

## Ο ρόλος του καλίου στην ιδιοπαθή υπέρταση\*

**Μ.Ι. Ποικιλίδου**  
**Α.Ν. Λαζαρίδης**  
**Π.Α. Σαραφίδης**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κάλιο είναι πολύ σημαντικό ιόν και επηρεάζει σχεδόν κάθε κυτταρική λειτουργία. Έχουν βρεθεί σημαντικά στοιχεία που δείχνουν ότι το κάλιο ενέχεται στους μηχανισμούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπληρωματική χορήγηση καλίου είχε ευνοϊκές επιδράσεις στην ΑΠ που μετράται με συμβατική μέθοδο στο ιατρείο, στο σπίτι, όσο και στην εικοσιτετράωρη καταγραφή. Κύριοι μηχανισμοί με τους οποίους η χορήγηση καλίου μειώνει την ΑΠ είναι η αύξηση της ενεργότητας της Na-K-ΑΤΡάσης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, η αυξημένη παραγωγή NO, η αυξημένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, η αυξημένη νατριούρηση, ενώ η ένδεια καλίου προκαλεί πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και αυξημένη απώλεια ασβεστίου με τα ούρα. Η Μεικτή Εθνική Επιτροπή των Ηνωμένων Πολιτειών όσο και Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης συστήνουν στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, την υιοθέτηση δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά που είναι οι κυριότερες πηγές καλίου.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι η σύγχρονη διατροφή είναι πολύ διαφορετική από αυτή των μακρινών προγόνων μας οι οποίοι, λάμβαναν τροφές πλούσιες σε κάλιο και φτωχές σε νάτριο. Έτσι αναπτύχθηκαν μηχανισμοί κατακράτησης νατρίου και έκκρισης καλίου οι οποίοι όμως με το σημερινό τρόπο διατροφής προκαλούν υπερφόρτωση με νάτριο και ένδεια καλίου στο σύγχρονο άνθρωπο. Υπάρχουν βάσιμοι λόγοι, οι οποίοι θα αναφερθούν αναλυτικά παρακάτω να επιζητείται επιστροφή σε μια πιο φυσική δίαιτα, που θα περιέχει περισσότερο κάλιο και λιγότερο νάτριο<sup>1-3</sup>. Το κάλιο είναι το πιο σημαντικό ιόν στα κύτταρα και επηρεάζει σχεδόν κάθε κυτταρική λειτουργία. Το συνολικό ποσό του καλίου είναι 3500 mEq. Στον πλάσμα βρίσκεται μόνο το 2% του καλίου του οργανισμού, δηλαδή περίπου 70 mEq για έναν άνθρωπο 70 Kg, και η ανά λίτρο συγκέντρωσή του κυμαίνεται φυσιολογικά από 3,5 έως 5,0 mEq/L<sup>2-4</sup>.

Έχουν βρεθεί σημαντικά στοιχεία που δείχνουν ότι το κάλιο ενέχεται στους μηχανισμούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Επιδημιολογικά δεδομένα από τη μεγάλη μελέτη INTER-

Τμήμα Αρτηριακής Υπέρτασης  
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Θεσσαλονίκη

\* Το σχετικό με την ανασκόπηση ερευνητικό πρωτόκολλο ενισχύεται οικονομικά από την Ελληνική Αντιϋπερτασική Εταιρεία, βάσει απόφασης του Δ.Σ. του 2005.

SALT έδειξαν σημαντική αρνητική σχέση της ΑΠ και του αποβαλλόμενου καλίου<sup>5,6</sup>. Άλλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν την ύπαρξη μίας ευθείας αντίστροφης σχέσης μεταξύ τόσο του καλίου πλάσματος όσο και του ολικώς ανταλλάξιμου καλίου του οργανισμού και του ύψους της ΑΠ<sup>7-12</sup>. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπληρωματική χορήγηση καλίου είχε ευνοϊκές επιδράσεις στην ΑΠ που μετρήθηκε με συμβατική μέθοδο στο ιατρείο, στο σπίτι, όσο και στην εικοσιτετράωρη καταγραφή<sup>13-19</sup>. Συγκεκριμένα μία αύξηση στη λήψη καλίου κατά 30-45 mmol σχετιζόταν με μία πτώση στη συστολική ΑΠ κατά 2-3 mmHg<sup>20</sup>. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζεται ο ρόλος του καλίου στην υπέρταση όπως προκύπτει από τις νεότερες επιδημιολογικές μελέτες, τις κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παθοφυσιολογίας.

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΕΠΙΜΥΕΣ

Πειράματα έχουν δείξει ότι η αύξηση της ΑΠ σχετίζεται με αύξηση της απέκκρισης δισθενών ιόντων στα ούρα όπως ασβεστίου και μαγνησίου. Σε μελέτη με επίμυες Dahl φάνηκε ότι το χαμηλό κάλιο σχετίστηκε με αυξημένη απέκκριση ασβεστίου και μαγνησίου τόσο στα νατριοευαίσθητα όσο και στα νατριοανθεκτικά πειραματόζωα<sup>21-23</sup>. Είναι γνωστό ότι η αύξηση του καλίου προκαλεί αύξηση της ενεργότητας της αντλίας Na-K<sup>24</sup>. Επιβεβαιώθηκε πρόσφατα η υπόθεση ότι το κάλιο αυξάνει την ενεργότητα της αντλίας μειώνοντας τον αναστολέα της αντλίας νατρίου-καλίου (sodium potassium pump inhibitor-SPI) και μειώνοντας έναν παράγοντα που μοιάζει με τη δακτυλίτιδα (digitalis like factor-DLF) μετά από πειράματα σε επίμυες<sup>25,26</sup>.

Σε επίμυες Wistar Kyoto και σε αυτόματα υπέρτασικούς επίμυες (spontaneously hypertensive rats-SHR) με νεφρική βλάβη που προκλήθηκε από την υψηλή ΑΠ, φάνηκε ότι μετά από δίαιτα υψηλή σε κάλιο, ενώ η ΑΠ δεν μειώθηκε σημαντικά, οι νεφρικές αλλοιώσεις βελτιώθηκαν σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου οι οποίες λάμβαναν δίαιτα πλούσια σε νάτριο. Το κάλιο επομένως βελτιώνει την υπέρτασική νεφρική νόσο και διακόπτει το φαύλο κύκλο “νεφρικής νόσου-υπέρτασης”<sup>27</sup>. Επίσης η ένδεια καλίου σε επίμυες προκάλεσε αυξημένη έκκριση ρενίνης από ρενινοπαραγωγά κύτταρα του προσαγωγού αρτηριδίου και μειωμένη λειτουργικότητα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στο νεφρικό σπείραμα και στο ανιόν σκέλος των ευθέων αγγείων. Οι νεφροί των πειραμα-

τοζών αυτών εμφάνισαν διαμεσοσωληναριακή βλάβη και πρόωρη ίνωση. Άλλα πειράματα σε επίμυες έδειξαν ότι σε ένδεια καλίου μειώνεται ο συµμεταφορέας  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  στη μυελώδη μοίρα των νεφρών και αυξάνεται η ενεργότητα του αντι-μεταφορέα  $3\text{Na}^+/\text{H}^+$ , πιθανώς λόγω αντιρρόπησης<sup>4,28,29</sup>.

Σε άλλη μελέτη σε SHR προέκυψε ότι τα πειραματόζωα που έλαβαν υποκατάστατο αλατιού, εμπλουτισμένο με κάλιο και μαγνήσιο δεν εμφάνισαν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και είχαν μειωμένα επίπεδα κολπικού νατριοουρητικού πεπτιδίου σε σχέση με τους controls<sup>30</sup>. Σε επίμυες DOCA-salt οι οποίοι έγιναν υπέρτασικοί με συγχρήγηση δεσοξυκορτικοστερόνης και NaCl, η συμπληρωματική χορήγηση καλίου είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική πτώση της ΑΠ και υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>31</sup>. Η υψηλή σε κάλιο δίαιτα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των οξειδωμένων λιπιδίων, της ενδοθηλιακής διαβατότητας και της προσκόλλησης των μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα, και επομένως μείωση των αγγειακών βλαβών σε SHR πειραματόζωα σε σχέση με τα αντίστοιχα πειραματόζωα με χαμηλή πρόσληψη καλίου<sup>21,32-34</sup>.

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΛΙΟΥ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Δύο μέτα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών οι οποίες αξιολόγησαν 33 και 19 κλινικές δοκιμές αντίστοιχα έδειξαν ότι η χορήγηση καλίου μείωσε την ΑΠ. Το μέγεθος της μείωσης ήταν ανάλογο με την αρχική τιμή της πίεσης και τη διάρκεια της χορήγησης του καλίου<sup>35,36</sup>. Πιο πρόσφατα, μια μέτα-παλινδρόμηση (meta-regression) χρησιμοποίησε 27 κλινικές μελέτες με χορήγηση καλίου και έδειξε ότι υπήρξε πτώση της συστολικής ΑΠ κατά 3,5 mmHg έναντι 0,97 mmHg της ομάδας ελέγχου και της διαστολικής κατά 2,5 mmHg έναντι 0,34 mmHg της ομάδας του εικονικού φαρμάκου<sup>37</sup>. Παρόμοια, η μελέτη Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) απέδειξε ότι σε άτομα που χορηγήθηκε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο, υψηλή σε κάλιο και σε γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά η πίεση μειώθηκε περισσότερο από την ομάδα ελέγχου η οποία περιόρισε μόνο το NaCl της τροφής<sup>38,39</sup>. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι αυξάνοντας τη λήψη καλίου από 37 mmol/ημέρα σε 71 mmol/ημέρα, ή

πτώση της ΑΠ ήταν σημαντική παρόλο που η πρόσληψη του νατρίου ήταν σταθερή και σε σχετικά χαμηλά επίπεδα (130 mmol/ημέρα) αναιρώντας παλαιότερες απόψεις ότι η επίδραση του καλίου στην αρτηριακή πίεση είναι σημαντική μόνο σε καταστάσεις υψηλής πρόσληψης νατρίου<sup>38,40-42</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα με τη DASH βρήκαν αργότερα και άλλοι ερευνητές<sup>43</sup>. Οι Siani και συν σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη απέδειξαν ότι η συμπληρωματική λήψη καλίου με τις τροφές μείωσε τον αριθμό των αντιυπερτασικών φαρμάκων που ήταν απαραίτητα για τη ρύθμιση της ΑΠ<sup>44</sup>. Άλλοι ερευνητές στηριζόμενοι σε τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες συστήνουν τη χρήση εναλλακτικού άλατος για τις τροφές, που περιέχει λιγότερο νάτριο και περισσότερο κάλιο και μαγνήσιο ως μία μη φαρμακολογική προσέγγιση στη μείωση της ΑΠ<sup>45</sup>.

Στον τομέα της προληπτικής έρευνας, προοπτικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους έδειξαν ότι η χορήγηση καλίου μειώνει την εμφάνιση μελλοντικής αρτηριακής υπέρτασης ιδιαίτερα σε άτομα με αυξημένη νατριοευαισθησία ή άτομα με χαμηλό ενδοκυττάριο κάλιο<sup>46,47</sup>.

Επίσης η μελέτη Randomised Aldactone Evaluation Study (RALES) έδειξε ότι η προσθήκη μικρής ποσότητας σπιρονολακτόνης (μη εκλεκτικός αναστολέας της αλδοστερόνης) σε θεραπευτικά σχήματα με πολλά αντιυπερτασικά φάρμακα είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση της ΑΠ και βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo, γεγονός που οι ερευνητές απέδωσαν και στη μείωση της πτώσης του καλίου<sup>48,49</sup>. Παρόμοια η πιο πρόσφατη μελέτη Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure and Survival Study (EPHESUS) που χρησιμοποίησε την επλερενόνη (εκλεκτικός αναστολέας της αλδοστερόνης) έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν το ενεργό φάρμακο είχαν μικρότερη θνητότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα από αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο<sup>50,51</sup>. Φυσικά στη μελέτη αυτή μεγάλο ρόλο είχε και ο αποκλεισμός της αλδοστερόνης, η περίσσεια της οποίας έχει αποδειχθεί επιβλαβής, ωστόσο δεν μπορεί να αποκλεισθεί και η ευνοϊκή επίδραση της κατακράτησης καλίου μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα<sup>52,53</sup>.

Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι το συμπληρωματικό κάλιο είναι ιδιαίτερα ευεργετικό σε άτομα της μαύρης φυλής, στα οποία έχει αποδειχθεί ότι, λόγω κυρίως διαφοροποίησής τους στις αντλίες

μεταφοράς ιόντων, έχουν μεγαλύτερη νατριοευαισθησία από ότι τα άτομα της λευκής φυλής<sup>54-60</sup>.

Μικρός αριθμός κλινικών μελετών με συμπληρωματική χορήγηση καλίου δεν συμφωνεί με τα παραπάνω αποτελέσματα. Οι Barden και συν μελέτησαν νορμοτασικά άτομα και δεν βρήκαν μεταβολή της ΑΠ μετά από τη χορήγηση καλίου, ενώ μικρή μη σημαντική μεταβολή παρατήρησαν οι Whelton και συν σε υπερτασικά άτομα<sup>61-63</sup>. Είναι επίσης σημαντικό ότι δεδομένα από νορμοτασικά άτομα στη μελέτη Framingham έδειξαν ότι το κάλιο του ορού δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης<sup>64</sup>. Εδώ μπορεί να επισημανθεί ότι τα αρνητικά αποτελέσματα αφορούν περισσότερο νορμοτασικά άτομα ή περιπτώσεις ήπιας μη νατριοεξααρτώμενης υπέρτασης.

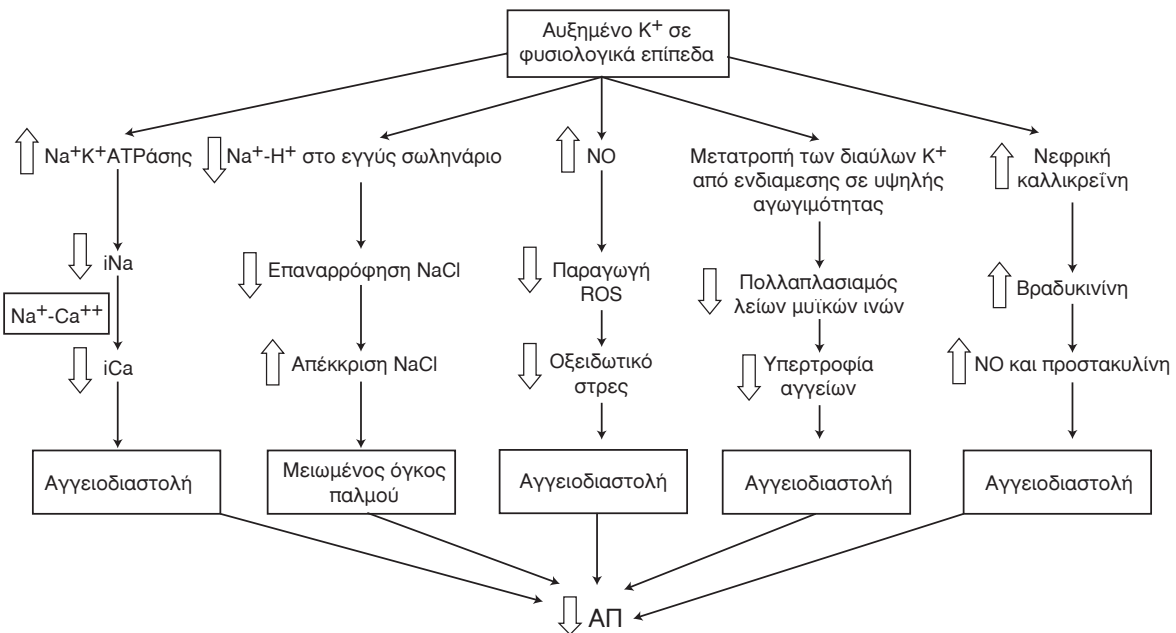
Στην ιδιοπαθή όμως υπέρταση, όπως αναφέρθηκε, λήψη μεγαλύτερης ποσότητας καλίου με τις τροφές, ή και η χορήγηση καλίου με προσοχή σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία όπως φάνηκε από τις περισσότερες μελέτες, έχει ευεργετικά αποτελέσματα<sup>13,38,65,66</sup>.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΤΟ ΚΑΛΙΟ ΕΝΕΧΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η συμπληρωματική χορήγηση καλίου συνήθως ελαττώνει τη ΑΠ. Οι μηχανισμοί που πιθανώς ενέχονται στη μείωση αυτή είναι οι ακόλουθοι:

1. Η ΑΠ είναι γνωστό ότι εξαρτάται από τον όγκο παλμού και τις περιφερικές αντιστάσεις και ότι οι περιφερικές αντιστάσεις είναι αντιστρόφως ανάλογες προς τη διάμετρο του αυλού του αγγείου. Η αύξηση του εξωκυττάριου καλίου μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα αυξάνει την ενεργότητα της Na-K-ΑΤΡάσης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η αύξηση αυτή προκαλεί ελάττωση του ενδοκυττάριου  $\text{Na}^+$  το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε μείωση του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{++}$  λόγω ενεργοποίησης της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή<sup>4,67,68</sup>.

2. Η σχέση μεταξύ καλίου και αρτηριακής πίεσης σχετίζεται και με αλλαγές στην απέκκριση του νατρίου. Συγκεκριμένα, η ένδεια καλίου μειώνει ενώ η αύξηση καλίου αυξάνει την απέκκριση νατρίου μέσω μεταβολών στην επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς σωληνάριο και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Αναλυτικά, το κάλιο μειώνει την ενεργότητα του αντιμεταφορέα



Σχ. 1. Βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η αύξηση του  $K^+$  του οργανισμού σε φυσιολογικά επίπεδα προκαλεί μείωση της ΑΠ (όπου  $\uparrow$  σημαίνει αύξηση και  $\downarrow$  σημαίνει μείωση.  $iCa$ : ενδοκυττάριο ασβέστιο,  $iNa$ : ενδοκυττάριο νάτριο,  $NO$ : μονοξείδιο του αζώτου,  $ROS$ : ενεργές ρίζες οξυγόνου).

$Na^+/H^+$  στο εγγύς σωληνάριο που ευθύνεται για το 60% της επαναρρόφησης του  $NaCl$ , ενώ ο συμμεταφορέας  $Na^+/K^+/2Cl^-$  είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση του 30% του  $NaCl$  που συμβαίνει στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Σε αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου καλίου μειώνεται η επαναρρόφηση  $NaCl$ <sup>2,63,69-72</sup>. Ο μηχανισμός αυτός συμβαδίζει με την επιδημιολογική παρατήρηση ότι η συμπληρωματική χορήγηση καλίου έχει μικρή ή καθόλου αντιυπερτασική δράση σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη αλάτος<sup>4,11,28,73</sup>.

3. Η χορήγηση καλίου διεγείρει την παραγωγή  $NO$  ενώ το χαμηλό κάλιο αυξάνει το σχηματισμό του ανιόντος του σουπεροξειδίου και το ρυθμό παραγωγής ενεργών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species,  $ROS$ )<sup>4,74</sup>. Η αυξημένη παραγωγή  $NO$  έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη αγγειακή απαντητικότητα στις αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως η επινεφρίνη, ενώ αυξάνει την ευαισθησία στις αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως είναι η ακετυλοχολίνη<sup>75,76</sup>.

4. Το κάλιο συμβάλλει επίσης στην παραγωγή του υπερπολωτικού παράγοντα του ενδοθηλίου (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor,  $EDHF$ ), μέσω της μεσολάβησης της  $Na^+-K^+$ - $ATP$ άσης και άλλων διαύλων καλίου, ο οποίος έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο

ανεξάρτητα από την παραγωγή νιτρικού οξειδίου ( $NO$ ) και προστακυκλίνης<sup>4,77</sup>.

5. Το αυξημένο κάλιο, σε φυσιολογικά όρια, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών ο οποίος προκαλεί υπερτροφία των αγγείων μέσω δύο μηχανισμών: πρώτον, έχει βρεθεί ότι διάλυοι καλίου οι οποίοι υπόκεινται σε ρύθμιση από το ασβέστιο όταν βρίσκονται σε κατάσταση ενδιάμεσης αγωγιμότητας, προκαλούν πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών. Η αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου προκαλεί μετατροπή των διαύλων καλίου από ενδιάμεσης αγωγιμότητας σε υψηλής, εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών<sup>4</sup>. δεύτερον, το κάλιο μειώνει την ενεργότητα του ισομόρφου του αντιμεταφορέα  $Na^+-H^+$  ( $NHE-1$ ) ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί σε *in vitro* μελέτες ότι προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων<sup>4</sup>.

6. Προκαλεί αυξημένη ευαισθησία των τασεο-υποδοχέων<sup>3,78</sup>.

7. Ελαττώνει την καρδιακή ευαισθησία στις κατεχολαμίνες και στην αγγειοτενσίνη  $II$ <sup>3,78</sup>.

8. Υπάρχουν στοιχεία ότι το κάλιο αυξάνει τη νεφρική καλικρεΐνη. Η καλικρεΐνη είναι μία πρωτεάση η οποία καταλύει το σχηματισμό της βραδυκινίνης που είναι ισχυρός αγγειοδιαστολέας, ο οποίος διεγείρει την έκκριση προστακυκλίνης και  $NO$  από τα επιθηλιακά κύτταρα<sup>2</sup>.

## ΚΑΛΙΟ ΚΑΙ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Είναι γνωστό ότι η συχνότερη αιτία υποκαλιαιμίας στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση είναι ιατρογενής και κύρια από τη χρήση διουρητικών<sup>1</sup>. Η χωρίς περιορισμό πρόσληψη νατρίου σε συνδυασμό με την καθημερινή λήψη ενός διουρητικού κάνουν κάθε ασθενή ευάλωτο στην κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια των διουρητικών, την υποκαλιαίμια. Το διουρητικό αναστέλλει την επαναρρόφιση νατρίου στο φλοιώδες τμήμα του νεφρώνα πριν από το σημείο του άπω εσπειραμένου σωληναρίου στο οποίο γίνεται η ανταλλαγή  $K^+$  με  $Na^+$ . Όταν το διουρητικό χορηγείται σε καθημερινή βάση και ο ασθενής καταναλώνει μεγάλη ποσότητα νατρίου, η αρχική, λόγω του διουρητικού, αποβολή νατρίου συρρικνώνει τον όγκο των υγρών, διεγείρει την απελευθέρωση της ρενίνης και δευτεροπαθώς αυξάνει την έκκριση αλδοστερόνης. Καθώς το διουρητικό συνεχίζει να αναστέλλει την επαναρρόφιση νατρίου πριν από το σημείο ανταλλαγής  $K^+$ / $Na^+$ , στο σημείο αυτό φθάνει περισσότερο φορτίο νατρίου. Η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφιση του νατρίου στο σημείο ανταλλαγής αυξάνοντας έτσι, την απέκκριση καλίου που χάνεται στα ούρα. Με μέτριο περιορισμό του νατρίου (70-100 mmol/ημέρα), λιγότερο νάτριο φθάνει στο σημείο ανταλλαγής και κατά συνέπεια, αποβάλλεται λιγότερο κάλιο στα ούρα. Ο μέτριος αυτός περιορισμός δεν ενεργοποιεί περεταίρω το μηχανισμό ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ώστε να αυξηθεί η ανταλλαγή καλίου/νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο<sup>1</sup>. Η διαδικασία αυτή επιβεβαιώθηκε και σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ένα διουρητικό για διάστημα 4 εβδομάδων με παράλληλη πρόσληψη 72 ή 195 mmol νατρίου/ημέρα<sup>79</sup>. Με μέτριο περιορισμό νατρίου η συνολική απώλεια καλίου υποδιπλασιάστηκε. Επομένως η υποκαλιαίμια που προκαλούν τα διουρητικά είναι τόσο μεγαλύτερη όσο υψηλότερη είναι η πρόσληψη νατρίου γιατί γίνεται εντονότερα η ανταλλαγή. Φαίνεται επίσης ότι η συμπληρωματική χορήγηση καλίου ενισχύει την αντιυπερτασική δράση των διουρητικών<sup>80</sup>.

Μελέτες μεγάλου μεγέθους έχουν ενοχοποιήσει την υποκαλιαίμια και τη χρήση διουρητικών ως παράγοντες κινδύνου για κακοήθεις αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο<sup>81-84</sup>. Η δοσοεξαρτώμενη πτώση επίπεδων καλίου που προκαλούν τα θειαζιδικά διουρητικά μαζί με άλλες μεταβολικές διαταραχές που δημιουργούν, όπως υπομαγνησιαίμια, θεωρούνται πιθανοί μηχανισμοί για τον αυξημένο κίν-

δυνο αιφνιδίου θανάτου μεταξύ υπερτασικών ασθενών που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά<sup>83</sup>.

Επιπλέον στη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) φάνηκε ότι η υποκαλιαίμια αύξησε τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου μόνο αν οφειλόταν σε λήψη διουρητικών, γεγονός που πιθανώς ενοχοποιεί την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου. Στην παραπάνω μελέτη επίσης, ασθενείς που έπαιρναν υψηλές δόσεις διουρητικών είχαν 28% υψηλότερο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο, που αυξανόταν όταν συνυπήρχε ηλεκτροκαρδιογραφικά και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας<sup>81</sup>. Άλλη ερευνητική ομάδα βρήκε ότι η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικού διουρητικού μείωσε τον κίνδυνο αυτό ακόμη και σε σύγκριση με μία ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε β-αποκλειστής<sup>83</sup>. Σε ηλικιωμένους οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υποκαλιαίμιας από διουρητικά<sup>82</sup> στη μελέτη Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension), η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικού διουρητικού μείωσε το σχετικό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου κατά δύο τρίτα<sup>85</sup>. Θεραπεία με μικρότερες δόσεις θειαζιδικών διουρητικών ή συνδυασμός τους με ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό μείωσε τη νεφρική αποβολή καλίου<sup>85</sup>. Στη μελέτη Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) η οποία παρακολούθησε ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 60$  ετών) με μεμονωμένη συστολική υπέρταση έδειξε ότι τα άτομα που είχαν τυχαιοποιηθεί να λάβουν χλωροθαλιδόνη και εμφάνισαν υποκαλιαίμια (7,2% των ασθενών), δεν είχαν διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα, από αυτούς που λάμβαναν placebo και δεν εμφάνισαν υποκαλιαίμια<sup>86</sup>. Μεταγενέστερη προοπτική μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ήπια υποκαλιαίμια που προκαλείται από διουρητικά συσχετίζεται με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>87</sup>.

Έχουν αναφερθεί επίσης αποτελέσματα διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών όπου φαίνεται η υπεροχή των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου ( $\alpha$ -MEA) έναντι των διουρητικών στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στην ολική θνησιμότητα για την ίδια πτώση της ΑΠ ωστόσο δεν διευκρινίζεται αν η υπεροχή αυτή των  $\alpha$ -MEA οφείλεται σε υψηλότερο κάλιο πλάσματος<sup>88</sup>. Υπάρχουν ωστόσο και αντίθετες ενδείξεις, όπως από την Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) η θνησιμότητα δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων της χλωροθαλιδόνης και της λισινοπρίλης παρά το με-

γαλύτερο επιπολασμό της υποκαλιαιμίας στην πρώτη ομάδα, η οποία όμως εμφάνισε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2mmHg περισσότερο<sup>89,90</sup>. Μετά τη μελέτη αυτή τα διουρητικά ιδιαίτερα τα θειαζιδικά, αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής για τη θεραπεία ανεπίπλεκτης αρτηριακής υπέρτασης ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους σύμφωνα με την JNC-7<sup>91</sup>.

Υπάρχουν όμως και άλλες κατηγορίες αντιπερτασικών φαρμάκων που ενέχονται στο μεταβολισμό του καλίου, όπως οι α-MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, που ελαττώνουν την έκκριση καλίου από τα ούρα εμποδίζοντας τη διεγερτική δράση της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Οι α-MEA εμποδίζουν το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II ενώ οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης εμποδίζουν την αγγειοτενσίνη II να συνδεθεί με τον επινεφριδικό της υποδοχέα. Επιπρόσθετα στις επιδράσεις τους στην κυκλοφορούσα αγγειοτενσίνη II τα φάρμακα αυτά παρεμβαίνουν και στην τοπική παραγωγή της αγγειοτενσίνης II μέσα στη σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων<sup>92</sup>.

Οι β-αποκλειστές παρεμβαίνουν στην ομοιοστασία του καλίου με δύο μηχανισμούς: πρώτον, μπλοκάρουν την επίδραση της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην έκκριση της ρενίνης, δεύτερον, μειώνουν τη ροή των ιόντων καλίου προς τον ενδοκυττάριο χώρο, μέσω επιβράδυνσης της δραστηριότητας της Na-K-ATPάσης<sup>93,94</sup>.

Αντίθετα οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου παρόλο που in vitro εμποδίζουν τη σύνθεση της αλδοστερόνης, in vivo δεν φαίνεται να παρεμβαίνουν στην ομοιοστασία του καλίου<sup>95</sup>.

## Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΛΙΟΥ

Η χορήγηση καλίου είναι η πιο συχνή αιτία εμφάνισης σοβαρής υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο. Ο κίνδυνος είναι πιο μεγάλος με την ενδοφλέβια χορήγηση καλίου. Όταν το κάλιο χορηγείται ενδοφλέβια, ο ρυθμός δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 20 mmol την ώρα και ο καρδιακός ρυθμός του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται. Η χορήγηση καλίου per os είναι ασφαλέστερη επειδή το κάλιο μπαίνει στην κυκλοφορία πιο αργά.

Το κάλιο με τη μορφή του χλωριούχου καλίου που χορηγείται για την per os αποκατάσταση του ελλείμματος και την πτώση της ΑΠ έχει βρε-

θεί να είναι το ίδιο αποτελεσματικό με τις ενώσεις του καλίου που περιέχονται στα φρούτα και τα λαχανικά και δεν προκαλεί κατακράτηση ύδατος ικανή να αναστρέψει το θεραπευτικό αποτέλεσμα, όπως θεωρούνταν στο πρόσφατο παρελθόν<sup>96</sup>. Το μέγιστο της χορήγησης είναι 40-100 mmol καλίου ημερησίως για να διατηρηθούν οι συγκεντρώσεις του καλίου του πλάσματος σε άτομα που παίρνουν διουρητικά. Σε 10% των περιπτώσεων η υποκαλιαιμία επιμένει παρά την επιθετική θεραπεία<sup>97</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι το κάλιο ενέχεται στους μηχανισμούς της ΑΠ και είναι εμφανής η αντίστροφη σχέση τους. Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να εξήγησουν μέρος των μηχανισμών που κρύβονται πίσω από τη σχέση αυτή. Λίγες μεμονωμένες παρατηρήσεις δεν συμβαδίζουν με τη γενική άποψη ότι το κάλιο μειώνει την αρτηριακή πίεση<sup>61-63</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές πιθανώς οφείλονται στο διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο των ασθενών της μελέτης και στις συνήθειές τους, δεδομένου ότι το κάλιο έχει ευνοϊκότερα αποτελέσματα σε ασθενείς νατριοευαίσθητους με υψηλή πρόσληψη νατρίου στη διατροφή τους και υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης. Θεωρώντας τις μελέτες αυτές ως μεμονωμένες και υιοθετώντας τη δίαιτα DASH, τόσο η JNC-7 όσο και Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης συστήνουν στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, την υιοθέτηση διαίτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά που είναι οι κυριότερες πηγές καλίου<sup>91,98</sup>.

## SUMMARY

**Pikilidou MI, Lasaridis NA. The role of potassium in essential hypertension. Arterial Hypertension 2006; 15: 120-129.**

Potassium is an important ion and affects almost every cellular function. There is strong evidence that implicates potassium in the regulatory mechanisms of blood pressure (BP). Clinical trials have shown that potassium supplementation lowered blood pressure that was measured in the office, at home or with 24-h BP monitoring. The underlying mechanisms of the lowering effect of potassium supplementation on BP are mainly the enhanced activity of Na-K-ATPase in vascular smooth muscle cells, the greater production of NO, the augmented sensitivity of baroreceptors,

the increased sodium excretion whereas potassium depletion enhances urinary calcium excretion and smooth muscle cell proliferation. The Joint National Committee of the United States and the European Society of Hypertension, in their recent guidelines recommend the consumption of fruits and vegetables as a rich source of potassium.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaplan N. Κλινική Υπέταση. Μ. Πιτσιλίδης Ε.Π.Ε 2000: 100.
2. Laragh JH BB. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 299.
3. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? J Am Coll Cardiol 2004; 43: 155-161.
4. Delgado MC. Potassium in hypertension. Curr Hypertens Rep 2004; 6: 31-35.
5. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT Study. The INTERSALT Cooperative Research Group. J Hypertens Suppl 1988; 6: S584-6.
6. Elliott P, Stamler R. Manual of operations for "INTER-SALT", an international cooperative study on the relation of sodium and potassium to blood pressure. Control Clin Trials 1988; 9: 1S-117S.
7. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Dietary potassium intake and risk of stroke in US men and women: National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. Stroke 2001; 32: 1473-1480.
8. Goto A, Yamada K, Nagoshi H, et al. Relation of 24-h ambulatory blood pressure with plasma potassium in essential hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 337-340.
9. Kesteloot H, Joossens JV. Relationship of serum sodium, potassium, calcium, and phosphorus with blood pressure. Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. Hypertension 1988; 12: 589-593.
10. Van Leer EM, Seidell JC, Kromhout D. Dietary calcium, potassium, magnesium and blood pressure in the Netherlands. Int J Epidemiol 1995; 24: 1117-1123.
11. Tannen RL. Effects of potassium on blood pressure control. Ann Intern Med 1983; 98: 773-780.
12. Langford HG. Dietary potassium and hypertension: epidemiologic data. Ann Intern Med 1983; 98: 770-772.
13. Kawano Y, Minami J, Takishita S, Omae T. Effects of potassium supplementation on office, home, and 24-h blood pressure in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 1141-1146.
14. Naismith DJ, Braschi A. The effect of low-dose potassium supplementation on blood pressure in apparently healthy volunteers. Br J Nutr 2003; 90: 53-60.
15. Gu D, He J, Wu X, Duan X, Whelton PK. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo-controlled trial. J Hypertens 2001; 19: 1325-1331.
16. Franzoni F, Santoro G, Carpi A, et al. Antihypertensive effect of oral potassium aspartate supplementation in mild to moderate arterial hypertension. Biomed Pharmacother 2005; 59: 25-29.
17. Tunstall-Pedoe H. Does dietary potassium lower blood pressure and protect against coronary heart disease and death? Findings from the Scottish Heart Health Study? Semin Nephrol 1999; 19: 500-502.
18. Whelton PK, He J. Potassium in preventing and treating high blood pressure. Semin Nephrol 1999; 19: 494-499.
19. Wilson DK, Sica DA, Miller SB. Effects of potassium on blood pressure in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents. Hypertension 1999; 34: 181-186.
20. Dyer AR, Elliott P, Shipley M. Urinary electrolyte excretion in 24 hours and blood pressure in the INTERSALT Study. II. Estimates of electrolyte-blood pressure associations corrected for regression dilution bias. The INTERSALT Cooperative Research Group. Am J Epidemiol 1994; 139: 940-951.
21. Ishimitsu T, Tobian L, Sugimoto K, Lange JM. High potassium diets reduce macrophage adherence to the vascular wall in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Vasc Res 1995; 32: 406-412.
22. Wu X, Ackermann U, Sonnenberg H. Hypertension development in Dahl S and R rats on high salt-low potassium diet: calcium, magnesium and sympathetic nervous system. Clin Exp Hypertens 1998; 20: 795-815.
23. Wu X, Ackermann U, Sonnenberg H. Potassium depletion and salt-sensitive hypertension in Dahl rats: effect on calcium, magnesium, and phosphate excretions. Clin Exp Hypertens 1995; 17: 989-1008.
24. Sugden AL, Bean BL, Straw JA. Effects of high potassium or low sodium diet on vascular Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity and blood pressure in young spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1987; 9: 571-575.
25. Pamnani MB, Bryant HJ, Clough DL, Schooley JF. Increased dietary potassium and magnesium attenuate experimental volume dependent hypertension possibly through endogenous sodium-potassium pump inhibitor. Clin Exp Hypertens 2003; 25: 103-115.
26. Pamnani MB, Chen X, Haddy FJ, Schooley JF, Mo Z. Mechanism of antihypertensive effect of dietary potassium in experimental volume expanded hypertension in rats. Clin Exp Hypertens 2000; 22: 555-569.
27. Ellis D, Banner B, Janosky JE, Feig PU. Potassium supplementation attenuates experimental hypertensive renal injury. J Am Soc Nephrol 1992; 2: 1529-1537.
28. Coruzzi P, Brambilla L, Brambilla V, et al. Potassium depletion and salt sensitivity in essential hypertension. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2857-2862.
29. Smith SR, Klotman PE, Svetkey LP. Potassium chloride lowers blood pressure and causes natriuresis in older patients with hypertension. J Am Soc Nephrol 1992; 2:

- 1302-1309.
30. *Mervaala EM, Himberg JJ, Laakso J, Tuomainen P, Karppanen H.* Beneficial effects of a potassium- and magnesium-enriched salt alternative. *Hypertension* 1992; 19: 535-540.
  31. *Wang Q, Domenighetti AA, Pedrazzini T, Burnier M.* Potassium Supplementation Reduces Cardiac and Renal Hypertrophy Independent of Blood Pressure in DOCA/Salt Mice. *Hypertension* 2005; 45: 547-54.
  32. *Ishimitsu T, Tobian L, Sugimoto K, Everson T.* High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxides in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 659-673.
  33. *Ishimitsu T, Tobian L.* High potassium diets reduce endothelial permeability in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 241-245.
  34. *Sugimoto T, Tobian L, Ganguli MC.* High potassium diets protect against dysfunction of endothelial cells in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1988; 11: 579-585.
  35. *Whelton PK, He J, Cutler JA, et al.* Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Jama* 1997; 277: 1624-1632.
  36. *Cappuccio FP, MacGregor GA.* Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 465-473.
  37. *Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE.* Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 471-480.
  38. *Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
  39. *Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
  40. *He FJ, MacGregor GA.* Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *Bmj* 2001; 323: 497-501.
  41. *Krishna GG.* Effect of potassium intake on blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 43-52.
  42. *MacGregor GA.* Sodium and potassium intake in the management of high blood pressure. *J Clin Hypertens* 1986; 2: 132-140.
  43. *Nowson CA, Morgan TO, Gibbons C.* Decreasing dietary sodium while following a self-selected potassium-rich diet reduces blood pressure. *J Nutr* 2003; 133: 4118-4123.
  44. *Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M.* Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991; 115: 753-759.
  45. *Geleijnse JM, Witteman JC, Bak AA, den Breeijen JH, Grobbee DE.* Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *Bmj* 1994; 309: 436-440.
  46. *Mu JJ, Liu ZQ, Liu WM, et al.* Reduction of blood pressure with calcium and potassium supplementation in children with salt sensitivity: a 2-year double-blinded placebo-controlled trial. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 479-483.
  47. *Delgado MC, Delgado-Almeida A.* Red blood cell potassium and blood pressure in adolescents: a mixture analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 112-116.
  48. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.
  49. *Berecek KH, Farag A, Bahtiyar G, Rothman J, McFarlane SI.* Adding low-dose spironolactone to multidrug regimens for resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 211-212.
  50. *Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al.* Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831-1838.
  51. *Cleland JG, Coletta AP, Nikitin N, Louis A, Clark A.* Update of clinical trials from the American College of Cardiology 2003. EPHEUS, SPORTIF-III, ASCOT, COMPANION, UK-PACE and T-wave alternans. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 391-398.
  52. *Krum H, Nolly H, Workman D, et al.* Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117-123.
  53. *Teerlink JR, Massie BM.* Late breaking heart failure trials from the 2003 ACC meeting: EPHEUS and COMPANION. *J Card Fail* 2003; 9: 158-163.
  54. *Aviv A, Hollenberg NK, Weder A.* Urinary Potassium Excretion and Sodium Sensitivity in Blacks (Response: Reinterpreting Sodium-Potassium Data in Salt Sensitivity Hypertension: A Prospective Debate). *Hypertension* 2005.
  55. *Delgado-Almeida A.* Reinterpreting sodium-potassium data in salt-sensitivity hypertension: a prospective debate. *Hypertension* 2005; 45: e4; author reply e4.
  56. *Luft FC, Miller JZ, Grim CE, et al.* Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses. *Hypertension* 1991; 17: 1102-1108.
  57. *Morris RC, J, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O.* Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33: 18-23.
  58. *Weinberger MH.* Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481-490.
  59. *Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, et al.* Age-race sub-



- group compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Jama* 1998; 280: 1168-1172.
60. *Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R.* Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 805-812.
  61. *Whelton PK, Buring J, Borhani NO, et al.* The effect of potassium supplementation in persons with a high-normal blood pressure. Results from phase I of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP). Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 85-95.
  62. *Barden AE, Vandongen R, Beilin LJ, Margetts B, Rogers P.* Potassium supplementation does not lower blood pressure in normotensive women. *J Hypertens* 1986; 4: 339-343.
  63. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I *Jama* 1992; 267: 1213-1220.
  64. *Walsh CR, Larson MG, Vasan RS, Levy D.* Serum potassium is not associated with blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 130-136.
  65. *Sacks FM, Willett WC, Smith A, Brown LE, Rosner B, Moore TJ.* Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension* 1998; 31: 131-138.
  66. *Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al.* Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98: 1198-1204.
  67. *Aperia A.* Regulation of sodium/potassium ATPase activity: impact on salt balance and vascular contractility. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 165-171.
  68. *Rusch NJ, Liu Y, Pleyte KA.* Mechanisms for regulation of arterial tone by Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 1077-1081.
  69. *Bichet DG, Fujiwara TM.* Reabsorption of sodium chloride—lessons from the chloride channels. *N Engl J Med* 2004; 350: 1281-1283.
  70. *Krishna GG, Kapoor SC.* Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115: 77-83.
  71. *Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, Heller JA, Simmons M.* Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 746-749.
  72. *MacGregor GA, Smith SJ, Markandu ND, Sagnella GA.* Does increasing potassium intake lower blood pressure in essential hypertension? *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 Suppl 1: S244-S249.
  73. *El-Hajj Fuleihan G, Seifter J, Scott J, Brown EM.* Calcium-regulated renal calcium handling in healthy men: relationship to sodium handling. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2366-2372.
  74. *McCabe RD, Bakarich MA, Srivastava K, Young DB.* Potassium inhibits free radical formation. *Hypertension* 1994; 24: 77-82.
  75. *Bianchetti MG, Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Ferrier C.* Potassium and norepinephrine- or angiotensin-mediated pressor control in pre-hypertension. *Kidney Int* 1987; 31: 956-963.
  76. *Taddei S, Mattei P, Virdis A, Sudano I, Ghiadoni L, Salvetti A.* Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 485-490.
  77. *Bellien J, Joannides R, Iacob M, Arnaud P, Thuillez C.* Calcium-activated potassium channels and NO regulate human peripheral conduit artery mechanics. *Hypertension* 2005; 46: 210-216.
  78. *Barri YM, Wingo CS.* The effects of potassium depletion and supplementation on blood pressure: a clinical review. *Am J Med Sci* 1997; 314: 37-40.
  79. *Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB.* Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-1030.
  80. *Krishna GG.* Role of potassium in the pathogenesis of hypertension. *Am J Med Sci* 1994; 307 Suppl 1: S21-S25.
  81. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Jama* 1982; 248: 1465-1477.
  82. *Zuccala G, Pedone C, Cocchi A, et al.* Older age and in-hospital development of hypokalemia from loop diuretics: results from a multicenter survey. GIFA Investigators. Multicenter Italian Pharmacoeconomic Study Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M232-M238.
  83. *Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al.* Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852-1857.
  84. *Podrid PJ.* Potassium and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65: 33E-44E; discussion 52E.
  85. *Hansson L.* Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 17-20.
  86. *Halperin ML, Kamel KS.* Potassium. *Lancet* 1998; 352: 135-140.
  87. *Cohen HW, Madhavan S, Alderman MH.* High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1315-1323.
  88. *Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting—enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
  89. Major outcomes in high-risk hypertensive patients ran-

- domized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
90. *Appel LJ*. The verdict from ALLHAT—thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002; 288: 3039-3042.
91. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
92. *Palmer BF*. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-592.
93. *Brown MJ, Brown DC, Murphy MB*. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309: 1414-1419.
94. *Brown MJ*. Hypokalemia from beta 2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *Am J Cardiol* 1985; 56: 3D-9D.
95. *Freed MI, Rastegar A, Bia MJ*. Effects of calcium channel blockers on potassium homeostasis. *Yale J Biol Med* 1991; 64: 177-186.
96. *He FJ, Markandu ND, Coltart R, Barron J, MacGregor GA*. Effect of short-term supplementation of potassium chloride and potassium citrate on blood pressure in hypertensives. *Hypertension* 2005; 45: 571-574.
97. *Gennari FJ*. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-458.
98. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.