

Επίδραση αντιυπερτασικής αγωγής με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος

Δ.Ν. Αδαμόπουλος
Γ.Π. Βυσσούλης
Στέλλα-Μαρία Γ. Κυβέλου
Κ.Α. Αζναουρίδης
Α.Ι. Ζερβουδάκη
Α.Ν. Αραπογιάννη
Χ.Ι. Στεφανάδης

Μονάδα Υπέρτασης,
Α' Καρδιολογική Κλινική
του Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καθοριστεί ο βαθμός επίδρασης των ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) στα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος (ΟΜΟ) και να διερευνηθεί πιθανή συσχέτιση των επαγόμενων μεταβολών με το σύνολο των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη περιέλαβε 1440 μη διαβητικούς ασθενείς με ανεπίπλεκη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (μέση ΑΠ: 168/100mmHg) χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό, εργαστηριακό και υπερηχογραφικό έλεγχο πριν την έναρξη θεραπείας, ο οποίος επαναλήφθηκε μετά από 6 μήνες μονοθεραπείας με ΑΥΑ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με: Candesartan (n=320), Eprosartan (n=170), Irbesartan (n=310), Losartan (n=180), Telmisartan (n=228) και Valsartan (n=230). Όλοι οι ασθενείς ομαλοποίησαν την ΑΠ τους με μεγιστοποίηση της αγωγής ή/και προσθήκη 12,5 mg χλωροθαλιδόνης. Η αντιυπερτασική αγωγή με ΑΥΑ μείωσε τα επίπεδα ΟΜΟ πλάσματος (από 13,5 σε 12,7 μmol/l, $p<0,0001$). Ειδικότερα το Candesartan ήταν το πιο αποτελεσματικό (-11,6%, $p<0,0001$), ακολουθούμενο από το Irbesartan (-9,3%, $p<0,001$) και το Valsartan (-8%, $p<0,0001$), ενώ μικρότερη μείωση παρατηρήθηκε με το Losartan (-5,1%, $p=0,006$) και το Telmisartan (-3,2%, $p=0,02$), αλλά όχι με το Eprosartan (-2,5%, $p=NS$). Η μεταβολή της τιμής της ΟΜΟ παρουσίασε συσχέτιση με τις αρχικές τιμές της ($r=-0,411$, $p<0,0001$), όπως προέκυψε από μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση. Επιπλέον, η μείωση της ΟΜΟ συσχετίστηκε τόσο με το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας ($r=-0,248$), όσο και με τη μεταβολή αυτού μετά από την αγωγή ($r=0,289$) ($p<0,0001$). Η αντιυπερτασική αγωγή με ΑΥΑ μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου, μέσω μείωσης των επιπέδων ΟΜΟ πλάσματος, σε βαθμό εξαρτώμενο από το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο του ασθενούς, καθώς και από τον εκάστοτε χορηγούμενο θεραπευτικό παράγοντα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως αυτή αποτυπώνεται στις μεγάλες σύγχρονες κλινικές μελέτες¹⁻³, συνοψίζεται

* Η εργασία ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης (17-19 Μαατίου 2005, Αθήνα).

με σαφήνεια στη νεότερη (2003) αναθεώρηση των Ευρωπαϊκών οδηγιών για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου: η φαρμακευτική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 140/90 mmHg ελαττώνει σημαντικά την πιθανότητα προσβολής σε δεκαετές διάστημα από θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁴.

Σε ορισμένες, ωστόσο, περιπτώσεις η ευεργετική επίδραση της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να αμβλύνεται, επειδή η εκάστοτε χορηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να επηρεάσει αρνητικά άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως την ομοκυστεΐνη.

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ, το οποίο σχηματίζεται ως ενδιάμεσο προϊόν κατά το μεταβολισμό της διατροφικά προσλαμβανόμενης μεθειονίνης. Η πρώτη αναφορά έγινε πριν από 35 χρόνια περίπου από τον McCully ο οποίος παρατήρησε ότι υπήρχε ισχυρή σύνδεση ανάμεσα στα αγγειακά συμβάματα και τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης⁵. Στις επόμενες δεκαετίες η ομοκυστεΐνη καθιερώθηκε ως παράγοντας κινδύνου των αθηρωματικών αγγειακών επεισοδίων, ενώ μόλις τα τελευταία χρόνια αποδόθηκε και αιτιολογικός χαρακτήρας στην πιο πάνω συσχέτιση⁶⁻¹⁰. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένει κατά βάση άγνωστος. Τα μέχρι σήμερα πειραματικά δεδομένα αποδίδουν την αθηρωματογόνο δράση της ομοκυστεΐνης στις εξής βασικές συνιστώσες: α) η αυτο-οξειδωση της ομοκυστεΐνης με ταυτόχρονη παραγωγή ριζών O_2 οδηγεί στην οξειδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoprotein-LDL), με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα. Η περαιτέρω παραγωγή ριζών υδροξυλίου από τις ελεύθερες ρίζες O_2 προκαλεί οξειδωση των λιποπρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων¹¹⁻¹², με αποτέλεσμα την πρόκληση τοπικής βλάβης· β) η ομοκυστεΐνη ελαττώνει την παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα¹³ και γ) αναστέλλει τη φυσιολογική αντιθρομβωτική ικανότητα του ενδοθηλίου, ενισχύοντας τη λειτουργία των παραγόντων XII και V και απενεργοποιώντας την πρωτεΐνη C¹⁴.

Κάποια αντιυπερτασικά φάρμακα φαίνεται να αυξάνουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης (ΟΜΟ) στο πλάσμα¹⁵. Η χορήγηση υδροχλωροθειαζιδης (HCT) για έναν περίπου μήνα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης περίπου κατά 16%¹⁶. Ανάλογες ενδείξεις προκύπτουν και από τα

λοιπά αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως τους αναστολείς διαύλων Ca^{+2} ¹⁷, με εξαίρεση τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι οποίοι δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης¹⁶.

Η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής με Αναστολείς των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) στα επίπεδα ΟΜΟ πλάσματος δεν έχει διερευνηθεί μέχρι σήμερα. Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται η ποιοτική και ποσοτική διερεύνηση της επίδρασης αυτής. Παράλληλα, ο κλινικός, εργαστηριακός και υπερηχογραφικός έλεγχος που διενεργήθηκε, επέτρεψε τη συσχέτιση των παρατηρούμενων μεταβολών της ομοκυστεΐνης με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το φύλο, την ηλικία, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (ΔΜΑΚ) κ.ά.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1440 μη διαβητικοί ασθενείς (ηλικία $59,9 \pm 13,2$ έτη), και των δυο φύλων (803 Άνδρες), με ανεπίπλεκτη, ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση σταδίου I έως III. Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης τέθηκε με βάση τη Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ) >140 mmHg ή/και τη Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ) >90 mmHg. Σε κάθε επίσκεψη έγιναν 3 μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης με μεσοδιαστήματα 1 λεπτού και με τον ασθενή σε καθιστή θέση. Από τις προκύπτουσες τιμές κάθε επίσκεψης καταγράφηκε η μέση διαστολική και συστολική πίεση, καθώς και η Διαφορική Πίεση (ΔΠ). Για όλες τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση, οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, συστηματικά νοσήματα, ενδοκρινικές διαταραχές, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό πρόσφατου (<6 μήνες) αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαία νόσο, φλεβοκομβική ταχυκαρδία (>110 bpm) ή βραδυκαρδία (<55 bpm), νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού $>1,3$ mg/dl), καθώς και ασθενείς που έπαιρναν συμπληρώματα βιταμινών Β, φυλλικού οξέος ή υπολιπιδαιμική αγωγή. Στους ασθενείς που ήδη έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή, προηγήθηκε περίοδος έκπλυσης (washout) 15 ημερών και στη συνέχεια διενεργήθηκε πλήρης κλινικός, εργαστηριακός και υπερηχογραφικός έλεγχος.

Από τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη αξιολογήθηκαν η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, η παθολογική

ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance-IGT), η παρουσία συνολικής παχυσαρκίας (Δείκτης Μάζας Σώματος) ($\Delta\text{ΜΣ} > 27 \text{ kg/m}^2$), ή παχυσαρκίας κεντρικού τύπου (λόγος μέσης/περιφέρειας (Μ/Π) $> 90\%$ στους άνδρες και $> 80\%$ στις γυναίκες). Από το βιοχημικό έλεγχο καταγράφηκαν οι τιμές του ινωδογόνου, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen Activator Inhibitor-PAI-1), της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ), της LDL και οι τιμές κρεατινίνης, ουρίας και ουρικού οξέος για τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας. Η ομοκυστεΐνη μετρήθηκε σε δείγματα φλεβικού αίματος των ασθενών μετά από ολονύκτια νηστεία.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης έγινε με το ίδιο μηχάνημα και από τον ίδιο πάντα εξεταστή. Μετρήθηκε η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (ΤΔΔ), το πάχος του οπισθίου τοιχώματος (ΟΤ), το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΔ), η Μεσοσυστολική Κλασματική Βράχυνση (ΜΣΚΒ) και υπολογίστηκε το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ). Οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τα υπερηχογραφικά κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρίας Υπερηχογραφίας και υπολογίστηκε ο ΔΜΑΚ με τον κλασικό τρόπο¹⁸. Τα ειδικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Μετά από την καταγραφή του συνόλου των κλινικών, εργαστηριακών και υπερηχογραφικών παραμέτρων, χορηγήθηκε αντιυπερτασική αγωγή με ΑΥΑ σε μέγιστη δόση. Σε περίπτωση μη ικανοποιητικού ελέγχου της ΑΠ, οι ασθενείς έπαιρναν μικρή δόση (12,5 mg) χλωροθαλιδόνης. Ανάλογα με τον εκάστοτε χορηγούμενο αντιυπερτασικό παράγοντα, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν στις εξής ομάδες: 320 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν Candesartan, 170 έλαβαν Eprosartan, 310 Irbesartan, 180 Losartan, 230 Telmisartan και 230 Valsartan. Ασθενείς χωρίς πλήρη συμμόρφωση στην αγωγή, και εκείνοι στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίστηκε με μέγιστη δόση ΑΥΑ και χλωροθαλιδόνης, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Μετά από 6 μήνες συνεχούς θεραπείας έγινε επανάληψη του εργαστηριακού και του υπερηχογραφικού ελέγχου και σύγκριση των μετρήσεων με τις τιμές πριν τη θεραπεία.

Για την αξιολόγηση της μεταβολής των τιμών πριν και μετά από τη θεραπεία εφαρμόστηκε το t-Test του student κατά ζεύγη. Για την αξιολόγηση της ποσοτικής συσχέτισης των υπό θεραπεία μεταβολών της ομοκυστεΐνης σε σχέση με άλλους πα-

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά, βιοχημικά και υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης πριν την έναρξη θεραπείας

n	1440
Φύλο (Α/Γ)	803/637
Ηλικία	59,9±13,2
Κάπνισμα (%)	24,00%
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,4±4,2
Μ/Π	0,867±0,068
IGT	21,50%
ΣΑΠ (mmHg)	167,8±13,7
ΔΑΠ (mmHg)	100,4±8,1
ΔΠ (mmHg)	67,4±17,2
LDL (mg/dl)	143±33
ΔΡΠ (ng/ml/h)	1,18±1,63
PAI-1 (IU/L)	3,06±0,92
Ινωδογόνο (mg/dl)	331±73
Ουρία (mg/dl)	29,9±14,3
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,02±0,28
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,03±1,60
ΔΜΑΚ (g/m ²)	139,0±22,2
ΚΕ	63,7±6,5
ΜΣΚΒ	21,18±3,17

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

IGT: Impaired Glucose Tolerance

Μ/Π: Μέση/Περίφραση

ΔΡΠ: Δραστηριότητα Ρενίνης Πλάσματος

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1

ΔΜΑΚ: Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας

ΜΣΚΒ: Μεσοσυστολική Κλασματική Βράχυνση

ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης

ράγοντες υπολογίστηκε η τιμή του συντελεστή συσχέτισης r του Pearson και του συντελεστή πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης b μετά από πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση. Πιθανότητα P μικρότερη του 0.05 θεωρήθηκε σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλοι οι ασθενείς μετά την εξάμηνη θεραπεία ρύθμισαν την αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα (Πίν. 2). Στον ίδιο πίνακα παρουσιάζονται και οι μεταβολές λοιπών εργαστηριακών και υπερηχογραφικών παραμέτρων πριν και μετά τη θεραπεία.

Η κατανομή των ασθενών ανάλογα με τον εκάστοτε χορηγούμενο αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, καθώς και οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα ΟΜΟ πλάσματος φαίνονται στον πίνακα 3. Συνολικά, η ΟΜΟ πλάσματος ελαττώθηκε σημαντικά (από 13,48 σε 12,69 μmol/l, $p < 0,0001$). Μεγαλύτερη αποτελεσματικότη-

Πίνακας 2. Μεταβολές των τιμών κλινικών, εργαστηριακών και υπερηχογραφικών παραμέτρων πριν και μετά τη θεραπεία

	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία	Διαφορά
ΣΑΠ (mmHg)	167,8±13,7	131,4±8,9	-36,5±10,2
ΔΑΠ (mmHg)	100,4±8,1	81,5±5,5	-18,9±5,6
ΔΠ (mmHg)	67,4±17,2	49,8±10,9	-17,6±10,6

	Πριν τη Θεραπεία	Μετά τη Θεραπεία	Διαφορά	%Δ	p
LDL (mg/dl)	143±33	138±33	-5,3±28,1	-1,9±19,1	<0,0001
ΔΡΠ (ng/ml/h)	1,18±1,63	3,61±4,63	2,43±3,87	337,7±648,9	<0,0001
PAI-1 (IU/L)	3,06±0,92	2,99±0,89	-0,08±0,42	-1,3±16,6	<0,0001
Ινωδογόνο(mg/dl)	331±73	321±70	-10,2±53,2	-1,7±16,7	<0,0001
Ουρία (mg/dl)	29,9±14,3	30,3±14,4	0,4±9,9	7,0±39,7	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,02±0,28	1,02±0,28	0,00±0,18	1,9±19,2	NS
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,03±1,60	4,96±1,49	-0,07±1,21	1,9±25,5	0,02
ΔΜΑΚ (g/m ²)	139,0±22,2	121,3±16,0	-17,7±8,72	-12,3±4,4	<0,0001
ΚΕ	63,7±6,5	64,5±6,3	0,80±1,14	1,3±1,9	<0,0001
ΜΣΚΒ	21,18±3,17	22,01±3,16	0,83±0,87	4,1±4,5	<0,0001

Πίνακας 3. Κατανομή ασθενών σε ομάδες και τιμές ομοκυστεϊνης πλάσματος πριν και μετά τη θεραπεία

Αγωγή	n	ΟΜΟ		Διαφορά	%Δ	p
		πριν τη θεραπεία	μετά τη θεραπεία			
Candesartan	320	13,5±5,71	12,28±5,24	-1,23±2,23	-11,6±21,1	<0,00001
Irbesartan	310	14,40±6,03	13,26±4,99	-1,14±3,07	-9,3±25,8	<0,00001
Valsartan	230	12,83±4,94	11,98±4,35	-0,85±2,37	-8,0±23,4	<0,00001
Losartan	180	13,52±5,57	13,04±5,94	-0,49±2,2	-5,1±15,2	0,006
Telmisartan	230	13,10±5,74	12,76±5,21	-0,35±2,16	-3,2±16,6	0,02
Eprosartan	170	13,12±5,92	12,92±5,53	-0,2±2,66	-2,5±20,1	NS
Σύνολο	1440	13,48±5,69	12,69±5,19	-0,79±2,52	-7,3±21,5	<0,00001

τητα παρατηρήθηκε με το Candesartan, (-11,6%, $p < 0,0001$). Αναλόγως, η χορήγηση Irbesartan και Valsartan ελάττωσε την ΟΜΟ κατά 9,3% ($p < 0,0001$) και 8,0% ($p < 0,0001$) αντίστοιχα. Μέτριου επιπέδου, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της ΟΜΟ στο πλάσμα παρατηρήθηκε με το Losartan (5,1%, $p < 0,006$) και το Telmisartan (3,2%, $p = 0,02$), ενώ το Eprosartan δεν επέφερε στατιστικά σημαντική μεταβολή (-2,5% $p = NS$).

Από το λοιπό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε πτώση των τιμών της LDL (-1,9%, $p < 0,0001$) κυρίως με το Irbesartan (-3,7%), αύξηση της ΔΡΠ (337%, $p < 0,0001$), μείωση των τιμών του ινωδογόνου (-1,7%, $p < 0,0001$) κυρίως με το Candesartan (-2,9%), του PAI-1 (-1,3%, $p < 0,0001$) πάλι σε μεγαλύτερο βαθμό με το Irbesartan (-2,2%), καθώς και του ουρικού οξέος (-1,9%, $p = 0,02$), ενώ οι τιμές της ουρίας και της κρεατινίνης δεν μεταβλήθηκαν σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό.

Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώθη-

κε σημαντική ελάττωση του ΔΜΑΚ (-12,3%, $p < 0,0001$) κυρίως με το Candesartan (-13,6%), ενώ συνολικά παρατηρήθηκε αύξηση του ΚΕ (1,3%, $p < 0,0001$) και του ΜΣΚΒ (4,1%, $p < 0,0001$) με αποτελεσματικότερο το Irbesartan (1,4% & 4,1% αντίστοιχα, $p < 0,0001$).

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης r της ΟΜΟ με τα επιλεγμένα κλινικά, εργαστηριακά και υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά.

Συγκεκριμένα, ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε με τις αρχικές τιμές της ΟΜΟ στο πλάσμα ($r = -0,411$, $p < 0,0001$), με τη μεταβολή του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (dΔΜΑΚ) ($r = 0,289$, $p < 0,0001$), με το ΔΜΑΚ ($r = -0,248$, $p < 0,0001$), με τη ΔΠ ($r = 0,225$, $p < 0,0001$), με τον PAI-1 ($r = -0,195$, $p < 0,0001$), με τη ΣΑΠ ($r = 0,194$, $p < 0,0001$), με το ΚΕ ($r = 0,164$, $p < 0,0001$), με τη μεταβολή του ουρικού οξέος (d Ουρικού οξέος) ($r = 0,153$, $p < 0,0001$), με τη μεταβολή της ουρίας (d Ου-

Πίνακας 4. Τιμές του συντελεστή συσχέτισης r κατά Pearson της μεταβολής της ΟΜΟ πλάσματος με επιλεγμένα κλινικά, εργαστηριακά και υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά (* $p \leq 0,0001$)

d ΟΜΟ	r
Ομοκυστεΐνη	-0,411*
dΔΜΑΚ	0,289*
ΔΜΑΚ	-0,248*
ΔΠ	0,225*
ΡΑΙ-1	-0,195*
ΣΑΠ	0,194*
ΚΕ	0,164*
d ουρικού οξέος	0,153*
d Ουρίας	0,144*
ΜΣΚΒ	0,144*
dΚΕ	-0,142*
Ινωδογόνο	-0,135*
Ηλικία	-0,128*
Ουρία	-0,127*
Ουρικό οξύ	-0,110*
Μ/Π	-0,101*
d ΡΑΙ-1	0,093
d Ινωδογόνου	0,086
d Κρεατινίνης	0,085
ΔΑΠ	-0,070
Κρεατινίνη	-0,063
dΜΣΚΒ	-0,063
ΔΜΣ	-0,060
Φύλο	0,055

ρίας) ($r=0,144$, $p<0,0001$), με το ΜΣΚΒ ($r=0,144$, $p<0,0001$), με τη μεταβολή του κλάσματος εξωθήσεως (dΚΕ) ($r=-0,142$, $p<0,0001$), με το ινωδογόνο ($r=-0,135$, $p<0,0001$), με την ηλικία ($r=-0,128$, $p<0,0001$), με την ουρία ($r=-0,127$, $p<0,0001$) και με το ουρικό οξύ ($r=-0,110$, $p<0,0001$). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μεταβολής της ΟΜΟ στο πλάσμα παρατηρήθηκε με το λόγο Μ/Π ($r=-0,101$, $p=0,0001$), με τη μεταβολή του ΡΑΙ-1 (dΡΑΙ-1) ($r=0,093$, $p=0,004$), με τη μεταβολή του ινωδογόνου (d ινωδογόνου) ($r=0,086$, $p=0,011$), με τη μεταβολή της κρεατινίνης (d κρεατινίνης) ($r=0,085$, $p=0,0016$), με τη ΔΑΠ ($r=-0,070$, $p=0,078$), με τις τιμές της κρεατινίνης ($r=-0,063$, $p=0,0167$), με τη μεταβολή του ΜΣΚΒ (dΜΣΚΒ) ($r=-0,063$, $p=0,0167$), με το ΔΜΣ ($r=-0,060$, $p=0,0227$) και με το φύλο ($r=0,055$, $p=0,0368$), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις τιμές της LDL, της ΔΡΠ, της μεταβολής της ΔΡΠ (dΔΡΠ) και το κάπνισμα.

Ο συνδυασμός κλινικών και εργαστηριακών κριτηρίων οδήγησε στην επιλογή συγκεκριμένων παραμέτρων για την εφαρμογή μεθόδου πολλα-

Πίνακας 5. Τιμές του συντελεστή πολλαπλής γραμμικής συσχέτισης b της μεταβολής της ΟΜΟ με επιλεγμένους κλινικούς, εργαστηριακούς και υπερηχογραφικούς παράγοντες (* $p \leq 0,0001$)

d ΟΜΟ	r
Σταθερά	2,718
Ομοκυστεΐνη	-0,182*
dΔΜΑΚ	0,046*
Κρεατινίνη	1,174*
d Ουρίας	0,027*
ΡΑΙ-1	-0,270*
Φύλο	0,343
d Κρεατινίνης	0,901
d Ουρικού οξέος	0,117
Ηλικία	0,012
dΔΡΠ	0,033
ΚΕ	-0,025

πλής γραμμικής εξάρτησης. Όπως φαίνεται στον πίνακα 5 η μεταβολή της ΟΜΟ σχετίζεται ανεξάρτητα με τις αρχικές τιμές αναφοράς αυτής ($b=-0,182$, $p<0,0001$), με την dΔΜΑΚ ($b=0,046$, $p<0,0001$), με τις τιμές αναφοράς της κρεατινίνης ($b=1,174$, $p<0,0001$), με την d Ουρίας ($b=0,027$, $p<0,0001$) με τα επίπεδα του ΡΑΙ-1 ($b=-0,270$, $p=0,0001$), με το φύλο ($b=0,343$, $p=0,008$), με την d κρεατινίνης ($b=0,901$, $p=0,011$), με την d Ουρικού οξέος ($b=0,117$, $p=0,019$), με την ηλικία ($b=0,012$, $p=0,027$), με τη dΔΡΠ ($b=0,033$, $p=0,033$) και με το ΚΕ ($b=-0,025$, $p=0,036$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος σήμερα, λόγω των συνεχώς αυξανόμενων ενδείξεων ότι παρέχουν επιπλέον προστατευτική δράση σε παραδοσιακά όργανα-στόχους της υπέρτασης, όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του οφθαλμού. Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης έρχονται να προσθέσουν μια ακόμα ευεργετική επίδραση της αγωγής με ΑΥΑ στους υπερτασικούς ασθενείς, καθώς φαίνεται να μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα ΟΜΟ πλάσματος.

Η διατροφικά προσλαμβανόμενη μεθειονίνη εισέρχεται στο κύτταρο και μεταβολίζεται τελικά σε αδενοσίνη και ομοκυστεΐνη. Στη συνέχεια η ομοκυστεΐνη μπορεί να ακολουθήσει δυο μεταβολικές οδούς: είτε επαναμεθυλίωση προς μεθειονίνη με τη συνθετάση της μεθειονίνης και συνένζυμο

τη βιταμίνη B₁₂, είτε αποθείωση προς κυσταθειονίνη με τη συνθετάση της κυσταθειονίνης και συνένζυμο τη βιταμίνη B₆. Η πλεονάζουσα ομοκυστεΐνη εισέρχεται στην κυκλοφορία και είτε απεκκρίνεται από τους νεφρούς, είτε μεταβολίζεται στο ηπατικό και στο νεφρικό παρέγχυμα -όπου και ανευρίσκονται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις των απαιτούμενων ενζύμων- διαμέσου των πιο πάνω αναφερθέντων μεταβολικών οδών.

Ο κύριος μηχανισμός απομάκρυνσης της ΟΜΟ από τον οργανισμό συνίσταται πολύ περισσότερο στο μεταβολισμό της στο ήπαρ και στους νεφρούς, παρά στην απέκκρισή της, καθώς μόνο ένα κλάσμα της τάξεως του 1% απεκκρίνεται φυσιολογικά στα ούρα¹⁹. Μελέτες που βασίστηκαν στην ταυτόχρονη καταγραφή των τιμών της ΟΜΟ στη νεφρική αρτηρία και φλέβα και στον άμεσο υπολογισμό της απόκλισης, λαμβάνοντας υπ όψιν και την απεκκρινόμενη ΟΜΟ στα ούρα, καταδεικνύουν ότι η συγκέντρωση της ΟΜΟ στη νεφρική φλέβα είναι περίπου 20% χαμηλότερη σε σχέση με τη νεφρική αρτηρία, γεγονός που υπογραμμίζει τον κρίσιμο ρόλο του νεφρικού παρεγχύματος στο μεταβολισμό της ΟΜΟ²⁰.

Η υπερομοκυστεΐναιμία συνεπώς, αντιπροσωπεύει μάλλον μια διαταραχή του μεταβολισμού, παρά της απέκκρισης της ομοκυστεΐνης. Η έλλειψη φυλλικού οξέος ή βιταμινών Β, ή και κληρονομικές διαταραχές έλλειψης μεταβολικών ενζύμων αποτελούν καθιερωμένες πλέον αιτίες υπερομοκυστεΐναιμίας²¹. Είναι επίσης γνωστό ότι η διαβητική νεφροπάθεια και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζονται από αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης²²⁻²⁶, καθώς διαταράσσεται τόσο η απέκκριση, αλλά κυρίως ο μεταβολισμός της στο νεφρικό κύτταρο. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή αποτυπώνεται στην προοδευτική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, συνδέεται ισχυρά και αντίστροφα με τα επίπεδα ΟΜΟ στο πλάσμα²⁷.

Τα δεδομένα πάνω στην προστατευτική επίδραση των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης II στο ήπαρ και στο νεφρό αυξάνονται συνεχώς τα τελευταία χρόνια. Ερέθισμα για τη διενέργεια της παρούσης εργασίας ήταν η διερεύνηση της υπόθεσης ότι ενδεχομένως η αντιυπερτασική θεραπεία με ΑΥΑ θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση των επιπέδων της ΟΜΟ, ευοδώνοντας τη λειτουργικότητα των νεφρικών και ηπατικών κυττάρων. Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι η αγγειοστενσίνη II μέσω κυρίως των ΑΤ₁

υποδοχέων συμμετέχει σε φλεγμονώδεις και ινωτικές διεργασίες τόσο στο μυοκάρδιο²⁸⁻²⁹ και το τοίχωμα των αγγείων³⁰, όσο και στο νεφρικό³¹⁻³³ και ηπατικό³⁴ παρέγχυμα. Κοινή συνισταμένη αυτών των επιδράσεων είναι η αυξημένη έκφραση του Transforming Growth Factor- β (TGF- β) στους ιστούς των πιο πάνω οργάνων υπό την επίδραση της αγγειοστενσίνης II. Αυξημένα επίπεδα του TGF- β , ωστόσο, φαίνεται να αναστέλλουν το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης στα νεφρικά κύτταρα με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα³⁵. Η χορήγηση ΑΥΑ έχει δείχθει ότι ελαττώνει τις τιμές του TGF- β ³⁶. Θα μπορούσε λοιπόν κανείς να υποθέσει ότι η χορήγηση ΑΥΑ είναι δυνατό να μειώνει τα επίπεδα ΟΜΟ στο πλάσμα μέσω αναστολής της έκφρασης του TGF- β . Άλλωστε, η επαγόμενη από την αντιυπερτασική αγωγή με ΑΥΑ αύξηση των επιπέδων του PO₂ στη φλοιώδη μούρα του νεφρικού παρεγχύματος³⁷, η αναστολή σχηματισμού κολλαγόνου τύπου I και η μείωση της πίεσης σπειραματικής διήθησης ενδεχομένως να συμβάλλουν στην καλύτερη μεταβολική δραστηριότητα των νεφρικών κυττάρων.

Επίσης, η αναστολή της επαγόμενης από την αγγειοστενσίνη II ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος³⁸, όπου μεταβολίζεται σημαντικό ποσοστό της ομοκυστεΐνης, ενδεχομένως συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων της ΟΜΟ μετά την αγωγή με παρόμοιο μηχανισμό.

Πέρα από τον κεντρικό άξονα της παρούσας μελέτης, η καταγραφή των κλινικών, εργαστηριακών και υπερηχογραφικών παραμέτρων πριν και μετά τη θεραπεία μας επιτρέπει να προχωρήσουμε σε ορισμένες δευτερεύουσες διαπιστώσεις και συσχετίσεις.

Η παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων της LDL στους ασθενείς της μελέτης θα μπορούσε να ερμηνευτεί ενδεχομένως από την σύσταση προς αναπροσαρμογή του διαιτολογίου, με σκοπό την μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου όσο και οι ΑΥΑ πιθανόν να διαθέτουν και υπολιπιδαιμική δράση³⁹.

Η ξεκάθαρη αύξηση της ΔΡΠ αποτελεί επαναλαμβανόμενο εύρημα στις μελέτες με ΑΥΑ και ερμηνεύεται από την αναστολή της παλίνδρομης ρύθμισης της παραγωγής της ρενίνης από τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης.

Ένα ακόμη σταθερό εύρημα των μελετών με ΑΥΑ είναι η σημαντική και ανεξάρτητη από την

αρτηριακή πίεση ελάττωση του ΔΜΑΚ⁴⁰⁻⁴¹. Στην παρούσα εργασία η μείωση συνολικά ήταν της τάξεως του 12,3%. Επίσης η αύξηση του ΚΕ μετά τη θεραπεία οφείλεται πιθανώς στη βελτιωμένη διαστολική λειτουργία λόγω μείωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Αξιοσημείωτο είναι, ωστόσο, το γεγονός ότι παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη μεταβολή της ΟΜΟ και στη μεταβολή του ΔΜΑΚ. Συγκεκριμένα, μεγάλη μείωση του ΔΜΑΚ συνοδεύεται από αντίστοιχα μεγάλη ελάττωση της ομοκυστεΐνης. Σε πειραματικό επίπεδο η ομοκυστεΐνη προκαλεί άμεση βλαπτική επίδραση στο μυοκάρδιο μέσω ίνωσης και ενεργοποίησης των μεταλλοπρωτεϊνών⁴²⁻⁴³ της θεμέλιας ουσίας των μυοκαρδιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση διαστολικής δυσλειτουργίας⁴². Συνεπώς, από τους ασθενείς που ρύθμισαν την αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα, εκείνοι που παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στις τιμές της ομοκυστεΐνης, εμφάνισαν και μεγαλύτερη μείωση του ΔΜΑΚ, ενδεχομένως λόγω μεγαλύτερου περιορισμού της άμεσης βλαπτικής της επίδρασης στο μυοκάρδιο.

Αξιοσημείωτη ήταν και η συσχέτιση ανάμεσα στη μεταβολή της ομοκυστεΐνης και τα αρχικά επίπεδα αυτής. Μεγαλύτερη ελάττωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αυξημένες τιμές αναφοράς πριν τη θεραπεία.

Συμπερασματικά, τα κύρια ευρήματα της μελέτης συνοψίζονται στα εξής σημεία: η αντιυπερτασική αγωγή με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ασκεί ανασταλτική δράση στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αθηρωμάτωσης, όχι μόνο λόγω της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης, αλλά και λόγω μείωσης της ομοκυστεΐνης πλάσματος. Ασθενείς με υψηλότερες τιμές αναφοράς ΟΜΟ πριν τη θεραπεία παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση. Τέλος, η ελάττωση της ομοκυστεΐνης και η ελάττωση του ΔΜΑΚ φαίνεται να μεταβάλλονται εξαρτώμενα.

SUMMARY

Adamopoulos D, Vyssoulis G, Kyvelou S-M, Aznaouridis K, Zervoudaki A, Arapogianni A, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment with ARBs on serum homocysteine levels. *Arterial Hypertension* 2005; 14: 50-58.

Objectives: The aim of the study was to determine how and to what extent ARBs effect serum homo-

cysteine levels (Hcy) and to explore possible relations of ARB-induced Hcy variations to total cardiovascular risk indices. **Material and Methods:** We studied 1440 consecutive, untreated, nondiabetic, patients with uncomplicated essential hypertension (mean BP 168/100 mmHg). All patients underwent full lab and echo examination at drugfree baseline, which was repeated after at least 6 months of ARB monotherapy. Patients were randomly treated with: Candesartan (n=320), Eprosartan (n=170), Irbesartan (n=310), Losartan (n=180), Telmisartan (n=230) and Valsartan (n=230). The final cohort included only patients who normalized their BP under maximal dose monotherapy. **Results:** Overall, ARB treatment significantly decreased Hcy levels (from 13,5 to 12,7 μmol/l, p<0,0001). Candesartan was the most effective in Hcy reduction (-11,6%, p<0,0001), followed by Irbesartan (-9,3%, p<0,001) and Valsartan (-8,0%, p<0,0001), while modest Hcy reductions were observed with Losartan (-5,1%, p=0,006) and Telmisartan (-3,2%, p=0,02) but not with Eprosartan (-2,5%, p=NS). The magnitude of Hcy fall depended on the Hcy baseline values (r=-0,411, p<0,0001) in univariate and multivariate analysis, pointing to a regression to the mean phenomenon. Furthermore, Hcy reduction depended (p<0,0001) on LVMI values (r=-0,248) and regression magnitude (r=0,289). **Conclusions:** ARB antihypertensive treatment may result to improved endothelial function, through Hcy level reduction, depending on total risk and the individual agent used.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. *JAMA* 2002; 288: 1491-8.
2. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
4. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.
5. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
6. Montalescot G, Ankri A, Chadeaux-Vekemans B. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in pa-

- tients with coronary artery disease. *Intern J Cardiol* 1997; 60: 295-300.
7. *Oparil S, Oberman A.* Nontraditional cardiovascular risk factors. *Am J Med Sci* 1999; 317: 193-207.
 8. *Nehler MR, Taylor LM, Porter JM.* Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 556-567.
 9. *Graham I, Daly L, Refsum H, et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
 10. *Eikelboom JW, Lonn E, Genest JrJ, Hankey G, Yusuf S.* Homocyst(e)ine and Cardiovascular Disease: A Critical Review of the Epidemiologic Evidence *Annals of Internal Medicine* Volume 131 Number 5.
 11. *Rowley DA, Halliwell B.* Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of thiol compounds. *FEBS* 1982; 138: 33-6.(Letter).
 12. *Localzo J.* The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
 13. *Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al.* Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-18.
 14. *Rodgers GM, Conn MT.* Homocysteine, an atherogenic stimulus reduces protein C activation by arterial and Venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895-901.
 15. *Jacques PF, Bostom AG, Wilson WP, et al.* Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort1-4. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613-21.
 16. *Westphal S, Rading A, Luley C, Dierkes J.* Antihypertensive treatment and homocysteine concentrations. *Metabolism* 2003; 52: 261-3.
 17. *Tatar LE, Alderman HM, Factor MS, Cohen H, Trieger N.* Serum Homocysteine in Men with Controlled Hypertension Taking Dihydropyridine Calcium Channel Blockers. *The Einstein Quarterly Journal of Biology and Medicine* 2002.
 18. *Sahn D, De Maria A, Kisslo J, Weyman A.* The commity on M-mode standardization of the American society of Echocardiography: Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
 19. *Refsum H, Helland S, Ueland PM.* Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 1985; 31: 624-628.
 20. *Bostom J, Brosnan JT, Hall B, et al.* Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995; 116: 59-62.
 21. *Selhub J.* Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19: 217-246.
 22. *Foley RN, Parfrey RS, Sarnak MJ.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-119.
 23. *Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, et al.* Homocysteine and Cysteine: Determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236: 633-641.
 24. *Ducloux D, Motte G, Challier B, et al.* Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 134-137.
 25. *Agullo-Ortuno MT, Albaladejo MD, Parra S, Rodriguez-Manotas M, Fenollar M, et al.* Plasmatic homocysteine concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2002; 326: 105-12.
 26. *Ozmen B, Ozmen D, Turgan N, et al.* Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32: 279-286.
 27. *Ducloux D, Motte G, Challier B, et al.* Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 134-137.
 28. *Tokuda K, Kai H, Kuwahara F, et al.* Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension* 2004; 43: 499-503.
 29. *Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH.* Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 709-23.
 30. *Michel JB.* Renin-angiotensin system and vascular remodeling. *Med Sci* 2004; 20: 409-13.
 31. *Gaedeke J, Peters H, Noble NA, Border WA.* Angiotensin II, TGF-beta and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2001; 153-60.
 32. *Akhoury F, Placier S, Ardaillou R, et al.* Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal cortex and aorta of transgenic mice through interaction with endothelin and TGF-beta. *Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2701-10.
 33. *Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramires FJ.* Local angiotensin II and transforming growth factor-beta1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 2000; 35: 1078-84.
 34. *Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al.* Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34: 745-50.
 35. *Sengoelge G, Kletzmayer J, Papagiannopoulos M, et al.* TGF-beta1 impairs homocysteine metabolism in human renal cells: possible implications for transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 843-8.
 36. *Kim S, Ohta K, Hamaguchi A, et al.* Contribution of renal angiotensin II type I receptor to gene expressions in hypertension-induced renal injury. *Kidney Int* 1994; 46: 1346-1358.
 37. *Norman JT, Stidwill R, Singer M, Fine LG.* Angiotensin II blockade augments renal cortical microvascular pO₂ indicating a novel, potentially renoprotective action. *Nephron Physiol* 2003; 94: 39-46.
 38. *Wei YH, Jun L, Qiang CJ.* Effect of losartan, an angiotensin II antagonist, on hepatic fibrosis induced by CCl₄ in rats. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1589-94.
 39. *el-Batran SA, el-Shenawy SM, Nofal SM, et al.* Studies on the glycemic and lipidemic effect of monopril and losartan in normal and diabetic rats. *Pharmacol Res*

- 2004; 50: 131-136.
40. *Sundstroma J, Sullivand L, Selhube J, et al.* Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function. *European Heart Journal* 2004; 25: 523-530.
41. *Mattioli AV, Zennaro M, Bonatti S, et al.* Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *Int J Cardiol* 2004; 97: 383-8.
42. *Joseph J, Washington A, Joseph L, et al.* Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 2567-74.
43. *Miller A, Mujumdar V, Palmer L, et al.* Reversal of endocardial endothelial dysfunction by folic acid in homocysteinemic hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2002; 5: 157-63.