήρχαν ασθενείς με κλινική νεφροπάθεια με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Έτσι, η πιθανότητα να υπάρχουν περιπτώσεις με σοβαρή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας για να υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ήταν μικρή. Στη μελέτη IRMA σε ασθενείς με νορμο- ή μικρολευκωματινουρία τα 300 mg ιμπεσαρτάνης οδήγησαν σε χαμηλότερο ρυθμό εξέλιξης σε κλινική νεφροπάθεια στα 2 έτη⁴⁵. Η μικρότερη διάρκεια της IDNT (2,6 έτη) σε σύγκριση με τη RENAAL (3,4 έτη) θα μπορούσε να ήταν μία εξήγηση των καλύτερων αποτελεσμάτων (20% και 23% έναντι 16% μείωση κινδύνου) στην πρώτη. Αυτό έχει ήδη σχολιασθεί σε ένα πρόσφατο editorial⁵¹. Η ικανοποιητική χρονική διάρκεια μίας μελέτης μπορεί να επαληθεύσει ή να ακυρώσει διαφορές που εμφανίζονται σε μικρά χρονικά διαστήματα. Μία άλλη πιθανή εξήγηση των σχετικά καλύτερων αποτελεσμάτων της IDNT σε σχέση με τη RENAAL είναι ότι με βάση τα κριτήρια εισόδου οι ασθενείς είχαν πρωτεϊνουρία >900 mg/ ημέρα στην πρώτη και >500 mg/ημέρα στη δεύτερη, γεγονός που κατέληξε σε υψηλότερη μέση πρωτεϊνουρία στην IDNT. Αυτή η ευνοϊκή επίδραση της υψηλότερης πρωτεϊνουρίας εισόδου στα αποτελέσματα της νεφρικής λειτουργίας έχει βρεθεί στην πρώτη σημαντική κλινική μελέτη σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς¹⁹ και έχει επιβεβαιωθεί σε άλλες με μικρό αριθμό διαβητικών ασθενών^{49,52}, ή ακόμη σε μελέτες με μη-διαβητική νεφροπάθεια⁵³.

Η μικρολευκωματινουρία και ειδικά η μακρολευκωματινουρία είναι πέραν πάσης αμφιβολίας σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες της εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας στους διαβητικούς ασθενείς^{8,9,14,50}. Πριν τις δύο πρόσφατες μελέτες με αΑΤ₁, το αποτέλεσμα της θεραπείας στην πρωτεϊνουρία θεωρείτο ως ένα ενδιάμεσο τελικό σημείο

που πιθανότατα θα καθόριζε το όφελος για τη νεφρική λειτουργία. Στη μεγάλη πλειοψηφία των μελετών φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑ συγκρινόμενα με placebo ή άλλα φάρμακα είχαν μικρότερη πρωτεϊνουρία ή χαμηλότερο ρυθμό εξέλιξης της μικρο- σε μακρολευκωματινουρία^{19,23,24,31,33,35,46,47}. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες στις οποίες δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των φαρμάκων που αποκλείουν το ΣΡΑ και φάρμακα άλλων ομάδων^{27,32,34}. Μερικές φορές η μείωση της πρωτεϊνουρίας συμπίπτει με την διατήρηση της GFR^{19,23,34,35,46}. Σε άλλες περιπτώσεις, παρά τη σημαντικά βραδύτερη εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας σε μία ομάδα φαρμάκου, η πτώση της GFR δεν ακολουθεί το ίδιο σχήμα²⁴. Στη μελέτη ABCD η πρωτεϊνουρία είναι σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα του ανταγωνιστή ασβεστίου σε σχέση με την ομάδα του αΜΕΑ έως τα 3,5 έτη αλλά οι καμπύλες της GFR είναι παρόμοιες κατά το διάστημα αυτό³². Αυτό σημαίνει ότι, παρότι είναι γενικά γνωστό ότι όσο χαμηλότερος ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας, τόσο καλύτερη η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, δεν υπάρχει καμία συγκεκριμένη απόδειξη ότι έπειτα από οποιαδήποτε φαρμακευτική παρέμβαση, αυτή η σχέση μεταξύ πρωτεϊνουρίας και νεφρικής λειτουργίας παραμένει αμετάβλητη. Αυτό επισημαίνεται επίσης στις Clinical Practice Recommendations της American Diabetes Association⁸. Ο προφανής λόγος είναι η ισχυρή παρεμβολή του συγκεκριμένου φαρμάκου. Υπάρχει μόνο μία μελέτη που εμφανίζει συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της πρωτεϊνουρίας και τη διατήρηση της GFR ανεξάρτητα από τις αλλαγές της ΑΠ. Αυτή είναι η μελέτη MDRD που περιελάμβανε 840 ασθενείς με νεφρική νόσο από διάφορα αίτια αλλά μόλις 26 με ΣΔ⁴⁹.

Ο αυστηρός έλεγχος της ΑΠ θεωρείτο το πιο σημαντικό μέτρο άμβλυνσης των καταστροφικών συνεπειών του Σακχαρώδη Διαβήτη στις αγγειακές κοίτες. Τα όρια των 135/85 mmHg που προτάθηκαν κυρίως από τις μελέτες UKPDS 38²⁶ και HOT²⁸, ελαττώθηκαν περαιτέρω σε 130/80 mmHg και 125/75 mmHg παρουσία πρωτεϊνουρίας >1 gr/ημέρα⁵⁰. Δύο πρόσφατες μελέτες ήταν η βασική αιτία γι' αυτό: η MDRD⁴⁹, που ήδη αναφέρθηκε και η UKPDS 36, μία προοπτική μελέτη παρατήρησης⁵⁴. Στην τελευταία, σε 4801 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η συχνότητα των κλινικών επιπλοκών εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με τη συστολική ΑΠ και ο χαμηλότερος κίνδυνος εμφανίστηκε στην

ομάδα των ασθενών με ΣΑΠ <120 mmHg. Το πρόβλημα είναι ότι αυτά τα χαμηλά όρια της «φυσιολογικής» πίεσης σε διαβητικούς ασθενείς είναι μέχρι τώρα απρόσιτα και καμία κλινική μελέτη δεν μπόρεσε να τα πετύχει όπως τονίστηκε και από τους Mancina και Grassi⁵⁵. Ακόμη και στις πρόσφατες μελέτες με αΑΤ₁ οι χαμηλότερες πιέσεις, που επιτεύχθηκαν στον τρίτο χρόνο της παρακολούθησης, ήταν 140/77 mmHg για την ιμπεσαρτάνη και 141/77 για την αμλοδιπίνη στην IDNT και 140/74 για τη λοσαρτάνη στη RENAAL^{46,47}. Σε αμφοτέρως τις μελέτες οι ομάδες των ενεργών φαρμάκων χρειάστηκαν ένα μέσο όρο 3 επιπλέον φαρμάκων για να επιτευχθούν αυτά τα επίπεδα ΑΠ. Το υψηλό ποσοστό των επιπρόσθετων φαρμάκων έχει τονιστεί ιδιαίτερα σε πρόσφατες ανασκοπήσεις, παρότι ο κυρίαρχος ρόλος των φαρμάκων που αποκλείουν το ΣΡΑ είναι ευρέως αποδεκτός⁵⁶⁻⁵⁸. Στη RENAAL, 78% των ασθενών της ομάδας της λοσαρτάνης έπαιρναν ανταγωνιστή ασβεστίου, κυρίως διυδροπυριδίνη⁵⁹. Σε μία post-hoc ανάλυση της νεφρικής λειτουργίας στη μελέτη SYSTEUR το ενεργό φάρμακο, που ήταν διυδροπυριδινικός ανταγωνιστής ασβεστίου, μείωσε τον κίνδυνο έκδηλης πρωτεϊνουρίας κατά 71% σε 455 διαβητικούς ασθενείς και 20% στους μη-διαβητικούς⁶⁰.

Μικρές, επίμονες και μερικές φορές σημαντικές διαφορές στον έλεγχο της ΑΠ υπάρχουν στις κλινικές μελέτες πάνω στη διαβητική νεφροπάθεια, όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Η ΑΠ είναι πάντα ελαφρώς χαμηλότερη στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου, το οποίο είναι αΜΕΑ ή αΑΤ έναντι του ελέγχου (συνήθως β-αποκλειστές, διουρητικά ή άλλα φάρμακα). Παρουσία των ολοένα και περισσότερων δεδομένων για τη μεγάλη σημασία κάθε μικρής μεταβολής στα επίπεδα της ΑΠ, αυτές οι διαφορές δεν μπορούν να παραβλεφθούν. Όλες αυτές οι μελέτες εμφανίζουν καλύτερη νεφροπροστασία στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου όσον αφορά την πρωτεϊνουρία ή την πρόοδο της νεφρικής βλάβης^{19,23,24,26,31,33,45-47}. Στατιστικές προσαρμογές εξομαλύνουν αυτές τις διαφορές της ΑΠ, όπως υποστηρίζουν οι ερευνητές. Από την άλλη, οι λίγες κλινικές μελέτες που είχαν όμοιο έλεγχο της ΑΠ πέτυχαν όμοια νεφρική προστασία^{27,32,34}. Στη μελέτη IDNT η σύγκριση μεταξύ των ομάδων του αΑΤ₁ και της αμλοδιπίνης, με παρόμοιο έλεγχο της ΑΠ, κατέληξε σε ίδιους αριθμούς καρδιαγγειακών

επεισοδίων, αλλά σε 23% χαμηλότερο κίνδυνο για το σύνθετο νεφρικό τελικό σημείο στην ομάδα του αΑΤ₁. Αυτή η διαφορά ωστόσο, ίσως να μην είναι αληθής, λόγω της άνισης φυλετικής κατανομής των ασθενών στις ομάδες φαρμάκων⁴⁶.

Είναι επίσης άξιο σχολιασμού το γεγονός ότι οι δύο πρόσφατες μελέτες με αΑΤ₁^{46,47} περιελάμβαναν μόνο ασθενείς με κρεατινίνη ορού μεταξύ 1,2 και 3 mg/dl. Ασθενείς με πιο προχωρημένη νεφροπάθεια οι οποίοι με αναστολή του ΣΡΑ συχνά αναπτύσσουν υπερκαλιαιμία και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας δεν συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες⁵⁶. Αυτές οι παρατηρήσεις δεν συμφωνούν με τα πρόσφατα συμπεράσματα ορισμένων ειδικών ότι οι αΑΤ₁ έχουν καλύτερη νεφροπροστατευτική δράση με την ίδια πτώση της ΑΠ και ότι είναι δραστικοί σε όλα τα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας⁶¹. Η πιθανότητα της συνδυασμένης αγωγής με αΜΕΑ και αΑΤ₁ στη διαβητική νεφροπάθεια έχει επίσης συζητηθεί. Ο αριθμός των ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί σε ανάλογες μελέτες είναι μικρός και η περίοδος της παρακολούθησης μικρή για να εξαχθούν βέβαια συμπεράσματα⁶².

Μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς με νορμο- ή μικρολευκωματινουρία αλλά χωρίς υπέρταση που χρησιμοποιούν αΜΕΑ ή αΑΤ₁ έναντι placebo^{36-38,45} συμφωνούν με τις μελέτες σε διαβητική νεφροπάθεια, δηλαδή εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα μικρολευκωματινουρίας στις ομάδες των ενεργών φαρμάκων, οι οποίες όμως εμφανίζουν πάντα σημαντικά χαμηλότερη ΑΠ.

Σε μία πολύ προσεκτική και λεπτομερή πρόσφατη ανασκόπηση⁶³, οι Zanchetti και Ruilope καταλήγουν στο ότι κάποια από τα εξαγόμενα συμπεράσματα είναι θέμα υποκειμενικής ερμηνείας των αποτελεσμάτων κάθε μελέτης, εξαιτίας των μικρών διαφορών στην ΑΠ μεταξύ των ομάδων φαρμάκων.

Θεωρούμε ότι τα φάρμακα που αποκλείουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης έχουν ένα θεωρητικό πλεονέκτημα, το οποίο μπορεί να είναι εμφανές στην κλινική πράξη ανάλογα με τις συνθήκες, π.χ. την ισορροπία μεταξύ της λευκωματουρίας και μίας ήπιας προς μέτρια νεφρικής ανεπάρκειας. Εκτός από αυτό, το μόνο διαθέσιμο μέτρο για να διατηρηθεί η νεφρική λειτουργία είναι η επιθετική και συνεχής μείωση της ΑΠ με φάρμακα από κάθε διαθέσιμη ομάδα. Φαίνεται ότι το να «ρίχνεις την αρτηριακή πίεση» είναι πιο σημαντι-

κό απ' το να «θεραπεύεις την υπέρταση»⁶⁴. Ελπίζουμε ότι νέες κλινικές μελέτες θα ριξουν στο μέλλον περισσότερο φως στο πεδίο αυτό.

Summary

Lazaridis AN, Sarafidis PA. Treatment of hypertension in diabetic nephropathy. Hellen Diabetol Chron 2003; 2: 98-110.

Diabetic nephropathy is the most serious problem among the current issues in Nephrology because 40% of the cases with end-stage renal disease are due to this entity. The close relationship between type 2 diabetes and hypertension makes the problem even harder. The knowledge of the intrarenal effects of angiotensin II and the greater effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on reducing albuminuria suggested in the past a trend for preferable use of these drugs in diabetic nephropathy. The first relevant clinical trials yielded rather poor conclusions because of lack of blind randomization and short duration. Subsequent double-blind studies of adequate number of patients and duration underlined the importance of blood pressure control as well as the rather poor response of diabetic nephropathy to any treatment. In most of these studies, the changes in albuminuria or microalbuminuria were a substitute end point for the renal function. Three clinical trials using angiotensin II receptor blockers (ARBs), planned specifically to monitor the progression of renal damage, have been recently published. They showed better renal protection by ARBs, as compared with placebo or calcium channel blockers, beyond or independently of the blood pressure reduction. Nevertheless, these recent trials, like the previous ones with similar results, invariably demonstrate slightly better control of blood pressure in the groups of the active drug. Another issue is that the vast majority of the patients need so many non-study drugs to keep their pressure under control, that the isolation of advantageous effects of certain drugs seems unrealistic.

Βιβλιογραφία

1. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-743.
2. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-1283.
3. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 141: S1-

- S85.
4. *Kannel WB*. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 3S-10S.
 5. *Reaven GM, Lithell H, Landsberg L*: Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381
 6. *Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH*. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247-1251.
 7. *Ruilope LM, Rodicio JL*. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 962-967.
 8. *American Diabetes Association*: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 1): S69-S72.
 9. *K/DQOI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2): S1-S246.
 10. *Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M*. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033-2039.
 11. *Weir MR*. Diabetes and hypertension: blood pressure control and consequences. *Am J Hypertens* 1999; 12: 170S-178S.
 12. *Bidani AK, Schwartz MM, Lewis EJ*. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. *Am J Physiol* 1987; 252: F1003-F1010.
 13. *Ritz E, Keller C, Bergis K, Strojek K*. Pathogenesis and course of renal disease in IDDM/NIDDM: differences and similarities. *Am J Hypertens* 1997; 10: 202S-207S.
 14. *Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E*. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1-28.
 15. *Waeber B, Feihl F, Ruilope LM*. Diabetes and hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 311-321.
 16. *Parving HH*. Hypertension and diabetes: the scope of the problem. *Blood Pressure* 2001; 10(Suppl 2): 25-31.
 17. *US Renal Data System*: USRDS 1999 annual data report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda MD, 1999; 25-38.
 18. *Bretzel RG*. Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 1997; 10: 208S-217S.
 19. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD*. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
 20. *Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF*. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 129-138.
 21. *Weidmann P, Schneider M, Bohlen L*. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 39-45.
 22. *Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL*. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-1080.
 23. *Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, Schwartz SL, Mengel MC, Segal R, Versaggi JA, Bolton WK*. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45(Suppl): S150-S155.
 24. *Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH*. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182-1188.
 25. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 26. *UK Prospective Diabetes Study Group*: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
 27. *UK Prospective Diabetes Study Group*: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
 28. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S*. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
 29. *Guidelines Subcommittee*: 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
 30. *Kjeldsen SE, Os I, Farsang C, Mallion JM, Hansson L, Sleight P*. Treatment of hypertension in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2000; 18: 1345-1346.
 31. *Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O*. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
 32. *Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW*. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B54-B64.
 33. *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators*: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
 34. *Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, Carraro A, Tonolo G, Fresu P, Cernigoi AM, Fioretto*

- P, Nosadini R.* Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-222.
35. *Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S.* Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-1650.
 36. *Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF.* Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *European Microalbuminuria Captopril Study Group. JAMA* 1994; 271: 275-279.
 37. *The EUCLID study group:* Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.
 38. *Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R.* Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-988.
 39. *Σαραφίδης ΠΑ, Λαζαρίδης ΑΝ.* Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2003: 48-50.
 40. *Kon V, Fogo A, Ichikava I.* Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545-550.
 41. *Price DA, De'Oliveira JM, Fisher ND, Hollenberg NK.* Renal hemodynamic response to an angiotensin II antagonist, eprosartan, in healthy men. *Hypertension* 1997; 30: 240-246.
 42. *Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
 43. *Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, Lewanczuk RZ, Rodger NW, Botteri F, Oddou-Stock P, Pecher E, Cheung R.* The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Therap Res* 1999; 60: 650-660.
 44. *Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, Marion J.* Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762-769.
 45. *Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
 46. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
 47. *Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Shapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
 48. *US Renal Data System:* USRDS 1995 annual data report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes, Bethesda MD, April 1995.
 49. *Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Masry SG, Seifter JL.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
 50. *Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
 51. *Ruddy MC.* Angiotensin II receptor blockade in diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 2002; 15: 468-471.
 52. *Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G.* Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-1165.
 53. *Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek DA, Douglas-Baltimore G, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group:* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-2431.
 54. *Adler AI, Stratton IM, Neil AW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group:* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
 55. *Mancia G, Grassi G.* Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-1464.
 56. *Opie LH.* Renoprotection by angiotensin-receptor blockers and ACE inhibitors in hypertension. *Lancet* 2001; 358: 1829-1831.
 57. *Kaplan NM.* Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-1083.
 58. *Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P.* Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151.
 59. *Epstein M.* Recent landmark clinical trials: how do they modify the therapeutic paradigm? *Am J Hypertens*

- 2002; 15: 825-845.
60. *Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhaeger WH, deLeeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, for the Syst-Eur trial investigators*: Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 511-519.
61. *Mogensen CE*. The reno-protective role of AT(1)-receptor blockers. *J Hum Hypertens* 2002; 16(Suppl 3): S52-S58.
62. *Taal MW, Brenner BM*. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 377-381.
63. *Zanchetti A, Ruilope LM*. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099-2110.
64. *Chalmers J*. "Treating hypertension" or "lowering blood pressure"? Extending the concept. *Blood Pressure* 2002; 11: 68-70.

Λέξεις κλειδιά:

Διαβητική νεφροπάθεια
Λευκοματινουρία
Κλινικές μελέτες επιβίωσης
Αντιυπερτασική αγωγή

Key words:

Diabetic nephropathy
Albuminuria
Clinical trials
Antihypertensive treatment