

Η θέση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και των ανταγωνιστών ασβεστίου στη διαβητική νεφροπάθεια

Α.Ν. Λαζαρίδης
Π.Ε. Ζεμπεκάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πολλά δεδομένα από in vitro και in vivo, κυρίως πειραματικές, εργασίες συνηγορούν υπέρ μιας νεφροπροστατευτικής δράσης των αναστολέων του μεταρρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) και των ανταγωνιστών ασβεστίου (αΑ). Ιδίως οι αΜΕΑ, λόγω της ενδοεφρικής ιδιότητας της αγγειοτενσίνης II να συσπά εκλεκτικά το απαγωγό αρτηρίδιο, θεωρείται ότι ελαττώνουν την ενδοσπειραματική τριχοειδική πίεση και βοηθούν στην ελάττωση της λευκωματουρίας και επομένως μακρόχρονα στη συντήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι η πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Συγχρόνως είναι μια κατάσταση που, τουλάχιστον στα αρχικά της στάδια, παρουσιάζει αυξημένη νεφρική αιμάτωση και διήθηση. Οι αΜΕΑ επομένως έχουν ένα θεωρητικό προβάδισμα στην αντιμετώπισή της. Συζητήθηκε ακόμα η πρώιμη χορήγησή τους σε ασθενείς με ΔΝ χωρίς υπέρταση με σκοπό την ελάττωση της λευκωματουρίας. Οι περισσότερες μικρές διάρκειας, ανοικτές, μελέτες και με μικρό αριθμό ασθενών δίνουν ευνοϊκότερα αποτελέσματα στους αΜΕΑ. Επίσης τυφλές, μεγάλες μελέτες όπου το φάρμακο προστίθεται σε προϋπάρχουσα αγωγή δίνουν προβάδισμα στους αΜΕΑ. Όλες όμως οι μεγάλες, μακροχρόνιες, τυφλές μελέτες δεν βρίσκουν διαφορές στην αντιμετώπιση του διαβητικού υπερτασικού μεταξύ των κατηγοριών φαρμάκων παλαιών και νέων. Αντίθετα όλοι συμφωνούν ότι όσο περισσότερο χαμηλώνει η αρτηριακή πίεση, τόσο μεγαλύτερο είναι το προσδοκώμενο όφελος. Επίσης δυσάρεστη παρατήρηση είναι ότι η αντιυπερτασική αγωγή ενώ βοηθά σημαντικά στις επιπλοκές της μακροαγγειοπάθειας του διαβήτη ελάχιστα επιβραδύνει τη μικροαγγειοπάθεια, δηλαδή και τη νεφροπάθεια που σ' αυτήν υπάγεται.

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η πρώτη αιτία που οδηγεί τους ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Στις περισσότερες στατιστικές στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού 30-40% των ασθενών έχουν ως γενεσιουργό αιτία τη διαβητική νεφροπάθεια ενώ δεύτερη με ποσοστό 25-30% έρχεται η αρτηριακή υπέρταση. Η διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ) στηρίζεται στην εύρεση σταθεράς λευκωματουρίας >300 mg/24h σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 ή 2 χωρίς ύπαρξη άλλης νόσου που να δικαιολογεί λευκωματουρία. Τα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι φυσιολογικά, λιγότερο ή περισσότερο επηρεασμένα^{1,2}.

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Το κατά πόσον ο ΣΔ είναι τύπου 1 ή 2 δεν επηρεάζει την πρόγνωση ή τη βαρύτητα της νόσου. Ωστόσο η φυσική εξέλιξη, η πορεία και πιθανώς και η ιστολογική εικόνα είναι διαφορετικές στη ΔΝ του ΣΔ 1 ή 2. Στον τύπο 1 η εμφάνιση της ΔΝ γίνεται συνήθως μετά από 5 χρόνια. Εξελίσσεται βραδέως αλλά σταθερά μέσα σε 15-20 χρόνια και καταλήγει στη ΧΝΑ (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια). Η υπέρταση εμφανίζεται μαζί με τη ΔΝ. Η αμφιβληστροειδοπάθεια συνοδεύει απαραίτητα τη ΔΝ. Η τελευταία μαζί με τη ΔΝ και τη νευροπάθεια αποτελούν τις εκδηλώσεις της μικροαγγειοπάθειας του ΣΔ. Η μακροαγγειοπάθεια περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλική αγγειακή νόσο και την περιφερική αποφρακτική νόσο. Όταν η λευκωματουρία είναι μεταξύ 30-300 mg/24h καλείται μικρολευκωματινουρία και υποκρύπτει λανθάνουσα ή υποκλινική μορφή ΔΝ που στη περίπτωση του ΣΔ 1 κατά 80% εξελίσσεται σε κλινική μορφή. Αντίθετα, στον ΣΔ 2 τα πράγματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα και σε γραμμική ακολουθία. Η υπέρταση μπορεί να εμφανισθεί συγχρόνως ή να έπεται ή και να προηγείται κατά πολλά χρόνια του ΣΔ. Η μικρολευκωματινουρία, όταν υπάρχει, εξελίσσεται σε μακρο- μόνο στο 20% των περιπτώσεων. Η τελευταία δεν σημαίνει απαραίτητα εξέλιξη προς ΧΝΑ. Η αμφιβληστροειδοπάθεια συνοδεύει συχνά αλλά όχι πάντα τη ΔΝ. Η ηλικία των ατόμων με ΔΝ τύπου 1 είναι συνήθως 25-30 χρόνια ενώ αυτών με τύπου 2 είναι 50-60 χρόνων. Η φυσική γήρανση, η υπέρταση και η αθηροσκλήρωση συνυπάρχουν με τον ΣΔ στη ΔΝ 2. Στην αρτηριακή υπέρταση η μικρολευκωματινουρία θεωρείται περισσότερο εκδήλωση γενικευμένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας παρά νεφροπάθειας. Τέλος, ο ΣΔ τύπου 2 είναι ακραία εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου που περιλαμβάνει αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναιμία, δυσλιπιδαιμία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, πρόδρομη υπερχητικότητα, παχυσαρκία και υπέρταση. Η παθογένειά του είναι πολυπλοκότερη και επομένως και οι εκδηλώσεις της ΔΝ τύπου 2 πρέπει να αναμένονται διαφορετικές από αυτές του 1³⁻⁵. Ωστόσο η διαφορετικότητα δεν πρέπει να θεωρηθεί ως καλοηθέστερη μορφή γιατί ήδη φθάνουν στη ΧΝΑ περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 από ότι τύπου 1 (σε αυτό βοηθά σημαντικά η αύξηση της επιβίωσης) και αναμένεται μεγαλύτερη αύξηση.

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ, ΤΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ Η ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Άσχετα με τα επίπεδα ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΡΑΣ) στο πλάσμα, ο ενδονεφρικός ρόλος του είναι πάντα αναβαθμισμένος. Η αγγειοτενσίνη ΙΙ (ΑΙΙ) προκαλεί αγγειοσυσπασση ισχυρότερη στο απαγωγό αρτηρίδιο με αποτέλεσμα να αυξάνει την ενδοσπειραματική τριχοειδική πίεση και το κλάσμα διήθησης. Επιπλέον, η ΑΙΙ προκαλεί άμεσα κατακράτηση νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Από την άλλη πλευρά το ασβέστιο (το ενδοκυττάριο) είναι υπεύθυνο για το μυογενή τόνο των αγγείων και όταν υπάρχει υψηλή συστηματική πίεση αυξάνει τον τόνο του προσαγωγού αρτηριδίου με αποτέλεσμα την προστασία του νεφρού από την υπερβολική αιμάτωση (αυτορύθμιση). Επίσης το ενδοκυττάριο ασβέστιο ενέχεται στη σωληναριοσπειραματική ισορροπία μέσω της macula densa. Σε καταστάσεις ισχαιμίας το ενδοκυττάριο ασβέστιο αυξάνεται με συνέπεια κυτταρική δυσλειτουργία ή θάνατο⁶⁻⁹.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι φάρμακα που αναστέλλουν το ΡΑΣ όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) και οι ανταγωνιστές διόδων ασβεστίου (αΑ) έχουν πιθανόν νεφροπροστατευτική δράση περισσότερο από τα παλαιότερα συμβατικά αντιυπερτασικά φάρμακα. Δηλαδή προσφέρουν νεφροπροστασία πέραν αυτής που οφείλεται στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι οι αΑ χρησιμοποιούνται στις μεταμοσχεύσεις νεφρού όπου ελαττώνουν τη σωληναριακή ισχαιμία και ανταγωνίζονται τη δράση της ενδοθηλίνης. Επίσης αυξάνουν τη νεφρική αιμάτωση, τη νατριούρηση αλλά και την ενδοσπειραματική τριχοειδική πίεση (ΤΕΠ). Οι αΜΕΑ αυξάνουν τη νεφρική αιμάτωση, πιθανώς ελαττώνουν τη σπειραματική διήθηση και ελαττώνουν την ΤΕΠ⁶. Όλα σχεδόν τα δεδομένα που αφορούν τις ενδονεφρικές αιμοδυναμικές δράσεις προέρχονται από πειραματικές μελέτες, συνήθως οξείες. Ειδικά με την ΤΕΠ και το ρόλο της στη λευκωματουρία ασχολήθηκε σε πειραματικά μοντέλα η ομάδα των Brenner και συν. που έδειξε την ευνοϊκή επίδραση των αΜΕΑ και τη συνήθως δυσμενή των αΑ, ιδίως των διυδροπυριδινών^{6,10,11}.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ Η ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ ΤΗΣ ΔΝ

Με βάση τα προαναφερθέντα πειραματικά δεδομένα μια πληθώρα πρωτοκόλλων είδε το φως μετά το μέσο της δεκαετίας του 80 που αφορούσε χορήγηση αΜΕΑ ως πρωτογενής ή δευτερογενής αντιμετώπιση της ΔΝ. Πολλές μελέτες περιλάμβαναν και αΑ, περισσότερο ως μέτρο σύγκρισης προς τους αΜΕΑ. Οι περισσότερες έδειξαν ευνοϊκή δράση των αΜΕΑ με ελάττωση της μικρολευκωματινουργίας (μικροΛ) και επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με τύπου 1 ΣΔ έγιναν οι δυο πρώτες μελέτες με αΜΕΑ στις οποίες φάνηκε ελάττωση της μικροΛ^{12,13}. Πολύ αργότερα η μελέτη EUCLID σε ΣΔ 1 νορμοτασικούς και νορμοαλβουμινουρικούς έδειξε οριακή μη στατιστικά σημαντική ελάττωση του ρυθμού ανάπτυξης μικροΛ με λισινοπρίλη επί 2 χρόνια¹⁴. Σε νορμοτασικούς, νορμοαλβουμινουρικούς ασθενείς με ΣΔ 2 η επί 6 χρόνια χορήγηση εναλαπρίλης ελάττωσε σημαντικά την εμφάνιση μικροΛ και την αύξηση της κρεατινίνης ορού¹⁵. Η πλέον γνωστή μελέτη των αρχών του 90 είναι αυτή των Lewis και συν. (1993) η οποία σε ασθενείς με ΔΝ σε ΣΔ τύπου 1 χορήγησε επί της οιασδήποτε προϋπάρχουσας αγωγής καπτοπρίλη ή placebo επί 3 χρόνια διπλά, τυφλά¹⁶. Περίπου 60% των ασθενών της έπαιρναν άλλα αντιυπερτασικά. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά υπέρ της καπτοπρίλης με επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και της αύξησης της μακροΛ. Ωστόσο, υπήρχε η κριτική ότι στην ομάδα placebo πριν από τη θεραπεία η μακροΛ ήταν υψηλότερη από την ομάδα ενεργού φαρμάκου.

Υπάρχει μία πληθώρα εργασιών που ασχολούνται με τη σύγκριση των αΜΕΑ με τους αΑ (διυδροπυριδίνες) στην ελάττωση της μικροΛ και επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΔΝ. Τα μειονεκτήματά τους είναι περισσότερα από τα πλεονεκτήματα¹⁷⁻²⁵. Όλες εκτός από δύο^{24,25} έχουν υπερβολικά μικρό αριθμό ασθενών. Σε πολλές ο πληθυσμός είναι μικτός με ΣΔ τυπου 1 και 2. Σε όλες εκτός από μία με διάρκεια 3 χρόνια²³, ο χρόνος παρακολούθησης είναι 1 έτος. Οι περισσότερες δεν είναι διπλές-τυφλές. Ορισμένες παρουσιάζουν μεταβολές παραμέτρων της τάξης του 70% βασιζόμενες σε ασθενείς λιγότερους από 10^{17,21,22}.

Υπάρχουν επίσης αρκετές μελέτες από μια ερευνητική ομάδα των Bakris και συν. που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι αΜΕΑ και οι μη

διυδροπυριδίνες αΑ, δηλαδή διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, έχουν εξίσου καλό αποτέλεσμα στη ΔΝ, δεν συμβαίνει όμως το ίδιο και με τις διυδροπυριδίνες²⁶⁻²⁹. Οι εργασίες αυτές είναι συνήθως ανοικτές, με μικρό αριθμό συμμετεχόντων και μικτό πληθυσμό ΣΔ 1 και 2.

ΜΕΓΑΛΕΣ, ΚΛΙΝΙΚΕΣ, ΤΥΦΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΥΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ, ΣΔ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Η εντατική ρύθμιση του μεταβολικού συνδρόμου του διαβήτη έχει πέρα από κάθε αμφιβολία αποδείξει στο ΣΔ τύπου 1 την ευνοϊκή επίδραση στη μικροαγγειοπάθεια των ασθενών. Δυο δημοσιεύσεις από το Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT) έδειξαν ελάττωση του ρυθμού εμφάνισης ή αύξησης της λευκωματινουργίας, της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, της αμφιβληστροειδοπάθειας και της νευροπάθειας^{30,31}.

Στο ΣΔ τύπου 2 εντατική θεραπεία που στόχευε στην ευγλυκαιμία, αρτηριακή πίεση και λιπίδια έδωσε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από τη συμβατική στην εξέλιξη της νεφροπάθειας (μελέτη Steno). Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε σχεδόν αποκλειστικά καπτοπρίλη, πράγμα που ενίσχυσε τη θετική άποψη για τους αΜΕΑ αλλά δεν έδωσε δυνατότητα σύγκρισης με άλλα αντιυπερτασικά³².

Δυο μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που σύγκριναν αΜΕΑ με διυδροπυριδίνες δημοσιεύτηκαν το 1998 και είχαν ευρεία απήχηση^{33,34}. Πρόκειται για τη FACET και την ABCD. Στην πρώτη 380 υπερτασικοί διαβητικοί και στη δεύτερη 470, πήραν φοσινοπρίλη ή αμιλοδιπίνη για 3,5 χρόνια και εναλαπρίλη ή νισολδιπίνη για 5 χρόνια αντίστοιχα. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν σαφώς λιγότερα στην ομάδα του αΜΕΑ ενώ η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης ήταν παρόμοια και στις δύο παρακολουθήσεις. Η FACET ήταν ανοικτή μελέτη και στην ABCD περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα αΜΕΑ έπαιρναν και b-blocker για νορμαλοποίηση της πίεσής τους.

Εν τω μεταξύ το μεγάλο ερώτημα τη δεκαετία του 90 ήταν αν τα νεότερα αντιυπερτασικά, αΜΕΑ και αΑ, ήταν εξίσου αποτελεσματικά με τα κλασικά, β-αποκλειστές και διουρητικά, στην ελάττωση μακροχρόνια της νοσηρότητας και θνητότητας των υπερτασικών ασθενών. Στις μεγάλες πολυκεντρικές, διπλές, τυφλές, μελέτες που ακολούθησαν συ-

μπεριλήφθηκαν πολλοί διαβητικοί υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και έτσι αθροίσθηκε πολλή εμπειρία από τη χρήση πολλών φαρμάκων σε ομάδες διαβητικών μεγέθους από 700-1800 ασθενείς.

Πρώτη η SYSTEUR που αφορούσε τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση σε ηλικιωμένους >60 χρόνων χρησιμοποίησε τη νιτρενδιπίνη, μια διυδροπυριδίνη, έναντι placebo και με προσθήκη, αν χρειαζόταν, αΜΕΑ ή διουρητικού³⁵. Η θνητότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια ελαττώθηκε στο σύνολο κατά 27% ενώ στους διαβητικούς υπερτασικούς κατά 76%. Σημειωτέον ότι οι ασθενείς με ΣΔ έφθαναν το 10% όλων των συμμετεχόντων.

Κατόπιν η HOT προσπάθησε να δώσει απάντηση για το ιδανικό επίπεδο στο οποίο πρέπει να ελαττώνεται η διαστολική πίεση³⁶. Οι στόχοι διαστροφώθηκαν στο <90, <85, και <80 mmHg. Στο σύνολο των 18790 ασθενών ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ελαττώθηκε περισσότερο στην ομάδα χαμηλότερης πίεσης με οριακή σημαντικότητα και ιδανική διαστολική πίεση τα 83 mmHg. Στους διαβητικούς υπερτασικούς που ήταν 1501 το όφελος από την επίτευξη της χαμηλότερης πίεσης ήταν εντυπωσιακά μεγάλο. Εξίσου μεγάλο ήταν το ποσοστό των ασθενών που χρειαζόνταν 2 ή 3 φάρμακα για να ελαττώσουν στο επιθυμητό την πίεσή τους.

Η μελέτη STOP Hypertension ήταν μια Σουηδική εργασία σε ηλικιωμένους >70 χρόνων υπερτασικούς που έδειξε πολύ σημαντική ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με θεραπεία β-αποκλειστές ή/και διουρητικά. Φυσικό επακόλουθο ήταν η επαναληψή της με τα νεότερα φάρμακα³⁷. Στην STOP Hypertension 2 συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα από θεραπεία με συμβατικά φάρμακα έναντι αΜΕΑ και αΑ διυδροπυριδινών σε 6614, 70-84 χρ. υπερτασικούς. Από αυτούς 719 είχαν και ΣΔ τύπου 2. Τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους ΣΔ οι θεραπείες αποδείχθηκαν ισοδύναμες. Φάνηκε επίσης το υψηλό ποσοστό των ασθενών που χρειαζόνταν 2ο και 3ο φάρμακο (46%) για την επίτευξη του στόχου κάτι που έγινε αντιληπτό σε όλες τις μεγάλες κλινικές μελέτες³⁸.

Το 1998 είδαν το φως της δημοσιότητας δυο αποκαλυπτικές μελέτες από τη Μεγάλη Βρετανία που αφορούσαν το ΣΔ 2. Η UKPDS 33 διαπίστωσε σε 3867 ασθενείς μετά από 9 χρόνια παρακολούθηση ότι ο εντατικός έλεγχος του σακχάρου έχει μικρή επίδραση στη μακροαγγειοπάθεια και σαφώς καλύτερη στη μικροαγγειοπάθεια των ασθενών³⁹. Και πάλι στη νεφροπάθεια το όφελος ήταν λιγότερο εντυπωσιακό από την αμφιβληστρο-

ειδοπάθεια. Στην UKPDS 38 σε 1148 υπερτασικούς με ΣΔ 2 μετά από 9 χρόνια παρακολούθησης διαπιστώθηκε ότι ο εντατικός έλεγχος της πίεσης (144/82 mmHg) έναντι του συμβατικού (154/87 mmHg) είχε εντυπωσιακό όφελος στην μακροαγγειοπάθεια και σχετικά μικρό στη μικροαγγειοπάθεια⁴⁰. Ειδικά στη νεφροπάθεια υπήρχε βελτίωση μόνο στη μικροΛ και καθόλου στη μακροΛ και στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Συγκρίθηκαν επίσης η θεραπεία με ατενολόλη ή καπτοπρίλη. Τα αποτελέσματα ήταν απόλυτα συγκρίσιμα. Με βάση την UKPDS και τις προηγούμενα αναφερθείσες μελέτες, στις οδηγίες της WHO-ISH τονίζεται η ανάγκη επίτευξης πίεσης <140/85 mmHg στους υπερτασικούς με ΣΔ 2 ασχέτως χρησιμοποιημένου φαρμακευτικού σχήματος⁴¹.

Από τη Σουηδία και Φινλανδία η μελέτη CAPPP συγκρίνει τα αποτελέσματα της θεραπείας με καπτοπρίλη έναντι β-αποκλειστών ή/και διουρητικών σε 10985 υπερτασικούς επί 5 χρόνια⁴². Η καρδιακή θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην καπτοπρίλη και τα εγκεφαλικά επεισόδια στη συμβατική θεραπεία. Η πίεση των ασθενών ήταν υψηλότερη στην ομάδα της καπτοπρίλης και παρέμεινε μέχρι το τέλος της μελέτης κατά 2-3 mmHg. Στους 572 ασθενείς με ΣΔ 2 η διαφορά υπέρ της καπτοπρίλης ήταν μεγαλύτερη.

Στη μελέτη HOPE χορηγήθηκε σε 9297 ασθενείς με αγγειακή νόσο υψηλού κινδύνου, με ή χωρίς υπέρταση με ή χωρίς ΣΔ 2 επί 5 χρόνια ένας αΜΕΑ η ραμιπρίλη ή placebo μαζί με την οιαδήποτε προηγούμενη αγωγή τους⁴³. Τα καρδιαγγειακά επεισόδια μειώθηκαν σημαντικά. Στους 3577 ασθενείς τους με ΣΔ 2, που τα στοιχεία τους αποτέλεσαν υλικό της μελέτης MICRO-HOPE⁴⁴, τα αποτελέσματα υπέρ του αΜΕΑ ήταν εντυπωσιακά και η διαβητική νεφροπάθεια μειώθηκε κατά 16%. Ωστόσο δεν ήταν γνωστό ποιο ποσοστό υπερτασικών υπήρχε στις δύο ομάδες, πόσο ικανοποιητική ήταν η θεραπεία στην ομάδα placebo χωρίς προσθήκη άλλου φαρμάκου και η πίεση στην ομάδα του αΜΕΑ ήταν κατά 2-3 mmHg χαμηλότερη του placebo⁴⁵.

Από τη Σουηδία και Νορβηγία η μελέτη NORDIL συγκρίνει σε 10881 ασθενείς με υπέρταση, επί 5 χρόνια τη διλτιαζέμη έναντι β-αποκλειστή ή/και διουρητικού⁴⁶. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αποδείχθηκε ίδιος στις δύο ομάδες. Στους 727 ασθενείς με ΣΔ 2 που συμπεριλήφθηκαν τα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν τα ίδια.

Πρόσφατη επανάλυση της SYSTEUR που

σύγκρινε τα αποτελέσματά της με την SHEP (συμβατική θεραπεία σε υπερήλικες με διουρητικά και β-αποκλειστές) έδειξε απόλυτα όμοια ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό⁴⁷. Στους ασθενείς με ΣΔ 2 η θνητότητα, τα περιφερικά και τα εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια ήταν λιγότερα στην ομάδα του αΑ, η στεφανιαία νόσος όμως έδειξε τα ίδια αποτελέσματα.

Τέλος, στην πιο πρόσφατη μεγάλη κλινική μελέτη, την INSIGHT, σε 6321 υπερτασικούς με έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου η επί 4,5 χρόνια χορήγηση νιφεδιπίνης ή διουρητικού παρουσίασε ίδια αποτελεσματικότητα τόσο στην ελάττωση της πίεσης όσο και της γενικής νοσηρότητας, θνητότητας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴⁸. Στους 1312 υπερτασικούς με ΣΔ τύπου 2⁴⁹ τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια καλά και επίσης φάνηκε ιδιαίτερα ικανοποιητική πτώση της πίεσης με μονοθεραπεία δεδομένου ότι το 60% των ασθενών στο τέλος της παρακολούθησης ρυθμιζόταν καλά με ένα από τα αρχικά χρησιμοποιηθέντα φάρμακα. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την ανάγκη για συγχορήγηση πολλών φαρμάκων για τη νορμαλοποίηση της πίεσης στις άλλες μεγάλες κλινικές μελέτες.

ΣΧΟΛΙΑ

Στην πληθώρα των δημοσιεύσεων που πραγματεύονται το θέμα μπορούμε να ξεχωρίσουμε ομάδες εργασιών με διαφορετική προσέγγιση. Οι περισσότερες βραχείες, με μικρό αριθμό ασθενών μελέτες δίνουν προβάδισμα στους αΜΕΑ και λίγες από αυτές θεωρούν ισότιμους τους αΑ, ιδίως τις μη διυδροπυριδίνες. Οι εργασίες αυτές είναι κατά κανόνα και ανοικτές. Οι μεγάλες κλινικές μελέτες δεν ξεχωρίζουν ευνοϊκή επίδραση ούτε των αΜΕΑ, ούτε των αΑ ούτε των νεότερων έναντι των παλαιότερων φαρμάκων. Το μόνο σημείο που τα νεότερα αντιυπερτασικά υπερτερούν των παλαιότερων είναι η σπανιότερη εμφάνιση κλινικού διαβήτη στη διάρκεια της μελέτης. Εκεί όπου ένα φάρμακο προστίθεται σε μια συνήθη αγωγή και δίνει καλύτερα αποτελέσματα μπορεί να γίνει η ακόλουθη κριτική: πριν την προσθήκη του φαρμάκου τα αποτελέσματα της συμβατικής θεραπείας ήταν ούτως ή άλλως καλά ή μη ικανοποιητικά; Το επιπλέον φάρμακο ούτως ή άλλως κατεβάζει την πίεση ακόμη παραπάνω στην “ευνοϊμένη” ομάδα και τέλος το προστιθέμενο φάρμακο πρέπει βάσει των αποτελεσμάτων να χορηγείται στο εξής μόνο του ή σε συνδυασμό με όλα τα άλλα για να

πετύχει το ίδιο αποτέλεσμα;

Αντίθετα με παρακινδυνευμένα συμπεράσματα υπεροχής κάποιων ουσιών, αβίαστα προκύπτει ότι όσο χαμηλότερη πίεση επιτυγχάνεται τόσο ευνοϊκότερο είναι το αποτέλεσμα. Επίσης φαίνεται ότι η ρύθμιση της πίεσης ελατώνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια που είναι εκδήλωση της μακροαγγειοπάθειας, μικρή όμως επίδραση έχει στην εξέλιξη της μικροαγγειοπάθειας (νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια). Ο καλύτερος έλεγχος του μεταβολικού συνδρόμου επηρεάζει περισσότερο την τελευταία.

SUMMARY

Lasaridis AN, Zebekakis PE. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers in diabetic nephropathy. *Arterial Hypertension 2001; 10: 65-71.*

Much data from in vitro experimental studies show a renoprotective action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and calcium channel blockers (CCBs). ACE inhibitors in particular due to the ability of angiotensin II to selectively cause contraction of the efferent arteriole are considered to decrease the intraglomerular blood pressure and act towards the reduction of albuminuria and, in the long-run, towards the preservation of renal function. Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal disease. At the same time, is a condition which presents increased renal blood flow and filtration, at least at the initial stages. As a result, ACE inhibitors have a theoretical advantage in its management. In addition, there has been a discussion about the treatment of patients with DN without hypertension with ACE inhibitors in order to decrease albuminuria. Most of the short, open and with few patients trials gave better results for ACE inhibitors. In addition, large double blind trials, where the drug is the added in preexisting treatment give superiority to ACE inhibitors. However, all the large double blind trials with long duration have found no differences between old and new drugs in treating diabetic hypertensives. On the contrary, everybody agrees that the bigger the decrease in blood pressure, the bigger the benefit. Finally, an unpleasant notice is that although antihypertensive treatment helps significantly in the complications of diabetic macroangiopathy, it has a very small effect in diabetic microangiopathy, in which nephropathy belongs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parving H-H. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998; 41:745-59.
2. Parving H-H. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal protection in diabetes mellitus. *JRAAS* 2000; 1: 30-31.
3. Parving H-H, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1996: 1864-892.
4. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkaejaervi, Notkola IL, Takala JK. Hyperinsulinemia and clustering of cardiovascular risk factors in middle-aged hypertensive Finnish men and women. *J Hypertens* 1997; 15: 475-81.
5. Fioretto P, Mauer M, Carraro A, et al. Renal structural changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *AJH* 1997; 10: 184S-188S.
6. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647-55.
7. Loutzenhiser R, Epstein M. The renal hemodynamic effects of calcium antagonists. In Epstein M, Loutzenhiser R (ed). *Calcium antagonists and the kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc 1990: 33-73.
8. Bonventre JV. Calcium and the renal mesangial cell. In Epstein M, Loutzenhiser R (ed). *Calcium antagonists and the kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc 1990: 33-73.
9. Epstein M, Loutzenhiser R. Potential applicability of calcium antagonists as renal protective agents. In Epstein M, Loutzenhiser R (ed). *Calcium antagonists and the kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc 1990: 33-73.
10. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The cause for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72: 375-80.
11. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. *Am J Med* 1985; 79(suppl3c): 31-36.
12. Hommel E, Parving H-H, Mathiesen ER, Edsberg B, Nielsen MD, Giese J. Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J* 1986; 293: 466-70.
13. Bjoerck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 1986; 293: 471-74.
14. *The Euclid Study Group*. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normalalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-792.
15. Ravid M, Broch 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. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-88.
16. Lewis E J, Hunsicker L G, Bain RP, Rohde R D, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-462.
17. Jungmann E, Haak T, Malanyn M, et al. Comparative study on renal effects of nitrendipine vs enalapril in microalbuminuric patients with type I diabetes mellitus (abst). *Diabetologia* 1992; 35(suppl 1): A149.
18. Ruggenti P, Mosconi L, Bianchi L, et al. Long-term treatment with either enalapril or nitrendipine stabilizes albuminuria and increases glomerular filtration rate in non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 753-61.
19. Bretzel EG, Bollen CC, Maeser E, Federlin KF. Nephroprotective effects of nitrendipine in hypertensive type I and type II diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(suppl 3): 53-64.
20. *Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group*. Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991; 302: 210-16.
21. Hermans MP, Brichard SM, Colin I, et al. Long-term reduction of microalbuminuria after three years of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Am J Med* 1992; 92(suppl 4B): 102-07.
22. Chan JCN, Cockram CS, Nicholls MG, et al. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin-dependent diabetes associated with hypertension: one-year analysis. *Br Med J* 1992; 305: 981-85.
23. Velussi M, Brocco E, Frigato F, et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.
24. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 185-92.
25. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991; 303: 81-87.
26. Stataper R, Vicknair N, Sadler R, Bakris GL. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 973-80.
27. Abbott K, Smith A, Bakris GL. Effects of dihydropyridine calcium antagonists on albuminuria in patients with diabetes. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 274-79.
28. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or β -blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744-50.
29. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney International* 1996; 50: 1641-650.
30. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term

- complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
31. *The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group*. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney International* 1995; 47: 1703-720.
 32. *Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O*. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.
 33. *Tati P, Pahor M, Byington RP, et al*. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 34. *Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW*. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
 35. *Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al*. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
 36. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-762.
 37. *Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al for the STOP-Hypertension-2 study group*. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in old patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-56.
 38. *Kendall MJ*. Commentary. Conventional versus newer antihypertensive therapies-a draw. *Lancet* 1999; 354: 1744-750.
 39. *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: 837-53.
 40. *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: 703-13.
 41. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17: 151-183.
 42. *Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al*. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-16.
 43. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl of Med* 2000; 342: 145-53.
 44. *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators*. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes melitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-59.
 45. *Chaturvedi N*. Commentary. Hope and extension of the indications for ACE inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 246-52.
 46. *Hansson L, Hedner T, Johansen PL, et al*. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
 47. *Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhaeger WH, et al*. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl of Med* 1999; 340: 677-84.
 48. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al*. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
 49. *Ruilope LM*. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and renal dysfunction. The INSIGHT trial. *Europ Heart J Suppl* 2000; 2(suppl D): D31-D32.