

Συγκριτική μελέτη επίδρασης της αμλοδιπίνης και φοσινοπρίλης στην αρτηριακή πίεση και την ινσουλινοευαισθησία υπέρτασικών ατόμων

Π. Ζεμπεκάκης
Α. Κοπράς
Α. Λαζαρίδης
Σ. Μεταλλίδης
Ι. Τζιόλας
Λ. Χατζησταυρή
Π. Σαραφίδης
Αχ. Τουρκαντώνης

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία ανευρίσκονται σε σημαντικό ποσοστό υπέρτασικών ασθενών και πιθανολογείται ότι αποτελούν βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό του μεταβολικού συνδρόμου. Τα αντιυπέρτασικά φάρμακα εκτός από τη δράση τους στην πίεση πρέπει να συνδυάζουν και ευνοϊκή ή ουδέτερη επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία. Σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθεί η δράση ενός ανταγωνιστή του ασβεστίου (αμλοδιπίνη, Α) και ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (φοσινοπρίλη, Φ) στην αρτηριακή πίεση και την ινσουλινοευαισθησία ασθενών με ήπια υπέρταση. Μελετήθηκαν 33 ασθενείς ηλικίας 51 ± 7 ετών ($m \pm SD$) με δείκτη μάζας σώματος $25,6 \pm 4,7$ Kg/m² οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) από το στόμα, 24ωρη καταγραφή της πίεσης και κατά τυχαία σειρά έλαβαν αγωγή 5mg Α ή 10mg Φ για 15 ημέρες. Στη συνέχεια, αν η ΑΠ ήταν πάνω από 140/90, η δοσολογία διπλασιάστηκε και μετά από 45 ημέρες θεραπείας επαναλήφθηκε η ΔΑΓ και η 24ωρη καταγραφή. Η ινσουλινοευαισθησία εκτιμήθηκε: α) με το δείκτη ινσουλινογένεσης (AUC ινσουλίνης/AUC γλυκόζης διώρου) και β) με τη μέθοδο προτύπου ομοιόστασης (HOMA). Κατά τη βασική ΔΑΓ δεν βρέθηκε κανένας ασθενής με καμπύλη διαβητικού τύπου, ενώ 4 ασθενείς (2 σε κάθε υπο-ομάδα) παρουσίασαν παθολογική ανοχή γλυκόζης, που μετά τη φαρμακευτική αγωγή διορθώθηκε. Η 24ωρη αρτηριακή πίεση μεταβλήθηκε σημαντικά με τη θεραπεία (από $143,5 \pm 7,5/97,8 \pm 5,3$ σε $130,6 \pm 7,1/86,8 \pm 5,7$ mmHg, $p < 0,001$). Στην ομάδα Α, η μείωση ήταν μεγαλύτερη (από $145,2 \pm 8,7/99,7 \pm 5,1$ σε $129,1 \pm 7,9/86,2 \pm 5,9$, $p < 0,001$) από αυτή της Φ (από $141,7 \pm 5,5/95,8 \pm 4,9$ σε $132,2 \pm 5,9/87,4 \pm 5,8$ mmHg, $p < 0,001$). Η ινσουλινοευαισθησία βελτιώθηκε σημαντικά στο σύνολο, είτε εκτιμήθηκε με το δείκτη ινσουλινογένεσης (από $0,316 \pm 0,154$ σε $0,235 \pm 0,104$, $p < 0,001$) είτε με HOMA (από $5,19 \pm 3,49$ σε $4,06 \pm 2,94$, $p < 0,001$). Παρόμοιες ήταν οι μεταβολές και στις δύο υπο-ομάδες (Α από $0,317 \pm 0,073$ σε $0,238 \pm 0,086$, $p < 0,001$ ή από $5,11 \pm 2,75$ σε $3,53 \pm 1,77$, $p = 0,003$ και Φ από $0,315 \pm 0,213$ σε $0,233 \pm 0,123$, $p < 0,001$ ή α-πό $5,28 \pm 4,24$ σε $4,62 \pm 3,79$, $p < 0,001$). Οι υπόλοιπες παράμετροι, όπως νεφρική λειτουργία, ηλεκτρολύτες, λιπίδια και ουρικό οξύ ορού δεν είχαν δυσμενείς μεταβολές και στις δύο ομάδες. Συμπερασματικά η αμλοδιπίνη και η φοσινοπρίλη παρουσίασαν σημαντικό αντιυπέρτασικό αποτέλεσμα με επιπρόσθετη και ισοδύναμη ευνοϊκή επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία των υπέρτασικών ασθενών.

Η υπερινσουλιναιμία, ιδίως όταν αυτή συνοδεύεται από αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, συζητείται πολύ τα τε-

λευταία χρόνια στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, αλλά κυρίως όταν αυτή αποτελεί συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου¹⁻⁶.

Ήδη από το 1988 ο Reaven⁷ πρότεινε τον όρο «μεταβολικό σύνδρομο X» για να χαρακτηρίσει την συνύπαρξη της ιδιοπαθούς υπέρτασης με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και παθοφυσιολογικό συνδυαστικό κρίκο του συνδρόμου πρότεινε την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συννοδό υπερινσουλιναίμια.

Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια ανευρίσκονται σε ένα σημαντικό ποσοστό (20-30%) υπερτασικών ασθενών χωρίς παχυσαρκία, ενώ όταν συνυπάρχει παχυσαρκία το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται.

Η υπερινσουλιναίμια επίσης έχει βρεθεί ότι προάγει την αθηρωμάτωση και την εναπόθεση λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα μέσω της λιπογόνου δράσης της που ασκείται με αύξηση της σύνθεσης των LDL υποδοχέων στα κύτταρα των λείων μυϊκών ιστών και της αύξησης της δραστηριότητας της HMG-CoA ρεδοκτάσης, που είναι το ρυθμιστικό ένζυμο της σύνθεσης της ενδογενούς χοληστερίνης⁸⁻¹¹. Από την άλλη μεριά, ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά και οι β-αποκλειστές του συμπαθητικού, έχει βρεθεί ότι επιδεινώνουν τα επίπεδα του σακχάρου και των λιπιδίων επηρεάζοντας αρνητικά την ινσουλινουαισθησία των υπερτασικών ασθενών^{12,13}. Οι α-αδρενεργικοί αποκλειστές και οι AMEA έχει αναφερθεί σε μερικές¹³⁻¹⁶, αλλά όχι σε όλες¹⁷⁻¹⁸, τις μελέτες ότι βελτιώνουν την από την ινσουλίνη προερχόμενη διάθεση της γλυκόζης, άρα και την ινσουλινουαισθησία. Μελέτες που διερεύνησαν τη δράση των ανταγωνιστών των διαύλων Ca είχαν αντιφατικά αποτελέσματα¹⁹⁻²¹.

Οι συγκριτικές μελέτες μεταξύ ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (AMEA) όσον αφορά την ινσουλινουαισθησία σε υπερτασικούς ασθενείς) είναι πολύ λίγες.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να ερευνηθεί συγκριτικά, σε ασθενείς με ήπια-μέτρια αρτηριακή υπέρταση, την επίδραση της φοσινοπρίλης (ενός AMEA) και της αμλοδιπίνης (ενός αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου) όσον αφορά την ινσουλινουαισθησία (μετά από δοκιμασία χορήγησης γλυκόζης per os), τις λιπιδαιμικές παραμέτρους και το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών, σε συνάρτηση με την 24ωρη φορητή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν, μετά από γραπτή συγκατάθεση που ακολούθησε την ενημέρωσή τους, 35 ασθενείς με ήπια-μέτρια αρτηριακή υπέρταση. Είχαν δηλαδή συστολική αρτηριακή πίεση από 140 έως 180 και διαστολική πίεση από 90 έως 110 mmHg σε τρεις τουλάχιστον μετρήσεις στο εξωτερικό ιατρείο χωρίς φαρμακευτική αγωγή ή ήδη έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς για 15 ημέρες πήραν εικονικό φάρμακο, ενώ όσοι ήταν σε αντιυπερτασική αγωγή, τη διέκοψαν στο ίδιο 15ήμερο διάστημα. Στη συνέχεια υποβλήθηκαν, σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο που περιλάμβανε επίσης και τυπική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, με χορήγηση 75 gr γλυκόζης από το στόμα.

Στη μελέτη συμμετείχαν όσοι ασθενείς: α) είχαν αρτηριακή πίεση πάνω από τα φυσιολογικά όρια (ΣΑΠ >140 και ΔΑΠ >90 mmHg), β) δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη (σάκχαρο νηστείας >140 mg/dl ή διαβητικού τύπου καμπύλη γλυκόζης, σύμφωνα με τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρείας (ESD) και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) και γ) δεν είχαν οξεία ή χρόνια νεφρική, ηπατική ή καρδιαγγειακή νόσο ή σοβαρού βαθμού παχυσαρκία (δηλαδή BMI >30 Kg/m², αφού προσδιορίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος από το λόγο του βάρους σε Kg προς το ύψος σε μέτρα στο τετράγωνο). Στη συνέχεια όσοι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου της μελέτης υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης με συσκευή Spacelabs 90207 και την επόμενη ημέρα άρχισαν κατά τυχαία σειρά φαρμακευτική αγωγή με 5 mg αμλοδιπίνης (ομάδα Α) ή 10 mg φοσινοπρίλης (ομάδα Β). Επανελέγχος της ΑΠ στο εξωτερικό ιατρείο γινόταν κάθε 15 ημέρες και αν η ΑΠ ήταν στην επίσκεψη των 30 ημερών πάνω από 140/90 mmHg, η δόση διπλασιαζόταν σε 10 και 20 mg αντίστοιχα. Συνεχίστηκε η φαρμακευτική αγωγή για άλλες 4 εβδομάδες, οπότε επαναλήφθηκε ο πλήρης έλεγχος (δηλαδή 24ωρη καταγραφή, δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και πλήρης κλινικοεργαστηριακός έλεγχος). Τη μέρα της τυχαιοποίησης (χρόνος 0 εβδομάδα) και στο τέλος της μελέτης (8^η εβδομάδα) έγιναν οι παρακάτω εργαστηριακές εξετάσεις: γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, ηλεκτρολύτες ορού (K, Na, Ca, Mg), λιπίδια ορού (χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL), κρεατινίνη, ουρικό οξύ με τις συνήθεις μεθόδους που έχουν ανακοινωθεί και σε προηγούμε-

νες εργασίες μας²⁴⁻²⁵. Όσοι ασθενείς στο τέλος των 8 εβδομάδων με τη μονοθεραπεία δεν ρυθμίστηκαν, στη συνέχεια πήραν το συνδυασμό των δυο φαρμάκων. Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης δόθηκαν οδηγίες για σταθερή δίαιτα όσον αφορά τις θερμίδες και τη σύνθεσή της σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη και χλωριούχο νάτριο.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Ο προσδιορισμός της ινσουλινοευαισθησίας έγινε με δύο μεθόδους. Η πρώτη αφορά στη διενέργεια καμπύλης ανοχής γλυκόζης μετά από χορήγηση από το στόμα 75 gr γλυκόζης και τον προσδιορισμό ανά ημίωρο και για δύο συνολικά ώρες των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Στη συνέχεια προσδιορίστηκε, με τον κανόνα των εμβασμών των τραπεζίων που σχηματίστηκαν από τις καμπύλες της συγκέντρωσης της γλυκόζης και της ινσουλίνης στα διαστήματα του δώρου, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης της γλυκόζης και της ινσουλίνης αντίστοιχα, δηλαδή οι (AUC, Area Under the Curve) της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Ο λόγος των AUC της ινσουλίνης προς την AUC της γλυκόζης αποτέλεσε το δείκτη ινσουλινογένεσης, που είναι ένας αποδεκτός έμμεσος δείκτης μελέτης της αντίστασης στην ινσουλίνη ή καλύτερα της ευαισθησίας (αφού αυτή είναι το αντίστροφο της αντίστασης) και έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές ελληνικές και διεθνείς μελέτες^{16,26-28}.

Η δεύτερη μέθοδος αφορά την εφαρμογή του προτύπου ομοιόστασης HOMA (Homeostasis Model Assessment) που προσδιορίζεται από το γινόμενο της ινσουλίνης νηστείας (σε $\mu\text{U/ml}$) επί τη γλυκόζη νηστείας (σε mmol/L) δια ένα σταθερό συντελεστή 22,5. Η μέθοδος αυτή της εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια σε αρκετές διεθνείς μελέτες, που έγιναν τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς νορμοτασικούς ή υπεртаσικούς και δείχθηκε ότι πλησιάζει σημαντικά την ακρίβεια της εκτίμησης που δίνει η υπερινσουλιναιμική clamp τεχνική, η οποία αποτελεί την πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδο εκτίμησης της ινσουλινοευαισθησίας και πρωτοπεριγράφηκε από τους Matthews και συνεργάτες στο περιοδικό *Diabetologia* το 1985²⁹⁻³³.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο εξωτερικό ιατρείο με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο, κατάλληλα ελεγμένο, τρεις φορές, με μεσοδιάστημα 2 λεπτών και ως τελική τιμή λήφθηκε ο μέσος όρος των δύο τελευταίων μετρήσεων. Η 24ωρη καταγραφή έγινε με τη συσκευή Spacelabs 90207. Οι μετρήσεις προγραμματίστηκαν στη διάρκεια της ημέρας ανά 15 min και της νύχτας ανά 30 min. Διάρκεια της μέρας θεωρήθηκε το διάστημα 08:00-23:00 και νύχτας το διάστημα 23:00-08:00. Η συσκευή κατέγραφε την ΑΠ επιλέγοντας αυτόματα την ταλαντωσιμετρική ή την ακουστική μέθοδο.

Σαν ανώτερα φυσιολογικά όρια λάβαμε για την ημέρα τα επίπεδα 135/85 mmHg, για τη νύχτα τα 120/70 mmHg και του συνολικού 24ώρου τα 130/80 mmHg. Σαν υπερτασικά όρια λάβαμε για την ημέρα τα επίπεδα που ήταν $\geq 140/90$, τη νύχτα $\geq 125/75$ mmHg και για τις τιμές του 24ώρου συνολικά $\geq 135/85$ mmHg, τα οποία είναι διεθνώς αποδεκτά από τους περισσότερους ερευνητές³⁴⁻³⁵.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα της μελέτης καταγράφηκαν και επεξεργάστηκαν με ηλεκτρονικό υπολογιστή στο πρόγραμμα SPSS-8. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± 1 σταθερή απόκλιση ($m \pm SD$). Όλες οι παράμετροι κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: α) με τα αιμοδυναμικά δεδομένα (όπως αρτηριακή πίεση ΑΠ, καρδιακή συχνότητα ΚΣ), β) με τα επίπεδα της γλυκόζης και ινσουλίνης (νηστείας και της δώρης δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης) και το δείκτη ινσουλινοευαισθησίας που προέκυψε και γ) με τις υπόλοιπες παραμέτρους, όπως, την κρεατινίνη, τα λιπίδια, τους ηλεκτρολύτες κλπ.

Συγκρίθηκαν οι βασικές τιμές (0 εβδομάδα) στο σύνολο των ασθενών, αλλά και των δυο υποομάδων τους (ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή που πήραν, δηλαδή φοσινοπρίλη ή αμιλοδιπίνη) με αυτές του τέλους της θεραπείας (8^η εβδομάδα) με paired t test ή ANOVA. Συγκρίθηκαν επίσης οι δύο υπο-ομάδες μεταξύ τους με unpaired t test. Συσχετίστηκαν, τέλος, οι διάφορες ποσοτικοί παράμετροι μεταξύ τους με το συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Τιμές του $p < 0,05$ λήφθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης (μέση τιμή±SD)

	Αμλοδιπίνη n = 17	Φοσινοπρίλη n = 16
Ηλικία (έτη)	52,4±7,6	49,5±7,7
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	3 / 14	3 / 13
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	145,2±8,7	141,7±5,5
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	99,7±5,1	95,7±4,8*
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις / λεπτό)	78±9	72 ±8
BMI (Kg/m ²)	25,5±1,8	25,5±1,7
Σάκχαρο (mg/dl)	83,06±12,07	77,68±13,29
Ινσουλίνη (μU/ml)	25,26±12,88	28,32±23,60
Χοληστερίνη (mg/dl)	228 ±40	235±51
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	107±45	162±72
HDL (mg/dl)	45±9	40±7
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,81±0,20	0,98±0,28
Ουρικό οξύ (mg/dl)	4,48±1,5	5,07±1,5
K+ (mEq/L)	4,1±0,4	4,3±0,5
Na+ (mEq/L)	141±5,4	141,4±3
Ινωδογόνο (mg/dl)	334,8±90,4	349,9±121,8
HOMA	5,10±2,75	5,28±2,23

*Όπου *: p=0.030

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

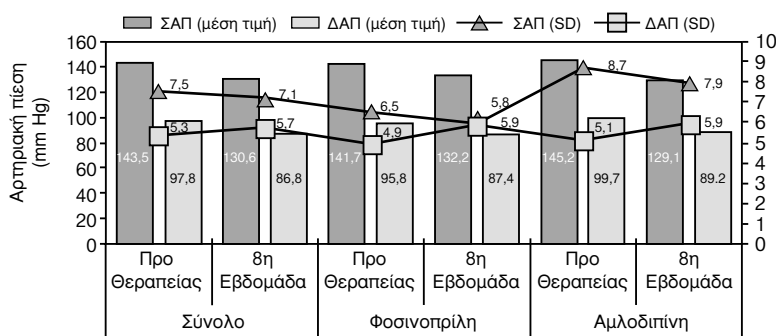
Στη μελέτη έλαβαν μέρος 35 ασθενείς. Στο τέλος αξιολογήθηκαν όμως, μόνο οι τριάντα-τρεις (27 άνδρες και 6 γυναίκες) που συμπλήρωσαν τη μελέτη, αφού 2 ασθενείς αποχώρησαν από τη μελέτη (ένας λόγω οιδήματος στην ομάδα Α και ένας λόγω βήχα στην ομάδα Φ). Από τους 33 ασθενείς οι 16 πήραν αγωγή τη φοσινοπρίλη (Φ) και οι 17 την αμλοδιπίνη (Α). Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1 και δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους. Κατά τη βασική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) δεν βρέθηκε κανένας ασθενής με καμπύλη διαβητικού τύπου, ενώ 4 ασθενείς (δύο ασθενείς σε κάθε ομάδα μελέτης), είχαν γλυκόζη διώρου μεγαλύτερη από 140 mg/dl, δηλαδή είχαν σε ποσοστό 12% παθο-

λογική ανοχή γλυκόζης (IGT, Impaired Glucose Tolerance). Ο ένας από αυτούς είχε και παθολογική τιμή γλυκόζης νηστείας (116 mg/dl). Μετά τη θεραπεία βελτιώθηκε η κατάσταση και στους τέσσερις. Στα σχήματα 2 και 3 φαίνονται οι μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά τη ΔΑΓ στην αρχή (0 εβδομάδα) και στην 8^η εβδομάδα της θεραπείας.

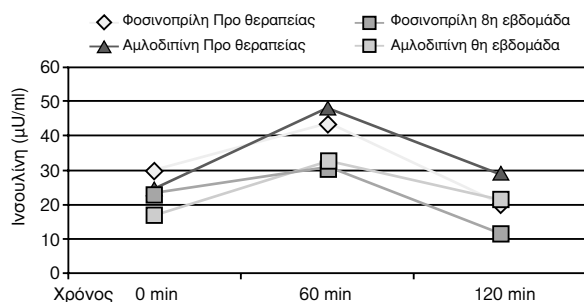
Το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες με τη θεραπεία.

Η αρτηριακή πίεση στην 24ωρη καταγραφή μεταβλήθηκε σημαντικά με τη θεραπεία (από 143,5±7,5 / 97,8±5,3 σε 130,6±7,1 / 86,8±5,7 mmHg, p<0,001).

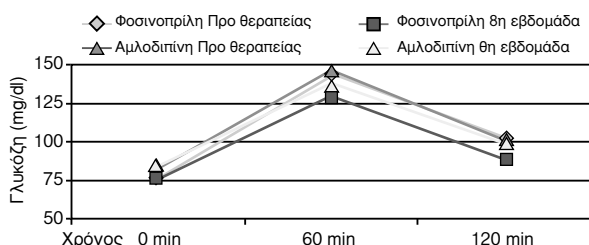
Στην ομάδα της αμλοδιπίνης η μείωση ήταν μεγαλύτερη (από 145,2±8,7 / 99,7±5,1 σε 129,1±7,9 / 86,2±5,9 mmHg, p<0,001) από αυτή της φοσινο-



Σχ. 1. Μεταβολές της 24ώρης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης.



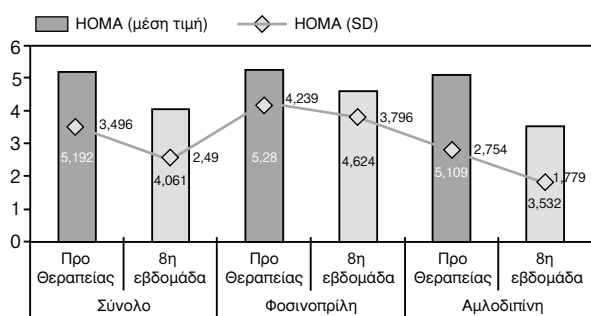
Σχ. 2. Μεταβολές των επιπέδων της ινσουλίνης κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης αρχικά και την 8η εβδομάδα θεραπείας.



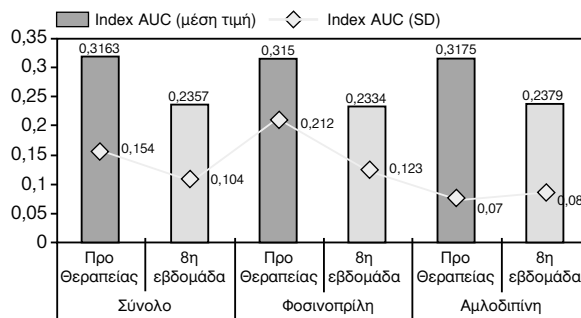
Σχ. 3. Μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης αρχικά και την 8η εβδομάδα θεραπείας.

πρώλης (από $141,7 \pm 5,5 / 95,8 \pm 4,9$ σε $132,2 \pm 5,9 / 87,4 \pm 5,8$ mmHg, $p < 0,001$) όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

Η ινσουλινοευσαιδησία βελτιώθηκε σημαντικά στο σύνολο των ασθενών, είτε εκτιμήθηκε με το δείκτη ινσουλινογένεσης (από $0,316 \pm 0,154$ σε $0,235 \pm 0,104$, $p < 0,001$) είτε με HOMA (από $5,19 \pm 3,49$ σε $4,06 \pm 2,94$, $p < 0,001$). Παρόμοιες ήταν οι μεταβολές και στις δυο υπο-ομάδες (Α από $0,317 \pm 0,073$ σε $0,238 \pm 0,086$, $p < 0,001$ ή από $5,11 \pm 2,75$ σε $3,53 \pm 1,77$, $p < 0,003$ και Φ από $0,315 \pm 0,213$ σε $0,233 \pm 0,123$, $p < 0,001$ ή από $5,28 \pm 4,24$ σε $4,62 \pm 3,79$, $p < 0,001$), όπως φαίνεται στα σχήματα 4 και 5.



Σχ. 4. Μεταβολή του δείκτη HOMA με τη θεραπεία στο σύνολο των ασθενών και στις υπο-ομάδες τους.



Σχ. 5. Μεταβολή του δείκτη ινσουλινογένεσης με τη θεραπεία στο σύνολο των ασθενών και στις υπο-ομάδες τους.

Οι υπόλοιπες παράμετροι, όπως η νεφρική λειτουργία, οι ηλεκτρολύτες, τα λιπίδια και το ουρικό οξύ δεν είχαν δυσμενείς μεταβολές και στις δυο ομάδες, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας έδειξε ότι η θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ήπια-μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση τόσο του AMEA φοσινοπρίλη, όσο και του ανταγωνιστή ασβεστίου μακράς δράσης αμλοδιπίνη, μείωσε δραστικά την αρτηριακή πίεση, ενώ παράλληλα βελτίωσε την ινσουλινοευσαιδησία των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα, βελτιώθηκαν ελαφρά ή τουλάχιστον δεν επιδεινώθηκαν οι λιπιδαιμικές παράμετροι (αφού σημειώθηκε μικρή αύξηση της HDL και Apo-A₁ με παράλληλη μικρή μείωση της χοληστερίνης, των τριγλυκεριδίων και της Apo-B) καθώς και οι υπόλοιποι συμπαράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως το ινοδαγόνιο και το ουρικό οξύ (που σημείωσαν μικρή μείωση), χωρίς αρνητικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία και τους ηλεκτρολύτες.

Η ομάδα των υπερτασικών που μελετήθηκε αποτελούνταν από άτομα με ήπια κυρίως αρτηριακή υπέρταση (μέση ΑΠ $143,5/97,8$ mmHg) και πολύ μικρό ποσοστό παχυσαρκίας, αφού μόνο 8 ασθενείς, 4 σε κάθε ομάδα, είχαν BMI πάνω από 27 Kg/m², ενώ η μέση τιμή του BMI ήταν $25,6$ Kg/m². Αν και είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία είναι κύριος παράγοντας ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη που συσχετίζεται θετικά, και μάλιστα γραμμικά με αυτήν^{36,37}, σε αρκετές μελέτες δείχθηκε η ύπαρξη σημαντικού ποσοστού (έως και 30%) ινσουλινοαντίστασης και σε υπερτασικούς, μη παχύσαρκους ασθενείς^{4,5,38,39}.

Σε παλιότερη μελέτη μας βρήκαμε ότι τα υ-

Πίνακας 2. Μεταβολές λιπιδίων, ινοδαγόνου, ουρικού οξέος, κρεατινίνης και ηλεκτρολυτών

	Σύνολο		Φοσινοπρίλη		Αμλοδιπίνη	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
Χοληστερίνη (mg/dl)	232±45	229±43	235±51	220±33	228±40	237±50
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	135±65	121±43	162±72	146±30	107±45	97±39
HDL(mg/dl)	43±9	45±10	40±7	40±4	45±9	48±11
Apo-A-I (mg/dl)	128±31	135±22	116±30	134±22 ^β	139±29	137±23
Apo-B (mg/dl)	137±46	134±25	141±47	128±22	135±46	140±27
Ινοδαγόνο (mg/dl)	342±105	299±95 *	349±121 ^α	293±117	334±90	304±72 ^γ
Ουρικό οξύ (mg/dl)	4,95±1,4 ⁺	4,63±1,4	5±1,4	4,76±1,4	4,48±1,5	4,51±1,4
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,89±0,2	0,93±0,2	0,98±0,2	0,96±0,2	0,81±0,2	0,9±0,2
K ⁺ (mEq/l)	4,25±0,4	4,33±0,4	4,36±0,4	4,13±0,3	4,15±0,3	4,5±0,4
Na ⁺ (mEq/l)	141±4	141±4	141±3	140±4	141±5	141±3
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9,77±0,5	9,68±0,5	9,85±0,4	9,72±0,4	9,7±0,6	9,65±0,5
Mg ⁺⁺ (mg/dl)	2,32±0,6	2,29±0,6	2,44±0,6	2,11±0,4	2,22±0,6	2,46±0,7

Όπου: *: p=0,001, +: p=0,028, α: p=0,001, β: p= 0,009, γ: p=0,067

περτασικά άτομα παρουσιάζουν πιο συχνά αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια παθολογική ανοχή γλυκόζης (50%) απ' ότι νορμοτασικοί μάρτυρες με φυσιολογική ανοχή, παρόμοιας ηλικίας (46-50 ετών) και βάρους (74,5 Kg), όπως ήταν και οι ασθενείς της μελέτης αυτής²⁶.

Δεν βρήκαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αντιυπερτασικής απάντησης και της αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας, αφού η μείωση της αρτηριακής πίεσης με την αμλοδιπίνη ήταν μεγαλύτερη της μείωσης της φοσινοπρίλης, γεγονός που αντανακλά ότι η μείωση της ινσουλινοαντοχής που προκαλούν τα φάρμακα (AMEA και ανταγωνιστές ασβεστίου) δεν αποδίδεται τουλάχιστον εξ' ολοκλήρου στο άμεσο αιμοδυναμικό τους αποτέλεσμα. Παρόμοια ευρήματα ανακοίνωσαν οι Lender και συν.⁴⁰ πρόσφατα, συγκρίνοντας την επίδραση της αμλοδιπίνης και της εναλαπρίλης σε 46 υπερτασικούς με ήπια-μέτρια υπέρταση με την εφαρμογή υπερινσουλιναϊμικού ευγλυκαιμικού clamp.

Δεν βρήκαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βασικής ινσουλινοευαισθησίας και των βασικών επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Παρόμοιο εύρημα αναφέρεται και στην παραπάνω εργασία⁴⁰. Αυτό πιθανά εξηγείται από το στενό εύρος τιμών της αρτηριακής πίεσης των ατόμων που επιλέχθηκαν για τη μελέτη, αφού συμμετείχαν μόνο υπερτασικοί ασθενείς και έτσι δεν υπήρχε το ευρύ φάσμα τιμών αρτηριακής πίεσης, που ενδεχόμενα θα αποτελούσε μια μικτή ομάδα νορμοτασικών και υπερτασικών (δηλαδή αποτελούμενο από μεγάλο εύρος

τιμών της πίεσης).

Η κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης, έχοντας υπόψη ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνοδός υπερινσουλιναϊμία προκαλούν προαγωγή της αθηροσκλήρωσης (άρα αποτελούν παράγοντα καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου), μας οδηγεί στην παραδοχή ότι η θεραπεία με τη φοσινοπρίλη αλλά και με την αμλοδιπίνη υπερέχει, εφόσον μειώνουν εξίσου την αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν οι υπερτασικοί ασθενείς, συγκριτικά τουλάχιστον με τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές, που όπως είναι ήδη γνωστό, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη^{12,13}. Επιπρόσθετα ευεργετικές είναι και οι επιδράσεις τους αφενός με τη μείωση του ινοδαγόνου (που προκαλούν και οι δύο), αφετέρου δε με την ουδέτερη ή ελαφρά ευνοϊκή επίδραση στα λιπίδια των υπερτασικών (που ήταν πιό έκδηλα με τη φοσινοπρίλη).

Οι μηχανισμοί της επίδρασης των AMEA και των ανταγωνιστών του ασβεστίου στην αρτηριακή πίεση, αν και είναι διαφορετικοί για κάθε κατηγορία των δυο αυτών φαρμάκων, είναι πολύ καλά γνωστοί, τόσο από πειραματικές όσο και από κλινικές μελέτες. Οι επακριβείς μηχανισμοί όμως μέσω των οποίων ασκούν τις επιδράσεις τους στις διάφορες μεταβολικές παραμέτρους του οργανισμού είναι στην πλειονότητά τους μέχρι σήμερα άγνωστοι, και κατά συνέπεια οι σχετικές εξηγήσεις είναι υποθετικές. Έτσι δεν είναι γνωστό αν εμπλέκονται κοινοί μηχανισμοί. Και τα δύο φάρ-

μακα αποτελούν ισχυρά αγγειοδιασταλτικά, μειώνουν δηλαδή τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις μέσω της ελάττωσης του τόνου των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων. Επειδή όμως η προερχόμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη της γλυκόζης, όπως αυτό έχει αποδειχθεί με ευγλυκαιμικές clamp τεχνικές, συμβαίνει κατά πλειονότητα (περίπου 80-90%) στους σκελετικούς μύες⁴¹ και είναι ανάλογη της μυϊκής αιματικής ροής⁴², κάθε αύξηση στην ροή αυτή που προκαλούν τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, θα μπορούσε, θεωρητικά, να οδηγήσει και σε αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης. Οι μελέτες όμως του Hall και συν (43) έδειξαν ότι σημαντικές μεταβολές στη μυϊκή αιματική ροή είχαν μικρή μόνο μεταβολή στην ινσουλινοευαισθησία *in vivo*. Οι AMEA προκαλούν εκτός της μείωσης των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II και αύξηση των επιπέδων της βραδυκινίνης, αφού το μετατρέπον ένζυμο ταυτίζεται με την κινινάση II δηλαδή το ένζυμο που διασπά την βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες⁴⁴. Η βραδυκινίνη με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει αγγειακή διαστολή στους μύες και να αυξήσει κατά συνέπεια την γλυκολυτική διαδικασία⁴⁵. Οι Pollare et al¹³ σε διασταυρούμενη μελέτη συνέκριναν την επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε παρατεταμένη θεραπεία καπτοπρίλης έναντι υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση διάρκειας 4 μηνών για κάθε θεραπεία. Έτσι, η καπτοπρίλη αύξησε σημαντικά την από την ινσουλίνη προερχόμενη διάθεση της γλυκόζης (insulin mediated glucose disposal) κατά 15-20%, ενώ η υδροχλωροθειαζίδη μείωσε κατά ανάλογο ποσοστό τη δράση της ινσουλίνης. Μακροχρόνιες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση των AMEA στις μεταβολικές παραμέτρους, όπως η CAPP⁴⁶, η FACET⁴⁷, η HOPE⁴⁸⁻⁵⁰, η STOP-2⁵¹ και η HOT^{52,53}, με τη χρήση διαφόρων AMEA (όπως της καπτοπρίλης, της φοσινοπρίλης της ραμπρίλης και εναλαπρίλης) και διαφόρων ανταγωνιστών του ασβεστίου (όπως αμλοδιπίνης και νιτρενδιπίνης), όλες έδειξαν ότι η χρήση τους στους διαβητικούς υπερτασικούς βελτίωσε τη γλυκόζη νηστείας και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb-A_{1c}). Οι AMEA, τέλος, δεν επηρέασαν σημαντικά τα λιπίδια όταν χορηγήθηκαν σαν μονοθεραπεία ή στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με διουρητικά, άμβλυαν σε κάποιο βαθμό τις ανεπιθύμητες ενέργειες των διουρητικών. Έτσι ο συνδυασμός της καπτοπρίλης με υδροχλωροθειαζίδη, είχε σε μικρότερο βαθμό αύξηση της ολικής χολη-

στερίνης, των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης απ' ότι η χρήση μόνου του διουρητικού¹³.

Η αγγειοδιασταλτική δράση των ανταγωνιστών του ασβεστίου παράγεται μέσω της μείωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων που προκαλούν, αποκλείοντας την είσοδο του ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο από τους βραδείς διαύλους του ασβεστίου. Η ινσουλίνη έχει δείχθει ότι και αυτή ασκεί επίσης αγγειοδιασταλτική δράση στους σκελετικούς μύες^{42-45,54,55}, αλλά σε καταστάσεις που συνοδεύονται από ινσουλινοαντοχή, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παρατηρείται μιά σχετική μείωση της αγγειοδιασταλτικής αυτής ιδιότητας⁵⁶.

Η ινσουλίνη έχει επίσης δείχθει ότι έχει μιά πλειάδα από επιδράσεις στις διαμεμβρανικές μετακινήσεις των κατιόντων νατρίου και ασβεστίου. Έτσι, διεγείρει την Na⁺/K⁺-ATPάση, την ανταλλαγή Na⁺/H⁺, και την Ca⁺⁺-ATPάση των λείων μυϊκών ινών. Μειώνει, τέλος, την εξαρτώμενη από το δυναμικό, όσο και από ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, είσοδο του ασβεστίου, με τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των δράσεων τη μείωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου^{57,58}. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει δείχθει ότι συνδυάζεται με εξασθένηση των παραπάνω δράσεων με επακόλουθο αποτέλεσμα μιά σχετική αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και μείωση του ενδοκυττάριου μαγνησίου⁵⁹. Η χορήγηση στις περιπτώσεις αυτές ενός ανταγωνιστή ασβεστίου θα μπορούσε να αποκαταστήσει τη διαταραχή αυτή, να επαναφέρει τα επίπεδα του ενδοκυττάριου ασβεστίου στα φυσιολογικά με αποτέλεσμα να αποκαταστήσει την από την ινσουλίνη προερχόμενη αγγειοδιαστολή. Αυτή με τη σειρά της θα αυξήσει τη μυϊκή αιματική ροή, η οποία στη συνέχεια θα αυξήσει στους μύες τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Έτσι ίσως είναι δυνατόν να εξηγηθεί η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης, τόσο στη δική μας μελέτη όσο και σε άλλες παρόμοιες²¹. Ανεξάρτητα τέλος παθοφυσιολογικού αιτίου, η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και η παράλληλη μείωση του ενδοκυττάριου μαγνησίου αποτελούν το συνδυαστικό κρίκο μεταξύ ιοντικής θεωρίας της ινσουλινοαντίστασης και των μεταβολικών διαταραχών που αυτή συνεπάγεται, αναδεικνύοντας έτσι ένα πιθανό σημείο ευνοϊκής παρέμβασης στη διαταραχή αυτή, των ανταγωνιστών του ασβεστίου, οι οποίοι βελτιώνοντας την ιοντική διαταραχή οδηγούν σε αύξηση της

δράσης της ινσουλίνης.

Τα επίπεδα των λιπιδίων δεν μεταβλήθηκαν με τη χρήση της αμιλοδιπίνης στη μελέτη μας. Αυτό το ουδέτερο ή ευνοϊκό αποτέλεσμα σε αντίθεση με το αρνητικό αποτέλεσμα στα λιπίδια που συχνά προκαλούν τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές^{12,13} είναι σε συμφωνία και με άλλες μελέτες που αναφέρουν επίσης ουδέτερη ή ευνοϊκή δράση των ανταγωνιστών ασβεστίου στο profile των λιπιδίων. Οι ανταγωνιστές του ασβεστίου έχει δείχθει τα τελευταία χρόνια ότι σε δόσεις συνηθισμένες ή και μεγαλύτερες από τις συνήθεις που χρησιμοποιούνται σαν αντιυπερτασικά φάρμακα, προκαλούν αναστολή της έκφρασης του ενζύμου 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλυταρυλο-συνένζυμο Α αναγωγάση (3-HMG-CoA reductase), που είναι το βασικό ένζυμο της σύνθεσης της ενδογενούς χοληστερίνης, και επάγουν την έκφραση των γονιδίων των υποδοχέων της LDL χοληστερίνης σε καλλιέργειες κυττάρων ινοβλαστών δέρματος⁶⁰. Ίσως οι παραπάνω μηχανισμοί να αποτελούν συνεργικούς επιπρόσθετους μηχανισμούς που συντελούν στη μείωση της LDL χοληστερίνης.

Οι Pollare et al⁶¹ μελέτησαν με ευγλυκαιμική clamp τεχνική σε υπερτασικούς ασθενείς την ινσουλινοευαισθησία πριν και μετά τη χορήγηση διλτιαζέμης και ατενολόλης. Η ινσουλινοευαισθησία μειώθηκε με την ατενολόλη, ενώ δεν επηρεάστηκε από τη διλτιαζέμη. Επιπρόσθετα, η ατενολόλη αύξησε τα επίπεδα του δείκτη αθηρογένεσης (LDL/HDL χοληστερόλη) ενώ η διλτιαζέμη δεν είχε αρνητική επίδραση σ' αυτόν.

Συμπερασματικά λοιπόν, η αμιλοδιπίνη και η φουσινοπρίλη χορηγούμενα για 8 εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικό 24ωρο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα (που ήταν όμως πιο σημαντικό με την αμιλοδιπίνη). Επιπρόσθετα και τα δυο φάρμακα είχαν ευνοϊκή επίδραση (περίπου ισοδύναμη) στην ινσουλινοευαισθησία, το λιπιδαιμικό profile και τη νεφρική λειτουργία των υπερτασικών ασθενών.

SUMMARY

Zebekakis P, Koprass A, Lasaridis A, Metallidis S, Tziolas I, Hatzistavri L, Sarafidis P, Tourkantonis A. A comparative study of the effects of amlodipine and fosinopril on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive patients. Arterial Hypertension 2001; 10: 72-81.

Insulin resistance and hyperinsulinaemia are

commonly found in hypertensive patients and they are believed to be basic pathophysiologic mechanisms of the metabolic syndrome. Antihypertensive drugs apart from their effect on blood pressure should also have a positive or neutral effect on insulin sensitivity. The aim of this study was to examine the effects of a calcium channel blocker (Amlodipine, A) and an angiotensin converting enzyme inhibitor (Fosinopril F) on blood pressure and insulin sensitivity in patients with mild essential hypertension. Thirty three patients 51±7 (m±SD) years old with Body Mass Index 25,6±4,7 kg/m² were studied. The patients had an oral glucose tolerance test (OGTT), a 24-hour blood pressure monitoring and then they were randomly assigned to receive 5mg A or 10mg F for 15 days. At the end of this period, if BP was over 140/90 the dosage was doubled and after 45 days of treatment the OGTT and the 24-hour monitoring were repeated. Insulin sensitivity was estimated with a) the insulinogenic index (insulin's AUC/glucose's AUC at two hours) and b) the homeostasis model assessment (HOMA) method. During the first OGTT no patient was found to be diabetic but 4 patients (2 in each group) presented impaired glucose tolerance, which was corrected with the drug treatment. Mean 24-hour blood pressure significantly decreased after treatment (from 143,5±7,5/97,8±5,3 to 130,6±7,1/86,8±5,7 mmHg, p<0,001). In A group the reduction was greater (from 145,2±8,7/99,7±5,1 to 129,1±7,9/86,2±5,9 mmHg, p<0,001) than that in F group (from 141,7±5,5/95,8±4,9 to 132,2±5,9/87,4±5,8 mmHg, p<0,001). Insulin sensitivity significantly improved in total, estimated either with the insulinogenic index (from 0,316±0,154 to 0,235±0,104, p<0,001) or with HOMA (from 5,19±3,49 to 4,06±2,94, p<0,001). The changes were similar in the two groups (in A group from 0,317±0,073 to 0,238±0,086, p<0,001 or from 5,11±2,75 to 3,53±1,77, p=0,003 and in F group from 0,315±0,213 to 0,233±0,123, p<0,001 or from 5,28±4,24 to 4,62±3,79, p<0,001). Other parameters that were studied, such as renal function, serum electrolytes, lipids and uric acid presented no significant changes in the two groups. In conclusion, amlodipine and fosinopril presented an important antihypertensive effect with additional and equal favourable effect on insulin sensitivity in hypertensive patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stamler J, Rhomberg P, Schoenberg JA, et al. Multivariate analysis of the relationship of seven variables to blood pressure: findings of the Chicago Heart Association detection project in industry, 1967-1972. J Chron Dis 1975; 28: 527-548.
2. Schroll M, Hagerup L. Relationship of fasting blood glu-

- cose to prevalence of ECG abnormalities of 10yr risk of mortality from cardiovascular disease in men born in 1914:from the Closterup population studies. *J Chron Dis* 1979; 32: 699-707.
3. *Mitchel BD, Stern MP, Haffner SM, Hazuda HP, Patterson JK.* Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic whites: The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 423-433.
 4. *Modan M, Halkin H, Almog S, et al.* Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
 5. *Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonnadonna R, et al.* Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
 6. *Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E.* Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-1304.
 7. *Reaven GM.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
 8. *Murphy LJ, Ghahary A, Chakrabat S.* Insulin regulation of IGF-I expression in rat aorta. *Diabetes* 1990; 39: 657-662.
 9. *Taskinen MR.* Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 551-570.
 10. *Oppenheimer MJ, Sundquist K, Bierman EL.* Down regulation of high density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989; 38: 117-122.
 11. *Stout RW.* Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-654.
 12. *Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al.* Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study on effects on carbohydrate and lipid metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-1157.
 13. *Pollare T, Lithell H, Berne B, et al.* A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-873.
 14. *Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al.* Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988; 31: 415-420.
 15. *Jauch KW, Hartl W, Guenther B, et al.* Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 448-454.
 16. *Lefkos N, Efthimiadis A, Liatsis I, Boudonas G, Papachristou A, Platoyannis D.* Hemodynamic and biochemical changes after chronic administration of cilazapril to hypertensive patients. *Cardiology* 1993; 82: 249-258.
 17. *Prince MJ, Stuart CA, Padia M, et al.* Metabolic effects of hydrochlorothiazide and enalapril during treatment of the hypertensive diabetic patient. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2363-2368.
 18. *Seghieri G, Yim W, Bosi C, et al.* Effects of chronic ACE inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 1992; 9: 732-738.
 19. *Hirayama J, Nanjo K, Morita H, et al.* Effect of calcium antagonist (nicardipine) on glucose utilization, In: Shigeta Y, Lebovitz HE, Gerich JE, Malaisse WJ (eds): *Best Approach to the Ideal Treatment of Diabetes Mellitus.* New York: Elsevier Science, 1987: 293-296.
 20. *Lopez LM, Thormn AD, Mehta JL.* Effects of amlodipine on blood on blood pressure, heart rate, catecholamines and responses to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1269-1271.
 21. *Harano Y, Kageyana A, Hirose J, et al.* Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long-activity Ca channel blocker amlodipine in essential hypertensive subjects. *Metabolism* 1995; 44: 315-319.
 22. *National Diabetes Data Group.* Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
 23. *WHO Diabetes Mellitus report of a WHO Study Group:* technical report series 727. Geneva, WHO, 1985.
 24. *Ζεμπεκάκης Π, Λαζαρίδης Α, Τζιόλας Ι, και συν.* Η επίδραση της φουσινοπρίλης στην αρτηριακή πίεση, τη νεφρική αιμοδυναμική και τα ενδοκυττάρια ιόντα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση- Διπλή τυφλή μελέτη. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1994; 3: 287-297.
 25. *Ζεμπεκάκης Π, Λαζαρίδης Α, Τζιόλας Ι, και συν.* Μεταβολές των ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών μετά από χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στην ιδιοπαθή υπέρταση. *Ελληνική Νεφρολογία* 1995; 7 (1): 159-166.
 26. *Ζεμπεκάκης Π.* Η επίδραση της ενδογενούς ινσουλίνης στην ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Διδακτορική διατριβή, ΑΠΘ (No 923),* 1998: 103-110.
 27. *Λευκός Ν, Ευθυμιάδης Α, Μπουρντώνας Γ, και συν.* Ο ρόλος των προσταγλανδινών στην απελευθέρωση της ινσουλίνης σε φυσιολογικά και υπέρτατα άτομα. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1992; 1: 57-64.
 28. *Egan BM, Stepiakowski K.* Compensatory hyperinsulinemia and the forearm vasodilator response during an oral glucose-tolerance test in obese hypertensives. *J Hypertens* 1994; 12: 1061-1067.
 29. *Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
 30. *Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K.* Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J* 2001; 48: 81-86.
 31. *Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al.* Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-365.
 32. *Lansang MC, Williams GH, Carroll JS.* Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 51-53.
 33. *Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al.* Homeostasis

- model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
34. O'Brien E, Staessen J. Normotension and hypertension as defined by 24-hour ambulatory pressure monitoring. *Blood Pressure* 1995; 4: 266-282.
 35. Staessen JA, Bieniaszewski, O'Brien ET, Fagard R. What is a normal blood pressure on ambulatory monitoring? *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 241-245.
 36. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol (Endocrinology Metab)* 1995; 248: E286-E291.
 37. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Schnurr-Breen L, Raskin P. Relationship between insulin sensitivity and degree of obesity in mild hypertension. *Am J Med Sci* 1992; 304: 225-230.
 38. Modan M. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension. *Diabetes Care*; 1991; 14: 470-487.
 39. Lender D, Arauz-Pauchero C, Adams-Huet B, Raskin P. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension* 1997; 29: 111-114.
 40. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, Mora-Mora P, Ramirez LC, Raskin P. A double blind comparison of the effects of amlodipine and enalapril on insulin sensitivity in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 298-303.
 41. De Fronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30: 1000-1007.
 42. Edelman SV, Laakso M, Wallace P, et al. Kinetics of insulin mediated and noninsulin-mediated glucose uptake in humans. *Diabetes* 1990; 39: 955-964.
 43. Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 772-778.
 44. Murthy VS, Waldrom TL, Glodberg ME. The mechanisms of bradykinin potentiation after inhibition of angiotensin-converting enzyme by SQ14,225 in conscious rabbits. *Circ Res* 1978; 43(suppl I): I40-I45.
 45. Dietze GJ. Modulation of the action of insulin in relation to the energy state in skeletal muscle tissue: possible involvement of kinins and prostaglandins. *Mol Cell Endocrinol* 1982; 25: 127-149.
 46. 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 (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
 47. 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.
 48. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-160.
 49. The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 50. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
 51. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in old patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
 52. 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) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
 53. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens* 2001; 19: 1149-1159.
 54. Rett K, Jauch KW, Wicklamyr M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetes: experimental and human experience. *Postgrad Med J* 1986; 62(suppl 1): 59-64.
 55. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 136-141.
 56. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-1852.
 57. Sowers JR, Khoury S, Standley P, et al. Mechanisms of hypertension in diabetes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 177-182.
 58. Standley PR, Bakis HM, Sowers JR. Vascular insulin abnormalities, hypertension and accelerated atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (suppl3): 39-46.
 59. Resnick LM. Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: S78-S85.
 60. Block LH, Matthys H, Emmons LR, et al. Ca²⁺ channel blockers modulate expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and low density lipoprotein receptor genes stimulated by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9041-9045.
 61. Pollare T, Lithell H, Morlin C. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: Results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7: 551-559.