



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ
ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ Ή
ΝΤΕΛΑΠΡΙΛΗΣ/ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ Ή
ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ, ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ
ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ**

ΛΙΟΝΤΟΣ ΑΓΓΕΛΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

MSc, ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΣ ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΕΣΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ
ΒΑΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ Ή
ΝΤΕΛΑΠΡΙΛΗΣ/ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ Ή
ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ, ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ
ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ**

ΛΙΟΝΤΟΣ ΑΓΓΕΛΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

MSc, ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΣ ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΕΣΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Λιόντου Άγγελου: 08-01-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 759α/14-02-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Λιάμης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη:

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας

Λυμπερόπουλος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 17-03-2014

«Επίδραση των συνδυασμών βαλσαρτάνης/ αμλοδιπίνης ή ντελαπρίλης/μανιδιπίνης ή τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης, στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε υπερτασικούς ασθενείς με διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1033^α/15-11-2022

1. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Ελισάφ Μωυσής, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Λυμπερόπουλος Ευάγγελος, Καθηγητής Παθολογίας-Μεταβολικών Νοσημάτων του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
4. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Κοσμίδου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Χριστάκη Ειρήνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 25-11-2022

Ιωάννινα 5-12-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κοντσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΡΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στους γονείς μου και τα αδέρφια μου

Στη σύζυγό μου Αθηνά

Στην κόρη μας

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στο Ιατρείο Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Κύριος εμπνευστής της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο Δάσκαλός μου στην Ιατρική και επιβλέπων την παρούσα Διδακτορική Διατριβή, κ. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Χάρη στη διαρκή καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές του και την άριστη συνεργασία μας ήταν εφικτή η ολοκλήρωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για τη μακροχρόνια συνεργασία μας και τις πολύτιμες γνώσεις που αποκόμισα κατά τη διάρκειά της. Αισθάνομαι ιδιαίτερη τιμή για τη δυνατότητα που μου δόθηκε να συνεργαστώ μαζί του. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης στους δασκάλους μου και μέλη της 3μελούς επιτροπής για την αμέριστη βοήθειά τους στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, κ. Ευάγγελο Λυμπερόπουλο, Καθηγητή Παθολογίας Παθολογίας-Μεταβολικών νοσημάτων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και τον Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Μωυσή Ελισάφ.

Η πραγματοποίηση της εργασίας αυτής, θα ήταν όμως αδύνατη χωρίς την ουσιαστική συμβολή του καταξιωμένου Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Χαράλαμπου Μηλιώνη, ο οποίος ανέλαβε την επίβλεψη και συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Η πραγματοποίηση της εργασίας αυτής θα ήταν όμως επίσης αδύνατη χωρίς την ουσιαστική συμβολή του φίλου και εξαιρετικού επιστήμονα κ. Χρήστου Παπαγιαννόπουλου Βιοστατιστικού/Μαθηματικού, βοηθού ερευνητή του τμήματος Υγιεινής και Επιδημιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος συνέβαλε τα μέγιστα στο κομμάτι της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων της παρούσας διατριβής. Παράλληλα εκφράζω τα ειλικρινή ευχαριστήρια στους εξαιρετους Βιολόγους και υποψήφιους διδάκτορες Φαρμακολογίας του τμήματος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Αριστεΐδη Κοφινά και κ. Χριστίνα-Ειρήνη Ανδριοπούλου για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω την αξιότιμη Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας κ. Ειρήνη Χριστάκη και τον Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας κ. Άρη-Δημήτριο Αγγουρίδη για την υποστήριξη τους και την αμέριστη βοήθεια τους, τους φοιτητές του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Αλέξανδρο Παπαθανασίου, Νικόλαο Κολιό, Χριστιάνα Παππά, Ελένη Παργανά, Μαρία Νάσιου, Κορηλία Βελιάνη, τους ειδικευόμενους ιατρούς Παθολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Λάζαρο Αθανασίου, Πέτρο Αδαμίδα και Σταύρο Τσούρλο αλλά και το συνάδελφο ιατρό Κωνσταντίνο Μπακογιάννη, για την αδιάκοπη εθελοντική συνεισφορά τους στη συλλογή και καταχώρηση των δεδομένων. Ειδική μνεία και ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω φίλο και συνάδελφο ιατρό, επιστημονικό συνεργάτη της Α' Παθολογικής κλινικής ΠΓΝΙ, κ. Δημήτριο Μπίρο και τον κ. Ελευθέριο Κλούρα επικουρικό ιατρό Παθολόγο, για την αμέριστη και αδιάκοπη εθελοντική συνεισφορά τους στη συλλογή, καταχώρηση των δεδομένων καθώς και την επεξεργασία αυτών με αποτέλεσμα την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θέλω να ευχαριστήσω ακόμη, τον επιστήθιο φίλο ιατρό Παθολόγο κ. Σπυρίδωνα Νίκα καθώς και την εκλιπούσα Σαπνάρα Θεοδώρα για την πίστη τους και διαρκή στήριξή τους σε αυτό το εγχείρημα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ελένη Μπαϊρακτάρη, Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά της, καθώς και για τη διαρκή υποστήριξη που είχα από το προσωπικό του Εργαστηρίου της.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην κ. Ντόντη Ρέα, Νοσηλεύτρια του Ιατρείου Μελέτης των Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για την άριστη συνεργασία μας και την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του Εργαστηρίου Βιοχημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα τον κ. Τέλλη Κωνσταντίνο για τη διαρκή βοήθεια και υποστήριξη που μου παρείχε.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου, ιατρό ειδικό ΩΡΛ Αθηνά Ζαράχη, για την υπομονή, την ενθάρρυνση και την υποστήριξη που μου προσέφερε, τους γονείς μου, Ματθαίο και Αικατερίνη, καθώς και τους αδερφούς μου, Στέφανο, Σταύρο και Σπυρίδωνα, για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	5
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	13
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	14
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
<u>Αγγλικά</u>	15
<u>Ελληνικά</u>	20
<u>Αρκτικόλεξα μελετών</u>	22
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (ΑΥ).....	24
1.1. Ιστορική αναδρομή αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)	24
1.2 Ορισμός-ταξινόμηση και επιδημιολογία ΑΥ	25
1.2.1. Ορισμός και ταξινόμηση.....	25
1.2.2. Επιδημιολογία ΑΥ.....	27
1.3. Παθοφυσιολογία ΑΥ	28
1.4. Σχέση της ΑΠ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο	36
1.5. Αξιολόγηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) στην ΑΥ.....	37
4. Ασθενείς με υπολογισμένο SCORE \geq 10%.....	39
1.5.1. Προκλήσεις στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου	43
1.5.2. Η προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων (Hypertension Mediated Organ Damage, HMOD) στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΑΥ.....	44
1.5.3. Χαρακτηριστικά της προκαλούμενης από ΑΥ βλάβης οργάνων - HMOD.....	45
1.5.3.1. Καρδιά και ΑΥ	45
1.5.3.2. Νεφρός και ΑΥ	47
1.5.3.3. Αγγεία και ΑΥ	48
1.5.3.4. Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια	49
1.5.3.5. Εγκέφαλος και ΑΥ	50
1.6. Τεχνική-τρόπος μέτρησης της ΑΠ – Διάγνωση ΑΥ	51
1.6.1. Μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο	51
1.6.2. Παρακολούθηση της ΑΠ κατ' οίκον (home blood pressure monitoring, HBPM)	52
1.6.3. Παρακολούθηση της περιπατητικής ΑΠ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)	53

1.6.4. Διάγνωση ΑΠ με τις μετρήσεις ιατρείου, HBPM και ABPM.....	53
1.6.4.1. Μετρήσεις στο ιατρείο.....	54
1.6.4.1.1. Συμβατικές – επιτηρούμενες μετρήσεις.....	54
1.6.4.2. HBPM - ABPM	54
1.6.4.2.1. HBPM.....	55
1.6.4.2.2. ABPM	56
1.6.4.2.3. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της HBPM και της ABPM	57
1.6.4.3. ΑΥ λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένη ΑΥ.....	59
1.6.4.3.1. ΑΥ λευκής μπλούζας	59
1.6.4.3.2. Συγκαλυμμένη ΑΥ.....	60
1.6.5. Άλλοι τρόποι μέτρησης ΑΠ.....	61
1.7. Ταξινόμηση ΑΥ με βάση τα αίτια.....	61
1.8. Στρατηγικές αντιμετώπισης - Οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας στην ΑΥ	63
1.9. Μη φαρμακευτική θεραπευτική στρατηγική – παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα).....	64
1.9.1. Μείωση της διαιτητικής πρόσληψης Νατρίου (Na ⁺)	65
1.9.2. Αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου (K ⁺)	66
1.9.3. Αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου (Ca ²⁺) και μαγνησίου (Mg ²⁺).....	67
1.9.4. Σωματική άσκηση.....	68
1.9.5. Διακοπή του καπνίσματος: επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ – Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ.....	69
1.9.6. Μείωση σωματικού βάρους.....	71
1.10. Φαρμακευτική αντιμετώπιση ΑΥ.....	72
1.11. Στόχοι ΑΠ στην αντιμετώπιση της ΑΥ	73
1.11.1. Κατευθυντήριες οδηγίες	73
1.11.2. Κατευθυντήριες οδηγίες 2013-2014.....	73
1.11.3. Κατευθυντήριες οδηγίες 2018	75
1.11.4. Κατευθυντήριες οδηγίες 2021	82
1.12. Αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης.....	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	84
2.1. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ, Calcium Channels Blockers - CCB)	84
2.1.1. Διυδροπυριδίνες (dihydropyridinic Calcium Channel Blockers – DHCCB)	88
2.1.2. Αμλοδιπίνη	90
2.1.2.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά αμλοδιπίνης.....	90
2.1.2.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις αμλοδιπίνης.....	90
2.1.2.2.1 Κλινικές μελέτες αμλοδιπίνης.....	92
2.1.2.2.1.1. Μελέτη CAMELOT.....	92
2.1.2.2.1.2. Μελέτη FACET.....	93
2.1.2.2.1.3. Μελέτη ALLHAT	93
2.1.2.2.1.4. Μελέτη VALUE	94
2.1.2.2.1.5. Μελέτη ASCOT-BPLA	95
2.1.2.2.1.6. Μελέτη ACCOMPLISH.....	97
2.1.2.3. Επίδραση αμλοδιπίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων	98
2.1.2.3.1 Η αμλοδιπίνη στις κλινικές μελέτες.....	98
2.1.2.3.1.1. Μελέτες της αμλοδιπίνης	98

2.1.2.3.1.2. Μελέτη VALUE	101
2.1.2.3.1.3. Μελέτη ALLHAT	101
2.1.2.3.1.4. Μελέτη ASCOT-BPLA	102
2.1.2.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες αμλοδιπίνης	102
2.1.3. Μανιδιπίνη	102
2.1.3.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά μανιδιπίνης	102
2.1.3.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις μανιδιπίνης – κλινικές μελέτες μανιδιπίνης	103
2.1.3.3. Επίδραση μανιδιπίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων	105
2.1.3.3.1. Η μελέτη MARIMBA	105
2.1.3.3.2. Η μελέτη MARCADOR	106
2.1.3.3.3. Άλλες μελέτες	107
2.1.3.3.4.1. Η μελέτη AMANDHA	108
2.1.3.3.4.2. Άλλες μελέτες	109
2.1.3.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες μανιδιπίνης	110
2.2. Φάρμακα που παρεμβαίνουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ)	110
2.2.1. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA)	111
2.2.1.1. Ντελαπρίλη	112
2.2.1.1.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ντελαπρίλης	112
2.2.1.1.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις ντελαπρίλης	113
2.2.1.1.2.1. Η ντελαπρίλη στις κλινικές μελέτες	113
2.2.1.1.3. Επίδραση ντελαπρίλης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων	115
2.2.1.1.3.1. Η ντελαπρίλη στις κλινικές μελέτες	115
2.2.1.1.3.1.1. Πρώτες μελέτες	115
2.2.1.1.3.1.2. Μελέτη DEMAND	117
2.2.1.1.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες ντελαπρίλης	118
2.2.2. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) [σαρτάνες]	120
2.2.2.1. Βαλσαρτάνη	121
2.2.2.1.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά βαλσαρτάνης	121
2.2.2.1.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις βαλσαρτάνης	121
2.2.2.1.2.1. Η βαλσαρτάνη στις κλινικές μελέτες	122
2.2.2.1.2.1.1. Μελέτη VALIANT	122
2.2.2.1.2.1.2. Μελέτη MARVAL	123
2.2.2.1.2.1.3. Μελέτη VAL-HeFT	123
2.2.2.1.3. Επίδραση βαλσαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων	124
2.2.2.1.3.1. Η βαλσαρτάνη στις κλινικές μελέτες	124
2.2.2.1.3.1.1. Άλλες μελέτες	124
2.2.2.1.3.1.2. Μελέτη VAL-Mets	126
2.2.2.1.3.1.3. Μελέτη NAVIGATOR	126
2.2.2.1.3.1.4. Μελέτη VALUE	127
2.2.2.1.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαλσαρτάνης	127
2.2.2.2. Τελμισαρτάνη	127
2.2.2.2.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τελμισαρτάνης	127
2.2.2.2.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα τελμισαρτάνης	128
2.2.2.2.3. Πλειοτροπικές δράσεις τελμισαρτάνης	130
2.2.2.2.4. Επίδραση τελμισαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων	131
2.2.2.2.4.1. Μηχανισμοί	131
2.2.2.2.4.2. Η τελμισαρτάνη στις κλινικές μελέτες	132
2.2.2.2.4.2.1. Τελμισαρτάνη έναντι εικονικού φαρμάκου	132
2.2.2.2.4.2.2. Τελμισαρτάνη έναντι ΑΔΑ	133
2.2.2.2.4.2.3. Τελμισαρτάνη έναντι άλλων σαρτανών	134
2.2.2.2.4.2.4. Επίδραση τελμισαρτάνης στα άτομα με ΣΔΤ2	136

2.2.2.4.2.5. Η τελμισαρτάνη σε μεγάλες κλινικές μελέτες.....	137
2.2.2.2.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες τελμισαρτάνης και βαλσαρτάνης.....	138

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ, ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ 140

3.1. Γλυκόζη.....	140
3.1.1. Η ομοιοστασία της γλυκόζης.....	140
3.1.2. Ο ρόλος της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης.....	141
3.1.3. Ο ρόλος των ινκρετινών.....	141
3.1.4. Μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα.....	142
3.1.5. Χρήση, αποθήκευση και απέκκριση γλυκόζης.....	142
3.2. Διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης.....	143
3.2.1. Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	143
3.2.2. Ανεπάρκεια ινσουλίνης.....	144
3.2.3. Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.....	144
3.2.4. Δυσλειτουργία των λιποκυττάρων.....	145
3.2.5. Ορισμός και φυσική ιστορία διαταραχής γλυκόζης νηστείας (IFG) και διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη (IGT).....	145
3.2.6. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός IFG/IGT.....	147
3.3. Προ-διαβήτης, ΑΥ και αντιυπερτασικά φάρμακα.....	148
3.3.1. Προ-διαβήτης και ΑΥ.....	148
3.3.2. Επίδραση των α-MEA, ΑΥΑ, ΑΔΑ και των συνδυαστικών θεραπευτικών σχημάτων τους για τη θεραπεία της ΑΥ, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.....	149
3.3.2.1. Βαλσαρτάνη/Αμλοδιπίνη.....	155
3.3.2.1.1. Μελέτες.....	155
3.3.2.1.2. Μελέτη EXAMINER.....	156
3.3.2.1.3. Μελέτη CHINA STATUS III.....	157
3.3.2.2. Ντελαπρίλη/Μανιδίπίνη.....	157
3.3.2.2.1. Μελέτες.....	157
3.3.2.2.2. Μελέτη DEMAND.....	158
3.3.2.2.3. Μελέτη MORE.....	159
3.3.2.3. Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη.....	160
3.3.2.3.1. Μελέτες.....	160

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ..... 162

4.1. Γλυκόζη νηστείας (Glu), Ινσουλίνη (Ins), Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c), Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR).....	162
4.1.1 Γλυκόζη (Glu).....	162
4.1.2. Ινσουλίνη (INS).....	163
4.1.3. Ο δείκτης HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance index). 163	
4.1.4. Οι δείκτες HOMA-B και QUICKI (Homeostatic model assessment for b-cell function and Quantitative insulin-sensitivity check index).....	165
4.1.4.1. Δείκτης HOMA-B.....	165
4.1.4.2. HOMA-IR και HOMA-B.....	166
4.1.4.3. Δείκτης QUICKI.....	167
4.1.5. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).....	168
4.1.6. Από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη – OGTT (Oral Glucose Tolerance Test).....	169

4.2. Χοληστερόλη (cholesterol, C) και μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών, τριγλυκερίδια (TRG)	170
.....	
4.2.1. Ολική χοληστερόλη (Total Cholesterol, TC)	170
4.2.2. Τριγλυκερίδια (TRG)	170
4.2.3. Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών	170
4.2.4. Χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C), non-HDL χοληστερόλη (non-HDL-C)	171
4.2.5. Απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB)	172
4.2.6. Χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)	172
4.2.7. Απολιποπρωτεΐνη Α-I (ApoA-I)	173
4.2.8. Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]	173
4.2.9. Απολιποπρωτεΐνη Ε (ApoE)	174
4.2.10. Λόγοι: TRG/HDL-C, TC/HDL-C	174
4.2.11. Triglyceride – glucose index (TyG index)	176
4.2.12. Επίδραση των μελετώμενων φαρμάκων στις λιπιδαιμικές παραμέτρους	180
4.3. Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας	182
4.3.1. Επίδραση των μελετώμενων φαρμάκων στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας	182
4.3.1.1. Κρεατινίνη ορού (sCr), εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ...	182
4.3.1.2. Πρωτεΐνη και μικροαλβουμινική ούρων - Πρωτεинуρία και Μικροαλβουμινουρία	185
4.3.2. Ηλεκτρολύτες ορού	186
4.3.2.1. Κάλιο (Potassium, K ⁺)	186
4.3.3. Ουρικό οξύ ορού (UA)	186
4.4. Επίδραση των μελετώμενων φαρμάκων στις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας	187
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	188
5.1. Σκοπός της μελέτης	188
5.2. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο	188
5.3. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία	188
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	190
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	190
6.1. Ερευνητικός σχεδιασμός	190
6.2. Πληθυσμός της μελέτης	190
6.2.1. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη	191
6.2.2. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη	191
6.3. Τα υπό μελέτη φαρμακευτικά σχήματα	192
6.4. Συμμόρφωση στη θεραπεία	192
6.5. Ιστορικό ασθενών	192
6.6. Αντικειμενική εξέταση	192

6.7. Εργαστηριακός έλεγχος	193
6.8. Χρονοδιάγραμμα της μελέτης.....	194
6.9. Ηθικά ζητήματα.....	194
6.10. Πλεονεκτήματα	195
6.11. Μειονεκτήματα	195
8.12. Σχεδιασμός και ανάλυση δεδομένων.....	195
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	198
7.1. Σωματομετρικές παράμετροι – τιμές ΑΠ κατά την έναρξη της μελέτης	198
7.2. Μεταβολές στις σωματομετρικές παραμέτρους και στις τιμές ΑΠ, κατά την έναρξη και στο τέλος της μελέτης.....	199
7.3. Επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στις υπόλοιπες γλυκαιμικές παραμέτρους	202
7.3.1. Glu, INS, HbA1c, Glu 120 min (OGTT), HOMA-IR	202
7.3.2. HOMA-B, QUICKI.....	205
7.4. Μεταβολές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων	206
7.4.1. Λίπδια και απολιποπρωτεΐνες	206
7.4.2. Λόγοι: TRG/HDL-C, TC/HDL-C, triglyceride-glucose index (TyG).....	208
7.5. Μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας	209
7.6. Ηλεκτρολύτες ορού	212
7.7. Μεταβολές των παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας	213
7.9. Ουρικό οξύ ορού (UA) και άλλες βιοχημικές παράμετροι.....	215
7.10. Επίτευξη στόχου αντιπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες	217
7.11. Ασφάλεια.....	219
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	220
8.1. Εισαγωγή	220
8.2. Μη παραμετρική κατανομή του HOMA-IR.....	222
8.2.1. Ομάδα ΝΤΕΛ/MANI.....	224
8.2.2. Ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ	224
8.2.3. Ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.....	225
8.2.4. Συμπέρασμα.....	226
8.3. Διαδικασία εύρεσης κατάλληλου στατιστικού μοντέλου	226
8.3.1. Βήμα 1 ^ο : Υλοποίηση του Μέγιστου Fixed Effects Part σε Γραμμικό Μοντέλο Παλινδρόμησης για τον Έλεγχο των Υποθέσεων	227

8.3.1.1. Ομάδα NTEΛ/MANI	230
8.3.1.2. Ομάδα TEΛ/ΑΜΛΟ.....	231
8.3.1.3. Ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	232
8.3.2 Βήμα 2 ^ο : Generalized Least Square (GLS) μοντέλο - GLS Structure	233
8.3.3. Βήμα 3 ^ο , 4 ^ο : Mixed Effects Random Intercept Model.....	233
8.3.4. Βήμα 5 ^ο , 6 ^ο : Σύγκριση Random Intercept με Random Intercept and Slope model.....	233
8.3.5. Βήμα 7 ^ο , 8 ^ο : Επιλογή Καλύτερου Fixed Effects Part.....	236
8.3.6. Βήμα 9 ^ο : Εγκυρότητα Καλύτερου Μοντέλου.....	236
8.4.1. Αποτελέσματα τελικού πολυ-παραγοντικού Γραμμικού Μοντέλου Παλινδρόμησης.....	245
8.4.1.1. Αρχικές τιμές HOMA-IR και μεταβολή του	247
8.4.1.2. Αρχικές τιμές INS και μεταβολή HOMA-IR	247
8.4.1.3. Αρχικές τιμές Glu και μεταβολή HOMA-IR	247
8.4.1.4. Αρχικές τιμές weight και μεταβολή HOMA-IR.....	248
8.4.1.5. Αρχικές τιμές γ-GT και μεταβολή HOMA-IR.....	248
8.4.1.6. Συγκρίσεις θεραπευτικών σχημάτων.....	248
8.4.1.6.1. INS.....	248
8.4.1.6.2. Glu.....	250
8.4.1.6.3. Σωματικό βάρος (weight)	251
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	252
9.1. Επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στις υπόλοιπες γλυκαιμικές παραμέτρους	252
9.2. Επίδραση στις σωματομετρικές παραμέτρους	259
9.3. Επίδραση στην ΑΠ	260
9.4. Επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων	263
9.5. Επίδραση στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας.....	265
9.6. Επίδραση στις παραμέτρους της ηπατικής βιοχημείας.....	267
9.7. Επίδραση στις άλλες βιοχημικές και αιματολογικές παραμέτρους.....	268
ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	269
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	271
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	273
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ, ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ, ΕΠΑΙΝΟΙ ΚΑΠ., ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	275
Ανακοινώσεις σε συνέδρια:	275
Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:.....	279

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ 280

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ΑΠ (mmHg) και της ΑΥ (στάδια) ανάλογα με τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί για την αξιολόγηση της ΑΠ (οδηγίες ESH/ESC 2013, 2018 και 2021).....	27
Πίνακας 2: Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου.....	39
Πίνακας 3: Κατηγορίες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με βάση το SCORE2 και το SCORE2-OP σε φαινομενικά υγιή άτομα ανάλογα με την ηλικία	41
Πίνακας 4: Παράγοντες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΑΥ ανά κατηγορία.	43
Πίνακας 5: Ταξινόμηση σταδίων ΑΥ σύμφωνα με τα επίπεδα της ΑΠ, την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, την προκαλούμενη από ΑΥ βλάβη οργάνων ή τις συννοσηρότητες.....	45
Πίνακας 6: Κλινικές ενδείξεις για μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου με ΗΒΡΜ ή ΑΒΡΜ	55
Πίνακας 7: Διαγνωστικά όρια ΑΥ με βάση μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, ΑΒΡΜ και ΗΒΡΜ	57
Πίνακας 8: Σύγκριση ΗΒΡΜ και ΑΒΡΜ. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ΗΒΡΜ και ΑΒΡΜ	58
Πίνακας 9: Αίτια δευτεροπαθούς ΑΥ.....	62
Πίνακας 10: Συστάσεις του 2013 σχετικά με την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας.....	74
Πίνακας 11: ΑΛΛΑΓΕΣ στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESH/ESC) του 2018 για την ΑΥ	77
Πίνακας 12: Στόχοι για την ΑΠ ιατρείου σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία (2018)	79
Πίνακας 13: Στόχος εύρους τιμών της ΑΠ ιατρείου υπό θεραπεία. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESH/ESC) του 2018 για την ΑΥ.....	80
Πίνακας 14: Στόχος εύρους τιμών της ΑΠ ιατρείου υπό θεραπεία. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) του 2021 για την ΑΥ	83
Πίνακας 15: Οι κατηγορίες των αποκλειστών διάλυτων ασβεστίου (ΑΔΑ).....	87
Πίνακας 16: Δράσεις της ΑΤΠ μέσω σύνδεσης με υποδοχείς ΑΤ1 και ΑΤ2.....	110
Πίνακας 17: Συγκεντρωτικός πίνακας κλινικών μελετών	112
Πίνακας 18: Διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης.....	146
Πίνακας 19: Αναλύσεις κλινικών μελετών με χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς με αλλά και χωρίς ΑΥ με αποκλεισμό του ΣΡΑ. Συσχέτιση με κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2	152
Πίνακας 20: κύριες cut-off τιμές του HOMA-IR ανά εθνικές ομάδες	165
Πίνακας 21: Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης	199
Πίνακας 22: Αποτελέσματα σωματομετρικών εξετάσεων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία	201
Πίνακας 23: Αποτελέσματα εξετάσεων γλυκαιμικού προφίλ πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία ..	204
Πίνακας 24: Αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων HOMA-B και QUICKI.....	205
Πίνακας 25: Αποτελέσματα λιπιδαιμικών παραμέτρων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία.....	207
Πίνακας 26: Αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων TRG/HDL-C, TC/HDL-C, triglyceride-glucose index (TyG).....	209
Πίνακας 27: Αποτελέσματα εξετάσεων νεφρικής λειτουργίας και βιοχημικών εξετάσεων ούρων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία.....	211
Πίνακας 28: Αποτελέσματα επιπέδων ηλεκτρολυτών πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία.....	213
Πίνακας 29: Αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία ..	214
Πίνακας 30: Αποτελέσματα άλλων βιοχημικών εξετάσεων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία....	216
Πίνακας 31: Ποσοστά ασθενών επίτευξης στόχου της ΑΠ μετά την τρίμηνη θεραπεία ανά ομάδα σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 και 2018 και ποσοστά μείωσης ΣΑΠ/ΔΑΠ.....	218
Πίνακας 32: Αποτελέσματα των ποσοστών των μεταβλητών ενδιαφέροντος ανά ομάδα.	221
Πίνακας 33: Αποτελέσματα τελικού πολυ-παραγοντικού Γραμμικού Μοντέλου Παλινδρόμησης των δεύτερων μετρήσεων του HOMA-IR (HOMA-IR 2).	246

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: μη παραμετρική κατανομή του HOMA-IR ανά ομάδα	222
Διάγραμμα 2: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα.	223
Διάγραμμα 3: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEL/MANI.	224
Διάγραμμα 4: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι και το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα TEL/AMLO.	225
Διάγραμμα 5: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα BAL/AMLO.....	226
Διάγραμμα 6: μεταβλητότητα των καταλοίπων Studentized και κατανομή αυτών.....	227
Διάγραμμα 7: μεταβλητότητα των καταλοίπων Studentized και την κατανομή τους για τα λογαριθμισμένα επίπεδα του HOMA-IR.....	228
Διάγραμμα 8: μη παραμετρική κατανομή του λογαριθμισμένου HOMA-IR ανά ομάδα.....	229
Διάγραμμα 9: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα.....	230
Διάγραμμα 10: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας μέχρι και το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEL/MANI.....	231
Διάγραμμα 11: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας μέχρι και το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα TEL/AMLO.....	232
Διάγραμμα 12: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης αγωγής, για την ομάδα BAL/AMLO.....	233
Διάγραμμα 13: λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για κάθε ασθενή της μελέτης πριν την έναρξη θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας και εφαρμογή του Random Intercept and Slope μοντέλου.....	234
Διάγραμμα 14: λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για κάθε ασθενή της μελέτης πριν την έναρξη θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας καθώς και εφαρμογή του Random Intercept μοντέλου.....	235
Διάγραμμα 15: διαγράμματα των τυχαίων επιδράσεων και των καταλοίπων του τελικού μοντέλου.....	236
Διάγραμμα 16: μεταβλητότητα των καταλοίπων.....	237
Διάγραμμα 17: κατανομή των δευτέρων μετρήσεων του HOMA-IR.....	238
Διάγραμμα 18: κατανομή των δευτέρων μετρήσεων του λογαριθμισμένου HOMA-IR.....	238
Διάγραμμα 19: Στικτογράμματα των δευτέρων λογαριθμισμένων μετρήσεων του HOMA-IR ως προς τις αρχικές τιμές της INS, του HOMA-IR και της γ-GT.....	239
Διάγραμμα 20: Λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές της INS ανά ομάδα.....	240
Διάγραμμα 21: Λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές της Glu ανά ομάδα.....	240
Διάγραμμα 22: Λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές του HOMA-IR ανά ομάδα.....	241
Διάγραμμα 23: Διαγράμματα των καταλοίπων jackknife ως προς τις προβλεπόμενες τιμές, qq-διάγραμμα και διάγραμμα ελέγχου επιδραστικών τιμών στο τελικό μοντέλο.....	243
Διάγραμμα 24: Διαγράμματα των καταλοίπων jackknife ως προς τις προβλεπόμενες τιμές, qq-διάγραμμα και διάγραμμα ελέγχου επιδραστικών τιμών για το τελικό μοντέλο.....	244
Διάγραμμα 25	244

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Αγγλικά

ABCA1: ATP-binding cassette transporter 1

ABPM: ambulatory blood pressure monitoring, περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης

ACC: American College of Cardiology

ACE: angiotensin-converting enzyme

ACE-i: angiotensin-converting enzyme inhibitors

ADA: American Diabetes Association

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation

AH: arterial hypertension

AHA: American Heart Association

Alb: albumin, αλβουμίνη

ALP: alkaline phosphatase

ALT: alanine aminotransferase

Apo: apolipoprotein, απολιποπρωτεΐνη

ARP1/NR2F2: ApoA-I Regulatory Protein 1

AST: aspartate aminotransferase

AT1: Angiotensin II receptor type 1

AT2: Angiotensin II receptor type 2

ATI: Angiotensin I, αγγειοτενσίνη I

ATII: Angiotensin II, αγγειοτενσίνη II

ATP: adenosine triphosphate, τριφωσφορική αδενοσίνη

AUC: area under the curve

BMI: Body Mass Index

Ca²⁺: Calcium, ασβέστιο

CCB: Calcium channel blockers

CI: confidence interval, διάστημα αξιοπιστίας

Cl⁻: Chloride, χλώριο

CSGM: continuous subcutaneous glucose monitoring, συνεχής υποδόρια παρακολούθηση γλυκόζης

- CYP3A4:** Cytochrome P450 3A4
- DASH:** Dietary Approaches to Stop Hypertension
- DEL/MANI:** delapril/manidipine
- DHCCB:** dihydropyridinic Calcium Channel Blocker
- DHP:** dihydropyridine, δωδροπυριδίνη
- DIAL:** Diabetes lifetime-perspective prediction
- EASD:** European Association for the Study of Diabetes
- eGFR:** Estimated Glomerular Filtration Rate, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
- ER:** extended release
- ESC:** European Society of Cardiology
- ESH:** European Society of Hypertension
- ESRD:** End-stage Renal Disease, τελικού σταδίου νεφρική νόσος
- ETA:** Endothelin receptors type A
- ET-1:** endothelin 1, ενδοθηλίνη 1
- ET-2:** endothelin 2, ενδοθηλίνη 2
- ET-3:** endothelin 3, ενδοθηλίνη 3
- FDA:** Food and Drug Administration
- FFA:** free fatty acids
- FGF23:** Fibroblast growth factor 23, αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-23
- FMD:** flow-mediated dilation, διαστολή μέσω ροής
- GDR:** glucose disposal rate
- GIP:** Glucose-dependent insulinotropic polypeptide, γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο
- GIR:** glucose infusion rate, ρυθμός έγχυσης γλυκόζης
- GITS:** gastrointestinal-transport system
- GLP-1:** Glucagon-like peptide-1, παρόμοιο με το γλυκογόνο πεπτίδιο-1
- Glu:** fasting serum glucose, γλυκόζη νηστείας
- GLUT:** glucose transporter
- HbA1c:** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- HBPM:** home blood pressure monitoring, παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης κατ' οίκον
- HCTZ:** hydrochlorothiazide, υδροχλωροθειαζίδη
- HDL:** high density lipoprotein, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Hg: mercury

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HMOD: Hypertension-mediated organ damage, προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων

HNF4: hepatocyte nuclear factor 4

HOMA-B: homeostatic model assessment for b-cell function

HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance

HOMA-IR 2: HOMA-IR έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία

HR: hazard ratio

HREs: Hormone Response Elements

hs-CRP: High-sensitivity C-reactive Protein

IDL: intermediate-density lipoprotein, ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

IFG: impaired fasting glucose,

IGT: impaired glucose tolerance,

IMGU: insulin-mediated glucose uptake

INS: insulin, ινσουλίνη

ISH: International Society of Hypertension

IVUS: intravascular ultrasound

JNC: Joint National Committee

K⁺: potassium, κάλιο

L: litre

LCAT: Lecithin–cholesterol acyltransferase

LDL: low density lipoprotein, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

ln: natural logarithm, φυσικός λογάριθμος

log: logarithm, λογάριθμος

Lp(a): lipoprotein (a), λιποπρωτεΐνη (a)

LPL: Lipoprotein lipase, λιποπρωτεϊνική λιπάση
LRH1: Liver Receptor Homologue 1
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
mEq: milliequivalent
mg: milligram
mm: millimeter
mmol: millimole
MRI: magnetic resonance imaging
mRNA: messenger RNA
Na⁺: sodium, νάτριο
NaCl: sodium chloride, χλωριούχο νάτριο
NADH: Nicotinamide adenine dinucleotide
NADP: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease
NASH: non-alcoholic steatohepatitis
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
NO: nitrogen monoxide, μονοξείδιο του αζώτου
NS: non-significant
NYHA: New York Heart Association
OGTT: oral glucose tolerance test, από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη
OR: odds ratio
PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1
PO₄³⁻: Phosphorus, φώσφορος
PPAR-γ: peroxisome proliferator activated receptor-γ
QUICKI: quantitative insulin-sensitivity check index
RAS: renin-angiotensin system
ROC: receiver operating characteristic
RR: relative risk
RXRα: Retinoid X receptor alpha
RyR: Ryanodine receptor
SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation

SCORE2-OP: SCORE2-Older People

sCr: Serum creatinine, κρεατινίνη ορού

SD: standard deviation

SGLT: sodium-glucose co-transporter

SMART: Second manifestations of arterial disease

SMART-REACH: Secondary Manifestations of Arterial Disease - Reduction of Atherothrombosis for Continued Health

SR: slow release

SSPG: steady-state plasma glucose

sUrea: ουρία του ορού

TC: total cholesterol, ολική χοληστερόλη

TEL/AMLO: telmisartan/amlodipine

TGF-β: transforming growth factor β, μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας-β

TGR: total glucose requirement

TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α, παράγοντας νέκρωσης όγκων α

TPR: total proteins, ολικές πρωτεΐνες

TRG: triglycerides, τριγλυκερίδια

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

UA: uric acid, ουρικό οξύ

uCr: κρεατινίνη ούρων

uMalb: Μικροαλβουμίνη ούρων

VAL/AMLO: valsartan/amlodipine

VLDL: Very-low-density lipoprotein, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

vs: versus, έναντι

Weight: Σωματικό Βάρος

WHO: World Health Organization

WMD: weighted mean difference, σταθμισμένη μέση διαφορά

Ελληνικά

ΑΔΑ: ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

α-ΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

ΑΠ: αρτηριακή πίεση

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση

ΑΥΑ: αποκλειστής των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

ΒΑΛ/ΑΜΛΟ: Βαλσαρτάνη/Αμλοδιπίνη

γ-GT: gamma-glutamyl transferase

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

ΔΚΟ: διαβητική κετοξέωση

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΕΔΕ: Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος

ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή

ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα

ΜΕΑ: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης

ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ: Ντελαπρίλη/Μανιδιπίνη

ΟΕΜ: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος

ΠΓΝΙ: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

ΣΒ: σωματικό βάρος

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

ΣΔΤ1: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

ΣΔΤ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

ΣΝΣ: συμπαθητικό νευρικό σύστημα

ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης

ΣΡΑΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

ΤΕΛ/ΑΜΛΟ: Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

ΥΥΚ: υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική κατάσταση

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ ΜΕΛΕΤΩΝ

ACCOMPLISH: Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial

ADIPO: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation

ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial

AMADEO: A trial to compare telMisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 100 mg in hypertensive Type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy

AMANDHA: Efficacy and Safety Assessment of Manidipine in Type 2 Diabetic Patients with Hypertension and Microalbuminuria Uncontrolled with Renin–Angiotensin System Blockers

ANBP-2: Second Australian National Blood Pressure Study

ASCOT-BPLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm

ATHLETE: ARB Trial of hypertension in obese patients with hyperinsulinemia assessed by oral glucose tolerance test

CAMELOT: Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis

CAPPP: Captopril Prevention Project

CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

DEFIND: Assessment of the antihypertensive efficacy of various doses of delapril by office and ambulatory blood pressure measurement

DEMAND: Delapril and Manidipine for Nephroprotection in Diabetes

DiaDiC: Diuretics and Diabetes Control

EVERESTE: EValuation de l’Efficacite RESiduelle du Telmisartan

FACET: Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial

FEVER: Felodipine Event Reduction

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation study

HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial

JMIC-B: Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B

LIFE: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension

MAISH: Manidipine versus Amlodipine in Elderly Subjects with Isolated Systolic Hypertension

MARCADOR: Manidipine effects on insulin Resistance, adiponeCtin and other Adipokines in patients with metabolic synDrOme and hypeRtension

MARIMBA: Manidipine versus Amlodipine in Reducing Insulin Resistance in Metabolic Syndrome Patients

MARVAL: MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan

NAVIGATOR: Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research

ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

PATE-Hypertension Study: Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension

PEACE: Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition

Pilot HYVET: pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial

PRISMA I: The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring

PRoFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes

SCOPE: The study on cognition and prognosis in the elderly

SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

SSaSS: Salt Substitute and Stroke Study

STAR: Saga Telmisartan Aggressive Research

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra

Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe

TONE: Trial of Nonpharmacological Interventions in the Elderly

TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease

VAL-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial

VALIANT: Valsartan in Acute Myocardial Infarction

Val-Mets: Suppressive Effects of Valsartan on Microalbuminuria and CRP in Patients with Metabolic Syndrome

VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (ΑΥ)

1.1. Ιστορική αναδρομή αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)

Η συστολή της αριστερής κοιλίας έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο ποσότητας αίματος στην αορτή με αποτέλεσμα την διαστολή του αγγείου και την άσκηση πίεσης σε αυτό. Το αίμα από τις αρτηρίες μεταφέρεται στα τριχοειδή των διάφορων ιστών με αποτέλεσμα την υποχώρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) (1, 2). Κατά την συστολή της αριστερής κοιλίας, όταν το άτομο βρίσκεται σε ηρεμία, η υψηλότερη πίεση που παράγεται από την καρδιά και διακινεί το αίμα ονομάζεται συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ). Κατά την διαστολή της καρδιάς, οι αορτικές βαλβίδες κλείνουν και οι συσπάσεις της αορτής και των υπόλοιπων αρτηριών διατηρούν μία σταθερή ροή αίματος προς την περιφέρεια μέχρι την επόμενη συστολή. Η πίεση του αίματος που καταγράφεται κατά την διαστολή της καρδιάς ονομάζεται διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (2).

Το 1733 καταγράφηκε για πρώτη φορά η μέτρηση της ΑΠ σε άλογο, από τον Άγγλο κληρικό Stephen Hales. Το 1854 ο Vierordt, ένας Γερμανός φυσιολόγος, ήταν αυτός που ανακάλυψε το πρώτο σφυγμομανόμετρο (3). Η ανακάλυψη της ιδιοπαθούς υπέρτασης μπορεί να αποδοθεί στον Frederick Mahomed, ο οποίος στις αρχές της δεκαετίας του 1870, μέτρησε την ΑΠ στο γενικό πληθυσμό. Ενώ ήταν ήδη γνωστό ότι οι ασθενείς με νεφρική νόσο και πρωτεϊνουρία θα μπορούσαν να έχουν υψηλή ΑΠ, ο Mahomed ανακάλυψε ένα υποσύνολο του πληθυσμού που είχε υψηλές τιμές ΑΠ απουσία πρωτεϊνουρίας. Παρά την ανακάλυψη αυτή, η μέτρηση της ΑΠ δεν πραγματοποιούνταν συστηματικά έως τη δεκαετία του 1890. Το 1896, ο Scipione Riva-Rocci (1863-1937) εφηύρε το υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο με περιχειρίδα οδηγώντας έτσι στην ευρεία και ευκολότερη μέτρηση της ΑΠ. Παράλληλα ο Nikolai Sergeivich Korotkoff (1874-1920) χρησιμοποιώντας την ακρόαση της αρτηρίας κάτω από την περιχειρίδα για να ορίσει την πλήρη απόφραξη της ροής του αίματος, οδήγησε στον προσδιορισμό της ΔΑΠ. Τόσο ο Theodore Janeway, όσο και ο Harvey Cushing βοήθησαν στην εισαγωγή του σφυγμομανόμετρου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Πρώιμες μελέτες από τον Janeway έδειξαν ότι επίπεδα ΣΑΠ > 140 mmHg ήταν σπάνια σε ενήλικες ηλικίας < 65 ετών (0,5- 1%), ενώ σε αυτούς > 65 ετών τα επίπεδα της ΣΑΠ

ήταν πιο κοντά στα 160 mmHg. Μέχρι το 1906, οι ασφαλιστικές εταιρείες είχαν αναγνωρίσει ότι τα άτομα με υπέρταση είχαν αυξημένη θνησιμότητα, η οποία επιβεβαιώθηκε από την έκθεση της Metropolitan Life Insurance Company το 1912. Σύντομα, η μέτρηση της ΑΠ αποτέλεσε μια τυπική διαδικασία από τους κλινικούς ιατρούς και το όριο 140/90 mmHg ορίστηκε ως ΑΥ (4).

Η σημασία της αυξημένης ΑΠ αναγνωρίστηκε από τη μελέτη Framingham Heart Study στις αρχές τις δεκαετίας του 1960 (5). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ακόμη και η ήπια υψηλή ΑΠ θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και για χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Έτσι, η ΑΥ αναγνωρίστηκε ως σημαντικός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία (5). Η σημασία της αντιμετώπισης της αυξημένης ΑΠ αποδείχθηκε με τις μελέτες-ορόσημο Veterans Administration Cooperative Studies (6-8). Οι μελέτες αυτές απέδειξαν τα οφέλη της μείωσης της ΑΠ με αντιυπερτασικούς παράγοντες και τα αποτελέσματά τους αποτέλεσαν τη βάση για τις πρώιμες κατευθυντήριες οδηγίες της αντιυπερτασικής θεραπείας (6-8).

Ωστόσο, οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΥ διατυπώθηκαν αρκετά χρόνια μετά, το 1977, από την Joint National Committee (JNC) on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (9). Οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες του JNC έδιναν έμφαση στη ΔΑΠ καθιστώντας την ως προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας (9). Μεταγενέστερες όμως αναθεωρήσεις του JNC (10) συμπεριέλαβαν τη ΔΑΠ αλλά και τη ΣΑΠ ως προγνωστικό δείκτη καθώς δεδομένα από κλινικές μελέτες (11), έδειξαν τη συσχέτιση της ΔΑΠ αλλά και της ΣΑΠ με την θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, την ΚΑ, τη ΧΝΝ και την περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ).

1.2 Ορισμός-ταξινόμηση και επιδημιολογία ΑΥ

1.2.1. Ορισμός και ταξινόμηση

Η διάκριση μεταξύ φυσιολογικής ΑΠ και ΑΥ είναι σχετικά αυθαίρετη καθώς η σχέση μεταξύ ΑΠ, καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ), νεφρικών συμβαμάτων και θνητότητας αποτελεί ένα συνεχές φάσμα. Αρκετές ιατρικές εταιρείες έχουν περιγράψει τον ορισμό της ΑΥ με βάση τα επίπεδα ΑΠ (ΣΑΠ ή/και ΔΑΠ) και οι ορισμοί αναθεωρούνται τακτικά. Τα όρια ΑΠ έχουν τεθεί για πρακτικούς λόγους, προκειμένου να απλοποιηθεί η διαδικασία για τη διάγνωση και τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία της

υψηλής ΑΠ. Ως υπέρταση ορίζεται το επίπεδο της ΑΠ στο οποίο τα οφέλη της θεραπείας υπερέχουν σαφώς του κινδύνου από τη θεραπεία, όπως έχει φανεί σε κλινικές μελέτες (12, 13).

Έως το 2003 είχαν εκδοθεί από το JNC συνολικά 7 κατευθυντήριες οδηγίες για την ΑΥ, ενώ το 2014 εκδόθηκε η 8^η αναθεώρηση (JNC 8th report) θέτοντας κυρίως τα όρια τιμών ΑΠ για έναρξη της αντιυπερτασικής θεραπείας στο γενικό πληθυσμό (10). Παράλληλα από την 7^η αναθεώρηση και έπειτα, η ευθύνη για την έκδοση οδηγιών διαχείρισης της ΑΥ μετατέθηκε στην Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας [American Heart Association (AHA) and American College of Cardiology (ACC)] (10). Από τους οργανισμούς αυτούς ακολούθησαν οι οδηγίες του 2017 (14) και του 2020 (15), αντίστοιχα.

Σύμφωνα με το JNC 7th report, ως ΑΥ ορίστηκε η ΣΑΠ ≥ 140 mmHg ή επίπεδα ΔΑΠ ≥ 90 mmHg (16). Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω οι τροποποιημένες οδηγίες του JNC (8th report) έθεσαν κυρίως τις τιμές στόχους για την αντιμετώπιση της ΑΥ στο γενικό πληθυσμό > 60 ετών (επίπεδα ΑΠ $< 150/90$ mmHg) και στο γενικό πληθυσμό < 60 ετών καθώς και για τα ενήλικα άτομα με ΧΝΝ ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) (επίπεδα ΑΠ $< 140/90$ mmHg) (17). Στις οδηγίες του 2017 τα όρια διάγνωσης της ΑΥ ήταν χαμηλότερα, με την ΣΑΠ να είναι ≥ 130 mmHg ή τη ΔΑΠ ≥ 80 mmHg, για την ΑΥ σταδίου 1 (14). Αντίθετα, στις οδηγίες του 2020 σε συνεργασία με την Διεθνή Εταιρεία Υπέρτασης (International Society of Hypertension, ISH), τα όρια της διάγνωσης της ΑΥ επανήλθαν στα επίπεδα ΣΑΠ ≥ 140 mm Hg ή/και ΔΑΠ ≥ 90 mm Hg (15).

Αντίστοιχα, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESH/ESC) έχουν εκδώσει οδηγίες για τη διαχείριση της ΑΥ το 2003, 2007, 2009 και το 2013. Το 2018 εκδοθήκαν οι αναθεωρημένες οδηγίες της ESH/ESC, ενώ το 2021 ακολούθησαν οι οδηγίες για τη πρόληψη της ΚΑΝ στην κλινική πράξη, με μικρές αναθεωρήσεις και στη διαχείριση της ΑΥ.

Με βάση τις οδηγίες ESH/ESC του 2013, 2018 και 2021 (σε συμφωνία και με τις προγενέστερες οδηγίες του 2003, 2007 και 2009) ως ΑΥ ορίζονται τιμές ιατρικού ΣΑΠ ≥ 140 mmHg ή/και ΔΑΠ ≥ 90 mmHg στον ενήλικο πληθυσμό. Ανάλογα με τις τιμές ΑΠ τα άτομα ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες (13, 18, 19) (Πίνακας 1). Αξίζει να σημειωθεί πως για πρώτη φορά, οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2013 παρείχαν πληροφορίες σχετικά με την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων τα οποία υποστηρίζαν τις διάφορες συστάσεις (10). Στις οδηγίες του 2018 ο ορισμός και η ταξινόμηση της

ΑΥ παρέμεινε ίδιος με το 2013 (Πίνακας 1) (13). Παρομοίως, στις οδηγίες του 2021, επίσης ο ορισμός της ΑΥ παρέμεινε χωρίς αλλαγές (Πίνακας 1) (19). Η κατηγορία της ΑΠ ορίζεται σύμφωνα με την ΑΠ ιατρείου σε καθιστή θέση και με βάση το υψηλότερο επίπεδο τιμών ΑΠ, είτε πρόκειται για τη ΣΑΠ είτε για τη ΔΑΠ. Η μεμονωμένη συστολική ΑΥ διακρίνεται σε σταδίου 1, 2 ή 3, ανάλογα με τις τιμές ΣΑΠ (Πίνακας 1) (13).

Κατηγορία ΑΠ	ΣΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
Ιδανική	<120	και <80
Φυσιολογική	120-129	ή/και 80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και 85-89
ΑΥ σταδίου 1	140-159	ή/και 90-99
ΑΥ σταδίου 2	160-179	ή/και 100-109
ΑΥ σταδίου 3	≥ 180	ή/και ≥110
Μεμονωμένη συστολική ΑΥ	≥ 140	και <90

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ΑΠ (mmHg) και της ΑΥ (στάδια) ανάλογα με τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί για την αξιολόγηση της ΑΠ (οδηγίες ESH/ESC 2013, 2018 και 2021)

1.2.2. Επιδημιολογία ΑΥ

Αυξημένα επίπεδα ΑΠ εμφανίζει ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού και η επίπτωσή της συνεχώς αυξάνεται (20). Η γήρανση του πληθυσμού, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η αύξηση του σωματικού βάρους, οδηγεί σε αύξηση του επιπολασμού της ΑΥ παγκοσμίως και έχει υπολογισθεί ότι ο αριθμός των ατόμων με ΑΥ θα αυξηθεί κατά 15–20% έως το 2025, φτάνοντας κοντά στο 1,5 δισεκατομμύριο (20). Η ΑΥ αφορά περίπου το 29-35% των ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α) (14, 21), ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 66% σε άτομα άνω των 60 ετών (22-25). Υπολογίζεται ότι σε παγκόσμια κλίμακα το ποσοστό αυτό φτάνει κατά μέσο όρο το 40% (30-45%) στους ενήλικες (23-26). Ο επιπολασμός της ΑΥ με βάση τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου υπολογίστηκε σε 1,13 δισεκατομμύρια το 2015 παγκοσμίως (27), ενώ στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη ήταν πάνω από 150 εκατομμύρια (25). Ο υψηλός επιπολασμός της ΑΥ είναι σταθερός σε όλο τον κόσμο, ανεξάρτητα

εισοδηματικής κατάστασης, δηλαδή σε χώρες χαμηλότερου, μεσαίου και υψηλότερου εισοδήματος (23). Το 2019, ο επιπολασμός της ΑΥ, ήταν 32% στις γυναίκες και 34% στους άνδρες ηλικίας 30-79 ετών, αντίστοιχα (28).

Οι τιμές της ΣΑΠ αυξάνονται με την ηλικία ενώ η ΔΑΠ σταθεροποιείται ή μειώνεται μετά την τέταρτη δεκαετία της ζωής (29, 30). Οι άνδρες εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα ΑΥ με αυτή την διαφορά να μειώνεται ή και να ανατρέπεται στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (30).

1.3. Παθοφυσιολογία ΑΥ

Η παθογένεια της ΑΥ είναι πολυπαραγοντική και εξαιρετικά πολύπλοκη. Η παθοφυσιολογία της ΑΥ περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση πολλαπλών οργάνων και πολυάριθμων ανεξάρτητων ή αλληλοεξαρτώμενων μηχανισμών και μεταβολικών μονοπατιών. Παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΑΥ και επηρεάζουν τη ρύθμιση της ΑΠ είναι: η αυξημένη πρόσληψη νατρίου (Na^+), η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (31). Οι νεφροί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ΑΠ, αφού δρουν ως μέρος του άξονα του ΣΝΣ, είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή ρενίνης, είναι πηγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η ενδοθηλίνη αλλά και αγγειοδιασταλτικών ουσιών όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η προστακυκλίνη (32).

Νεφρικοί μηχανισμοί και ΑΥ: αυξημένη πρόσληψη νατρίου (Na^+) - νατριούρηση από πίεση

Μεταξύ των βασικών λειτουργιών των νεφρών είναι η ρύθμιση της απέκκρισης Na^+ . Οι νεφροί διηθούν πάνω από 25.000 mmol νατρίου ανά ημέρα και παράγουν ούρα τα οποία περιλαμβάνουν περίπου 150mmol Na^+ σε ένα 24ωρο με αποτέλεσμα λιγότερο από 1% του Na^+ που διηθήθηκε να απεκκρίνεται. Η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ πρόσληψης και απέκκρισης ύδατος και Na^+ οδηγεί στην μακροχρόνια ρύθμιση της ΑΠ και η μικρότερη απόκλιση από αυτή την ισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της ΑΠ, όπως ΑΥ ή υπόταση (33). Παρά τις όποιες αλλαγές της ΑΠ, η αιμάτωση του νεφρού διατηρείται μέσα από διεργασίες αυτορρύθμισης. Η αυτορρύθμιση είναι μια διαδικασία εξαιρετικά σημαντική για τις 3 βασικές λειτουργίες των νεφρών, επαναρρόφηση, διήθηση και νατριούρηση, καθορίζοντας τις διακυμάνσεις της ΑΠ που

φθάνει στο σπείραμα, τα περισωληναριακά τριχοειδή και την μυελώδη μοίρα των νεφρών (34). Μέσω των αυτορρυθμιστικών μηχανισμών των νεφρών διατηρείται η νεφρική ροή αίματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην ΑΠ και την αιμάτωση στους νεφρούς, ενώ η αύξηση της ΑΠ σε τιμές μεγαλύτερες από το φυσιολογικό οδηγεί σε γρήγορη εξέλιξη νεφρικών βλαβών (34).

Η πρόσληψη Na^+ αρχικά προκαλεί έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου και οδηγεί στην αύξηση του καρδιακού προφόρτιου. Στην συνέχεια καταστέλλεται η δραστηριότητα της ρενίνης, μειώνεται η συγκέντρωση της αλδοστερόνης και αυξάνεται η καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα τη μειωμένη επαναρρόφηση και την αύξηση της απέκκρισής του (33). Οι αγγειοδραστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική απέκκριση του Na^+ είναι η αγγειοτενσίνη II, η αλδοστερόνη, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, οι ενδονεφρικές κινίνες, οι προσταγλανδίνες αλλά και οι αλλαγές στη συμπαθητική δραστηριότητα των νεφρών (σπειραματο-σωληναριακή ισορροπία, ρύθμιση του ρυθμός σπειραματικής [Glomerular Filtration Rate, GFR], η ρύθμιση της νεφρικής αιμοδυναμικής και η ρύθμιση της σωληναριακής επαναρόφησης) (35). Ο μειωμένος GFR σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία της ΑΠ στο Na^+ . Διάφορα πειραματικά μοντέλα ΑΥ έχουν αποδείξει την άμεση συσχέτιση μεταξύ νεφρικής λειτουργίας και ΑΠ και την αλληλεπίδραση της πρόσληψης Na^+ με το βαθμό ΑΥ (35).

Η αδυναμία των νεφρών να αποβάλλουν το υπερβολικό φορτίο νατρίου Na^+ που προσλαμβάνεται από μια δίαιτα πλούσια σε αλάτι αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς εμφάνισης ΑΥ. Αντίθετα, χώρες όπου οι άνθρωποι καταναλώνουν λίγο Na^+ έχουν μικρή ή ανύπαρκτη επίπτωση ΑΥ.

Η πρόσληψη Na^+ με τη μορφή άλατος αυξάνει την ΑΠ με μηχανισμούς που εξαρτώνται από τον όγκο αίματος (αυξάνοντας το προφόρτιο και την καρδιακή παροχή), αλλά και με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τον όγκο των υγρών (μέσω επίδρασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα με τη μεσολάβηση της αγγειοτενσίνης και με την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας) (36).

Στα άτομα είτε με φυσιολογική ΑΠ και με υψηλή πρόσληψη άλατος είτε με αυξημένη ΑΠ, η νεφρική απέκκριση Na^+ και ύδατος αυξάνεται επαναφέροντας έτσι την ΑΠ στα φυσιολογικά όρια (φαινόμενο της νατριούρησης από πίεση: η υψηλή ΑΠ παράγει περισσότερη απέκκριση Na^+ και ύδατος). Ο μηχανισμός περιλαμβάνει μια ανεπαίσθητη αύξηση της σπειραματικής διήθησης και μειωμένη απορροφητική ικανότητα των νεφρικών σωληναρίων. Έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με πρωτοπαθή ΑΥ υπάρχει

επαναρύθμιση της καμπύλης πίεσης-απέκκρισης Na^+ που εμποδίζει την ΑΠ να επανέλθει στο φυσιολογικό (36).

Η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικού άλατος οδηγεί επίσης στην αυξημένη σύνθεση αλδοστερόνης, η οποία σε συνδυασμό με την αύξηση του παράγοντα TGF (transforming growth factor) οδηγεί σε ίνωση του μυοκαρδίου. Επίσης, παρατηρείται υπερτροφία του καρδιακού μυός το οποίο σε συνδυασμό με την ίνωση της καρδιάς οδηγεί στην αυξημένη ΑΠ (37).

Υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και ΑΥ

Η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας σχετίζεται με αυξημένο καρδιακό ρυθμό, καρδιακή παροχή, περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα και τα ούρα. Επιπρόσθετα, η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοσυσταλτικού τόνου διαμέσου των α -αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ στην περιφερική κυκλοφορία οδηγεί σε αγγειακή αναδιαμόρφωση που χαρακτηρίζεται από υπερτροφία του τοιχώματος των αγγείων και μείωση της διαμέτρου τους. Αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα εμφανίζεται στην πρώιμη πρωτοπαθή ΑΥ αλλά και σε πολλές άλλες μορφές ΑΥ, συμπεριλαμβανομένης της ΑΥ που σχετίζεται με την παχυσαρκία, την υπνική άπνοια, το ΣΔΤ2 και τον προ-διαβήτη, τη ΧΝΝ και την ΚΑ (36, 38, 39).

Στο επίπεδο του νεφρού, η ενεργοποίηση του β_1 -αδρενεργικού υποδοχέα στα κοκκιώδη παρασπειραματικά κύτταρα αυξάνει την έκκριση της ρενίνης (40). Ίδιο αποτέλεσμα στη έκκριση ρενίνης έχει η διέγερση των νεφρικών συμπαθητικών ινών η οποία αυξάνει επίσης τη σωληναριακή επαναρρόφηση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ή στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση υγρών και την επακόλουθη αύξηση της ΑΠ (41). Αξίζει να σημειωθεί ότι η έκκριση ρενίνης από την πυκνή κηλίδα ενεργοποιείται περαιτέρω από την μειωμένη ποσότητα χλωριούχου Na^+ (sodium chloride, NaCl) στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, εξαιτίας της άμεσης νευρογενούς επαναρρόφησης Na^+ (41). Το συναισθηματικό και σωματικό stress έχει φανεί επίσης ότι ενεργοποιεί τη συμπαθητικο-επινεφριδιακή δραστηριότητα και αυξάνει την ΑΠ (36, 38, 39).

Αγγειακοί μηχανισμοί: δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και η οδός του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Το υγιές ενδοθήλιο των αγγείων παράγει τοπικά μονοξείδιο του αζώτου (NO) και ενδοθηλίνη (ET), που είναι οι κύριοι ρυθμιστές του αγγειακού τόνου και της ΑΠ (36, 42, 43). Η οδός του NO θεωρείται ότι είναι ένας από τους πιο σημαντικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς που προστατεύει από την ΑΥ και η ανεπάρκεια NO θεωρείται ότι συμβάλλει στην ΑΥ. Στους ασθενείς με ΑΥ, έχει φανεί ότι υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από μειωμένη απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων που προέρχονται από το ενδοθήλιο (κυρίως NO) και αυξημένη απελευθέρωση αγγειοσυσταλτικών, προφλεγμονωδών, προθρομβωτικών και προερχόμενων από το ενδοθήλιο αυξητικών παραγόντων [ενδοθηλίνη, θρομβοξάνη και μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor β, TGF-β), αντίστοιχα] (36, 42, 43). Παράλληλα σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει απενεργοποίηση του NO από το υπεροξείδιο και άλλες δραστικές ρίζες οξυγόνου (36, 42, 43). Επιπλέον, αρκετοί αυξητικοί παράγοντες που παράγονται στο αγγειακό ενδοθήλιο (αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια, αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών και αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης) κατέχουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση και τη βλάβη των οργάνων-στόχων. Η ενδοθηλίνη είναι ένα ισχυρό αγγειοδραστικό πεπτίδιο που παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία εμφανίζουν τόσο αγγειοσυσπαστικές όσο και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες (36, 42, 44).

Έχουν αναγνωριστεί τρεις ισομορφές της ενδοθηλίνης, η ενδοθηλίνη 1 (ET-1), η ενδοθηλίνη 2 (ET-2) και η ενδοθηλίνη 3 (ET-3). Οι 3 αυτές ουσίες έχουν ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση και δρουν σε υποδοχείς που υπάρχουν στο ενδοθήλιο και τις λείες μυϊκές ίνες (45). Η χρόνια ενεργοποίηση των υποδοχέων ETA (Endothelin receptors type A) από την ET-1 στους νεφρούς έχει φανεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΑΥ [20-25]. Έτσι, η λειτουργία του ενδοθηλίου είναι κρίσιμη για την αγγειακή υγεία και αποτελεί σημαντική άμυνα κατά της αθηροσκλήρωσης και της ΑΥ (36).

Ορμονικοί μηχανισμοί και ΑΥ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Από τους βασικότερους μηχανισμούς ρύθμισης ΑΠ είναι το ΣΡΑΑ (36). Το σύστημα αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία Na^+ και ύδατος και στη ρύθμιση της φλεγμονής. Η κύρια δραστική ορμόνη του ΣΡΑΑ είναι η αγγειοτενσίνη II (ΑΠΙΙ) (46, 47). Τα κοκκιώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής του νεφρού παράγουν τη ρενίνη ως απάντηση στη μειωμένη νεφρική αιματική ροή και της κυκλοφορίας της

αγγειοτενσίνης I (ATI). Αρχικά, η ρενίνη εκκρινόμενη από την παρασπειραματική συσκευή προκαλεί τη μετατροπή του παραγόμενου από το ήπαρ αγγειοτενσινογόνου σε ATI. Εν συνεχεία με την παρέμβαση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) συντελείται υδρόλυση της ATI και μετατροπή της σε ATII στα πνευμονικά τριχοειδή (46, 47). Η ATII αποτελεί το πιο αγγειοδραστικό πεπτίδιο και είναι ένας ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας. Η ATII δρα στα μυϊκά κύτταρα των αρτηριών, αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις των αγγείων, προκαλεί αυξημένη ευαισθησία των αγγείων στις κατεχολαμίνες, διεγείρει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και αυξάνει την ΑΠ. Η δράση της έχει άμεσα αποτελέσματα στην επαναρρόφηση Na^+ αυξάνοντας τις δραστηριότητες των αντλιών Na^+/H^+ και Na^+/K^+ ATPase στο εγγύς σωληνάριο, του συμμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ στην αγκύλη του Henle και σε πολλαπλούς μεταφορείς ιόντων στον περιφερικό νεφρώνα και τα αθροιστικά σωληνάκια (46, 47). Σε περιπτώσεις νεφρικής βλάβης, δηλαδή σε περιπτώσεις όπου οι νεφροί δεν απαντούν φυσιολογικά σε παροδικές μεταβολές της ΑΠ, ενεργοποιείται το ΣΡΑΑ με αποτέλεσμα την κατακράτηση ύδατος και Na^+ με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρής ΑΥ. Δύο παθολογικές καταστάσεις όπως η υπερτασική νεφροσκλήρυνση και η διαβητική νεφροπάθεια οφείλονται σε υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων των νεφρικών αγγείων εξαιτίας της δράσης της ATII (46).

Η δράση της ATII στο φλοιό των επινεφριδίων προκαλεί την έκκριση της αλδοστερόνης και την κατακράτηση Na^+ με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ. Η αλδοστερόνη επάγει τις αντιδράσεις φλεγμονής και ίνωσης, διεγείρει την έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1), ενεργοποιεί τις δραστικές μορφές οξυγόνου και αυξάνει την έκφραση του TGF- β (48). Αυξημένα επίπεδα ρενίνης βρίσκονται σε ασθενείς με ΑΥ και θεωρείται ότι η αύξηση της ρενίνης οδηγούν σε ΑΥ (36, 40).

Παχυσαρκία και ΑΥ

Η παχυσαρκία, οφείλεται στην εναπόθεση λίπους στο λιπώδη ιστό,. Η περίσσεια αυτή λιπιδίων οδηγεί σε αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη και την αναστολή των καταβολικών μονοπατιών και κατ' επέκταση στην έναρξη των αναβολικών , με αποτέλεσμα την κυκλοφορία στα αγγεία μεγαλύτερων ποσοτήτων λιποπρωτεϊνών και τριγλυκεριδίων (TRG) (49). Η αυξημένη κυκλοφορία λιπιδίων οδηγεί στην επαγωγή της αθηρωμάτωσης και στην αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης της ΑΠ (49). Παράλληλα, μερικές μελέτες έχουν προτείνει ότι η αύξηση του σωματικού βάρους

αυξάνει τη συμπαθητική δραστηριότητα για την καύση λίπους (36, 50). Αυτή η συμπαθητική υπερδραστηριότητα όπως έχει ήδη αναφερθεί προκαλεί ΑΥ. Οι σημαντικότεροι προτεινόμενοι μηχανισμοί που συσχετίζουν την παχυσαρκία και την ΑΥ είναι: (1) συμπαθητική υπερδραστηριότητα, (2) επιλεκτική αντίσταση στη λεπτίνη (3) παραγωγή λιποκινών από τα λιποκύτταρα συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης, λιπαρών οξέων και αγγειοτενσινογόνου (προϋπερτασικές ουσίες) (4) υπερδραστηριότητα του ΣΡΑΑ (41, 50).

Αντίσταση στην ινσουλίνη και ΑΥ: μεταβολικό σύνδρομο

Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ πιθανώς κεντρικής προέλευσης έχει προταθεί ως κοινή παθογενετική βάση τόσο για την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και για την ΑΥ.

Η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της διέγερσης των υποδοχέων άλφα-1 στο ήπαρ και τους μύες και της αναστολής της απελευθέρωσης ινσουλίνης μέσω των υποδοχέων άλφα-2 στο πάγκρεας. Η αντίσταση στην ινσουλίνη (υπερινσουλιναιμία) είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του μεταβολικού συνδρόμου. Η ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει την ΑΠ μέσω πολλών μηχανισμών: αυξημένη νεφρική επαναρρόφιση Na^+ , ενεργοποίηση του ΣΝΣ, αλλαγές στη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων και υπερτροφία στα μικρά αγγεία αντίστασης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία που ευνοεί την αθηροσκλήρωση, τη σκλήρυνση των αγγείων και την περαιτέρω εμφάνιση ΑΥ. Από την άλλη πλευρά, η ΑΥ μπορεί να επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μεταβάλλοντας την παροχή ινσουλίνης και γλυκόζης στα κύτταρα των σκελετικών μυών, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της πρόσληψης γλυκόζης (36, 51-53).

Ηλεκτρολύτες και ΑΥ

Κάλιο (Potassium, K^+)

Το κάλιο (K^+) είναι αγγειοδραστικό ιόν. Η αγγειοδιαστολή που προκαλεί προκύπτει από την υπερπόλωση του αγγειακού λείου μυϊκού κυττάρου μετά από διέγερση της αντλίας Na^+-K^+ . Τα ιόντα K^+ απελευθερώνονται επίσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απόκριση σε νευροχυμικούς διαμεσολαβητές και φυσικές δυνάμεις και συμβάλλουν στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή. Έχει φανεί ότι τα συμπληρώματα διατροφής με K^+ μπορεί να μειώσουν την ΑΠ σε νορμοτασικούς και ορισμένους υπερτασικούς ασθενείς (54, 55).

Χλώριο (Chloride, Cl⁻)

Τα επίπεδα χλωρίου (Cl⁻) στο αίμα έχει φανεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, Συγκεκριμένα, υπάρχουν πολλές επιδημιολογικές μελέτες που έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα Cl⁻ στο αίμα (<100 mEq/L) εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης ανεξάρτητα από τις τιμές Na⁺ και ανθρακικών ιόντων. Ο τρόπος με τον οποίο τα ιόντα Cl⁻ επηρεάζουν την ΑΠ δεν είναι καλά διευκρινισμένος και έχουν αναπτυχθεί πολλές θεωρίες σχετικά με τον τρόπο επίδρασής του. Τα μέχρι στιγμής ευρήματα δείχνουν ότι πιθανά τα ιόντα Cl⁻ επηρεάζουν και ενεργοποιούν τα μακροφάγα τα οποία οδηγούν σε υπερπλασία του ενδοθηλίου των αγγείων (56).

Ασβέστιο (Calcium, Ca²⁺)

Η σχέση μεταξύ ιόντων ασβεστίου (Ca²⁺) και της λειτουργίας της καρδιάς και της ρύθμισης της ΑΠ είναι γνωστή από τη δεκαετία του 1980. Πιο συγκεκριμένα, τα μειωμένα επίπεδα ιόντων Ca²⁺ αυξάνουν τα επίπεδα της παραθορμόνης, της καλσιτριόλης, και ενεργοποιούν το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ). Η αύξηση της έκφρασης αυτών των παραγόντων οδηγεί στην αύξηση του ενδοκυττάρου Ca²⁺ στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατίου της φωσφολιπάσης C. Η αυξημένη ποσότητα ενδοκυττάρων ιόντων Ca²⁺ οδηγεί σε αγγειοσυστολή και τελικά σε αυξημένη ΑΠ (57).

Φώσφορος (Phosphorus, PO₄³⁻)

Ο ανόργανος φώσφορος (PO₄³⁻) συμμετέχει στο σχηματισμό των νουκλεοτιδίων, στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση, είναι υπεύθυνος για τη φωσφορυλίωση των φωσφολιπιδίων καθώς και στην κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του κυττάρου. Η απορρόφηση του διαιτητικού PO₄³⁻ πραγματοποιείται στο λεπτό έντερο και επηρεάζεται από τη βιταμίνη D (αυξάνει την εντερική απορρόφηση του) και από τα ιόντα Ca²⁺ (υψηλή ποσότητα ιόντων Ca²⁺ μειώνουν την απορρόφησή του). Τα χαμηλά επίπεδα PO₄³⁻ έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της καλσιτριόλης και αυτή με τη σειρά της μειώνει την έκκριση της παραθορμόνης. Αντίθετα η αύξηση του διαιτητικού PO₄³⁻ αυξάνει επίσης την απελευθέρωση του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών-23 (Fibroblast growth factor-23, FGF23) μιας ορμόνης η οποία προέρχεται από οστά και καταστέλλει την επαναρρόφηση φωσφορικών και τη σύνθεση της βιταμίνης D. Ο FGF23 παράλληλα ρυθμίζει άμεσα τη λειτουργία του συµμεταφορέα Na⁺/Cl⁻ στο άπω

σωληνάριο και οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων Na^+ στο πλάσμα και τελικά σε αυξημένη ΑΠ και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (58).

Μαγνήσιο (Magnesium, Mg^+)

Τα μειωμένα επίπεδα μαγνησίου (Mg^+) στο αίμα έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργότητας της τυροσινικής κινάσης, τη μείωση των ιόντων Ca^{2+} και τελικά την αύξηση της ΑΠ και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης Mg^+ σε διάστημα τριών μηνών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ (59).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες – κάπνισμα - γενετική

Παράγοντες όπως το άγχος, το κάπνισμα, η σωματική αδράνεια και η ατμοσφαιρική ρύπανση συνδέονται με την ΑΥ. Η βραχυπρόθεσμη έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση έχει φανεί ότι αυξάνει την ΑΠ (κυρίως τη ΔΑΠ) σε άτομα με φυσιολογική πίεση (60). Το κάπνισμα και η χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου αυξάνουν την ΑΠ και επιταχύνουν τις αθηροθρομβωτικές διεργασίες μέσω ποικίλων πιθανών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των δυσμενών επιδράσεων στη λειτουργία του ενδοθηλίου, τη φλεγμονή, στα επίπεδα των λιπιδίων και τη θρόμβωση (61). Τέλος, από μελέτες έχει φανεί η σχέση της γενετικής με την ΑΥ. Το ιστορικό ΑΥ των γονέων αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ στους απογόνους, ειδικά εάν και οι δύο γονείς είναι υπερτασικοί. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι το 60% των περιπτώσεων ΑΥ έχει οικογενειακή και το 40% περιβαλλοντική συσχέτιση (36).

Διαφορές φύλου και ΑΥ

Οι άνδρες έχουν πολύ υψηλότερη ΑΠ από ότι οι γυναίκες. Τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων μπορεί να συμβάλλουν στην αγγειοσυστολή και την ΑΥ μέσω της προς τα πάνω ρύθμισης της έκφρασης της θρομβοξάνης- A_2 , της νορεπινεφρίνης και της ΑΠΙ. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η χορήγηση οιστρογόνων ως αντισυλληπτικό μέσο σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ή ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες μπορεί να αυξήσει την ΑΠ (62, 63).

Φυλετικοί/εθνοτικοί παράγοντες και ΑΥ

Στα άτομα της μαύρης φυλής ο επιπολασμός της ΑΥ είναι υψηλότερος. Η ΑΥ σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζεται από μικρότερη ηλικία, είναι πιο σοβαρή και

προκαλεί μεγαλύτερη βλάβη στα όργανα-στόχους (64, 65). Ο υψηλός επιπολασμός της ΑΥ στη μαύρη φυλή έχει αποδοθεί στην αυξημένη νεφρική απορρόφηση Na^+ (36, 64, 65).

1.4. Σχέση της ΑΠ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Η ΑΥ είναι μια από τις πιο σημαντικές αιτίες πρόωρης νοσηρότητας και θνησιμότητας που μπορούν να προληφθούν και ευθύνεται για περίπου 10 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως ετησίως (25). Πολλές μελέτες, γενετικές επιδημιολογικές, παρατήρησης και τυχαιοποιημένες έχουν δείξει ότι η αυξημένη ΑΠ είναι μία από τις κύριες αιτίες τόσο για αθηροσκληρωτική όσο και για μη αθηροσκληρωτική ΚΑΝ (ιδιαίτερα ΚΑ) (19). Η ΑΥ είναι γνωστό πως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), ΚΑ, περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ), ΧΝΝ και κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες (66-70). Υπολογίζεται ότι περισσότερα από τα μισά (54%) ΑΕΕ και περίπου τα μισά (47%) των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων οφείλονται στην ΑΥ (71). Παρά τα εκτενή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μείωση του κινδύνου για ΚΑΝ και του θανάτου, η ανίχνευση, η θεραπεία και ο έλεγχος της ΑΠ στην Ευρώπη και παγκοσμίως παραμένει κατώτερη του βέλτιστου (23). Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο ένας στους τέσσερεις και ένας στους δέκα ασθενείς, στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες αντίστοιχα, ρυθμίζει επαρκώς την ΑΠ με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή (19, 23, 72).

Ο κίνδυνος θανάτου είτε από ΣΝ είτε από ΑΕΕ αυξάνεται γραμμικά σε σχέση με τα επίπεδα ΑΠ ≥ 90 mmHg για τη ΣΑΠ και ≥ 75 mmHg για τη ΔΑΠ, αντίστοιχα (11, 73). Το απόλυτο όφελος από τη μείωση της ΣΑΠ εξαρτάται από τον απόλυτο κίνδυνο και την απόλυτη μείωση της ΣΑΠ. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η εξέλιξη της ΑΠ κατά τη διάρκεια της ζωής διαφέρει στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, με δυνητικά αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ σε χαμηλότερα όρια ΑΠ στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (74-76). Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί από αναλύσεις ότι τιμές ΣΑΠ 100-109 mmHg σε σχέση με ΣΑΠ < 100 mmHg συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες, στους οποίους ο κίνδυνος παρατηρήθηκε σε επίπεδα ΣΑΠ 130-139 mmHg. Ειδικές αναλύσεις για το φύλο των ασθενών δείχνουν ότι η αύξηση της ΑΠ στην πραγματικότητα εξελίσσεται ταχύτερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ξεκινώντας από νωρίς στη ζωή. Αυτός ο φυλετικός διμορφισμός πρώιμης έναρξης στην ΑΠ μπορεί να δημιουργήσει το έδαφος για

καρδιαγγειακές παθήσεις αργότερα στη ζωή που τείνουν να εμφανίζονται διαφορετικά και όχι απλά αργότερα, στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (75, 76).

Επίπεδα ΑΠ ≥ 140 mmHg ευθύνονται για το μεγαλύτερο μέρος της θνησιμότητας και αναπηρίας (~70%). Παράλληλα η πλειοψηφία των θανάτων ανά έτος που σχετίζονται με τα επίπεδα της ΣΑΠ αφορά ισχαιμική καρδιοπάθεια (4,9 εκατομμύρια), αιμορραγικό ΑΕΕ (2,0 εκατομμύρια) και ισχαιμικό ΑΕΕ (1,5 εκατομμύριο) (25).

Η έγκαιρη διάγνωση της ΑΥ συμβάλει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της καθώς και στην ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ και την πρόληψη των υπόλοιπων επιπλοκών της ΑΥ. Τόσο η ΑΠ ιατρείου όσο και η ΑΠ εκτός ιατρείου έχουν μια ανεξάρτητη και συνεχή συσχέτιση με τη συχνότητα εμφάνισης πολλών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αιμορραγικό ή ισχαιμικό ΑΕΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος, ΚΑ και ΠΑΝ) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (11, 77). Υπάρχουν επίσης δεδομένα που συνδέουν την πρόωμη αύξηση της ΑΠ με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας (78, 79). Ο κίνδυνος εμφάνισης των συμβαμάτων αυτών σχετίζεται τόσο με τις υψηλές τιμές ΑΠ όσο και με πολύ χαμηλές, και αφορά όλες τις ηλικιακές (80) και εθνοτικές ομάδες (81, 82).

Δεδομένα από μελέτες για τον υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με μεμονωμένη συστολική ΑΥ οδήγησαν στη χρήση της ΣΑΠ ως δείκτη καλύτερης προγνωστικής αξίας από τη ΔΑΠ σε ασθενείς άνω των 50 ετών (80, 83-85). Η υψηλή ΔΑΠ σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και είναι συχνότερα αυξημένη σε ασθενείς < 50 ετών, ενώ τείνει να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, ως συνέπεια της αρτηριακής σκληρίας. Στους ηλικιωμένους, έχει φανεί ότι η διαφορά μεταξύ ΣΑΠ και ΔΑΠ (πίεση σφυγμού) επηρεάζει επιπρόσθετα την πρόγνωση (86-88).

Ο κλινικός ιατρός μέσα από τη λήψη ενδελεχούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, προσεκτική φυσική εξέταση, καθώς και διενέργεια του απαραίτητου εργαστηριακού και παρακλινικού ελέγχου, θα πρέπει: 1) να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της ΑΥ ώστε να αποφασισθεί η χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (υγειονομοδιαιτητικής και/ή φαρμακευτικής), 2) να ανιχνεύει τις ενδεχόμενες αιτίες δευτεροπαθούς ΑΥ και 3) να υπολογίσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς και την ύπαρξη συνυπαρχουσών νοσημάτων και καταστάσεων.

1.5. Αξιολόγηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) στην ΑΥ

Τα άτομα με ΑΥ συχνά έχουν επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως δυσλιπιδαιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, αντίσταση

στην ινσουλίνη, παχυσαρκία καθώς και ΣΔΤ2 οι οποίοι δρουν πολλαπλασιαστικά στον κίνδυνο αυτό (89, 90). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση της ΑΥ με την αντίσταση στην ινσουλίνη (91) και την υψηλή επίπτωση ΣΔΤ2 στους υπερτασικούς ασθενείς (91, 92). Είναι επίσης γνωστό πως οι υπερτασικοί έχουν 2.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔΤ2 σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ (71). Το αποτέλεσμα αυτής της συνύπαρξης είναι η αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς αυτούς (89, 90, 93-95). Κατά συνέπεια, στους ασθενείς με ΑΥ η ποσοτικοποίηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της ολιστικής προσέγγισης και αντιμετώπισης. Ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς θα καθορίσει κατά πόσο ενδείκνυνται πρόσθετες θεραπείες, π.χ. υπολιπιδαιμική και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, για την περαιτέρω μείωσή του.

Στις οδηγίες του 2018, για την ταξινόμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου προτεινόταν η χρήση του συστήματος Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Το σύστημα SCORE εκτιμά τον 10ετή κίνδυνο ενός πρώτου θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάντος σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και τη ΣΑΠ. Βάσει του συστήματος SCORE οι ασθενείς κατατάσσονται ως χαμηλού, μέτριου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου. (Πίνακας 2).

Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου	Κατηγορίες ασθενών
Πολύ υψηλού	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ (βάσει κλινικής εικόνας ή απεικόνισης): <ul style="list-style-type: none"> ➢ OEM, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, επαναγγείωση στεφανιαίας ή άλλης αρτηρίας, ΑΕΕ, παροδικό ΑΕΕ, ανεύρυσμα αορτής, ΠΑΝ. ➢ σημαντική αθηρωματική πλάκα (στένωση $\geq 50\%$) σε αγγειογραφικό ή υπερηχογραφικό έλεγχο. Δεν περιλαμβάνει αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας. 2. Ασθενείς με ΣΔ και βλάβη οργάνου-στόχου, π.χ. πρωτεϊνουρία ή με μείζονα παράγοντα κινδύνου όπως ΑΥ σταδίου 3 ή υπερχοληστερολαιμία 3. Ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) 4. Ασθενείς με υπολογισμένο SCORE $\geq 10\%$
Υψηλού	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ασθενείς με σημαντική αύξηση ενός μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου: χοληστερόλη >310 mg/dL (π.χ. οικογενής υπερχοληστερολαιμία) ή ΑΥ σταδίου 3 (ΑΠ $\geq 180/110$ mmHg) 2. Ασθενείς με ΣΔ (αφορά την πλειοψηφία αυτών των ασθενών με εξαίρεση ορισμένα νέα άτομα με ΣΔ τύπου 1, χωρίς μείζονες παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι κατατάσσονται ως μέτριου κινδύνου) 3. Ασθενείς με υπερτασική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας 4. Ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ (eGFR: 30-59 mL/min/1,73 m²) 5. Ασθενείς με υπολογισμένο SCORE 5–10%
Μέτριου	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ασθενείς με ΑΥ σταδίου 2 2. Άτομα με υπολογισμένο SCORE 1% έως $<5\%$ 3. Πολλά άτομα μεσήλικας ηλικίας 4. Νέοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, χωρίς μείζονες παράγοντες κινδύνου
Χαμηλού	<ol style="list-style-type: none"> 1. Άτομα με υπολογισμένο SCORE $< 1\%$

Πίνακας 2: Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου

* ο υπολογισμός του SCORE αφορά τα 10 έτη

ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Το σύστημα SCORE έχει κάποιους περιορισμούς. Ένας από τους περιορισμούς του SCORE είναι ότι εφαρμόστηκε σε ασθενείς ηλικίας 40–65 ετών. Επίσης το σύστημα SCORE χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου θανάτου από ΚΑΝ. Ωστόσο, η καρδιαγγειακή νοσηρότητα (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ΑΕΕ) σε συνδυασμό με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα αντικατοπτρίζει καλύτερα τη συνολική επιβάρυνση της αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ. Για τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου για θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν, τον Ιούνιο του 2021 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία δημοσίευσε το ανανεωμένο σύστημα SCORE2 για φαινομενικά υγιή άτομα 40-69 ετών χωρίς προηγούμενη ΚΑΝ ή ΣΔ (96) καθώς και το SCORE2-Older People (SCORE2-OP) για τον υπολογισμό του 5ετούς και 10ετούς κινδύνου αντίστοιχα στους ασθενείς > 70 ετών (97). Τα δύο νέα αυτά συστήματα βοηθούν καλύτερα στο να αναγνωρισθούν οι ασθενείς υψηλότερου κινδύνου καθώς και στον προσδιορισμό του οφέλους από τη θεραπεία για τους παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 3) (96, 97)

Τα συστήματα SCORE2 δεν ισχύουν για άτομα με εγκατεστημένη ΚΑΝ ή άλλους παράγοντες υψηλού κινδύνου όπως ΣΔΤ2, οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή άλλες γενετικές ή σπάνιες διαταραχές λιπιδίων και ΑΥ, ΧΝΝ και σε εγκύους (19, 96, 97).

Οι ασθενείς με ΑΥ και εγκατεστημένη ΚΑΝ, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1) ή ΣΔΤ2, ή με υψηλά επίπεδα μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου (συμπεριλαμβανομένης της ΑΥ σταδίου 3, υψηλής χοληστερόλης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας οφειλόμενη στην ΑΥ ή ΧΝΝ (στάδια 3-5), κατατάσσονται αυτόματα ως υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (5-10% ή $\geq 10\%$ θνησιμότητα από ΚΑΝ, αντίστοιχα) (Πίνακας 2) (19). Σε αυτούς τους ασθενείς δε χρειάζεται εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου για να προσδιοριστεί η ανάγκη για θεραπεία της ΑΥ και των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τις οδηγίες του 2021, για όλους τους άλλους ασθενείς με ΑΥ συνιστάται η εκτίμηση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου με το σύστημα SCORE2 και SCORE2-OP, αντί του SCORE, ενώ η χρήση του ανανεωμένου SCORE δεν ενδείκνυται στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΑΥ (19).

Στους ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ υπολογίζεται ο 10ετής υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με τη χρήση του συστήματος SMART (Second manifestations of arterial disease) risk score ή ο ολικός (δια βίου) καρδιαγγειακός κίνδυνος και η εκτίμηση του οφέλους θεραπείας με το SMART-REACH (Secondary

Manifestations of Arterial Disease - Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) score (19, 96, 97). Για τους ασθενείς με ΣΔΤ2 ή ΣΔΤ1, με ή χωρίς αθηροσκληρωτική ΚΑΝ και με ή χωρίς ενδείξεις σοβαρής βλάβης οργάνου-στόχου συνιστάται ο υπολογισμός του 10ετούς υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση του συστήματος SMART risk score, του ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) risk score ή του μοντέλου DIAL (Diabetes lifetime-perspective prediction) (19, 96, 97). Σε αυτούς τους ασθενείς, ο ολικός (δια βίου) καρδιαγγειακός κίνδυνος και η εκτίμηση του οφέλους από τη θεραπεία γίνεται με τη χρήση του μοντέλου DIAL. Με τη χρήση αυτών των συστημάτων αξιολόγησης, οι ασθενείς αυτοί κατατάσσονται ανάλογα ως υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου (19, 96, 97). Αντίθετα οι ασθενείς με καλά ρυθμιζόμενο ΣΔΤ2 ή ΣΔΤ1 και μικρή διάρκεια διάγνωσης (π.χ. < 10 έτη), χωρίς ενδείξεις βλάβης οργάνου-στόχου και χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ κατατάσσονται ως ενδιάμεσου κινδύνου (19, 96, 97).

<u>Ηλικιακή ομάδα</u>	< 50 ετών	50-69 ετών	≥ 70 ετών
<u>Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου</u>			
Χαμηλός - μέτριος	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Υψηλός	2,5 έως < 7,5%	5 έως < 10%	7,5 έως < 15%
Πολύ υψηλός	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%

Πίνακας 3: Κατηγορίες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με βάση το SCORE2 και το SCORE2-OP σε φαινομενικά υγιή άτομα ανάλογα με την ηλικία
SCORE2: Systematic COronary Risk Evaluation 2, SCORE2-OP: Systematic COronary Risk Evaluation 2-Older People

Η εκτίμηση του κινδύνου θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει επίσης την αξιολόγηση της προκαλούμενης από την ΑΥ βλάβης οργάνων (hypertension-mediated organ damage-HMOD), η οποία μπορεί επίσης να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υψηλότερο επίπεδο, ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματική. Παράλληλα θα πρέπει να συνυπολογίζονται και άλλοι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με ΑΥ. Στον Πίνακα 4 συνοψίζονται οι παράγοντες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΑΥ ανά κατηγορία .

Δημογραφικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές παράμετροι	Ασυμπτωματική ΗΜΟD	Εγκατεστημένη ΚΑΝ ή νεφρική νόσος
Φύλο (άνδρες > γυναίκες)	Αρτηριακή σκλήρυνση: Πίεση παλμού (σε ηλικιωμένους) ≥ 60 mmHg Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος >10 m/second	Αγγειακή νόσος του εγκεφάλου: ισχαιμικό ΑΕΕ, εγκεφαλική αιμορραγία, παροδικό ΑΕΕ
Ηλικία: Ανδρες > 55 ετών Γυναίκες > 65 ετών	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας σε ΗΚΓ (δείκτης Sokolow–Lyon >35 mm, ή κύμα R στην απαγωγή aVL ≥ 11 mm,	ΣΝ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, επαναγγείωση του μυοκαρδίου
Κάπνισμα (ενεργός ή πρώην καπνιστής)	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας σε ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο	Παρουσία αθηρωματικής πλάκας σε απεικόνιση
Ολική χοληστερόλη και HDL-C	Μικρολευκωματινουρία (30–300 mg/24ωρο) ή αυξημένος λόγος λευκωματίνης-κρεατινίνης (30–300 mg/g), σε πρωινό δείγμα ούρων (προτιμώμενο)	ΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)
Ουρικό οξύ	Μέτρια ΧΝΝ με eGFR > 30 - 59 mL/min/1,73 m ² ή σοβαρή ΧΝΝ eGFR < 30 mL/min/1,73 m ²	ΠΑΝ
ΣΔ	Σφυρο-βραχιόνιος δείκτης $< 0,9$	ΚΜ
Αντίσταση στην ινσουλίνη	Προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια: αιμορραγίες ή εξιδρώματα, οίδημα οπτικών θηλών	
Υπερβολικό βάρος ή παχυσαρκία (με βάση το ΔΜΣ) και κοιλιακή παχυσαρκία (με βάση την περίμετρο μέσης)		
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ		

(σε άνδρες < 55 ετών και σε γυναίκες < 65 ετών)		
Οικογενειακό ιστορικό ΑΥ πρώιμης εμφάνισης		
Πρώιμη εμμηνόπαυση		
Καθιστική ζωή/ Απουσία σωματικής άσκησης		
Ψυχοκοινωνικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες		
Καρδιακός ρυθμός (τιμές ηρεμίας > 80 παλμοί/λεπτό)		

Πίνακας 4: Παράγοντες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΑΥ ανά κατηγορία. ΗΜΟΔ: προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, eGFR: estimated glomerular filtration rate, (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης), ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, HDL-C: χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΔΜΣ: δείκτης Μάζας Σώματος, ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή

1.5.1. Προκλήσεις στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Ο κίνδυνος ΚΑΝ σχετίζεται με την ηλικία (άτομα μεγαλύτερης ηλικίας βρίσκονται πάντα σε υψηλό απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ). Αντίθετα, ο απόλυτος κίνδυνος είναι σταθερά χαμηλός στα νεότερα άτομα και κυρίως στις γυναίκες, ακόμη και στα άτομα με παρουσία παραγόντων κινδύνου. Σε αυτά τα άτομα ο σχετικός κίνδυνος είναι αυξημένος ακόμη και αν ο απόλυτος κίνδυνος είναι χαμηλός (13).

Η χρήση της «ηλικίας καρδιαγγειακού κινδύνου» έχει προταθεί ως ένας χρήσιμος τρόπος εκτίμησης του κινδύνου και λήψης αποφάσεων θεραπείας, ειδικά για νεότερα άτομα με χαμηλό απόλυτο αλλά με υψηλό σχετικό κίνδυνο (98). Κατ' αυτό τον τρόπο, ένας νεότερος ασθενής για παράδειγμα (π.χ. ένας 40χρονος) με παράγοντες κινδύνου αλλά χαμηλό απόλυτο κίνδυνο έχει καρδιαγγειακό κίνδυνο ισοδύναμο με ένα πολύ μεγαλύτερο άτομο (60 ετών) χωρίς παράγοντες κινδύνου. Έτσι, η ηλικία καρδιαγγειακού κινδύνου του νεότερου ασθενούς είναι τα 60 έτη (13).

Μια δεύτερη πρόκληση στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ότι η παρουσία συννοσηροτήτων καταγράφεται συχνά με δυαδικό τρόπο στα συστήματα αξιολόγησης του κινδύνου (π.χ. ΣΔ, ναι/όχι). Έτσι, ο αντίκτυπος της σοβαρότητας ή της διάρκειας των συνοδών νόσων, δεν αντικατοπτρίζεται στον συνολικό

καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για παράδειγμα, η παρουσία μακροχρονίως ΣΔ συνδέεται σαφώς με υψηλό κίνδυνο, ενώ ο κίνδυνος είναι μικρότερος για τον νέο-εμφανιζόμενο ΣΔ (99).

Μια ακόμη πρόκληση είναι τα επίπεδα ΑΠ που πρέπει να χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε έναν ασθενή που λαμβάνει θεραπεία για ΑΥ. Σε αυτούς τους ασθενείς, εάν η θεραπεία ξεκίνησε πρόσφατα, συστήνεται να χρησιμοποιούνται τα επίπεδα ΑΠ πριν από τη θεραπεία. Αντίθετα, εάν η θεραπεία ήταν μακροχρόνια, η χρήση των επιπέδων της ΑΠ υπό θεραπεία θα υποτιμά πάντα τον κίνδυνο επειδή δεν αντισταθμίζει προηγούμενη μακροχρόνια έκθεση σε υψηλότερα επίπεδα ΑΠ. Είναι επίσης γνωστό ότι η αντιυπερτασική θεραπεία δεν αναστρέφει πλήρως τον κίνδυνο ακόμη και όταν η ΑΠ είναι καλά ελεγχόμενη. Στην περίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η τιμή ΑΠ υπό θεραπεία, με την προειδοποίηση ότι ο υπολογιζόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος του ασθενούς είναι χαμηλότερος από τον πραγματικό (13).

1.5.2. Η προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων (Hypertension Mediated Organ Damage, HMOD) στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΑΥ

Στους ασθενείς με ΑΥ πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων (HMOD), όπως π.χ. καρδιά, εγκέφαλος, αμφιβληστροειδής, νεφρός και αγγειακό σύστημα, στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου (19, 100-103). Η συν-αξιολόγηση της HMOD είναι σημαντική στους ασθενείς με ΑΥ καθώς βοηθά στον εντοπισμό ασθενών υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου (παρουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ΧΝΝ με μικροαλβουμιουρία ή πρωτεϊνουρία, αρτηριακή σκλήρυνση) (104) που διαφορετικά μπορεί να ταξινομηθούν λανθασμένα σε χαμηλότερο επίπεδο κινδύνου (19, 105). Η εξέλιξη του βαθμού της νόσου που σχετίζεται με την ΑΥ (μη επιπλεγμένη έως ασυμπτωματική ή εγκατεστημένη νόσος), σύμφωνα με τα στάδια της ΑΥ (βάσει τιμών ΑΠ) και την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, HMOD ή συννοσηρότητων, απεικονίζεται στον Πίνακα 5 (19).

Ορισμός βαθμού ΑΥ	Παρουσία παραγόντων κινδύνου, ΗΜΟD ή συννοσηρότητων	Ορισμός σταδίου με βάση την ΑΠ (mmHg)			
		Υψηλή-φυσιολογική ΣΑΠ 130–139 ΔΑΠ 85–89	Σταδίου 1 ΣΑΠ 140–159 ΔΑΠ 90–99	Σταδίου 2 ΣΑΠ 160–179 ΔΑΠ 100–109	Σταδίου 3 ΣΑΠ ≥ 180 ΔΑΠ ≥ 110
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ					
Βαθμού 1 (ανεπίπλεκτη)	Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού	Χαμηλού	Μέτριου	Υψηλού
	1 ή 2 παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού	Μέτριου	Μέτριου - υψηλού	Υψηλού
	≥ 3 παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού - μέτριου	Μέτριου - υψηλού	Υψηλού	Υψηλού
Βαθμού 2 (ασυμπτωματική νόσος)	ΗΜΟD, ΧΝΝ σταδίου 3 ή ΣΔ χωρίς βλάβη οργάνου-στόχου	Μέτριου - υψηλού	Υψηλού	Υψηλού	Υψηλού - πολύ υψηλού
Βαθμού 3 (συμπτωματική νόσος)	Εγκατεστημένη ΚΑΝ, ΧΝΝ σταδίου ≥ 4 ή ΣΔ με βλάβη οργάνου-στόχου	Πολύ υψηλού	Πολύ υψηλού	Πολύ υψηλού	Πολύ υψηλού

Πίνακας 5: Ταξινόμηση σταδίων ΑΥ σύμφωνα με τα επίπεδα της ΑΠ, την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, την προκαλούμενη από ΑΥ βλάβη οργάνων ή τις συννοσηρότητες.

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΗΜΟD: προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

1.5.3. Χαρακτηριστικά της προκαλούμενης από ΑΥ βλάβης οργάνων - ΗΜΟD

1.5.3.1. Καρδιά και ΑΥ

Η υπερτασική καρδιακή νόσος αφορά ένα σύνολο αλλαγών στην αριστερή κοιλία, τον αριστερό κόλπο και τις στεφανιαίες αρτηρίες ως αποτέλεσμα χρόνιας αύξησης της ΑΠ. Μπορεί να οδηγήσει είτε σε διαστολική είτε συστολική ΚΑ, ή σε συνδυασμό και των δύο. Τέτοιοι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν οξείες επιπλοκές όπως μη αντιρροπούμενη ΚΑ, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (106). Η ΑΥ έχει βρεθεί ότι προηγείται της εμφάνισης ΚΑ κατά μέσο όρο 14,1 χρόνια (107). Η υπερτασική καρδιακή νόσος είναι υπεύθυνη για περίπου το 1/4 όλων των αιτιών ΚΑ. Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham Heart Study, η ΑΥ αυξάνει την

πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ κατά δύο φορές στους άνδρες και κατά τρεις φορές στις γυναίκες (σταθμισμένη για συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου και ηλικία) (108). Η μελέτη SPRINT έδειξε μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε ΚΑ σε ασθενείς με πιο εντατικό έλεγχο της ΑΠ με στόχο ΣΑΠ 120 mmHg (1,3%) σε σύγκριση με 140 mmHg (2,1%) (109). Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε επίσης ότι η σωστή διαχείριση της ΑΥ συσχετίζεται με 64% μείωση στην εμφάνιση ΚΑ (109).

Η ΑΥ αυξάνει το καρδιακό έργο προκαλώντας δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο. Η ΑΥ οδηγεί σε πάχυνση των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου και τελικά στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε ΚΑ (106, 108, 110-112). Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η συμφορητική ΚΑ αποτελούν τις πιο συχνές επιπλοκές οι οποίες οφείλονται στην ΑΥ (106). Η υπερτροφία του μυοκαρδίου οδηγεί σε αυξημένη ζήτηση οξυγόνου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και μπορεί να οδηγήσει σε στηθάγχη ή ισχαιμικά συμπτώματα. Επίσης, η υπερτροφία του καρδιακού μυός και η διάταση του αριστερού κόλπου μπορεί να διαταράξει τις οδούς αγωγιμότητας προδιαθέτοντας σε ΚΜ αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για ισχαιμικό ΑΕΕ (106).

Στους περισσότερους ασθενείς με ΑΥ, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι η πρώτη ευδιάκριτη εκδήλωση καρδιακής νόσου (107). Η καρδιακή αναδιαμόρφωση εξαιτίας υπερφόρτωσης πίεσης οδηγεί σε ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (αύξηση της καρδιακής μάζας έναντι του όγκου της κοιλίας). Αντίθετα, η καρδιακή αναδιαμόρφωση από υπερφόρτωση όγκου (π.χ. παχυσαρκία, ΧΝΝ, αναιμία) οδηγεί σε έκκεντρη υπερτροφία (αύξηση της καρδιακής μάζας και του όγκου της κοιλίας) (107, 113). Όταν η υπερφόρτωση πίεσης διατηρείται, η διαστολική δυσλειτουργία εξελίσσεται με αποτέλεσμα η ομόκεντρα αναδιαμορφωμένη αριστερή κοιλία να αποδυναμώνεται οδηγώντας σε ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF). Αντίθετα, όταν η υπερφόρτωση όγκου διατηρείται, η διάταση της αριστερής κοιλίας εξελίσσεται και η έκκεντρα αναδιαμορφωμένη αριστερή κοιλία συμφορείται οδηγώντας σε ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) (107). Στο τελικό στάδιο της υπερτασικής καρδιακής νόσου, συνήθως ως αποτέλεσμα μακροχρόνιας υπερφόρτωσης πίεσης και όγκου, εμφανίζεται διατακτική μυοκαρδιοπάθεια τόσο με διαστολική δυσλειτουργία όσο και με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (107).

1.5.3.2. Νεφρός και ΑΥ

Η ΑΥ είναι η δεύτερη πιο σημαντική αιτία ΧΝΝ μετά το ΣΔ και οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία της ΑΥ για την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και τη μείωση των επιπλοκών της και στα δύο φύλα (10, 13, 114). Η ΑΥ μπορεί επίσης να είναι το χαρακτηριστικό της ασυμπτωματικής πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου. Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ανιχνεύεται πιο συχνά από μια αύξηση της κρεατινίνης ορού. Αυτός είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας επειδή απαιτείται σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας πριν αυξηθεί η κρεατινίνη του ορού. Επιπλέον, η μείωση της ΑΠ με την αντιυπερτασική θεραπεία συχνά οδηγεί σε οξεία αύξηση της κρεατινίνης ορού έως και 20-30%, ειδικά με αναστολείς του ΣΡΑ, που έχει λειτουργική βάση και συνήθως δεν αντανακλά έκδηλη νεφρική βλάβη (115, 116). Η ΑΥ προκαλεί επίσης μια παθολογική κατάσταση η οποία καλείται νεφροσκλήρυνση και αφορά τη σκλήρυνση μικρών αρτηριών των νεφρών (117). Η υπερτασική νεφροσκλήρυνση εκδηλώνεται ως μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και αλβουμινουρία (118). Οι βλάβες οι οποίες οφείλονται στην αθηροσκλήρωση, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η ισχαιμία κυρίως στο μυελό των επινεφριδίων και η αύξηση των ενδοσπειραματικών πιέσεων εξαιτίας της ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ είναι πιθανόν οι κυριότεροι παθολογικοί μηχανισμοί της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης (119).

Η ΧΝΝ επηρεάζει το 10-15% του πληθυσμού παγκοσμίως και ο επιπολασμός της αυξάνεται συνεχώς (120, 121). Η ΧΝΝ ορίζεται ως η παρουσία μειωμένης νεφρικής λειτουργίας ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ή νεφρική βλάβη (υποδεικνύεται από την παρουσία πρωτεϊνουρίας) για ≥ 3 μήνες διάρκεια (121, 122). Το στάδιο ΧΝΝ ταξινομείται σύμφωνα με τον $eGFR$, που υπολογίζεται από τον τύπο 2009 CKD-Epidemiology Collaboration (123). Η αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων (δείκτης της πρωτεϊνουρίας) μετράται από ένα δείγμα ούρων (κατά προτίμηση ούρα νωρίς το πρωί) και είναι η προτιμώμενη μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα. Η προοδευτική μείωση του $eGFR$ και η αυξημένη λευκωματουρία υποδηλώνουν προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και είναι τόσο ανεξάρτητοι όσο και πρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και εξέλιξης της νεφρικής νόσου (124).

Ο επιπολασμός της ΑΥ φτάνει έως και στο 90% των ατόμων με ΧΝΝ (121). Δεδομένα από μία μεγάλη μετα-ανάλυση (6 κοόρτες, συμπεριλαμβανομένων 2,382,712 ατόμων,

6,856 περιστατικών ΧΝΝ και 833 συμβάντων τελικού σταδίου νεφρικής νόσου [end-stage renal disease, ESRD]) (114) έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος (relative risk, RR) εμφάνισης ΧΝΝ ή ESRD που σχετίζεται με την ΑΥ (ΣΑΠ \geq 140 mmHg) έναντι της ιδανικής ΑΠ (ΣΑΠ < 120 mmHg) ήταν 1,56 (95% CI, 1,39–1,75) στις γυναίκες και 2,06 (95% CI, 1,60) στους άνδρες (114). Ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση ΧΝΝ ήταν 23% χαμηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (0,77 [95% CI, 0,63–0,95], χωρίς σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών) (114).

Η κρεατινίνη ορού, ο eGFR και η αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων θα πρέπει να μετρούνται σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ και εάν διαγνωστεί ΧΝΝ, να επαναλαμβάνονται τουλάχιστον ετησίως (125, 126).

1.5.3.3. Αγγεία και ΑΥ

Η αυξημένη ΑΠ έχει αντίκτυπο στα αγγεία ως συνέπεια τόσο των μηχανικών επιδράσεων της ΑΠ, όσο και της δράσης ορμονικών συστημάτων όπως το ΣΡΑΑ, οι ενδοθηλίνες, οι κατεχολαμίνες, παραγόντες που παράγονται στο περιαγγειακό λίπος, φλεγμονώδεις μεσολαβητές (κυτοκίνες και χημειοκίνες), καθώς και ανοσολογικοί μεσολαβητές (λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και τα προϊόντα τους) (127, 128).

Ο αγγειακός φαινότυπος της ΑΥ ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία των ατόμων. Σε νεότερα άτομα η αυξημένη ΑΠ έχει ως αποτέλεσμα την αγγειακή αναδιαμόρφωση που εμφανίζεται στις μικρές αρτηρίες και αρτηρίδια (127, 128). Η αναδιαμόρφωση αυτή είναι συνήθως υπερτροφική με μειωμένη διάμετρο αυλού και φυσιολογική διατομή του μέσου χιτώνα των αγγείων, με αυξημένη ακαμψία και εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (127, 128). Οι βλάβες στα μικρά αγγεία (μείωση της διαμέτρου τους και υπερτροφία των τοιχωμάτων τους) οδηγούν τελικά στην αύξηση της περιφερικής αντίστασης και περαιτέρω αύξηση της ΑΠ (127-129). Η υπερτροφική αγγειακή αναδιαμόρφωση των μικρών αρτηριών και αρτηριδίων παρατηρείται κυρίως σε σοβαρή ή προχωρημένη ΑΥ, και σε δευτερογενείς μορφές ή/και ανθεκτική ΑΥ (127, 128).

Η αυξημένη ΑΠ προκαλεί μηχανικό τραυματισμό στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η συνοδός ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε αγγειοσυστολή και σε περαιτέρω αύξηση της ΑΠ (127, 128). Στους ασθενείς αυτούς έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου τόσο στα στεφανιαία αγγεία όσο και στα περιφερικά αγγεία, η οποία οφείλεται στη διαταραχή της ισορροπίας αντιμιτογόνων, αγγειοδιασταλτικών και αντιθρομβωτικών ουσιών (127, 128, 130).

Όταν η ΑΠ παραμένει αυξημένη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα ή σε άτομα ηλικίας άνω των 50-55 ετών, οι αγγειακές αλλαγές συμβαίνουν κυρίως σε μεγάλες αγωγήμες αρτηρίες, όπως η αορτή, η οποία γίνεται πιο άκαμπτη καθώς αναπτύσσεται αρτηριοσκλήρωση (127, 128). Στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης με τη φλεγμονώδη συσσώρευση λιπιδίων στις αθηρωματικές πλάκες του έσω χιτώνα δρουν αθροιστικά εκτός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και άλλοι παράγοντες όπως η δυσλιπιδαιμία, η ηλικία, το κάπνισμα και ο ΣΔ (127, 128). Στους υπερτασικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί επίσης, αυξημένη εναπόθεση ουσιών όπως κολλαγόνο, ελαστίνη και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων στις μεγάλες αρτηρίες, οδηγώντας έτσι σε επιπλέον σταδιακή απώλεια της ελαστικότητάς τους (127, 128). Σε περιπτώσεις αυξημένης ανελαστικότητας αρτηριών παρατηρείται αύξηση στην ταχύτητα διάδοσης των σφυγμικών κυμάτων που προκαλούνται από τη σύσπαση της αριστερής κοιλίας οδηγώντας στην αύξηση της πίεσης παλμού (127, 128, 131-133). Η μέτρηση της ανελαστικότητας των αρτηριών θεωρείται ως ένας σημαντικός δείκτης πρόβλεψης των καρδιαγγειακών συμβάντων (134).

Η επαγόμενη από την ΑΥ αγγειακή νόσος διαμέσου της υποαιμάτωση των ιστών και της εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης συμβάλλει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων (ισχαιμία του μυοκαρδίου, ΚΑ, ΑΕΕ, ΠΑΝ) καθώς και σε νεφροσκλήρωση και ΧΝΝ (127, 128).

1.5.3.4. Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από μεταβολές των αγγείων του αμφιβληστροειδούς ως αποτέλεσμα της χρόνιας επίδρασης των αυξημένων επιπέδων της ΑΠ (135). Το 2004 προτάθηκε από τους Wong και Mitchell η κατηγοριοποίηση της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε τρία στάδια, την ήπια (γενικευμένες ή εστιακές στενώσεις των αρτηριολίων, θολεροποίηση του τοιχώματος των αρτηριολίων δίκην καλωδίου από χαλκό ή ασήμι), τη μέτρια (μικροανευρύσματα, αιμορραγίες, σκληρά εξιδρώματα) και την κακοήθη (σημεία μέτριας υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε συνδυασμό με οίδημα του οπτικού δίσκου) (136). Η βυθοσκόπηση θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 2 ή 3 καθώς και σε διαβητικούς ασθενείς ανεξάρτητα από το στάδιο ΑΥ (13).

1.5.3.5. Εγκέφαλος και ΑΥ

Η ΑΥ έχει αναγνωρισθεί ως ο σημαντικότερος δυνητικά τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου τόσο για το αιμορραγικό όσο και για το ισχαιμικό ΑΕΕ και στα δύο φύλα (112, 137, 138). Πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν τη σταθερή συσχέτιση τόσο της ΔΑΠ όσο και της ΣΑΠ και του κινδύνου εμφάνισης όλων των υποτύπων ΑΕΕ και ιδιαίτερα του αιμορραγικού (137). Αυτή η συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ΑΠ και στον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, η οποία φαίνεται ότι ξεκινά από επίπεδα ΣΑΠ 115 mmHg και ΔΑΠ 70 mmHg είναι γραμμική και συνεχής (139, 140). Η υψηλή ΑΠ αυξάνει επίσης σημαντικά την πιθανότητα επαναλαμβανόμενου ΑΕΕ σε άτομα που εμφάνισαν αιμορραγικά ή ισχαιμικά επεισόδια, ενώ έχει φανεί ότι η αντιμετώπιση της ΑΥ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ, καθώς κάθε μείωση της ΣΑΠ κατά 10 mmHg μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ κατά 33% (137).

Επίσης, η ΑΥ εμπλέκεται στην εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας του εγκεφάλου η οποία είναι μια προδιαθεσική κατάσταση για την πρόκληση εγκεφαλικών βλαβών όπως κενотоπιώδων εμφράκτων, βλαβών της λευκής ουσίας και εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών που είναι συνήθως ασυμπτωματικές (112, 141). Η ΑΥ φαίνεται να προδιαθέτει σε πρόωμη γνωστική επιδείνωση, η οποία εξελίσσεται σε άνοια μετά από ένα χρονικό διάστημα που μπορεί να ποικίλλει από μερικά έως αρκετά χρόνια (66, 141-145). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, κατά την οποία η πλειονότητα των υπερτασικών ασθενών παραμένει ασυμπτωματική, η αυξημένη ΑΠ προδιαθέτει στην ανάπτυξη χρόνιας εγκεφαλικής ισχαιμίας (εστιακή ή διάχυτη) λόγω στένωσης μικρών αγγείων καθώς και σε εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης στους περιαγγειακούς χώρους, κυρίως των εν τω βάθει διατριαινόντων αρτηριών (μικροαιμορραγίες) (141, 145).

Στην ασυμπτωματική κατάσταση, η εγκεφαλική βλάβη μπορεί να ανιχνευθεί με μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) ως εστίες υψηλού σήματος της λευκής ουσίας, σιωπηλά μικροέμφρακτα, (τα περισσότερα από τα οποία είναι μικρά λανθάνοντα έμφρακτα που εντοπίζονται βαθιά στη λευκή ουσία), μικροαιμορραγίες και εγκεφαλική ατροφία (146, 147). Οι εστίες υψηλού σήματος της λευκής ουσίας και τα σιωπηλά έμφρακτα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ και γνωστικής έκπτωσης λόγω εκφυλιστικής και αγγειακής άνοιας (146-149). Σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ και με νευρολογικές διαταραχές, γνωστική έκπτωση και κυρίως απώλεια μνήμης θα πρέπει να διερευνάται η παρουσία σιωπηλών εμφράκτων (148, 149).

1.6. Τεχνική-τρόπος μέτρησης της ΑΠ – Διάγνωση ΑΥ

Η μέτρηση της ΑΠ μπορεί να πραγματοποιηθεί στο ιατρείο, κατ' οίκον (home blood pressure monitoring - HBPM) ή μέσω περιπατητικής παρακολούθησης της ΑΠ (ambulatory blood pressure monitoring - ABPM). Σε όλες τις περιπτώσεις, είναι σημαντικό να γίνεται προσεκτική μέτρηση της ΑΠ, με χρήση εγκεκριμένης συσκευής (12, 13). Η λήψη αποφάσεων στην ΑΥ βασίζεται στο μέσο όρο πολλαπλών μετρήσεων ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου. Η ΑΠ χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις χρονικά και έχει φανεί από μελέτες ότι τα ανεπιθύμητα συμβάματα παρουσιάζουν ανεξάρτητη συσχέτιση με την αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ στο χρόνο (12, 13).

1.6.1. Μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο

Συμβατικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο από επαγγελματίες υγείας (επιτηρούμενες)

Προ της μέτρησης της ΑΠ δεν πρέπει να έχει προηγηθεί για 30 λεπτά κατανάλωση καφεΐνης, καπνού ή σωματική άσκηση από τον εξεταζόμενο (12, 13, 19).

Η μέτρηση της ΑΠ πραγματοποιείται με την περιχειρίδα τοποθετημένη στο βραχίονα (στο ύψος της καρδιάς) και οι διαστάσεις της πρέπει να προσαρμόζονται με την περιφέρεια του βραχίονα ανάλογα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (12, 13, 19). Ο βραχίονας θα πρέπει να βρίσκεται υποστηριζόμενος (12, 13, 19).

Ο ασθενής θα πρέπει να καθίσει για 3-5 λεπτά πριν από την έναρξη των μετρήσεων της ΑΠ σε ήρεμο περιβάλλον. Αφότου ολοκληρωθεί η διαδικασία τοποθέτησης της περιχειρίδας θα πρέπει να καταγράφονται τρεις μετρήσεις της ΑΠ, με διαφορά 1-2 λεπτών, και πρόσθετες μετρήσεις θα λαμβάνονται μόνο εάν οι δύο πρώτες μετρήσεις διαφέρουν > 10 mmHg. Η ΑΠ καταγράφεται ως ο μέσος όρος των δύο τελευταίων μετρήσεων (4, 12, 13). Επίσης λαμβάνονται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ για τη βελτίωση της ακρίβειας σε ασθενείς με αρρυθμίες, όπως είναι η ΚΜ. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιείται μη αυτόματη στηθοσκοπική μέθοδος, καθώς οι περισσότερες αυτοματοποιημένες συσκευές δεν έχουν επικυρωθεί για μέτρηση της ΑΠ σε ασθενείς με ΚΜ (12, 13, 19, 23).

Η μέτρηση γίνεται ταυτόχρονα στους δύο βραχίονες για τον αποκλεισμό μεγάλης και σταθερής διαφοράς στα επίπεδα της ΑΠ (ΣΑΠ > 20 mmHg και/ή ΔΑΠ > 10 mmHg). Η ύπαρξη διαφοράς ΑΠ > 20 mmHg χρειάζεται διερεύνηση για αρτηριακή νόσο (12, 13) και σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (150). Σε περίπτωση διαφοράς ΑΠ στα δύο άνω άκρα > 10 mmHg, πρέπει να επιβεβαιώνεται η διαφορά με

επαναληπτικές μετρήσεις. Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιείται το άκρο με την υψηλότερη τιμή (12, 13, 19).

Κατά την πρώτη επίσκεψη, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της ΑΠ 1 λεπτό και 3 λεπτά μετά την έγερση από καθιστή σε όρθια θέση σε όλους τους ασθενείς, προς αποκλεισμό ορθοστατικής υπότασης, η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακά συμβάματα (151). Θα πρέπει επίσης να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις της ΑΠ σε ύπτια και όρθια θέση στις επόμενες επισκέψεις σε ηλικιωμένα άτομα, στα άτομα με ΣΔ και σε άλλες καταστάσεις στις οποίες ενδέχεται να παρουσιασθεί ορθοστατική υπόταση (12, 13, 19).

Μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο από τον ασθενή, μη επιτηρούμενες

Οι αυτοματοποιημένες πολλαπλές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο βελτιώνουν την αναπαραγωγιμότητα της μέτρησης της ΑΠ (12, 13, 19). Έχει επίσης βρεθεί ότι εάν ο ασθενής μετρά μόνος του και απαρατήρητος την ΑΠ, οι τιμές της είναι χαμηλότερες από αυτές που λαμβάνονται με τη συμβατική μέτρηση στο ιατρείο και είναι παρόμοιες, ή ακόμη και μικρότερες από αυτές που παρέχονται από την ABPM ή τη HBPM (152). Παρόλα αυτά η χρήση αυτής της μεθόδου μέτρησης της ΑΠ στη μελέτη SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) προκάλεσε αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την σύγκριση της με τη συμβατική μέθοδο μέτρησης αλλά και την κλινική της εφαρμογή (109). Επί του παρόντος, η σχέση μεταξύ των μετρήσεων ΑΠ που λαμβάνονται με τη συμβατική μέτρηση με αυτές χωρίς επιτήρηση στο ιατρείο, παραμένει ασαφής. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι συμβατικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο μπορεί να είναι τουλάχιστον 5-15 mmHg υψηλότερες από τα επίπεδα ΣΑΠ που λαμβάνονται από μετρήσεις ΑΠ χωρίς επιτήρηση αλλά η σχέση μεταξύ των συμβατικών μετρήσεων ΑΠ με τη μέτρηση της ΑΠ χωρίς επιτήρηση παραμένει ασαφής (153). Υπάρχουν επίσης πολύ περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την προγνωστική αξία των μετρήσεων ΑΠ χωρίς επιτήρηση σε σύγκριση με τις συμβατικές μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, όσον αφορά την ικανότητα πρόβλεψης των εκβάσεων (154).

1.6.2. Παρακολούθηση της ΑΠ κατ' οίκον (home blood pressure monitoring, HBPM)

Η HBPM αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο μέτρησης της ΑΠ από τους ίδιους τους ασθενείς που έχει χαμηλό κόστος και είναι εύκολα αναπαραγωγίμη (12-14, 19, 155, 156). Οι συσκευές μέτρησης ΑΠ στο σπίτι αφορούν ηλεκτρονικά πιεσόμετρα

με περιχειρίδα βραχίονα που είναι πιστοποιημένα ως προς την ακρίβεια μέτρησης της ΑΠ σύμφωνα με αναγνωρισμένο πρωτόκολλο πιστοποίησης (12, 13). Στη HBPM υπολογίζεται ο μέσος όρος όλων των μετρήσεων που πραγματοποιούνται για τουλάχιστον 3 ημέρες και κατά προτίμηση έως 6-7 διαδοχικές ημέρες πριν από κάθε επίσκεψη (12-14, 155, 156). Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται δύο φορές την ημέρα (το πρωί και το απόγευμα), σε ένα ήσυχο δωμάτιο, μετά από 5 λεπτά σε ηρεμία και με τον ασθενή σε καθιστή θέση και με υποστήριξη της πλάτης και του βραχίονα. Θα πρέπει να λαμβάνονται δύο μετρήσεις, με διαφορά 1-2 λεπτών σε κάθε καταγραφή ανά ημέρα οι οποίες καταγράφονται σε ημερολόγιο ή στη μνήμη των ηλεκτρονικών συσκευών μέτρησης (12, 13, 157).

1.6.3. Παρακολούθηση της περιπατητικής ΑΠ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)

Η ABPM παρέχει το μέσο όρο των μετρήσεων ΑΠ σε χρονική περίοδο συνήθως 24 ωρών, στο οικείο περιβάλλον του κάθε ατόμου. Μέσω της ABPM παρέχονται επίσης, μετρήσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων του ατόμου και κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου (12-14, 19, 155, 156, 158). Η συσκευή μέτρησης της ΑΠ είναι συνήθως προγραμματισμένη να καταγράφει την ΑΠ ανά 15-30 λεπτά. Από τις μετρήσεις της φορητής συσκευής παρέχεται ο μέσος όρος των τιμών ΑΠ για την ημέρα, τη νύχτα και το 24ωρο συνολικά. Για να θεωρείται έγκυρη η ABPM 24ωρου θα πρέπει τουλάχιστον το 70% των μετρήσεων ΑΠ να μπορούν να χρησιμοποιηθούν (12-14, 19, 155, 156, 158).

1.6.4. Διάγνωση ΑΠ με τις μετρήσεις ιατρείου, HBPM και ABPM

Ιδανικά, όλοι οι ενήλικες θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία ΑΥ (19, 23, 159). Δεδομένα από προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού έδειξαν ότι ένας ανησυχητικά υψηλός αριθμός ατόμων (> 50%) δεν γνώριζε ότι έπασχε από ΑΥ (23, 160). Ωστόσο οι περισσότερες χώρες δεν διαθέτουν τους απαιτούμενους πόρους και υποδομές για τον έλεγχο αυτό. Επίσημα, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ευκαιριακό έλεγχο τουλάχιστον σε ευπαθή άτομα, όπως εκείνα που είναι υπέρβαρα ή έχουν οικογενειακό ιστορικό ΑΥ (19). Σε όλους τους ενήλικες θα πρέπει να μετράται και να καταγράφεται η ΑΠ στον ιατρικό τους φάκελο. Περαιτέρω έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με το επίπεδο της ΑΠ. Για τα υγιή άτομα με βέλτιστη ΑΠ ιατρείου (< 120/80 mmHg), η ΑΠ θα πρέπει να μετρείται

τουλάχιστον κάθε 5 έτη. Στα άτομα με φυσιολογική ΑΠ (120-129/80-84 mmHg), η ΑΠ θα πρέπει να μετριέται τουλάχιστον κάθε 3 έτη, ενώ στα άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ (130-139/85-89 mmHg), η ΑΠ θα πρέπει να καταγράφεται ετησίως, λόγω των υψηλών ποσοστών εξέλιξης της υψηλής-φυσιολογικής ΑΠ σε ΑΥ (13). Ο ετήσιος έλεγχος της ΑΠ ισχύει και για τα άτομα με συγκαλυμμένη ΑΥ (13).

Επί υποψίας ΑΥ, η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται, είτε με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο σε έναν αριθμό επισκέψεων είτε με ΗΒΡΜ ή ΑΒΡΜ 24 ωρών (13, 19). Σε άτομα με πολύ αυξημένη ΑΠ (π.χ. ΑΥ σταδίου 3) και σαφείς ενδείξεις ΗΜΟΔ (π.χ. υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια με εξιδρώματα και αιμορραγίες, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, αγγειακή ή νεφρική βλάβη) η διάγνωση της ΑΥ τίθεται με μόνο μία συνεδρία μετρήσεων ΑΠ σε μία επίσκεψη στο ιατρείο (13).

1.6.4.1. Μετρήσεις στο ιατρείο

1.6.4.1.1. Συμβατικές – επιτηρούμενες μετρήσεις

Η μέτρηση ΑΠ στο ιατρείο παραμένει η μέθοδος που χρησιμοποιείται συχνότερα και σε αρκετές περιπτώσεις αποτελεί τη μόνη μέθοδο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της ΑΥ (12, 13, 19). Η διάγνωση της ΑΥ και η απόφαση για την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας δεν πρέπει να βασίζονται σε μετρήσεις που γίνονται σε μία μοναδική επίσκεψη. Σε περιπτώσεις αυξημένης ΑΠ στην πρώτη επίσκεψη, η επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτεί μετρήσεις σε 1-2 ακόμα επισκέψεις στο ιατρείο με μεσοδιαστήματα τουλάχιστον μίας εβδομάδας (ανάλογα με τα επίπεδα της ΑΠ και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο), ενώ όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ΑΥ σταδίου 3 και προσβολή οργάνων που συσχετίζονται με την ΑΥ θέτουν τη διάγνωση και από την 1^η επίσκεψη (12, 13, 19). Όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως, για τη διάγνωση ΑΠ με τις μετρήσεις στο ιατρείο τα όρια διάγνωσης είναι τιμές ΣΑΠ ≥ 140 mmHg ή/και ΔΑΠ ≥ 90 mmHg (Πίνακας 1) (12, 13, 19).

1.6.4.2. ΗΒΡΜ - ΑΒΡΜ

Η χρήση της ΗΒΡΜ και της ΑΒΡΜ προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως εναλλακτική στρατηγική σε σχέση με τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΑΥ, όταν αυτές οι μετρήσεις είναι εφικτές από υλικοτεχνική και οικονομική άποψη (12, 13, 161). Με τη χρήση ΗΒΡΜ και ΑΒΡΜ είναι δυνατή η ανίχνευση της ΑΥ λευκής μπλούζας, ειδικά σε άτομα με ΑΥ

σταδίου 1 (με μετρήσεις ΑΠ ιατρείου) χωρίς ενδείξεις ΗΜΟD ή ΚΑΝ (162). Με τις μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου επίσης καθίσταται δυνατή η ανίχνευση της συγκαλυμμένης ΑΥ, η οποία είναι πιο πιθανή σε άτομα με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ (13). Στον Πίνακα 6 συνοψίζονται οι καταστάσεις στις οποίες ενδείκνυνται οι μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου (13).

Ενδείξεις	Κατηγορίες ασθενών	
Πιθανή ΑΥ λευκής μπλούζας	ΑΥ σταδίου 1 σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου	Αύξηση ΑΠ σε μετρήσεις ιατρείου χωρίς ΗΜΟD
Πιθανή συγκαλυμμένη ΑΥ	Υψηλή-φυσιολογική ΑΠ ιατρείου	Φυσιολογική ΑΠ ιατρείου σε άτομα με ΗΜΟD ή με υψηλό συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο
Ορθοστατική και μεταγευματική υπόταση	Εκτίμηση πιθανής υπότασης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία	Αξιολόγηση συμπτωμάτων που συνάδουν με υπόταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας
Σημαντική μεταβλητότητα της ΑΠ ιατρείου	Διακύμανση τιμών ΑΠ κατά τη μέτρηση στο ιατρείο	
ΑΒΡΜ vs. ΗΒΡΜ:	Εκτίμηση των τιμών της νυχτερινής ΑΠ και της πτώσης της ΑΠ κατά τον ύπνο (π.χ. υποψία νυχτερινής ΑΥ, όπως σε υπνική άπνοια, ΧΝΝ, ΣΔ, ενδοκρινική ΑΥ ή δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος)	

Πίνακας 6: Κλινικές ενδείξεις για μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου με ΗΒΡΜ ή ΑΒΡΜ

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΑΒΡΜ: περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ., ΗΒΡΜ: παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατ' οίκον, ΗΜΟD: προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

1.6.4.2.1. ΗΒΡΜ

Σε σύγκριση με την ΑΠ ιατρείου, οι τιμές ΗΒΡΜ είναι συνήθως χαμηλότερες και το διαγνωστικό όριο για την ΑΥ είναι $\Sigma\text{ΑΠ} \geq 135 \text{ mmHg}$ ή/και $\Delta\text{ΑΠ} \geq 85 \text{ mmHg}$ (12, 13).

Η ΗΒΡΜ παρέχει πολλαπλές μετρήσεις εκτός ιατρείου, στο οικείο περιβάλλον του κάθε ατόμου και χρησιμοποιείται στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΑΥ (12, 13). Η μέθοδος αυτή συνιστάται ως η καταλληλότερη για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ατόμων με ΑΥ υπό αγωγή (12, 13). Σε σύγκριση με τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, η ΗΒΡΜ παρέχει πιο αναπαραγώγιμα δεδομένα για την ΑΠ και σχετίζεται πιο στενά με τη βλάβη οργάνων σχετιζόμενη με ΑΥ (κυρίως την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας)

(163). Μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών έδειξαν ότι η HBPM προβλέπει καλύτερα την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με τις μετρήσεις ιατρείου (164). Επιπλέον, η αυτο-παρακολούθηση του ασθενούς έχει φανεί ότι μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής και στον έλεγχο της ΑΠ (13, 165, 166).

1.6.4.2.2. ABPM

Οι τιμές ABPM είναι χαμηλότερες κατά μέσο όρο από τις τιμές ΑΠ ιατρείου, με διαγνωστικό όριο για τη διάγνωση της ΑΥ τιμές ΣΑΠ ≥ 130 mmHg ή/και ΔΑΠ ≥ 80 mmHg για 24 ώρες, ΣΑΠ ≥ 135 mmHg ή/και ΔΑΠ ≥ 85 mmHg για τον μέσο όρο της ημέρας και ΣΑΠ ≥ 120 mmHg ή/και ΔΑΠ ≥ 70 mmHg για τον μέσο όρο της νύχτας (12, 13).

Η ABPM συνιστάται από αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες ως η καλύτερη μέθοδος διάγνωσης της ΑΥ (12, 13). Μέσω αυτής της μεθόδου μπορεί επιπλέον να επιβεβαιωθεί η νυχτερινή ΑΥ καθώς και η αρρυθμιστη ΑΥ (12, 13). Επιπλέον, παρέχει μία αντικειμενική αξιολόγηση του 24ωρου ελέγχου της ΑΠ σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία και μπορεί να ανιχνεύσει την υπέρμετρη πτώση της ΑΠ (12, 13). Παράλληλα και οι δύο μέθοδοι μέτρησης της ΑΠ εκτός ιατρείου μπορούν να παρέχουν σημαντικές συμπληρωματικές κλινικές πληροφορίες σε συγκεκριμένες μορφές ΑΥ π.χ. ανίχνευση ΑΥ της λευκής μπλούζας (ειδικά σε άτομα με ΑΥ σταδίου 1 κατά τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο και στα οποία δεν υπάρχουν ενδείξεις βλάβης οργάνου ή ΚΑΝ) ή συγκαλυμμένης ΑΥ η οποία είναι πιο πιθανή σε άτομα με υψηλά φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ, στα οποία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ΑΠ εκτός ιατρείου (12, 13, 162).

Τα αντίστοιχα όρια για τη διάγνωση της ΑΥ με μετρήσεις ιατρείου, HBPM και ABPM συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Κατηγορία	ΣΑΠ (mmHg)		ΔΑΠ (mmHg)
ΑΠ Ιατρείου	≥ 140	ή/και	≥ 90
Μέση τιμή 24-ώρου - ABPM	≥ 130	ή/και	≥ 80
Ημέρα	≥ 135	ή/και	≥ 85
Νύχτα	≥ 120	ή/και	≥ 70
ΑΠ κατ' οίκον (HBPM)	≥ 135	ή/και	≥ 85

Πίνακας 7: Διαγνωστικά όρια ΑΥ με βάση μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, ABPM και HBPM

1.6.4.2.3. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της HBPM και της ABPM

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα τόσο της ABPM όσο και της HBPM είναι ότι καθιστούν δυνατή τη διάγνωση της ΑΥ της λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης ΑΥ (13). Ένα ιδιαίτερα σημαντικό πλεονέκτημα της HBPM είναι ότι είναι πολύ φθηνότερη μέθοδος και επομένως πιο εύκολα διαθέσιμη και αναπαραγώγιμη σε σχέση με την ABPM (13). Η HBPM παρέχει πολλαπλές μετρήσεις για αρκετές ημέρες ή ακόμη και μεγαλύτερες περιόδους, κάτι που είναι κλινικά σημαντικό επειδή η καθημερινή μεταβλητότητα της ΑΠ μπορεί να έχει μια ανεξάρτητη προγνωστική αξία (167). Οι τυπικές συσκευές για HBPM όμως σε αντίθεση με την ABPM, δεν παρέχουν μετρήσεις ΑΠ κατά τις καθημερινές δραστηριότητες ρουτίνας και κατά τη διάρκεια του ύπνου, αν και οι πρόσφατες τεχνικές εξελίξεις μπορεί να επιτρέπουν τη μέτρηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου με HBPM (13). Η ABPM επίσης, υπερέχει έναντι της HBPM σε περιπτώσεις μειωμένων γνωστικών ικανοτήτων των ατόμων, που επηρεάζουν την αξιοπιστία των μετρήσεων της HBPM. Οι δύο αυτές μέθοδοι θα πρέπει να θεωρούνται ως συμπληρωματικές και όχι ως απόλυτες εναλλακτικές (13). Σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν απαιτούνται μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου και η συμπεριφορά των ασθενών χαρακτηρίζεται από εμμονική μέτρηση της ΑΠ, συστήνεται η χρήση της ABPM (13).

HBPM	ABPM
Πλεονεκτήματα	
Μπορεί να αναγνωρίσει την ΑΥ λευκής μπλούζας και τη συγκαλυμμένη ΑΥ	Μπορεί να αναγνωρίσει την ΑΥ λευκής μπλούζας και τη συγκαλυμμένη ΑΥ
Μέτρηση σε οικιακό περιβάλλον, που μπορεί να είναι πιο χαλαρό από το ιατρείο	Μέτρηση σε πραγματικές συνθήκες καθημερινής δραστηριότητας
Εμπλοκή του ασθενούς στη μέτρηση της ΑΠ	Μετρήσεις ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας, χωρίς την εμπλοκή του ασθενούς
Επαναλαμβάνεται εύκολα και χρησιμοποιείται για μεγαλύτερες περιόδους για την αξιολόγηση της καθημερινής μεταβλητότητας της ΑΠ	Πολλαπλές πληροφορίες από μία μόνο συνεδρία, συμπεριλαμβανομένης της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ
Φθηνή μέθοδος και ευρέως διαθέσιμη	Ισχυρότερα προγνωστικά στοιχεία και πρόσθετοι προγνωστικοί φαινότυποι ΑΠ
Μειονεκτήματα	
Διατίθεται μόνο στατική ΑΠ	Υψηλότερο κόστος και μερικές φορές περιορισμένη διαθεσιμότητα
Πιθανότητα σφάλματος μέτρησης	Μπορεί να είναι άβολη για τον ίδιο τον ασθενή
Όχι νυχτερινές μετρήσεις ΑΠ	

Πίνακας 8: Σύγκριση HBPM και ABPM. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα HBPM και ABPM
 ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ABPM: περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ, HBPM: παρακολούθηση της ΑΠ κατ'οίκον

1.6.4.3. ΑΥ λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένη ΑΥ

Η ΑΥ λευκής μπλούζας αναφέρεται σε ασθενείς οι οποίοι δε λαμβάνουν θεραπεία και στους οποίους η ΑΠ είναι αυξημένη στις μετρήσεις στο ιατρείο, αλλά είναι φυσιολογική όταν μετράται με ABPM ή/και HBPM (13, 168). Αντίθετα, η συγκαλυμμένη ΑΥ αναφέρεται σε ασθενείς οι οποίοι δε λαμβάνουν θεραπεία και στους οποίους η ΑΠ είναι φυσιολογική στο ιατρείο, αλλά είναι αυξημένη όταν μετράται με HBPM ή ABPM (13, 169). Παρά το ότι ο ορισμός της ΑΥ λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης ΑΥ αρχικά χρησιμοποιήθηκε για άτομα που δεν ελάμβαναν θεραπεία για ΑΥ, πλέον χρησιμοποιούνται επίσης για να περιγράψουν διαφορές μεταξύ της ΑΠ ιατρείου και εκτός ιατρείου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για ΑΥ (13). Οι όροι που χρησιμοποιούνται για αυτούς τους ασθενείς είναι η συγκαλυμμένη μη-καλά ελεγχόμενη ΑΥ (ελεγχόμενη ΑΠ ιατρείου αλλά αυξημένη HBPM ή ABPM) και μη-καλά ελεγχόμενη ΑΥ λευκής μπλούζας (αυξημένη ΑΠ ιατρείου αλλά ελεγχόμενη HBPM ή ABPM) (13). Το φαινόμενο της λευκής μπλούζας χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διαφορά μεταξύ μιας αυξημένης ΑΠ ιατρείου (υπό θεραπεία ή χωρίς θεραπεία) και της HBPM ή ABPM τόσο σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία όσο και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία (13).

1.6.4.3.1. ΑΥ λευκής μπλούζας

Η ΑΥ της λευκής μπλούζας αναφέρεται στις καταστάσεις όπου η ΑΠ είναι αυξημένη στις μετρήσεις ιατρείου αλλά είναι φυσιολογική στις μετρήσεις με ABPM ή HBPM σε ασθενείς χωρίς αλλά και υπό αντιυπερτασική θεραπεία. Εμφανίζεται σε έως και 30-40% των ασθενών, ενώ στους ηλικιωμένους το ποσοστό αυξάνεται > 50% (19). Ο επιπολασμός της είναι μεγαλύτερος σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, σε γυναίκες και σε μη καπνιστές, όπως επίσης και σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 (μπορεί να συνυπάρχει όμως και σε όλα τα στάδια ΑΥ). Αντίθετα, ο επιπολασμός της είναι χαμηλότερος σε ασθενείς με HMOD, όταν η ΑΠ ιατρείου βασίζεται σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ή μη επιτηρούμενες μετρήσεις ΑΠ (13).

Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων και HMOD στα άτομα με ΑΥ λευκής μπλούζας είναι χαμηλότερος σε σχέση με τη διεγνωσμένη ΑΥ (170-172). Σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ, οι ασθενείς με ΑΥ λευκής μπλούζας εμφανίζουν αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα (173), μεγαλύτερο επιπολασμό μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, συχνότερη

ασυμπτωματική καρδιακή και αγγειακή βλάβη, μεγαλύτερο μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ, εξέλιξης σε ΑΥ καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (174). Οι τιμές ΑΠ εκτός ιατρείου είναι, εξ ορισμού, φυσιολογικές στην ΑΥ λευκής μπλούζας, αλλά τείνουν να είναι υψηλότερες από εκείνες των νορμοτασικών ατόμων, γεγονός που μπορεί να εξηγεί τον αυξημένο μακροπρόθεσμο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα άτομα με ΑΥ λευκής μπλούζας (168, 171, 172, 175, 176). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ και οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο εάν υπάρχει ΑΥ λευκής μπλούζας (170, 177).

Η διάγνωση της ΑΥ λευκής μπλούζας θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου και θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτενή αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και της ΗΜΟΔ. Τόσο η ΑΒΡΜ όσο και η ΗΒΡΜ συνιστώνται για την επιβεβαίωση της ΑΥ λευκής μπλούζας, καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται να είναι χαμηλότερος στα άτομα με φυσιολογική ΑΒΡΜ και ΗΒΡΜ (13, 174).

Στα άτομα με ΑΥ λευκής μπλούζας δεν ενδείκνυται η συνήθης φαρμακευτική αγωγή για την ΑΥ. Θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές για αλλαγή στον τρόπο ζωής ώστε να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ παράλληλα θα πρέπει να έχουν μετρήσεις ΑΠ με ΑΒΡΜ ή ΗΒΡΜ τουλάχιστον κάθε 2 χρόνια λόγω των υψηλών ποσοστών μετάπτωσης σε ΑΥ (19).

1.6.4.3.2. Συγκαλυμμένη ΑΥ

Συγκαλυμμένη ΑΥ ανιχνεύεται σε περίπου 15% των ασθενών με φυσιολογική ΑΠ ιατρείου (178). Ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος στα νεότερα άτομα, στους άνδρες, στους καπνιστές και σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, κατανάλωση αλκοόλ, άγχος και εργασιακό stress (179). Η παχυσαρκία, ο ΣΔ, η ΧΝΝ, το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ και η υψηλή φυσιολογική ΑΠ σε μετρήσεις ιατρείου σχετίζονται επίσης με αυξημένο επιπολασμό της συγκαλυμμένης ΑΥ (178, 180). Η συγκαλυμμένη ΑΥ σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία και δυσγλυκαιμία, ΗΜΟΔ (180), αδρενεργική ενεργοποίηση, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ και ΑΥ (169, 181). Μελέτες (170) έχουν δείξει ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι σημαντικά μεγαλύτερος στη συγκαλυμμένη ΑΥ σε σύγκριση με τη φυσιολογική ΑΠ και παρόμοιος ή μεγαλύτερος από αυτόν της διεγνωσμένης ΑΥ (170, 181-184). Η συγκαλυμμένη ΑΥ έχει επίσης βρεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο ΚΑΝ και νεφρικών

επεισοδίων στους διαβητικούς ασθενείς, ειδικά όταν η αύξηση της ΑΠ εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας (183, 185).

1.6.5. Άλλοι τρόποι μέτρησης ΑΠ

Σύμφωνα με τις οδηγίες ESH/ESC 2021 για τη μέτρηση της ΑΠ οι ασθενείς μπορούν να μετρούν την ΑΠ σε φαρμακεία και σε δημόσιους χώρους υπό αρκετές προϋποθέσεις. Η μέτρηση της ΑΠ σε φαρμακεία (186) είναι μια μέθοδος ευρέως χρησιμοποιούμενη σε πολλές χώρες. Η αξιοπιστία όμως της μεθόδου και η εφαρμογή της για τη διαχείριση της ΑΠ δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Τιμή μέσου όρου μετρήσεων 2ης και 3ης μέτρησης ΑΠ $\geq 135/85$ mmHg είναι ενδεικτική αρρυθμιστής ΑΥ, αλλά η διάγνωση και η θεραπεία της ΑΥ δεν πρέπει να βασίζονται αποκλειστικά σε αυτές τις μετρήσεις (12, 13, 19).

Μια άλλη μέθοδος μέτρησης ΑΠ αλλά μη επαρκώς ακόμη μελετημένη στη διάγνωση της ΑΥ στο γενικό πληθυσμό είναι οι μετρήσεις σε δημόσιους χώρους (kiosks). Σε αυτή τη μέθοδο τα διαγνωστικά όρια ΑΠ είναι ακόμη άγνωστα και συνιστάται να χρησιμοποιείται μόνο για έλεγχο (4, 12, 13).

1.7. Ταξινόμηση ΑΥ με βάση τα αίτια

Η ΑΥ κατηγοριοποιείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Το μεγαλύτερο ποσοστό, 90 - 95% υπερτασικών ασθενών πάσχουν από πρωτοπαθή, δηλαδή ιδιοπαθή ΑΥ (187, 188).

Τα αίτια της δευτεροπαθούς ΑΥ παρουσιάζονται στον Πίνακα 9:

Κατηγορίες	
Νεφρικά αίτια	<ul style="list-style-type: none"> • Νεφρική παρεγχυματική νόσος • Οξεία σπειραματονεφρίτιδα • Χρόνια νεφρίτιδα • Αγγειακή νόσος του κολλαγόνου • Υδρονέφρωση • Πολυκυστική νόσος • Νεφρική αγγειακή νόσος • Μεταμόσχευση νεφρού • Όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη • Διαβητική νεφροπάθεια
Νευρολογικές αίτια	<ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος • Ενδοκράνια υπέρταση • Σύνδρομο Guillain-Barré • Μετεγχειρητική υπέρταση

	<ul style="list-style-type: none"> • Δηλητηρίαση με αρσενικό • Τετραπληγία
Ενδοκρινικές αίτια	<ul style="list-style-type: none"> • Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός • Υπερπαραγωγή 11-δεοξυκορτικοστερόνης, 18-υδροξυδεοξυκορτικοστερόνης, και άλλων αλατοκορτικοειδών • Φαιοχρωμοκύττωμα • Υπερπαραθυρεοειδισμός • Υπερ-Υποθυρεοειδισμός • Ακρομεγαλία • Σύνδρομο Cushing • Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων
Φάρμακα/Ουσίες	<ul style="list-style-type: none"> • Αμφεταμίνες • Αντικαταθλιπτικά • Ανορεξιογόνα • Κοκαΐνη • Κυκλοσπορίνη • Ερυθροποιητίνη • Αιθανόλη • Γλυκοκορτικοειδή • Αλατοκορτικοειδή • Γλυκίριζα • Καρβενοξολόνη • Αναστολείς MAO • Ρινικά αποσυμφορητικά • Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη • Αντισυλληπτικά • Φαινοθειαζίνες • Τυραμίνη
Γενετικά αίτια	<ul style="list-style-type: none"> • Σύνδρομο Liddle • Σύνδρομο Gordon • Σύνδρομο Geller
Λοιπά αίτια	<ul style="list-style-type: none"> • ΑΥ σε κύηση • Άπνοια στον ύπνο • Ισθμική στένωση αορτής

Πίνακας 9: Αίτια δευτεροπαθούς ΑΥ

Με βάση την ταξινόμηση της ΑΥ σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπάρχει η ανάγκη ταυτοποίησης των ασθενών οι οποίοι είναι υποψήφιοι προς διερεύνηση αιτίων δευτεροπαθούς ΑΥ. Η δευτεροπαθής ΑΥ οφείλεται σε αναγνωρίσιμο αίτιο που μπορεί να αντιμετωπιστεί με ειδική παρέμβαση. Ο υψηλός δείκτης υποψίας και η έγκαιρη ανίχνευση των αιτίων της δευτεροπαθούς ΑΥ είναι σημαντικά ειδικά σε νεότερους ασθενείς γιατί οι παρεμβάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε οριστική λύση. Οι παρεμβάσεις που αντιμετωπίζουν την αιτία της δευτεροπαθούς ΑΥ σε μεγαλύτερη ηλικία είναι

λιγότερο πιθανό να εξαλείψουν την ανάγκη για αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή. Αυτό συμβαίνει διότι η μακροχρόνια ΑΥ έχει ως αποτέλεσμα βλάβες αγγείων και άλλων οργάνων που συντηρούν την αυξημένη ΑΠ (π.χ. υπερτασική νεφροσκλήρυνση). Παρόλα αυτά, η παρέμβαση εξακολουθεί να είναι σημαντική γιατί οδηγεί συχνά σε πολύ καλύτερο έλεγχο της ΑΠ με λιγότερη φαρμακευτική αγωγή (19).

Ο επιπολασμός της δευτεροπαθούς ΑΥ αναφέρεται ότι είναι 5–15% (189) μεταξύ των υπερτασικών ατόμων (19).

Οι περιπτώσεις που εγείρουν την υποψία δευτεροπαθούς ΑΥ περιλαμβάνουν τις εξής καταστάσεις: 1) νεότεροι ασθενείς (< 40 ετών) με ΑΥ σταδίου 2 ή 3 καθώς και η εμφάνιση οποιουδήποτε σταδίου ΑΥ στην παιδική ηλικία 2) οξεία επιδείνωση της ΑΥ σε ασθενείς με προηγουμένως τεκμηριωμένη χρόνια σταθερή φυσιολογική ΑΠ 3) ανθεκτική ΑΥ 4) σοβαρή (σταδίου 3) ΑΥ ή επείγουσα υπερτασική κατάσταση 5) παρουσία εκτεταμένης ΗΜΟΔ 6) κλινικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν ενδοκρινικές αιτίες ΑΥ ή ΧΝΝ 7) κλινικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν αποφρακτική άπνοια ύπνου 8) συμπτώματα που υποδηλώνουν φαιοχρωμοκύττωμα ή οικογενειακό ιστορικό φαιοχρωμοκυττώματος (19).

1.8. Στρατηγικές αντιμετώπισης - Οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας στην ΑΥ

Στην αντιμετώπιση της ΑΥ εφαρμόζονται δύο στρατηγικές (13, 19):

- α) Μη φαρμακευτική θεραπευτική στρατηγική – παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής
- β) Φαρμακευτική θεραπευτική στρατηγική

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής μπορούν αναμφίβολα να μειώσουν την ΑΠ και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΥ θα χρειαστούν επίσης φαρμακευτική αγωγή (13).

Μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών, έχουν δείξει ότι μείωση της ΣΑΠ κατά 10 mmHg ή μείωση της ΔΑΠ κατά 5 mmHg σχετίζεται με σημαντικές μειώσεις σε όλα τα κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 20%, στη θνησιμότητα από κάθε αιτία κατά 10-15%, στην επίπτωση των ΑΕΕ κατά 35%, στα στεφανιαία επεισόδια κατά 20% και στην ΚΑ κατά 40% (13, 190, 191). Αυτές οι σχετικές μειώσεις κινδύνου στα καταληκτικά σημεία, είναι ανεξάρτητες από την αρχική τιμή της ΑΠ, το επίπεδο του καρδιαγγειακού κινδύνου, τις συννοσηρότητες (π.χ. ΣΔ και ΧΝΝ), την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα των ασθενών (13, 190, 192).

Ένα άλλο σημαντικό όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας είναι η μείωση της εμφάνισης ΧΝΝ. Ωστόσο, η προστατευτική επίδραση της μείωσης της ΑΠ στη νεφρική λειτουργία είναι περισσότερο εμφανής στους σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ ή ΧΝΝ, στους οποίους υπάρχει ταχύτερος ρυθμός εξέλιξης της νόσου (13, 193). Επιπρόσθετα, δεδομένα από μελέτες έχουν δείξει μια προστατευτική δράση της μείωσης της ΑΠ στην εξέλιξη της ΧΝΝ προς το τελικό της στάδιο τόσο στη διαβητική όσο και στη μη διαβητική νεφροπάθεια (13, 190).

1.9. Μη φαρμακευτική θεραπευτική στρατηγική – παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα)

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής εφαρμόζονται σε όλα τα στάδια της ΑΥ. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι οι παρεμβάσεις αυτές εκτός από τη θέση τους ως θεραπεία έχουν και προληπτικό χαρακτήρα καθώς εμφανίζουν ευεργετική επίδραση τόσο στη μείωση της ΑΠ, αλλά και στην αντιμετώπιση άλλων συνυπαρχόντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο ΣΔΤ2, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία, μειώνοντας έτσι το συνολικό κίνδυνο. Επιπρόσθετα, με την αποτελεσματική αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να μειωθούν οι δόσεις των φαρμάκων ή και σε πολλές περιπτώσεις να καθυστερήσει ή και να αποφευχθεί η φαρμακευτική θεραπεία για την ΑΥ (13, 19, 98, 178).

Η μη φαρμακολογική προσέγγιση περιλαμβάνει (13, 19, 98, 178):

1. Μείωση της πρόσληψης άλατος- (Na^+) στη διατροφή
2. Τακτική σωματική άσκηση
3. Διακοπή καπνίσματος
4. Περιορισμό κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών
5. Μείωση σωματικού βάρους στους υπέρβαρους ασθενείς
6. Τεχνικές χαλάρωσης για περιορισμό του stress

Οι αποτελεσματικές αλλαγές του τρόπου ζωής ενδέχεται να επαρκούν σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1, ενώ μπορούν επίσης να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς οποιουδήποτε σταδίου ΑΥ. Ωστόσο, οι αλλαγές του τρόπου ζωής δεν θα πρέπει ποτέ να καθυστερούν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ΗΜΟΔ ή με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (13, 19, 98, 178).

1.9.1. Μείωση της διαιτητικής πρόσληψης Νατρίου (Na^+)

Όπως ήδη αναφέρθηκε στην ενότητα της παθοφυσιολογίας η αυξημένη πρόσληψη Na^+ συσχετίζεται με αύξηση της ΑΠ και την πρόκληση ΑΥ. Αντίθετα, η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης Na^+ μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της ΑΠ. Η μείωση της πρόσληψης Na^+ μπορεί να μειώσει τη ΣΑΠ κατά μέσο όρο 5,8 mmHg σε ασθενείς με ΑΥ και κατά 1,9 mmHg σε υγιή άτομα (194). Πράγματι, σε μία σχετική μελέτη η ελάττωση της πρόσληψης Na^+ από 150 mmol/ημέρα στα 50-100 mmol/ημέρα για διάρκεια ενός μήνα οδήγησε σε μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ κατά 2,1-6,7 mmHg και 1,1-3,5 mmHg, αντίστοιχα (195). Μια μεγάλη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2013 επιβεβαίωσε ότι η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης Na^+ μειώνει και τα ποσοστά εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (196). Μια άλλη μετα-ανάλυση έδειξε ότι μια μείωση $\sim 1,75$ g Na^+ την ημέρα (4,4 g άλατος/ημέρα) συσχετίστηκε με μέση μείωση στη ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά 4,2/2,1 mmHg, και πιο μεγάλη μείωση (-5,4/ -2,8 mmHg) σε ασθενείς με ΑΥ (197). Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχουν διαφορές στην ευαισθησία των ασθενών σε διατροφή πλούσια σε Na^+ ανάλογα με τη φυλετική τους καταγωγή (195). Η επίδραση του περιορισμού του Na^+ στη μείωση της ΑΠ είναι μεγαλύτερη σε άτομα της μαύρης φυλής, σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ΣΔ, μεταβολικό σύνδρομο ή ΧΝΝ (198). Με βάση τα παραπάνω οι κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA συνιστούν τη μείωση της πρόσληψης Na^+ στα προτεινόμενα μέτρα μη φαρμακευτικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση της ΑΥ (199). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η συνήθης πρόσληψη Na^+ είναι μεταξύ 3,5-5,5 g ανά ημέρα (αντιστοιχία σε 9 – 12 g άλατος ανά ημέρα). Με βάση τις οδηγίες ESC 2018/2021 συνιστάται να περιοριστεί η πρόσληψη Na^+ σε περίπου 2,0 g/ημέρα (ισοδύναμο άλατος 5,0 g/ημέρα) στο γενικό πληθυσμό και σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ (13, 19). Η μείωση πρόσληψης άλατος μπορεί να επιτευχθεί με αλλαγή στις διατροφικές επιλογές (λιγότερα επεξεργασμένα τρόφιμα) και την παρασκευή τροφίμων με προσθήκη μικρότερης ποσότητας άλατος (19).

Η χορτοφαγία, η μεσογειακή διατροφή καθώς και η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), οδηγούν σε μείωση των επιπέδων της ΑΠ (200-202). Η μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει φρούτα, λαχανικά, άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα, τρόφιμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, δραστική μείωση της πρόσληψης άλατος και συστήνεται ως η κατάλληλη δίαιτα, για τη μείωση της ΑΠ (13). Η δίαιτα DASH που περιλαμβάνει σημαντικό περιορισμό της πρόσληψης Na^+ και

αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης K^+ , Mg^+ , Ca^{2+} και πρωτεϊνών με μια διατροφή πλούσια σε ξηρούς καρπούς, δημητριακά ολικής άλεσης, ψάρια, πουλερικά, φρούτα και λαχανικά, έχει συσχετισθεί με μείωση της ΑΠ (19, 195, 203).

Άλλες διατροφικές παρεμβάσεις

Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης C για βραχύ χρονικό διάστημα μειώνει την ΑΠ κατά 3,8/2,4 mmHg στο γενικό πληθυσμό και κατά 4,9/2,7 mmHg σε ασθενείς με ΑΥ (204). Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα που να επιβεβαιώνουν ότι αυτή η επίδραση διατηρείται σε περιπτώσεις μακροχρόνιας λήψης βιταμίνης C. Παρόλα αυτά, σε μία μετα-ανάλυση 8 μελετών για την επίδραση της βιταμίνης C στην ΑΥ, παρατηρήθηκε ότι η λήψη της βιταμίνης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στην ΑΠ στους υπέρτασικούς ασθενείς (μέση διαφορά: -4,09, για τη ΣΑΠ, $p < 0,001$ και -2.30 για τη ΔΑΠ, $p = 0,02$) (205). Η αυξημένη κατανάλωση προϊόντων κακάο και πλούσιων σε φλαβονόλες σοκολατών συνδέεται με μείωση της ΑΠ εξαιτίας αυξημένης παραγωγής NO στο ενδοθήλιο. Η επίδραση αυτή επιβεβαιώθηκε από μία μετα-ανάλυση που εκτίμησε τη μείωση της ΑΠ κατά 2,8/2,2 mmHg μετά από κατανάλωση προϊόντων κακάο για βραχύ χρονικό διάστημα (2-8 εβδομάδες) (206).

1.9.2. Αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου (K^+)

Εκτός από τη μείωση της διαιτητικής πρόσληψης Na^+ , μέσω της διατροφής συνιστάται η αύξηση της πρόσληψης K^+ . Αποτελέσματα από μια μετα-ανάλυση, έδειξαν ότι η διαιτητική πρόσληψη K^+ μειώνει την ΑΠ κατά 3,5 mmHg όσον αφορά τη ΣΑΠ και κατά 2,0 mmHg τη ΔΑΠ σε ασθενείς με ΑΥ και η μείωση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με τη μεγαλύτερη πρόσληψη καλίου K^+ (90-120 mmol/ημέρα) (207). Επιπρόσθετα, η πτώση της ΑΠ εξαιτίας της αύξησης της διαιτητικής πρόσληψης K^+ φάνηκε ότι συνοδεύεται από μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ, αλλά όχι οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (207). Η προστατευτική επίδραση του K^+ στην ΑΠ και η αντικατάσταση του διαιτητικού Na^+ με K^+ είχε ως συνέπεια ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organisation, WHO) να θεσπίσει συστάσεις, με στόχο την κατανάλωση < 218 mmol αλατιού και > 90 mmol K^+ ανά ημέρα, αντίστοιχα (208). Η ενσωμάτωση υποκατάστατων αλατιού χαμηλής περιεκτικότητας σε Na^+ και υψηλής σε K^+ αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως στρατηγική μείωσης της πρόσληψης Na^+ δείχνοντας τα οφέλη της διαιτητικής πρόσληψης K^+ . Σε μία μεγάλη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με 26 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ($n = 34,961$ ενήλικες και 96

παιδιά), στις οποίες οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε υποκατάστατα άλατος ή κανονικό αλάτι, παρατηρήθηκε ότι σε σύγκριση με το κανονικό αλάτι στους ενήλικες τα υποκατάστατα άλατος πιθανώς μειώνουν τη ΔΑΠ κατά μέσο όρο -2,43 έως -1,36 mmHg και τη ΣΑΠ κατά -4,76 έως -3,50 mmHg (209). Στη μελέτη SSaSS (Salt Substitute and Stroke Study) συμμετείχαν 20,995 ασθενείς (210). Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η 1^η ομάδα χρησιμοποίησε ένα υποκατάστατο άλατος (75% χλωριούχο Na⁺ και 25% χλωριούχο K⁺) και η 2^η (ομάδα ελέγχου), στην οποία οι συμμετέχοντες συνέχισαν να χρησιμοποιούν κανονικό αλάτι (100% χλωριούχο Na⁺). Η μέση ηλικία ήταν τα 65,4 έτη, το 49,5% ήταν γυναίκες, ενώ το 72,6% των ασθενών είχαν ιστορικό ΑΕΕ και το 88,4% ιστορικό ΑΥ. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,74 έτη. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης η πρόσληψη Na⁺ μειώθηκε μόνο κατά 13%, ενώ η πρόσληψη K⁺ αυξήθηκε κατά 57% με αποτέλεσμα μείωση της ΑΠ κατά 2,94/0,37 mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ) η οποία αποδόθηκε στη λήψη συμπληρωμάτων K⁺ παρά στην αμελητέα μείωση του Na⁺. Παράλληλα, η επίπτωση ΑΕΕ ήταν χαμηλότερη με τη χρήση υποκατάστατου άλατος απ' ό,τι με το κανονικό αλάτι (OR: 0,86, 95% [CI], 0,77 0,96, p = 0,006) (210).

1.9.3. Αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου (Ca²⁺) και μαγνησίου (Mg²⁺)

Όσον αφορά το Ca²⁺ και το Mg²⁺ δεν υπάρχει μια καθαρή εικόνα εάν έχουν ευεργετική επίδραση στη μείωση της ΑΠ από τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα. Αρκετές μελέτες για αυτά τα δύο ιόντα και την επίδρασή τους στην μείωση της ΑΠ έχουν αποτύχει να αποδείξουν εάν η πρόσληψη του Mg²⁺ και του Ca²⁺ μπορεί να ελαττώσει την ΑΠ των υπερτασικών ασθενών (211-214). Υπάρχουν διάφορες θεωρίες για τον μηχανισμό της υπότασης που προκαλείται από την πρόσληψη Ca²⁺ αλλά καμία από αυτές δεν έχει ακόμη αποδειχθεί οριστικά (215). Αν και σε νεότερες μελέτες έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης Ca²⁺ και της ΑΠ, τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών με χρήση από του στόματος φόρτισης με Ca²⁺ είναι αντιφατικά και είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Ca²⁺ στη μείωση της ΑΠ (215).

Νεότερες μελέτες σχετικά με το Mg²⁺ ωστόσο, έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα στην επίδραση του στα επίπεδα της ΑΠ (216). Μια μετα-ανάλυση 11 μελετών, συμπεριλαμβανομένων τριών μελετών με αναφορές στην ΑΥ (14,876 συμμετέχοντες με παρακολούθηση 6,7 ετών), έδειξε ότι συγκρίνοντας την υψηλότερη προς τη χαμηλότερη κατηγορία συγκέντρωσης Mg²⁺ στην κυκλοφορία, ο σχετικός κίνδυνος

(RR) ήταν 0,91 (95% CI: 0,80, 1,02) για την επίπτωση της ΑΥ (217). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι κάθε αύξηση των επιπέδων Mg^{2+} του ορού κατά 0,1 mmol/L συσχετίστηκε με 4% μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΑΥ (RR: 0,96; 95% CI: 0,94, 0,99) (217). Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης, συμπεριλαμβανομένων 20,119 περιπτώσεων ΑΥ, παρατηρήθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης Mg^{2+} και του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ μεταξύ της ομάδας υψηλότερης πρόσληψης Mg^{2+} σε σχέση με την ομάδα χαμηλότερη πρόσληψης (RR: 0,92; 95% CI: 0,86, 0,98). Επιπλέον, φάνηκε ότι μια αύξηση στην πρόσληψη Mg^{2+} κατά 100 mg/ημέρα συσχετίστηκε με 5% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ (RR: 0,95, 95% CI: 0,90, 1,00). Ωστόσο, η συσχέτιση της συγκέντρωσης Mg^{2+} του ορού με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ ήταν οριακά σημαντική (RR: 0,91; 95% CI: 0,80, 1,02) (218). Τέλος, στη μελέτη SUN (Seguimiento Universidad de Navarra), παρατηρήθηκε ότι η διατροφική πρόσληψη $Mg^{2+} < 200$ mg/ημέρα συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υψηλής ΑΠ, ειδικά σε υπέρβαρους/παχύσαρκους συμμετέχοντες (219).

1.9.4. Σωματική άσκηση

Οποιαδήποτε μορφή τακτικής σωματικής αερόβιας ή αναερόβιας άσκησης (βάδισμα, τρέξιμο, κολύμβηση κτλ) οδηγεί στη μείωση της ΑΠ. Σε ασθενείς με ΑΥ και σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου συνιστάται η δημιουργία ενός εξατομικευμένου προγράμματος σωματικής άσκησης (220, 221). Η σημασία της σωματικής δραστηριότητας και της άσκησης, ως μέρος μιας ολοκληρωμένης παρέμβασης και αλλαγής του τρόπου ζωής, για τη μείωση της ΑΠ σε ενήλικες με ΑΥ αναγνωρίζεται ευρέως στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (13, 19, 222). Υπάρχουν πολλά στοιχεία που προέρχονται από πολυάριθμες τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν εξετάσει τα αντιυπερτασικά αποτελέσματα της άσκησης (κυρίως της αερόβιας). Πολλές μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών υποστηρίζουν επίσης τα αντιυπερτασικά αποτελέσματα διαφορετικών τύπων άσκησης στους ασθενείς με ΑΥ (222). Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αερόβια προπόνηση αντοχής, η δυναμική προπόνηση με αντιστάσεις και η ισομετρική προπόνηση μειώνουν τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ κατά 3,5/2,5, 1,8/3,2 και 10,9 /6,2 mmHg, αντίστοιχα, στο γενικό πληθυσμό (223). Η προπόνηση αντοχής, αλλά όχι άλλα είδη προπόνησης, έχει φανεί ότι μειώνει περισσότερο την ΑΠ στους ασθενείς με ΑΥ (8,3/5,2 mmHg). Η τακτική σωματική άσκηση χαμηλότερης έντασης και διάρκειας μειώνει την ΑΠ λιγότερο από την

προπόνηση μέτριας ή υψηλής έντασης, αλλά σχετίζεται με τουλάχιστον 15% μείωση της θνησιμότητας σε μελέτες κοόρτης (224, 225). Άλλοι τρόποι άσκησης, όπως η ισομετρική άσκηση και η διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης, έχουν εμφανισθεί ως νέες μορφές άσκησης και κερδίζουν την προσοχή ερευνητών και κλινικών γιατρών (222). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η μείωση της ΑΠ είναι ένα από τα πολλά οφέλη της άσκησης, ενώ μεταξύ των υπολοίπων πλεονεκτημάτων της είναι η βελτίωση και άλλων παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία) (222).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ότι οι ασθενείς με ΑΥ θα πρέπει να ασκούνται για 30 λεπτά (δυναμική αερόβια άσκηση μέτριας έντασης), όπως περπάτημα, τρέξιμο, ποδήλατο ή κολύμβηση για 5-7 ημέρες την εβδομάδα. Συνιστάται επίσης η εκτέλεση ασκήσεων αντίστασης 2-3 ημέρες την εβδομάδα. Για πρόσθετο όφελος σε υγιείς ενήλικες, συνιστάται σταδιακή αύξηση της αερόβιας σωματικής δραστηριότητας στα 300 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης την εβδομάδα ή 150 λεπτά ανά εβδομάδα έντονης αερόβιας άσκησης ή ισοδύναμο συνδυασμό τους (13, 19, 98).

1.9.5. Διακοπή του καπνίσματος: επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ – Μείωση κατανάλωσης αλκοόλ

Άλλοι δύο παράγοντες οι οποίοι έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ΑΠ και αποτελούν καθημερινές συνήθειες από ένα μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού είναι η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα.

Ο επιπολασμός του καπνίσματος παραμένει υψηλός (20-35%) στην Ευρώπη (226). Μελέτες έχουν δείξει ότι ποσότητες μεγαλύτερες από ότι 3 έως 4 τσιγάρα και 2 ποτά ημερησίως έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση της ΑΠ και του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ. Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι τόσο τα άτομα με φυσιολογική ΑΠ όσο και οι καπνιστές με ΑΥ που δεν λαμβάνουν θεραπεία παρουσιάζουν υψηλότερες ημερήσιες τιμές ΑΠ σε σχέση με τους μη καπνιστές (227). Μία μεγάλη μελέτη (n = 28,577 άτομα) εξέτασε τις επιπτώσεις του καπνίσματος στον κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικών παθήσεων, ΑΥ και εμφράγματος του μυοκαρδίου (228). Μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη ηλικίας 36-55 και 56-80 ετών, το κάπνισμα συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικών ασθενειών, ΑΥ και εμφράγματος του μυοκαρδίου και ο κίνδυνος αυξανόταν με την ηλικία (228). Έχει φανεί ότι η διακοπή του καπνίσματος είναι πιθανώς το πιο αποτελεσματικό μέτρο αλλαγής στον τρόπο ζωής όσον αφορά την πρόληψη της ΚΑΝ, συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ, του εμφράγματος του

μυοκαρδίου και της ΠΑΝ (229, 230). Παράλληλα, δεδομένα από μία μελέτη προγράμματος διακοπής του καπνίσματος σε 721 ασθενείς (μέση ηλικία $55,8 \pm 11,4$ έτη, 68,1% των συμμετεχόντων με ΑΥ) έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της μελέτης η συνολική ΣΑΠ μειώθηκε κατά $4,0 \pm 17,9$ mmHg και η ΔΑΠ μειώθηκε κατά $2,5 \pm 12,0$ mmHg, από την αρχική τιμή (231). Στους συμμετέχοντες με ΑΥ παρατηρήθηκε εμφανέστερη επίδραση στη μείωση της ΑΠ σε σύγκριση με τους μη υπερτασικούς όσον αφορά τη διαφορά μεταβολής της ΣΑΠ ($-5,0 \pm 19,0$ vs $-1,9 \pm 15,2$ mmHg, $p = 0,018$) και της ΔΑΠ ($-3,1 \pm 12,9$ vs $-1,1 \pm 9,6$ mmHg, $p = 0,016$), αντίστοιχα (231).

Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν αρνητικές επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος στην υγεία (232). Δεδομένα από μία μικρή μελέτη σε 30 υγιείς μη καπνίστριες γυναίκες, έδειξαν ότι το παθητικό κάπνισμα είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερες μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της ΣΑΠ στο 15ο και το 30ο λεπτό έκθεσης στον καπνό από ό,τι στην αρχή και στο 5ο λεπτό έκθεσης ($88 \pm 3,2$ και $90 \pm 3,7$ vs $76 \pm 3,9$ και $78 \pm 4,5$ παλμούς/λεπτό, $p < 0,05$ για τον καρδιακό ρυθμό, $135 \pm 1,1$ και $136 \pm 4,0$ vs $113 \pm 5,7$ και $115 \pm 3,5$ mmHg για τη ΣΑΠ, $p < 0,05$) (232).

Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ως συνέπεια του καπνίσματος καθιστά τη διακοπή του επιτακτική τόσο στα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ όσο και στους ασθενείς με ΑΥ (233, 234). Το ιστορικό καπνίσματος θα πρέπει να καταγράφεται σε κάθε επίσκεψη του ασθενή και οι καπνιστές θα πρέπει να συμβουλεύονται σχετικά με τη διακοπή του καπνίσματος (13). Παράλληλα, η χρήση φαρμακολογικών μέτρων (βαρενικλίνη και τη συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης) αυξάνει το ποσοστό επίτευξης διακοπής του καπνίσματος (235, 236).

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να έχει ισχυρό αποτέλεσμα στην αύξηση της ΑΠ (178). Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με τα επίπεδα της ΑΠ ακολουθεί μία καμπύλη μορφής J, με αποτέλεσμα η κατανάλωση δύο ποτών/ημέρα στους άντρες και ενός ποτού/ημέρα στις γυναίκες να οδηγεί σε μείωση της ΑΠ (237). Από τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης 56 επιδημιολογικών μελετών, έχει φανεί ότι η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, ακόμη και για άτομα που πίνουν ελαφρά έως μέτρια, μπορεί να είναι ευεργετική για την καρδιαγγειακή υγεία (238). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι άνδρες με ΑΥ που καταναλώνουν αλκοόλ θα πρέπει να περιορίζουν την κατανάλωσή τους σε 14 μονάδες την εβδομάδα και οι γυναίκες σε 8 μονάδες την εβδομάδα (1 μονάδα ισούται με 125 mL κρασί ή 250 mL μύρας). Συνιστάται επίσης κατά τη διάρκεια της εβδομάδας να υπάρχουν ημέρες

χωρίς κατανάλωση αλκοόλ καθώς και η αποφυγή υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (13, 98).

Συμπερασματικά, σε άτομα με υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ και ΑΠ συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος και ο περιορισμός της κατανάλωσης του αλκοόλ (239, 240).

1.9.6. Μείωση σωματικού βάρους

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος (υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα) ενώ η μείωσή του προς ένα ιδανικό σωματικό βάρος μειώνει την ΑΠ (241). Η θετική συσχέτιση του αυξημένου σωματικού βάρους με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ έχει αποδειχθεί από μεγάλες μελέτες (242).

Στη μελέτη Framingham φάνηκε ότι τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες εμφάνιζαν αύξηση της ΑΠ με την αύξηση του βάρους (τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο Δείκτη Μάζας Σώματος [ΔΜΣ] είχαν κατά 16 mmHg υψηλότερη ΣΑΠ και κατά 9 mmHg υψηλότερη ΔΑΠ vs άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ΔΜΣ) (243). Σε αυτή τη μελέτη, η ΣΑΠ αυξήθηκε κατά 4 mmHg για κάθε 4,5 kg αύξησης του βάρους (243). Σε μία άλλη μελέτη σε 19,841 Καναδούς ηλικίας 18-74 ετών, ο επιπολασμός της ΑΥ στους άνδρες και στις γυναίκες αυξήθηκε με την αύξηση του ΔΜΣ, ειδικά σε άτομα ηλικίας 18-34 ετών (244). Οι νεότεροι ενήλικες, άνδρες και γυναίκες με ΔΜΣ > 30 kg/m² είχαν 5 φορές υψηλότερο επιπολασμό ΑΥ σε σχέση με τα άτομα με ΔΜΣ < από 20 kg/m² (Rabkin, Chen et al. 1997). Στον προληπτικό έλεγχο του Community Hypertension Evaluation Clinic σε περισσότερους από 1 εκατομμύριο άνδρες και γυναίκες, ο επιπολασμός της ΑΥ σε υπέρβαρα άτομα ηλικίας 20-39 ετών ήταν διπλάσιος από αυτόν των ατόμων με φυσιολογικό βάρος και 3 φορές υψηλότερος από αυτόν των ελλιποβαρών ατόμων (245). Στα υπέρβαρα άτομα ηλικίας 40-64 ετών, ο επιπολασμός της ΑΥ ήταν 50% υψηλότερος σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογικό βάρος και 100% υψηλότερος από σε σχέση με τους ελλιποβαρείς (245). Τέλος στη δεύτερη μελέτη Nurses' Health Study (μια προοπτική μελέτη κοόρτης με 83,882 γυναίκες ηλικίας 27-44 ετών και φυσιολογική ΑΠ), φάνηκε ότι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΑΥ ήταν ο αυξημένος ΔΜΣ (246). Οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν 4,7 φορές υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΑΥ σε σχέση με τις γυναίκες με ΔΜΣ < 23,0 kg/m² (246).

Η απώλεια βάρους έχει φανεί ότι μειώνει την ΑΠ. Μια ανάλυση δεδομένων από 4 προοπτικές μελέτες σε 6,328 άτομα με παρακολούθηση 23 ετών έδειξε ότι υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά που ήταν παχύσαρκα και ως ενήλικες εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο

ΑΥ κατά 2,7 φορές (247). Η επάνοδος σε επίπεδα φυσιολογικού βάρους μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ σε επίπεδο παρόμοιο με τα άτομα που δεν ήταν ποτέ παχύσαρκα (247). Μια άλλη μετα-ανάλυση 18 μελετών έδειξε ότι η απώλεια 3-9% του σωματικού βάρους μείωσε τη ΣΑΠ κατά 3 mmHg και τη ΔΑΠ κατά 3 mmHg (248). Στη μελέτη TONE (Trial of Nonpharmacological Interventions in the Elderly), η διαιτητική παρέμβασή μείωσε το βάρος κατά 3,5 kg σε άτομα ηλικίας 60-80 ετών με ΑΥ και παράλληλα μείωσε την ΑΠ κατά 4,0/1,1 mmHg (249). Μία άλλη μετα-ανάλυση με 25 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ($n = 4,874$), διερεύνησε επίσης την επίδραση της μείωσης βάρους στην ΑΠ (250). Παρατηρήθηκε ότι, μια μείωση κατά 5,1 kg σωματικού βάρους συσχετίστηκε με μείωση της ΣΑΠ κατά 4,44 mmHg και της ΔΑΠ κατά 3,57 mmHg (250), ενώ τα άτομα με απώλεια βάρους > 5 κιλά, εμφάνισαν μείωση της ΣΑΠ κατά 6,63 mmHg και της ΔΑΠ κατά 5,12 mmHg, αντίστοιχα (250).

Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και θνησιμότητας από κάθε αιτία, ενώ μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη σε νορμοβαρή άτομα (251, 252).

Συμπερασματικά, συνιστάται η διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους (ΔΜΣ περίπου 20-25 kg/m² σε άτομα ηλικίας < 60 ετών και υψηλότερος σε μεγαλύτερους ασθενείς) σε μη υπερτασικά άτομα για την πρόληψη της ΑΥ και σε υπερτασικούς ασθενείς με ΑΥ για τη μείωση της ΑΠ (13, 98). Παράλληλα, η απώλεια σωματικού βάρους μπορεί επίσης να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων και το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου (13).

1.10. Φαρμακευτική αντιμετώπιση ΑΥ

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΥ θα χρειαστούν φαρμακευτική αγωγή, επιπρόσθετα των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής, προκειμένου να επιτύχουν τον βέλτιστο έλεγχο της ΑΠ. Πέντε κύριες κατηγορίες φαρμάκων συνιστώνται για τη θεραπεία της ΑΥ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (α -ΜΕΑ), αποκλειστές των AT1 (Angiotensin II receptor type 1) υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II (ΑΥΑ), ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ), διουρητικά (θειαζιδικά και διουρητικά παρόμοια με θειαζιδικά, όπως γλωροθαλιδόνη και ινδαπαμίδη) και β -αναστολείς (με συγκεκριμένες ενδείξεις σύμφωνα με την αναθεώρηση των οδηγιών, όπως θα αναλυθεί σε επόμενο υπο-κεφάλαιο) (13, 18, 19, 178). Η σύσταση για τη χρήση αυτών των φαρμάκων προέκυψε με βάση την αποδεδειγμένη ικανότητα μείωσης της ΑΠ, στοιχεία

από μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο που δείχνουν ότι τα φάρμακα αυτά μειώνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια καθώς και στοιχεία που δείχνουν ευρεία ισοδυναμία στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (13).

1.11. Στόχοι ΑΠ στην αντιμετώπιση της ΑΥ

1.11.1. Κατευθυντήριες οδηγίες

Παράλληλα με τα όρια τιμών ΑΠ για τη διάγνωση της ΑΥ, οι στόχοι των τιμών-στόχων της ΑΠ υπό θεραπεία αναθεωρούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως, από τις οδηγίες του JNC 8th report του 2014 και τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας του 2013 εκδόθηκαν οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (ACC/AHA) καθώς επίσης και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESH/ESC) του 2018 για την ΑΥ και του 2021 για τη διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

1.11.2. Κατευθυντήριες οδηγίες 2013-2014

Σύμφωνα με τις τροποποιημένες οδηγίες του JNC 8th report, ως τιμές στόχοι για την αντιμετώπιση της ΑΥ προτείνονται τα επίπεδα ΑΠ < 150/90 mmHg για το γενικό πληθυσμό άνω των 60 ετών και τα επίπεδα ΑΠ < 140/90 mmHg για το γενικό πληθυσμό κάτω των 60 ετών, καθώς και για τα ενήλικα άτομα με ΧΝΝ ή ΣΔΤ2 (17). Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης εξέδωσε το 2013 τις πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες για την ΑΥ με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του ίδιου έτους (18, 178). Σύμφωνα με αυτές της οδηγίες η απόφαση για την έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας λαμβάνεται σε συνάρτηση με το επίπεδο του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει ο κάθε ασθενής. Συνεπώς, για κάθε στάδιο ΑΥ η απόφαση για παρέμβαση καθορίζεται από το αν ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μικρός, μέτριος ή μεγάλος. Γενικά, σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ, ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα < 140/90 mmHg ανεξάρτητα από τον αριθμό των συννοσηροτήτων και το επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου (18, 178). Συγκεντρωτικά οι συστάσεις του 2013 σχετικά με την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Παράγοντες κινδύνου, ΗΜΟΔ, Παθήσεις	ΑΠ (mmHg)			
	Υψηλή Φυσιολογική ΣΑΠ:130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Σταδίου 1 ΑΥ ΣΑΠ: 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Σταδίου 2 ΑΥ ΣΑΠ:160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Σταδίου 3 ΑΥ ΣΑΠ ≥ 180 ή ΔΑΠ ≥ 110
Χωρίς άλλους ΠΚ	Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για μερικούς μήνες -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για μερικές εβδομάδες -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ < 140/90
1-2 ΠΚ	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για μερικές εβδομάδες -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για μερικές εβδομάδες -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ < 140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ < 140/90
≥ 3 ΠΚ	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για μερικές εβδομάδες -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ < 140/90
ΣΔ, ΗΜΟΔ, ΧΝΝ Σταδίου 3	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90
Συμπτωματική ΚΑΝ ή ΧΝΝ σταδίου ≥ 4 ή ΣΔ με ΗΜΟΔ ή ΠΚ	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα -προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90

Πίνακας 10: Συστάσεις του 2013 σχετικά με την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας
 ΗΜΟΔ: προκαλούμενη από την ΑΥ βλάβη οργάνων, ΠΚ: Παράγοντες Κινδύνου, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΣΑΠ/ΔΑΠ: συστολική/διαστολική ΑΠ

Σε ασθενείς με σταδίου 2 και 3 ΑΥ και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά άμεσα και ταυτόχρονα με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, ή μερικές εβδομάδες μετά. Η αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή συνιστάται επίσης, σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 όταν ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός λόγω ΗΜΟΔ, ΣΔ, ΚΑΝ ή ΧΝΝ (18, 178). Η αντιυπερτασική αγωγή συνιστάται σε επίσης στους ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 και χαμηλό-μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο όταν η ΑΠ παραμένει εντός αυτού του εύρους σε αρκετές επαναλαμβανόμενες επισκέψεις στο ιατρείο ή είναι

αυξημένη με βάση την ABPM, παρά την παρέμβαση με υγεινοδιαιτητικά μέτρα (18, 178). Στους ηλικιωμένους ασθενείς όταν η ΣΑΠ είναι ≥ 160 mmHg, συνιστάται η έναρξη αγωγής ενώ στους ηλικιωμένους ≤ 80 ετών συνιστάται επίσης έναρξη αγωγής όταν η ΣΑΠ είναι 140-159 mmHg (με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία είναι καλά ανεκτή). Σε άτομα με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ, δε συνιστάται έναρξη αντυπερτασικής αγωγής (18, 178), όπως και επίσης σε νεαρά άτομα με μεμονωμένη αύξηση της βραχιόνιου ΣΑΠ (ελλείψει αποδεικτικών στοιχείων). Παρόλα αυτά θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά (18, 178).

Με βάση τις οδηγίες του 2013, οι πέντε κύριες κατηγορίες φαρμάκων, δηλαδή οι α-MEA, ΑΥΑ, ΑΔΑ θειαζιδικα/παρόμοια με θειαζιδικά διουρητικά και οι β-αναστολείς, συνιστώνται για τη θεραπεία της ΑΥ (18, 178).

Στο γενικό πληθυσμό (με εξαίρεση τα άτομα της μαύρης φυλής) η αρχική αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει ένα θειαζιδικό διουρητικό ή έναν ΑΔΑ ή έναν α-MEA, ή έναν ΑΥΑ. Στα άτομα της μαύρης φυλής η αρχική αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει ένα θειαζιδικό διουρητικό ή έναν ΑΔΑ. Σε άτομα με ΧΝΝ και ΑΥ συνιστάται η χορήγηση α-MEA ή ΑΥΑ, λόγω της νεφροπροστατευτικής δράσης τους.

Κύριος στόχος της αντυπερτασικής αγωγής είναι η επίτευξη και διατήρηση χαμηλών επιπέδων της ΑΠ. Αν η ΑΠ στόχος δεν επιτευχθεί μέσα σε ένα μήνα από την έναρξη της αγωγής συνιστάται η αύξηση της δόσης του αρχικού φαρμάκου ή η προσθήκη ενός δεύτερου φαρμάκου από τις παραπάνω κατηγορίες (17, 18, 178).

1.11.3. Κατευθυντήριες οδηγίες 2018

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2018 (13) περιλαμβάνουν αρκετές αλλαγές σε σχέση με τις προγενέστερες οδηγίες, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

ΑΛΛΑΓΕΣ στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2018 για την ΑΥ	
2013	2018
<p>Διάγνωση</p> <p>Συνιστάται μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο για τον προδιαγνωστικό έλεγχο και τη διάγνωση της ΑΥ.</p>	<p>Διάγνωση</p> <p>Συνιστάται η διάγνωση της ΑΥ να βασίζεται σε:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο ή • Μέτρηση της ΑΠ μέσω ABPM και/ή HBPM
<p>Όρια τιμών ΑΠ πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία</p> <p>Υψηλή-φυσιολογική ΑΠ (130–139/85–89 mmHg):</p> <p>Δε συνιστάται η έναρξη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας σε άτομα με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ, έως ότου υπάρξουν κατάλληλα στοιχεία που υποδεικνύουν το αντίθετο</p>	<p>Όρια τιμών ΑΠ πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία</p> <p>Υψηλή-φυσιολογική ΑΠ (130–139/85–89 mmHg):</p> <p>Θα μπορούσε να εξεταστεί η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας όταν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι πολύ υψηλός λόγω εγκατεστημένης ΚΑΝ, κυρίως ΣΝ</p>
<p>Όρια τιμών ΑΠ πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία</p> <p>Θεραπεία της ΑΥ χαμηλού κινδύνου σταδίου 1:</p> <p>Η έναρξη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας θα πρέπει επίσης να εξεταστεί σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 που έχουν χαμηλό-μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όταν η ΑΠ παραμένει εντός αυτού του εύρους σε αρκετές επαναλαμβανόμενες επισκέψεις ή είναι αυξημένη βάσει της ABPM και παραμένει εντός αυτού του εύρους παρά την πάροδο εύλογης χρονικής περιόδου με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.</p>	<p>Όρια τιμών ΑΠ πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία</p> <p>Θεραπεία της ΑΥ χαμηλού κινδύνου σταδίου 1:</p> <p>Στους ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 που έχουν χαμηλό-μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν έχουν ενδείξεις ΗΜΟΔ συνιστάται φαρμακευτική θεραπεία μείωσης της ΑΠ εάν ο ασθενής παραμένει υπερτασικός, μετά από μια περίοδο εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων.</p>
<p>Όρια τιμών ΑΠ πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία</p> <p>Ηλικιωμένοι ασθενείς</p> <p>Χορήγηση αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας στους ηλικιωμένους (τουλάχιστον όταν είναι κάτω των 80 ετών) όταν η ΣΑΠ είναι μεταξύ 140–159 mmHg, εφόσον η αντιυπερτασική θεραπεία είναι καλά ανεκτή.</p>	<p>Όρια τιμών ΑΠ πάνω από τα οποία απαιτείται θεραπεία</p> <p>Ηλικιωμένοι ασθενείς</p> <p>Συνιστάται φαρμακευτική θεραπεία και υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για τη μείωση της ΑΠ σε ηλικιωμένους ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση (> 65 ετών αλλά όχι > 80 ετών) όταν η ΣΑΠ είναι μεταξύ 140–159 mmHg (στάδιο 1), εφόσον η θεραπεία είναι καλά ανεκτή.</p>
<p>Στόχοι ΑΠ της αντιυπερτασικής θεραπείας</p> <p>Στόχος ΣΑΠ < 140 mmHg.</p>	<p>Στόχοι ΑΠ της αντιυπερτασικής θεραπείας</p> <p>Πρώτος στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της ΑΠ < 140/90 mmHg <u>σε όλους τους ασθενείς</u>. Εφόσον η θεραπεία είναι καλά ανεκτή, ο στόχος ΑΠ υπό θεραπεία είναι ≤ 130/80 mmHg (στους περισσότερους ασθενείς)</p> <p>Στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών συνιστάται η ΣΑΠ να μειωθεί σε ένα εύρος 120 έως < 130 mmHg (στους περισσότερους ασθενείς)</p>

<p>Στόχοι ΑΠ της αντιυπερτασικής θεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς (65–80 ετών)</p> <p>Στόχος ΣΑΠ μεταξύ 140 και 150 mmHg</p>	<p>Στόχοι ΑΠ της αντιυπερτασικής θεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς (65–80 ετών)</p> <p>Συνιστάται στόχος για τη ΣΑΠ από 130 έως < 140 mmHg.</p>
<p>Στόχοι ΑΠ της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών</p> <p>Στόχος ΣΑΠ μεταξύ 140 - 150 mmHg, όταν η αρχική ΣΑΠ είναι \geq 160 mmHg, εφόσον οι ασθενείς έχουν καλή φυσική και νοητική κατάσταση.</p>	<p>Στόχοι ΑΠ της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών</p> <p>Συνιστάται στόχος ΣΑΠ 130 έως <140 mmHg, εάν η θεραπεία είναι ανεκτή.</p>
<p>Στόχοι για τη ΔΑΠ</p> <p>Συνιστάται πάντα στόχος ΔΑΠ < 90 mmHg,</p> <ul style="list-style-type: none"> • εξαίρεση οι ασθενείς με ΣΔ, στους οποίους συνιστώνται τιμές < 85 mmHg. 	<p>Στόχοι για τη ΔΑΠ</p> <p>Στόχος ΔΑΠ < 80 mmHg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • για όλους τους ασθενείς με ΑΥ, ανεξάρτητα από το επίπεδο κινδύνου και τις συνοσηρότητες.
<p>Έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας</p> <p>Θα μπορούσε να εξεταστεί η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με συνδυασμό δύο φαρμάκων σε ασθενείς με πολύ υψηλή αρχική ΑΠ ή σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.</p>	<p>Έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας</p> <p>Συνιστάται η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με συνδυασμό δύο φαρμάκων, κατά προτίμηση σε σταθερό συνδυασμό.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εξαιρούνται οι ευπαθείς ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και με ΑΥ σταδίου 1 (ιδίως εάν η ΣΑΠ είναι < 150 mmHg).

Πίνακας 11: ΑΛΛΑΓΕΣ στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESH/ESC) του 2018 για την ΑΥ (ΑΒΡΜ: περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΝ : στεφανιαία νόσος,, ΚΑΝ : καρδιαγγειακή νόσος, ΔΑΠ : διαστολική αρτηριακή πίεση, ΗΒΡΜ: κατ' οίκον παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ΗΜΟΔ: οφειλόμενη στην υπέρταση βλάβη οργάνου-στόχου, ΣΑΠ : συστολική αρτηριακή πίεση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

Όπως και στις οδηγίες του 2013 και στις οδηγίες του 2018 συνιστάται άμεση έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας για τη μείωση της ΑΠ στους ασθενείς με ΑΥ σταδίου 2 ή 3 και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου, ταυτόχρονα με την έναρξη παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής (13). Στους ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 με χαμηλό-μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο και χωρίς ενδείξεις ΗΜΟΔ, συνιστάται φαρμακευτική θεραπεία για τη μείωση της ΑΠ εάν ο ασθενής παραμένει υπερτασικός μετά από μια περίοδο παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής. Σε αυτούς τους ασθενείς η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μετά από 3–6 μήνες εάν η ΑΠ δεν ελέγχεται μόνο με τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Αντιθέτως, στους ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή με ενδείξεις ΗΜΟΔ, συνιστάται άμεση έναρξη θεραπείας, ταυτόχρονα με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΑΥ και ΣΑΠ \geq 160

mmHg με καλή φυσική κατάσταση (ακόμη και ασθενείς > 80 ετών), συνιστάται φαρμακευτική θεραπεία για τη μείωση της ΑΠ. Στους ηλικιωμένους ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση (> 65 και < 80 ετών) και με τιμές ΣΑΠ 140 - 159 mmHg, συνιστάται φαρμακευτική θεραπεία (εφόσον είναι καλά ανεκτή) και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, ενώ στους ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς, θα μπορούσε επίσης να εξεταστεί η χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας εάν είναι ανεκτή. Δε συνιστάται διακοπή της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας (βάσει της ηλικίας), ακόμη και όταν οι ασθενείς φθάσουν σε ηλικία ≥ 80 ετών, εφόσον η θεραπεία είναι καλά ανεκτή. Στους ασθενείς με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ, συνιστώνται αλλαγές στον τρόπο ζωής, ενώ θα μπορούσε να εξεταστεί η χορήγηση θεραπείας όταν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι πολύ υψηλός λόγω εγκατεστημένης ΚΑΝ, ιδίως ΣΝ (13).

Με βάση τις οδηγίες του 2018 (13), το επίπεδο μείωσης της ΑΠ (στόχος τιμών ΑΠ) με τη φαρμακευτική αγωγή εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, τις συννοσηρότητες και την ανοχή στη θεραπεία. Συνιστάται ο στόχος τιμών ΑΠ να περιλαμβάνει ένα κατώτατο όριο ασφαλείας κάτω από το οποίο δεν πρέπει να μειωθεί η ΑΠ. Πιο συγκριμένα, στις οδηγίες του 2018 συνιστάται ότι όταν χορηγούνται φάρμακα που μειώνουν την ΑΠ, ο πρώτος στόχος είναι η μείωση της ΑΠ < 140/90 mmHg σε όλους τους ασθενείς. Εφόσον η αντιυπερτασική θεραπεία είναι καλά ανεκτή, οι τιμές στόχοι της ΑΠ υπό θεραπεία θα πρέπει να είναι $\leq 130/80$ mmHg στους περισσότερους ασθενείς. Στους ηλικιωμένους (> 65 ετών), η ο στόχος ΣΑΠ είναι μεταξύ 130 - 140 mmHg αλλά όχι < 120 mmHg και η ΔΑΠ < 80 mmHg (Πίνακας 12) (13).

Στόχοι για την ΑΠ ιατρείου σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία. Κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2018 για την ΑΥ		
Συστάσεις	Κατηγορία¹	Επίπεδο²
Ο πρώτος στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι η μείωση της ΑΠ < 140/90 mmHg σε όλους τους ασθενείς και εφόσον η θεραπεία είναι καλά ανεκτή, ο στόχος για τις τιμές ΑΠ υπό θεραπεία θα πρέπει να είναι 130/80 mmHg ή και χαμηλότερος (στους περισσότερους ασθενείς)	I	A
Στους ασθενείς < 65 ετών υπό αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα, συνιστάται μείωση της ΣΑΠ < 130 έως 120 mmHg (στους περισσότερους ασθενείς)	I	A
Στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) υπό αντιυπερτασική αγωγή: <ul style="list-style-type: none"> • Συνιστάται στόχος ΣΑΠ από 130 έως < 140 mmHg. • Συνιστάται στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. • Αυτοί οι στόχοι ΑΠ συνιστώνται για ασθενείς με οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου και για ασθενείς με και χωρίς εγκατεστημένη ΚΑΝ. 	I	A
	I	Γ
	I	A
Στόχος ΔΑΠ < 80 mmHg για όλους τους ασθενείς με ΑΥ, ανεξάρτητα από το επίπεδο κινδύνου και τις συννοσηρότητες.	IIa	B

Πίνακας 12: Στόχοι για την ΑΠ ιατρείου σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία (2018)

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση. ¹Κατηγορία σύστασης. ²Επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων.

Τα επιθυμητά όρια για την ΑΠ ιατρείου συνοψίζονται παρακάτω (Πίνακας 13) (13).

Οι αντίστοιχοι στόχοι για την ΗΒΡΜ ή ΑΒΡΜ είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένοι, αλλά μια Σ ΑΠ ιατρείου < 130 mmHg αντιστοιχεί πιθανότατα σε ΣΑΠ 24ωρης ΑΒΡΜ < 125 mmHg και σε έναν μέσο όρο ΗΒΡΜ ΣΑΠ < 130 mmHg (13).

Στόχος εύρους τιμών της ΑΠ ιατρείου υπό θεραπεία. Κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2018 για την ΑΥ						
Ηλικιακή ομάδα	Στόχοι εύρους τιμών της ΣΑΠ ιατρείου υπό θεραπεία (mmHg)					Στόχος εύρους τιμών ΔΑΠ υπό θεραπεία (mmHg)
	ΑΥ	+ ΣΔ	+ ΧΝΝ	+ ΣΝ	+ ΑΕΕ παροδικό ΑΕΕ	
18–65 ετών	Στόχος ≤ 130 έως 120 (για κάθε ομάδα) <i>εάν η θεραπεία είναι ανεκτή</i>		Στόχος < 140 έως 130 <i>εάν η θεραπεία είναι ανεκτή</i>	Στόχος ≤ 130 έως 120 (για κάθε ομάδα) <i>εάν η θεραπεία είναι ανεκτή</i>		< 80 έως 70
65–79 ετών	Στόχος < 140 έως 130 (για κάθε ομάδα) <i>εάν η θεραπεία είναι ανεκτή</i>					< 80 έως 70
≥ 80 ετών	Στόχος < 140 έως 130 (για κάθε ομάδα) <i>εάν η θεραπεία είναι ανεκτή</i>					< 80 έως 70
Στόχος εύρους τιμών ΔΑΠ υπό θεραπεία (mmHg)	< 80 έως 70 (για κάθε ομάδα)					

Πίνακας 13: Στόχος εύρους τιμών της ΑΠ ιατρείου υπό θεραπεία. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESH/ESC) του 2018 για την ΑΥ

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος (περιλαμβάνεται η διαβητική και η μη διαβητική ΧΝΝ), ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

Οι οδηγίες και του 2013 και του 2018 συνιστούν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΥ θα χρειαστούν φαρμακευτική θεραπεία, επιπρόσθετα στις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα), προκειμένου να επιτύχουν τον βέλτιστο έλεγχο της ΑΠ. Με βάση τις οδηγίες του 2018 οι α -ΜΕΑ, οι ΑΥΑ, οι ΑΔΑ και τα διουρητικά παρέμειναν ως 1^η γραμμής αγωγή στη θεραπεία της ΑΥ, ενώ οι βήτα-αναστολείς πλέον χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΑΥ σε συγκεκριμένες καταστάσεις όπως η συμπτωματική στηθάγχη, για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης και ως εναλλακτική λύση στους α -ΜΕΑ ή ΑΥΑ σε νεότερες γυναίκες με ΑΥ που βρίσκονται σε αναπαραγωγικής ηλικία ή σχεδιάζουν εγκυμοσύνη (13, 253-255).

Στις προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες, είχε δοθεί έμφαση στη χρήση διαφορετικών μονοθεραπειών στην αρχική αντιμετώπιση της ΑΥ, στην αύξηση της δόσης τους ή στην αντικατάσταση με μία άλλη μονοθεραπεία. Ωστόσο, έχει φανεί ότι

η αύξηση της δόσης της μονοθεραπείας προκαλεί μικρή μόνο επιπρόσθετη μείωση της ΑΠ, ενώ παράλληλα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρά τη χορήγηση αγωγής, έχει φανεί επίσης ότι τα ποσοστά ελέγχου της ΑΠ παρέμειναν χαμηλά παγκοσμίως. Από παρατηρήσεις φάνηκε ότι μόνο το 40% περίπου των ασθενών με ΑΥ λαμβάνουν αγωγή και από αυτούς μόνο το 35% περίπου πετυχαίνει στόχο ΑΠ < 140/90 mmHg (23).

Για την επίτευξη του στόχου ΑΠ < 130/80 mmHg με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες 2018, συνιστάται ότι η πλειοψηφία των ασθενών θα χρειαστεί συνδυαστική θεραπεία φαρμάκων (13). Η αρχική συνδυαστική θεραπεία (ακόμη και χαμηλής δόσης) είναι πάντα πιο αποτελεσματική στη μείωση της ΑΠ έναντι της μονοθεραπείας (13, 256). Επιπλέον, ο συνδυασμός φαρμάκων που στοχεύουν πολλαπλούς μηχανισμούς, όπως ο αποκλεισμός του ΣΡΑ, η αγγειοδιαστολή ή/και η αύξηση της διούρησης, έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη ανταπόκριση της ΑΠ στην αρχική θεραπεία (13, 257). Παράλληλα, οι συνδυασμοί δύο φαρμάκων ως αρχική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς και καλά ανεκτοί, με καθόλου ή ελάχιστη αύξηση στον κίνδυνο υπότασης (256, 258). Τα τελευταία έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά διακοπής της θεραπείας (13, 191).

Η συνδυαστική θεραπεία που συνιστάται περιλαμβάνει έναν α-ΜΕΑ ή ΑΥΑ είτε με έναν ΑΔΑ είτε ένα διουρητικό (θειαζιδικό και διουρητικό παρόμοιο με θειαζιδικό) (13). Οι β-αποκλειστές μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό με οποιοδήποτε φάρμακο από τις άλλες κύριες κατηγορίες ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, όταν υπάρχει ειδικές ένδειξεις για β-αποκλειστή, όπως έχει ήδη αναφερθεί (13).

Η αρχική συνδυαστική θεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 2 ή 3 ή ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 υψηλού-πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αρχική μονοθεραπεία συνιστάται μόνο στους ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 και χαμηλού ή μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου (ιδίως εάν ΣΑΠ < 150 mmHg), στους ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ ή στους ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς (13).

Στους ασθενείς εκείνους όπου η ΑΠ δεν ελέγχεται με θεραπεία συνδυασμού δύο φαρμάκων, η επόμενη επιλογή είναι να αυξηθεί η θεραπεία σε συνδυασμό τριών φαρμάκων. Η πιο συνήθης επιλογή φαρμάκων περιλαμβάνει έναν αναστολέα του ΣΡΑ (α-ΜΕΑ ή ΑΥΑ), έναν ΑΔΑ και διουρητικό (13, 259).

Τόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 (178) αλλά και του 2018 συνιστούν τη χρήση συνδυασμών δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων σε μορφή ενός δισκίου. Η χορήγηση

αυτή μειώνει τον αριθμό δισκίων που πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά και βελτιώνει τη συμμόρφωση του ασθενούς, πετυχαίνοντας έτσι υψηλότερα ποσοστά επαρκούς ρύθμισης της ΑΠ (13, 260-263).

1.11.4. Κατευθυντήριες οδηγίες 2021

Το 2021 εκδόθηκαν από την ESC οι οδηγίες για τη διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνοντας οδηγίες και για τη διαχείριση της ΑΥ. Με βάση τις οδηγίες αυτές συνιστάται ότι ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι ο έλεγχος της ΑΠ εντός 3 μηνών (19). Ο πρωταρχικός στόχος της αγωγής όπως και το 2018, είναι τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ < 140/90 mmHg (19, 190, 191). Για τους ασθενείς ηλικίας 18–69 ετών, το συνιστώμενο εύρος στόχου τιμών ΣΑΠ είναι 120–130 mmHg (ή χαμηλότερα επίπεδα ΣΑΠ, εάν είναι καλά ανεκτά) (19, 109, 190, 191, 264). Για τους ασθενείς ≥ 70 ετών (αλλαγή ορίου για τον προσδιορισμό του «ηλικιωμένου ασθενούς» από 65 σε 70 έτη), ο τελικός στόχος ΣΑΠ είναι < 140 mmHg έως 130 mmHg (εάν είναι ανεκτό από τους ασθενείς), ενώ για όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία συνιστάται στόχος ΔΑΠ < 80 mmHg (19, 190, 191, 265, 266). Σε συμφωνία με τις προηγούμενες οδηγίες του 2018 και εδώ συνιστάται η αγωγή με συνδυασμό δύο φαρμάκων ως αρχική θεραπεία για την ΑΥ (19, 256, 257, 267-270). Εξαιρέσεις χορήγησης μονοθεραπείας αποτελούν οι ασθενείς με ΑΠ πλησίον του συνιστώμενου στόχου και οι πολύ ηλικιωμένοι (> 80 ετών) ή αδύναμοι ασθενείς που δεν ανέχονται συνήθως μεγάλη και/ή γρήγορη μείωση της ΑΠ (19). Η στρατηγική χορήγησης του συνδυασμού φαρμάκων σε μορφή ενός δισκίου (256, 257, 267-269, 271) και οι προτεινόμενοι συνδυασμοί φαρμάκων παρέμειναν όπως και στις προηγούμενες οδηγίες του 2018 (13, 19).

Στόχος εύρους τιμών της ΑΠ ιατρείου υπό θεραπεία. Κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2021 για την ΑΥ					
Ηλικιακή ομάδα	Εύρος στόχου θεραπείας ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)				
	ΑΥ	+ ΣΔ	+ ΧΝΝ	+ ΣΝ	+ΑΕΕ/ παροδικό ΑΕΕ
18 – 69 ετών	120–130	120–130	< 140–130	120–130	120–130
	<i>Χαμηλότερη τιμή ΣΑΠ είναι αποδεκτή εάν η θεραπεία είναι ανεκτή</i>				
≥ 70 ετών	< 140 mmHg - 130 mmHg , εάν η θεραπεία είναι ανεκτή <i>Χαμηλότερη τιμή ΣΑΠ είναι αποδεκτή εάν η θεραπεία είναι ανεκτή</i>				
Στόχος θεραπείας ΔΑΠ (mmHg)	< 80 για όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία				

Πίνακας 14: Στόχος εύρους τιμών της ΑΠ ιατρείου υπό θεραπεία. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) του 2021 για την ΑΥ

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος (περιλαμβάνεται η διαβητική και η μη διαβητική ΧΝΝ), ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

1.12. Αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC και του European Association for the Study of Diabetes (EASD) του 2019, όλα τα διαθέσιμα φάρμακα για τη μείωση της ΑΠ μπορούν να χρησιμοποιηθούν, στους ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, αλλά τα στοιχεία υποστηρίζουν σθεναρά τη χρήση ενός αναστολέα του ΣΡΑ (ιδιαίτερα σε αυτούς με ενδείξεις ΗΜΟΔ) σε συνδυασμό με ΑΔΑ ή διουρητικό (ο συνδυασμός ενός ΜΕΑ με ένα ΑΥΑ δε συνιστάται) (272). Πρέπει να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός β-αναστολέων/διουρητικών ευνοεί την εμφάνιση ΣΔΤ2 και θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων εκτός εάν απαιτείται για άλλους λόγους (272). Μεταξύ των β-αναστολέων, η νεμιπιβολόλη έχει αποδειχθεί ότι δεν επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (272).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

2.1. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ, Calcium Channels Blockers - CCB)

Τα ιόντα Ca^{2+} είναι η πιο κοινή φυσιολογική οδός μεταγωγής σήματος και επηρεάζουν σχεδόν κάθε πτυχή της κυτταρικής λειτουργίας. Οι μεταβολές στη συσταλτικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων ως απόκριση σε αγγειοδραστικά ερεθίσματα που τροποποιούν την αρτηριακή διάμετρο και τη ροή του αίματος των ιστών, καθορίζονται από μεταβολές στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Η αύξηση του $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ευθύνεται για την αύξηση του αγγειακού τόνου, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της ΑΠ. Η αύξηση αυτή, προκύπτει από την είσοδο του εξωκυττάρου Ca^{2+} στα κύτταρα, διαμέσου διαύλων ιόντων που ενεργοποιούνται από ορμόνες, ή από το Ca^{2+} των ενδοκυττάρων αποθηκών. Η κύρια οδός εισόδου του εξωκυττάρου Ca^{2+} στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ηλεκτρομηχανική σύζευξη που παράγεται ως απόκριση σε μεταβολές της ενδοαυλικής πίεσης και σε ερεθίσματα αγγειοδραστικών αγωνιστών, γίνεται διαμέσου τασεοεξαρτώμενων διαύλων Ca^{2+} . Η είσοδος Ca^{2+} μέσω των διαύλων αυτών έχει ως αποτέλεσμα πολλά άλλα φυσιολογικά συμβάντα στα καρδιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού, της υπερτροφίας, της διέγερσης και του αυτοματισμού τους καθώς και της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών και ορμονών, την ενεργοποίηση ενζύμων και τη γονιδιακή έκφραση και μεταγραφή. Οι τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι Ca^{2+} είναι ετερομερή πρωτεϊνικά σύμπλοκα που προκύπτουν από τη συνένωση της υπομονάδας $\alpha 1$ που περιέχει τον πόρο του διαύλου, τον αισθητήρα τάσης και τις θέσεις σύνδεσης για αγωνιστές/ανταγωνιστές τους, με διάφορες βοηθητικές (β , $\alpha 2\delta$ και ενδεχομένως, γ) υπομονάδες που ρυθμίζουν τη διακίνηση πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη και τις ιδιότητες πύλης του διαύλου. Οι δίαυλοι αυτοί ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες 1) L-type δίαυλοι Ca^{2+} (Cav1.1-1.4) ευαίσθητοι στη διυδροπυριδίνη (DHP) 2) δίαυλοι Ca^{2+} DHP-μη ευαίσθητοι (Cav2.1-2.3) (τύποι N-, P/ Q και R) και 3) δίαυλοι Ca^{2+} T-type (Cav3.1-3.2) (273).

L-type δίαυλοι Ca^{2+}

Οι L-type δίαυλοι Ca^{2+} εκφράζονται κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, οι δίαυλοι Cav1.2 (υπο-ομάδα των L-type διαύλων) ανοίγουν καθώς το δυναμικό της μεμβράνης εκπολώνεται πέρα από τα -30 mV και αδρανοποιείται με τρόπο τασεοεξαρτώμενο και από το Ca^{2+} . Στην καρδιά, οι δίαυλοι

αυτοί ρυθμίζουν τη σύζευξη διέγερσης-συστολής, τη δραστηριότητα του φλεβοκομβικού βηματοδότη και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Επιπλέον, ρυθμίζουν τη νευρωνική ηλεκτρική δραστηριότητα και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και ορμονών (273).

Οι L-type διάλυλοι Cav1.2, είναι η κύρια οδός για την εξωκυτταρική είσοδο Ca^{2+} στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Οι διάλυλοι αυτοί παίζουν βασικό ρόλο στη σύζευξη διέγερσης-συστολής και στη ρύθμιση του αρτηριακού τόνου, των περιφερικών αντιστάσεων και της ΑΠ (273). Οι L-type διάλυλοι που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου, μεταφέρουν Ca^{2+} στο εσωτερικού του κυττάρου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα της ρυανοδίνης (Ryanodine receptor, RyR), ο οποίος απελευθερώνει Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο στο κυτταρόπλασμα (274). Το αποτέλεσμα των δύο αυτών δράσεων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} κατά 10 φορές. Η αύξηση της συγκέντρωσης Ca^{2+} έχει ως αποτέλεσμα τη μυϊκή σύσπαση. Στη συνέχεια, τα ιόντα Ca^{2+} διμερίζονται με την καλμοδουλίνη και αναστέλλουν τους L-type διαύλους με σκοπό την αναστολή της περαιτέρω εισόδου Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο. Το διμερές Ca^{2+} -καλμοδουλίνης απενεργοποιεί τον L-type διάλυλο και εμποδίζει την είσοδο Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα (275). Η αυξημένη παρουσία L-type διαύλων έχει συνδεθεί με την ΑΥ και τις αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις (όπως έχει προκύψει και από πειραματικά δεδομένα σε αρουραίους). Έτσι, οι διάλυλοι Cav1.2 αποτελούν φαρμακολογικό στόχο για τη θεραπεία της ΑΥ, της στηθάγχης και τις αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις. Οι αποκλειστές των L-type διαύλων Ca^{2+} χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων (273).

Πράγματι, ο ανταγωνισμός των L-type διαύλων Ca^{2+} που πραγματοποιείται από τους κλασσικούς ΑΔΑ, εμποδίζει την είσοδο Ca^{2+} στο μυοκάρδιο, στα κύτταρα του καρδιακού συστήματος ηλεκτρικής αγωγιμότητας και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Η αναστολή εισόδου Ca^{2+} στο μυοκάρδιο έχει ως αποτέλεσμα την αρνητική ινότροπο δράση και τη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Μέσω αυτού του μηχανισμού προκαλείται η χάλαση των λείων μυϊκών ινών και των αρτηριδίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή, την ρύθμιση των καρδιακών αρρυθμιών, την καταπολέμηση της στηθάγχης και τον έλεγχο της ΑΠ (276). Το σύστημα των κυτοχρωμάτων P450, το οποίο εκφράζεται κυρίως στα μικροσωμάτια των ηπατικών κυττάρων είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό των ΑΔΑ. Το κυριότερο ένζυμο το

οποίο μεταβολίζει τους ΑΔΑ είναι το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) που μεταβολίζει την πλειοψηφία των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (277).

T-type δίαυλοι Ca^{2+}

Οι T-type δίαυλοι Ca^{2+} εκφράζονται στον καρδιακό και στους λείους και σκελετικούς μυς, στους νευρώνες και σε ενδοκρινικά κύτταρα. Ενεργοποιούνται σε πιο υπερπολωμένα δυναμικά (-70 mV έως -60 mV), παρουσιάζουν γρήγορη αδρανοποίηση και αργή κινητική απενεργοποίησης, και δεν είναι ευαίσθητοι στους κλασσικούς ΑΔΑ. Έτσι, οι T-type δίαυλοι Ca^{2+} μπορούν να ενεργοποιήσουν, μαζί με τα κανάλια Na^+ , δυναμικά δράσης χαμηλού ορίου ή μπορούν να δημιουργήσουν τέτοια δυναμικά ακόμη και όταν τα κανάλια Na^+ είναι απενεργοποιημένα. Το τελευταίο συμβαίνει στα φλεβικομβικά κύτταρα της καρδιάς και σε μεγάλες φλεβικές κοίτες (σαφηνείς, πυλαία και πνευμονικές φλέβες), όπου υπάρχουν δίαυλοι Cav3.2 (υποομάδα των T-type) δημιουργώντας έτσι, δραστηριότητα βηματοδότη χαμηλού κατωφλίου [7]. Στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, οι δίαυλοι Cav3.x παίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση του μυογενούς τόνου και την αγγειακή αναδιαμόρφωση μετά από αγγειακή βλάβη. Στην καρδιά, T-type δίαυλοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη βηματοδοτική δραστηριότητα του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου. Οι δίαυλοι αυτοί υπερεκφράζονται στο υπερτροφικό και στο αναδιαμορφωμένο μυοκάρδιο καθώς και στο μυοκάρδιο που ανεπαρκεί. Είναι ενδιαφέρον ότι η ΑΤΠ και η ενδοθηλίνη-1, δύο από τους πιο ισχυρούς ενδογενείς μεσολαβητές αγγειοσύσπασης, προκαλούν αύξηση των ρευμάτων Ca^{2+} στους T-type διαύλους, ενώ ρυθμίζουν την υπερέκφραση των διαύλων Cav3.1 στα καρδιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Επιπλέον, οι δίαυλοι αυτοί, ρυθμίζουν την απελευθέρωση αλδοστερόνης από κύτταρα των επινεφριδίων διαμεσολαβούμενη από την ΑΤΠ και το K^+ , την αγγειοσύσπαση των σπειραματικών απαγωγών αρτηριολίων που προκαλούνται από την ΑΤΠ και την αλδοστερόνη και την απελευθέρωση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα. Έτσι, η φαρμακευτική αναστολή των T-type διαύλων μπορεί να είναι πιο ευεργετική από τους κλασσικούς ΑΔΑ για την αναστολή του ΣΡΑΑ (273).

N-type δίαυλοι Ca^{2+}

Οι N-type δίαυλοι Ca^{2+} , αποτελούν μία άλλη ομάδα διαύλων Ca^{2+} , εκφράζονται στις νευρικές απολήξεις και εμπλέκονται στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Οι δίαυλοι Ca^{2+} N-type συμβάλλουν στο 85% περίπου όλων των μετακινήσεων Ca^{2+} στους

συμπαθητικούς νευρώνες. Οι διάλυλοι Cav2.2 (υπο-ομάδα των N-type) εκφράζονται στη νεφρική μικροκυκλοφορία. Έτσι, οι ΑΔΑ N-type μπορούν να μειώσουν τόσο τον περιφερικό συμπαθητικό τόνο όσο και την σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και μπορούν ενδεχομένως να μεταβάλουν την ΑΠ (273).

Οι ΑΔΑ χωρίζονται σε 3 κατηγορίες, στις διυδροπυριδίνες, που ασκούν τη δράση τους κυρίως στα περιφερικά αγγεία προκαλώντας αγγειοδιαστολή, στις φαινυλαλκυλαμίνες που προκαλούν κατά βάση αρνητική ινότροπη και χρονότροπη δράση στο μυοκάρδιο και στις βενζοθειαζεπίνες που εμφανίζουν ενδιάμεση δράση από τις δύο πρώτες κατηγορίες (Πίνακας 15) (278). Παρά το ότι και οι 3 προαναφερόμενες κατηγορίες ΑΔΑ έχουν αντιυπερτασική δράση, στην αντιμετώπιση της ΑΥ χρησιμοποιούνται κυρίως οι διυδροπυριδίνες.

Κατηγορία	1^{ης} γενιάς	2^{ης} γενιάς	3^{ης} γενιάς
Διυδροπυριδίνες	Νιφεδιπίνη	Νιφεδιπίνη SR/GITS Φελοδιπίνη ER	Μανιδιπίνη Νισολδιπίνη Νιτρενδιπίνη Αμλοδιπίνη Φελοδιπίνη Λασιδιπίνη Βαρνιδιπίνη
Φαινυλαλκυλαμίνες	Βεραπαμίλη	Βεραπαμίλη SR	
Βενζοθειαζεπίνες	Διλτιαζέμη	Διλτιαζέμη SR	

Πίνακας 15: Οι κατηγορίες των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ)
SR, slow release; GITS, gastrointestinal-transport system; ER, extended release

Οι νεότεροι (3^{ης} γενιάς) ΑΔΑ, όπως η μανιδιπίνη, αποκλείουν εκτός από τους L-type και τους T-type διαύλους Ca^{2+} οι οποίοι βρίσκονται στο προσαγωγό και στο απαγωγό αρτηριόλιο του νεφρικού σπειράματος. Η δράση αυτή προκαλεί αγγειοδιαστολή μειώνοντας την ενδοσπειραματική πίεση (279, 280). Αντίθετα, οι κλασικοί ΑΔΑ αποκλείουν τους L-type διαύλους, προκαλώντας διαστολή μόνο στο προσαγωγό

αρτηριόλιο (L διάλυτοι Ca^{2+} υπάρχουν μόνο στο προσαγωγό αρτηριόλιο) και με αυτό τον τρόπο αυξάνουν την ενδοσπειραματική πίεση (281).

2.1.1. Διυδροπυριδίνες (dihydropyridinic Calcium Channel Blockers – DHCCB)

Ένας κεντρικός δακτύλιος πυριδίνης είναι η βασική χημική δομή των διυδροπυριδινών (276). Οι διυδροπυριδίνες αποτελούν φάρμακα εκλογής έναντι της ΑΥ για τον γενικό πληθυσμό, ενώ φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά και σε άτομα της μαύρης φυλής.

Τα δεδομένα για την αντιπερτασική δράση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων και τα οφέλη της αγωγής προέκυψαν από διάφορες μελέτες.

Η μελέτη Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) έδειξε ότι οι διυδροπυριδίνες και συγκεκριμένα η νιτρενδιπίνη, είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της ΑΠ σε ηλικιωμένους με μεμονωμένη συστολική ΑΥ, αλλά και την μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών σε αυτούς τους ασθενείς (282-284). Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 4,695 ασθενείς (66,8% γυναίκες) με μέση ηλικία 70,2 (\pm 6,7) έτη από 198 συμμετέχοντα κέντρα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες θεραπείας: στην ομάδα ενεργού θεραπείας ($n = 2,398$) ή σε εικονικό φάρμακο ($n = 2,297$). Όλοι οι επιλέξιμοι ασθενείς (≥ 60 ετών) έλαβαν αρχικά εικονικό φάρμακο. Σε τρεις επαναληπτικές επισκέψεις με διαφορά ενός μήνα, η μέση ΣΑΠ σε καθιστή θέση ήταν 160–219 mmHg και η ΔΑΠ < 95 mm Hg. Μετά τη διαστρωμάτωση για το κέντρο της μελέτης, το φύλο και ιστορικό για προηγούμενες καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε ενεργό θεραπεία με νιτρενδιπίνη (10–40 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Εάν ήταν απαραίτητο, στην ομάδα ενεργού θεραπείας, ο ΑΔΑ συνδυάστηκε ή αντικαταστάθηκε από εναλαπρίλη (5–20 mg/ημέρα), υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) (12,5–25 mg/ημέρα) ή και τα δύο φάρμακα. Τα κύρια καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το θάνατο, ΑΕΕ, ΟΕΜ και συμφορητική ΚΑ (282-284). Σε μια διάμεση παρακολούθηση 2 ετών, η ΣΑΠ μειώθηκε κατά 13 mmHg και κατά 23 mmHg ενώ η ΔΑΠ κατά 2 mmHg και 7 mmHg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στην ομάδα της ενεργού θεραπείας, αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν για τη ΣΑΠ: 10,1 mmHg (95% CI 8,8–11,4) και για τη ΔΑΠ: 4,5 mmHg (3,9–5,1) (282-284). Η ενεργός θεραπεία μείωσε το συνολικό ποσοστό ΑΕΕ από 13,7 σε 7,9 ανά 1000 ασθενείς-έτη (42% μείωση, $p = 0,003$). Το μη θανατηφόρο ΑΕΕ μειώθηκε κατά 44% ($p = 0,007$). Στην ομάδα της ενεργού θεραπείας, όλα τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιακά καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου θανάτου, μειώθηκαν κατά 26% ($p = 0,03$). Τα μη θανατηφόρα καρδιακά καταληκτικά σημεία μειώθηκαν κατά 33% ($p =$

0,03) και όλα τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία κατά 31% ($p < 0,001$). Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν ελαφρώς χαμηλότερη στην ενεργό θεραπεία (27%, $p = 0,07$), αλλά η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες δεν μεταβλήθηκε σημαντικά (-14%, $p = 0,22$) (282-284).

Μία άλλη κλινική μελέτη (Felodipine Event Reduction-FEVER) πραγματοποιήθηκε σε 9,800 Κινέζους ασθενείς ηλικίας 50-79 ετών οι οποίοι ανήκαν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ (285). Οι ασθενείς είχαν λάβει ως θεραπεία χαμηλές δόσεις HCTZ (12,5 mg/ημέρα), αντικαθιστώντας την προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία που ελάμβαναν και οι τιμές ΣΑΠ κυμαίνονταν από 140-180 mmHg και της ΔΑΠ από 90-100 mmHg. Οι ασθενείς έπειτα από διάστημα 6 εβδομάδων τυχαιοποιήθηκαν σε χαμηλές δόσεις φελοδιπίνης (ER) ή εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της φελοδιπίνης εκτός από τη μείωση της ΣΑΠ και ΔΑΠ παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων (285).

Δεδομένα με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης, ενός από τους κύριους εκπροσώπους της κατηγορίας των ΑΔΑ, από μεγάλες μελέτες όπως η Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (286), η Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) (287), η Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial (288) και η Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial (289) θα αναλυθούν σε επόμενο υπο-κεφάλαιο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών των διυδροπυριδινών συχνότερη είναι η εμφάνιση περιφερικού οιδήματος, κυρίως στα κάτω άκρα, στο 5-20% των ασθενών. Το οίδημα είναι συχνότερο στις γυναίκες και σε παχύσαρκα άτομα, παρατηρείται κυρίως κατά τη διάρκεια της ημέρας, είναι δοσοεξαρτώμενο και δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση διουρητικών (290, 291). Ο υποκείμενος μηχανισμός που οδηγεί σε αυτήν την παρενέργεια των ΑΔΑ φαίνεται ότι είναι η αυξημένη τριχοειδική διαφυγή εξαιτίας της αυξημένης ενδοτριχοειδικής υδροστατικής πίεσης που προκαλείται από την αγγειοδιαστολή των προτριχοειδικών αρτηριολίων. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να εξηγήσει τη μείωση του οιδήματος που παρατηρείται μετά τη χορήγηση φαρμάκων που παρεμβαίνουν στο ΣΡΑΑ, τα οποία μειώνουν την πίεση στα τριχοειδή διαμέσου αγγειοδιαστολής στα μετατριχοειδικά φλεβίδια (291).

Οι κλασσικές διυδροπυριδίνες όπως η νιφεδιπίνη, ασκούν αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο και μπορεί να επιδεινώσουν την υποκείμενη ΚΑ, σε αντίθεση με τη νεότερη γενιά διυδροπυριδινών που εμφανίζουν ελάχιστη ή καθόλου αρνητική ινότροπη δράση και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν με σχετική ασφάλεια σε ασθενείς με ΚΑ (292, 293).

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκε η δράση της αμλοδιπίνης και της μανιδιπίνης σε συνδυαστική χορήγηση με φάρμακα του ΣΡΑ, όπως θα αναλυθεί σε άλλη ενότητα.

2.1.2. Αμλοδιπίνη

2.1.2.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά αμλοδιπίνης

Η αμλοδιπίνη είναι μια τρίτης γενιάς διυδροπυριδίνη, μακράς διάρκειας και λιπόφιλη ουσία η οποία δρα μέσω της αναστολής των διαύλων Ca^{2+} στα λεία μυϊκά κύτταρα και τα κύτταρα του μυοκαρδίου μειώνοντας την περιφερική αντίσταση των αγγείων (294). Η αμλοδιπίνη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ΑΥ (κύρια ένδειξη) και της χρόνιας σταθερής στηθάγχης (294). Ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 35 έως 50 ώρες γεγονός που επιτρέπει τη χορήγησή της μια φορά την ημέρα. Η μέγιστη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 6-12 ώρες από την *per os* χορήγησή της και χαρακτηρίζεται από μια υψηλή σχετικά βιοδιαθεσιμότητα (60-80%). Σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 7-8 ημέρες συνεχόμενης χορήγησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 97,5% της αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το μεγαλύτερο ποσοστό της μεταβολίζεται σε αδρανείς μεταβολίτες στο ήπαρ ενώ σε ποσοστό 10% αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα ούρα. Ο ηπατικός μεταβολισμός της αμλοδιπίνης επιτελείται διαμέσου του κυτοχρώματος P450 και ιδιαίτερα από το CYP3A4/5 (295). Έτσι, η συγχορήγηση της αμλοδιπίνης με αναστολείς (κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη) ή επαγωγείς (ριφαμπικίνη) του CYP3A4/5 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα, αντίστοιχα (296).

2.1.2.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις αμλοδιπίνης

Η αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης έχει φανεί από πολλές μεγάλες κλινικές μελέτες, οι οποίες αναλύονται εκτενώς σε παρακάτω υποκεφάλαιο.

Αν και πολλές μελέτες συνιστούν ως δόση έναρξης τα 2,5 mg, η συνηθέστερη αρχική δόση στην αντιμετώπιση της ΑΥ και της σταθερής στηθάγχης είναι 5 mg άπαξ ημερησίως, η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg ημερησίως συνήθως μετά από έξι εβδομάδες (297-299). Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή, σημαντική υπόταση και αντανακλαστική ταχυκαρδία. Θανατηφόρα κυκλοφορική καταπληξία έχει αναφερθεί (299-301). Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές αμέσως μετά ή μέχρι και 2 ώρες από τη λήψη αμλοδιπίνης 10 mg μειώνει σημαντικά την απορρόφηση του φαρμάκου (302).

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η αμλοδιπίνη δρα ως αναστολέας των βραδέων διαύλων Ca^{2+} με αποτέλεσμα την αναστολή της μεταφοράς των ιόντων σε λεία μυϊκά κύτταρα και κύτταρα του μυοκαρδίου. Η αμλοδιπίνη αναστέλλει τους διαύλους Ca^{2+} σε όλη την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και φαίνεται να έχει αποτελεσματικότερη δράση στα λεία μυϊκά κύτταρα. Έτσι μειώνεται η περιφερική αντίσταση των αγγείων με αποτέλεσμα της μείωση της ΑΠ. Ίδια είναι η επίδρασή της και στα καρδιακά κύτταρα ενώ, προλαμβάνει την εκτενή συστολή των στεφανιαίων αρτηριών (303). Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η αμλοδιπίνη βελτιώνει τη στηθάγχη δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως αλλά πιστεύεται ότι η μείωση του ολικού ισχαιμικού φορτίου οφείλεται:

1. στη διαστολή των περιφερικών αρτηριολίων με αποτέλεσμα τη μείωση του μεταφορτίου. Η μείωση αυτή οδηγεί στη μειωμένη κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και τη μείωση των απαιτήσεων του σε οξυγόνο.
2. στη διαστολή των κύριων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών και αρτηριολίων και σε υγιείς περιοχές και σε περιοχές ισχαιμικού μυοκαρδίου. Η διαστολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal (304).

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η αμλοδιπίνη προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας και των επιπέδων του messenger RNA (mRNA) της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO σε υπερτασικούς ποντικούς, ενώ σε στεφανιαία αγγεία που απομονώθηκαν από μυοκάρδιο σκύλου φάνηκε ότι αυξάνει την παραγωγή NO με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (305).

2.1.2.2.1 Κλινικές μελέτες αμλοδιπίνης

Η αμλοδιπίνη αποτελεί μία εξαιρετική επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της ΑΥ, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (306, 307).

2.1.2.2.1.1. Μελέτη CAMELOT

Στην μελέτη CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) έγινε σύγκριση της χορήγησης 10 mg αμλοδιπίνης ή 20 mg εναλαπρίλης με εικονικό φάρμακο (placebo) σε 1,991 ασθενείς, ηλικιακού εύρους 32-82 έτη για δύο χρόνια. Όλοι οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με ΣΝ η οποία είχε τεκμηριωθεί αγγειογραφικά και η στένωση των στεφανιαίων αρτηριών ήταν μεγαλύτερη από 20%. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο περιλάμβανε την εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος [καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), ανάνηψη μετά από καρδιακή ανακοπή, στεφανιαία επαναγγείωση, νοσηλεία λόγω ΚΑ ή στηθάγχης, θανατηφόρο ή μη ΑΕΕ, παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, νεοδιαγνωσθείσα περιφερική αρτηριοπάθεια]. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ολική θνησιμότητα, την επαναγγείωση σε αγγεία που είχαν υποβληθεί σε τοποθέτηση ενδοαγγειακού προθέματος (stent) και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπρόσθετα, μία υποομάδα 274 ασθενών υποβλήθηκε σε ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα των στεφανιαίων αγγείων (intravascular ultrasound, IVUS) για να προσδιοριστεί η ικανότητα των φαρμάκων της μελέτης να επιβραδύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (308). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο η αμλοδιπίνη μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 31%, και η εναλαπρίλη κατά 15%. Περαιτέρω, η αμλοδιπίνη μείωσε τα περιστατικά καρδιαγγειακής επαναγγείωσης κατά 27,4% ($p = 0,03$), νοσηλείας λόγω στηθάγχης κατά 42,2% ($p = 0,002$) και ανάνηψης μετά από καρδιακή ανακοπή ($p = 0,04$) έναντι του εικονικού φαρμάκου, ενώ έναντι της εναλαπρίλης παρατηρήθηκε μείωση κατά 41% στις νοσηλείες λόγω στηθάγχης ($p = 0,003$). Τέλος, όπως αναδείχθηκε με τη χρήση IVUS η χορήγηση αμλοδιπίνης συσχετίστηκε με επιβράδυνση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης (308).

2.1.2.2.1.2. Μελέτη FACET

Στην μελέτη FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial) έγινε σύγκριση της φοσινοπρίλης έναντι της αμλοδιπίνης, σε 380 ασθενείς με ΑΥ και ΣΔΤ2. Η περίοδος παρακολούθησης είχε διάρκεια της τα 3,5 έτη. Από την μελέτη αυτή αποκλείστηκαν ασθενείς που ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή, ασπιρίνη ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, εκτός από διουρητικά και β-αναστολείς. Τα κριτήρια αποκλεισμού επίσης περιελάμβαναν το ιστορικό ΣΝ ή ΑΕΕ, η κρεατινίνη ορού $> 1,5$ mg/dL και λευκωματουρία > 40 micrograms/min. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη κατανεμήθηκαν τυχαία σε φοσινοπρίλη (20 mg/ημέρα) ή αμλοδιπίνη (10 mg/ημέρα). Εάν η ΑΠ δεν ελεγχόταν επαρκώς με τη μονοθεραπεία, γινόταν προσθήκη σε πλήρη δόση του άλλου φαρμάκου της μελέτης. Στο τέλος της παρακολούθησης και οι δύο θεραπείες ήταν αποτελεσματικές στη μείωση της ΑΠ, ενώ μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ολική χοληστερόλη, την HDL-C, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), τη γλυκόζη ορού ή την ινσουλίνη πλάσματος. Οι ασθενείς που ελάμβαναν φοσινοπρίλη είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου (OEM, ΑΕΕ ή στηθάγχη με ανάγκη νοσηλείας) από εκείνους που ελάμβαναν αμλοδιπίνη (14/189 vs 27/191, hazard ratio [HR]: 0,49, 95% CI = 0,26-09) (309).

2.1.2.2.1.3. Μελέτη ALLHAT

Η μελέτη ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) είναι μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας και θεωρείται η μεγαλύτερη και από τις πιο σημαντικές στο πεδίο της ΑΥ (286, 310-312). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 33,357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας > 55 ετών με ήπια - μέτρια ΑΥ που είχαν είτε προηγούμενο ιστορικό (> 6 μήνες) OEM ή ΑΕΕ ή τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για ΚΑΝ όπως ΣΔΤ2 (36,1%), κάπνισμα (21,9%), υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (20,9%) ή HDL-C < 35 mg/dL ($< 0,91$ mmol/L) (11,6%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες και έλαβαν αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (n = 9,048), λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (n = 9,054), χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα (n = 15,255) (οι δόσεις τιτλοποιούνταν σταδιακά ώστε να επιτευχθεί η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα $< 140/90$ mmHg). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,9 χρόνια (286, 311, 312).

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η θανατηφόρα ΣΝ ή τα μη θανατηφόρα OEM, ενώ τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική θνητότητα, τα ΑΕΕ, τη ΣΝ (νοσηλεία εξαιτίας στηθάγχης ή στεφανιαία επαναγγείωση) και την ΚΑΝ (ΣΝ, ΑΕΕ, στηθάγχη χωρίς νοσηλεία, ΚΑ και ΠΑΝ) (286, 311, 312). Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι αρχικά η μελέτη περιελάμβανε και μία ομάδα ασθενών ($n = 9,067$) που έλαβαν δοξαζοσίνη 2mg (για τη σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης), η οποία όμως τερματίστηκε πρόωρα καθώς φάνηκε ότι η χλωροθαλιδόνη υπερείχε της δοξαζοσίνης (313). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε 2956 συμμετέχοντες, χωρίς διαφορά μεταξύ των θεραπειών (286, 311, 312). Σε σύγκριση με τη χλωροθαλιδόνη, ο σχετικός κίνδυνος για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν RR: 0,98 (95% CI, 0,90-1,07, $p = 0,65$) για την αμλοδιπίνη και RR: 0,99 (95% CI, 0,91-1,08, $p = 0,81$) για τη λισινοπρίλη. Ομοίως, η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Η ΣΑΠ 5ετίας ήταν σημαντικά υψηλότερη στις ομάδες της αμλοδιπίνης (0,8 mmHg, $p = 0,03$) και της λισινοπρίλης (2 mmHg, $p < 0,001$) σε σύγκριση με τη χλωροθαλιδόνη, ενώ η ΔΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης (0,8 mmHg, $p < 0,001$). Στη σύγκριση της αμλοδιπίνης έναντι της χλωροθαλιδόνης στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια εκτός από ένα υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης ΚΑ στην βετία, στην ομάδα της αμλοδιπίνης (10,2% vs 7,7%, RR: 1,38, 95% CI, 1,25-1,52, $p < 0,001$). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη (RR: 0,96 95% CI [0,89-1,02], $p = 0,20$). Στη σύγκριση της λισινοπρίλης έναντι της χλωροθαλιδόνης παρατηρήθηκε ότι η λισινοπρίλη είχε υψηλότερα ποσοστά βετούς συνδυασμένης ΣΝ (33,3% vs 30,9%, RR: 1,10, 95% CI, 1,05-1,16), ΑΕΕ (6,3% vs 5,6%, RR: 1,15, 95% CI, 1,02-1,30) και ΚΑ (8,7% vs 7,7%, RR: 1,19, 95% CI, 1,07-1,31) (286, 311, 312).

2.1.2.2.1.4. Μελέτη VALUE

Στη μελέτη VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) έγινε σύγκριση της επίδρασης της αμλοδιπίνης με τη βαλσαρτάνη σε 15,245 ασθενείς με ΑΥ και ηλικίας μεγαλύτερης από 50 έτη. Οι χορηγούμενες δόσεις της αμλοδιπίνης ήταν 5-10 mg και της βαλσαρτάνης 80-160 mg. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε βαλσαρτάνη ή αμλοδιπίνη και η δόση τιτλοποιήθηκε σταδιακά μέχρι την επίτευξη επιπέδων ΑΠ < 140/90 mmHg. Στις περιπτώσεις όπου η μονοθεραπεία δεν ήταν αποτελεσματική στην

επίτευξη του στόχου της ΑΠ, στο θεραπευτικό σχήμα προστέθηκε HCTZ. Η διάρκεια της μελέτης και της παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα 4,2 έτη (288). Τα βασικότερα συμπεράσματα που εξήχθησαν ήταν ότι οι ασθενείς που βρίσκονταν υπό αγωγή με αμλοδιπίνη εμφάνισαν μικρότερες τιμές ΣΑΠ σε σχέση με αυτούς που ήταν υπό αγωγή με βαλσαρτάνη. Συγκεκριμένα, στο τέλος της μελέτης ή στην τελική επίσκεψη, η μέση ΑΠ ήταν 139,3/79,2 mmHg (\pm 17,6/9,8) στην ομάδα της βαλσαρτάνης και 137,5/77,7 mmHg (\pm 15,0/9,0) στην ομάδα της αμλοδιπίνης (μείωση ΑΠ από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης κατά 15,2/8,2 και 17,3/9,9 mmHg στην ομάδα της βαλσαρτάνης και της αμλοδιπίνης, αντίστοιχα, $p < 0,0001$) (288).

Η συχνότητα του κύριου καταληκτικού σημείου (καρδιακή θνησιμότητα και νοσηρότητα) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Από τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, το OEM ήταν σημαντικά ($p = 0,02$) πιο συχνό στην ομάδα της βαλσαρτάνης, αλλά τα ποσοστά εισαγωγών εξαιτίας ΚΑ και ΑΕΕ (θανατηφόρου και μη θανατηφόρου) ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (288). Τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ, ήταν 1,074 στην ομάδα της βαλσαρτάνης έναντι 1,021 στην ομάδα της αμλοδιπίνης (HR: 1,06, 95%CI 0,98–1,16, $p = 0,17$). Τα ποσοστά θανάτου από όλες τις αιτίες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (288).

Σε μία νεότερη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης VALUE (314) έγινε σύγκριση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή αμλοδιπίνη και οι οποίοι εμφάνιζαν παρόμοια επίπεδα ΑΠ. Η ανάλυση συμπεριέλαβε 7,080 ασθενείς, οι οποίοι για έξι μήνες λάμβαναν ως μονοθεραπεία βαλσαρτάνη (3,263 ασθενείς) ή αμλοδιπίνη (3,817 ασθενείς). Η διάρκεια της μονοθεραπείας ήταν 3,2 έτη (314). Από την ανάλυση των δεδομένων, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα πρωτεύοντα σύνθετα καρδιακά καταληκτικά σημεία, τα ΑΕΕ, τα OEM και το θάνατο από όλες τις αιτίες. Η επίπτωση όμως της ΚΑ στην ομάδα της βαλσαρτάνης ήταν χαμηλότερη (HR: 0,63), ενώ παρατηρήθηκε ότι η μεγαλύτερη διάρκεια μονοθεραπείας ενίσχυσε τις διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την ΚΑ (314).

2.1.2.2.1.5. Μελέτη ASCOT-BPLA

Στην μελέτη ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) έγινε σύγκριση της αμλοδιπίνης (χορηγούμενης σε δοσολογία 5-10 mg) με την ατενολόλη (50-100 mg) σε 19,257 υπερτασικούς ασθενείς, ηλικιακού εύρους 40-79 έτη και με τουλάχιστον 3 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (315-

317). Στο θεραπευτικό σχήμα της αμλοδιπίνης, υπήρχε η δυνατότητα προσθήκης περινδονπρίλης 4-8 mg, ενώ στο θεραπευτικό σχήμα της ατενολόλης, υπήρχε η δυνατότητα προσθήκης βενδροφλουμεθειαζίδης 1,25-2,5 mg, ώστε οι ασθενείς να πετύχουν το στόχο της ΑΠ (< 140/90 mmHg για ασθενείς χωρίς ΣΔΤ2 και < 130/80 mmHg για ασθενείς με ΣΔΤ2). Η τιτλοποίηση της αγωγής ελάμβανε χώρα κατά τις επισκέψεις follow-up (μετά από 6 εβδομάδες, 3 μήνες, 6 μήνες και στη συνέχεια ετησίως) (315-317). Η προσχεδιασμένη διάρκεια της μελέτης αυτής ήταν περίπου 5,5 χρόνια. Ωστόσο, η μελέτη σταμάτησε πρόωρα για ηθικούς λόγους, κατόπιν σύστασης του Συμβουλίου Παρακολούθησης Ασφάλειας Δεδομένων λόγω των εξαιρετικά σημαντικών πλεονεκτημάτων του θεραπευτικού σχήματος που βασιζόταν στην αμλοδιπίνη στη θνησιμότητα από κάθε αιτία και στα ΑΕΕ (315-317). Σε ασθενείς που ελάμβαναν το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα, παρατηρήθηκε μείωση κατά 10% (HR: 0.90 95% CI, 0.79–1.02, $p = 0,105$) της εμφάνισης πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρα OEM και θανατηφόρα καρδιακά συμβάματα ΣΝ). Επιπλέον σε αυτή την ομάδα ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση σε δευτερογενή και τριτογενή καταληκτικά σημεία (315-317). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες η οποία μειώθηκε κατά 11%, του μη θανατηφόρου OEM (εξαιρουμένου του σιωπηλού OEM) και της θανατηφόρας ΣΝ (13%), των συνολικών στεφανιαίων συμβαμάτων (13%), των συνολικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επεμβάσεων (16%), της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (24%) και του θανατηφόρου και μη θανατηφόρου ΑΕΕ (23%) (315-317). Συμπερασματικά, εκτός από την αποτελεσματικότερη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς όπου χορηγήθηκε το θεραπευτικό σχήμα αμλοδιπίνης και περινδονπρίλης, παρατηρήθηκαν σημαντικές ευεργετικές δράσεις του σχήματος αυτού με προστασία στα όργανα στόχους (315-317).

Στη μελέτη ASCOT-BPLA επίσης, στο μεγάλο υποπληθυσμό ($n = 5,137$) σε ασθενείς με ΣΔΤ2, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το θεραπευτικό σχήμα βασισμένο στην αμλοδιπίνη μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με την ατενολόλη (HR: 0,86, CI 0,76–0,98, $p = 0,026$). Τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα ΑΕΕ μειώθηκαν κατά 25% ($p = 0,017$), η ΠΑΝ κατά 48% ($p = 0,004$) και οι διαδικασίες μη στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά 57% ($p < 0,001$). Για τα άλλα καταληκτικά τελικά σημεία που περιλαμβάνονταν στο σύνθετο, οι διαφορές ήταν λιγότερο σαφείς, συμπεριλαμβανομένων των θανάτων από ΣΝ και των μη

θανατηφόρων OEM, τα οποία μειώθηκαν μη σημαντικά κατά 8% (HR: 0,92, CI 0,74-1,15) (318).

Η κούρτη ASCOT Legacy (319) αποτελούνταν από όλους τους συμμετέχοντες της μελέτης ASCOT από το Ηνωμένο Βασίλειο. Αυτοί οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι το τέλος της ASCOT-BPLA στο Ηνωμένο Βασίλειο (n = 8,580, μέση ηλικία 64,1 έτη), στην οποία κατέληξαν 717 ασθενείς (319). Για τους υπόλοιπους ασθενείς (n = 7,302), καταγράφηκαν όλοι οι αναφερθέντες θάνατοι έως και το τέλος του 2015. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης της κούρτης ASCOT Legacy αφορούσε διάστημα 15,7 ετών (319). Από τον αρχικό πληθυσμό της κούρτης, 4,305 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βάση την αμλοδιπίνη και 4,275 με βάση την ατενολόλη. Από την ανάλυση των δεδομένων παρατηρήθηκε ότι συνολικά, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μεταξύ των θεραπειών (HR: 0,97, 95% CI 0,90-1,04, p = 0,3411) (319). Το αποτέλεσμα της θεραπείας με βάση την αμλοδιπίνη στον καρδιαγγειακό θάνατο έναντι της ατενολόλης, μειώθηκε μεταξύ της περιόδου παρακολούθησης εντός μελέτης (ASCOT-BPLA) (0,74, 0,58 – 0,95, p = 0,0177) και της συνολικής παρακολούθησης (0,90, 0,81 – 1,01, p = 0,0776) (319). Ωστόσο, για τη θνησιμότητα από ΑΕΕ, η επίδραση της θεραπείας με βάση την αμλοδιπίνη έναντι της ατενολόλης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης εντός μελέτης (HR: 0,69, 0,40 – 1,21, p = 0,2013) ήταν παρόμοια με αυτή στο τέλος της διάρκειας παρακολούθησης των 15,7 ετών (HR: 0,71, 0,53 - 0,97, p = 0,0305) (319).

2.1.2.2.1.6. Μελέτη ACCOMPLISH

Στη διπλά τυφλή μελέτη ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with systolic Hypertension), εντάχθηκαν 11,506 ενήλικες με ΑΥ και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν βεναζεπρίλη 20 mg συν αμλοδιπίνη 5 mg (n = 5,744) ή βεναζεπρίλη 20 mg συν HCTZ 12,5 mg, (n = 5,762), μία φορά την ημέρα (οι δόσεις του κάθε φαρμάκου τιτλοποιήθηκαν ώστε οι ασθενείς να επιτύχουν τους προτεινόμενους στόχους ΑΠ). Το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης περιελάμβανε το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο ΑΕΕ, νοσηλεία λόγω στηθάγχης, ανάγκη για καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση μετά από καρδιακή ανακοπή και επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο

ομάδων ήταν παρόμοια. Η μέση ΑΠ μετά την προσαρμογή για τη δόση των φαρμάκων ήταν 131,6/73,3 mmHg στην ομάδα της βεναζεπρίλης/αμλοδιπίνης και 132,5/74,4 mmHg στην ομάδα της βεναζεπρίλης/HCTZ. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα (μετά από 36 μήνες) καθώς η χορήγηση βεναζεπρίλης/αμλοδιπίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν 552 συμβάντα πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στην ομάδα βεναζεπρίλης/αμλοδιπίνης (9,6%) και 679 στην ομάδα βεναζεπρίλης/HCTZ (11,8%), που αντιπροσωπεύουν απόλυτη μείωση κινδύνου με θεραπεία βεναζεπρίλης-αμλοδιπίνης κατά 2,2% και σχετική μείωση κινδύνου 19,6 % (HR: 0,80, 95% [CI], 0,72 έως 0,90, $p < 0,001$). Για το δευτερογενές καταληκτικό σημείο του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο OEM και μη θανατηφόρο AEE, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,79 (95% CI, 0,67 0,92, $p = 0,002$) (289). Επιπλέον, ο συνδυασμός βεναζεπρίλης/αμλοδιπίνης εμφάνισε λιγότερες επιπλοκές από τους νεφρούς (επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, οριζόμενη ως διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού, $eGFR < 15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ή διενέργεια αιμοκάθαρσης), συγκριτικά με το συνδυασμό βεναζεπρίλης/HCTZ (2% vs 3,7% των ασθενών, $p < 0,0001$) (320).

2.1.2.3. Επίδραση αμλοδιπίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Αν και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν μία ευνοϊκή επίδραση της αμλοδιπίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων, θα πρέπει γενικά να θεωρείται ότι το φάρμακο αυτό όπως και οι υπόλοιποι ΑΔΑ έχουν συνολικά ουδέτερο μεταβολικό προφίλ (321-326).

2.1.2.3.1 Η αμλοδιπίνη στις κλινικές μελέτες

2.1.2.3.1.1. Μελέτες της αμλοδιπίνης

Μια μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με ΑΔΑ στη εμφάνιση ΣΔΤ2 (327). Η ανάλυση αυτή συμπεριέλαβε 108,118 ασθενείς με υπέρταση χωρίς ιστορικό ΣΔΤ2 (327). Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 μεταξύ των ατόμων που έλαβαν ΑΔΑ δεν ήταν σημαντικός (RR: 0,99 95% CI: 0,85 1,15). Σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, οι ΑΔΑ συσχετίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 από ότι οι α -ΜΕΑ (pooled risk ratio 1,23; 95%CI: 1,01 1,51) ή οι ΑΥΑ (1,27; 95%CI: 1,14 1,42) και με χαμηλότερη επίπτωση σε σύγκριση με τους β -αναστολείς (RR: 0,83; 95%CI: 0,73 0,94) ή τα διουρητικά (RR: 0,82; 95% CI: 0,69 0,98) (327).

Μια άλλη μετα-ανάλυση 5 κλινικών δοκιμών συνέκρινε την επίδραση των ΑΥΑ και των ΑΔΑ στην αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance) σε μη διαβητικούς ασθενείς (328). Τόσο οι ΑΥΑ όσο και οι ΑΔΑ είχαν παρόμοια επίδραση στη μείωση της ΑΠ. Ωστόσο, οι ΑΥΑ μείωσαν το δείκτη HOMA-IR (σταθμισμένη μέση διαφορά: -0,65, 95%CI: -0,93 -0,38) και την ινσουλίνη νηστείας (σταθμισμένη μέση διαφορά: -2,01, 95%CI: -3,27 -0,74) σημαντικά περισσότερο από ότι οι ΑΔΑ (328).

Η μελέτη NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) είχε ως σκοπό τη μελέτη της επίδρασης της βαλσαρτάνης στην εμφάνιση ΣΔΤ2 καθώς και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα, σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και εγκατεστημένη ΚΑΝ ή αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (329). Στη μελέτη αυτή οι ΑΔΑ συνταγογραφούνταν στους ασθενείς ως μέρος στην αγωγής ρουτίνας (η χρήση τους θεωρούνταν ως μεταβολικά ουδέτερη και καταγραφόταν στη μελέτη) (330). Μια νέα ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη NAVIGATOR, έδειξε ότι οι ΑΔΑ δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση ΣΔΤ2 (HR: 0.95; 95%CI: 0,79 1.13) (330).

Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με 58 ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 25 kg/m² και ήπια έως μέτρια πρωτοπαθή ΑΥ (ΔΑΠ > 95 και < 110 mmHg, ΣΑΠ >140 mmHg) τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη 5 mg ή βαλσαρτάνη 160 mg ή αμλοδιπίνη 5 mg συν βαλσαρτάνη 160 mg για 8 εβδομάδες (322). Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αξιολογήθηκε με την τεχνική euglycemic hyperinsulinemic clamp) και προσδιορίστηκε ως η ποσότητα γλυκόζης που εγχύθηκε τα τελευταία 30 λεπτά (ρυθμός έγχυσης γλυκόζης, glucose infusion rate [GIR]) σε mg/kg/min κατά τη διάρκεια της τεχνικής αυτής (322). Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στις τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ (-22,3/16,7 mmHg, $p < 0,001$) από τη μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη (-15,2/11,7 mmHg, $p < 0,01$) και τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (-16,1/12,6 mmHg, $p < 0,01$) (322). Τόσο η βαλσαρτάνη όσο και η αμλοδιπίνη εμφάνισαν σημαντική αύξηση στο GIR (+1,24 mg/kg/min, $p = 0,036$ και +1,02 mg/kg/min, $p = 0,047$, αντίστοιχα). Η αύξηση στο GIR όμως, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το συνδυασμό τους (+1,82 mg/kg/min, $p < 0,01$) (322). Φάνηκε πως και τα 3 θεραπευτικά σχήματα είχαν ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων αλλά ο συνδυασμός θεραπείας υπερτερούσε έναντι των

μονοθεραπειών ως προς την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΑΥ και αυξημένο ΔΜΣ (322).

Μία άλλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, διερεύνησε εάν η μετάβαση από HCTZ σε αμλοδιπίνη θα έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση διαφόρων καρδιαγγειακών και μεταβολικών παραμέτρων σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΣΔΤ2 (331). Αυτή η μελέτη (Diuretics and Diabetes Control, DiaDiC) διάρκειας 6 εβδομάδων, συμπεριέλαβε 20 ασθενείς χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη, 20 προ-διαβητικούς και 20 ασθενείς με ΣΔΤ2 οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε να συνεχίσουν την προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία με HCTZ (12,5-25 mg/ημέρα) είτε να λάβουν αμλοδιπίνη (2,5-10 mg/ημέρα) (331). Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης αυτής ήταν η απόλυτη αλλαγή στη γλυκαιμία 7 ημερών συνεχούς υποδόριας παρακολούθησης γλυκόζης (continuous subcutaneous glucose monitoring, CSGM), τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό και την ενδοθηλιακή λειτουργία [μετρούμενη ως διαστολή μέσω ροής (flow-mediated dilation, FMD)] (331). Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, περιελάμβαναν τις αλλαγές στη HbA1c και της γλυκαιμικής μεταβλητότητας στη CSGM 7 ημερών καθώς και του eGFR. Η θεραπεία με αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της HbA1c ($p = 0,03$) τόσο για τη γλυκαιμία 7 ημερών με την εκτίμηση της CSGM ($p = 0,01$) όσο και για τη γλυκαιμική μεταβλητότητα (συντελεστής μεταβλητότητας %: αμλοδιπίνη -2,8% vs HCTZ +3%,) (331). Παρατηρήθηκε επίσης μείωση των συγκεντρώσεων ουρικού οξέος ($p < 0,001$), ειδικά στους ασθενείς με ΣΔΤ2 ή προ-διαβήτη και σημαντική αύξηση τόσο του eGFR ($p = 0,01$) όσο και του FMD ($P = 0,02$) με τη χορήγηση αμλοδιπίνης (331). Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η αντικατάσταση της HCTZ με αμλοδιπίνη έχει διάφορες μεταβολικές ευεργετικές επιδράσεις (331).

Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 90 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΑΥ, χορηγήθηκε αμλοδιπίνη (10 mg ημερησίως για 8 εβδομάδες, $n = 45$) ή εικονικό φάρμακο ($n = 45$) (326). Η θεραπεία με αμλοδιπίνη μείωσε σημαντικά τη ΣΑΠ και ΔΑΠ και αύξησε την HDL-C σε μεγαλύτερο βαθμό από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$, για όλες τις παραμέτρους) (326). Παράλληλα, η θεραπεία με αμλοδιπίνη αύξησε σημαντικά ($p = 0,009$) τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα κατά $16 \pm 5\%$ ($p = 0,046$) και μείωσε τα επίπεδα της ινσουλίνης ($8,85 \pm 0,67$ vs $7,11 \pm 0,53$ αρχικής τιμής, $p = 0,038$) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (326). Για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης QUICKI (Quantitative Insulin-Sensitivity Check

Index) ο οποίος αποτελεί δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (326). Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε αύξηση κατά $4 \pm 1\%$ ($p = 0,032$), της τιμής του δείκτη QUICKI με τη χορήγηση αμλοδιπίνης και μείωση για το εικονικό φάρμακο [0.348 ± 0.005 vs 0.359 ± 0.004 για την αμλοδιπίνη και $0,356 \pm 0,005$ vs $0,355 \pm 0,005$ για το εικονικό φάρμακο, $p = 0,066$] (326).

2.1.2.3.1.2. Μελέτη VALUE

Στη μελέτη VALUE φάνηκε ότι η χορήγηση βαλσαρτάνης συνοδεύτηκε από μείωση της εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 23% σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη (OR: 0,77, 95% CI 0,69-0,87, $p < 0,0001$). Συγκεκριμένα ΣΔΤ2 εμφάνισαν 580 (11,5%) ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη και 718 (14,5%) ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη. Χρησιμοποιώντας αυστηρότερα κριτήρια (χωρίς αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών) εμφάνιση ΣΔΤ2 καταγράφηκε σε 495 (9,8%) ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη και σε 586 (11,8%) που έλαβαν αμλοδιπίνη (OR: 0,82, 95% CI 0,72-0,93, $p = 0,0015$). Το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης ΣΔΤ² αποδόθηκε στην προστατευτική δράση της βαλσαρτάνης, παρά σε πιθανή διαβητογόνο επίδραση της αμλοδιπίνης, η οποία θεωρείται μεταβολικά ουδέτερο φάρμακο (332, 333). Επίσης, στην ανάλυση της μελέτης VALUE ($n = 7,080$) για τους ασθενείς σε μονοθεραπεία (βαλσαρτάνη ή αμλοδιπίνη) ο κίνδυνος νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 ήταν χαμηλότερος στην ομάδα της βαλσαρτάνης (HR: 0,78) (314).

2.1.2.3.1.3. Μελέτη ALLHAT

Στη μελέτη ALLHAT, η εμφάνιση ΣΔΤ2 δεν περιλαμβανόταν ως προκαθορισμένο αποτέλεσμα. Ωστόσο, οι αναλύσεις μεταβολικών και κλινικών αποτελεσμάτων στους μη διαβητικούς ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδειξαν ότι μεταξύ των ασθενών χωρίς ΣΔΤ2 κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισής του στα 4 έτη ήταν μεγαλύτερη με χλωροθαλιδόνη (11,6%) και χαμηλότερη με την αμλοδιπίνη (9,8%, $p = 0,04$ vs χλωροθαλιδόνη) ενώ η χαμηλότερη συχνότητα παρατηρήθηκε σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία με λισινοπρίλη (8,1% $p < 0,001$ vs χλωροθαλιδόνη) (334). Στους ασθενείς της μελέτης που είχαν μεταβολικό σύνδρομο κατά την έναρξή τους, παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 ήταν σχεδόν διπλάσια από ό,τι σε αυτούς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, για όλες τις ομάδες θεραπείας. Για την αμλοδιπίνη η συχνότητα αυτή ήταν 12,6% vs 4,2% ($p < 0,05$, αμλοδιπίνη vs χλωροθαλιδόνη) (334). Για τις άλλες ομάδες θεραπείας η συχνότητες ήταν 17,1% vs 7,7% στην ομάδα της

χλωροθαλιδόνης και 12,6% vs 4,7% στην ομάδα της λισινοπρίλης ($p < 0,05$ λισινοπρίλη vs χλωροθαλιδόνη) (334).

2.1.2.3.1.4. Μελέτη ASCOT-BPLA

Στην μελέτη ASCOT-BPLA όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο υπο-κεφάλαιο, έγινε σύγκριση της αμλοδιπίνης με την ατενολόλη. Στην ομάδα θεραπείας με αμλοδιπίνη (και περινδοπρίλη) παρατηρήθηκε εκτός της μείωσης (10%) της εμφάνισης πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, σημαντική μείωση κατά 30% ($p \leq 0,00001$) στο νεοεμφανιζόμενο ΣΔΤ2 (315, 316).

Στη μελέτη ASCOT-BPLA επίσης, στον υποπληθυσμό ($n = 5,137$) των ασθενών με ΣΔΤ2, παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς που έλαβαν το θεραπευτικό σχήμα βασισμένο στην ατενολόλη, τα επίπεδα γλυκόζης, κρεατινίνης και TRG ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερα, ενώ της HDL-C χαμηλότερα ($p < 0,001$) σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με βάση την αμλοδιπίνη (318).

2.1.2.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες αμλοδιπίνης

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης είναι η εμφάνιση περιφερικού οιδήματος (15% των γυναικών και στο 6% των ανδρών). Σε ποσοστό 1-2% μπορεί να προκαλέσει αίσθημα παλμών, κνησμό, εξάνθημα, ναυτία, κοιλιακό άλγος, ζάλη, ενώ στους άντρες μπορεί να προκαλέσει στυτική δυσλειτουργία. Σπανιότερα η χορήγηση αμλοδιπίνης μπορεί να προκαλέσει οξεία διάμεση νεφρίτιδα, αλλεργικές αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, αρρυθμίες, λευκοπενία, θρομβοπενία και αύξηση των τρανσαμινασών. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτής εξαιτίας της υποάρδευσης των στεφανιαίων αγγείων και της επακόλουθης ισχαιμίας του μυοκαρδίου που μπορεί να προκληθεί (299-301, 335, 336).

2.1.3. Μανιδιπίνη

2.1.3.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά μανιδιπίνης

Η μανιδιπίνη είναι μια διυδροπυριδίνη τρίτης γενιάς που αναστέλλει τους L και T-type διαύλους Ca^{2+} και δρα εκλεκτικά στα αγγεία. Η μανιδιπίνη προσδένεται και απομακρύνεται αργά από τους L και T-type διαύλους Ca^{2+} στα λεία μυϊκά κύτταρα, εμποδίζοντας την είσοδο του εξωκυττάριου Ca^{2+} μέσα στο κύτταρο αποτρέποντας έτσι την συστολή του μυός, με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή η οποία οδηγεί στην μείωση

της ΑΠ (337, 338). Η μανιδιπίνη χαρακτηρίζεται από μακρά δράση και έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με άλλες διυδροπυριδίνες ενώ έχει αποδειχθεί ότι έχει καλύτερο προφίλ ασφάλειας μεταξύ των ΑΔΑ (337, 338).

Ο χρόνος ημιζωής της μανιδιπίνης είναι δοσοεξαρτώμενος και για τις δόσεις των 5, 10 και 20 mg οι χρόνοι ημιζωής είναι 3,9h, 5h και 7,9h αντιστοίχως. Το 99% της μανιδιπίνης κυκλοφορεί συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται ισχυρά από τα κυτοχρώματα τα οποία την μετατρέπουν σε παράγωγα πυριδίνης και διφαινύλο μεθανίου. Το κυριότερο κυτόχρωμα που την μεταβολίζει είναι το CYP3A4. Η απέκκριση της γίνεται κατά 63% από τα κόπρανα και κατά 31% από τα ούρα. Τέλος τα μέγιστα επίπεδα στο αίμα παρατηρούνται μιάμιση ώρα μετά την χορήγησή της, ενώ η χορήγησή της σε συνδυασμό με τροφή μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωσή της κατά 1,3-1,6 φορές (337).

2.1.3.2. Αντιπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις μανιδιπίνης – κλινικές μελέτες μανιδιπίνης

Η μανιδιπίνη 10 ή 20 mg μία φορά την ημέρα έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της ΑΠ με εκείνη άλλων ΑΔΑ (αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, λερκαρνιδιπίνη και λασιδιπίνη) σε ασθενείς με ΑΥ. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη μείωση της μέσης ΑΠ με τη χορήγηση μανιδιπίνης 10 ή 20 mg μία φορά την ημέρα ή τη χορήγηση α-MEA, (εναλαπρίλη, λισινοπρίλη και ντελαπρίλη) σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς με ΑΥ καθώς και σε ασθενείς με συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή ΣΔΤ2 (337).

Η μελέτη MAISH (Manidipine versus Amlodipine in Elderly Subjects with Isolated Systolic Hypertension), συμπεριέλαβε 195 ασθενείς άνω των 60 ετών με μεμονωμένη συστολική ΑΥ (339). Στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη (5-10 mg) ή μανιδιπίνη (10-20 mg) παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της ΣΑΠ (> 15 mmHg). Τα δύο φάρμακα ήταν καλά ανεκτά με την μανιδιπίνη να εμφανίζει μικρότερο ποσοστό περιφερικών οιδημάτων (339).

Στη μετα-ανάλυση των F.Richy και συνεργατών όπου συμπεριελήφθησαν τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικό αριθμό 836 ασθενών η μανιδιπίνη 20 mg αποδείχθηκε ισοδύναμη της αμλοδιπίνης 10 mg στη μείωση της ΑΠ (18,3 mmHg vs 17,3 mmHg και 8,5 mmHg vs 10,5 mmHg, για την ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα) με μικρότερο όμως ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και ιδιαίτερα περιφερικών οιδημάτων (340).

Η μικρότερη επίπτωση της εμφάνισης των οιδημάτων από την χορήγηση μανιδιπίνης αποδίδεται στην αρκετά αυξημένη λιπόφιλη φύση της ουσίας, στην αγγειο-εκλεκτική της δράση, τη βαθμιαία έναρξη δράσης και την ουσιαστικά απουσία ενεργοποίησης του ΣΝΣ (337, 338). Πράγματι, σημαντικό πλεονέκτημα της μανιδιπίνης είναι η εκλεκτική της δράση στο αγγειακό σύστημα, χωρίς να ασκεί κατασταλτικές δράσεις στην καρδιά ή να επηρεάζει τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης προκαλώντας ενεργοποίηση του ΣΝΣ (337, 338).

Η μανιδιπίνη δρα εμποδίζοντας τόσο τους L-type όσο και τους T-type διαύλους Ca^{2+} και στα αγγεία του νεφρού (337, 338). Κατά συνέπεια, επιτυγχάνεται αγγειοδιαστολή τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών αρτηριολίων του νεφρικού σπειράματος (321, 341). Ως αποτέλεσμα, η μανιδιπίνη μειώνει τη σπειραματική πίεση και διατηρεί την αυτορρύθμιση της νεφρικής τριχοειδικής πίεσης, επηρεάζοντας έτσι ευνοϊκά τη νεφρική λειτουργία πέρα από τη μείωση της ΑΠ (321, 341). Πράγματι, διάφορες μελέτες έχουν δείξει μείωση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα με τη θεραπεία με μανιδιπίνη (325, 342, 343).

Επιπλέον, η μανιδιπίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την εναλαπρίλη όσον αφορά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (344). Τα δεδομένα αυτά προέκυψαν από μία πολυκεντρική διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με 136 ασθενείς με ΧΝΝ. Έπειτα από 48 εβδομάδες σε καμία από τις ομάδες θεραπείας (μανιδιπίνη 10-20 mg/ημέρα vs εναλαπρίλη 10-20 mg/ημέρα), δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (321, 344). Έχει αποδειχθεί επίσης ότι η μανιδιπίνη έχει επίδραση στην καρδιακή λειτουργία και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (321, 345, 346). Πράγματι, όπως προέκυψε από τα δεδομένα μιας πολυκεντρικής διπλά-τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης με 174 ασθενείς η θεραπεία με μανιδιπίνη, έχει συσχετισθεί με μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας (345, 346). Στη μελέτη αυτή και οι δύο θεραπείες (μανιδιπίνη 10 mg/ημέρα vs εναλαπρίλη 10 mg/ημέρα) είχαν ως αποτέλεσμα παρόμοια μείωση τόσο της ΑΠ όσο και της απέκκρισης λευκώματος στα ούρα (346). Ωστόσο η μανιδιπίνη υπερέχει της λισινοπρίλης στη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας (346). Σε μια πειραματική μελέτη σε αρουραίους, η μανιδιπίνη συσχετίστηκε με καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις έναντι της καρδιακής ισχαιμίας (347). Επιπλέον, η μανιδιπίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη στεφανιαία κυκλοφορία μειώνοντας παράλληλα την αγγειακή και αριστερή καρδιακή υπερτροφία σε υπερτασικούς αρουραίους (348).

2.1.3.3. Επίδραση μανιδιπίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Ένα ικανό ποσοστό υπερτασικών ασθενών έχει πρόσθετους παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ όπως δυσλιπιδαιμία και διαταραχή στην ομοιοστασία της γλυκόζης (89). Όπως έχει ήδη αναφερθεί ορισμένες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (κυρίως τα διουρητικά και οι β-αναστολείς) ασκούν μια συνολικά δυσμενή επίδραση στο προφίλ των λιπιδίων και την αντίσταση στην ινσουλίνη [19], ενώ οι ΑΔΑ είναι μεταβολικά ουδέτερα φάρμακα (349). Η επίδραση της μανιδιπίνης στα λιπίδια είναι παρόμοια με τα φάρμακα της κατηγορίας. Φαίνεται, ωστόσο, μια διαφοροποίηση της μανιδιπίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων και συγκεκριμένα μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 (350, 351). Αυτή η ευνοϊκή επίδραση της μανιδιπίνης αποδίδεται στην ικανότητα του φαρμάκου να ενεργοποιεί μερικώς τους πυρηνικούς υποδοχείς peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ), συμβάλλοντας στην βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (352). Επιπλέον, η μανιδιπίνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης τα οποία σχετίζονται αντιστρόφως με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και μεταβολικού συνδρόμου (352). Αυτή η ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR-γ από τη μανιδιπίνη, συμβάλει στην βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη η οποία εμφανίζεται συχνά σε υπερτασικούς ασθενείς. Φαίνεται ότι ένα θεραπευτικό σχήμα στο οποίο συμμετέχει η μανιδιπίνη σε συνδυασμό με έναν α-MEA, την ντελαπρίλη, μπορεί να έχει πολύ σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την μείωση της ΑΠ σε ασθενείς που απαιτείται μεγάλη μείωση αυτής (338).

2.1.3.3.1. Η μελέτη MARIMBA

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη MARIMBA (Manidipine versus Amlodipine in Reducing Insulin Resistance in Metabolic Syndrome Patients) 64 υπερτασικοί ασθενείς χωρίς ΣΔΤ2 αλλά με μεταβολικό σύνδρομο έλαβαν μανιδιπίνη 20 mg ή αμλοδιπίνη 10 mg για 12 εβδομάδες. Η ΑΠ και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη μειώθηκαν σε παρόμοιο βαθμό στις δύο υποομάδες. Ωστόσο, η χορήγηση μανιδιπίνης συσχετίστηκε με βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη όπως αποτυπώθηκε με τον δείκτη HOMA-IR ο οποίος μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα της μανιδιπίνης (-21,3%, $p = 0,007$), αλλά όχι στην ομάδα της αμλοδιπίνης (-8,3%, $p = 0,062$) (342). Επιπρόσθετα, με τη μανιδιπίνη αλλά όχι με την αμλοδιπίνη παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη μείωση της λευκωματουρίας (-37,3%, $p = 0,003$) και των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης

όγκων α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) στο πλάσμα (-37,1%, $p = 0,019$) αλλά και στην αύξηση της αδιπονεκτίνης του πλάσματος (+ 32,9%, $p = 0,011$) (342).

2.1.3.3.2. Η μελέτη MARCADOR

Στη μελέτη MARCADOR (MAnidipine effects on insulin Resistance, adiponeCtin and other Adipokines in patients with metabolic synDrOme and hypeRtension) συνολικά 120 ασθενείς, ηλικίας 35-75 ετών με πρωτοπαθή ΑΥ σταδίου 1-2 και μεταβολικό σύνδρομο, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν αμλοδιπίνη 10 mg ($n = 30$), τελμισαρτάνη 80 mg ($n = 30$), μανιδιπίνη 20 mg ($n = 30$) ή μανιδιπίνη/λισινοπρίλη 10/10 mg ($n = 30$), μία φορά την ημέρα (325). Στη μελέτη αυτή μετρήθηκαν η ΑΠ και η ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά την έναρξη και μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (325). Από τους 115 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη φάνηκε ότι όλα τα θεραπευτικά σχήματα μείωσαν σημαντικά την ΑΠ (325). Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με τη χρήση του HOMA-IR. Οι αρχικές τιμές του δείκτη ήταν $3,37 \pm 1,21$ για την αμλοδιπίνη, $3,35 \pm 1,30$ για την τελμισαρτάνη, $3,38 \pm 1,19$ για τη μανιδιπίνη και $3,34 \pm 1,26$ για την ομάδα μανιδιπίνης/λισινοπρίλης, αντίστοιχα. Η ομάδα θεραπείας με μανιδιπίνη, μανιδιπίνη/λισινοπρίλη και τελμισαρτάνη είχε σημαντικές αλλαγές από την αρχική τιμή στις μετρήσεις του HOMA-IR ($p < 0,05$) και αυτές οι αλλαγές ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν για τη θεραπεία με αμλοδιπίνη. Η μανιδιπίνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του HOMA-IR (-26,5% vs -3,0%, $p < 0,05$) έναντι της αμλοδιπίνης και με ελαφρώς μεγαλύτερη αύξηση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη συγκριτικά με τη μανιδιπίνη/λισινοπρίλη και την τελμισαρτάνη ($p < 0,05$) (325). Σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη, η μανιδιπίνη είχε επίσης σημαντικά ανώτερες επιδράσεις σε άλλους βιοχημικούς και μεταβολικούς δείκτες, όπως στην αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης (-28,2% vs -3,6%), και στην LDL-C (-6,8% vs +1,7%) (325). Η τιμές γλυκόζης νηστείας παρέμειναν αμετάβλητες στο τέλος της μελέτης για την αμλοδιπίνη, την τελμισαρτάνη, τη μανιδιπίνη την ομάδα μανιδιπίνης/λισινοπρίλης ($5,56 \pm 0,69$ vs $5,58 \pm 0,70$, $5,52 \pm 0,56$ vs $5,51 \pm 0,68$, $5,55 \pm 0,70$ vs $5,49 \pm 0,71$, $5,64 \pm 0,58$ vs $5,56 \pm 0,6$ mmol/L, αντίστοιχα) (325). Η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την τελμισαρτάνη, τη μανιδιπίνη και τη μανιδιπίνη/λισινοπρίλη (26,7% vs 3,3%, 3,3% vs 13,3%, αντίστοιχα) (325).

2.1.3.3.3. Άλλες μελέτες

Σε μια ανοικτή μη συγκριτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 102 ασθενείς και των δύο φύλων οι οποίοι ήταν υπέρβαροι ή είχαν κεντρική παχυσαρκία και ΑΥ σταδίου 1-2, αναλύθηκαν οι μεταβολικές επιδράσεις της μανιδιπίνης 10 έως 20 mg μία φορά ημερησίως για 12 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις μεταβολικές παραμέτρους (γλυκόζη πλάσματος νηστείας, ολική, HDL-C και χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), TRG και δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη) (353).

Σε άλλη μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε ασθενείς με ΑΥ, ηλικίας > 70 ετών συμπεριλήφθηκαν συνολικά 48 ασθενείς (μέση ηλικία: $80,5 \pm 7,1$ έτη, 33,3% άνδρες) και έλαβαν θεραπεία με μανιδιπίνη. Η πιο συχνή συννοσηρότητα ήταν ο ΣΔΤ2 (39,6%). Μανιδιπίνη 10 mg/ημέρα έλαβε το 72,9% των ασθενών και μανιδιπίνη 20 mg/ημέρα το 27,1% των ασθενών ως προσθήκη στην αντιυπερτασική θεραπεία που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς εάν τα επίπεδα ΑΠ δεν ρυθμιζόταν επαρκώς. Η θεραπεία με μανιδιπίνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ΑΠ ($163,3 \pm 12,7/88,8 \pm 9,6$ mmHg vs $147,8 \pm 10,0/80,3 \pm 6,4$ mmHg, $p < 0,01$) αλλά δε συσχετίστηκε με μεταβολές στο εργαστηριακό προφίλ της γλυκόζης ή των λιπιδίων, αν και υπήρχε τάση μείωσης των επιπέδων των TRG (354).

Μία άλλη μελέτη συνέκρινε την επίδραση της θεραπείας με μανιδιπίνη 20 mg και ροσουβαστατίνη 10 mg έναντι της ολμεσαρτάνης 20 mg και ροσουβαστατίνης 10 mg, σε δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία, ΑΥ και διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας (IFG) (355). Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 40 ασθενείς με IFG, μικτή δυσλιπιδαιμία και ΑΥ σταδίου 1. Μετά από διαιτητική παρέμβαση, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε συνδυασμό ροσουβαστατίνης (10 mg/ημέρα) με ολμεσαρτάνη (20 mg/ημέρα) ή μανιδιπίνη (20 mg/ημέρα) για 3 μήνες (355). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο δείκτης HOMA-IR (355) Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και τη HbA1c (355). Στο τέλος της τρίμηνης περιόδου θεραπείας, στην ομάδα συνδυασμού ολμεσαρτάνης/ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του δείκτη HOMA- IR κατά 14% και των επιπέδων της ινσουλίνης νηστείας κατά (8%) έναντι της αρχικής τιμής (355). Αντίθετα, αυτές οι μεταβολές δεν ήταν σημαντικές στην ομάδα της μανιδιπίνης/ροσουβαστατίνης Η γλυκόζη νηστείας και η HbA1c δε μεταβλήθηκαν σημαντικά σε καμία ομάδα (355). Από τα δεδομένα της μελέτης αυτής

φαίνεται ότι η μανιδιπίνη εξουδετερώνει την πιθανή αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη εξαιτίας της χορήγησης στατίνης, σε σύγκριση με την ολμεσαρτάνη σε ασθενείς με IFG, ΑΥ και μικτή δυσλιπιδαιμία (355).

Αποτελέσματα για την ευνοϊκή επίδραση της μανιδιπίνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων παρατηρήθηκαν σε μία άλλη μελέτη με 30 παχύσαρκους ασθενείς (15 άνδρες και 15 γυναίκες). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες και έλαβαν αγωγή με 5 mg αμλοδιπίνης (Am) ημερησίως, 20 mg μανιδιπίνης (Ma) και 10 mg κλινιδιπίνης (Cl), αντίστοιχα. Σε όλες τις ομάδες μετά από 1 μήνα θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ΑΠ καθώς και μείωση στο δείκτη HOMA-IR (356). Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Am: 101 ± 7 vs 99 ± 6 , Ma: 105 ± 8 vs 103 ± 7 , Cl: 101 ± 8 vs 98 ± 5 mg/dL) ή της HbA1c (Am: $5,8 \pm 0,4$ vs $5,7 \pm 0,2$, Ma: $5,8 \pm 0,5$ vs $5,7 \pm 0,2$, Cl: $5,7 \pm 0,3$ vs $5,8 \pm 0,2$ %) (356).

2.1.3.3.4. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔΤ2

Η μανιδιπίνη φαίνεται ότι έχει ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων και σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔΤ2 (343, 350, 357-359).

2.1.3.3.4.1. Η μελέτη AMANDHA

Στη μελέτη AMANDHA (Efficacy and Safety Assessment of Manidipine in Type 2 Diabetic Patients with Hypertension and Microalbuminuria Uncontrolled with Renin–Angiotensin System Blockers), αναλύθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της προσθήκης μανιδιπίνης 20 mg έναντι αμλοδιπίνης 10 mg στη θεραπεία ασθενών (n = 91, ηλικία > 30 ετών) με ΣΔΤ2, μη καλά ρυθμιζόμενη ΑΥ και μικροαλβουμιουρία παρά τη θεραπεία πλήρους δόσης με αναστολέα του ΣΡΑΑ για τουλάχιστον 6 μήνες (343). Η ΑΠ μειώθηκε ομοίως και από τις δύο θεραπείες (343).

Μια post-hoc ανάλυση της μελέτης, εξέτασε τις αλλαγές στη δόση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης (358, 359). Η χρήση από του στόματος αντιδιαβητικών και ινσουλίνης τροποποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες των θεραπόντων. Η αρχική τιμή της HbA1c ήταν $8,1 \pm 1,0\%$ στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν μανιδιπίνη και $8,2 \pm 1,0\%$ στους ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη (358, 359). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, η HbA1c ήταν $7,6 \pm 1,3\%$ και $7,9 \pm 0,9\%$, αντίστοιχα για τις ομάδες θεραπείας (p = NS). Στην έναρξη της μελέτης, το 72,1% των ασθενών που έλαβαν μανιδιπίνη και το 73,3% όσων έλαβαν αμλοδιπίνη βρίσκονταν

σε ινσουλινοθεραπεία με δόσεις ινσουλίνης $0,47 \pm 0,13$ U/kg και $0,44 \pm 0,16$ U/Kg, αντίστοιχα (358, 359). Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι δόσεις ινσουλίνης ήταν $0,36 \pm 0,11$ U/ Kg και $0,51 \pm 0,17$ U/Kg, αντίστοιχα ($p_{\text{μανιδιπίνη έναντι αρχικής τιμής}} = 0,031$, $p_{\text{μανιδιπίνη vs αμλοδιπίνη}} = 0,012$). Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών που δεν ελάμβαναν αρχικά ινσουλίνη, κατά τη διάρκεια της μελέτης έγινε έναρξη αγωγής με ινσουλίνη στο 11, 8% των ασθενών υπό μανιδιπίνη και στο 50% των ατόμων υπό αμλοδιπίνη ($p = 0,021$) (358, 359).

2.1.3.3.4.2. Άλλες μελέτες

Σε μια μικρή μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Ιάπωνες ασθενείς με ΑΥ και με μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔΤ2, φάνηκε ότι η θεραπεία είτε με μανιδιπίνη είτε με ντελαπρίλη για 3 μήνες βελτίωσε το δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Επιπλέον, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ της γλυκόζης, των TRG του ορού και των κλασμάτων χοληστερόλης καθώς και του σωματικού βάρους μεταξύ των ομάδων θεραπείας (350). Σε μία πολυκεντρική διπλά-τυφλή μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με ΑΥ, συγκρίθηκε η μανιδιπίνη έναντι της εναλαπρίλης. Στη μελέτη συμμετείχαν 142 ασθενείς και έλαβαν μανιδιπίνη 10 mg ή εναλαπρίλη 10 mg μία φορά την ημέρα για 24 εβδομάδες. Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκαν παρόμοιες μειώσεις της ΑΠ και στις 2 ομάδες θεραπείας (357). Στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία που αφορούσαν μεταβολικές παραμέτρους, στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) μειώσεις παρατηρήθηκαν στη HbA1c (από 6,7% σε 6,2%) και στις τιμές της γλυκόζης νηστείας (από 152 σε 143 mg/dL) μόνο στην ομάδα που έλαβε μανιδιπίνη (357).

Σε μια μη συγκριτική, ανοιχτή μελέτη ασθενών με ΑΥ και ΣΔΤ2 ($n = 136$) χορηγήθηκε θεραπεία για ≥ 3 μήνες σε σταθερές δόσεις ενός διουρητικού συν έναν α -ΜΕΑ ή ΑΥΑ (360). Στην αγωγή προστέθηκε μανιδιπίνη 10 mg/ημέρα, με αύξηση στα 20 mg/ημέρα εάν ο στόχος της ΑΠ δεν είχε επιτευχθεί μετά από θεραπεία 3 μηνών (360). Η περίοδος παρακολούθησης στη μελέτη ήταν 6 μήνες. Το 41,9% των ασθενών ήταν άνδρες, η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν $64,4 \pm 12,3$ έτη και ο μέσος όρος ΔΜΣ ήταν $30,2 \pm 4,9$ kg/m² (360). Η μέση ΑΠ κατά την έναρξη ήταν $158,6 \pm 15,6/86,7 \pm 11,2$ mmHg σε σύγκριση με $136,8 \pm 12,0/78,0 \pm 11,2$ (-21,8/-8,7, αντίστοιχα) mmHg στο τέλος της περιόδου μελέτης ($p < 0$). Συνολικά το 63,6% των ασθενών πέτυχε τιμές ΑΠ $< 140/90$ mmHg και το 20,9% πέτυχε τιμές ΑΠ $< 130/80$ mmHg (360). Από την ανάλυση των δεδομένων παρατηρήθηκαν μειώσεις στη μέση τιμή της γλυκόζης νηστείας ($-10,2 \pm 50,3$ mg/dL, $p < 0,05$) και της HbA1c ($-0,19 \pm 0,97\%$, $p = 0,05$) (360).

Μειώσεις επίσης παρατηρήθηκαν στη μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ($-11,9 \pm 35,2$ mg/dL, $p < 0,005$), των TRG ($-10,8 \pm 51,1$ mg/dL, $p = 0,018$) και της LDL-C ($-8,1 \pm 27,7$ mg/dL, $p = 0,002$) ενώ η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν το οίδημα σφυρών (9%) (360).

2.1.3.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες μανιδιπίνης

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μανιδιπίνης που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές είναι οίδημα των σφυρών, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, έξαψη, ζάλη, κόπωση και εξάνθημα (337).

2.2. Φάρμακα που παρεμβαίνουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ)

Τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στο ΣΡΑ διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες, στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA), στους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), και στους αναστολείς της ρενίνης (361). Η κύρια δραστική ορμόνη του ΣΡΑ είναι η αγγειοτενσίνη II (ΑΤII). Η ΑΤII ασκεί τη δράση της συνδεδεμένη με δύο υποδοχείς, τον Angiotensin II receptor type 1 (ΑΤ1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις περισσότερες από τις δράσεις της ΑΤII, και τον Angiotensin II receptor type 2 (ΑΤ2) (Πίνακας 16) (46).

ΑΤ1	ΑΤ2
Αγγειοσύσπαση	ανάπτυξη εμβρυικού ιστού
αύξηση περιφερικής νοραδρενεργικής δραστηριότητας	αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού
σωληναριακή επαναρρόφηση Na^+	αγγειοδιαστολή
τροποποίηση της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος	τροποποίηση του εξωκυττάριου υποστρώματος
αναστολή έκκρισης ρενίνης	νευρωνική αναγέννηση
καρδιακή υπερτροφία	κυτταρική διαφοροποίηση
σύσπαση του μυοκαρδίου	απόπτωση
έκκριση αλδοστερόνης	
πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων	
μείωση της αιματικής ροής στο νεφρό	
κεντρική ωσμορρύθμιση	
Σχηματισμός εξωκυττάριου υποστρώματος	

Πίνακας 16: Δράσεις της ΑΤII μέσω σύνδεσης με υποδοχείς ΑΤ1 και ΑΤ2

2.2.1. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α -ΜΕΑ)

Οι α -ΜΕΑ, αναστέλλουν την μετατροπή της ΑΤΙ σε ΑΤΠ. Η ανακάλυψη τους πραγματοποιήθηκε την δεκαετία του 1960 μετά την παρατήρηση ότι, ένα είδος βραζιλιάνικης οχιάς (*Bothrops jararaca*) έχει ένα δηλητήριο με υποτασικές ιδιότητες. Η δραστική ουσία που απομονώθηκε από το δηλητήριο της οχιάς ήταν η τεπροτίδη η οποία χαρακτηρίζεται ως το πρώτο φάρμακο α -ΜΕΑ αν και δεν χρησιμοποιήθηκε κλινικά. Η καπτοπρίλη ανακαλύφθηκε το 1975 και είναι ο πρώτος εκπρόσωπος της κατηγορίας που έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον Food and Drug Administration (FDA) των ΗΠΑ το 1981 (362, 363).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σημειωθεί είναι η υπόταση, υπερκαλιαμμία που οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή αλδοστερόνης, ξηρός βήχας, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και εμβρυϊκές ανωμαλίες που το καθιστούν μη χορηγούμενο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, το αγγειοοίδημα και η δυσγευσία (364, 365). Οι α -ΜΕΑ που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη η λισινοπρίλη, η κίναπρίλη, η ραμιπρίλη, η ζοφενοπρίλη, η περινδοπρίλη, η σιλαζαπρίλη, η ημιδαπρίλη, η φοσινοπρίλη, η μπεναζεπρίλη, η τραντολαπρίλη και η ντελαπρίλη (366-372). Όλα τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής απεκκρίνονται από τους κυρίως από τους νεφρούς (η φοσινοπρίλη, η ζοφενοπρίλη και η μπεναζεπρίλη, έχουν νεφρική και ηπατική απέκκριση) χαρακτηρίζονται από καλή (> 50%) βιοδιαθεσιμότητα εκτός από τη φοσινοπρίλη (36%), μπεναζεπρίλη (37%) και τραντολαπρίλη (10%) (366-372). Τα μέγιστα επίπεδα των φαρμάκων στο αίμα επιτυγχάνονται σε 2 με 6 ώρες κατά μέσο όρο, ενώ οι χρόνοι ημιζωής ποικίλουν ανάμεσα στις διαφορετικές ουσίες από 1,7 ώρες (καπτοπρίλη) έως 40 ώρες (περινδοπρίλη) (364, 366-373).

Μια μετα-ανάλυση (374) δεδομένων από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, όπως η ALLHAT (286), η ANBP-2 (Second Australian National Blood Pressure Study) (375), η Pilot HYVET (pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial) (376), η JMIC-B (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B) (377), η ASCOT- BPLA (378), η ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) (379) και η HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) (380), έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα των α -ΜΕΑ στη μείωση της ΑΠ συνδυάζεται με παράλληλη μείωση της ολικής θνητότητας κατά 10% (πίνακας 17) (374).

Μελέτη	Χρονολογία	Μέγεθος Δείγματος (n)	α-MEA	Ομάδα ελέγχου	Χρονική διάρκεια μελέτης (έτη)	Μέση ΣΑΠ (mmHg)	Μέση ηλικία δείγματος (έτη)
ALLHAT	2002	33,357	Λισινοπρίλη	Αμλοδιπίνη	5,01	146	66,9
ANBP-2	2003	6,083	Εναλαπρίλη	HCTZ	4,06	168	71,9
Pilot HYVET	2003	1,283	Λισινοπρίλη	Διουρητικό	1,12	182	83,8
JMIC-B	2004	1,650	α-MEA	Νιφεδιπίνη	2,25	146	64,5
ASCOT-BPLA	2005	19,257	Αμλοδιπίνη ± Περινδοπρίλη	Ατενολόλη ± HCTZ	5,50	164	63
ADVANCE	2007	11,140	Περινδοπρίλη με ινδαπαμίδα	Εικονικό Φάρμακο	4,30	145	66
HYVET	2008	3,845	Ινδαπαμίδα ± περινδοπρίλη	Εικονικό Φάρμακο	2,11	173	83,6

Πίνακας 17: Συγκεντρωτικός πίνακας κλινικών μελετών

2.2.1.1 Ντελαπρίλη

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκε η δράση της ντελαπρίλης σε συνδυαστική χορήγηση, όπως θα αναλυθεί και σε παρακάτω υπο-κεφάλαιο.

2.2.1.1.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ντελαπρίλης

Η ντελαπρίλη είναι ένας λιπόφιλος αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου με αντιπερτασική δράση. Χορηγείται σε μορφή προφαρμάκου το οποίο στον οργανισμό μετατρέπεται σε δύο ενεργούς μεταβολίτες, την διοξυ-ντελαπρίλη και την 5-υδροξυ-διοξυ-ντελαπρίλη, οι οποίοι προσδέονται και αναστέλλουν το MEA. Επίσης η ντελαπρίλη μειώνει την επαγόμενη από την ΑΠΙ έκκριση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Η μείωση αυτή οδηγεί στην αυξημένη απέκκριση του Na^+ και εν συνεχεία στην αύξηση αποβολής ύδατος. Ο χρόνος ημιζωής της ντελαπρίλης είναι 3,4 ώρες, ενώ η ντελαπρίλη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Η συχνότητα εμφάνισης βήχα σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με ντελαπρίλη είναι

περίπου 5% (381, 382). Ιδιαίτερη προσοχή στην χορήγηση της πρέπει να δίνεται όπως και στη χορήγηση των υπόλοιπων α -ΜΕΑ, σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδημάτων (ιδιοπαθών είτε κληρονομικών), σε ασθενείς με διάρροιες ή απώλειες ύδατος και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, σε ασθενείς με υποψία νεφροαγγειακής νόσου ή σε γυναίκες που εγκυμονούν και σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με ΑΥΑ (381, 383).

2.2.1.1.2. Αντιπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις ντελαπρίλης

Πολλές μελέτες έχουν αναλύσει την αντιπερτασική αποτελεσματικότητα της ντελαπρίλης μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, όχι μόνο στο γενικό πληθυσμό με ΑΥ αλλά και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως διαβητικούς, ηλικιωμένους ή ασθενείς με βλάβη οργάνων-στόχων ή ΚΑΝ.

2.2.1.1.2.1. Η ντελαπρίλη στις κλινικές μελέτες

Η αντιπερτασική δράση της ντελαπρίλης φάνηκε από μία μελέτη σε 1,008 Ιάπωνες ασθενείς (495 άνδρες και 513 γυναίκες) με ΑΥ και ηλικιακό εύρος από 16 έως 82 ετών, με μέση ηλικία τα 55,4 έτη. Σε αυτή τη μελέτη η ντελαπρίλη μείωσε αποτελεσματικά την ΑΠ (μείωση της ΑΠ τουλάχιστον 20/10 mmHg ή της μέσης ΑΠ κατά 13 mmHg) στο 73% των ασθενών (384).

Στη διπλά-τυφλή μελέτη DEFIND (Assessment of the antihypertensive efficacy of various doses of delapril by office and ambulatory blood pressure measurement) πραγματοποιήθηκε σύγκριση των αντιπερτασικών αποτελεσμάτων διαφόρων δόσεων ντελαπρίλης έναντι εικονικού φαρμάκου στην ΑΠ ιατρείου και στην περιπατητική ΑΠ (ΑΒΡΜ) (385). Μετά από μια περίοδο χορήγησης εικονικού φαρμάκου για διάστημα 2 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν 303 ασθενείς με ήπια έως μέτρια πρωτοπαθή ΑΥ. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, ή ντελαπρίλη 7,5 mg δύο φορές την ημέρα, ντελαπρίλη 15 mg δύο φορές την ημέρα, ντελαπρίλη 30 mg δύο φορές την ημέρα ή ντελαπρίλη 30 mg μία φορά την ημέρα, για 8 εβδομάδες (385). Οι μειώσεις ΣΑΠ και ΔΑΠ ιατρείου ήταν πιο αξιοσημείωτες με τη δόση 30 mg ντελαπρίλης δύο φορές την ημέρα (15,6/11,5 mm Hg) και 15 mg δύο φορές την ημέρα (14,8/12,5 mmHg) από ό,τι με άλλα σχήματα ντελαπρίλης (30 mg μία φορά την ημέρα: 11,8/10,5 mm Hg ή 7,5 mg δύο φορές την ημέρα: 12,9/10,1 mmHg) ή εικονικό φάρμακο ($p < 0,05$ για ΔΑΠ, $p < 0,01$ για ΣΑΠ) (385). Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο εμφανίστηκαν

στο 3,4%-6,7% των ασθενών που έλαβαν ντελαπρίλη και στο 6,5% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (385).

Ο Omboni και συνεργάτες, πραγματοποίησαν μια μελέτη με στόχο τον προσδιορισμό της αντιυπερτασικής επίδρασης της ντελαπρίλης για > από 24 ώρες (386). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη (n = 50) με ήπια έως μέτρια ΑΥ έλαβαν θεραπεία για 8 εβδομάδες με ντελαπρίλη 30 mg μία φορά ημερησίως. Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της ΑΠ (ΣΑΠ: -20 mmHg;, ΔΑΠ: -14 mmHg;, $p < 0,01$). Η ντελαπρίλη δεν προκάλεσε καμία σημαντική αλλαγή στον καρδιακό ρυθμό. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ντελαπρίλη μείωσε αποτελεσματικά και ομαλά την ΑΠ κατά τη διάρκεια 24 ωρών (386).

Σε μια άλλη μελέτη η ντελαπρίλη 30 mg χορηγήθηκε για 8 εβδομάδες σε 50 ασθενείς με ήπια-μέτρια ΑΥ και μείωσε σημαντικά την ΣΑΠ και ΔΑΠ χρησιμοποιώντας 24ώρη καταγραφή ΑΠ (μέση μείωση 24-ωρης ΑΠ: -13,0/-10,0 mmHg, $p < 0,01$; μέσος όρος μείωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας: -14,7/-11,1 mmHg, $p < 0,001$, μέση μείωση κατά τη διάρκεια της νύχτας: -9,9/-7,2 mmHg, $p < 0,01$). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι η ντελαπρίλη παρέχει επαρκή έλεγχο της ΑΠ που διαρκεί πάνω από 24 ώρες (387).

Ο δείκτης ομαλότητας έχει αναφερθεί ότι αντικατοπτρίζει με πιο επαρκή τρόπο το κατά πόσον η θεραπεία μειώνει ομαλά την ΑΠ κατά τη διάρκεια των 24ωρου. Η θεραπεία με ντελαπρίλη, μόνη ή σε συνδυασμό, συνδέεται με θετικά υψηλό δείκτη ομαλότητας (388). Αυτό σημαίνει ότι η ντελαπρίλη έχει σημαντικές και ομαλές μειώσεις των τιμών της ΑΠ κατά τη διάρκεια του διαστήματος των 24 ωρών. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η ντελαπρίλη μειώνει αποτελεσματικά τις τιμές ΑΠ ανεξάρτητα από την ηλικία (382, 388).

Η αποτελεσματικότητα της ντελαπρίλης έχει συγκριθεί με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Στη μελέτη PATE-Hypertension Study (Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension) τυχαιοποιήθηκαν 1,748 ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών με πρωτοπαθή ΑΥ (389). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με ντελαπρίλη είτε μανιδιπίνη για 3 έτη. Οι μειώσεις της ΑΠ που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων θεραπείας (389). Συγκεκριμένα, η ΑΠ μειώθηκε σημαντικά μετά από 1 έτος θεραπείας και για τις δύο ομάδες (ομάδα ντελαπρίλης: $144 \pm 13/80 \pm 8$ mmHg, ομάδα μανιδιπίνης: $141 \pm 12/79 \pm 9$ mmHg). Η ΑΠ στο τέλος της μελέτης ήταν $142 \pm 12/80 \pm 8$ mmHg και $141 \pm 12/78 \pm 9$ mmHg στις ομάδες ντελαπρίλης και μανιδιπίνης, αντίστοιχα, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο

ομάδων. Καρδιαγγειακά συμβάματα εμφανίστηκαν σε 34 ασθενείς και σε 50 ασθενείς στις ομάδες ντελαπρίλης και μανιδιπίνης, αντίστοιχα, ενώ ΑΕΕ καταγράφηκαν σε 14 ασθενείς στην ομάδα ντελαπρίλης και σε 23 ασθενείς στην ομάδα της μανιδιπίνης (389).

Τα οφέλη της θεραπείας με ντελαπρίλη δεν περιορίζονται σε μειώσεις της ΑΠ, αλλά σχετίζονται επίσης με την ποιότητα ζωής. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε περισσότερους από 130 υπερτασικούς ασθενείς, μετά από μια περίοδο θεραπείας 12 μηνών με ντελαπρίλη, η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά (390). Τα οφέλη της ντελαπρίλης δεν περιορίζονται μόνο σε υπερτασικούς ασθενείς, αλλά και σε εκείνους με μικροαλβουμινουρία, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ΚΑ (382). Τέλος, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ντελαπρίλη μειώνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου (391).

2.2.1.1.3. Επίδραση ντελαπρίλης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Η ντελαπρίλη, είναι ένας α-MEA με υψηλό λιπόφιλο προφίλ και μακρύτερη χρονικά επίδραση στο ιστικό MEA (392), το οποίο έχει ευνοϊκές επιδράσεις σε υπερτασικούς ασθενείς με διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (393-395).

2.2.1.1.3.1. Η ντελαπρίλη στις κλινικές μελέτες

2.2.1.1.3.1.1. Πρώτες μελέτες

Οι επιδράσεις της χορήγησης ντελαπρίλης και της χορήγησης μανιδιπίνης, στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων διερευνήθηκαν σε υπερτασικούς ασθενείς (ήπια έως μέτρια ΑΥ) με μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔΤ2 (394). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με μανιδιπίνη 10 mg/ημέρα (n = 12, μέση ηλικία 63 ± 2 έτη) είτε με ντελαπρίλη 30 mg/ημέρα (n = 8, μέση ηλικία 62 ± 3 έτη) για 12 εβδομάδες (394). Πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της μετρήθηκαν οι μεταβολές στη γλυκόζη και την ινσουλίνη μετά από δοκιμασία φόρτισης με 75 gr από του στόματος γλυκόζη (394). Παράλληλα μετρήθηκαν η HbA1c και τα επίπεδα των λιπιδίων του ορού (394). Τόσο η μανιδιπίνη όσο και η ντελαπρίλη έδειξαν επαρκή αντιυπερτασική δράση αλλά καμία από τις θεραπείες δεν επηρέασε τις μεταβολές στη γλυκόζη και ινσουλίνη αίματος μετά τη φόρτιση γλυκόζης (394). Η μανιδιπίνη δεν έδειξε καμία επίδραση στα λιπίδια ενώ η

θεραπεία με ντελαπρίλη αύξησε την HDL-C (47 ± 5 mg/dL σε 61 ± 7 , $p < 0,05$), αν και η ολική χοληστερόλη και τα TRG δεν μεταβλήθηκαν από τις αρχικές τους τιμές (394). Μία άλλη ανοιχτή μελέτη σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας αντιυπερτασικής θεραπείας με μανιδιπίνη ή ντελαπρίλη στην ευαισθησία στην ινσουλίνη σε Ιάπωνες ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔΤ2 και πρωτοπαθή ΑΥ (350). Ο δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετρήθηκε με τη χρήση της μεθόδου ελάχιστου μοντέλου Bergman σε 18 επιλέξιμους υπερτασικούς ασθενείς πριν και μετά τη χορήγηση μανιδιπίνης (ομάδα Α) ή ντελαπρίλης (ομάδα Β) για 3 μήνες (350). Η θεραπεία με μανιδιπίνη βελτίωσε σημαντικά το δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη από $3,35 \pm 0,61 (\times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1})$ σε $4,70 \pm 1,34$ ($p < 0,05$) και ομοίως η θεραπεία με ντελαπρίλη βελτίωσε επίσης σημαντικά το δείκτη από $3,56 \pm 1,04$ σε $5,00 \pm 0,87$ ($p < 0,05$) (350). Η θεραπεία με μανιδιπίνη ή ντελαπρίλη μείωσε σημαντικά τη ΣΑΠ και ΔΑΠ σε αυτούς τους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ της γλυκόζης του πλάσματος, των TRG ορού, των κλασμάτων χοληστερόλης και του σωματικού βάρους μετά από 3 μήνες με κάθε θεραπεία (350).

Σε μια πολυκεντρική μελέτη, ελεγχόμενη από παράλληλη ομάδα διερευνήθηκε η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ντελαπρίλης 30 mg χορηγούμενη μόνη της ή με μανιδιπίνη 10 mg με εκείνη της εναλαπρίλης 20 mg χορηγούμενη μόνη της ή με HCTZ 12,5 mg, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια πρωτοπαθή ΑΥ (396). Ασθενείς ηλικίας 18 έως 75 ετών με ΔΑΠ ≥ 90 και ≤ 109 mmHg τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ντελαπρίλη ή εναλαπρίλη για 8 εβδομάδες. Μετά τις αρχικές 8 εβδομάδες, τα άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (ΔΑΠ ≥ 85 mmHg) έλαβαν για επιπλέον 8 εβδομάδες θεραπεία με σταθερό συνδυασμό ντελαπρίλης/μανιδιπίνης ή εναλαπρίλης/HCTZ, ενώ οι ασθενείς των οποίων η ΔΑΠ είχε ομαλοποιηθεί συνέχισαν την αρχική τους μονοθεραπεία μέχρι το τέλος της μελέτης (396). Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 160 ασθενείς (84 άνδρες, 76 γυναίκες) για να λάβουν ντελαπρίλη ($n = 106$) ή εναλαπρίλη ($n = 54$) (396). Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, η μέση μείωση της ΔΑΠ ήταν παρόμοια με τις 2 θεραπείες (ντελαπρίλη, -14 mmHg, εναλαπρίλη, -15 mmHg) (396). Στις ομάδες μονοθεραπείας ντελαπρίλης και εναλαπρίλης, η ΔΑΠ ομαλοποιήθηκε σε αντίστοιχα 55 (51,9%) και 29 (53,7%) ασθενείς, ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (396). Παράλληλα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις εργαστηριακές – μεταβολικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της μελέτης (396).

2.2.1.1.3.1.2. Μελέτη DEMAND

Η μελέτη DEMAND (Delapril and Manidipine for Nephroprotection in Diabetes) πραγματοποιήθηκε σε επτά διαβητολογικές μονάδες της Ιταλίας σε συνεργασία με μία μονάδα της Σλοβενίας (397). Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών με ΑΥ και γνωστό ιστορικό ΣΔΤ2 για λιγότερο από 25 χρόνια με τιμές λευκωματουρίας < 200 µg/min και τιμές κρεατίνης ορού $\leq 1,5$ mg/dL (397). Ως ΑΥ ορίστηκε η ΑΠ >130/85 mmHg χωρίς αγωγή ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Αφού οι ασθενείς παρέμειναν ένα διάστημα 12 εβδομάδων χωρίς να λαμβάνουν α -ΜΕΑ ή ΑΔΑ και οι τιμές λευκωματουρίας ήταν <200 µg/min, χωρίστηκαν τυχαία σε 3 ομάδες (397). Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από ασθενείς που ελάμβαναν μανιδιπίνη (10 mg/ημέρα) και ντελαπρίλη (30 mg/ημέρα), η δεύτερη ομάδα ελάμβανε ντελαπρίλη ως μονοθεραπεία (30 mg/ημέρα) και η τρίτη ομάδα, ήταν η ομάδα ελέγχου και ελάμβανε εικονικό φάρμακο (n = 126, 127 και 127 ασθενείς, αντίστοιχα), με σύνολο τους 380 ασθενείς (397). Ο στόχος ΑΠ στη μελέτη ήταν οι τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ < 120/80 mmHg. Για την επίτευξη του στόχου αυτού μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο θεραπευτικό σχήμα επιπλέον αγωγή με: 1) θειαζίδες, 2) β - ή α - αναστολείς και 3) δοξαζοσίνη, πραζοσίνη, κλονιδίνη ή α -μεθυλοντόπα (397). Οι ασθενείς δε διέκοψαν την φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν για το ΣΔΤ2. Η συνολική μέση διάρκεια της μελέτης ήταν 3,8 έτη (397). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η ΣΑΠ, η ΔΑΠ και η μέση ΑΠ ήταν κατά μέσο όρο $137,2 \pm 10,0$, $80,5 \pm 6,2$, $99,4 \pm 6,3$ mmHg στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία ντελαπρίλης/μανιδιπίνης, $138,9 \pm 10,6$, $81,2 \pm 5,3$, $100,5 \pm 5,7$ mmHg στην ομάδα της ντελαπρίλης και $139,5 \pm 9,9$, $82,8 \pm 5,8$, $101,7 \pm 6,2$ mmHg στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα τα οποία εξήχθησαν από τη μελέτη έδειξαν ότι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπευτικό σχήμα ντελαπρίλης με μανιδιπίνη εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά αιφνίδιου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια (π.χ. OEM, ΑΕΕ) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (HR: 0,17 CI 0,04 – 0,78, p = 0,023) (397). Επίσης, μειώθηκε η συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων αμφιβληστροειδοπάθειας με τη συνδυασμένη θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου (HR: 0,27 CI 0,07–0,99, p = 0,048) και μειώθηκε η εξέλιξη της νευροπάθειας τόσο με τη συνδυασμένη θεραπεία όσο και με τη μονοθεραπεία με ντελαπρίλη έναντι του εικονικού φαρμάκου (OR: 0,45 CI 0,24–0,87, p = 0,017 και 0,52 CI 0,27–0,99, p = 0,048), αντίστοιχα (397). Τα επίπεδα HbA1c ήταν κατά μέσο όρο $6,07 \pm 1,31\%$ στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία

ντελαπρίλης/μανιδιπίνης, $6,12 \pm 1,15\%$ στην ομάδα της ντελαπρίλης και $6,18 \pm 1,37\%$ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με τη χρήση του glucose disposal rate (GDR) (αύξηση της αντίστασης με τη μείωση του GDR). Το GDR μειώθηκε από $5,8 \pm 2,4$ σε $5,3 \pm 1,9$ mg/kg/min στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,03$) αλλά δε μεταβλήθηκε με τη συνδυασμένη θεραπεία ή με τη μονοθεραπεία με ντελαπρίλη ($5,9 \pm 2,9$ vs $5,7 \pm 2,9$ mg/kg/min, $p = 0,74$) και $5,9 \pm 3,1$ vs $5,6 \pm 2,9$ mg/kg/min, $p = 0,38$, αντίστοιχα). Το ευεργετικό αυτό αποτέλεσμα στην ομοιοστασία των υδατανθράκων πιθανά οφείλεται στην άμεση επίδραση των α -MEA στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα PPAR- γ από τη μανιδιπίνη (397).

2.2.1.1.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες ντελαπρίλης

Βασικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι η υπόταση, η ζάλη, η κόπωση, η κεφαλαλγία, διαταραχές του γαστρεντερικού, επίμονος ξηρός βήχας, η υπερκαλιαιμία, η υπονατριαιμία, η ουδετεροπενία, αγγειοοίδημα, ακοκκιοκυττάρωση και δερματικά εξανθήματα. Εξαιτίας των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας, να δίνεται προσοχή στα επίπεδα K^+ και να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (398).

Συνολικά, οι α -MEA είναι καλά ανεκτοί, ενώ ο ξηρός βήχας είναι η πιο συχνή παρενέργεια (382). Σε μια μελέτη που αποσκοπούσε στη σύγκριση των επιδράσεων διαφόρων α -MEA (της ντελαπρίλης, της καπτοπρίλης και της εναλαπρίλης) στο αντανაკλαστικό του βήχα, έγιναν δοκιμές πρόκλησης καψαϊκίνης και κιτρικού οξέος σε φυσιολογικά άτομα και υπερτασικούς ασθενείς πριν και μετά τη χορήγηση των τριών α -MEA. Σε σύγκριση με την καπτοπρίλη και την εναλαραπίλη, οι ασθενείς που έλαβαν ντελαπρίλη παρουσίασαν σημαντική μείωση της συχνότητας του βήχα (382). Διαφορετικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα δεδομένα. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 150 υπερτασικούς ασθενείς που έλαβαν εναλαπρίλη, η συχνότητα εμφάνισης ξηρού βήχα ήταν 8% (12 ασθενείς). Σε αυτούς τους 12 ασθενείς, η εναλαπρίλη αντικαταστάθηκε από τη ντελαπρίλη με αποτέλεσμα τη μείωση του βήχα σε έξι από αυτούς (382). Η χορήγηση των α -MEA, αυξάνει τα επίπεδα της βραδυκινίνης, της ουσίας P και των προσταγλανδινών με αποτέλεσμα τον ερεθισμό των βρόγχων, το βρογχόσπασμο και την πρόκληση ξηρού βήχα (399-401) Η ντελαπρίλη

έχει παρατηρηθεί ότι έχει μικρότερη επίδραση στη βραδυκινίνη (402). Σε μια μελέτη που αποσκοπούσε στον προσδιορισμό της μακροχρόνιας ανεκτικότητας (δηλαδή, 50 εβδομάδων) και της αποτελεσματικότητας του σταθερού συνδυασμού μανιδιπίνης 10 mg και ντελαπρίλης 30 mg σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΑΥ, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή (ξηρός βήχας 2,7%) (382).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν η χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατική ανεπάρκεια. Η τιτλοποίηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας και την επιβράδυνση των μεταβολικών διεργασιών σε ηλικιωμένους ασθενείς (398). Δεδομένου ότι σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας εμφανίζεται μειωμένη απέκκριση της ντελαπρίλης απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 3 mg/dL. Ορισμένες περιπτώσεις αγγειοοίδηματος έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων α-MEA, ειδικά μετά τις πρώτες χορήγηση (398). Το αγγειοόδημα μπορεί να εμφανιστεί κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ωστόσο, το αγγειοόδημα μπορεί να εμφανιστεί μετά από μακροχρόνια χρήση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και, εάν είναι απαραίτητο, η αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με τη χρήση φαρμάκου που ανήκει σε άλλη θεραπευτική κατηγορία. Ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει υπό αυστηρό ιατρικό έλεγχο μέχρι να εξαφανιστεί το οίδημα (398). Όταν το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, δεν απαιτείται καμία θεραπεία, αν και τα αντιισταμινικά είναι χρήσιμα ως συμπτωματική θεραπεία. Το αγγειοόδημα που περιλαμβάνει τη γλώσσα ή το λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο και ως εκ τούτου απαιτεί την άμεση θεραπεία όπως η υποδόρια ένεση αδρεναλίνης 1:1000 διάλυμα (0,3-0,5 ml). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται δεόντως για τη σημασία της έγκαιρης αναφοράς οποιουδήποτε σημείου ή συμπτώματος που μοιάζει με αγγειοόδημα (οίδημα του προσώπου, των ματιών, των χειλέων, της γλώσσας, δυσχέρεια στην αναπνοή) και θα πρέπει να συμβουλευούνται τον γιατρό πριν από οποιαδήποτε περαιτέρω χορήγηση φαρμάκων (398). Μπορεί να εμφανιστεί πρωτεϊνουρία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, παρόλο που γενικά δεν υφίσταται περαιτέρω επιδείνωση. Ασθενείς υπό θεραπεία με α-MEA, με προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής ΚΑ, μονο- ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή νεφραγγειακή ΑΥ, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να

αναπτύξουν σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας (αύξηση κρεατινίνης, ουρίας και καλίου στον ορό, πρωτεϊνουρία και σπάνια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια).

Σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή ινσουλίνη, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας με α-MEA καθώς έχουν αναφερθεί περιστατικά υπογλυκαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς μετά τη χορήγηση των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας (403).

Η ντελαπρίλη μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία επειδή αναστέλλεται η δράση της αλδοστερόνης. Η επίδραση συνήθως δεν είναι σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν εκείνους με νεφρική ανεπάρκεια, ΚΑ, ΣΔΤ2, υποαλδοστερονισμό, μειωμένη νεφρική λειτουργία ή/και ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα K^+ (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), ή άλλες δραστικές ουσίες που σχετίζονται με αυξήσεις του K^+ στον ορό (π.χ. τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή ΑΥΑ) (398).

2.2.2. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) [σαρτάνες]

Τα φάρμακα που ανταγωνίζονται τους υποδοχείς της ΑΠΙΙ έχουν ως μηχανισμό δράσης τη μείωση της ενεργοποίησης των υποδοχέων ΑΤ1 από την ΑΠΙΙ. Αποτελούν εναλλακτική λύση στους α-MEA και έχουν παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις. Προκαλούν αγγειοδιαστολή αρτηριών και φλεβών και αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης (404). Αυτές οι δυο δράσεις οδηγούν στη μείωση της ΑΠ και μειώνουν την κατακράτηση Na^+ και ύδατος. Χρησιμοποιούνται ως αγωγή εκλογής στη θεραπεία της ΑΥ κυρίως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ΚΑ, ΧΝΝ ή ΣΔΤ2 (405). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται είναι παρόμοιες με αυτές των α-MEA με αρκετά μειωμένο τον κίνδυνο εμφάνισης του επίμονου βήχα και αγγειοοιδήματος (406).

Η συγχορήγηση α-MEA με ΑΥΑ θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας της έλλειψης συνεργικής δράσης στην μείωση της ΑΠ (αναστέλλουν το ίδιο ορμονικό σύστημα) αλλά και του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας και οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (406). Η χορήγηση ΑΥΑ στην εγκυμοσύνη αποτελεί απόλυτη αντένδειξη (405).

2.2.2.1. Βαλσαρτάνη

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκε η δράση της βαλσαρτάνης σε συνδυαστική χορήγηση, όπως θα αναλυθεί και σε παρακάτω υποκεφάλαιο.

2.2.2.1.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά βαλσαρτάνης

Η βαλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από το στόμα αναστολέας του υποδοχέα της ATII, ανακαλύφθηκε το 1990 και χρησιμοποιείται από το 1996 για τη θεραπεία της ΑΥ, της ΚΑ και στη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η βαλσαρτάνη έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον FDA το 2002 (407, 408). Η βαλσαρτάνη επιδρά στο ΣΡΑΑ, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία και τη ρύθμιση των νεφρικών, αγγειακών και καρδιακών λειτουργιών. Μετά την από του στόματος χορήγηση (per os), η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης ξεκινά εντός περίπου 2 ωρών και κορυφώνεται εντός 4-6 ωρών στους περισσότερους ασθενείς (409, 410). Η λήψη τροφής δε συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση στη θεραπευτική δράση του φαρμάκου, επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (409, 410). Το 95% της βαλσαρτάνης προσδένεται ισχυρά με πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως αλβουμίνη, σε ποσοστό 94-97% (409, 410). Μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP2C9 στον ενεργό μεταβολίτη valeryl-4 υδρόξυ-βαλσαρτάνη. Ο χρόνος ημιζωής είναι ~6-7 ώρες, αλλά η ισχυρή αντιυπερτασική δράση του φαρμάκου επιτρέπει τη χορήγησή του άπαξ ημερησίως (409, 410). Από τη χορηγούμενη δόση το 83% αποβάλλεται στα κόπρανα και το 13% στα ούρα (409, 410).

2.2.2.1.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και πλειοτροπικές δράσεις βαλσαρτάνης

Οι ενδείξεις χορήγησης βαλσαρτάνης είναι οι εξής:

- 1) πρωτοπαθής ΑΥ.
- 2) μετά από ΟΕΜ σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με συμπτωματική ΚΑ ή ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.
- 3) συμπτωματική ΚΑ σε ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν α-MEA (411).

Η βαλσαρτάνη μειώνει την αλβουμινουρία σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και η μείωση αυτή φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από τη μείωση της ΑΠ (412). Επιπρόσθετα σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε μη διαβητικούς ασθενείς με αλβουμινουρία η βαλσαρτάνη (40-80 mg) χορηγούμενη για 1 χρόνο μείωσε κατά 33% την αλβουμινουρία ενώ το εικονικό φάρμακο προκάλεσε αύξηση της αλβουμινουρίας κατά 32%) (413). Στη

μελέτη αυτή συμμετείχαν 22 ασθενείς των οποίων η κρεατινίνη ορού κυμαινόταν από 1,5 έως 3,0 mg/dL. Η αντιυπερτασική αγωγή τιτλοποιήθηκε όταν η ΑΠ δεν ήταν χαμηλότερη από 140/90 mmHg. Η κρεατινίνη ορού αυξήθηκε σημαντικά από $1,9 \pm 0,5$ σε $2,3 \pm 0,8$ mg/dL ($p < 0,001$) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αλλά η αλλαγή ήταν ασήμαντη στην ομάδα της βαλσαρτάνης ($2,1 \pm 0,6$ έως $2,2 \pm 0,9$ mg/dL). Στην ομάδα της βαλσαρτάνης, η απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα ήταν μικρότερη από εκείνη στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($0,75 \pm 0,73$ vs $1,24 \pm 0,92$ gr/gr κρεατινίνης ούρων, $p < 0,001$). Τα επίπεδα K^+ ήταν υψηλότερα στην ομάδα της βαλσαρτάνης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($4,6 \pm 0,5$ έναντι $4,4 \pm 0,5$ mEq/L, $p < 0,05$). Ωστόσο, κανένας ασθενής δε διέκοψε τη λήψη βαλσαρτάνης ως αποτέλεσμα υπερκαλιαιμίας.

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη δοκιμή, τυχαιοποιήθηκαν 303 ασθενείς με ΑΥ και ΧΝΝ (επίπεδα κρεατινίνης ορού $\geq 2,0$ mg/dL είτε σε βαλσαρτάνη επιπρόσθετα στη συμβατική θεραπεία (ομάδα προσθήκης βαλσαρτάνης) είτε σε συμβατική θεραπεία χωρίς ΑΥΑ (ομάδα ελέγχου) (414). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στην ΑΠ κατά τη διάρκεια της μελέτης (414). Οι αλλαγές στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού και πρωτεΐνης στα ούρα δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων (κύριο καταληκτικό σημείο) (414). Ωστόσο, το ποσοστό των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων συμπεριλαμβανομένου του διπλασιασμού των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού ή της εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα της βαλσαρτάνης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (μείωση του κινδύνου κατά 42,6% με την προσθήκη βαλσαρτάνης) (414).

Η επίδραση της βαλσαρτάνης στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, προκαλεί μικρή μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C, ενώ δεν παρατηρούνται μεταβολές στα επίπεδα των TRG και της HDL-C (415). Η βαλσαρτάνη επίσης φαίνεται ότι ασκεί ευεργετική επίδραση στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (416, 417).

2.2.2.1.2.1 Η βαλσαρτάνη στις κλινικές μελέτες

2.2.2.1.2.1.1. Μελέτη VALIANT

Η μελέτη VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) ήταν μια διπλή τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία εντάχθηκαν 14,703 ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ιστορικό OEM (0,5-10 μέρες μετά το OEM) και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή/και ΚΑ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3

ομάδες θεραπείας (βαλσαρτάνη, καπτοπρίλη ή στον συνδυασμό τους). Η διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 25 μήνες. Ο θάνατος από κάθε αίτιο, που ήταν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 3 ομάδων θεραπείας (19,9% vs 19,5% vs 19,3%, αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης κατέληξαν 979 ασθενείς στην ομάδα της βαλσαρτάνης, 941 ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού βαλσαρτάνης/καπτοπρίλης και 958 ασθενείς στην ομάδα της καπτοπρίλης (HR: 1,00, 97,5%CI 0,90 1,11, $p = 0,98$ βαλσαρτάνη vs καπτοπρίλη, HR:, 0,98, 97,5%CI 0,89 1,09 συνδυασμός βαλσαρτάνης/καπτοπρίλης vs καπτοπρίλη). Με τη μονοθεραπεία, η υπόταση και η νεφρική δυσλειτουργία ήταν συχνότερες στην ομάδα της βαλσαρτάνης ενώ ο βήχας, το εξάνθημα και η διαταραχή της γεύσης ήταν συχνότερα στην ομάδα της καπτοπρίλης. Τέλος, ο συνδυασμός των φαρμάκων δεν ήταν πιο αποτελεσματικός στην επιβίωση των ασθενών ενώ παράλληλα οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα στις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τις ομάδες μονοθεραπείας (418).

2.2.2.1.2.1.2. Μελέτη MARVAL

Στη διπλά τυφλή μελέτη MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan) συμμετείχαν 332 ασθενείς με ΣΔΤ2 και διαβητική νευροπάθεια, οι οποίοι δεν ελάμβαναν ΑΥΑ. Στους ασθενείς χορηγήθηκε είτε βαλσαρτάνη (80 mg ημερησίως) είτε αμλοδιπίνη (5 mg ημερησίως) για 24 εβδομάδες που οδήγησαν σε παρόμοια μείωση της ΑΠ (ΣΑΠ/ΔΑΠ: -11,2/-6,6 mmHg στην ομάδα βαλσαρτάνης vs -11,6/-6,5 mmHg με την χορήγηση αμλοδιπίνης) (419). Ωστόσο, η βαλσαρτάνη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικότερη μείωση στην απέκκριση της αλβουμίνης στα ούρα συγκριτικά την με την αμλοδιπίνη (44% vs 8%) (419). Η μείωση απέκκρισης της αλβουμίνης στα ούρα με τη χορήγηση βαλσαρτάνης ήταν παρόμοια τόσο στους υπερτασικούς όσο και στους νορμοτασικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση βαλσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα την επάνοδο της απέκκρισης της αλβουμίνης στα ούρα σε φυσιολογικά επίπεδα σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών συγκριτικά με την αμλοδιπίνη (29,9% vs 14,5%, $p = 0,001$) (419).

2.2.2.1.2.1.3. Μελέτη VAL-HeFT

Στη μελέτη VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), συγκρίθηκε η χορήγηση βαλσαρτάνης 160 mg δις ημερησίως σε 5,010 ασθενείς με ΚΑ σταδίου II–IV κατά New York Heart Association [NYHA], έναντι εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς ελάμβαναν

την κλασική αγωγή για την ΚΑ και παρακολούθηθηκαν για μία μέση διάρκεια 23 μηνών. Στη μελέτη αυτή, η βαλσαρτάνη μείωσε την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου (13,8% vs 18,2%, $p < 0,001$). Η μείωση αυτή αποδόθηκε κατά κύριο λόγο στον περιορισμό των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω απορρύθμισης της ΚΑ. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη, βελτιώθηκε το στάδιο κατά NYHA της ΚΑ και το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας. Παράλληλά στην ομάδα αυτή βελτιώθηκαν τα σημεία και συμπτώματα της ΚΑ και η ποιότητα ζωής των ασθενών (420) ενώ παράλληλα μειώθηκε κατά 37% η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (421). Επιπλέον φάνηκε ότι η βαλσαρτάνη ήταν αποτελεσματική τόσο στους ασθενείς που ελάμβαναν ήδη α-ΜΕΑ (αλλά όχι β-αποκλειστή) (422) όσο και σε αυτούς που δεν ελάμβαναν α-ΜΕΑ (423), καθώς και ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της αφορούσαν εξίσου τα δύο φύλα (424), όπως επίσης και τους ηλικιωμένους και μη ασθενείς (425).

2.2.2.1.3. Επίδραση βαλσαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

Η μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη έχει συσχετισθεί με αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης, αν και υπάρχουν δεδομένα τα οποία δεν επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση (426-428).

2.2.2.1.3.1. Η βαλσαρτάνη στις κλινικές μελέτες

2.2.2.1.3.1.1. Άλλες μελέτες

Σε μικρού μεγέθους μελέτες η χορήγηση βαλσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας στο αίμα και του δείκτη HOMA-IR (428, 429).

Η ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης βαλσαρτάνης στο HOMA-IR φάνηκε από τα δεδομένα μίας μελέτης στην οποία συμμετείχαν 20 μη-παχύσαρκοι υπερτασικοί ασθενείς (ΑΠ μεταξύ 140/90 mmHg και 180/110 mmHg) και 20 νορμοτασικοί υγιείς ενήλικες (ομάδα ελέγχου) (428). Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας (υπερτασικοί ασθενείς) έλαβαν βαλσαρτάνη 80 mg ημερησίως, για 3 μήνες. Πριν από τη θεραπεία με βαλσαρτάνη, τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ο HOMA-IR ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΑΥ από ό,τι στα άτομα της ομάδας ελέγχου ($19,6 \pm 7,1$ vs $8,7 \pm 1,9$, $p < 0,001$ και $4,4 \pm 1,7$ vs $1,50 \pm 1,9$, αντίστοιχα). Μετά τη θεραπεία με βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας πλάσματος και ο

δείκτης HOMA-IR μειώθηκαν σημαντικά ($19,6 \pm 7,1$ vs $9,8 \pm 4,5$, $p < 0,001$ και $4,4 \pm 1,7$ vs $2,2 \pm 1,1$, $p < 0,001$, αντίστοιχα) στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών (428). Σε μία άλλη μελέτη (429) τυχαιοποιήθηκαν 96 παχύσαρκοι ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) με ήπια έως μέτρια πρωτοπαθή ΑΥ ($\Delta\text{ΑΠ} > 90$ και $< 110 \text{ mmHg}$) σε βαλσαρτάνη (80 mg/ημέρα για 16 εβδομάδες, $n = 48$) ή φελοδιπίνη (5 mg/ημέρα για 16 εβδομάδες, $n = 48$) (429). Μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας, υπήρξε τιτλοποίηση με διπλασιασμό της δόσης των φαρμάκων σε ασθενείς που παρά τη θεραπεία είχαν $\Delta\text{ΑΠ} > 90 \text{ mmHg}$ (429). Τόσο η βαλσαρτάνη όσο και η φελοδιπίνη μείωσαν σημαντικά τις τιμές της ΑΠ ($-19,3/15 \text{ mmHg}$ και $-18,9/13,6 \text{ mmHg}$, αντίστοιχα $p < 0,001$ 05 vs αρχικές τιμές), χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών (429). Οι αρχικές μέσες τιμές, στο $\Delta\text{ΜΣ}$, στα επίπεδα λεπτίνης και στο HOMA-IR ήταν: $35,9 \pm 3,9$ και $35,4 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$, $36,7 \pm 18,5$ και $36,2 \pm 18,4 \text{ ng/mL}$, $7,7 \pm 2,4$ και $7,8 \pm 2,5$ για την ομάδα της βαλσαρτάνης και της φελοδιπίνης, αντίστοιχα. Η βαλσαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στη λεπτίνη ($-3,7 \text{ ng/mL}$, $-10,1\%$, $p < 0,05$ vs αρχικές τιμές), στο $\Delta\text{ΜΣ}$ ($-1,7 \text{ kg/m}^2$, $-4,7\%$, $p < 0,01$ vs αρχικές τιμές) και στο δείκτη HOMA-IR ($-1,6$, -20% , $p < 0,05$ vs αρχικές τιμές) (429). Αντίθετα, η φελοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα λεπτίνης, το σωματικό βάρος και τον δείκτη HOMA-IR (429).

Σε μία άλλη μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς η χορήγηση βαλσαρτάνης, ενώ είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων αδιπνεκτίνης δεν έδειξε μεταβολή στους δείκτες μεταβολισμού των υδατανθράκων (426). Αναλυτικότερα, 91 Κορεάτες ασθενείς έλαβαν αρχικά θεραπεία με βαλσαρτάνη 80 mg/ ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από τιτλοποίηση της δόσης σε 160 mg/ημέρα σε όλους τους ασθενείς για άλλες 8 εβδομάδες (426). Οι ασθενείς ήταν ελαφρώς παχύσαρκοι (μέσος $\Delta\text{ΜΣ}$ $25,5 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$), είχαν μέση διάρκεια ΣΔΤ2 5,3 έτη, μέση τιμή γλυκόζης νηστείας $141,6 \text{ mg/dL}$ και μέση HbA1c 7,4% (426). Η ΣΑΠ και η $\Delta\text{ΑΠ}$ των ασθενών μειώθηκε σημαντικά μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με βαλσαρτάνη (80 mg/ημέρα) με περαιτέρω σημαντική μείωση με τη δόση των 160 mg/ημέρα. Στο τέλος της μελέτης, τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερα από τα επίπεδα αναφοράς ($p = 0,042$). Ωστόσο, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, η HbA1c και ο δείκτης HOMA- IR δε μεταβλήθηκαν σημαντικά (426).

Σε μία άλλη μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών ($n = 58$) με ΣΔΤ2 που έλαβαν βαλσαρτάνη ($n = 33$) ή αμλοδιπίνη ($n = 35$) φάνηκε πως καμία από τις 2 θεραπείες δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μεταβολές στη γλυκόζη, στην ινσουλίνη, στην HbA1c και στο δείκτη HOMA-IR (430).

Σε μια μετα-ανάλυση μελετών με χορήγηση ΑΥΑ συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης, φάνηκε ότι οι σαρτάνες μειώνουν την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 (431). Η μετα-ανάλυση αυτή των μελετών LIFE, SCOPE και VALUE έδειξε ότι θεραπεία με λοσαρτάνη ή κανδεσαρτάνη ή βαλσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντική μείωση στην εμφάνιση νέου ΣΔΤ2 (RR ratio: 0,80, 95% CI: 0,74-0,86, $p < 0,0000001$) (431).

2.2.2.1.3.1.2. Μελέτη VAL-Mets

Η μελέτη Val-Mets (Suppressive Effects of Valsartan on Microalbuminuria and CRP in Patients with Metabolic Syndrome) πραγματοποιήθηκε σε 153 ασθενείς με ΑΥ με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο και μελέτησε την επίδραση της χορήγησης 80-160 mg βαλσαρτάνης σε δείκτες φλεγμονής και το μεταβολικό προφίλ (432). Μετά τη θεραπεία με βαλσαρτάνη για 6 μήνες των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο ($n = 87$), η ΑΠ και η high-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP) μειώθηκαν αλλά οι δείκτες μεταβολισμού των υδατανθράκων (γλυκόζη, ινσουλίνη, HbA1c και δείκτης HOMA-IR) και το λιπιδαιμικό προφίλ (LDL-C, HDL-C και TRG) δεν παρουσίασαν μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας (432).

Βαλσαρτάνη έναντι εικονικού φαρμάκου

2.2.2.1.3.1.3. Μελέτη NAVIGATOR

Στη μελέτη NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), 9,306 ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και εγκατεστημένη ΚΑΝ ή αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, τυχαιοποιήθηκαν σε βαλσαρτάνη (έως 160 mg) ή σε εικονικό φάρμακο (με ή χωρίς νατεγλινίδη και οι δυο ομάδες ασθενών). Η μελέτη διήρκεσε 5 έτη και σκοπός της ήταν η ανάδειξη της επίδρασης της βαλσαρτάνης στην εμφάνιση ΣΔΤ2, καθώς και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα (μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο ΑΕΕ, νοσηλεία λόγω ΚΑ, αρτηριακή επαναγγείωση, νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης). Από την ανάλυση των δεδομένων φάνηκε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο η βαλσαρτάνη μείωσε τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 14% (33,1% vs 36,8%), αλλά απέτυχε να μειώσει την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα (329).

Βαλσαρτάνη έναντι ΑΔΑ

2.2.2.1.3.1.4. Μελέτη VALUE

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ευνοϊκή επίδραση της βαλσαρτάνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων φάνηκε επίσης από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης VALUE στην υποομάδα των μη διαβητικών ασθενών. Στην ομάδα αυτή η χορήγηση βαλσαρτάνης σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 23% σε σχέση με την αμλοδιπίνη (332). Ειδικότερα, στην ομάδα μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 ήταν μικρότερος σε σχέση με την αμλοδιπίνη κατά 22% (314).

2.2.2.1.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαλσαρτάνης

(βλ. υπο-κεφάλαιο 2.2.2.2.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες τελμισαρτάνης και βαλσαρτάνης)

2.2.2.2. Τελμισαρτάνη

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκε η δράση της τελμισαρτάνης σε συνδυαστική χορήγηση, όπως θα αναλυθεί και σε παρακάτω υπο-κεφάλαιο.

2.2.2.2.1. Βιοχημικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τελμισαρτάνης

Οι σαρτάνες διαφοροποιούνται μεταξύ τους εξαιτίας της διαφορετικής χημικής δομής, διαφορετικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών και πλειοτροπικών δράσεων (433). Ορισμένες σαρτάνες (κυρίως η τελμισαρτάνη) έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν έως ένα βαθμό τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR- γ , οι οποίοι συμμετέχουν σε διάφορα μεταβολικά βιοχημικά μονοπάτια (433, 434). Οι PPAR υποδοχείς (πυρηνικοί υποδοχείς που τροποποιούν την έκφραση διαφόρων γονιδίων) αποτελούνται από 3 ισομορφές: τους PPAR- α , PPAR- β/δ και PPAR- γ . Οι PPAR- γ υποδοχείς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και κυρίως των υδατανθράκων. Οι PPAR- γ υποδοχείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω σε: i) PPAR- γ 1, οι οποίοι εκφράζονται κυρίως στο λιπώδη ιστό, τους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και τον καρδιακό ιστό, ii) PPAR- γ 2, οι οποίοι εκφράζονται κυρίως στο λιπώδη ιστό (435), και iii) PPAR- γ 3, που εκφράζονται κυρίως στα μακροφάγα (436). Οι πυρηνικοί αυτοί μεταγραφικοί παράγοντες ενεργοποιούνται από συγκεκριμένους ενεργοποιητές, όπως είναι τα λιπαρά οξέα και οι θειαζολιδινεδιόνες (434, 437). Οι PPAR- γ σχηματίζουν ένα σύμπλοκο με τον ενεργοποιητή τους, το οποίο δημιουργεί ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X, που εμπλέκεται στη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων-στόχων (434, 437).

Η τελμισαρτάνη θεωρείται ένας ήπιος αγωνιστής των PPAR-γ υποδοχέων (438, 439). Ένα άλλο μέλος των ΑΥΑ, η ιρμπεσαρτάνη επίσης συσχετίστηκε με μια ακόμη πιο ήπια ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων. Ωστόσο, μόνο η τελμισαρτάνη διατήρησε την ικανότητά της να ενεργοποιεί τους PPAR-γ υποδοχείς σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις που συνήθως επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της από του στόματος θεραπείας (438). Η τελμισαρτάνη διατηρεί αυτή την ιδιότητα να ενεργοποιεί τους PPAR-γ υποδοχείς σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις που αποδίδεται στις δομικές διαφορές της από τους υπόλοιπους ΑΥΑ καθώς και στη δομική ομοιότητά της με την πιογλιταζόνη, η οποία είναι ένας πλήρης αγωνιστής των PPAR-γ υποδοχέων (438). Η μεσολαβούμενη αυτή ενεργοποίηση των PPAR-γ υποδοχέων από την τελμισαρτάνη οδηγεί σε διαφορετική τρισδιάστατη διαμόρφωση του συμπλόκου συνδέτη-υποδοχέα σε σύγκριση με την πλήρη ενεργοποίηση του (440). Αυτή η δυνατότητα οδηγεί σε διαφορετικές εκφράσεις γονιδίων σε σύγκριση με την πλήρη ενεργοποίηση των PPAR-γ υποδοχέων. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν την ικανότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί μερικώς επίσης τους PPAR-α υποδοχείς, κυρίως στο ήπαρ (441) έχοντας έτσι ως αποτέλεσμα και ευεργετικές επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ (442), μία ευεργετική δράση που έχει φανεί με τις φιμπράτες που αποτελούν πλήρεις αγωνιστές των PPAR-α υποδοχέων (443). Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και για τον λόγο αυτό μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο (444). Η βιοδιαθεσιμότητα της ποικίλει και μειώνεται σημαντικά παρουσία τροφής. Προσδένεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με την αλβουμίνη και την α1-όξυ-γλυκοπρωτεΐνη. Επίσης η τελμισαρτάνη σε σύγκριση με τις άλλες σαρτάνες εμφανίζει μεγάλο όγκο κατανομής (περίπου 500 λίτρα) και υψηλή λιποφιλικότητα, με αποτέλεσμα την υψηλή κατανομή της στους ιστούς (444).

2.2.2.2. Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα τελμισαρτάνης

Η τελμισαρτάνη αποτελεί έναν εξαιρετικά εκλεκτικό και ισχυρό ανταγωνιστή των υποδοχέων AT1 και προσδένεται σε αυτούς με υψηλή συγγένεια. Εμφανίζει μακρά δράση έχοντας το μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής (24 ώρες) σε σχέση με τους υπόλοιπους ΑΥΑ. Κατά συνέπεια η τελμισαρτάνη μειώνει αποτελεσματικά την ΑΠ ιατρείου αλλά και τις πρωινές αιχμές της ΑΠ (που συσχετίζονται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων), ενώ παράλληλα μειώνει τη λευκωματουρία και την αρτηριακή σκληρία. (444).

Η μελέτη PRISMA I (The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring συνέκρινε με χρήση 24ώρης καταγραφής της ΑΠ την αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης και της ραμιπρίλης (445) σε 801 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΑΥ (που ορίστηκε ως ΔΑΠ 95-109 mmHg). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες και η πρώτη ομάδα έλαβε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα κάθε πρωί) για 14 εβδομάδες, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε ραμιπρίλη (5 mg/ημέρα κάθε πρωί) για 8 εβδομάδες, η οποία τιτλοποιήθηκε σε 10 mg/ημέρα για άλλες 6 εβδομάδες. Η τελμισαρτάνη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικότερες μειώσεις της ΣΑΠ και της ΔΑΠ τόσο στην επίσκεψη των 8 εβδομάδων (13,8 vs 9,7 mmHg και 9,5 vs 6,2 mmHg, αντίστοιχα) όσο και στην τελική επίσκεψη (14,5 vs 11,6 mmHg και 9,8 vs 7,7 mmHg, αντίστοιχα) συγκριτικά με τη ραμιπρίλη. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της τελμισαρτάνης είχαν μικρή διακύμανση κατά τη διάρκεια της ημέρας και η χορήγησή της συνοδεύθηκε από μεγαλύτερη μείωση της μέσης 24ώρης ΑΠ (12,1 mmHg) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη 5 και 10 mg (5,6 mmHg, $p < 0,0001$ και 8,4 mmHg, $p < 0,0001$, αντίστοιχα) κατά τη διάρκεια των επικίνδυνων πρώτων πρωινών ωρών (446).

Στην μελέτη EVERESTE (EValuation de l'Efficacite RESiduelle du Telmisartan) συγκρίθηκε η τελμισαρτάνη με την περινδοπρίλη και φάνηκε ότι η τελμισαρτάνη μειώνει σημαντικά και με μεγαλύτερη διάρκεια την ΑΠ, ενώ φάνηκε ότι ήταν μειωμένη και η ανάγκη για διπλασιασμό της δόσης της αγωγής με την τελμισαρτάνη (447). Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 441 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΑΥ σε τελμισαρτάνη 40 mg ή περινδοπρίλη 4 mg για περίοδο 12 εβδομάδων. Στους ασθενείς των οποίων η ΔΑΠ παρέμεινε υψηλότερη ή ίση με 90 mmHg στο τέλος της 6ης εβδομάδας έγινε διπλασιασμός της δόσης της αγωγής. Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε ότι η τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της ΔΑΠ σε σχέση με την περινδοπρίλη ($-6,6 \pm 6,7$ mmHg vs $-5,1 \pm 7,0$ mmHg, $p = 0,018$), ενώ ο διπλασιασμός της δόσης ήταν σημαντικά λιγότερο συχνός με την τελμιδαρτάνη (41%, $n = 85$) από ότι με την περινδοπρίλη (55%, $n = 115$, $p = 0,005$) (447).

Σε μία άλλη συγκριτική μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 233 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση σε τελμισαρτάνη (40 ή 80 mg/ημέρα), λοσαρτάνη (50 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο (448). Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας εκτιμήθηκαν οι μεταβολές της ΑΠ με τη χρήση 24ωρης καταγραφής. Σε όλες τις ομάδες με δραστικές θεραπείες παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις την ΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,01$). Παράλληλα, φάνηκε πως και οι δύο δοσολογίες της τελμισαρτάνης οδήγησαν

σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της μέσης 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη ($p < 0,05$) (448).

Από τα δεδομένα μίας μετα-ανάλυσης 28 μελέτων ($n = 5,157$) η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης έναντι διαφόρων α-MEA φάνηκε πως η τελμισαρτάνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη, εναλαπρίλη και περινδοπρίλη στη μείωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ [σταθμισμένη μέση διαφορά (WMD): 1,82, 95% CI 0,66-2,99 vs εναλαπρίλη, 3,09, 95% CI 1,94-4,25 vs ραμιπρίλη και 1,48, 95% CI 0,33-2,62 vs περινδοπρίλη (449). Η τελμισαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική στη μείωση της ΔΑΠ [WMD: -0,30 (-0,65, 0,05)] αλλά λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της ΣΑΠ σε σύγκριση με την λισινοπρίλη [WMD: -1,09 (-1,58, -0,61)] (449). Παράλληλα η τελμισαρτάνη ήταν καλύτερα ανεκτή εμφανίζοντας λιγότερες παρενέργειες (τελμισαρτάνη RR: 0,57, 95% CI 0,44-0,74, ραμιπρίλη RR: 0,44, 95% CI 0,26-0,75, λισινοπρίλη RR: 0,70, 95% CI 0,56-0,89 και περινδοπρίλη RR: 0,89, 0,5 CI) (449).

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η τελμισαρτάνη εξασφαλίζει αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση σε όλη τη διάρκεια της ημέρας.

2.2.2.2.3. Πλειοτροπικές δράσεις τελμισαρτάνης

Η ικανότητα της τελμισαρτάνης να ενεργοποιεί έως ένα βαθμό τους PPAR- γ υποδοχείς διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ερμηνεία των διαφόρων ευεργετικών δράσεων της τελμισαρτάνης πέρα από τη μείωση της ΑΠ.

Η θεραπεία με τελμισαρτάνη έχει συσχετιστεί με βελτίωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στο πλαίσιο των πλειοτροπικών της δράσεων (433). Αναλυτικότερα, η τελμισαρτάνη μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, βελτιώνει το προφίλ των λιπιδίων και έχει ευνοϊκή επίδραση στην αναδιανομή του λίπους, ενώ η χρήση της έχει επίσης συσχετιστεί με ευεργετικές επιδράσεις στην αγγειακή λειτουργία, την καρδιακή αναδιαμόρφωση και τη νεφρική λειτουργία (433). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μία θετική επίδραση της αγωγής με τελμισαρτάνη στο λιπιδαιμικό προφίλ που πιθανώς οφείλεται, ως έναν βαθμό, στην εγγενή ιδιότητά της να βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση (450). Επιπλέον, η τελμισαρτάνη φαίνεται να επάγει την ενεργοποίηση των PPAR- α υποδοχέων. Η εν λόγω επίδραση, που όπως αναφέρθηκε περιορίζεται στο ήπαρ (441), δύναται να συμβάλει στην περαιτέρω βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων, καθώς οι PPAR- α

υποδοχείς αποτελούν πρωταρχικό στόχο των φμπρατών, οι οποίες τεκμηριωμένα ελαττώνουν τα TRG και αυξάνουν την HDL-C (451-454).

Θετική επίδραση της χορήγησης τελμισαρτάνης έχει φανεί και στην αναδιανομή του σπλαχνικού λίπους μέσω της μερικής ενεργοποίησης των PPAR- γ υποδοχέων, οι οποίοι ελέγχουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Σε μελέτες παρατηρήθηκε ότι η τελμισαρτάνη περιόρισε το σπλαχνικό λίπος έναντι άλλων φαρμάκων (455, 456). Σε μια συγκριτική μελέτη της επίδρασης της τελμισαρτάνης έναντι της αμλοδιπίνης στην κατανομή του λίπους ($n = 53$ ασθενείς) (455) παρατηρήθηκε (μέσω αξονικής τομογραφίας) ότι μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας η τελμισαρτάνη μείωσε το σπλαχνικό λίπος (vs αρχικής τιμής, $p = 0,008$). Αντίθετα με η αμλοδιπίνη είχε ως αποτέλεσμα μια ήπια αύξηση του λίπους (vs αρχικής τιμής, $p = 0,046$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές του υποδορίου λίπους σε καμία από τις δύο ομάδες.

Σε μια άλλη μελέτη, η θεραπεία με τελμισαρτάνη (έως 80 mg/ημέρα) σε ασθενείς με ΑΥ ($n = 28$) για 24 εβδομάδες (456) είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση του σπλαχνικού λίπους ($p < 0,01$), ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης (η οποία επηρεάζει ευνοϊκά την ομοιοστασία των υδατανθράκων (457)) κατά 10.4% ($p < 0,05$ vs αρχικής τιμής).

Η τελμισαρτάνη έχει φανεί ότι ελαττώνει την απέκκριση της αλβουμίνης στα ούρα και συμβάλλει στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε διαβητικούς και μη ασθενείς (458-467).

2.2.2.4. Επίδραση τελμισαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων

2.2.2.4.1. Μηχανισμοί

Οι σαρτάνες προκαλούν μείωση του εξαρτώμενου από την ΑΤΠ οξειδωτικού stress το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (468). Η επαγόμενη από τις σαρτάνες αύξηση των επιπέδων του K^+ του ορού διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης (469). Επιπρόσθετα, οι σαρτάνες προκαλούν αγγειοδιαστολή, η οποία αυξάνει τη ροή αίματος στους σκελετικούς μύες. Αυτή η αύξηση της αιματικής ροής στους μύες οδηγεί σε αύξηση της περιοχής ανταλλαγής της γλυκόζης σε έναν από τους κυριότερους στόχους δράσης της ινσουλίνης διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (468). Η αντιδιαβητική δράση των σαρτανών φαίνεται να είναι πολύπλοκη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης PPAR- γ , την καταστολή του οξειδωτικού

stress, την αναστολή της ίνωσης και την ενίσχυση του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης (470, 471). Επιπλέον, έχει φανεί ότι διαφορετικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν διαφορετικούς βαθμούς δράσης αγωνιστών PPAR-γ. Την υψηλότερη δράση αγωνιστή PPAR-γ έχει η τελμισαρτάνη, ακολουθούμενη από την κανδεσαρτάνη και την ιρβεσαρτάνη, ενώ η λοσαρτάνη, η βαλσαρτάνη και η ολμεσαρτάνη φαίνεται να έχουν μικρή δράση αγωνιστή PPAR-γ (438, 439, 472). Ειδικότερα σε ότι αφορά την τελμισαρτάνη έχει φανεί σε πειραματόζωα ότι απέτρεψε την εμφάνιση ΣΔΤ2, εύρημα που συσχετιζόταν με τη μείωση του οξειδωτικού stress (473). Η τελμισαρτάνη, διαμέσου της ενεργοποίησης των PPAR-γ υποδοχέων οδηγεί σε διαφοροποίηση των λιποκυττάρων (474), με αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρότερων και περισσότερο ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων. Η ενεργοποίηση των PPAR-γ υποδοχέων προάγει επίσης την παραγωγή του μεταφορέα της γλυκόζης (glucose transporter) GLUT4 στα λιποκύτταρα, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη (474, 475) με αποτέλεσμα η τελμισαρτάνη να μπορεί να μειώσει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.

Μία μεγάλη μελέτη κοόρτης με 492,530 ασθενείς διερεύνησε τη συσχέτιση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 με τη χορήγηση διαφορετικών σαρτανών. Από την ανάλυση των δεδομένων στη σύγκριση των διαφόρων σαρτανών, παρατηρήθηκε ότι η τελμισαρτάνη, η κανδεσαρτάνη και η ιρμπεσαρτάνη δεν συσχετίστηκαν με μεταβολή του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 [HR: 1,00 (0,96-1,03) και 1,00 (0,96-1,04), 1,01 (0,98-1,03), αντίστοιχα]. Αντίθετα η βαλσαρτάνη εμφάνισε μικρή αύξηση του κινδύνου [HR: 1,02 (1,00-1,04)], ενώ η ολμεσαρτάνη εμφάνισε την υψηλότερη μεταβολή [HR: 1,09 (1,04-1,14)] (476).

2.2.2.2.4.2. Η τελμισαρτάνη στις κλινικές μελέτες

2.2.2.2.4.2.1. Τελμισαρτάνη έναντι εικονικού φαρμάκου

Η θεραπεία με τελμισαρτάνη (40 mg/ημέρα για 12 εβδομάδες) έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη (n = 20) (477) έδειξε ότι στους ασθενείς που έλαβαν τελμισαρτάνη δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης και της HbA1c και του λιπιδαιμικού προφίλ. Ωστόσο, κατά τη δοκιμασία ενδοφλέβιας χορήγησης (με 25g γλυκόζης), οι τιμές AUC (area under the curve) για τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος ήταν χαμηλότερες στους ασθενείς που έλαβαν τελμισαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μείωση κατά 11%; p =

0,04) (477). Παράλληλα, η λειτουργικότητα των β-κυττάρων [οπώς εκτιμήθηκε με τη χρήση του Insulinogenic Index (ινσουλίνη 30'-ινσουλίνη 0')/(γλυκόζη 30'- γλυκόζη 0')] αυξήθηκε σε σύγκριση με τη ομάδα του εικονικού φαρμάκου (κατά 32%, $p = 0,05$), ενώ παρατηρήθηκε μείωση κατά 11%, του δείκτη HOMA ($p = 0,06$) (477).

2.2.2.2.4.2.2. Τελμισαρτάνη έναντι ΑΔΑ

Η χορήγηση τελμισαρτάνης σε ασθενείς με ΑΥ βελτιώνει την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (478). Πράγματι σε μία μελέτη, 37 ασθενείς με ΑΥ, τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες θεραπείας: τελμισαρτάνη (έως 80 mg/ημέρα) ή νισολδιπίνη (έως 20 mg/ημέρα) ή συνδυασμό των δύο φαρμάκων (έως 80 και 20 mg/ημέρα, αντίστοιχα) για 6 εβδομάδες. Στο τέλος της μελέτης η ινσουλίνη νηστείας πλάσματος, καθώς και ο δείκτης HOMA-IR μειώθηκαν σημαντικά μόνο στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν τελμισαρτάνη ($p < 0,05$) (478).

Σε μία άλλη προοπτική ανοιχτή μελέτη 54 μη διαβητικοί ασθενείς με ΑΥ και αντίσταση στην ινσουλίνη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή αμλοδιπίνη (5 mg/ημέρα) για 6 μήνες (479). Κατά τη λήξη της μελέτης και τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοιες επιδράσεις στη μείωση της ΑΠ. Ο δείκτης HOMA-IR ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα της τελμισαρτάνης ($4,18 \pm 1,05$ vs $3,64 \pm 0,70$, $p < 0,001$) από ό,τι στην ομάδα της αμλοδιπίνης (από $3,92 \pm 1,04$ vs $3,73 \pm 0,89$, $p = 0,016$) (479). Τα επίπεδα HDL-C και στις δύο ομάδες ήταν υψηλότερα σε σχέση με την αρχική τιμή, ενώ τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας μειώθηκαν στην ομάδα της τελμισαρτάνης (479).

Σε μία άλλη μελέτη ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο τυχαιοποιήθηκαν είτε σε αμλοδιπίνη ($n = 26$) είτε σε τελμισαρτάνη ($n = 27$) για 24 εβδομάδες (455). Η θεραπεία χορηγούταν μία φορά την ημέρα με αμλοδιπίνη 2,5-5 mg ή τελμισαρτάνη 20-40 mg (455). Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε από του στόματος έλεγχο ανοχής στη γλυκόζη με γλυκόζη (OGTT) 75 gr, πριν και 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (455). Η γλυκόζη στο πλάσμα και η HbA1c δεν παρουσίασαν μεταβολή σε καμία από τις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων (455). Ωστόσο, τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα και ο δείκτης HOMA-IR μειώθηκαν μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης ($4,18$ vs $3,08$ στις 12 εβδομάδες vs $2,74$ στις 24 εβδομάδες, $p < 0,05$ και για τις 2 παραμέτρους αντίστοιχα) αλλά όχι στην ομάδα της αμλοδιπίνης (455). Παράλληλα, στη μελέτη αυτή, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο υπο-κεφάλαιο, παρατηρήθηκε ότι το σπλαχνικό λίπος μειώθηκε στην ομάδα της τελμισαρτάνης μετά από θεραπεία

24 εβδομάδων (455).

2.2.2.4.2.3. Τελμισαρτάνη έναντι άλλων σαρτανών

Σε μία μελέτη σύγκρισης που συμπεριέλαβε 53 ασθενείς με ΑΥ και μεταβολικό σύνδρομο (480), παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση τελμισαρτάνης (20 mg/ημέρα) συγκριτικά με τη βαλσαρτάνη (40 mg/ημέρα) για 4 εβδομάδες, δεν είχε διαφορές στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας καθώς και της HbA1c. Σε αυτή τη μελέτη όμως διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της ινσουλίνης νηστείας (κατά 19%, $p < 0,01$) και του δείκτη HOMA-IR (κατά 16%, $p < 0,05$) στην ομάδα η οποία έλαβε τελμισαρτάνη (480).

Στη μελέτη ADIPO (Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama) που συνέκρινε επίσης τη χορήγηση τελμισαρτάνης 40 mg με βαλσαρτάνη 80 mg μία φορά ημερησίως σε 19 ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος, το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, την υποδόρια περιοχή λίπους, τη γλυκόζη νηστείας πλάσματος και του HOMA-IR σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές κατά την έναρξη της μελέτης και στις δύο ομάδες θεραπείας (481). Η ΑΠ μειώθηκε σημαντικά και στις 2 ομάδες, ενώ το σπλαγχικό λίπος μειώθηκε σημαντικά από $150,4 \pm 15,5$ σε $127,7 \pm 16,7$ cm² στην ομάδα της τελμισαρτάνης ($p = 0,049$) (481). Αν και το σπλαγχικό λίπος μειώθηκε επίσης στην ομάδα της βαλσαρτάνης, (από $169,8 \pm 14,8$ σε $155,3 \pm 14,8$ cm²), η μεταβολή δεν ήταν σημαντική ($p = 0,173$) (481).

Σε μία άλλη μελέτη τρίμηνης διάρκειας σε 40 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο η χορήγηση τελμισαρτάνης (80 mg/ημέρα) αλλά όχι λοσαρτάνης (50 mg/ημέρα) έδειξε σημαντική βελτίωση των παραμέτρων της ομοιοστασίας των υδατανθράκων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα ασθενών που έλαβε τελμισαρτάνη μειώθηκε η γλυκόζη νηστείας κατά 8% ($p < 0,05$), η ινσουλίνη νηστείας κατά 10% ($p < 0,06$), ο δείκτης HOMA κατά 26% ($p < 0,05$) καθώς και τα επίπεδα της HbA1c κατά 0.6% ($p < 0,05$) (482).

Στη μελέτη ATHLETE (ARB Trial of hypertension in obese patients with hyperinsulinemia assessed by oral glucose tolerance test), 28 ηλικιωμένοι ασθενείς (μέση ηλικία: $68,4 \pm 5,2$ έτη) με ΑΥ και μέσο ΔΜΣ: $27,1$ kg/m² τυχαιοποιήθηκαν ώστε να τροποποιηθεί η αγωγή που ελάμβαναν από κανδεσαρτάνη ή βαλσαρτάνη σε τελμισαρτάνη, είτε να συνεχίσουν με την τρέχουσα αγωγή. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν με μέση διάρκεια 6 μηνών (483). Πραγματοποιήθηκε από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη [oral glucose tolerance test (OGTT)] με 75 gr

πριν και μετά την αλλαγή της θεραπείας (483). Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων αλλά η ανοχή στη γλυκόζη βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν τελμισαρτάνη. Πιο συγκεκριμένα, υπήρξε μείωση του δείκτη HOMA-IR στην ομάδα της τελμισαρτάνης ($-8,4 \% \pm 27,1\%$), $p = 0,231$), ενώ σημειώθηκε μικρή αύξηση στην ομάδα των άλλων 2 θεραπειών ($4,1 \% \pm 35,6\%$), $p = 0,801$) (483). Η HbA1c δεν παρουσίασε μεταβολή στην ομάδα της τελμισαρτάνης, αλλά παρουσίασε ελαφρά αύξηση στην ομάδα των άλλων 2 θεραπειών, ενώ παράλληλα τα TRG μειώθηκαν και η HDL-C αυξήθηκε στην ομάδα της τελμισαρτάνης (483).

Μία άλλη τυχαίοποιημένη, ανοιχτή μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, σε ασθενείς με διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας (100-125 mg/dL) μικτή δυσλιπιδαιμία (LDL-C > 160 mg/dL, TRG > 150 mg/dL) και ΑΥ σταδίου 1, είχε ως πρωταρχικό τελικό σημείο τη μεταβολή στη γλυκόζη νηστείας, το δείκτη HOMA-IR, το δείκτη HOMA της λειτουργίας βήτα κυττάρων (homeostasis model assessment for β -cell function, HOMA-B) και τη HbA1c (484). Στη μελέτη συμμετείχαν 151 ασθενείς. Μετά από 12 εβδομάδες διατροφικής παρέμβασης, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάβουν ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα συν τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα ($n = 52$), ή ιρβεσαρτάνη 300 mg/ημέρα ($n = 48$) ή ολμεσαρτάνη 20 mg/ημέρα ($n = 51$), για 24 εβδομάδες (484). Στους 6 μήνες, η θεραπεία ροσουβαστατίνης/τελμισαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα 29% μείωση στο HOMA-IR (από 2,6 [0,6-6,6] σε 1,8 [0,5-5,1]), η θεραπεία ροσουβαστατίνης/ιρβεσαρτάνης είχε αύξηση κατά 16% (από 2,5 [0,5-6,2] σε 2,9 [0,5-8,1]) ενώ ομοίως η θεραπεία ροσουβαστατίνης/ολμεσαρτάνης είχε αύξηση κατά 14% (από 2,4 [0,5-7,9] σε 2,7 [0,5-5,2]) ($p < 0,05$ έναντι της αρχικής τιμής, για όλες τις ομάδες θεραπείας) (484). Η βελτίωση στην ομάδα ροσουβαστατίνης/τελμισαρτάνης ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με την ομάδα ροσουβαστατίνης/ιρβεσαρτάνης ($p < 0,01$) και την ομάδα ροσουβαστατίνης/ολμεσαρτάνης ($p < 0,05$). Οι αλλαγές από την αρχική τιμή στις τιμές γλυκόζης και στη HbA1c, δεν ήταν σημαντικές σε καμία ομάδα (484). Η ινσουλίνη νηστείας ορού μειώθηκε κατά 21% στην ομάδα ροσουβαστατίνης/τελμισαρτάνης (από 10,4 [2,4-28,1] σε 8,2 [2,4-18,8] microU/mL), ενώ αυξήθηκε κατά 12% στην ομάδα ροσουβαστατίνης/ιρβεσαρτάνης (από 9,1 [2,0-26,5] σε 10,2 [2,0-25,2] μ IU/mL) και κατά 8% στην ομάδα ροσουβαστατίνης/ολμεσαρτάνης (από 10,1 [2,0-29,6] σε 10,9 [2,0-19,1] microU/mL) ($p < 0,05$ έναντι της αρχικής τιμής, για όλες τις ομάδες θεραπείας) (484). Και πάλι, υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας

ροσουβαστατίνης/τελμισαρτάνης και των ομάδων ροσουβαστατίνης/ιρβεσαρτάνης ($p < 0,01$) και ροσουβαστατίνης/ολμεσαρτάνης ($p < 0,05$) (484). Η ΑΠ μειώθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (484).

2.2.2.4.2.4. Επίδραση τελμισαρτάνης στα άτομα με ΣΔΤ2

Η ευνοϊκή επίδραση στην ινσουλίνη νηστείας και στο δείκτη HOMA φάνηκε σε μία μελέτη με 36 διαβητικούς ασθενείς με ΣΔΤ2 και ΑΥ οι οποίοι έλαβαν τελμισαρτάνη (έως 40 mg/ημέρα) για 6 μήνες (485). Πράγματι, στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως σουλφονουλουρίες ή νατεγλινίδη (τα οποία μπορεί να επηρεάσουν άμεσα τα επίπεδα της ινσουλίνης) η τελμισαρτάνη μείωσε σημαντικά την ινσουλίνη νηστείας καθώς και το δείκτη HOMA μετά από 3 ($p < 0,01$) και 6 ($p < 0,01$) μήνες αγωγής σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα (485).

Η υπεροχή της τελμισαρτάνης στη γλυκαιμική ρύθμιση έναντι άλλων φαρμάκων της κατηγορίας φάνηκε σε μία μελέτη με ασθενείς με ΣΔΤ2 ($n = 27$) στους οποίους η σαρτάνη που ελάμβαναν για περισσότερο από 1 έτος αντικαταστάθηκε από τελμισαρτάνη (40 mg/ημέρα). Το αποτέλεσμα της χορήγησης τελμισαρτάνης για 5 μήνες ήταν μια σημαντική μείωση ($9,19 \pm 1,12$ vs $9,87 \pm 1,11$ αρχικής τιμής, $p = 0,007$) της HbA1c στην υποομάδα των ασθενών με κακό γλυκαιμικό έλεγχο (αρχική τιμή HbA1c $\geq 8\%$) (486).

Σε μια άλλη μελέτη σε 40 ασθενείς με ΣΔΤ2 υπό μετφορμίνη χωρίς ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο και αρρυθμιστη ΑΥ χορηγήθηκε ροσιγλιταζόνη (4 mg/ημέρα) και τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή αμλοδιπίνη (10 mg/ημέρα) για 4 μήνες. Στο τέλος της μελέτης οι ασθενείς που έλαβαν τελμισαρτάνη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ($p < 0,01$), HbA1c ($p < 0,01$) και του δείκτη HOMA ($p < 0,05$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν αμλοδιπίνη.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ο συνδυασμός ενός αντιδιαβητικού φαρμάκου της κατηγορίας των γλιταζονών με τελμισαρτάνη σε σύγκριση με άλλες σαρτάνες βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μέσω της συνδυαστικής δράσης ενός ήπιου και ενός πλήρους ενεργοποιητή των PPAR- γ υποδοχέων και παράλληλα αποτρέπει την αύξηση του σωματικού βάρους που προκαλείται από τις γλιταζόνες (487, 488).

2.2.2.2.4.2.5. Η τελμισαρτάνη σε μεγάλες κλινικές μελέτες

2.2.2.2.4.2.5.1. Μελέτη ONTARGET

Η μελέτη ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) είναι η μεγαλύτερη μελέτη που εκτίμησε τις επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (406). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 25,620 ασθενείς υψηλού κινδύνου με αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια ή ΣΔΤ2 με βλάβες οργάνων στόχων. Το κύριο τελικό καταληκτικό σημείο περιλάμβανε θανάτους από ΚΑΝ, εμφράγματα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ ή νοσηλείες για ΚΑ (406). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα), η δεύτερη ομάδα ραμιπρίλη (10 mg/ημέρα) και η τρίτη ομάδα τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με ραμιπρίλη (80/10 mg/ημέρα) (406). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 56 μήνες. Στο τέλος της διάρκειας παρακολούθησης φάνηκε ότι η χορήγηση της τελμισαρτάνης και ο συνδυασμός της με ραμιπρίλη είχαν ως αποτέλεσμα ελαφρώς χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ κατά 0.9/0.6 και 2.4/1.4 mm Hg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν ραμιπρίλη (406). Η επίπτωση του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν 16,7% στην ομάδα της τελμισαρτάνης, 16,5% στην ομάδα της ραμιπρίλης και 16,3% στην ομάδα της ομάδα του συνδυασμού, ενώ οι διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων θεραπείας στο κύριο καταληκτικό σημείο δεν ήταν σημαντικές (406). Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ της ραμιπρίλης (6,7%) και της τελμισαρτάνης (7,5%, HR: 1,12, 95% CI 0,97–1,29) όσον αφορά την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 (406).

2.2.2.2.4.2.5.2. Μελέτη TRANSCEND

Η μελέτη TRANSCEND (Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) ήταν μια συμπληρωματική μελέτη της ONTARGET (489). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου που δε μπορούσαν να λάβουν α-MEA με ιστορικό ΣΝ, περιφερικής αγγειοπάθειας ή ΑΕΕ ή ΣΔ με βλάβη οργάνου-στόχου. Οι ασθενείς αυτοί (n = 5,926) τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο επιπροσθέτως της όποιας θεραπείας ήδη ελάμβαναν (489). Η μελέτη TRANSCEND είχε ως πρωτεύων τελικό καταληκτικό σημείο θανάτους από ΚΑΝ, εμφράγματα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ ή νοσηλείες για ΚΑ. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης του κύριου καταληκτικού σημείου

με τη χορήγηση της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15,7% vs 17%, $p = 0,216$) (489). Αντίθετα με τα αποτελέσματα της μελέτης ONTARGET, στη μελέτη TRANSCEND φάνηκε μια σαφής τάση μείωσης της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 με τη χορήγηση τελμισαρτάνης (11,0%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (12,8%, $p = 0,081$) (489).

2.2.2.2.4.2.5.3. Μελέτη PRoFESS

Στη μελέτη PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) (490) συμμετείχαν 20,332 ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου ισχαιμικού ΑΕΕ και τυχαιοποιήθηκαν (2 x 2) να λάβουν ασπιρίνη (25 mg/δύο φορές την ημέρα) μαζί με διπυριδαμόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης (200 mg/δύο φορές την ημέρα) ή κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα), καθώς και τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο (490). Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 30 μηνών η τελμισαρτάνη εμφάνισε μη στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης ενός νέου ΑΕΕ (8,7% vs 9,2%,) καθώς και της επίπτωσης των καρδιαγγειακών θανάτων, των υποτροπών των ΑΕΕ, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ή της ΚΑ (13,5% vs 14,4%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο (490).

Ομοίως με τη μελέτη TRANSCEND, στη μελέτη PRoFESS παρατηρήθηκε επίσης μια τάση μείωσης εμφάνισης νέου ΣΔΤ2 με την χορήγηση τελμισαρτάνης έναντι εικονικού φαρμάκου (1,2% vs 1,5%, $p = 0,1$).

Παρόλο που καμία από τις 2 μελέτες δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 και οι δύο μελέτες είχαν κάποιους περιορισμούς όσον αφορά τη δυνατότητά τους να δείξουν τις ευεργετικές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην εμφάνιση ΣΔΤ2. Στη μελέτη TRANSCEND περισσότερο από το ένα τρίτο του πληθυσμού της είχε ήδη ιστορικό ΣΔΤ2 και πιθανά ο πληθυσμός της μελέτης μπορεί να μην ήταν επαρκής για να αναδείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Επίσης, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών της μελέτης PRoFESS (37%) ήδη ελάμβανε α-MEA οι οποίοι έχουν θετική επίδραση στην ομοιοστασία της γλυκόζης (491).

2.2.2.2.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες τελμισαρτάνης και βαλσαρτάνης

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ζάλη, χαμηλή ΑΠ και διάρροια ενώ οι πιο σπάνιες περιλαμβάνουν πόνο στις αρθρώσεις και κόπωση και η αύξηση των επιπέδων της ουρίας στο αίμα, που εμφανίζονται σε ποσοστό > 10% των ασθενών (492-494).

Ακόμη, τα φάρμακα αυτά μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού, ουδετεροπενία (2%) και βήχα (492-494). Το 4-10% των ασθενών εμφανίζει αύξηση των επιπέδων του K^+ στο αίμα >20% ή και υπερκαλιαιμία (492-494). Η βαλσαρτάνη και η τελμισαρτάνη (όπως και οι υπόλοιπες σαρτάνες) αλληλεπιδρούν με τους α-ΜΕΑ και μπορεί να εμφανιστεί αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, όπως επίσης παρατηρείται και σε συγχορήγηση με καλιοσυντηρητικά διουρητικά (492-494). Επίσης αλληλεπιδρούν με τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης. Η χρήση της βαλσαρτάνης και τελμισαρτάνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (492-494).

Σπανιότερα, η χορήγηση βαλσαρτάνης ή τελμισαρτάνης έχει συνδεθεί με την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, τρανσαμινασαιμία, εξανθήματος, νεφρικής ανεπάρκειας και θρομβοπενίας (492-494).

Σε ασθενείς με ΚΑ η έναρξη χορήγησης βαλσαρτάνης πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπότασης (492), ενώ τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, της ουρίας και του K^+ στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ειδικά σε άτομα με ιστορικό νεφρικής νόσου (492).

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση της βαλσαρτάνης απαγορεύεται κατά τη διάρκεια της κύησης εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης εμβρυικών βλαβών ή και θανάτου του εμβρύου (492-494).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ, ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

3.1. Γλυκόζη

3.1.1. Η ομοιοστασία της γλυκόζης

Η γλυκόζη αποτελεί τον μοναδικό μονοσακχαρίτη οποίος προέρχεται από την μεταβολισμό των υδατανθράκων και είναι η σημαντικότερη πηγή ενέργειας για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η γλυκόζη εμπλέκεται σε πολλές μεταβολικές οδούς οι οποίες σχετίζονται είτε με την παραγωγή ενέργειας είτε με την βιοσύνθεση απαραίτητων συστατικών για το κύτταρο. Οι μεταβολικές πορείες στις οποίες συμμετέχει η γλυκόζη είναι (495):

- Η γλυκόλυση: Αποτελεί μία βιοχημική διαδικασία δέκα αντιδράσεων, με τα τελικά της προϊόντα να είναι το πυροσταφυλικό οξύ και δύο μόρια τριφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine triphosphate, ATP). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και το πυροσταφυλικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περαιτέρω παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια των κυττάρων μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.
- Πορεία φωσφορικών πεντοζών: Η γλυκόζη χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για την παραγωγή του nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), της πεντόζης και της ριβόζης.
- Γλυκογονογένεση: Κατά την διαδικασία αυτή, η περίσσια γλυκόζης αποθηκεύεται ως γλυκογόνο, με σκοπό την διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και την δυνατότητα χρήσης της σε περίπτωση υπογλυκαιμίας (γλυκογονόλυση).
- Γλυκονεογένεση: Αφορά την αντίστροφη διαδικασία της γλυκόλυσης, κατά την οποία παράγεται γλυκόζη, η οποία προορίζεται αποκλειστικά για τα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και τα ερυθροκύτταρα.

Η πρόσληψη τροφών έχει ως αποτέλεσμα την κυκλοφορία υδατανθράκων στο αίμα και 3 με 4 ώρες μετά από ένα γεύμα η γλυκόζη είναι διαθέσιμη σε όλα τα κύτταρα για να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες τους. Η ινσουλίνη εκκρίνεται μετά από ένα πλούσιο γεύμα σε υδατάνθρακες και αποτελεί το σήμα για την μεταφορά γλυκόζης από το αίμα στα κύτταρα των διαφόρων ιστών. Η μεταφορά αυτή πραγματοποιείται μέσω των διαμεμβρανικών υποδοχέων GLUT (496).

Τα επίπεδα της γλυκόζης ρυθμίζονται αυστηρά ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες να κυμαίνονται μεταξύ 70 και 99 mg/dL. Σε αυτή τη ρύθμιση διάφορες ορμόνες (όπως η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη και οι ινκρετίνες) καθώς και το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα αλλά και οι μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Έλλειψη ή αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, οδηγεί τελικά σε μία χρόνια νόσο, το ΣΔ που χαρακτηρίζεται από διαταραχές στο μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Διακρίνεται σε ΣΔ τύπου 1 (ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2), διαβήτη κύησης, φαρμακοεπαγόμενο κ.α (497).

3.1.2. Ο ρόλος της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης

Η ινσουλίνη δρα μειώνοντας την υπεργλυκαιμία, με τη μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα, μειώνοντας τα επίπεδά της στο αίμα και μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αυξημένη μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο καθώς και την επιτάχυνση της λιπογένεσης. Τα κύτταρα του παγκρέατος που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης περιλαμβάνουν: τα βήτα-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης και τα άλφα-κύτταρα που παράγουν γλυκαγόνη με ερέθισμα να αποτελούν τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η ηπατική μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη διαμέσου της γλυκογονόλυσης ευοδώνεται από τη γλυκαγόνη η οποία προάγει επίσης το σχηματισμό γλυκόζης από γαλακτικό οξύ και ορισμένα αμινοξέα διαμέσου της γλυκονεογένεσης.

3.1.3. Ο ρόλος των ινκρετινών

Η απελευθέρωση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης εν μέρει ρυθμίζεται από τη δράση των ινκρετινών (498), οι οποίες περιλαμβάνουν: α) το παρόμοιο με το γλυκογόνο πεπτίδιο-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) και β) το γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο (Glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP). Οι ινκρετίνες διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από τα βήτα-

κύτταρα του παγκρέατος. Επιπλέον το GLP-1 μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης από τα άλφα-κύτταρα του παγκρέατος.

Η ρύθμιση της έκκρισης των ικρετινών γίνεται από τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Οι ικρετίνες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μετά την πρόσληψη κυρίως υδατανθράκων με τα γεύματα και η έκκρισή τους διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης (498).

3.1.4. Μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα

Η μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα γίνεται με τη βοήθεια του GLUT που περιλαμβάνει συνολικά 12 μεταφορείς (GLUT1-12) (499, 500).

Η ινσουλίνη συνδέεται με κατάλληλους υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου οδηγώντας στην ενεργοποίηση των GLUT4 στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα. Αντίθετα, τα κύτταρα στον εγκέφαλο και το ήπαρ χρησιμοποιούν διαφορετικούς μεταφορείς γλυκόζης (GLUT1, 2, 3, 8), που υπάρχουν στις κυτταρικές μεμβράνες και έτσι επιτυγχάνεται η μεταφορά γλυκόζης και χωρίς την παρουσία ινσουλίνης (499, 500).

Μετά από την είσοδο στο κύτταρα και τη φωσφορυλίωσή της, η γλυκόζη μπορεί είτε να χρησιμοποιηθεί στη γλυκολυτική οδό για την παραγωγή ενέργειας ή να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο ή ως λίπος (501).

3.1.5. Χρήση, αποθήκευση και απέκκριση γλυκόζης

Η γλυκόζη προσλαμβάνεται από τα μυϊκά κύτταρα σε ποσοστό από 75% έως 80% και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως ως ενέργεια ή να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο (502).

Η ινσουλίνη ενεργοποιεί τη σύνθεση του γλυκογόνου που αποτελεί το ρυθμιστικό ένζυμο για την παραγωγή του γλυκογόνου. Το ήπαρ δεν χρησιμοποιεί ινσουλίνη για την πρόσληψη γλυκόζης (501). Ο λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για την πρόσληψη περίπου μόνο του 5% της γλυκόζης ενός γεύματος ενώ παράλληλα αποθηκεύει υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων την περίσσεια γλυκόζης από τα γεύματα (501).

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ινσουλίνη στη σύνθεση και αποθήκευση τριγλυκεριδίων μέσω της ενεργοποίησης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στο τοίχωμα των τριχοειδών του λιπώδους ιστού, η οποία μετατρέπει τα TRG σε λιπαρά οξέα και επιτρέπει την απορρόφησή τους από τα λιποκύτταρα όπου μετατρέπονται πάλι σε τριγλυκερίδια καθώς επίσης και διαμέσου της αναστολή της ορμονο-ευαίσθητης λιπάσης εντός των λιποκυττάρων, εμποδίζοντας με αυτό το μηχανισμό την υδρόλυση των αποθηκευμένων TRG σε λιπαρά οξέα και την έξοδό τους στην κυκλοφορία (502).

Ο ρόλος που κατέχουν οι νεφροί στην ομοιοστασία της γλυκόζης αφορά την πρόσληψη γλυκόζης από την κυκλοφορία για τις ενεργειακές αναγκών των νεφρώνων, την απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία μέσω γλυκονεογένεσης και την επαναρρόφηση της γλυκόζης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης το αίμα αυξηθούν (≥ 180 mg/dL), παρατηρείται απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Η επαναρρόφηση της γλυκόζης πραγματοποιείται μέσω των συμμεταφορέων νατρίου- γλυκόζης [sodium-glucose co-transporters (SGLTs)] (503). Περίπου το 90% της γλυκόζης απορροφάται στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου όπου βρίσκονται οι SGLT2 μεταφορείς και οι GLUT2 μεταφορείς, ενώ περίπου το 10% απορροφάται στο τμήμα S3 όπου βρίσκονται οι SGLT1 μεταφορείς και οι GLUT1 μεταφορείς (502-504).

3.2. Διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ανεπάρκεια έκκρισής της, η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και η δυσλειτουργία των λιποκυττάρων αποτελούν παράγοντες οι οποίοι κατέχουν κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔΤ2.

3.2.1. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β παγκρεατικά κύτταρα ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και μετά την έκκρισή της προσδένεται στους υποδοχείς ινσουλίνης, εκκινώντας την κυτταρική σηματοδότηση (505). Οι συνθήκες που επηρεάζουν την έκκριση της ινσουλίνης, τον αριθμό των υποδοχέων στα κύτταρα και την κυτταρική σηματοδότηση, μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Η μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης οδηγεί σε υπεργλυκαιμία αλλά και σε αυξημένο καταβολισμό του λίπους και των πρωτεϊνών. Η ακριβής αιτία της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ασαφής, αλλά μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές των κυτταρικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται μετά την σύνδεση της ινσουλίνης με τους κυτταρικούς υποδοχείς. Παραδείγματα τα οποία συσχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν μεταβολικές διαταραχές (ΣΔΤ2, κετοξέωση, παχυσαρκία), τα αντισυλληπτικά φάρμακα, η εγκυμοσύνη, γενετικές διαταραχές (μιτοχονδριακές ανωμαλίες, σύνδρομο Down κ.α.), ενδοκρινικές διαταραχές (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σύνδρομο Cushing), διαταραχές ύπνου, η ΑΥ και η χρόνια ΚΑ (505). Η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στο ΣΔΤ2 οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση γλυκογόνου (506), ή ακόμη και σε μειωμένους υποδοχείς ινσουλίνης, ειδικά

στους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και το λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα άτομα. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων [free fatty acids, (FFA)] και η εναπόθεση λιπιδίων στα κύτταρα μπορεί να αυξήσει την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη αναστέλλοντας την ινσουλινοεξαρτώμενη μεταφορά γλυκόζης στους ιστούς (501, 506-508).

Μελέτες έχουν δείξει ότι περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων αντίστασης στην ινσουλίνη σχετίζεται με την ΑΥ (89). Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη νεφρική κατακράτηση Na^+ αλλά και στην αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ εξαιτίας της υπερινσουλιναϊμίας. Επίσης φάρμακα τα οποία χορηγούνται για την θεραπεία της ΑΥ έχουν συσχετιστεί με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, με μεγαλύτερη συσχέτιση να παρουσιάζουν τα διουρητικά και οι β-αναστολείς (509). Η ινσουλίνη φαίνεται να παίζει ρόλο στην ΑΠ, εξαιτίας της επίδρασης που έχει στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία και κατακράτηση Na^+). Επιπρόσθετα η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίζεται με μικρολευκωματινουρία και πιθανή εμφάνιση νεφρικής βλάβης ενώ παράλληλα υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης σε εμφάνιση ΣΔΤ2 (510).

3.2.2. Ανεπάρκεια ινσουλίνης

Η ανεπάρκεια ινσουλίνης μπορεί να αποδοθεί σε 2 αιτίες: α) στη μειωμένη μάζα των β-κυττάρων β) στη μειωμένη εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων (501, 511). Ο αριθμός των παγκρεατικών β-κυττάρων είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της εκκριτικής τους ικανότητας (501). Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μια μείωση (κατά 20-40%) της μάζας των β-κυττάρων σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (501). Αυτή η μείωση της μάζας των β-κυττάρων μπορεί να οφείλεται σε μειωμένο πολλαπλασιασμό των νέων β-κυττάρων ή σε αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων (511). Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔΤ2, περίπου το 50% της λειτουργίας των β-κυττάρων έχει χαθεί ενώ η λειτουργία τους συνεχίζει να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (511).

3.2.3. Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης

Ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση του ΣΔΤ2 είναι η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, η οποία συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπεργλυκαιμία νηστείας και τη δυσλειτουργία των α-κυττάρων (501, 512). Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 εμφανίζουν 2 έως 4 φορές υψηλότερα επίπεδα της ινσουλίνης του

πλάσματος σε κατάσταση νηστείας από τις φυσιολογικές τιμές, εύρημα που υποδηλώνει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ. Η αυξημένη ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης με το 90% της παραγωγής γλυκόζης να οφείλεται σε αυξημένη γλυκονογένεση (501, 513). Η υπεργλυκαιμία, η αυξημένη ευαισθησία στη γλυκαγόνη, τα αυξημένα επίπεδα γλυκονογενετικών πρόδρομων μορίων και η αυξημένη οξείδωση των FFA συμβάλλουν επίσης στην αυξημένη γλυκονογένεση. Ο ΣΔΤ2 χαρακτηρίζεται από απρόσφορα επίπεδα γλυκαγόνης παρουσία υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιαιμίας, καταστάσεις οι οποίες φυσιολογικά καταστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης (514, 515).

3.2.4. Δυσλειτουργία των λιποκυττάρων

Η αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους συσχετίζεται με την ύπαρξη αντίστασης των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη (516). Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 είναι συνήθως παχύσαρκοι και η επίπτωση του διαβήτη αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους (517). Εκτός από το συνολικό λίπος, η εναπόθεση του λίπους στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη είναι παθολογική, με υπερβολική εναπόθεση λίπους στα μυϊκά κύτταρα, στα ηπατικά κύτταρα, καθώς και στα σπλαχνικά λιποκύτταρα (518). Η δυσλειτουργία του μεταβολισμού των λιποκυττάρων και η υπέρμετρη εναπόθεση σπλαχνικού λιπώδη ιστού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔΤ2 (501, 518).

3.2.5. Ορισμός και φυσική ιστορία διαταραχής γλυκόζης νηστείας (IFG) και διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη (IGT)

Η διαταραχή γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose: IFG) και η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance: IGT) αντιπροσωπεύουν τις ενδιάμεσες καταστάσεις διαταραχής της ομοιοστασίας των υδατανθράκων που υπάρχουν μεταξύ της φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης και του ΣΔΤ2 (Πίνακας 18). Η IFG χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας (μεταξύ 100 και 125 mg/dL [5.6-6.9 mmol/L]) (519). Η IGT χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση (μεταξύ 140 και 199 mg/dL [≥ 7.8 έως < 11.0 mmol/L]) 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75 g γλυκόζης (519).

	FPG (mg/dL)	Γλυκόζη πλάσματος (mg/dL) 2 ώρες μετά από OGTT 75 g
IFG	100-125	< 200
Μεμονωμένη IFG	100-125	< 140
IGT	< 126	140-199
Μεμονωμένη IGT	< 100	140-199
Συνδυασμός IFG/IGT	100-125	140-199
Νορμογλυκαιμία	< 100	< 140

Πίνακας 18: Διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης

Ο επιπολασμός της IFG και IGT διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών εθνοτικών ομάδων (520-529), αναμένεται να αυξηθεί στο προσεχές μέλλον και αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Η IGT είναι πιο συχνή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (524, 530, 531). Ως πιθανή εξέλιξη των καταστάσεων αυτών σε διάστημα παρατήρησης 3-5 ετών, το 25% των ατόμων θα εμφανίσει ΣΔΤ2, το 50%, θα συνεχίζει να εμφανίζει διαταραχή γλυκόζης και το 25% θα εμφανίζει φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας (525, 532, 533). Τα άτομα που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔΤ2 χαρακτηρίζονται από χαμηλή έκκριση ινσουλίνης καθώς και από σοβαρή αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας, υπέρβαρα άτομα, ή με άλλους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔΤ2 (534). Σε βάθος χρόνου η πλειοψηφία των ατόμων με IFG ή IGT θα εμφανίσουν ΣΔΤ2 με περίπου διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ για τα άτομα που έχουν ταυτόχρονα IFG και IGT σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν μόνο μία από τις διαταραχές αυτές της ομοιοστασίας των υδατανθράκων. Πολυάριθμες μελέτες έδειξαν ότι τόσο η IFG όσο και η IGT συσχετίζονται με μια μικρή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (1.1-1.4), με την IGT να είναι ελαφρά ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου (526, 535-545). Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος φαίνεται ότι οφείλεται στην εξέλιξη των διαταραχών αυτών σε ΣΔΤ2, ο οποίος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ κατά 2-4 φορές. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης, η ΑΥ και τα αυξημένα επίπεδα των TRG) (546-551) και φαίνεται πως

τόσο η IFG όσο και η IGT παραμένουν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑΝ σε ορισμένες μελέτες (526, 535-545).

3.2.6. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός IFG/IGT

Οι επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ IFG και IGT υποδηλώνουν ότι διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των διαταραχών της ομοιοστασίας της γλυκόζης (552-555). Κατά τη διάρκεια μιας τυπικής OGTT με τη χορήγηση 75 g γλυκόζης, άτομα με μεμονωμένη IGT έχουν εξ ορισμού, επίπεδα γλυκόζης νηστείας που είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Μετά τη χορήγηση γλυκόζης η συγκέντρωσή της στο πλάσμα αυξάνεται σε όλα τα χρονικά σημεία και παραμένει αυξημένη (εξ ορισμού μεταξύ 140 και 199 mg/dL) μετά από 120 λεπτά. Αντίθετα σε περιπτώσεις μεμονωμένης IFG, η γλυκόζη νηστείας είναι υψηλότερη (εξ ορισμού μεταξύ 100 και 125 mg/dL) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης ή με μεμονωμένη IGT. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος σε IFG υποχωρεί σε τιμές παρόμοιες των αρχικών στα 120 λεπτά. Αυτές οι δύο διαφορετικές καμπύλες ανοχής στη γλυκόζη από το στόμα αντανακλούν διαφορετικές παθοφυσιολογικές διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης ανάμεσα σε άτομα με IFG και άτομα με IGT. Αν και τόσο η μεμονωμένη IFG όσο και η μεμονωμένη IGT είναι καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, διαφέρουν στα κύτταρα στα οποία ανιχνεύεται η αντίσταση στην ινσουλίνη (554, 556). Στα άτομα με μεμονωμένη IFG εμφανίζεται κυρίως ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσιολογική ευαισθησία των μυών στη δράση της ινσουλίνης, ενώ άτομα με μεμονωμένη IGT εμφανίζουν φυσιολογική ή ήπια μειωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέτρια έως σοβαρή αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στο επίπεδο των μυών. Στα άτομα που εμφανίζουν και τις 2 διαταραχές (IFG και IGT) υπάρχει τόσο μυϊκή όσο και ηπατική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Η έκκριση ινσουλίνης διαφέρει επίσης ανάμεσα σε ασθενείς με IFG και IGT. Άτομα με μεμονωμένη IFG εμφανίζουν μειωμένη την πρώτη φάση (0-10 min) έκκρισης της ινσουλίνης σε περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης και μειωμένη πρόωμη φάση (πρώτα 30 λεπτά) έκκρισης της ινσουλίνης σε από του στόματος χορήγηση γλυκόζης. Ωστόσο, η καθυστερημένη φάση (60 – 120 min) έκκρισης της ινσουλίνης πλάσματος κατά τη διάρκεια OGTT είναι φυσιολογική σε ασθενείς με μεμονωμένη IFG. Η μεμονωμένη IGT χαρακτηρίζεται επίσης από διαταραχή της πρόωμης φάσης έκκρισης ινσουλίνης μετά την από του στόματος

φόρτιση με γλυκόζη και επιπλέον υπάρχει σοβαρή ανεπάρκεια στην καθυστερημένη έκκριση ινσουλίνης. Ο συνδυασμός της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη και η ελλιπής έκκριση ινσουλίνης σε μεμονωμένη IFG οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία νηστείας. Η διαταραχή στην πρώιμη έκκριση της ινσουλίνης σε συνδυασμό με την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπέρμετρη αύξηση της γλυκόζης πλάσματος την 1η ώρα μετά την από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη. Ωστόσο, η διατήρηση της καθυστερημένης έκκρισης ινσουλίνης σε συνδυασμό με τη φυσιολογική μυϊκή ευαισθησία στην ινσουλίνη επιτρέπει στα επίπεδα της γλυκόζης να επανέλθουν στις αρχικές τιμές τους σε ασθενείς με μεμονωμένη IFG. Αντίθετα, σε περιπτώσεις μεμονωμένης IGT η ανεπαρκής καθυστερημένη φάση έκκρισης της ινσουλίνης σε συνδυασμό με την παρουσία μυϊκής και ηπατικής αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία μετά την από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη (552-555).

3.3. Προ-διαβήτης, ΑΥ και αντιυπερτασικά φάρμακα

3.3.1. Προ-διαβήτης και ΑΥ

Ο προ-διαβήτης είναι ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ του φυσιολογικού μεταβολισμού των υδατανθράκων και του ΣΔΤ2. Ο όρος αυτός περιλαμβάνει δύο δυνητικά αλληλεπικαλυπτόμενες ομάδες ατόμων: τα άτομα με IFG και τα άτομα με IGT (519). Ο επιπολασμός του προ-διαβήτη αυξάνεται σε παγκόσμια κλίμακα. Ο προ-διαβήτης συσχετίζεται με την ταυτόχρονη παρουσία αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και με δυσλειτουργία των β-κυττάρων, διαταραχές που εμφανίζονται πριν γίνουν ανιχνεύσιμες οι μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης. Τα άτομα με προ-διαβήτη εκτός του ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (557), συχνά έχουν επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η ΑΥ και η δυσλιπιδαιμία. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ΑΥ έχουν αυξημένο επιπολασμό αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (89, 90) και οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν 2.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα (71). Επιπλέον, το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει κατά 5 φορές τον κίνδυνο της εμφάνισης του ΣΔΤ2 (558). Έχουν περιγραφεί διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της εμφάνισης ΣΔΤ2 (559). Μεταξύ αυτών των προσεγγίσεων οι α-MEA και οι ΑΥΑ φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (559).

3.3.2. Επίδραση των α -ΜΕΑ, ΑΥΑ, ΑΔΑ και των συνδυαστικών θεραπευτικών σχημάτων τους για τη θεραπεία της ΑΥ, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων

Ο επιπολασμός της ΑΥ είναι υψηλότερος σε άτομα με IFG ή IGT σε σύγκριση με άτομα χωρίς προ-διαβήτη (560-562). Η επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με προ-διαβήτη, πρέπει να βασίζεται στην αποφυγή της επιδείνωσης του μεταβολισμού των υδατανθράκων και στη βελτίωση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης. Σύμφωνα με την όγδοη έκθεση της JNC η χορήγηση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων συνιστάται για τη θεραπεία των ασθενών με σταδίου 2 ΑΥ και μάλιστα ως πρώτο βήμα θεραπείας (563) παρόμοια οι οδηγίες του 2018 της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης/Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESH/ESC) συνιστούν τη χρήση σταθερών συνδυασμών μεμονωμένων αναστολέων ΣΡΑ με ΑΔΑ ή με θειαζιδικά διουρητικά ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε υπερτασικούς ασθενείς με σταδίου 1 ΑΥ και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ή υψηλότερου σταδίου ΑΥ (13, 19). Παράλληλα οι οδηγίες της ESC/EASD του 2019, συνιστούν ότι στους ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης όλα τα διαθέσιμα φάρμακα για τη μείωση της ΑΠ μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά τα στοιχεία υποστηρίζουν σθεναρά τη χρήση ενός αναστολέα του ΣΡΑ (ιδιαίτερα στους ασθενείς με ενδείξεις ΗΜΟΔ) σε συνδυασμό με ΑΔΑ ή διουρητικό (ο συνδυασμός ενός ΜΕΑ με ένα ΑΥΑ δε συνιστάται, όπως έχει ήδη αναφερθεί) (272). Οι οδηγίες αυτές συνιστούν επίσης ότι ο συνδυασμός β -αναστολέων/διουρητικών θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων καθώς ευνοεί την εμφάνιση ΣΔΤ2, εκτός εάν απαιτείται για άλλους λόγους (272). Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι ο έτοιμος συνδυασμός βαλσαρτάνης με αμλοδιπίνη είναι αποτελεσματικός όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ (564, 565). Πρόσθετα, ο συνδυασμός της τελμισαρτάνης με την αμλοδιπίνη σε ένα δισκίο, παρέχει αποτελεσματική μείωση της ΑΥ και καλύτερο ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή (566, 567). Ο έτοιμος συνδυασμός της μανιδιπίνης με ντελαπρίλη έχει επίσης σημαντική μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ΑΥ (568).

Υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά την επίδραση της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής στην ομοιοστασία των υδατανθράκων και τον επακόλουθο κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν διαφορετική επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης (324).

α -ΜΕΑ και ΑΥΑ

Οι α-MEA και οι ΑΥΑ ασκούν αγγειοδιασταλτική δράση αυξάνοντας τη ροή του αίματος (324). Έτσι, έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές στη ροή του αίματος των σκελετικών μυών και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (324). Οι α-MEA και οι ΑΥΑ ασκούν πρόσθετες ευνοϊκές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας από την οξειδωτική δράση της ΑΤΠ, τη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης από παγκρεατικά νησιδιακά κύτταρα μέσω κατακράτησης K^+ και την ενεργοποίηση του υποδοχέα PPAR- γ (324).

Αναλύσεις αρκετών κλινικών μελετών με χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς με αλλά και χωρίς ΑΥ έδειξαν ότι ο αποκλεισμός του ΣΡΑ μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α-MEA (334, 569-571) ή ΑΥΑ (288, 572-574), σε σύγκριση με τα διουρητικά, τους β-αναστολείς, τους ΑΔΑ ή εικονικό φάρμακο (Πίνακας 19). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τα αποτελέσματα δύο μετα-αναλύσεων (491, 575). Στην πρώτη μετα-ανάλυση 13 μελετών με 93,451 ασθενείς χωρίς ΣΔΤ2 κατά την ένταξή τους, η θεραπεία με βάση α-MEA ή ΑΥΑ συσχετίστηκε με 26% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 ([OR: 0,74, 95%CI 0,66 0,81, $p < 0,001$]) (575). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στις μελέτες που τυχαιοποίησαν μόνο υπερτασικά άτομα (OR: 0,73, 95%CI 0,66 0,82, $p < 0,001$) και στις μελέτες που διερεύνησαν τα αποτελέσματα της αναστολής του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με αγγειακή νόσο ή ΚΑ (OR: 0,67, 95%CI 0,50 0,90, $p = 0,008$). Οι α-MEA και οι ΑΥΑ είχαν συγκρίσιμα αποτελέσματα στην εμφάνιση ΣΔΤ2. Στη μετα-ανάλυση αυτή, στις μελέτες με α-MEA, οι πιθανότητες εμφάνισης ΣΔΤ2 μειώθηκαν κατά 28% (OR: 0,72, 95%CI 0,63 0,84, $p < 0,001$), ενώ στις 5 μελέτες με ΑΥΑ, υπήρξε μείωση κατά 27% στην πιθανότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 (OR: 0,73, 95%CI 0,64 0,84, $p < 0,001$) (575).

Στη δεύτερη μετα-ανάλυση 22 μελετών με 143,153 συμμετέχοντες χωρίς ΣΔΤ2, η χορήγηση ΑΥΑ και α-MEA συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (OR: 0,57 για ΑΥΑ, $p < 0,0001$ και 0,67 για α-MEA, $p < 0,0001$, vs αρχικής θεραπείας με διουρητικά ως σύγκριση) (491). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά περιορίζονται από το γεγονός ότι ο νεοεμφανιζόμενος ΣΔΤ2 δεν ήταν προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο πρωτογενούς ή δευτερογενούς έκβασης σε ορισμένες από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση (491).

Μελέτη	Φαρμακευτική Αγωγή	Διάρκεια (έτη)	Πληθυσμός ασθενών	RR (95% CI)	p-value
α-MEA					
CAPP	Καπτοπρίλη vs β-αναστολέα/διουρητικό	6,1	10,985 υπερτασικοί ασθενείς	0,79 (0,67–0,94)	0,007
HOPE	Ραμιπρίλη vs εικονικό φάρμακο	5	9,297 ασθενείς με ιστορικό ΣΝ ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, ΣΔΤ2 και ≥ 1 παράγοντα ΚΑΝ	0,66 (0,51–0,85)	< 0,001
ALLHAT	Λισινοπρίλη vs διουρητικό	4,9	33,357 υπερτασικοί ασθενείς με ≥ 1 άλλο παράγοντα κινδύνου ΚΑΝ	0,70 (0,56–0,86)	< 0,001
PEACE	Τραντολαπρίλη vs εικονικό φάρμακο	4,8	8,290 με σταθερή ΣΝ	0,83 (0,72–0,96)	0,001
ASCOT-BPLA	Αμλοδιπίνη (± περινδοπρίλη) vs ατενολόλη (± διουρητικό)	5,5	19,257 υπερτασικοί ασθενείς με ≥ 3 άλλους παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ	0,70 (0,63–0,78)	< 0,0001
DREAM	Ραμιπρίλη vs εικονικό φάρμακο	3,0	5,269 ασθενείς με IFG και/ή IGT αλλά χωρίς ΚΑΝ ή νεφρική νόσο	0,91 (0,80–1,03)	ns
ΑΥΑ					
LIFE	Λοσαρτάνη vs ατενολόλη	4,8	9,193 υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας	0,75 (0,63–0,86)	0,001
SCOPE	Κανδεσαρτάνη Vs εικονικό φάρμακο/άλλη αγωγή	3,7	4,964 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 70–89 ετών	0,81 (0,61–1,02)	0,09
CHARM	Κανδεσαρτάνη vs εικονικό φάρμακο	3,1	7,599 ασθενείς με ΚΑ	0,78 (0,64–0,96)	0,02
VALUE	Βαλσαρτάνη vs αμλοδιπίνη	4,2	15,245 υπερτασικοί ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων	0,77 (0,69–0,86)	< 0,0001
TRANSCEND	Telmisartan vs εικονικό φάρμακο	4,7	5,926 ασθενείς με δυσανεξία σε α-MEA με ΣΝ, ΡΥΔ, ΒΥΔ ή	0,85 (0,71–1,02)	0,081

			ΣΔΤ2 με βλάβη των τελικών οργάνων		
Συνδυασμός α-MEA/AYA					
ONTARGET	Τελμισαρτάνη vs ραμιπρίλη τελμισαρτάνη + ραμιπρίλη vs ραμιπρίλη	4,7	25.620 ασθενείς με CAD, περιφερική αρτηριοπάθεια, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ΣΔΤ2 με τελική βλάβη οργάνων	1,12 (0,97–1,29) 0,91 (0,78–1,06)	ns /ns

Πίνακας 19: Αναλύσεις κλινικών μελετών με χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς με αλλά και χωρίς ΑΥ με αποκλεισμό του ΣΡΑ. Συσχέτιση με κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου ΣΔΤ2
RR: relative risk, CI: confidence interval, ns: non-significant

Δεδομένα από μια άλλη μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (n = 84,363 ασθενείς, ηλικίας $64,2 \pm 5,86$ ετών), έδειξαν ότι οι α-MEA ή οι ΑYA είχαν μικρότερη επίπτωση εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Σε μια μέση παρακολούθηση $4,0 \pm 1,0$ ετών, υπήρξαν 1,284 (8,5%) περιπτώσεις εμφάνισης ΣΔΤ2 σε 15,142 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α-MEA σε σχέση με 1,411 (9,3%) περιπτώσεις ΣΔΤ2 σε 15,130 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν 2,330 (12,4%) περιπτώσεις ΣΔΤ2 σε 18,756 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΑYA σε σχέση με 2,669 (14,2%) περιπτώσεις ΣΔΤ2 σε 18,800 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, η θεραπεία με α-MEA ή ΑYA μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (OR: 0,8 (0,8–0,9), $p < 0,01$). Παρατηρήθηκε επίσης πως οι α-MEA και οι ΑYA είχαν ως αποτέλεσμα την ίδια μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [OR: 0,8 (0,7–1,0), $p = 0,07$ και OR: 0,8 (0,8–0,9), $p < 0,01$], αντίστοιχα) (576).

α-MEA

Η συνολική ευνοϊκή επίδραση των α-MEA στην ομοιοστασία της γλυκόζης έχει αποδειχθεί από μεγάλες μετα-αναλύσεις. Σε μια μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών (n = 75,950), η χορήγηση α-MEA συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 έναντι εικονικού φαρμάκου (OR: 0,77, $p < 0,001$) (577). Ομοίως, σε δύο μετα-αναλύσεις (συμπεριλαμβανομένων 224,140 και 224,832 ατόμων, αντίστοιχα), η χορήγηση α-MEA συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέου ΣΔΤ2 έναντι του εικονικού φαρμάκου (-22% και -18%, αντίστοιχα) (578, 579). Μια άλλη μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών (n = 72,128), έδειξε ότι η

θεραπεία με α-MEA μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης του νέου ΣΔΤ2 (OR: 0,80, CI: [0,71, 0,91]) έναντι άλλων παραγόντων (βήτα-αναστολείς, διουρητικά, ΑΔΑ ή εικονικό φάρμακο) (580).

ΑΥΑ

Μια μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών με μη διαβητικούς ασθενείς (n = 59,862) συνέκρινε τους ΑΥΑ με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η θεραπεία με ΑΥΑ συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 έναντι εικονικού φαρμάκου (OR: 0,83, CI: [0,78, 0,89]), βήτα-αναστολέα (OR: 0,73, [0,62, 0,87]), ΑΔΑ (OR: 0,76, [0,68, 0,85]) και μη-ΑΥΑ αγωγή (OR: 0,57, [0,36, 0,91]) (581). Ομοίως σε μία άλλη μετα-ανάλυση (n = 224,140) η χορήγηση ΑΥΑ συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 έναντι εικονικού φαρμάκου (OR: 0,86; 95% CI, 0,81–0,91) (578). Οι ΑΥΑ συσχετίστηκαν επίσης με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 σε ασθενείς με IGT (OR: 0,85, [0,78, 0,92]) (581).

ΑΥΑ έναντι α-MEA

Δεδομένα από μια αναδρομική μελέτη κοόρτης (n = 20,108) έδειξαν ότι οι α-MEA και ΑΥΑ συσχετίστηκαν με παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά τη διάρκεια 6ετούς παρακολούθησης των ασθενών (OR: 0,92) (582), ενώ σε μια άλλη αναδρομική μελέτη νορμογλυκαιμικών ασθενών με ΑΥ, η θεραπεία με α-MEA έναντι ΑΥΑ είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 (HR: 0,54, CI: [0,29, 0,99], p = 0,049) (583). Ομοίως, σε μία άλλη μετα-ανάλυση (n = 1,015), η θεραπεία με α-MEA ήταν ανώτερη στη βελτίωση του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR έναντι των ΑΥΑ, στη υποομάδα μακροπρόθεσμης παρέμβασης των ασθενών (μέση διαφορά: 0,41, CI: [0,06, 0,76], p = 0,022) (584). Στη μετα-ανάλυση των Tocchi και συνεργατών, σε μια μέση παρακολούθηση 4,0 ± 1,0 ετών, παρατηρήθηκαν 1,284 (8,5%) περιπτώσεις εμφάνισης ΣΔΤ2 σε 15,142 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α-MEA σε σχέση με 1,411 (9,3%) περιπτώσεις ΣΔΤ2 σε 15,130 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν 2,330 (12,4%) περιπτώσεις ΣΔΤ2 σε 18,756 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΑΥΑ σε σχέση με 2,669 (14,2%) περιπτώσεις ΣΔΤ2 σε 18,800 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Έτσι, η συνολική επίπτωση του ΣΔΤ2 ήταν μεγαλύτερη στις μελέτες με ΑΥΑ παρά στις μελέτες με α-MEA (p < 0,01) (576).

ΑΔΑ

Οι ΑΔΑ θεωρούνται γενικά ότι έχουν συνολικό ουδέτερο μεταβολικό προφίλ (321) αν και μία πιθανή ευνοϊκή επίδραση έχει προταθεί (324). Οι ΑΔΑ μπορούν να βελτιώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη ασκώντας αγγειοδιασταλτική δράση σε ινσουλινο-ευαίσθητους ιστούς χωρίς να διεγείρουν το ΣΝΣ, αποτρέποντας την αναστολή των μεταφορέων γλυκόζης και της σύνθεσης γλυκογόνου η οποία διαμεσολαβείται από το Ca^{2+} ή μέσω αντιοξειδωτικών επιδράσεων (324). Πράγματι, σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 108,118 υπερτασικούς μη διαβητικούς ασθενείς ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ΑΔΑ δεν ήταν σημαντικός (RR = 0,99, 95% CI: 0,85- 1,15) (327).

Σε μία άλλη μετα-ανάλυση όμως (n = 224,140), η χορήγηση ΑΔΑ συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 έναντι εικονικού φαρμάκου (OR: 1,16; 95% CI, 1,05–1,29) (578).

ΑΥΑ, α-MEA έναντι ΑΔΑ

Η ευνοϊκή επίδραση των αναστολέων του ΣΡΑ έναντι των ΑΔΑ φάνηκε από δεδομένα μίας μετα-ανάλυσης 22 μελετών στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη (n = 145,939) (585, 586). Η θεραπεία με α-MEA ή ΑΥΑ μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (RR: 0,84· CI: [0,76, 0,93] και RR: 0,84· CI: [0,76, 0,92], αντίστοιχα), ενώ οι ΑΔΑ είχαν ουδέτερο αποτέλεσμα (RR: 1,02· CI: [0,92, 1,13]) (585, 586). Μια άλλη μετα-ανάλυση πέντε κλινικών δοκιμών (n = 352), συνέκρινε τους ΑΥΑ και τους ΑΔΑ στην επίδρασή τους στην αντίσταση στην ινσουλίνη, με βάση το δείκτη HOMA-IR σε μη διαβητικούς ασθενείς (328). Η χορήγηση ΑΥΑ είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του δείκτη HOMA-IR (σταθμισμένη μέση διαφορά -0,65, 95%CI: -0,93 -0,38) και της ινσουλίνης νηστείας (σταθμισμένη μέση διαφορά -2,01, 95%CI: -3,27 -0,74) σε σχέση με τους ΑΔΑ (328). Από τα δεδομένα μίας άλλης μεγάλης μετα-ανάλυσης (n = 224,140) προέκυψε ότι οι ΑΔΑ συσχετίστηκαν με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σχέση με τη χορήγηση α-MEA ή ΑΥΑ (OR: 1,23· 95% CI, 1,01–1,50 και OR: 1,27· 95% CI, 1,14–1,43, αντίστοιχα) (578).

Πιθανά οι διάφοροι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο την αντίσταση στην ινσουλίνη και το γλυκαιμικό έλεγχο και δεν υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία σχετικά με την επίδραση των έτοιμων συνδυασμών

βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης ή ντελαπρίλης/μανιδιπίνης ή τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης στην ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης σε υπερτασικούς ασθενείς με IFG.

3.3.2.1. Βαλσαρτάνη/Αμλοδιπίνη

3.3.2.1.1. Μελέτες

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη 24 εβδομάδων, 308 ασθενείς με διαγνωσμένο μεταβολικό σύνδρομο και ΑΥ τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1, για να λάβουν είτε βαλσαρτάνη (V) 80 mg/αμλοδιπίνη (A) 5 mg (n = 154) είτε βαλσαρτάνη 160 mg (n = 154) μία φορά ημερησίως, για 12 εβδομάδες (587). Το σχήμα τροποποιήθηκε με αυξανόμενη δόση σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν: στην ομάδα συνδυασμού V/A αυξήθηκε προοδευτικά έως V 160/A 5 mg; V160/A 7,5 mg; V160/A 10 mg; V 240/A 10 mg και V 320/A 10 mg. Στην ομάδα μονοθεραπείας, το σχήμα τροποποιήθηκε προοδευτικά ως εξής: V 240 mg; V 320 mg; V 320/A 5 mg; V 320/A 7,5 mg και V 320/A 10 mg. Η τροποποίηση γινόταν κάθε 2 εβδομάδες έως ότου οι ασθενείς να πέτυχουν το στόχο της ΑΠ (< 130/85 mmHg) (587). Από τα αποτελέσματα της μελέτης παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας μειώθηκαν περισσότερο από την έναρξη της θεραπείας έως την 12^η εβδομάδα, στην ομάδα συνδυασμού ($100,4 \pm 7,0$ και $97,5 \pm 6,7$ mg/dL) σε σχέση με τη μονοθεραπεία ($9,0 \pm 6,0$ και $98,2 \pm 5,9$) (587).

Σε μία άλλη μελέτη σε 58 υπέρβαρους ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) με ήπια ή μέτρια ΑΥ, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με αμλοδιπίνη 5 mg/ημέρα ή βαλσαρτάνη 160 mg/ημέρα ή αμλοδιπίνη 5 mg συν βαλσαρτάνη 160 mg/ ημέρα για 8 εβδομάδες (322). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης εκτός από τα επίπεδα της ΑΠ αξιολογήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της τεχνικής euglycemic hyperinsulinemic clamp. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη υπολογίστηκε από τον μέσο ρυθμό πρόσληψης γλυκόζης κατά τα τελευταία 30 λεπτά της τεχνικής αυτής και εκφράζεται ως η ποσότητα γλυκόζης που εγχύθηκε κατά τη διάρκεια αυτού του χρόνου [ρυθμός έγχυσης γλυκόζης, glucose infusion rate (GIR) σε mg/kg/min] (322). Τόσο η μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη όσο και η μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του GIR (+1,24 mg/kg/min, p = 0,036 και +1,02 mg/kg/min, p = 0,047, έναντι των τιμών στην αρχή της θεραπείας, αντίστοιχα), αλλά η αύξηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το συνδυασμό των φαρμάκων (+1,82 mg/kg/min, p < 0,01 έναντι των τιμών στην αρχή της θεραπείας) καταδεικνύοντας ότι η θεραπεία συνδυασμού

βελτίωσε περισσότερο την ευαισθησία στην ινσουλίνη πέραν των μεγαλύτερων μειώσεων στην ΑΠ (322).

Δεδομένα από μία πολυκεντρική διπλά τυφλή μελέτη (24 κέντρα) στην οποία έλαβαν μέρος 654 ασθενείς έδειξαν ότι η επίπτωση του ΣΔΤ2 (ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας) στην ομάδα μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη ήταν υψηλότερη σε σχέση με το συνδυασμό θεραπείας με βαλσαρτάνη/αμλοδιπίνη (588). Συγκεκριμένα οι ασθενείς σε μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη 160mg ημερησίως και οι οποίοι είχαν μέση ΔΑΠ ≥ 90 mm Hg and < 110 mm Hg τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν είτε βαλσαρτάνη/αμλοδιπίνη 160/5 mg (n = 329) ημερησίως είτε συνέχισαν τη θεραπεία με βαλσαρτάνη 160mg (n = 325), για 8 εβδομάδες (588). Στην ομάδα μονοθεραπείας παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό ΣΔΤ2 (0,9%, n = 3) σε σχέση με τη θεραπεία συνδυασμού (0%) (588).

Σε μια άλλη συγκριτική μελέτη συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων συμμετείχαν αρχικά 90 ασθενείς με πρωτοπαθή ΑΥ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε βαλσαρτάνη (160 mg) και αμλοδιπίνη (5 mg) ή σε βαλσαρτάνη (160 mg) και HCTZ (12,5 mg) (589). Συνολικά 60 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη (30 στην ομάδα βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης και 30 στην ομάδα βαλσαρτάνης/HCTZ). Όσον αφορά το μεταβολισμό των υδατανθράκων (γλυκόζη νηστείας του ορού, ινσουλίνη και το δείκτη HOMA-IR) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε καμία από τις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης (589). Στην ομάδα βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης ο δείκτης HOMA-IR παρουσίασε αύξηση κατά 1 μονάδα [0,8 (0,4-3,0) έναντι 0,9 (0,4-3,7)] στο τέλος της θεραπείας (589).

3.3.2.1.2. Μελέτη EXAMINER

Η μελέτη EXAMINER συνέκρινε την επίδραση του έτοιμου συνδυασμού σταθερής δόσης ενός δισκίου βαλσαρτάνης 80 mg/ ημέρα και αμλοδιπίνης 5 mg/ ημέρα έναντι του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης και αμλοδιπίνης (590). Στη μελέτη αυτή, 52 υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν συνδυασμό σταθερής δόσης ενός δισκίου βαλσαρτάνης 80 mg/ημέρα και αμλοδιπίνης 5 mg/ημέρα, χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες θεραπείας [θεραπεία συνδυασμού σταθερής δόσης ενός δισκίου με βαλσαρτάνη 80 mg/ημέρα και αμλοδιπίνη 5 mg/ημέρα (ομάδα Val/Am, n = 28), ή ιρβεσαρτάνη 100 mg/ημέρα και αμλοδιπίνη 5 mg/ημέρα (ομάδα Irb/Am, n= 24)] για 16 εβδομάδες, με διπλασιασμό της δόσης της αμλοδιπίνης (10 mg/ημέρα) εάν ο ασθενής δεν πετύχαινε το στόχο της ΑΠ στις 8 εβδομάδες. Από τα αποτελέσματα της

μελέτης προέκυψε ότι τα επίπεδα των TRG μειώθηκαν σημαντικά στις 16 εβδομάδες θεραπείας στην ομάδα Irb/Am, ενώ τα επίπεδα HDL-C αυξήθηκαν κατά 5 mg/dL, αν και η μεταβολή αυτή δεν ήταν σημαντική. Τα επίπεδα LDL-C μειώθηκαν σημαντικά στις 8 εβδομάδες στην ίδια ομάδα ενώ τα επίπεδα TRG μειώθηκαν σημαντικά κατά 16 mg/dL στις 16 εβδομάδες. Στην ομάδα Val/Am δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ στο διάστημα παρακολούθησης. Παρόλα αυτά δεν υπήρχαν αλλαγές στα επίπεδα της HbA1c και της γλυκόζης νηστείας και στις 2 ομάδες θεραπείας στο τέλος της μελέτης (590).

3.3.2.1.3. Μελέτη CHINA STATUS III

Η μελέτη CHINA STATUS III ήταν μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης, real-world βάσης δεδομένων, όπου παρακολούθηθηκαν για 1 έτος ασθενείς με ΑΥ που είχαν ήδη λάβει θεραπεία με συνδυασμό βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης (80/5 mg) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την ένταξη τους στη μελέτη (591). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 985 ασθενείς αρχικά και 894 συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση των δεδομένων (591). Σε αυτή τη μελέτη, η επίπτωση εμφάνισης ΣΔΤ2 ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας ήταν χαμηλή (0,6%, n = 5) (591).

3.3.2.2. Ντελαπρίλη/Μανιδίπινη

3.3.2.2.1. Μελέτες

Σε μία άλλη συγκριτική μελέτη της επίδρασης της χορήγησης του συνδυασμού ντελαπρίλης/μανιδιπίνης έναντι της ολμεσαρτάνης/HCTZ στην ευαισθησία στην ινσουλίνη τυχαιοποιήθηκαν 88 παχύσαρκοι, υπέρτατικοί ασθενείς (ΔΑΠ > 95 και < 110 mmHg) σε συνδυασμό ντελαπρίλης 30 mg/μανιδιπίνης 10 mg ή σε συνδυασμό ολμεσαρτάνης 20 mg/HCTZ 12,5 mg για 24 εβδομάδες (592). Στο τέλος της περιόδου θεραπείας αξιολογήθηκαν η ΑΠ, η γλυκόζη πλάσματος νηστείας, η ινσουλίνη πλάσματος και η ευαισθησία στην ινσουλίνη [οριζόμενη ως η ποσότητα γλυκόζης που εγχύθηκε κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 λεπτών (ρυθμός έγχυσης γλυκόζης, GIR) σε mg/Kg/min] (592). Αξιολογήθηκαν επίσης οι συνολικές ανάγκες σε γλυκόζη (total glucose requirement, TGR) για τη διατήρηση σταθερού επιπέδου γλυκόζης στο αίμα σε απάντηση μιας καθορισμένης αύξησης της συγκέντρωσης ινσουλίνης στο πλάσμα (592). Και οι δύο συνδυασμοί μείωσαν σημαντικά ($p < 0,001$) τις τιμές ΣΑΠ

και ΔΑΠ (-22,3/16,4 mmHg και -22,6/17,2 mmHg, αντίστοιχα), έναντι των αρχικών τιμών (592). Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε σημαντικά μόνο με το συνδυασμό ντελαπρίλης/μανιδιπίνης (+3,01 mg/min/Kg, $p = 0,038$ έναντι αρχική τιμής), με τη διαφορά μεταξύ των θεραπειών να είναι σημαντική ($p < 0,05$). Η TGR αυξήθηκε σημαντικά στο συνδυασμό ντελαπρίλης/μανιδιπίνης (+9,7 gr, $p = 0,034$), ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο συνδυασμό ολμεσαρτάνης/HCTZ (592). Η ινσουλίνη πλάσματος μειώθηκε σημαντικά με το συνδυασμό ντελαπρίλης/μανιδιπίνης (-17,8 pmol/L, $p = 0,047$) αλλά όχι στο συνδυασμό ολμεσαρτάνης/HCTZ και η διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$) (592).

Σε μία άλλη μελέτη, ασθενείς με ΣΔΤ2, ήπια έως μέτρια ΑΥ (ΔΑΠ 85-105 mmHg, ΣΑΠ < 160 mmHg και 24ωρη μέση ΣΑΠ > 130 mmHg) και μικροαλβουμινουρία τυχαιοποιήθηκαν για 1 έτος θεραπείας σε συνδυασμό σταθερής δόσης ντελαπρίλης/μανιδιπίνης 30/10 mg/ημερα ($n = 54$) ή λοσαρτάνης/ HCTZ 50/12,5 mg/ημέρα ($n = 56$) (593). Η ΑΠ μειώθηκε σημαντικά σε 1 έτος και στις δύο ομάδες (-22,2/-14,6 mmHg και -19,5/-14,3 mmHg, $p < 0,001$ για τη ΣΑΠ και ΣΑΠ αντίστοιχα). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στη γλυκαιμία σε καμία από τις δύο ομάδες (593). Οι μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στην HbA1c ήταν -0,03% (95% CI: -0,1 0,1) στην ομάδα της ντελαπρίλης/μανιδιπίνης ($p = 0,580$ έναντι αρχικής τιμής) και -0,02% (95% CI: -0,1 0,1) στην ομάδα λοσαρτάνης/ HCTZ ($p = 0,70$ έναντι της αρχικής τιμής, $p = 0,90$ μεταξύ των ομάδων) (593). Η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της γλυκόζης στο αίμα ήταν -0,2 mmol/L (95% CI: -0,5, 0,01) στην ομάδα της ντελαπρίλης/μανιδιπίνης, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα ($p = 0,064$) και μεταβολή κατά -0,04 mmol/L (95% CI: -0,3 0,2) στην ομάδα λοσαρτάνης/ HCTZ ($p = 0,750$ έναντι αρχικής τιμής), χωρίς όμως σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπειών ($p = 0,265$) (593).

3.3.2.2.2. Μελέτη DEMAND

Η μελέτη DEMAND (delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes) πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς άνω των 40 ετών με ΑΥ και ΣΔΤ2 και έδειξε ότι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπευτικό σχήμα ντελαπρίλης με μανιδιπίνη παρουσίασαν βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και με την ομάδα που ελάμβανε ντελαπρίλη ως μονοθεραπεία (397).

3.3.2.2.3. Μελέτη MORE

Μια διπλά τυφλή πολυκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 28 ιδρύματα παγκοσμίως στην οποία συμμετείχαν: 9 από την Ισπανία, 9 από Ιταλία, 4 από Ελλάδα, 3 από Γερμανία, 2 από Γαλλία και 1 από Βραζιλία (594). Όλοι οι συμμετέχοντες που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν ιστορικό ΑΥ και ΣΔΤ2 και ακολουθούσαν συγκεκριμένη διατροφή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν ισομερώς σε ομάδες. Η πρώτη ομάδα ελάμβανε μανιδιπίνη και ντελαπρίλη (10/30 mg, αντίστοιχα) και η δεύτερη ομάδα λοσαρτάνη και HCTZ (50/12,5 mg, αντίστοιχα) (594). Η χορήγηση γινόταν καθημερινά, μία φορά ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων. Ο συνολικός αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 314 εκ των οποίων οι 153 έλαβαν ντελαπρίλη/μανιδιπίνη και οι 161 έλαβαν λοσαρτάνη/HCTZ (594). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 63 έτη. Τα δυο θεραπευτικά σχήματα ήταν εξίσου αποτελεσματικά στον έλεγχο της ΑΠ (594). Ο συνδυασμός ντελαπρίλης/μανιδιπίνης μείωσε την καθιστική ΣΑΠ και ΔΑΠ και ήταν ισοδύναμος στην αντιυπερτασική δράση με το συνδυασμό λοσαρτάνης/ HCTZ (594). Μειώσεις (στη μέση τιμή) στην 24ωρη ΣΑΠ παρατηρήθηκαν και με τους 2 συνδυασμούς ντελαπρίλης/μανιδιπίνης (-9,3 mmHg) και λοσαρτάνης/ HCTZ (-10,7 mmHg). Η μέση διαφορά των διαφορετικών θεραπειών ήταν -1,4 (-4,5/1,8) mmHg, καταδεικνύοντας τη μη κατωτερότητα του συνδυασμού ντελαπρίλης/μανιδιπίνης. Η μείωση της 24ωρης ΔΑΠ (-4,6 έναντι -4,5 mmHg) και της ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας (ΣΑΠ -10,5 έναντι -11,1 mmHg) και της νύχτας (ΣΑΠ -7,1 έναντι -9,3 mmHg) δεν ήταν επίσης σημαντικά διαφορετική μεταξύ των θεραπειών (594). Όσον αφορά τις μεταβολικές παραμέτρους, δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή από την αρχική τιμή σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας, στη μέση τιμή (95% CI) γλυκόζης αίματος [-0,31 mg/dL (-4,5/3,9) vs 1,99 mg/dL (-2,0/6,0) για τη ντελαπρίλη/μανιδιπίνη vs λοσαρτάνης/ HCTZ] και τη HbA1c [0,01% (-0,09/0,11) vs 0,05% (-0,04/0,15)] ενώ παράλληλα δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (594). Αύξηση της HbA1c κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων παρατηρήθηκε σε λιγότερους ασθενείς στην ομάδα μανιδιπίνης/ντελαπρίλης από την ομάδα λοσαρτάνης/HCTZ (7,9 vs 17,4%) (594).

3.3.2.3. Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

3.3.2.3.1. Μελέτες

Μια διπλά τυφλή μελέτη σε ενήλικες Ασιάτες με μη επαρκή ρύθμιση της ΑΠ με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σταθερού συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 80/5 mg έναντι της μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη 5 mg ημερησίως (595). Στη μελέτη εντάχθηκαν 405 ασθενείς αρχικά και 324 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε θεραπεία με τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη 80/5 mg (n = 164) και σε μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 5 mg (n = 160) (595). Η θεραπεία συνδυασμού είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μειώσεις στην ΑΠ σε σχέση με τη μονοθεραπεία μετά από 8 εβδομάδες αγωγής ($-12,4 \pm 0,95$ mmHg έναντι $-10,2 \pm 0,93$ mmHg, αντίστοιχα, $p = 0,007$) (595). Η επίπτωση της εμφάνισης ΣΔΤ2 ήταν ίδια και στις 2 ομάδες φαρμάκου (1,2% και 1,3%, n = 2 αντίστοιχα και στις 2 ομάδες θεραπείας) ενώ στην ομάδα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης σε 4 ασθενείς (2,5%) παρατηρήθηκε αύξηση της γλυκόζης του αίματος αλλά μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία (595).

Μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη συμπεριέλαβε 44 Ιάπωνες ασθενείς που ελάμβαναν αμλοδιπίνη 5 mg ημερησίως και δεν πέτυχαν τον βέλτιστο στόχο ΑΠ (596). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες χορήγησης τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40/5 mg, το πρωί ή το βράδυ (22 ασθενείς ανά ομάδα) (596). Η ΑΠ μετά τις 8 εβδομάδες θεραπείας μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την έναρξη της αγωγής (596). Δεν υπήρξαν επίσης σημαντικές διαφορές του μεταβολισμού της γλυκόζης από την αρχή της θεραπείας και μετά από 8 εβδομάδες, με χορήγηση τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40/5 mg όσον αφορά τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ($109,0 \pm 26,2$ έναντι $101,3 \pm 20,5$ mg/dL, $p = 0,07$), τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ($8,3 \pm 14,3$ έναντι $15,2 \pm 16,1$ μU/ml, $p = 0,587$) του HOMA-IR ($6,1 \pm 6,5$ έναντι $4,7 \pm 5,9$, $p = 0,58$) και της HbA1c ($6,0 \pm 0,8$ έναντι $6,0 \pm 0,7$, $p = 0,49$) (596).

Σε μία άλλη ανοιχτή, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και ΑΥ με ανεπαρκή ρύθμιση της ΑΠ υπό αγωγή με τελμισαρτάνη 40mg/ημέρα οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα ή σε τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη 40/5 mg ανά ημέρα (597). Τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης στον ορό και παράμετροι του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων μετρήθηκαν κατά την έναρξη και στο τέλος της θεραπείας 3 μηνών (597). Αν και τα αντιυπερτασικά αποτελέσματα των δύο υποομάδων ήταν παρόμοια, σημαντική

αύξηση στα επίπεδα αδιπνεκτίνης σημειώθηκε μόνο στην ομάδα των 80 mg/ημέρα τελμισαρτάνης και η αύξηση ήταν εμφανής ιδιαίτερα στην ομάδα ασθενών των οποίων τα επίπεδα αδιπνεκτίνης ήταν μικρότερα από 4,0 μg/dL (597). Μια σημαντική βελτίωση στο δείκτη HOMA-IR, παρατηρήθηκε επίσης μόνο στην ομάδα της τελμισαρτάνης 80 mg/ημέρα (597). Πιο συγκεκριμένα η μεταβολή του HOMA-IR ήταν από $1,9 \pm 1,1$ σε $2,4 \pm 1,3$, $p < 0,01$ ($37,8\% \pm 49,8$) για την ομάδα συνδυασμού και από $2,2 \pm 1,6$ σε $1,8 \pm 1,2$, $p < 0,01$ ($-4,6\% \pm 71,1$) για τη μονοθεραπεία, ενώ η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν σημαντική ($p < 0,01$ σε σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας) (597). Συμπερασματικά, η υψηλή δόση τελμισαρτάνης φαίνεται να βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη στο δείγμα των ασθενών της μελέτης (597).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

4.1. Γλυκόζη νηστείας (Glu), Ινσουλίνη (Ins), Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c), Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)

4.1.1 Γλυκόζη (Glu)

Τα άτομα που ανήκουν σε πληθυσμό αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΤ2 θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικές εξετάσεις. Με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ο έλεγχος σε ασυμπτωματικούς ενήλικες για παρουσία προ-διαβήτη ή ΣΔΤ2 περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες: 1) ενήλικες υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ή $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ σε Ασιάτες Αμερικανούς) που έχουν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: συγγενής πρώτου βαθμού με διαβήτη, φυλή/εθνικότητα υψηλού κινδύνου (π.χ. Αφροαμερικανοί, Λατίνοι, Ιθαγενείς Αμερικάνοι, Ασιάτες Αμερικάνοι), ιστορικό ΚΑΝ, ΑΥ (ΑΠ $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ή σε θεραπεία για ΑΥ), επίπεδα HDL-C $< 35 \text{ mg/dL}$ ($0,90 \text{ mmol/L}$) ή/και επίπεδα TRG $> 250 \text{ mg/dL}$ ($2,82 \text{ mmol/L}$), γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, φυσική αδράνεια, άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη (π.χ. σοβαρή παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση) 2) ασθενείς με προ-διαβήτη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή μειωμένη γλυκόζη νηστείας οι οποίοι θα πρέπει να ελέγχονται ετησίως, 3) γυναίκες που διαγνώστηκαν με διαβήτη κύησης, οι οποίες θα πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον κάθε 3 χρόνια, 4) για όλους τους άλλους ασθενείς, ο έλεγχος θα πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 35 ετών, 5) εάν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, οι διαγνωστικές δοκιμασίες θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε διαστήματα τουλάχιστον 3 ετών, 6) άτομα με λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus – HIV) (598). Η παρουσία του προ-διαβήτη δεν πρέπει ποτέ να υποτιμάται, δεδομένου ότι αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη μελλοντική ανάπτυξη έκδηλου ΣΔΤ2 (599).

Κριτήρια διάγνωσης του ΣΔΤ2 αποτελούν: α) δύο μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος $\geq 126 \text{ mg/dL}$ μετά από ολονύκτια νηστεία για τουλάχιστον 8 ώρες β) γλυκόζη πλάσματος $\geq 200 \text{ mg/dL}$ μετά από τη λήψη 75 g γλυκόζης (δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη) και γ) τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $\geq 200 \text{ mg/dL}$ σε άτομο με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, η πολυδιψία, η αυξημένη όρεξη/κατανάλωση τροφής και

η ανεξήγητη απώλεια βάρους) ή υπεργλυκαιμική κρίση (600-602). Ως υπεργλυκαιμική κρίση ορίζεται η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) και η υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική κατάσταση (603). Η ΔΚΟ χαρακτηρίζεται από τη βιοχημική τριάδα της υπεργλυκαιμίας, της κετοναιμίας και της μεταβολικής οξέωσης με υψηλό χάσμα ανιόντων, ενώ η υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική κατάσταση (ΥΥΚ) μπορεί να αποτελείται από διάφορους βαθμούς κέτωσης και αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης (συχνά χωρίς κώμα) (603). Τόσο η ΔΚΟ όσο και η ΥΥΚ χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία και απόλυτη ή σχετική ινσουλινοπενία. Κλινικά, διαφέρουν ως προς τη σοβαρότητα της αφυδάτωσης, της κέτωσης και της μεταβολικής οξέωσης (603).

Σύμφωνα με την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ) και την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association – ADA) τιμές γλυκόζης νηστείας 100-125 mg/dL ορίζονται ως IFG [ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization – WHO) και άλλες διαβητολογικές εταιρίες ορίζουν την IFG ως τιμή γλυκόζης 110-125 mg/dL) (600-602).

4.1.2. Ινσουλίνη (INS)

Η μέτρηση της ινσουλίνης νηστείας (INS) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αντίστασης στη δράση της μέσω του δείκτη HOMA (Homeostasis model assessment) ή του δείκτη QUICKI (604, 605).

(Η αντίσταση στην ινσουλίνη αναλύθηκε σε προηγούμενο υποκεφάλαιο).

4.1.3. Ο δείκτης HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance index)

Ο δείκτης HOMA-IR αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για την εκτίμηση της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και υπολογίζεται ως εξής: [ινσουλίνη νηστείας (mIU/L) x γλυκόζη νηστείας (mg/dL) / 405] (604, 606).

Η χρήση του HOMA για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της λειτουργίας των β-κυττάρων μπορεί να είναι χρήσιμη στο γενικό πληθυσμό, καθώς επιτρέπει 1) συγκρίσεις της λειτουργίας των β-κυττάρων και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε άτομα με μη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη και 2) τη συλλογή δεδομένων σε άτομα που θα εμφανίσουν μη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη (605).

Μεγάλες μελέτες έχουν δείξει τη χρησιμότητα του δείκτη για την αναγνώριση ασθενών σε κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (607-609). Η εξέταση hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp, αν και αποτελεί τη gold-standard τεχνική για τον προσδιορισμό της

αντίστασης στην ινσουλίνη, περιορίζεται από την πολυπλοκότητα, την επεμβατικότητα και το υψηλό κόστος. Αντίθετα, ο προσδιορισμός του HOMA-IR παρέχει ένα εύχρηστο και φθινό μέσο εκτίμησης της αντίστασης αυτής (610). Η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη. Ως εκ τούτου, η αξιολόγηση μέσω του HOMA-IR αποτελεί βασικό δείκτη για την πρωτογενή πρόληψη του ΣΔΤ2 και περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο των ομάδων υψηλού κινδύνου (611).

Για να είναι δυνατή η διάκριση υγιών ατόμων από αυτά με αντίσταση στην ινσουλίνη, η γνώση των cut-off τιμών του HOMA-IR είναι απαραίτητη. Σύμφωνα με τον WHO η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η τιμή του HOMA-IR μεγαλύτερη από την τιμή του 75ου εκατοστημόριου για τα μη διαβητικά άτομα. Ωστόσο, οι τιμές cut-off που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ποικίλλουν σημαντικά ανά εθνικές ομάδες. Ενδεικτικά, οι τιμές cut-off που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ποικίλλουν σημαντικά ανά εθνικές ομάδες, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 20 (611). Ο δείκτης HOMA-IR, έχει αναγνωρισθεί επίσης, ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΔΤ2 αλλά και σε μη διαβητικούς ασθενείς (612).

Χώρα	Μέγεθος δείγματος	Χαρακτηριστικά πληθυσμού	Τιμή cut-off	Κριτήρια
Σουηδία, 2000	$n = 4,816$	Υγιής πληθυσμός	2.0	75ο εκατοστημόριο
Γαλλία, 2002	$n = 1,153$	Ηλικία: 35 - 64; Υγιής πληθυσμός	3.8	75ο εκατοστημόριο
Καύκασος, 2006	$n = 1,156$	Αγροτικός πληθυσμός: μη-διαβητικός	2.29	75ο εκατοστημόριο
Βραζιλία, 2006	$n = 1,317$	Ηλικία: 40 ± 12 χρόνια; ΔΜΣ: 34 ± 10 kg/m ²	2.77	90ό εκατοστημόριο
Η.Π.Α., 2008	$n = 2,804$	Ηλικία ≥ 20 ; φυσιολογικός ΔΜΣ και γλυκόζη νηστείας	2.73	66ο εκατοστημόριο
Ιράν, 2010	$n = 3,071$	Ενήλικα άτομα; ηλικίες: 25-64 ετών	3.875	Καμπύλη ROC

Ιράν, 2011	$n = 1,036$	Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας	2.63	95ο εκατοστημόριο
Ιαπωνία, 2012	$n = 6,868$	Μη διαβητικά άτομα	1.7	Καμπύλη ROC
Κίνα, 2013	$n = 3,203$	Ηλικίες: 6-18 ετών (παιδιά και έφηβοι)	3.0	95ο εκατοστημόριο
Πορτογαλία, 2014	$n = 1,784$	Μη διαβητικά άτομα σε καρδιολογική πτέρυγα. ΔΜΣ < 25 Kg/m ² ; Glu < 100 mg/dL	2.33	90ό εκατοστημόριο

Πίνακας 20: κύριες cut-off τιμές του HOMA-IR ανά εθνικές ομάδες (ROC: receiver operating characteristic)

4.1.4. Οι δείκτες HOMA-B και QUICKI (Homeostatic model assessment for b-cell function and Quantitative insulin-sensitivity check index)

4.1.4.1. Δείκτης HOMA-B

Ο δείκτης HOMA-B χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Για τον προσδιορισμό του χρησιμοποιείται ο μαθηματικός τύπος: $360 \times \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{U/mL)} / (\text{γλυκόζη νηστείας (mg/dL)} - 63)$ (613, 614). Ο δείκτης HOMA-B έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές προοπτικές μελέτες στις οποίες αξιολογήθηκε ο ρόλος τόσο του HOMA-IR όσο και του HOMA-B στην πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 ή/και IGT.

Ο αυξημένος δείκτης HOMA-IR και ο μειωμένος HOMA-B έχουν αποδειχθεί ότι προβλέπουν σημαντικά την εμφάνιση ΣΔΤ2, όπως φάνηκε από τα δεδομένα 1,449 Μεξικανών κατά τη διάρκεια μιας παρακολούθησης 3,5 ετών (615). Στη μελέτη αυτή από το συνολικό αριθμό συμμετεχόντων, οι 97 εμφάνισαν ΣΔΤ2. Από την ανάλυση των δεδομένων φάνηκε ότι τόσο οι ασθενείς με εμφάνιση ΣΔΤ2 είχαν αυξημένο HOMA-IR σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν ΣΔΤ2 (2,67 vs 1,93 μονάδες). Η λειτουργία των β-κυττάρων (HOMA-B) ήταν παρόμοια και στους 2 πληθυσμούς (169,3% έναντι 168,3%). Ωστόσο, στο μικτό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης ο συνδυασμός του HOMA-IR και του HOMA-B είχαν τη δυνατότητα να προβλέψουν (με στατιστική σημαντικότητα) την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 (615).

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μία άλλη μελέτη σε 644 μη διαβητικά άτομα που παρακολούθηθηκαν για 4,5 χρόνια (616). Τα άτομα αυτά είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (γλυκόζη νηστείας: 5,6-7,0 mmol/L και 2h-γλυκόζη < 11,1 mmol/L) (616). Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι άτομα με HOMA-IR > 4,8 είχαν αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ τα άτομα με HOMA-B < 73,0% θεωρήθηκαν ότι είχαν διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης (616).

Δεδομένα που προέκυψαν από μια άλλη μεγάλη προοπτική μελέτη έδειξαν περαιτέρω τις ανεξάρτητες και πρόσθετες συσχετίσεις του HOMA-IR και του HOMA-B με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2, υποδεικνύοντας τη σημασία της αξιολόγησης τόσο της αντίστασης στην ινσουλίνη όσο και της λειτουργίας των β-κυττάρων σε σχέση με τον κίνδυνο αυτό (609). Για τη μελέτη αυτή 1,584 διαβητικοί ασθενείς αντιστοιχίστηκαν με 2,198 άτομα ελέγχου ανά ηλικία, εθνικότητα, από τον πληθυσμό 82,069 γυναικών ηλικίας 50-79 ετών (χωρίς ΚΑΝ η ΣΔΤ2) οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη παρατήρησης Women's Health Initiative. Σε αυτή την case-control μελέτη εξετάστηκαν προοπτικά οι σχέσεις του HOMA-IR και της λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA-B) με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2, σε μια διάρκεια διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 5,9 ετών (609). Μεταξύ των διαβητικών σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου, τα αρχικά επίπεδα HOMA-IR ήταν σημαντικά υψηλότερα, ενώ τα επίπεδα HOMA-B ήταν χαμηλότερα [HOMA-IR: 4.03 (2.48–6.28) έναντι 1.44 (0.97–2.27), HOMA-B: 75.1 (44.6–118) έναντι 81.7 (56.1–120), όλες οι τιμές $p < 0,0001$]. Παράλληλα, οι εκτιμώμενοι σχετικοί κίνδυνοι για την εμφάνιση ΣΔΤ2 (estimated RR) ήταν 3,40 (2,95–3,92) για το HOMA-IR και 0.57(0.51–0.63) για το HOMA-B (609).

4.1.4.2. HOMA-IR και HOMA-B

Μία μεγάλη μελέτη με 94,952 συμμετέχοντες (31,517 άνδρες και 63,435 γυναίκες) διερεύνησε πιθανές κοινές συσχετίσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη και της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 μεταξύ ενηλίκων με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ή/και με προ-διαβήτη (617). Οι τιμές του HOMA-IR κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν 1,40 (0,94–2,06) για τους άνδρες και 1,63 (1,17–2,29) για τις γυναίκες (617). Αντίστοιχα οι αρχικές τιμές του HOMA-B ήταν 59,5% (40,4–86,9) για τους άνδρες και 73,9% (54,1–102,2) για τις γυναίκες. Ο υψηλός HOMA-IR συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (τεταρτημόριο 4 έναντι 1: [HR] 6,70, 95% CI 6,08–7,39, ανά μονάδα αύξησης στη βαθμολογία Z: HR 2·17, 95% CI 2,10–2,24) σε σχέση με το χαμηλό HOMA-B (τεταρτημόριο 1 έναντι 4:

HR: 4,08, CI 3,72–4,48). Περίπου το 24,4% (95% CI 23,6–25,2) των περιπτώσεων νέου ΣΔΤ2 θα μπορούσε να αποδοθεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και το 12,4% (11,2–13,7) θα μπορούσε να αποδοθεί σε δυσλειτουργία των β-κυττάρων (617). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 για το HOMA-IR ήταν HR: 1,83 (95% CI 1,72–1,95) και 2,03 (1,86–2,21) για το HOMA-B μεταξύ των συμμετεχόντων με κανονικό βάρος, ενώ τα αντίστοιχα HR για την εμφάνιση ΣΔΤ2 στους παχύσαρκους ήταν 2,02 (1,93–2,11) και 1,88 (1,79–1,98), για τους 2 δείκτες αντίστοιχα (617). Αυτές οι συσχετίσεις και αλληλεπιδράσεις ήταν παρόμοιες για συμμετέχοντες με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης ή προ-διαβήτη (617). Στην από κοινού, ανάλυση των δεικτών, η αυξημένη τιμή HOMA-IR και η τιμή μειωμένη HOMA-B συσχετίστηκαν συνεργικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2. Συνολικά, οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο τεταρτημόριο τιμών HOMA-IR είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 [4,57 (95% CI 2,94–7,10)] σε σύγκριση με τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο τιμών HOMA-IR και υψηλότερου τεταρτημορίου τιμών HOMA-B (617).

4.1.4.3. Δείκτης QUICKI

Ο ποσοτικός δείκτης ελέγχου ευαισθησίας στην ινσουλίνη QUICKI είναι μια απλή, ακριβής και αναπαραγώγιμη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στον άνθρωπο η οποία μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο σε μεγάλες επιδημιολογικές έρευνες που μελετούν το ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παθοφυσιολογία σημαντικών προβλημάτων δημόσιας υγείας όπως η παχυσαρκία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο διαβήτης (618). Ο μαθηματικός τύπος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του δείκτη, δίνεται από την εξίσωση: $QUICKI = 1 / [\log(\text{ινσουλίνη νηστείας } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{γλυκόζη νηστείας mg/dL})]$ (618). Είναι ένας εμπειρικά παραγόμενος μαθηματικός μετασχηματισμός των συγκεντρώσεων γλυκόζης νηστείας και ινσουλίνης στο αίμα, που παρέχει έναν αξιόπιστο, αναπαραγώγιμο και ακριβή δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη με εξαιρετική θετική προγνωστική ισχύ (619, 620) και ισχυρή - συνεπή πρόβλεψη στην εμφάνιση ΣΔΤ2 (621). Σε μια μελέτη που εξέτασε τη δυνατότητα απλών δεικτών της αντίστασης στην ινσουλίνη να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔΤ2, εντάχθηκαν 3,574 άτομα με 5-8 χρόνια παρακολούθησης. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν συνδυασμένα προοπτικά δεδομένα από τη San Antonio Heart Study, τη Mexico City Diabetes Study και την Insulin Resistance Atherosclerosis Study, οι οποίες περιλαμβάνουν καλά χαρακτηρισμένες κοόρτες μη Ισπανόφωνων λευκών,

Αφροαμερικανών, Ισπανο-αμερικανών και Μεξικανών. Κατά την εξέταση παρακολούθησης 343 άτομα εμφάνισαν ΣΔΤ2. Από την ανάλυση των δεδομένων παρατηρήθηκε ότι ο δείκτης QUICKI αποτελούσε έναν από τους κορυφαίους δείκτες πρόβλεψης εμφάνισης ΣΔΤ2 (621).

Δεδομένα από μελέτη σε 259 ενήλικες έδειξαν ότι ενήλικες ασθενείς με δείκτη QUICKI $< 0,357$ (κατώτερο τιμή των ορίων CI 95% σε υγιή άτομα) αντιπροσώπευαν μια ομάδα με τυπικές εκδηλώσεις μεταβολικού συνδρόμου και διέφεραν σημαντικά σε αυτές τις παραμέτρους από την ομάδα ασθενών συγκρίσιμης ηλικίας με δείκτη QUICKI $> 0,357$ (622). Ωστόσο, πρέπει να προτείνεται ένα φυσιολογικό εύρος δείκτη QUICKI για κάθε εργαστήριο με κατάλληλη ομάδα ελέγχου λόγω σημαντικών εργαστηριακών διαφορών στους προσδιορισμούς της ινσουλίνης ή/και πιθανών διαφορών μεταξύ των πληθυσμών (622). Μία άλλη μελέτη κοόρτης με 5,511 συμμετέχοντες πρότεινε συγκεκριμένες τιμές cut-off για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σε άνδρες και γυναίκες. Τιμές cut-off QUICKI σε αυτή τη μελέτη για το μεταβολικό σύνδρομο ήταν $< 0,343$ στους άνδρες και $< 0,331$ στις γυναίκες (623).

4.1.5. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

Με βάση τις ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2021, όπως ανακοινώθηκαν από την ΕΔΕ αλλά και σύμφωνα με τις αμερικάνικες οδηγίες (ADA) του 2021, για τη διαχείριση του ΣΔΤ2, η τιμή της HbA1c $\geq 6,5\%$ ως κριτήριο για τη διάγνωση του ΣΔΤ2 προτείνεται υπό τις εξής προϋποθέσεις: α) η μέτρηση της HbA1c θα πρέπει να έχει γίνει με πιστοποιημένη μέθοδο που να είναι σύμφωνη με τα αποδεκτά διεθώς κριτήρια [όπως για παράδειγμα: του Εθνικού Προγράμματος Προτυποποίησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ΗΠΑ (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP)], β) κατά τη διενέργεια της εξέτασης δεν θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις οι οποίες παρεμβαίνουν στην αξιοπιστία της μέτρησης της HbA1c (πχ αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία, κ.λπ.). Η ύπαρξη ΣΔΤ2 δεν αποκλείεται με τιμή της HbA1c $< 6,5\%$ (600-602). Τιμές HbA1c μεταξύ 5,7% - 6,4% συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔΤ2 (ισοδύναμο προ-διαβήτη) (600-602). Η ΕΔΕ ωστόσο δε συστήνει τη χρησιμοποίηση της HbA1c ως μέθοδο διάγνωσης του προ-διαβήτη ενώ αντί αυτής συστήνει τη χρήση της τιμής γλυκόζης πλάσματος νηστείας ή τη δοκιμασία OGTT (600-602).

4.1.6. Από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη – OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)

Η από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) είναι ένα από τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔΤ2 δια της οποίας ανιχνεύονται περισσότερα διαβητικά άτομα συγκριτικά με την HbA1c (600-602).

Η OGTT θα πρέπει να εκτελείται σε άτομα στα οποία υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 (π.χ. οικογενειακό ιστορικό ΣΔΤ2, παχυσαρκία), ιδιαίτερα όταν εμφανίζουν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, ή αυξημένη γλυκόζη μεταγευματικά (> 140 mg/dL) (600-602). Η OGTT είναι περισσότερο απαιτητική και χρονοβόρα σε σχέση με τις υπόλοιπες εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του ΣΔΤ2.

Η δοκιμασία πραγματοποιείται το πρωί, μετά από νηστεία 10 ωρών. Παράλληλα ο ασθενής τις προηγούμενες τρεις ημέρες βρίσκεται σε ελεύθερη διατροφή (η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 γραμμάρια υδατανθράκων ανά ημέρα) και η σωματική δραστηριότητά του πρέπει να είναι η συνήθης. Στο εξεταζόμενο άτομο χορηγούνται 75g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένα σε 250-350 mL νερού, τα οποία πρέπει να ληφθούν σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν έτοιμα διαλύματα δεξτρόζης που υπάρχουν στο εμπόριο, τα οποία είναι περισσότερο εύγευστα για τους ασθενείς (75 gr σε 200 mL διαλύματος). Η αιμοληψία (φλεβικό αίμα) γίνεται πριν από τη χορήγηση της γλυκόζης και ακριβώς 2 ώρες μετά. Κατά τη διάρκεια της OGTT απαγορεύεται η μυϊκή άσκηση (περπάτημα) και το κάπνισμα. Ο προσδιορισμός της γλυκόζης γίνεται με ενζυμική μέθοδο στο πλάσμα ή στον ορό. Τα δείγματα αίματος θα πρέπει να φυγοκεντρώνται μέσα σε χρονικό διάστημα 60 λεπτών, αλλιώς τα σωληνάρια πρέπει να τοποθετούνται σε πάγο. Η δοκιμασία δεν πρέπει να πραγματοποιείται όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη, όταν έχει προηγηθεί πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή άλλη οξεία κατάσταση (π.χ. OEM, λήψη φαρμάκων της κατηγορίας των κορτικοστεροειδών, κ.ά.) (600-602). Με βάση την τιμή γλυκόζης στη χρονική στιγμή των δύο ωρών κατά την OGTT, το άτομο κατατάσσεται ως εξής:

- 140-199 mg/dL: IGT
- > 200 mg/dL: ΣΔΤ2 (600-602).

4.2. Χοληστερόλη (cholesterol, C) και μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών, τριγλυκερίδια (TRG)

4.2.1. Ολική χοληστερόλη (Total Cholesterol, TC)

Η χοληστερόλη είναι ως επί το πλείστον λιπόφιλη, μεταφέρεται μέσω του αίματος μαζί με τα τριγλυκερίδια, μέσα σε σωματίδια λιποπρωτεΐνης. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από έναν πυρήνα λιπιδίων (ο οποίος μπορεί να περιέχει εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια) και μια υδρόφιλη εξωτερική μεμβράνη που περιλαμβάνει φωσφολιπίδια, απολιποπρωτεΐνη και ελεύθερη χοληστερόλη. Αυτές οι λιποπρωτεΐνες μπορούν να μετρηθούν στην κλινική πράξη για να εκτιμηθεί η ποσότητα της χοληστερόλης στο αίμα (624). Η TC είναι το άθροισμα των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών. Τα υψηλά επίπεδα TC έχουν συσχετισθεί με πολλές καρδιαγγειακές νόσους και ισχαιμικά επεισόδια (625, 626).

4.2.2. Τριγλυκερίδια (TRG)

Τα τριγλυκερίδια ή αλλιώς τριακυλογλυκερόλες αποτελούν συμπυκνωμένες δομές λιπιδίων. Αποτελούν αποθήκες λιπαρών οξέων, είναι άνυδρες μορφές και βρίσκονται αποθηκευμένες στο λιπώδη ιστό. Η κινητοποίησή τους οδηγεί στην οξειδωση των λιπαρών οξέων και την παροχή ενέργειας των οργανισμό. Η υδρόλυση των TRG πραγματοποιείται από τις λιπάσες και έχει ως αποτέλεσμα την κυκλοφορία των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην αιματική κυκλοφορία. Τα αυξημένα επίπεδα TRG στο αίμα είναι παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών και εμφάνισης ΚΑΝ ενώ ο λόγος TRG προς την HDL-C αποτελεί ένα δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη αλλά και δείκτη παιδικής παχυσαρκίας (627).

4.2.3. Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών

Η παραγωγή λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ εξαρτάται από την προσφορά γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς παράγοντες και κυρίως από την ινσουλίνη (628). Το διαιτητικό λίπος, μετά την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενσωματώνεται στα πλούσια σε TRG χυλομικρά (629). Τα χυλομικρά, με τη βοήθεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Lipoprotein lipase, LPL), που εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού καταβολίζονται με υδρόλυση των TRG (630) με αποτέλεσμα την

απελευθέρωση λιπαρών οξέων, τα οποία είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό είτε χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Τα κατάλοιπα των χυλομικρών (remnants) που προκύπτουν προσλαμβάνονται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος (631). Το λιπιδικό συστατικό των καταλοίπων των χυλομικρών μετά την είσοδό τους στα ηπατοκύτταρα είτε αποθηκεύεται είτε καταβολίζεται είτε επανεκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα ως ουσιαστικό συστατικό των ενδογενών πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών, δηλαδή των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very-low-density lipoprotein, VLDL) (628). Όπως και τα χυλομικρά, οι VLDL καταβολίζονται στην κυκλοφορία από την LPL (628).

4.2.4. Χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C), non-HDL χοληστερόλη (non-HDL-C)

Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein cholesterol, LDL) μεταφέρει περίπου το 60-70% της χοληστερόλης του πλάσματος. Με την επίδραση της LPL, οι VLDL μετατρέπονται στις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (intermediate-density lipoprotein IDL). Οι IDL είναι σχετικά πλούσιες σε χοληστερόλη και ένα μέρος τους προσλαμβάνεται άμεσα από τα ηπατοκύτταρα. Οι υπόλοιπες IDL υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης (632) και μετατρέπονται σε LDL (633). Οι LDL είναι πλούσιες σε χοληστερόλη και πτωχές σε TRG και χρησιμεύουν για τη μεταφορά της χοληστερόλης στο πλάσμα. Η LDL περιέχει την απολιποπρωτεΐνη ApoB-100 η οποία είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση της LDL στους υποδοχείς της (LDL-R) στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και έτσι επιτυγχάνεται η είσοδος τους στο ηπατοκύτταρο με αποτέλεσμα το μεταβολισμό της (634). Η αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριας LDL έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της *de novo* σύνθεσης της χοληστερόλης, τη μειωμένη σύνθεση των υποδοχέων LDL και την ενεργοποίηση ενζύμων τα οποία μεταβολίζουν τη χοληστερόλη (635). Τα αυξημένα επίπεδα LDL στο αίμα οδηγούν στην παθολογική κατάσταση της υπερχοληστερολαιμίας, ενώ η αυξημένη ποσότητα LDL στα αρτηριακά τοιχώματα οδηγεί στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών. Τα LDL είναι ιδιαίτερα αθηρογόνα σωματίδια και η αύξηση των επιπέδων της LDL-C είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς σχετίζονται με την εμφάνιση πρώιμης ΚΑΝ. Η μείωση τους αποτελεί παραδοσιακά τον πρωταρχικό στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής (625). Η LDL-C υπολογίζεται από τον μαθηματικό τύπο του Friedewald ως εξής: $LDL-C = (TC) - (HDL-C) - (TRG/5)$ (636).

Ωστόσο σύμφωνα με πιο σύγχρονα δεδομένα η non-HDL χοληστερόλη (non-HDL-C) πιθανά υπερτερεί ως προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων (637). Η non-HDL-C ορίζεται ως η τιμή της TC πλην την τιμή της HDL-C. Πρακτικά, ως non-HDL-C υπολογίζονται το άθροισμα των τιμών των LDL, IDL, VLDL, χυλομικρών και της λιποπρωτεΐνης (a) [Lp(a)] (638).

4.2.5. Απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB)

Η ApoB είναι μια πρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους η οποία συναντάται στην επιφάνεια των αθηρογενετικών λιποπρωτεϊνών συμβάλλοντας στη δομική ακεραιότητα. Υπάρχουν δυο ισομορφές της ApoB, η ApoB48 η οποία παράγεται από το λεπτό έντερο και η ApoB100 που παράγεται από το ήπαρ. Η ApoB48 παρατηρείται κατά κύριο λόγο στην επιφάνεια των χυλομικρών ενώ η ApoB100 εδράζεται κυρίως στην επιφάνεια της LDL και είναι υπεύθυνη για την αναγνώριση και πρόσδεση της LDL στους υποδοχείς της LDL στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων (639).

4.2.6. Χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)

Η HDL αφορά μια οικογένεια λιποπρωτεϊνών που χαρακτηρίζεται από υψηλή ετερογένεια με τα σωματίδιά της να διαφέρουν ως προς την πυκνότητα, το μέγεθος, την ηλεκτροφορητική ικανότητα και το περιεχόμενο απολιποπρωτεϊνών. Οι HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο ή προέρχονται από τον καταβολισμό των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (640).

Οι βασικές απολιποπρωτεΐνες που συναντώνται στην HDL είναι η ApoA-I και ApoA-II. Και τα δυο είδη είναι απαραίτητα για τη βιοσύνθεσή της. Η ApoA-I συντίθεται στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ και αποτελεί το 70% των HDL σωματιδίων. Η ApoAII συντίθεται μόνο στο ήπαρ και αποτελεί περίπου το 20% των HDL σωματιδίων.

Η HDL-C διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης, όπου περισυλλέγει την περίσσεια χοληστερόλης από τα περιφερικά αγγεία και την επιστρέφει στο ήπαρ για αποδόμηση. Επίσης, έχει σημειωθεί ότι έχει ευεργετικό ρόλο στην προστασία έναντι καρδιαγγειακών νοσημάτων ασκώντας αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική και κυτταροπροστατευτική δράση. Μια ακόμα δράση της HDL-C είναι η αναστολή την προσκόλλησης μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα τη μειωμένη στρατολόγηση μονοκυττάρων και

σε συνδυασμό με την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) να οδηγεί σε αντι-αθηρωματική δράση (641). Σε καταστάσεις στις οποίες η λειτουργία των HDL σωματιδίων διαταράσσεται (642) όπως η σταθερή ΣΝ ή τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, το μεταβολικό σύνδρομο, η ΧΝΝ, η ρευματοειδής αρθρίτιδα καθώς και ο ΣΔΤ2 παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα HDL-C και δυσλειτουργικά HDL σωματίδια (643, 644). Σε αυτά τα δυσλειτουργικά HDL έχει παρατηρηθεί εμπλουτισμός του πυρήνα τους με TRG, διαταραχή του σχηματισμού της ApoA-I, αντικατάσταση της ApoA-I από αμυλοειδές A καθώς και γλυκοζυλίωση της ApoA-I (642, 644).

4.2.7. Απολιποπρωτεΐνη A-I (ApoA-I)

Η ApoA-I αποτελεί το βασικό συστατικό των HDL, ελέγχει τη περισυλλογή χοληστερόλης και την προστασία του οργανισμού έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της ApoA-I είναι πολυπαραγοντική και η μεταγραφή του ανθρώπινου γονιδίου ρυθμίζεται κυρίως από δυο ορμονικά ρυθμιστικά στοιχεία (Hormone Response Elements, HREs). Ο μεταγραφικός παράγοντας PPAR γ φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη μεταγραφή του γονιδίου της ApoA-I. Συγκεκριμένα, ο PPAR γ ετεροδιμερίζεται με τον Retinoid X receptor alpha (RXRa) και προσδένεται στα HREs. Άλλοι μεταγραφικοί παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταγραφή της ApoA-I είναι ο hepatocyte nuclear factor 4 (HNF4), ο Liver Receptor Homologue 1 (LRH1) και η ApoA-I Regulatory Protein 1 (ARP1/NR2F2). Η ApoA-I σταθεροποιεί τον ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1), έναν υποδοχέα τύπου ABC που βρίσκεται στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και των εντεροκυττάρων μεσολαβώντας έτσι στην κίνηση των φωσφολιπιδίων, επιτρέποντας την έξοδο της χοληστερόλης και τελικά οδηγώντας στη δημιουργία των HDL σωματιδίων. Άλλη μια δράση της ApoA-I είναι η ενεργοποίηση του ενζύμου Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), το οποίο είναι υπεύθυνο για την διάσπαση της χοληστερόλης (645).

4.2.8. Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)]

Αποτελεί ένα σωματίδιο όμοιο με την LDL το οποίο αποτελείται από την απολιποπρωτεΐνη a η οποία είναι προσδεμένη με την απολιποπρωτεΐνη B. Σε πολλές μελέτες αναφέρεται ως προ-αθηρογενετικός παράγοντας ενώ φαίνεται ότι είναι και ένας προφλεγμονώδης και προθρομβωτικός παράγοντας (646).

4.2.9. Απολιποπρωτεΐνη E (ApoE)

Η ApoE κωδικοποιείται από το γονίδιο APOE που εδράζεται στο 19^ο χρωμόσωμα και υπάρχουν τρία πιο κοινά αλληλία του τα ε2, ε3 και ε4. Τα αλληλία αυτά οδηγούν σε τρεις διαφορετικές ισομορφές της APOE (ApoE2, E3 και E4). Η ισομορφή ApoE3 θεωρείται ότι έχει αντι-αθηρωματικές ιδιότητες ενώ όσοι εκφράζουν σε ομόζυγη κατάσταση το γονίδιο APOE ε2 είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη οικογενούς υπερλιποπρωτεϊναιμίας τύπου III και πρόωρης αθηροσκλήρωσης. Τέλος, το γονίδιο APOE ε4 προδιαθέτει τόσο σε υπερχοληστερολαιμία όσο και στη νόσο Alzheimer (647).

4.2.10. Λόγοι: TRG/HDL-C, TC/HDL-C

Η χρήση των λόγων των λιπιδίων του ορού ως δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη αλλά και στην εμφάνιση του ΣΔΤ2 έχει εξεταστεί σε αρκετές μελέτες. Τα αυξημένα επίπεδα TRG και τα μειωμένα επίπεδα HDL-C είναι βασικές μεταβολικές διαταραχές σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ. Στην ανάλυση του πληθυσμού της Framingham Offspring Cohort, στην οποία μελετήθηκαν οι λόγοι TRG/HDL-C και TC/HDL-C, παρατηρήθηκε ότι ο λόγος TRG/HDL-C ήταν ο καλύτερα σχετιζόμενος με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 3,014 άτομα (μέση ηλικία 54 ετών, 55% γυναίκες). Οι ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, συχνότερα άνδρες, με μεγαλύτερο σωματικό βάρος, υψηλότερα επίπεδα ΑΠ και μεγαλύτερο επιπολασμό ΑΥ. Τα επίπεδα TRG ήταν υψηλότερα και τα επίπεδα HDL-C χαμηλότερα στους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα υψηλότερο λόγο TRG/HDL-C ($4,6 \pm 2,9$ vs $2,5 \pm 1,8$) καθώς επίσης και υψηλότερο λόγο TC/HDL-C ($5,1 \pm 1,4$ vs $4,0 \pm 1,3$) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην ανάλυση που αξιολογούσε τις συσχετίσεις των προαναφερόμενων λόγων με την αντίσταση στην ινσουλίνη, παρατηρήθηκε μια εξαιρετικά σημαντική και αρκετά ισχυρή σχέση τόσο του λόγου TRG/HDL-C ($r = 0,46$) όσο και του λόγου της TC/HDL-C ($r = 0,38$). Ωστόσο, από τα αποτελέσματα της μελέτης παρατηρήθηκε ότι οι λόγοι αυτοί δεν ήταν αρκετά ισχυροί όσον αφορά την πρόβλεψη για την εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη στο μέλλον, ενώ παράλληλα φάνηκε μικρή μόνο ανωτερότητα του πρώτου λόγου έναντι του δευτέρου ως δείκτη για την αντίσταση στην ινσουλίνη (648).

Σε μία άλλη μελέτη 2,725 ασθενών με διάρκεια παρακολούθησης τα 7,3 έτη ο λόγος TRG/HDL-C > 2 στον ανδρικό πληθυσμό ήταν προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ΣΔΤ2 (649). Από την ανάλυση δεδομένων μιας άλλης μελέτης σε ασθενείς (n = 479) χωρίς γνωστό ιστορικό ΣΔ και με διαφορετική ανοχή στη γλυκόζη, φάνηκε ότι οι λόγοι TRG/HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C συσχετίστηκαν σημαντικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη (p < 0,01) ενώ ο λόγος TRG/HDL-C (τιμή cut-off > 1,11 στο γενικό πληθυσμό) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και ως δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη [Log (TRG/HDL-C) OR: 6,27 (2,86–13,76), p < 0,0001] (650).

Δύο προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι ο αυξημένος λόγος TRG/HDL-C συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 σε κινεζικό πληθυσμό (651). Στην πρώτη μελέτη όπου εντάχθηκαν 711 άτομα του γενικού πληθυσμού με παρακολούθηση για 15 έτη φάνηκε ότι ο λόγος TRG/HDL-C αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΤ2 [OR: 1,341 (p = 0,01)]. Στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης τα άτομα που εμφάνισαν ΣΔΤ2 (n = 74) είχαν υψηλότερες αρχικές (κατά την ένταξη στη μελέτη) τιμές του λόγου (μέση τιμή: 2.29 ± 1.22) (651). Στη δεύτερη μελέτη εξετάστηκε η ίδια υπόθεση σε ένα δείγμα 11,946 ατόμων χωρίς ιστορικό ΣΔΤ2 (6568 γυναίκες). Από τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αυτή, διαγνώστηκαν 618 νέες περιπτώσεις ΣΔΤ2 (370 γυναίκες) κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 6 ετών. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φάνηκε επίσης ότι ο λόγος TRG/HDL-C στο 4^ο τεταρτημόριο κατανομής των ασθενών (μέση τιμή λόγου: 2.42 [2.04–3.10]) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΤ2 (652). Από τη μετα-ανάλυση των δεδομένων 4 μελετών (συμπεριλαμβανομένης και της προηγούμενης) με 20,302 ατόμων χωρίς ιστορικό ΣΔΤ2 και 2,588 διαβητικών ασθενών, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση κατά 1 μονάδα στο λόγο TRG/HDL-C αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 28% (95% CI 20%-36%) (652).

Ο λόγος TC/HDL-C θεωρείται ως μια έμμεση εκτίμηση του αριθμού σωματιδίων LDL-C και μπορεί να αποτελέσει ισχυρό προγνωστικό δείκτη του κινδύνου αθηροσκλήρωσης και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (653, 654). Μια cross-sectional μελέτη, 9,078 ατόμων έδειξε ότι ο λόγος TC/HDL-C υπερέχει από τα επίπεδα LDL-C και HDL-C, στη διάκριση μεταξύ ασθενών με ή χωρίς εμφάνιση ΣΔΤ2. Από τους 8,829 συμμετέχοντες (4,625 άνδρες και 4,204 γυναίκες, μέση ηλικία 42 έτη), οι 555 (6,29 %) διαγνώστηκαν ΣΔΤ2. Σε σύγκριση με εκείνους που δεν εμφάνισαν διαβήτη, οι ασθενείς με ΣΔΤ2 είχαν υψηλότερες TC/HDL-C [4,50 ± 1,13 έναντι 3,83 ± 1,02, p < 0,001] και TRG/HDL-C [1,58 (1,00-2,66) έναντι 1,04 (0,65-1,72), p < 0,001] (654).

Οι cut-off τιμές βασιζόμενες στις καμπύλες ROC για τους λόγους TC/HDL-C και TRG/HDL-C ήταν 1,30 [ROC (95 % CI): 0,717 (0,680-0,754)] και 1,24 [ROC (95 % CI): 0,717 (0,680-0,754)], αντίστοιχα (654). Παρόμοια, σε μια άλλη προοπτική μελέτη με μέση παρακολούθηση 6,4 ετών σε Ιρανούς άνδρες και γυναίκες παρατηρήθηκε ότι οι λόγοι TC/HDL-C και TRG/HDL-C είχαν παρόμοια ισχύ για την πρόβλεψη εμφάνισης ΣΔΤ2 (655). Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 5,201 μη διαβητικούς (άνδρες = 2173, γυναίκες = 3028), ηλικίας ≥ 20 ετών. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 6,4 ετών, εντοπίστηκαν 366 (146 άνδρες και 220 γυναίκες) νέες περιπτώσεις διαβήτη (655). Οι σταθμισμένες ως προς το OR για αύξηση κατά 1 SD στους λόγους TC/HDL-C και TRG/HDL-C ήταν 1,27 και 1,25 στους άνδρες, ενώ οι αντίστοιχοι κίνδυνοι στις γυναίκες ήταν 1,14 και 1,39 αντίστοιχα (όλα, $p < 0,05$, εκτός από το λόγο TC/HDL-C στις γυναίκες με οριακά σημαντική σχέση, $p = 0,07$). Οι τιμές cut-off που προέκυψαν από τις καμπύλες ROC ήταν 4,7 και 3,7 για το λόγο TRG/HDL-C, σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, ενώ για το λόγο TC/HDL-C η τιμή cut-off ήταν 5,3 και στα δύο φύλα (655).

4.2.11. Triglyceride – glucose index (TyG index)

Ο δείκτης τριγλυκεριδίων-γλυκόζης (triglyceride-glucose index, TyG index) υπολογίζεται ως: ο φυσικός λογάριθμος (Ln) της γλυκόζης πλάσματος και των TRG χρησιμοποιώντας τον τύπο: $\text{Ln} ([\text{τριγλυκερίδια νηστείας (mg/dL)} \times \text{γλυκόζη νηστείας (mg/dL)}] / 2)$ (656) και αποτελεί έναν επιπρόσθετο δείκτη για τον προσδιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Αρχικές μελέτες συμπεριλαμβανομένης της μελέτης των Abbasi και συνεργατών σε 455 μη διαβητικούς ασθενείς έχουν αποδείξει τη χρησιμότητά του ως εναλλακτικού δείκτη για την υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη (656, 657). Στην μελέτη των Simental-Mendía και συνεργατών, συμμετείχαν συνολικά 748 φαινομενικά υγιή άτομα ηλικίας $41,4 \pm 11,2$ ετών. Αντίσταση στην ινσουλίνη εντοπίστηκε σε 241 (32,2%) άτομα (δείκτης HOMA-IR: $4,4 \pm 1,6$). Νέες διαγνώσεις IFG, IGT και IFG + IGT τέθηκαν σε 145 (19,4%), 54 (7,2%) και 75 (10,0%) άτομα, αντίστοιχα. Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης προέκυψε ότι η τιμή 4,65 του δείκτη TyG εμφάνισε την υψηλότερη ευαισθησία (84,0%) και ειδικότητα (45,0%) για τη διάγνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (656). Η μελέτη των Abbasi και συνεργατών είχε ως στόχο να συγκρίνει τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης γλυκόζης που προκαλείται από την ινσουλίνη και

δεικτών που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της δράσης της ινσουλίνης, ιδιαίτερα εκείνων που χρησιμοποιούν συγκεντρώσεις TRG και HDL-C (657). Η πρόσληψη γλυκόζης που προκαλείται από την ινσουλίνη [insulin-mediated glucose uptake (IMGU)] ποσοτικοποιήθηκε με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος σε σταθερή κατάσταση (steady-state plasma glucose, SSPG) κατά τη διάρκεια της δοκιμής καταστολής της ινσουλίνης σε μη διαβητικά άτομα (η σχέση μεταξύ SSPG και αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ανάλογη) (657). Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 455 μη διαβητικά άτομα (245 γυναίκες και 210 άνδρες) με μέση ηλικία τα 48 ± 13 έτη και με ΔΜΣ: $26,4 \pm 4,5$ kg/m². Τα άτομα χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: με φυσιολογική γλυκόζης νηστείας και με IFG. Στη μελέτη μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις TRG, HDL-C, γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, ενώ υπολογίσθηκαν ο λόγος TRG/HDL-C και ο δείκτης TyG. Η διάμεση τιμή (25η, 75η εκατοστιαία θέση) για τη γλυκόζη στο πλάσμα ήταν 91 (84, 98) mg/dL, για τα TRG: 101 (72, 148) mg/dL, για την HDL-C: 48 (41, 58) mg/dL, το δείκτη TyG: 8,40 (8,02, 8,86) και το λόγο TRG/HDL-C: 2,1 (1,3, 3,5) (657). Η συγκέντρωση SSPG συσχετίστηκε σημαντικά ($p < 0,001$) με τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και στις δύο ομάδες (657). Κατά τη σύγκριση των συντελεστών συσχέτισης, το μέγεθος της συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης SSPG και του λόγου TRG/HDL-C δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό από αυτό μεταξύ του δείκτη SSPG και TyG ($p = 0,16$) ή HOMA-IR ($p = 0,38$) (657). Ο δείκτης TyG περιλαμβάνει μόνο απλές εργαστηριακές παραμέτρους όπως τα τριγλυκερίδια και γλυκόζη, οι οποίες μπορούν να μετρηθούν εύκολα. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει την αντίσταση στην ινσουλίνη με καλύτερο τρόπο από άλλους δείκτες όπως ο HOMA-IR (658). Σε μία μικρού μεγέθους μελέτη ($n = 82$, 84% γυναίκες) συμμετείχαν άτομα ηλικίας 22–81 ($47,3 \pm 14,6$) ετών. Το 33% των συμμετεχόντων ήταν διαβητικοί τύπου 2 και το 66% είχε φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Στην αξιολόγηση του ΔΜΣ, το 29,3% είχαν φυσιολογικό βάρος, το 25,6% ήταν υπέρβαροι και το 45,1% παχύσαρκοι (658). Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης προέκυψε ότι ο δείκτης TyG συσχετίστηκε σημαντικά ($p < 0,05$) με αρκετές παραμέτρους παχυσαρκίας, μεταβολικής και υποκλινικής αθηροσκλήρωσης οι οποίες σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι συσχετίσεις αυτές για τον δείκτη TyG ήταν καλύτερες σε σύγκριση με το HOMA-IR (658). Στην ανάλυση ROC, ο δείκτης TyG είχε ελαφρώς καλύτερο αποτέλεσμα σε σύγκριση με το HOMA-IR στον εντοπισμό ασθενών με αντίσταση στην ινσουλίνη (TyG Area Under the Curve [AUC] = 0,79 [0,69-8,89, $p < 0,001$ και HOMA-IR AUC = 0,77 [0,66-0,88], $p < 0,001$) (658).

Παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με χρήση του TyG ως προγνωστικού δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη έδειξε μία άλλη μεγάλη μελέτη σε 7,629 μη παχύσαρκους ασθενείς (3,619 άνδρες) με μέση ηλικία 50,6 (39.3-60.7) έτη στους άνδρες και 51.0 (40.3-60.6) έτη στις γυναίκες (659). Τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ΔΜΣ, ΣΑΠ και ΔΑΠ καθώς και επίπεδα TC, TRG, LDL-C και non-HDL-C. Ο λόγος TC/HDL-C, TRG/HDL-C, ο δείκτης TyG, και ο HOMA-IR επίσης ήταν υψηλότεροι σε αυτά τα άτομα. Για τα δύο φύλα, μετά από στράθμιση για ηλικία, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, κάπνισμα, χρήση αλκοόλ, ΔΜΣ, ΣΑΠ, ουρικό οξύ, TG, apoB, non-HDL-C και HDL-C παρατηρήθηκε ότι ο δείκτης TyG συσχετίστηκε ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη ($p < 0,001$). Μεταξύ όλων των λιπιδικών παραμέτρων και για τα δύο φύλα, η αναλογία λιπιδίων με την ισχυρότερη συσχέτιση ήταν ο λόγος TRG/HDL-C (ανώτερο έναντι κατώτερου OR [95% CI]: 3,04 [2,40-2,85] για τους άνδρες και 2,70 [2,17-3,36] για τις γυναίκες), ενώ μεταξύ των δύο φύλων σε σύγκριση τεταρτημορίων (4^ο έναντι 1^{ου}) για την αντίσταση στην ινσουλίνη, ο δείκτης TyG εμφάνιζε το υψηλότερο OR (5,58 για τους άνδρες και 5,18 για τις γυναίκες) (659).

Η αξία του δείκτη ως διαγνωστικό εργαλείο για τη διερεύνηση ύπαρξης αντίστασης στην ινσουλίνη φάνηκε σε μία άλλη μελέτη υγιών ενηλίκων στην οποία συμμετείχαν 5,538 άτομα (660). Συνολικά, 3,795 (68,5%) μη έγκυες γυναίκες και 1,743 (31,5%) άνδρες, με μέση ηλικία $19,2 \pm 1,4$ έτη, εντάχθηκαν στη μελέτη. Από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης τα 3,632 (65,6%) άτομα είχαν φυσιολογικό βάρος, 1,355 (24,5%) ήταν υπέρβαροι, ενώ παχύσαρκοι ήταν 551 (9,9%) συμμετέχοντες. Συνολικά, 346 (9,1%) άνδρες και 278 (15,9%) γυναίκες εμφάνισαν αντίσταση στην ινσουλίνη (660). Η καλύτερη τιμή cut-off του δείκτη TyG για τη διάγνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη ήταν 4,55 (ευαισθησία: 0,687, αρνητική προγνωστική τιμή: 0,844 και λόγος αρνητικής πιθανότητας: 0,47) για τις γυναίκες και 4,68 (ευαισθησία: 0,673, αρνητική προγνωστική τιμή: 0,90 και λόγος αρνητικής πιθανότητας: 0,45,) για τους άνδρες (660).

Δεδομένα από μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών έχουν δείξει την προγνωστική αξία αυτού του δείκτη για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2. Σε μία προοπτική μελέτη με 5,706 άτομα χωρίς ιστορικό ΣΔΤ2 παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση του δείκτη TyG και της εμφάνισης ΣΔΤ2 (661). Τα άτομα που συμμετείχαν είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ ($18,5-23,9 \text{ kg/m}^2$) και μέση ηλικία τα 51 έτη (εύρος 40-60) σε μία κινεζική κοόρτη που παρακολούθηθηκε για 6,0 χρόνια. Ο δείκτης TyG ανά

τεταρτημόριο προέκυψε ως εξής: 1^ο: 7,93 (7,77–8,06), 2^ο: 8,33 (8,25–8,41), 3^ο: 8,64 (8,57–8,73), 4^ο: 9,08 (8,94–9,31) ($p < 0,001$). Από την ανάλυση των δεδομένων φάνηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 αυξήθηκε στα τεταρτημόρια 2, 3 και 4 έναντι του τεταρτημορίου 1 για το δείκτη TyG (προσαρμοσμένο HR [aHR] 2,48 [95% CI 1,20-5,11], 3,77 [1,83-7,79], και 5,30 [2,21-12,71], τάση $p < 0,001$ στα τεταρτημόρια του δείκτη TyG). Παρατηρήθηκε επίσης ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 αυξήθηκε με αύξηση ανά μονάδα του δείκτη TyG, για τα δύο φύλα και για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Με την αύξηση ανά μονάδα της βασικής τιμής του TyG, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 διπλασιάστηκε για τους άνδρες και τετραπλασιάστηκε για τις γυναίκες (adjusted HR 2,05 [95% CI 1,23–3,41] και 4,04 [2,76–5,92], αντίστοιχα. Παράλληλα ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 αυξήθηκε με την ανά μονάδα αύξηση του δείκτη TyG για τους ηλικιωμένους άνδρες (adjusted HR, 3,75 [1,75–8,05]) και τις γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων (661).

Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη (7,857 άνδρες και 6,440 γυναίκες) φάνηκε πως χαμηλότερες τιμές TyG κατά την ένταξη στη μελέτη συσχετίστηκαν αρνητικά με την εμφάνιση ΣΔΤ2, ενώ αντίθετα οι υψηλότερες τιμές TyG συσχετίστηκαν θετικά με την εμφάνιση ΣΔΤ2 στον πληθυσμό της μελέτης (662). Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 5,26 ετών (για τις γυναίκες) και 5,88 ετών (για τους άνδρες), 47 γυναίκες και 182 άνδρες εμφάνισαν ΣΔΤ2. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 συσχετίστηκε ισχυρά με την τιμή του δείκτη TyG κατά την ένταξη στη μελέτη. Αρχικές τιμές του δείκτη $< 7,27$ στις γυναίκες και $< 7,97$ στους άνδρες, συσχετίστηκαν αρνητικά με την εμφάνιση ΣΔΤ2 (HR = 0,09, 95% [CI] = 0,01-0,93, $p = 0,0435$ για τις γυναίκες και HR = 0,21, 95% CI = 0,08-0,57, $p = 0,0021$ για τους άνδρες). Αντίθετα, αρχικές τιμές TyG $> 7,27$ στις γυναίκες και $> 7,97$ στους άνδρες συσχετίστηκαν θετικά με την εμφάνιση ΣΔΤ2 (HR = 2,76, 95% CI = 1,20-6,34, $p = 0,0166$ για γυναίκες και HR = 2,42, 95% CI = 1,66-3,53, $p < 0,0001$ για τους άνδρες) (662).

Τα αποτελέσματα από μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών κοόρτης σε ενήλικες και ηλικιωμένους έδειξαν ότι ο δείκτης TyG έχει θετική και σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2. Πιο συγκεκριμένα, από τις 13 μελέτες κοόρτης με συνολικά 70,380 άτομα, που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, οι 10 μελέτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση του δείκτη TyG με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (συνολικό HR: 2,44, 95% CI: 2,17-2,76) (663). Παρόμοια δεδομένα προέκυψαν από μια άλλη μετα-ανάλυση με 270,229 άτομα από 14 μελέτες όπου

φάνηκε ότι ο υψηλός δείκτης TyG συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 (RR: 4,68 [3,01, 7,29]) (664).

4.2.12. Επίδραση των μελετώμενων φαρμάκων στις λιπιδαιμικές παραμέτρους

Από μία μεγάλη ανάλυση 474 κλινικών μελετών με περισσότερους από 65,000 ασθενείς για την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού φάνηκε πως οι ΑΔΑ έχουν ουδέτερη δράση σε αυτές τις παραμέτρους (349). Παρόμοια αποτελέσματα έχει και η χορήγηση ντελαπρίλης στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού (665). Η βελλισαρτάνη, προκαλεί μικρή μείωση των επιπέδων της TC και της LDL-C, ενώ δεν παρατηρούνται μεταβολές στα επίπεδα των TRG και της HDL-C (415). Η τελμισαρτάνη, λόγω της ιδιότητάς της να ενεργοποιεί τους PPAR-γ υποδοχείς, εμφανίζει ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, κυρίως όσον αφορά τη μείωση των TRG (452, 454). Σε μια άλλη μελέτη (μελέτη STAR - Saga Telmisartan Aggressive Research) εκτιμήθηκε η επίδραση της τελμισαρτάνης στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού. Μετά από 6 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση της TC ($p < 0,05$), ιδιαίτερα σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα ≥ 220 mg/dL ($p < 0,0001$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της LDL-C (κατά 9%, $p < 0,01$). Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των επιπέδων των TRG και της HDL-C. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μείωση των TRG σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα ≥ 150 mg/dL (κατά 35%, $p < 0,005$) (452).

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη 24 εβδομάδων σε 308 ασθενείς με διαγνωσμένο μεταβολικό σύνδρομο και ΑΥ παρατηρήθηκε ότι τα TRG μειώθηκαν σημαντικά στο συνδυασμό βελλισαρτάνης/αμλοδιπίνης (από $153,0 \pm 41$ έως $129,1 \pm 32$ mg/dl, $p < 0,05$) αλλά όχι στην μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη. Τα επίπεδα HDL-C αυξήθηκαν επίσης στην ομάδα συνδυασμού ($35,2 \pm 4,0$ vs $37,3 \pm 5,0$ mg/dL) ενώ στην ομάδα μονοθεραπείας παρέμειναν αμετάβλητα ($36,1 \pm 3,0$ vs $36,2 \pm 3,0$ mg/dL) (587). Σε μια άλλη συγκριτική μελέτη συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων η χορήγηση του συνδυασμού βελλισαρτάνης/αμλοδιπίνης έναντι συνδυασμού βελλισαρτάνης/HCTZ, δεν συνοδεύθηκε από στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών του ορού. Η χορήγηση του συνδυασμού βελλισαρτάνης/HCTZ είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση των TRG κατά 9% ($p < 0,05$), τη μείωση της HDL-C κατά 5% ($p = 0,023$) και την αύξηση της ApoE κατά 7% ($p =$

0,028), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της TC, της LDL-C, της ApoA-I, της ApoB, της Lp(a) (589).

Στη μελέτη EXAMINER παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα των TRG μειώθηκαν σημαντικά στις 16 εβδομάδες θεραπείας στην ομάδα ιβεσαρτάνης/αμλοδιπίνη, ενώ τα επίπεδα HDL-C αυξήθηκαν κατά 5 mg/dL, αν και η μεταβολή αυτή δεν ήταν σημαντική. Τα επίπεδα LDL-C μειώθηκαν σημαντικά στις 8 εβδομάδες στην ίδια ομάδα ενώ τα επίπεδα TRG μειώθηκαν σημαντικά κατά 16 mg/dL στις 16 εβδομάδες. Στην ομάδα βελασαρτάνης/αμλοδιπίνης δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ στο διάστημα παρακολούθησης (590).

Σε μία συγκριτική μελέτη μεταξύ του συνδυασμού ντελαπρίλης/μανιδιπίνης έναντι της ολμεσαρτάνης/HCTZ αναφορικά με τις λιπιδαιμικές παραμέτρους παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός ντελαπρίλης/μανιδιπίνης είχε ευνοϊκότερη επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Συγκεκριμένα ο συνδυασμός ντελαπρίλης/μανιδιπίνης μείωσε τα επίπεδα TC 181,4 vs 174,7 mg/dL και των TRG (134,7 vs 121,6 mg/dL), ενώ τα επίπεδα της HDL-C αυξήθηκαν (45,9 vs 46,4 mg/dL). Στην ομάδα ολμεσαρτάνης/HCTZ παρατηρήθηκε αύξηση στην TC και τα TRG ενώ η HDL-C μειώθηκε. Ωστόσο οι μεταβολές και στις 2 ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (592).

Σε μία άλλη ανοιχτή, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με ΣΔΤ2 και ΑΥ με ανεπαρκή ρύθμιση της ΑΠ υπό αγωγή με τελμισαρτάνη 40mg/ημέρα τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα ή σε τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη 40/5 mg ανά ημέρα (597). Όσον αφορά στις παραμέτρους του μεταβολισμού των λιπιδίων, η TC και η LDL-C επιδεινώθηκε στην ομάδα τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη 40/5 mg ($207 \pm 33,5$ vs $221 \pm 39,4$ mg/dL και $122 \pm 28,5$ vs $131 \pm 35,5$ mg/dL, αντίστοιχα) ενώ παρέμειναν αμετάβλητες στη μονοθεραπεία με τελμισαρτάνη 80 mg ($212 \pm 26,8$ vs $199 \pm 27,4$ mg/dL και $124 \pm 31,8$ vs $118 \pm 29,5$ mg/dL, αντίστοιχα). Η HDL-C παρέμεινε αμετάβλητη στις δύο ομάδες ($58,4 \pm 13,7$ vs $57,4 \pm 10,3$ mg/dL και $60,6 \pm 18,5$ vs $61,4 \pm 17,9$ mg/dL, αντίστοιχα). Μια τάση προς βελτίωση των επιπέδων των TRG παρατηρήθηκε στην ομάδα της τελμισαρτάνης 80 mg ($135 \pm 88,0$ vs $117 \pm 58,7$ mg/dL) και οι ποσοστιαίες μεταβολές στα TRG από την αρχική τιμή ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα τελμισαρτάνης 80 mg από αυτές στην ομάδα τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40/5 mg (597).

4.3. Παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας

4.3.1. Επίδραση των μελετώμενων φαρμάκων στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας

4.3.1.1. Κρεατινίνη ορού (sCr), εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)

Η ΑΥ, προκαλεί νεφρική βλάβη με διάφορους μηχανισμούς με αποτέλεσμα τη μείωση του GFR, αλβουμινουρία και τελικά ΧΝΝ. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, επίσης, η ΑΥ είναι η πιο συχνή συννοσηρότητα, με την επίπτωσή της να αυξάνει με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (666). Τα άτομα με ΑΥ εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος αυξάνεται περαιτέρω με την εγκατάσταση της ΧΝΝ (667). Για αυτό το λόγο η ΑΥ αποτελεί ένα σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, η αντιμετώπιση του οποίου δύναται να επιβραδύνει την περαιτέρω έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ και να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (668). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της JNC 8th report, σε άτομα με ΧΝΝ (eGFR < 60ml/min/1.73m² ή/και αλβουμινουρία > 30mg αλβουμίνης ούρων ανά g κρεατινίνης ούρων) ο στόχος της αντιπερτασικής αγωγής είναι η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα < 140/90 mmHg, ενώ συνιστάται η χορήγηση αντιπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής που παρεμβαίνει στο ΣΡΑ, δηλαδή α-MEA ή ΑΥΑ (17). Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ενδοσπειραματική πίεση (διαμέσου αγγειοδιαστολής των απαγωγών αρτηριολίων) και έτσι οδηγούν σε μείωση της πρωτεϊνουρίας και παρά το γεγονός ότι τους πρώτους μήνες μετά τη χορήγησή τους μπορεί να προκαλέσουν μία μικρή αύξηση της κρεατινίνης του ορού (< 30%), η μακροχρόνια χορήγησή τους έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της επιδείνωσης της ΧΝΝ (669, 670). Οι ΑΥΑ και οι α-MEA έχουν ευεργετικά μακροχρόνια αποτελέσματα στη νεφρική λειτουργία εξαιτίας της επίδρασής τους στο ΣΡΑ (589). Πρέπει να σημειωθεί ότι η θεραπεία με ΑΥΑ μπορεί να οδηγήσει σε μια αρχική μείωση του eGFR εξαιτίας νεφρικών αιμοδυναμικών μεταβολών (αγγειοδιαστολή στο απαγωγό αρτηριόλιο).

Στη μελέτη ONTARGET παρατηρήθηκε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό των 2 φαρμάκων που παρεμβαίνουν στο ΣΡΑ σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες θεραπείας. Συγκεκριμένα, η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας ήταν 10,6% στην ομάδα της τελμισαρτάνης, 10,2% στην ομάδα της

ραμιπρίλης και 13,5% στην ομάδα συνδυασμού (RR 1,33, 95% CI 1.44 – 1.22, ομάδα συνδυασμού σε σχέση με την ομάδα της ραμιπρίλης). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του καταληκτικού σημείου της έναρξης αιμοκάθαρσης ή του διπλασιασμού της sCr και θάνατος) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τελμισαρτάνη (13,4%) και των ασθενών που έλαβαν ραμιπρίλη (13,5%, $p = 0,968$ σε σύγκριση με την τελμισαρτάνη) (671). Στη μελέτη αυτή, παρά το ότι ο eGFR μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με τη χορήγηση της ραμιπρίλης, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων αυξήθηκε σε μικρότερο βαθμό με την τελμισαρτάνη σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (672). Η χορήγηση ραμιπρίλης είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη μείωση του eGFR (κατά 1,17 mL/min/1,73 m²) σε σύγκριση τόσο με τη χορήγηση τελμισαρτάνης (κατά 2,06 mL/min/1,73 m²; $p = 0,0032$ σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη) όσο και με τη χορήγηση του συνδυασμού τελμισαρτάνης/ραμιπρίλης (κατά 2,49 mL/min/1,73 m²; $p < 0,0001$ σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη). Αντίθετα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση της αλβουμινουρίας με την χορήγηση ραμιπρίλης (κατά 31%), σε σύγκριση με τη χορήγηση τελμισαρτάνης (κατά 24%, $p = 0,027$ σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη) και σε σύγκριση με τη χορήγηση θεραπείας συνδυασμού (κατά 21%, $p = 0,0009$ σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη). Επιπρόσθετα, η ομάδα ασθενών που έλαβε συνδυασμό ραμιπρίλης/τελμισαρτάνης είχε μικρότερη επίπτωση μικροαλβουμινουρίας ή και μακροαλβουμινουρίας (10,4%) σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη (11,7%, $p = 0,003$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επίπτωση της μικροαλβουμινουρίας ή και της μακροαλβουμινουρίας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ραμιπρίλη και των ασθενών που έλαβαν τελμισαρτάνη (11,1%, $p = 0,119$ σε σύγκριση με τη ραμιπρίλη) (672).

Επιπλέον, στη μελέτη TRANSCEND στους ασθενείς με αγγειακή νόσο αλλά χωρίς μακρολευκωματινουρία, οι επιδράσεις του τελμισαρτάνης στις μείζονες νεφρικές εκβάσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά το σύνθετο καταληκτικό σημείο της αιμοκάθαρσης, του διπλασιασμού της sCr, τις αλλαγές στον eGFR) και αλλαγές στην πρωτεϊνουρία (673). Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο σύνθετο καταληκτικό σημείο με την τελμισαρτάνη έναντι του εικονικού φαρμάκου (58 ασθενείς [1,96%] έναντι 46 ασθενείς [1,55%], HR: 1,29 [95% CI, 0,87 1,89], $p = 0,20$) (673). Μεταξύ των ομάδων τελμισαρτάνης και εικονικού φαρμάκου, 7 και 10 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση και 56 και 36 ασθενείς είχαν διπλασιασμό της sCr, αντίστοιχα (HR: 1,59 [CI, 1,04 2,41], $p = 0,031$). Η πρωτεϊνουρία αυξήθηκε λιγότερο στην ομάδα της τελμισαρτάνης σε σχέση με το

εικονικό φάρμακο (32% [CI, 23% 41%] έναντι 63% [CI, 52% 76%], $p < 0,001$) (673). Οι μειώσεις του eGFR ήταν μεγαλύτερες με τη χορήγηση τελμισαρτάνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μέση αλλαγή στον eGFR, $-3,2 \text{ mL/min ανά } 1,73 \text{ m}^2$ [SD, 18,3] έναντι $-0,26 \text{ mL/min ανά } 1,73 \text{ m}^2$ [SD, 18,0], $p < 0,001$) (673).

Η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη ACCOMPLISH, στην οποία συμμετείχαν 11,506 ασθενείς μελέτησε την επίδραση στη νεφρική λειτουργία του συνδυασμού ενός φαρμάκου που παρεμβαίνει στο ΣΡΑ (βεναζεπρίλη) με θειαζιδικό διουρητικό (HCTZ) ή με ΑΔΑ της κατηγορίας των διυδροπυρινιδών (αμλοδιπίνη). Η χορήγηση του συνδυασμού βεναζεπρίλης με αμλοδιπίνη έναντι βεναζεπρίλης με HCTZ είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη επίπτωση (2% έναντι 3,7%) επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, που ορίστηκε ως διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού ή εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) (320).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη επίσης συσχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (674). Η τελμισαρτάνη, βελτιώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να έχει επιπρόσθετες νεφροπροστατευτικές δράσεις (433, 484). Πράγματι, σε μια μελέτη η χορήγηση τελμισαρτάνης είχε ευνοϊκότερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη (467, 675). Στη μελέτη αυτή [AMADEO (A trial to compare telMisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 100 mg in hypertensive Type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy)] συμμετείχαν 860 ασθενείς με ΣΔΤ2 και πρωινό λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων $\geq 700 \text{ mg/g}$ οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/day) ή λοσαρτάνη (100 mg/day) για 1 έτος (467). Αμφότερες οι δυο ομάδες είχαν παρόμοια επίδραση στη μείωση των επιπέδων της ΑΠ ($p = 0.61$). Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων μειώθηκε κατά 29.8% και 21.4% για την τελμισαρτάνη και τη λοσαρτάνη, αντίστοιχα ($p < 0.0001$ και για τις δυο ομάδες σε σύγκριση με την αρχική τιμή). Ωστόσο, με τη χορήγηση τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αλβουμινουρίας σε σύγκριση με τη χορήγηση λοσαρτάνης ($p = 0.03$) (467).

Ωστόσο, η σύγκριση της χορήγησης τελμισαρτάνης σε σχέση με τη χορήγηση βαλσαρτάνης δεν έδειξε παρόμοια αποτελέσματα (676, 677). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 885 ασθενείς με ΑΥ, ΣΔΤ2, πρωτεϊνουρία ($\geq 900 \text{ mg/24 ώρο}$) και $\text{sCr} \leq 3,0 \text{ mg/dL}$. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τελμισαρτάνη (80 mg/ημέρα) ή βαλσαρτάνη (160 mg/ημέρα) επιπλέον της ήδη υπάρχουσας θεραπείας που ελάμβαναν. Μετά από 1 έτος η πρωτεϊνουρία μειώθηκε κατά 33% και στις δύο ομάδες θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις μεταβολές του eGFR μεταξύ των δύο

ομάδων, ενώ η τελμισαρτάνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση (κατά 14%) του δείκτη οξειδωτικού stress των ούρων (ισοπροστάνιο), σε σχέση με τη βαλσαρτάνη (7%, $p = 0,04$) (676, 677).

Η μελέτη ASCOT-BPLA έδειξε ότι σε ασθενείς όπου χορηγήθηκε το θεραπευτικό σχήμα αμλοδιπίνης και περινδονπρίλης υπήρχε σημαντική μείωση της εμφάνισης διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας αλλά όχι ως πρωταρχικό καταληκτικό σημείο (315, 316). Στη μελέτη ALLHAT φάνηκε επίσης πως η χορήγηση αμλοδιπίνης είχε προστατευτικό ρόλο στη μείωση του eGFR (310, 678, 679). Ο Del Vecchio et al. αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της μανιδιπίνης σε σύγκριση με την εναλαπρίλη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φάνηκε ότι η πρωτεϊνουρία παρέμεινε αμετάβλητη με τη χορήγηση της μανιδιπίνης ενώ μειώθηκε σημαντικά με τη χορήγηση εναλαπρίλης. Παράλληλα δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας και στις δύο ομάδες θεραπείας (344).

4.3.1.2. Πρωτεΐνη και μικροαλβουμινή ούρων - Πρωτεϊνουρία και Μικροαλβουμινουρία

Ως μικροαλβουμινουρία ορίζεται ως η νεφρική απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα (uMalb) μεταξύ 30-300 mg/g κρεατινίνης ούρων (uCr). Η μικροαλβουμινουρία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς (680). Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η μείωση της πρωτεϊνουρίας συνεπάγεται μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (681). Η ευεργετική επίδραση των α-MEA και των ΑΥΑ στην πρωτεϊνουρία έχει αποδειχθεί από διάφορες μελέτες (419, 682). Στη μελέτη TRANSCEND η τελμισαρτάνη μείωσε το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων ($p < 0,001$), καθώς και την εμφάνιση μικρο- και μακρο-αλβουμινουρίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,001$) (673), όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο υποκεφάλαιο.

Η τελμισαρτάνη μοιράζεται κάποιες από τις νεφροπροστατευτικές δράσεις που εμφανίζουν οι θειαζολιδινεδιόνες οι οποίες έχουν ευεργετικές νεφρικές επιδράσεις σε διαβητικούς ασθενείς, αφού μειώνουν το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (437). Η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την αλβουμινουρία σε διαβητικούς ασθενείς και η μείωση αυτή φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από τη μείωση της ΑΠ (412) αλλά και σε μη διαβητικούς ασθενείς με αλβουμινουρία (413).

Η τυχαιοποιημένη μελέτη AMANDHA έδειξε ότι η προσθήκη μανιδιπίνης 20 mg υπερείχε της αμλοδιπίνης 10 mg στη βελτίωση των επιπέδων μικροαλβουμινουρίας, σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔΤ2 και μικροαλβουμινουρία, των οποίων η ΑΠ δεν βρισκόταν σε επαρκή έλεγχο λαμβάνοντας φάρμακο που αναστέλλει το ΣΡΑΑ (343). Σε μια άλλη μελέτη για την επίδραση της ντελαπρίλης στην μικροαλβουμινουρία σε ασθενείς με ΣΔΤ2 σε σχέση με τη μανιδιπίνη φάνηκε ότι και οι δυο θεραπείες ήταν αποτελεσματικές στη μείωση της νεφρικής απέκκρισης μικροαλβουμίνης (683).

4.3.2. Ηλεκτρολύτες ορού

4.3.2.1. Κάλιο (Potassium, K⁺)

Τα μειωμένα επίπεδα K⁺ ασκούν στα λεία μυϊκά κύτταρα την ίδια δράση με τα αυξημένα επίπεδα Na⁺. Ενεργοποιούν το ΣΡΑΑ, οδηγούν σε υπερτροφία του μυοκαρδίου και τελικά σε ΑΥ (684). Η χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ (α-MEA και ΑΥΑ) είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων K⁺ του ορού. Σε μια μεγάλη ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 194,456 ασθενείς, η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας (τιμές > 5 mEq/L και > 5,5 mEq/L) παρατηρήθηκε στο 10,8% και 2,3%, αντίστοιχα του πληθυσμού και φάνηκε ότι οι α-MEA ήταν η πιο συχνά σχετιζόμενη κατηγορία φαρμάκων με την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων K⁺ (685). Τα αποτελέσματα μιας άλλης μεγάλης μελέτης με 69,426 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με α-MEA ή ΑΥΑ έδειξαν ότι η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας στο πρώτο έτος έναρξης της θεραπείας ήταν σχετικά σπάνια σε αυτούς με GFR > 60 mL/min ενώ η συχνότητα αυξανόταν με την ελάττωσή του (686).

4.3.3. Ουρικό οξύ ορού (UA)

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που επισημαίνουν ότι τα υψηλά επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (687, 688). Οι σαρτάνες, με εξαίρεση τη λοσαρτάνη που έχει την ικανότητα μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό (689) έχουν συσχετιστεί με μη σημαντική μεταβολή των επιπέδων του ουρικού οξέος του ορού.

4.4. Επίδραση των μελετώμενων φαρμάκων στις παραμέτρους της ηπατικής βιολογίας

Η μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) μπορεί να κυμαίνεται από στεάτωση, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) έως και κίρρωση. Το κύριο χαρακτηριστικό της NAFLD είναι η συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα, ενώ στην περιπτώσεις της NASH παρατηρείται φλεγμονή και ίνωση. Η NAFLD συσχετίζεται με αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν συχνά αυξημένα ηπατικά ένζυμα εξαιτίας NAFLD/NASH. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς η αύξηση των ηπατικών ενζύμων δεν συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της NAFLD (690). Πράγματι, είναι δυνατόν να παρατηρείται NAFLD και σε άτομα με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα. Μελέτες έδειξαν ότι ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών με φυσιολογικές τρανσαμινάσες έχει NAFLD ή ακόμη και NASH (474, 691). Έτσι για τη διάγνωση της NAFLD είναι απαραίτητη η βιοψία ήπατος (692).

Οι θειαζολιδινεδιόνες, που ενεργοποιούν τους PPAR-γ υποδοχείς, έχουν ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της λιπώδους διήθησης του ήπατος (μείωση των ηπατικών ενζύμων και βελτίωση της ιστολογικής εικόνας) (693, 694). Πράγματι, οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συμπεριλαμβάνουν τη θεραπεία με πιogliταζόνη στην αντιμετώπιση της NASH (695). Η τελμισαρτάνη, εκτός από τη μερική ενεργοποίηση των PPARγ υποδοχέων, επιπρόσθετα ενεργοποιεί και τους PPARα υποδοχείς, μια ιδιότητά της που περιορίζεται στο ήπαρ (433, 441) και ίσως ενδεχόμενα να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της NASH με μηχανισμό παρόμοιο με τις φιμπράτες, οι οποίες ενεργοποιούν τους PPARα υποδοχείς (696). Πράγματι υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τη θεραπεία με τελμισαρτάνη με ευνοϊκές επιδράσεις στην ηπατική βιολογία σε ασθενείς με NAFLD (697).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

5.1. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση των έτοιμων συνδυασμών βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης (160/5 mg ανά ημέρα), ντελαπρίλης/μανιδιπίνης (30/10 mg ανά ημέρα), τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης (80/5 ανά ημέρα) σε χορήγηση διάρκειας τριών μηνών, στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και το γλυκαιμικό έλεγχο σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 2 με διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας.

5.2. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν η εκτίμηση των ενδεχόμενων διαφορών μεταξύ των ομάδων στις μεταβολές των τιμών του HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance) [υπολογίζεται ως εξής: ινσουλίνη νηστείας (mIU/L) x γλυκόζη νηστείας (mg/dL) / 405] που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

5.3. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Η διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων σε μεταβολές στις ακόλουθες παραμέτρους:

- 1) στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων στο αίμα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της ινσουλίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)
- 2) στα επίπεδα της ΑΠ και στο ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής
- 3) στα λιπίδια του ορού: επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC), των τριγλυκεριδίων (TRG), της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C), της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), των απολιποπρωτεϊνών (apo)A-I, B, E, και της λιποπρωτεΐνης(a) [Lp(a)]
- 4) στην ηπατική βιολογία, η οποία θα αξιολογηθεί με τα επίπεδα των AST /ALT /γ-GT και ALP
- 5) στη νεφρική λειτουργία: στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού, στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) που υπολογίζεται από την εξίσωση Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [υπολογίζεται ως εξής: $186 \times \text{serum creatinine}^{-1.154} \times$

$\text{age}^{-0.203} \times 0.742$ (εάν πρόκειται για γυναίκα)] και στην απέκκριση λευκώματος και αλβουμίνης στα ούρα

6) στους ηλεκτρολύτες του ορού

7) στα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό (UA)

8) άλλες βιοχημικές παράμετροι και αιματολογικοί δείκτες

9) η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλήφθηκε επίσης στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1. Ερευνητικός σχεδιασμός

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα ανοιχτής κοορτής, ομάδων παρακολούθησης για χρονικό διάστημα (Panel Study) 3 (τριών) μηνών, σχεδιασμένη σε 3 παράλληλες ομάδες για την αξιοπιστία, την σύγκριση και την επίδραση των θεραπειών ως προς συγκεκριμένες παραμέτρους που ενδεχομένως επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

Οι ομάδες διαμορφώθηκαν με την τυχαία χορήγηση θεραπειών (τυχαιοποίηση) ώστε να εξασφαλιστεί σε σημαντικό βαθμό η ισορροπία των συγχυτικών παραγόντων μεταξύ αυτών. Ενδεχομένως η γνώση της τυχαίας χορήγησης θεραπειών του ερευνητή (blinding), να έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη συγχυτικού σφάλματος λόγω της πιθανής υποκειμενικότητας του.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

6.2. Πληθυσμός της μελέτης

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ). Ως πληθυσμός αναφοράς ορίστηκαν οι ασθενείς με διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας οι οποίοι αποτελούσαν κατοίκους της ευρύτερης περιοχής της Ηπείρου. Ως τελικός πληθυσμός έρευνας ορίστηκαν οι ασθενείς που πληρούσαν τα εξής κριτήρια επιλογής:

I) Ασθενείς με ΣΑΠ 160-179 mmHg ή/και ΔΑΠ 100-109 mmHg και δεν ελάμβαναν αγωγή για ΑΥ.

II) Επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας από 100-125 mg/dL (5.6 -6.9 mmol/L)

Το τελικό δείγμα του πληθυσμού της μελέτης διαμορφώθηκε στα 158 άτομα.

Συλλέχθηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως ηλικία, φύλλο, περιοχή κατοικίας,

οικογενειακή κατάσταση κ.ά. καθώς και δεδομένα από τις έξεις των ασθενών όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ.

6.2.1. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν αγωγή, με διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (IFG) [επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας 100-125 mg/dL (5.6 -6.9 mmol/L)] και με σταδίου 2 ΑΥ οι οποίοι προσήλθαν και παρακολούθηθηκαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων και Παχυσαρκίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, εντάχθηκαν και συμμετείχαν στη μελέτη. Η διάγνωση του σταδίου 2 ΑΥ βασίστηκε στα υψηλά επίπεδα ΑΠ: (ΣΑΠ: 160-179 mmHg ή/και ΔΑΠ: 100-109 mmHg) , σύμφωνα με την κατάταξη του JNC 8th report (563) και σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (ESH) και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας (ESC) του 2013 (18) και του 2018 (13). Για τη διάγνωση της ΑΥ χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές ΑΠ από το μέσο όρο ≥ 2 μετρήσεων της ΑΠ σε καθιστή θέση που μετρήθηκαν κάτω από κατάλληλες συνθήκες, για κάθε μία από τις 2 ή περισσότερες επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία. Με γνώμονα τις ίδιες οδηγίες, χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη διάγνωση και την κατάταξη της ΑΥ και του σταδίου της, η 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ με φορητή συσκευή (ABPM) καθώς επίσης και μέτρηση της ΑΠ κατ' οίκον (HBPM). Οι μετρήσεις αυτές, πραγματοποιούνταν καθημερινά από του ασθενείς για τουλάχιστον 3-4 ημέρες και κατά προτίμηση επί 7 συνεχόμενες ημέρες, τα πρωινά και τα βράδια, και τα αποτελέσματα αυτά καταγράφηκαν σε τυποποιημένα ημερολόγια μετά την κάθε μέτρηση.

6.2.2. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

i) ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή οποιασδήποτε άλλης αγγειακής νόσου, ii) διαταραχή της ηπατική βιολογίας (AST και/ή ALT > 3 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια τιμών, ή/και ιστορικό χρόνιας ηπατικής νόσου, όπως η κίρρωση), iii) κατάχρηση αλκοόλ, iv) επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού > 1.6 mg/dL και/ή ιστορικό ΧΝΝ, όπως σπειραματονεφρίτιδας, χρόνιας πυελονεφρίτιδας, αποφρακτικής νεφρικής νόσου ή πρωτεϊνουρίας), v) ΣΔΤ2 (χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων ή σε 2 ξεχωριστές μετρήσεις επίπεδα γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL), vi) δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (TSH > 5.0 μ U/L), vii) οποιοσδήποτε ιατρικές καταστάσεις θα μπορούσαν να εμποδίσουν την επιτυχή ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου της μελέτης και viii) η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής τους τελευταίους

3 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη, ix) γυναίκες που δεν ελάμβαναν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα ή εγκυμονούσες.

6.3. Τα υπό μελέτη φαρμακευτικά σχήματα

Οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να ακολουθήσουν για τρεις μήνες θεραπεία και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν στις εξής ομάδες φαρμάκων:

- 1) Βαλσαρτάνη/Αμλοδιπίνη 160/5 mg (Συνδυασμός ΒΑΛ/ΑΜΛΟ) ανά ημέρα (n = 54),
- 2) Ντελαπρίλη/Μανιδιπίνη 30/10 mg (Συνδυασμός ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ) ανά ημέρα (n = 53),
- 3) Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη 80/5 mg (Συνδυασμός ΤΕΛ/ΑΜΛΟ) ανά ημέρα (n = 51),

Η συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη της φαρμακευτικής θεραπείας ελέγχονταν με την καταμέτρηση των δισκίων κατά τη διάρκεια της επίσκεψης.

6.4. Συμμόρφωση στη θεραπεία

Προκειμένου να ελεγχθεί η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία γινόταν καταμέτρηση των δισκίων που λάμβαναν οι ασθενείς. Η λήψη < 80% των δισκίων ήταν το όριο για να θεωρηθεί η συμμόρφωση ως ανεπαρκής. Οι ασθενείς είχαν καλή συμμόρφωση στην αγωγή εάν ελάμβαναν 80% - 100% των δισκίων που έπρεπε να πάρουν.

6.5. Ιστορικό ασθενών

Η καταγραφή των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ηλικία, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό, ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και ΣΔΤ2 γινόταν σε κάθε επίσκεψη. Τέλος, γινόταν καταγραφή της λοιπής φαρμακευτικής αγωγής τους κάθε ασθενούς πριν από την έναρξη της χορήγησης των συνδυασμών φαρμάκων της παρούσας μελέτης.

6.6. Αντικειμενική εξέταση

Σε κάθε επίσκεψη γινόταν μέτρηση κάθε ασθενούς, του βάρους και του ύψους των ασθενών με σκοπό τον υπολογισμό του ΔΜΣ [βάρος/ (ύψος*ύψος), σε kg/m²]. Επίσης, γινόταν μέτρηση της περιφέρειας μέσης και της ΑΠ σε καθιστή θέση (μέσος όρος 2 μετρήσεων σε διάστημα 10 λεπτών, η μια μέτρηση από την άλλη απείχε 5 λεπτά).

Η διάγνωση του σταδίου 2 ΑΥ βασίστηκε στα υψηλά επίπεδα ΑΠ: (ΣΑΠ 160-179 mmHg ή/και ΔΑΠ 100-109 mmHg) , σύμφωνα με τις οδηγίες που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενο υποκεφάλαιο.

6.7. Εργαστηριακός έλεγχος

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία. Ο διαχωρισμός του ορού έγινε μετά από φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές για 15 λεπτά και το δείγμα καταψύχθηκε στους -80°C.

Για τον προσδιορισμό της ουρίας του ορού (sUrea) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της γλουταμικής αφυδρογονάσης, ενώ για τον προσδιορισμό των επιπέδων της sCr η τροποποιημένη μέθοδος Jaffe. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των ολικών λευκωμάτων (TPR) και της αλβουμίνης (Alb) του ορού έγινε με βάση τη μέθοδο Biuret και bromocresol green αντίστοιχα.

Ο προσδιορισμός της γλυκόζης και των λιπιδαιμικών παραμέτρων του ορού έγινε σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 640 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany). Η γλυκόζη προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της εξοκινάσης: παρουσία εξοκινάσης και ATP, η γλυκόζη μετατρέπεται αρχικά σε 6-P-γλυκόζη και στη συνέχεια παρουσία αφυδρογονάσης της 6-P-γλυκόζης και NADP⁺ σε 6-P-γλυκονικό. Μετρήθηκε αύξηση της απορρόφησης στα 340nm (NADH).

Η TC και τα TRG στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με ενζυματικές μεθόδους. Για τον προσδιορισμό της TC αρχικά το ποσοστό της χοληστερόλης που είναι εστεροποιημένο υδρολύεται σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια η ολική χοληστερόλη μετατρέπεται σε χολεστερόνη και υπεροξείδιο, το οποίο μετράται ποσοτικά με το σχηματισμό χρωμογόνου στα 510nm. Για τη μέτρηση των TRG γίνεται καταρχήν υδρόλυση τους σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκερόλης σε τρία στάδια.

Ο προσδιορισμός της HDL-C έγινε με ενζυματική μέθοδο (όπως η ολική χοληστερόλη) μετά από δέσμευση των LDL, VLDL και των χυλομικρών με αντισώματα κατά των β-λιποπρωτεϊνών. Η τιμή της LDL-C υπολογίστηκε από τον τύπο του Friedewald: LDL-C = ολική χοληστερόλη - (HDL-C + TRG/5) σε δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία και η τιμή των TRG ήταν <400 mg/dL. Ο προσδιορισμός των τιμών των ApoA-I, ApoB, ApoE, και της Lp(a) στον ορό έγινε με ανοσονεφελομετρία σε νεφελόμετρο PROSPECT (Dade Behring, Liederbach, Germany) χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα για κάθε απολιποπρωτεΐνη.

Η ινσουλίνη προσδιορίστηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο με φθορίζον προϊόν, η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική των μικροσωματιδίων (Microparticle Enzyme Immunoassay, ABBOTT GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany). Ο δείκτης HOMA-IR υπολογίστηκε ως εξής: $\text{HOMA-IR} = [\text{ινσουλίνη νηστείας (mIU/L)} \times \text{γλυκόζη νηστείας (mg/dL)}] / 405$ (604, 606). Ο δείκτης HOMA-B υπολογίστηκε ως εξής: $360 \times \text{ινσουλίνη νηστείας (\mu U/mL)} / (\text{γλυκόζη νηστείας (mg/dL)} - 63)$ (613).

Για τον έλεγχο της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των μεθόδων προσδιορισμού (εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος) χρησιμοποιήθηκαν οι οροί ελέγχου Decision[®] (Levels 1,2,3) της Beckman (Fullerton, CA).

Για τον προσδιορισμό της εκτίμησης της πρωτεϊνουρίας, ελήφθησαν δείγματα πρωινών ούρων, τα οποία αφού φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές/min, αποθηκεύθηκαν στους -80°C μέχρι την ανάλυσή τους (η οποία έγινε μέσα σε 1 μήνα από τη συλλογή του τελευταίου δείγματος). Στο δείγμα των πρωινών ούρων έγινε προσδιορισμός των επιπέδων της κρεατινίνης (uCr), των ολικών λευκωμάτων (uTPR) και της μικροαλβουμίνης ούρων (uMalb) που προσδιορίστηκαν με τη χρήση του αναλυτή κλινικής χημείας Olympus AU 600 (Olympus Diagnostika, Hamburg, Germany). Η νεφρική απέκκριση τόσο των ολικών λευκωμάτων όσο και της μικροαλβουμίνης προσδιορίστηκε με βάση το πηλίκο της συγκέντρωσης της παραμέτρου στο πρωινό δείγμα ούρων προς τη συγκέντρωση της uCr του ίδιου δείγματος ούρων, δηλαδή με βάση τους λόγους: uTPR/uCr , uMalb/uCr .

6.8. Χρονοδιάγραμμα της μελέτης

Οι ανθρωπομετρικές και οι μεταβολικές παράμετροι εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 μήνες θεραπείας. Η έναρξή της μελέτης πραγματοποιήθηκε το 2014 και ολοκληρώθηκε το 2018. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν στην αρχή και στο πέρας της μελέτης καταγράφοντας τις σωματομετρικές, κλινικές, και εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών πριν και μετά την τρίμηνη χορήγηση θεραπείας.

6.9. Ηθικά ζητήματα

Η ένταξη των ασθενών και η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε έπειτα από συναίνεση για συμμετοχή τους κατόπιν ενημέρωσής τους. Η μελέτη χρησιμοποίησε κωδικοποιημένα δεδομένα, με μοναδικούς προσωπικούς κωδικούς για τον κάθε ασθενή, ώστε να εξασφαλιστεί και να διατηρηθεί η ανωνυμία των ασθενών.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του ΠΓΝΙ.

6.10. Πλεονεκτήματα

Συλλέγοντας δεδομένα επαναλαμβανόμενα για τα ίδια άτομα, το κάθε άτομο προκύπτει μάρτυρας του εαυτού του. Διαχρονικές μελέτες κοορτής βάσει σχεδιασμού παρέχουν αξιόπιστα αποτελέσματα και αιτιολογικά συμπεράσματα.

6.11. Μειονεκτήματα

Στην παρούσα μελέτη υπάρχουν μειονεκτήματα καθώς, παρά το γεγονός ότι τα κριτήρια συλλογής και καταγραφής πληροφοριών ήταν ίδια για κάθε ομάδα η έλλειψη γνώσης πιθανών συγχυτικών παραγόντων και η μη ανάλυση τους, ενδεχομένως να οδηγήσουν σε πλασματικές συσχετίσεις όσον αφορά τα αποτελέσματα της έρευνας. Επίσης λόγω του μικρού σχετικά δείγματος για την διαμόρφωση των η ισχύς της μελέτης είναι μικρή. Η παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε κατόπιν συχνης επικοινωνίας ώστε η γνώση της πληροφορίας για την υποχρεωτική ημερήσια δοσολογία να είναι ορθή. Δεν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση των συγχυτικών παραγόντων. Εν κατακλείδι, η ύπαρξη του συστηματικού σφάλματος είναι αρκετά πιθανή λόγω της μη καταγραφής συννοσηροτήτων και ατομικών συνηθειών ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Η ύπαρξη του συστηματικού σφάλματος είναι αρκετά πιθανή λόγω του ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ανοιχτή κοόρτη με αποτέλεσμα η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων να είναι εσωτερική και ως εκ τούτου τα ευρήματα της έρευνας να μην μπορούν να γενικευτούν στον γενικό πληθυσμό παρά μόνο στον πληθυσμό αναφοράς της μελέτης.

8.12. Σχεδιασμός και ανάλυση δεδομένων

Ο σχεδιασμός των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με κριτήριο τις παραμέτρους ενδιαφέροντος που προέκυψαν από τις σωματομετρικές, κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αφορούν σωματομετρικές, κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις καθώς και ατομικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Η εισαγωγή τους πραγματοποιήθηκε σε βάση δεδομένων του στατιστικού πακέτου SPSS αρχικά. Η ανάλυσή τους πραγματοποιήθηκε σε βάση του προγράμματος λογιστικών φύλλων EXCEL και

αφορούσε 250 μεταβλητές. Η επαλήθευση, η επεξεργασία, η τροποποίηση και η κανονικοποίηση των δεδομένων έγινε με την γλώσσα υπολογιστών SQL σύμφωνα με προγραμματισμό κατάλληλων σχεσιακών πινάκων για την αποφυγή επαναληψιμότητας και πιθανών διπλοεγγραφών χρησιμοποιώντας ως ατομικό μοναδικό κριτήριο (κλειδί) τον μοναδικό τους αριθμό σύμφωνα με την καταγραφή τους στη βάση δεδομένων.

Η ανάλυση των δεδομένων για τις εξαρτημένες μεταβλητές πραγματοποιήθηκε με τον έλεγχο των μέσων τιμών για εξαρτημένα δείγματα (paired sample test) και τον έλεγχο των διάμεσων τιμών για εξαρτημένα δείγματα με την στατιστική δοκιμασία του προσημικού test κατά ζεύγη του Wilcoxon για παραμετρικά και μη παραμετρικά μεγέθη αντίστοιχα. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε σύμφωνα με τον ανεξάρτητο παραμετρικό έλεγχο One Way Anova και ανεξάρτητο μη παραμετρικό Kruskal-Wallis. Η ισότητα των διακυμάνσεων ελέγχθηκε με την στατιστική δοκιμασία Bartlett για κανονικά δείγματα και με το Fligner Killen test για ημί-κανονικές κατανομές των δειγμάτων. Οι πολλαπλές συγκρίσεις των παραμετρικών δεδομένων ελέγχθηκαν με αναλύσεις Post-Hoc, συγκεκριμένα με δοκιμές εύρους του Tukey (ίσες διακυμάνσεις) και Tamhane's T2 (άνισες διακυμάνσεις) ανάλογα με τα αποτελέσματα ισότητας των διακυμάνσεων. Οι πολλαπλές συγκρίσεις των μη παραμετρικών δεδομένων πραγματοποιήθηκαν με την στατιστική δοκιμασία του Wilcoxon rank sum test με διόρθωση συνέχειας.

Συμπεριλήφθηκαν όλες οι ακραίες τιμές εκτός των αρκετά ακραίων. Η κανονικότητα ελέγχθηκε με στατιστικό έλεγχο Kolmogorov-Smirnov για δείγματα με τουλάχιστον 30 παρατηρήσεις ενώ με Shapiro Wilk για δείγματα με έως 29 παρατηρήσεις. Στη περίπτωση που δεν υπήρχε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για την υπόθεση της κανονικότητας, ελέγχθηκε η προσέγγισή της έπειτα από έλεγχο της κατανομής του ιστογράμματος και την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Οι αριθμητικές τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (SD), ως διάμεση τιμή (25^ο – 75^ο) για τα παραμετρικά και τα μη παραμετρικά μεγέθη αντίστοιχα και ως μέγεθος (ποσοστό %). Ως επίπεδο σημαντικότητας θεωρήθηκε $\alpha=5\%$.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση γραμμικών μοντέλων μικτών επιδράσεων (Linear Mixed-Effects Models) για τον έλεγχο, τη στάθμιση και τη διόρθωση της μεταβλητής ενδιαφέροντος ως προς όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Η εγκυρότητα των μοντέλων ελέγχθηκε σύμφωνα με τους κανόνες των γραμμικών μοντέλων μικτών επιδράσεων. Η ανεξαρτησία (Independency) των καταλοίπων εξασφαλίστηκε

σύμφωνα με την πληροφορία κατάλληλων διαγραμμάτων των κανονικοποιημένων καταλοίπων ως προς μεταβλητές του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων παρουσιάζοντας τυχαία συμπεριφορά. Η κανονικότητα (Normality) των καταλοίπων ελέγχθηκε με διαγράμματα και στατιστικό έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Η ομοιοσκεδαστικότητα (Heteroskedasticity) των καταλοίπων ελέγχθηκε σύμφωνα με τις στατιστικές δοκιμασίες Breusch-Pagan και γραφικά. Οι έκτοπες (Outliers) παρατηρήσεις αφαιρέθηκαν σύμφωνα με τις κρίσιμες τιμές που προέκυψαν από την κατανομή των καταλοίπων. Οι επιδραστικές (Influential) ελέγχθηκαν σύμφωνα με την πληροφορία των Cook's Distance με κρίσιμες τιμές που προέκυψαν από πίνακες όπου λαμβάνουν υπόψη το μέγεθος των μοντέλων και του δείγματος με διόρθωση Bonferroni. Η αξιοπιστία των μοντέλων δεν μπόρεσε να ελεγχθεί διότι το δείγμα είναι αρκετά μικρό. Οι συγκρίσεις των μοντέλων πραγματοποιήθηκαν με τα κριτήρια AIC, BIC και LR test. **Η ανάλυση των δεδομένων υλοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου R version 4.0.3 (2020-10-10).**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ($n = 158$ άτομα), οι 98 ήταν άνδρες και οι 60 γυναίκες εκ των οποίων οι 39 ήταν καπνιστές και οι 31 κατανάλωναν αλκοόλ (κοινωνικά και όχι σε επίπεδο κατάχρησης). Τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ: 53 άτομα (30 άνδρες/23 γυναίκες εκ των οποίων 12 καπνιστές και 7 με ιστορικό κοινωνικής κατανάλωσης αλκοόλ), στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ: 51 άτομα (35 άνδρες/16 γυναίκες εκ των οποίων 13 καπνιστές και 16 με ιστορικό κοινωνικής κατανάλωσης αλκοόλ) και στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ: 54 άτομα (33 άνδρες/21 γυναίκες εκ των οποίων 14 καπνιστές και 8 με ιστορικό κοινωνικής κατανάλωσης αλκοόλ). Από τους ασθενείς αυτούς όλοι ολοκλήρωσαν την μελέτη επιτυχώς.

7.1. Σωματομετρικές παράμετροι – τιμές ΑΠ κατά την έναρξη της μελέτης

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το ύψος, το σωματικό βάρος (weight), το δείκτη μάζας σώματος [ΔΜΣ, body mass index (BMI)] τη ΣΑΠ και ΔΑΠ όπως επίσης και στην ηλικία μεταξύ των ομάδων.

Ο Πίνακας 21 παρουσιάζει τα σωματομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, που καταγράφηκαν κατά την έναρξη της μελέτης.

Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης

Συνδυασμός φαρμάκων	NTEL/MANI	TEL/AMLO	BAL/AMLO	p-value
Χαρακτηριστικά				
n (Άνδρες-Γυναίκες)	53 (30-23)	51 (35-16)	54 (33-21)	NS
Ηλικία (Ετη)	58.08 ± 11.73	58.04 ± 13.60	64.44 ± 11.64	NS
Καπνιστές (n, %)	12 (22.6)	13 (25.4)	14 (25.9)	NS
Χρήση Αλκοόλ (n, %)	7 (13.2)	16 (31.4)	8 (14.8)	NS
Βάρος Σώματος (weight) (Kg)	83.67 ± 13.21	84.72 ± 12.87	80.83 ± 11.80	NS
Ύψος (m)	1.68 [1.62-1.77]	1.72 [1.6-1.77]	1.69 [1.62-1.75]	NS
BMI (Kg/m²)	28.73 [27.73-30.3]	29.32 [27.37-31.65]	28.09 [26.81-29.89]	NS
ΣΑΠ (mmHg)	156 [151-161]	163[158-168]	162 [159.25-165]	NS
ΔΑΠ (mmHg)	100 [88-101]	100 [95-106]	100 [92-103.75]	NS

Πίνακας 21: Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Ποσοστό (Μέγεθος), Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25^ο-75^ο].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEL/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEL/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με την θεραπεία NTEL/MANI

^p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEL/AMLO, ^^p < 0.01 σε σύγκριση με την θεραπεία TEL/AMLO, ^^p < 0.001 σε σύγκριση με την θεραπεία TEL/AMLO

\$p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία BAL/AMLO, \$\$p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία BAL/AMLO, \$\$\$p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία BAL/AMLO

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, BMI:Δείκτης Μάζας Σώματος.

NS: Non-gignificant

7.2. Μεταβολές στις σωματομετρικές παραμέτρους και στις τιμές ΑΠ, κατά την έναρξη και στο τέλος της μελέτης

Ο Πίνακας 22 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των σωματομετρικών εξετάσεων καθώς και τις μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ, πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία, τις μονάδες και τα ποσοστά μεταβολής.

Η περίμετρος μέσης διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.008$) με μεταβολή -1.11 cm το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 1.06%. Στατιστικά σημαντικά διέφερε ομοίως και στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ($p = 0.036$) στο τέλος της μελέτης με μεταβολή -0.74 cm το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 0.72%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

Το σωματικό βάρος (weight) διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.02$) με μεταβολή -1.51 Kg το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 1.8%. Στατιστικά σημαντικά διέφερε ομοίως στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ($p = 0.011$) στο πέρας της θεραπείας με μεταβολή -0.96 Kg το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 1.19%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

Σημαντική διαφορά υπήρχε για το ΔΜΣ στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.004$) με μεταβολή -0.66 Kg/m² το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 2.3%. Στατιστικά σημαντικά, διέφερε ομοίως και στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ($p = 0.009$), με μεταβολή -0.54 Kg/m² το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 1.92%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

Η ΣΑΠ διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για κάθε ομάδα ($p < 0.001$) με μεταβολή -18 mmHg για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ (το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 11.54%), -24 mmHg για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ (ποσοστό μείωσης 14.72%) και -22 mmHg για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ (ποσοστό μείωσης 13.58%).

Η ΔΑΠ διέφερε επίσης σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα ($p < 0.001$) με μεταβολή -12 mmHg για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 12%, -15 mmHg για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 15% και -13 mmHg για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 13%, αντίστοιχα.

Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας, προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή των τιμών της ΣΑΠ στο τέλος της μελέτης, για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, η οποία διέφερε σημαντικά από την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ($p < 0.05$) και από την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ($p < 0.001$). Στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ παρατηρήθηκε η πιο μικρή μείωση στις τιμές της ΣΑΠ από τις 3 ομάδες θεραπείας. Δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην μεταβολή των τιμών των υπολοίπων μεταβλητών από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της, για κάθε ομάδα.

Αποτελέσματα σωματομετρικών εξετάσεων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>Περίμετρος μέσης (cm)</u>				
NTEΛ/MANI	105.19 ± 9.36	104.08 ± 9.12	-1.06 (-1.11)	0.008
TEΛ/AMΛO	106.94 ± 8.33	106.25 ± 8.68	-0.65 (-0.69)	0.137
BAΛ/AMΛO	103.02 ± 8.81	102.28 ± 8.22	-0.72 (-0.74)	0.036
<u>BMI (Kg/m²)</u>				
NTEΛ/MANI	28.73 [27.73-30.3]	28.07 [26.95-30.12]	-2.3 (-0.66)	0.004
TEΛ/AMΛO	29.32 [27.37-31.65]	28.41 [26.7-31.84]	-3.1 (-0.91)	0.247
BAΛ/AMΛO	28.09 [26.81-29.89]	27.55 [26.31-29.74]	-1.92 (-0.54)	0.009
<u>Υψος (m)</u>				
NTEΛ/MANI	1.68 [1.62-1.77]	1.68 [1.62-1.77]	0 (0)	>0.999
TEΛ/AMΛO	1.72 [1.6-1.77]	1.72 [1.6-1.77]	0 (0)	>0.999
BAΛ/AMΛO	1.69 [1.62-1.75]	1.69 [1.62-1.75]	0 (0)	0.322
<u>Σωματικό Βάρος (weight) (Kg)</u>				
NTEΛ/MANI	83.67 ± 13.21	82.16 ± 12.79	-1.8 (-1.51)	0.02
TEΛ/AMΛO	84.72 ± 12.87	84.15 ± 12.29	-0.67 (-0.57)	0.167
BAΛ/AMΛO	80.83 ± 11.8	79.87 ± 11.86	-1.19 (-0.96)	0.011
<u>ΣΑΠ (mmHg)</u>				
NTEΛ/MANI	156 [151-161]	138 [132-145]	-11.54 (-18)	<0.001 ^{^^^} \$
TEΛ/AMΛO	163 [158-168]	139 [134.5-142.5]	-14.72 (-24)	<0.001 ^{***}
BAΛ/AMΛO	162 [159.25-165]	140 [135-145]	-13.58 (-22)	<0.001 [*]
<u>ΔΑΠ (mmHg)</u>				
NTEΛ/MANI	100 [88-101]	88 [82-90]	-12 (-12)	<0.001
TEΛ/AMΛO	100 [95-106]	85 [80-89]	-15 (-15)	<0.001
BAΛ/AMΛO	100 [92-103.75]	87 [77.75-90]	-13 (-13)	<0.001

Πίνακας 22: Αποτελέσματα σωματομετρικών εξετάσεων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25^ο-75^ο].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI

[^]p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/AMΛO, ^{^^}p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/AMΛO, ^{^^^}p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/AMΛO

^{\$}p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία BAΛ/AMΛO, ^{\$\$}p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία BAΛ/AMΛO, ^{\$\$\$}p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία BAΛ/AMΛO

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος.

NA: Ελλείπουσα τιμή

7.3. Επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στις υπόλοιπες γλυκαιμικές παραμέτρους

7.3.1. Glu, INS, HbA1c, Glu 120 min (OGTT), HOMA-IR

Στον Πίνακα 23 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της επίδρασης του κάθε θεραπευτικού συνδυασμού στο μεταβολισμό των υδατανθράκων καθώς και η μεταβολή σε άλλες γλυκαιμικές παραμέτρους πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία, καθώς επίσης οι μονάδες και τα ποσοστά μεταβολής για την κάθε ομάδα θεραπείας.

Η γλυκόζη νηστείας (Glu) διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας στην ομάδα NTEL/MANI ($p = 0.004$) με μεταβολή -1.55 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 1.55%. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ομοίως και στην ομάδα TEL/AMLO ($p = 0.005$) μέχρι το πέρας της θεραπείας, με μεταβολή -1.78 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 1.78%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα BAL/AMLO.

Η ινσουλίνη νηστείας (INS) διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για την ομάδα TEL/AMLO ($p = 0.005$) με μεταβολή -3 μ IU/ml, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 23.08%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα NTEL/MANI και BAL/AMLO.

Η γλυκόζη 120 min (Glu 120 min) στην OGTT διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για την ομάδα NTEL/MANI ($p < 0.05$) με μεταβολή -9.03 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 6.63%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα TEL/AMLO και BAL/AMLO.

Ο δείκτης HOMA-IR διέφερε στατιστικά σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για την ομάδα TEL/AMLO ($p = 0.005$) με μεταβολή -0.69 μονάδες το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 22.55%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα NTEL/MANI και BAL/AMLO.

Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη μεταβολή των τιμών της INS από την έναρξη μέχρι το τέλος της θεραπείας, για την ομάδα TEL/AMLO, η οποία διέφερε από την ομάδα NTEL/MANI ($p < 0.01$) και από την ομάδα BAL/AMLO ($p < 0.001$). Στην ομάδα TEL/AMLO παρατηρήθηκε η μοναδική μείωση των τιμών INS σε σχέση με τις άλλες ομάδες θεραπείας στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών της.

Η μεταβολή της Glu 120 min στην OGTT διέφερε σημαντικά ($p < 0.05$), μεταξύ των ομάδων θεραπείας ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ (μείωση κατά 6.63%) σε σχέση με την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ (αύξηση κατά 1.53%) έπειτα από τους 3 μήνες αγωγής.

Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων για το δείκτη HOMA-IR παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p < 0.05$) και ισχυρά στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ($p < 0.001$) μετά από τους 3 μήνες αγωγής.

Αποτελέσματα εξετάσεων γλυκαιμικού προφίλ πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>Glu (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	100 [99.5-107.5]	98.45 ± 13.22	-1.55 (-1.55)	0.004
TEΛ/ΑΜΛΟ	100 [99.6-106.0]	98.22 ± 13.24	-1.78 (-1.78)	0.005
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	104 [100.2-110.7]	103.96 ± 10.51	-0.04 (-0.04)	0.622
<u>INS (μIU/mL)</u>				
NTEΛ/MANI	8.6 [6.3-11.4]	9 [5.8-11.8]	4.65 (0.4)	0.602 ^{^^}
TEΛ/ΑΜΛΟ	13 [9.5-14.9]	10 [6.2-13.5]	-23.08 (-3.0)	0.005 ^{**\$\$\$}
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	6.2 [4.2-9.23]	7.2 [4.77-10.47]	16.13 (1.0)	0.136 ^{^^^}
<u>HbA1c (%)</u>				
NTEΛ/MANI	5.6 ± 0.55	5.64 ± 0.57	0.71 (0.04)	0.195
TEΛ/ΑΜΛΟ	5.67 ± 0.44	5.71 ± 0.46	0.71 (0.04)	0.497
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	5.79 ± 0.33	5.75 ± 0.32	-0.69 (-0.04)	0.236
<u>Glu 120'</u>				
<u>(OGTT)(mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	136.22 ± 35.26	127.19 ± 37.89	-6.63 (-9.03)	0.022 [^]
TEΛ/ΑΜΛΟ	122.82 ± 26.88	124.7 ± 31.7	1.53 (1.88)	0.206 [*]
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	139.95 ± 26.9	131.61 ± 26.05	-5.96 (-8.34)	0.053
<u>HOMA-IR</u>				
NTEΛ/MANI	2.14 [1.52-2.89]	2.17 [1.35-2.74]	1.4 (0.03)	0.577 [^]
TEΛ/ΑΜΛΟ	3.06 [2.27-3.91]	2.37 [1.44-3.61]	-22.55 (-0.69)	0.005 ^{*\$\$\$}
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	1.66 [1.01-2.18]	1.87 [1.05-2.83]	12.65 (0.21)	0.072 ^{^^^}

Πίνακας 23: Αποτελέσματα εξετάσεων γλυκαιμικού προφίλ πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25ο-75ο].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία

NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI

[^]p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^{^^}p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία

TEΛ/ΑΜΛΟ, ^{^^^}p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ

^{\$}p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, ^{\$\$}p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία

ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, ^{\$\$\$}p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.3.2. HOMA-B, QUICKI

Στον Πίνακα 24 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων HOMA-B και QUICKI πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία, οι μονάδες και τα ποσοστά μεταβολής.

Ο δείκτης HOMA-B διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.006$) με μεταβολή +6.61 μονάδες το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης 7%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Ο δείκτης QUICKI επίσης, διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ($p = 0.002$) με μεταβολή +0.02 μονάδες το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης 6%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ και ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.

Αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων HOMA-B και QUICKI

Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>HOMA-B (%)</u>				
ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ	81.63 [52.62-103.52]	88.24 [63.91-137]	7 (6.61)	0.006
ΤΕΛ/ΑΜΛΟ	118.33 [85.23-144.86]	95.57 [65.66-142.61]	-24 (22.76)	0.283
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	57.95 [38.3-84.82]	69.59 [40.71-99.13]	17 (11.64)	0.067
<u>QUICKI</u>				
ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ	0.34 [0.33-0.36]	0.34 [0.33-0.37]	0 (0)	0.177
ΤΕΛ/ΑΜΛΟ	0.32(0.31-0.34)	0.34 [0.32-0.36]	6 (0.02)	0.002
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	0.35 [0.34-0.38]	0.35 [0.33-0.38]	0 (0)	0.487

Πίνακας 24: Αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων HOMA-B και QUICKI

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25^ο-75^ο].

* $p < 0.05$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, ** $p < 0.01$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, *** $p < 0.001$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ

^ $p < 0.05$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, ^^ $p < 0.01$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, ^^ $p < 0.001$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ

\$ $p < 0.05$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$ $p < 0.01$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$\$ $p < 0.001$ σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.4. Μεταβολές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων

7.4.1. Λίπδια και απολιποπρωτεΐνες

Ο Πίνακας 25 παρουσιάζει τα αποτελέσματα των λιπιδαιμικών παραμέτρων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία καθώς επίσης τις μονάδες και τα ποσοστά μεταβολής για κάθε μεταβλητή.

Η LDL-C διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για την ομάδα NTEΛ/MANI ($p = 0.006$) με μεταβολή -8.5 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 6.7%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα TEΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Η TC διέφερε στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEΛ/MANI ($p = 0.009$) με μεταβολή -8.26 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 4.01%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα TEΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Η ApoB διέφερε στατιστικά σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEΛ/MANI ($p = 0.042$) με μεταβολή $+0.71$ mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης 0.84%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα TEΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την κάθε ομάδα ξεχωριστά, στα επίπεδα HDL-C, τα TRG, την ApoA-I, ApoE και την Lp(a).

Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας σχετικά με τη μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων και των απολιποπρωτεϊνών, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μεταβολή των τιμών των μεταβλητών, από την έναρξη της θεραπείας μέχρι και το τέλος της.

<i>Αποτελέσματα λιπιδαιμικών παραμέτρων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία</i>				
Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>TC (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	205.79 ± 41.06	197.53 ± 41.6	-4.01 (-8.26)	0.009
TEΛ/ΑΜΛΟ	196.43 ± 44.88	196.65 ± 50.11	0.11 (0.22)	0.963
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	195.2 ± 37	192.28 ± 44.23	-1.5 (-2.92)	0.456
<u>HDL-C (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	52.13 ± 13.72	52.17 ± 12.35	0.08 (0.04)	0.962
TEΛ/ΑΜΛΟ	49.37 ± 10.91	48.37 ± 9.85	-2.03 (-1)	0.330
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	51.8 ± 10.39	52.37 ± 10.87	1.1 (0.57)	0.480
<u>LDL-C (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	126.88 ± 36.76	118.38 ± 38.91	-6.7 (-8.5)	0.006
TEΛ/ΑΜΛΟ	121.56 ± 40.04	121.84 ± 44.29	0.23 (0.28)	0.945
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	119.92 ± 33.01	115.97 ± 39.83	-3.29 (-3.95)	0.194
<u>ApoA-I (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	146.49 ± 29.52	147.65 ± 28.42	0.79 (1.16)	0.635
TEΛ/ΑΜΛΟ	144.83 ± 21.9	144.51 ± 21.49	-0.22 (-0.32)	0.868
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	148.87 ± 20.22	151.15 ± 24.29	1.53 (2.28)	0.369
<u>ApoB (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	84.1 [68.8-108]	84.81 ± 23.86	0.84 (0.71)	0.042
TEΛ/ΑΜΛΟ	103 [77.3-114]	98.45 ± 26.8	-4.42 (-4.55)	0.548
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	89.25 [73.28-103.6]	87.61 ± 20.19	-1.84 (-1.64)	0.617
<u>ApoE (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	36.3 [30.7-44]	35.7 [31.7-42.7]	-1.65 (-0.6)	0.372
TEΛ/ΑΜΛΟ	35.9 [32-50.25]	39.2 [31-50]	9.19 (3.3)	0.834
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	37.55 [33.67-42.75]	36.25 [32.52-42]	-3.46 (-1.3)	0.165
<u>Lp(a) (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	6.9 [3.4-10.4]	6.8 [4.1-10.8]	-1.45 % (-0.1)	0.587
TEΛ/ΑΜΛΟ	9.3 [4.35-27.8]	7.9 [3.3-19.2]	-15.05 % (-1.4)	0.076
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	9.25 [4.08-22.9]	9.7 [3.4-20.08]	4.86 % (0.45)	0.222

Πίνακας 25: Αποτελέσματα λιπιδαιμικών παραμέτρων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25^ο-75^ο].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI

^p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ

\$p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$\$p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.4.2. Λόγοι: TRG/HDL-C, TC/HDL-C, triglyceride-glucose index (TyG)

Στον **Πίνακα 26** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων TRG/HDL-C, TC/HDL-C, TyG, πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία, οι μονάδες μεταβολής καθώς και τα ποσοστά μεταβολής.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας έπειτα από την έναρξή της για τις παραμέτρους TRG/HDL-C, TC/HDL-C και TyG index για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας για όλες τις παραπάνω παραμέτρους δεν προέκυψαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές, πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία.

Αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων TRG/HDL-C, TC/HDL-C, triglyceride-glucose index (TyG)

Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>TRG/HDL-C</u>				
<u>ratio</u>				
NTEΛ/MANI	2.91 ± 2.44	2.84 ± 2.06	-2 (-0.07)	0.693
TEΛ/ΑΜΛΟ	2.33 [1.68-3.25]	2.48 [1.93-3.57]	6 (0.15)	0.390
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	1.94 [1.69-3.12]	1.88 [1.63-2.78]	-3 (0.06)	0.724
<u>TC/HDL-C</u>				
<u>ratio</u>				
NTEΛ/MANI	4.12 ± 1.09	3.92 ± 1.05	-5.09 (-0.2)	0.160
TEΛ/ΑΜΛΟ	4.11 ± 1.13	4.17 ± 1.13	1.56 (0.07)	0.568
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	3.87 ± 0.87	3.79 ± 1.06	-2.15 (-0.08)	0.302
<u>TyG index</u>				
NTEΛ/MANI	8.67 ± 0.57	8.68 ± 0.49	0.11 (0.01)	0.857
TEΛ/ΑΜΛΟ	8.68 ± 0.46	8.68 ± 0.38	-0.01 (0)	0.989
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	8.65 ± 0.41	8.65 ± 0.42	-0.04 (0)	0.935

Πίνακας 26: Αποτελέσματα μεταβολών των παραμέτρων TRG/HDL-C, TC/HDL-C, triglyceride-glucose index (TyG)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25°-75°].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI

^p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ

\$p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$\$p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.5. Μεταβολές των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας

Στον Πίνακα 27 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας πριν και μετά την τρίμηνη αγωγή.

Από την ανάλυση των δεδομένων δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για την sCr, sUrea και το eGFR είτε για την κάθε ομάδα ξεχωριστά, είτε στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Στη ανάλυση των βιοχημικών εξετάσεων των ουρών παρατηρήθηκε ότι η uCr διέφερε στατιστικά σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEL/MANI ($p = 0.013$) με μεταβολή 0.77 μονάδες το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης 0.61%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα TEL/AMLO και ΒΑΛ/AMLO. Η uTPR διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEL/MANI ($p < 0.001$) με μεταβολή -1 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 14.29%. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ομοίως και στην ομάδα TEL/AMLO ($p = 0.002$) στο πέρας της θεραπείας, με μεταβολή -2 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 20%. Σημαντική διαφορά ομοίως υπήρξε και στην ομάδα ΒΑΛ/AMLO ($p < 0.001$) στο πέρας της θεραπείας με μεταβολή -2 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 28.57%.

Η uMalb διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEL/MANI ($p < 0.001$) με μεταβολή -0.5 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης: 35.71%. Ομοίως και στην ομάδα TEL/AMLO ($p < 0.001$) παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά, με μεταβολή -0.9 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 45%. Στατιστικά σημαντικά διέφερε επίσης και στην ομάδα ΒΑΛ/AMLO ($p = 0.002$) στο πέρας της θεραπείας με μεταβολή -0.1 mg/dL το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 10.53%.

Ο λόγος uMalb/uCr (ανά γραμμάριο uCr) διέφερε στατιστικά σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα NTEL/MANI ($p = 0.002$) με μεταβολή -0.92 mg/gr uCr το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 10.57%. Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ομοίως και στην ομάδα TEL/AMLO ($p < 0.001$) στο πέρας της θεραπείας, με μεταβολή -4.43 μονάδες το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 36.19%, ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΒΑΛ/AMLO στο τέλος της τρίμηνης αγωγής.

Στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μεταβολή των τιμών του λόγου uMalb/uCr (ανά γραμμάριο uCr) από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της για την ομάδα TEL/AMLO σε σχέση με την ομάδα ΒΑΛ/AMLO ($p < 0.05$). Στην ομάδα TEL/AMLO παρατηρήθηκε η πιο μεγάλη μείωση του λόγου αυτού (36.19% έναντι 8.6%, αντίστοιχα).

Αποτελέσματα εξετάσεων νεφρικής λειτουργίας και βιοχημικών εξετάσεων ούρων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>sCr (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	0.93 [0.82-0.99]	0.91 ±0.17	-2.15 (-0.02)	0.746
TEΛ/ΑΜΛΟ	1 [0.92-1.06]	0.97 ±0.18	-3 (-0.03)	0.149
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	0.9 [0.8-1.06]	0.94 ±0.18	4.44 (0.04)	0.645
<u>sUrea (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	35.02 ±8.74	33.68 ±8.05	-3.83 (-1.34)	0.357
TEΛ/ΑΜΛΟ	34.65 ±9.35	34.53 ±9.54	-0.35 (-0.12)	0.909
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	38.91 ±11.21	37.31 ±11	-4.11 (-1.6)	0.347
<u>uCr (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	127 [100-192.6]	127.77 ±67.65	0.61 (0.77)	0.013
TEΛ/ΑΜΛΟ	172 [94.5-237]	151.7 ±66.33	-11.8 (-20.3)	0.062
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	125.35 [86.5-175.83]	123.14 ±66.4	-1.76 (-2.21)	0.039
<u>uTPR (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	7 [6-12.3]	6 [3-9]	-14.29 (-1)	<0.001
TEΛ/ΑΜΛΟ	10 [6.5-19]	8 [4-12]	-20 (-2)	0.002
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	7 [4.25-14.5]	5 [3-10]	-28.57 (-2)	<0.001
<u>uMalb (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	1.4 [0.8-2.6]	0.9 [0.6-1.3]	-35.71 (-0.5)	<0.001
TEΛ/ΑΜΛΟ	2 [0.9-3.85]	1.1 [0.65-1.85]	-45 (-0.9)	<0.001\$
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	0.95 [0.6-1.95]	0.85 [0.5-1.3]	-10.53 (-0.1)	0.021^
<u>GFR</u>				
<u>(mL/min/1.73m²)</u>				
NTEΛ/MANI	81.4 ±18.35	82.94 ±14.17	1.9 (1.54)	0.433
TEΛ/ΑΜΛΟ	78.28 ±15.64	81.04 ±18.12	3.53 (2.76)	0.072
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	79.02 ±13.04	79.33 ±12.55	0.39 (0.31)	0.838
<u>uMalb/uCr</u>				
<u>(per gr uCr)</u>				
NTEΛ/MANI	8.7 [6.25-23.48]	7.78 [5.66-11.84]	-10.57 (-0.92)	0.002
TEΛ/ΑΜΛΟ	12.24 [5.81-30.28]	7.81 [5.07-14.28]	-36.19 (-4.43)	<0.001\$
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	8.84 [5.85-14.89]	8.08 [5.56-11.67]	-8.6 (-0.76)	0.63^

Πίνακας 27: Αποτελέσματα εξετάσεων νεφρικής λειτουργίας και βιοχημικών εξετάσεων ούρων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25°-75°].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI

^p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ

\$p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$\$p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.6. Ηλεκτρολύτες ορού

Στον **Πίνακα 28** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεταβολής των ηλεκτρολυτών του ορού πριν και μετά την τρίμηνη αγωγή για κάθε ομάδα.

Η τιμή του Na^+ διέφερε στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.0099$) με μεταβολή 0.53 mEq/L το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης 0.38% . Για τις ομάδες θεραπείας ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα Na^+ , στο τέλος της θεραπείας.

Η τιμή του K^+ διέφερε στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ($p = 0.013$) με μεταβολή $+0.14 \text{ mEq/L}$ το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης 3.23% , ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Για τα επίπεδα των υπόλοιπων ηλεκτρολυτών (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Mg^+ , Cl^-) δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

Δεν παρατηρήθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές στην μεταβολή των τιμών των ηλεκτρολυτών από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

<i>Αποτελέσματα επιπέδων ηλεκτρολυτών πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία</i>				
Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>Na⁺ (mEq/L)</u>				
NTEΛ/MANI	139.47 ± 2.35	140 [137-140]	0.38 (0.53)	0.001
TEΛ/ΑΜΛΟ	138.78 ± 2.87	139 [138-140]	0.16 (0.22)	0.23
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	139.37 ± 1.76	139 [138-141]	-0.27 (-0.37)	0.257
<u>K⁺ (mEq/L)</u>				
NTEΛ/MANI	4.34 ± 0.3	4.36 ± 0.31	0.46 (0.02)	0.596
TEΛ/ΑΜΛΟ	4.34 ± 0.38	4.48 ± 0.28	3.23 (0.14)	0.013
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	4.3 ± 0.64	4.42 ± 0.33	2.79 (0.12)	0.413
<u>Ca²⁺ (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	9.6 [9.5-9.8]	9.6 [9.4-9.8]	0 (0)	0.07
TEΛ/ΑΜΛΟ	9.7 [9.4-9.8]	9.7 [9.5-9.8]	0 (0)	0.294
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	9.7 [9.53-9.9]	9.7 [9.5-9.9]	0 (0)	0.865
<u>PO₄³⁻ (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	3.18 ± 0.29	3.2 [3-3.4]	0.63 (0.02)	0.756
TEΛ/ΑΜΛΟ	3.25 ± 0.42	3.3 [3.1-3.5]	1.54 (0.05)	0.333
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	3.24 ± 0.36	3.2 [3.1-3.4]	-1.23 (-0.04)	0.609
<u>Mg⁺ (mEq/L)</u>				
NTEΛ/MANI	1.69 ± 0.1	1.7 [1.65-1.73]	0.59 (0.01)	0.903
TEΛ/ΑΜΛΟ	1.67 ± 0.19	1.69 [1.62-1.77]	1.2 (0.02)	0.821
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	1.7 ± 0.15	1.68 [1.57-1.77]	-1.18 (-0.02)	0.292
<u>Cl⁻ (mEq/L)</u>				
NTEΛ/MANI	104 [102-107]	104 [103-105]	0 (0)	0.404
TEΛ/ΑΜΛΟ	103 [102-105]	104 [103-105]	0.97 (1)	0.492
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	103.5 [102.25-105]	103 [102-105]	-0.48 (-0.5)	0.881

Πίνακας 28: Αποτελέσματα επιπέδων ηλεκτρολυτών πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία
 Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25°-75°].
 *p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI
 ^p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ
 \$p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$\$p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.7. Μεταβολές των παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας

Στον Πίνακα 29 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία.

Η γ-GT διέφερε στατιστικά σημαντικά στο τέλος της θεραπείας, για την ομάδα TEΛ/ΑΜΛΟ (p = 0.026) με μεταβολή -2 U/L το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό

μείωσης 6.67%. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις υπόλοιπες μεταβλητές είτε για κάθε ομάδα ξεχωριστά είτε σε σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

<i>Αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία</i>				
Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>ALT (IU/L)</u>				
NTEΛ/MANI	20 [18-26]	25.34 ± 12.51	26.7 % (5.34)	0.15
TEΛ/ΑΜΛΟ	24 [18.5-31]	25.55 ± 9.03	6.46 % (1.55)	0.947
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	22 [15-31.75]	25.26 ± 13.34	14.82 % (3.26)	0.225
<u>ALP (IU/L)</u>				
NTEΛ/MANI	68.17 ± 14.94	69.62 ± 15.36	2.13 % (1.45)	0.299
TEΛ/ΑΜΛΟ	68.63 ± 16.56	65 ± 15.72	-5.29 % (-3.63)	0.063
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	63.93 ± 19.12	65.56 ± 17.76	2.55 % (1.63)	0.205
<u>AST (IU/L)</u>				
NTEΛ/MANI	21 [20-24]	23 [19-26]	9.52 % (2)	0.059
TEΛ/ΑΜΛΟ	23 [20-26]	22 [19-25]	-4.35 % (-1)	0.298
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	22 [18-26]	22 [20-27]	0 % (0)	0.094
<u>γ-GT(U/L)</u>				
NTEΛ/MANI	22 [16-33]	24 [18-34]	9.09 % (2)	0.304
TEΛ/ΑΜΛΟ	30 [19-48]	28 [18-36.5]	-6.67 % (-2)	0.026
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	21.5 [17-33.75]	20 [17-37.5]	-6.98 % (-1.5)	0.935
<u>Tbil (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	0.8 [0.6-1]	0.8 [0.6-0.9]	0 % (0)	0.872
TEΛ/ΑΜΛΟ	0.7 [0.5-0.9]	0.7 [0.6-0.8]	0 % (0)	0.331
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	0.7 [0.5-0.9]	0.8 [0.6-0.9]	14.29 % (0.1)	0.08
<u>Dbil (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	0.12 [0.09-0.2]	0.13 [0.1-0.16]	8.33 % (0.01)	0.909
TEΛ/ΑΜΛΟ	0.1 [0.04-0.16]	0.1 [0.03-0.15]	0 % (0)	0.341
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	0.09 [0.02-0.15]	0.09 [0.03-0.15]	0 % (0)	0.785
<u>AMS (IU/L)</u>				
NTEΛ/MANI	52 [46-60]	53.25 ± 11.39	2.4 % (1.25)	0.896
TEΛ/ΑΜΛΟ	46 [44.5-55.5]	54.12 ± 13.15	17.65 % (8.12)	0.066
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	52 [45.25-59.75]	53.65 ± 12.73	3.17 % (1.65)	0.935

Πίνακας 29: Αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25°-75°].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI

^p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^^p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ

\$p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$\$p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.9. Ουρικό οξύ ορού (UA) και άλλες βιοχημικές παράμετροι

Στον **Πίνακα 30** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα διάφορων βιοχημικών εξετάσεων πριν και μετά την τρίμηνη αγωγή.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς την επίδραση τους στα αποτελέσματα των εξετάσεων πριν και μετά την αγωγή, αλλά και στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

<i>Αποτελέσματα άλλων βιοχημικών εξετάσεων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία</i>				
Παράμετροι	Έναρξη	3 μήνες	Μεταβολή % (απόλυτη τιμή)	p-value
<u>Fe (μg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	98 [80-112]	96 [78-113]	-2.04 (-2)	0.17
TEΛ/ΑΜΛΟ	94 [80.5-130]	100 [82-118]	6.38 (6)	0.827
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	89.5 [76.5-110]	93 [82.25-110]	3.91 (3.5)	0.508
<u>LDH (IU/l)</u>				
NTEΛ/MANI	185 [158-200]	185.38 ± 38.93	0.21 (0.38)	0.941
TEΛ/ΑΜΛΟ	184 [157.5-206.5]	163.33 ± 44.13	-11.23 (-20.67)	0.081
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	184.5 [145-202]	175.43 ± 39.71	-4.92 (-9.07)	0.259 [^]
<u>CK (IU/l)</u>				
NTEΛ/MANI	100 [74-148]	110 [80-150]	10 (10)	0.4
TEΛ/ΑΜΛΟ	110 [91-161]	112 [92-146]	1.82 (2)	0.531
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	99.5 [66-138.75]	93 [66.25-127.75]	-6.53 (-6.5)	0.558
<u>UA (mg/dL)</u>				
NTEΛ/MANI	5.89 ± 1.47	5.78 ± 1.44	-1.87 (-0.11)	0.266
TEΛ/ΑΜΛΟ	6.1 ± 1.38	6.05 ± 1.4	-0.82 (-0.05)	0.692
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	5.75 ± 1.66	5.8 ± 1.61	0.87 (0.05)	0.758
<u>Fer (ng/ml)</u>				
NTEΛ/MANI	56 [30-102]	64 [32-107]	14.29 (8)	0.391
TEΛ/ΑΜΛΟ	68 [47-137]	66 [44-107]	-2.94 (-2)	0.076
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	73 [31.25-111.25]	67 [36.75-112.25]	-8.22 (-6)	0.458
<u>B12 (pg/ml)</u>				
NTEΛ/MANI	250 [183-399]	270 [201-428]	8 (20)	0.979
TEΛ/ΑΜΛΟ	330 [251-390]	336 [237-362]	1.82 (6)	0.494
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	308 [251-485]	307.5 [236-448.75]	-0.16 (-0.5)	0.069
<u>TSH (mIU/l)</u>				
NTEΛ/MANI	1.26 [0.81-1.7]	1.27 [0.83-1.97]	0.79 (0.01)	0.325
TEΛ/ΑΜΛΟ	1.7 [1.22-2.2]	1.4 [1.14-2.1]	-17.65 (-0.3)	0.149
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	1.55 [0.9-2.21]	1.45 [1-2.36]	-6.45 (-0.1)	0.797
<u>Folic acid (ng/ml)</u>				
NTEΛ/MANI	8 [5.6-9.9]	7.9 [6.2-10]	-1.25 (-0.1)	0.266
TEΛ/ΑΜΛΟ	7.1 [5.9-10.15]	7.2 [5.55-10.15]	1.41 (0.1)	0.694
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	7.35 [5.45-8.57]	7.6 [5.62-9.42]	3.4 (0.25)	0.568

Πίνακας 30: Αποτελέσματα άλλων βιοχημικών εξετάσεων πριν και μετά την τρίμηνη θεραπεία

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25°-75°].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI, ***p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία NTEΛ/MANI

[^]p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^{^^}p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ, ^{^^^}p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία TEΛ/ΑΜΛΟ

\$p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, \$\$\$p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

7.10. Επίτευξη στόχου αντιπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες

Ο Πίνακας 31 παρουσιάζει τα ποσοστά μείωσης της ΑΠ των ασθενών στο τέλος της έρευνας καθώς και τα ποσοστά των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ο στόχος της ΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 αλλά και των νέων οδηγιών του 2018 και 2021. Τα ποσοστά των ασθενών εντός πρωταρχικού στόχου, σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013, του 2018 και του 2021, ήταν: 50.94% (n = 27) των ασθενών για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 47.06% (n = 24) των ασθενών για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 37.04% (n = 20) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των επιμέρους ομάδων συγκρινόμενες ανά δύο.

Τα ποσοστά των ασθενών εντός στόχου ΑΠ υπό αγωγή, σύμφωνα με τις οδηγίες του 2021, ήταν: 5.66% (n = 3) των ασθενών για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 5.88% (n = 3) των ασθενών για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 9.26% (n = 5) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, χωρίς επίσης να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των επιμέρους ομάδων συγκρινόμενες ανά δύο.

Τα ποσοστά μείωσης της ΣΑΠ (ανεξάρτητα από το επίπεδο μείωσης της ΣΑΠ) στο σύνολο των ασθενών κάθε ομάδας, ήταν: 98.11% (n = 52) για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 94.12% (n = 48) για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 100% (n = 54) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των επιμέρους ομάδων συγκρίνοντάς τα ανά δύο. Συγκεκριμένα η ομάδα που έλαβε θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ εμφάνισε μείωση της ΣΑΠ σε ποσοστό το 100% των ασθενών το οποίο διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($p = 0.037$) από το ποσοστό 94.12% της ομάδας που έλαβε θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

Τα ποσοστά μείωσης της ΔΑΠ (ανεξάρτητα από το επίπεδο μείωσης της ΔΑΠ) στο σύνολο των ασθενών κάθε ομάδας, ήταν: 81.13% (n = 43) για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 94.12% (n = 48) για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 94.44% (n = 51) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των επιμέρους ομάδων συγκρίνοντας τα ποσοστά ανά δύο. Συγκεκριμένα η ομάδα που έλαβε θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ εμφάνισε μείωση της ΔΑΠ σε ποσοστό το 81.13% των ασθενών το οποίο διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p = 0.02$) από το ποσοστό 94.12% της ομάδας που έλαβε θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και από το ποσοστό 94.44% ($p = 0.016 < 0.05$) της ομάδας που έλαβε θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Τα ποσοστά μείωσης ταυτόχρονα της ΔΑΠ και της ΣΑΠ ανέρχονται στο 79.25% (n = 42) των ασθενών για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 88.24% (n = 45) των ασθενών για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 94.44% (n = 51) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των ποσοστών των επιμέρους ομάδων συγκρίνοντάς τα ανά δύο. Συγκεκριμένα η ομάδα που έλαβε θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ εμφάνισε μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ σε ποσοστό το 94.44% των ασθενών της ομάδας, το οποίο διέφερε σημαντικά (p = 0.002) από το ποσοστό 79.25% της ομάδας που έλαβε θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.

Ποσοστά ασθενών επίτευξης στόχου της ΑΠ μετά την τρίμηνη θεραπεία ανά ομάδα σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 και 2018 και ποσοστά μείωσης ΣΑΠ/ΔΑΠ				
% (n)	ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ	ΤΕΛ/ΑΜΛΟ	ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	p-value
Ποσοστά σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 και 2018 (ΣΑΠ < 140 και ΔΑΠ < 90)	50.94% (27)	47.06% (24)	37.04% (20)	>0.05
Ποσοστά σύμφωνα με τις οδηγίες του 2018 (ΣΑΠ < 130 και ΔΑΠ < 80)	5.66% (3)	5.88% (3)	9.26% (5)	>0.05
Ποσοστά μείωσης ΔΑΠ στο τέλος της μελέτης	98.11% (52)	94.12% (48)	100% (54) [^]	<0.05
Ποσοστά μείωσης ΣΑΠ στο τέλος της μελέτης	81.13% (43) ^{\$\$}	94.12% (48) [*]	94.44% (51) [*]	<0.05
Ποσοστά μείωσης ΣΑΠ και ΔΑΠ στο τέλος της μελέτης	79.25% (42) ^{\$\$}	88.24% (45)	94.44% (51) ^{**}	<0.05

Πίνακας 31: Ποσοστά ασθενών επίτευξης στόχου της ΑΠ μετά την τρίμηνη θεραπεία ανά ομάδα σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 και 2018 και ποσοστά μείωσης ΣΑΠ/ΔΑΠ

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Ποσοστό (Μέγεθος), Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση, Διάμεση Τιμή [25°-75°].

*p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, **p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, ***p < 0.001 σε σύγκριση με την θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ

[^]p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, ^{^^}p < 0.01 σε σύγκριση με την θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, ^{^^^}p < 0.001 σε σύγκριση με την θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ

[§]p < 0.05 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, ^{\$\$\$}p < 0.01 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, ^{\$\$\$\$}p < 0.001 σε σύγκριση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

7.11. Ασφάλεια

Από τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη κανένα δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όλοι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Και τα 3 θεραπευτικά σχήματα ήταν εξίσου καλά ανεκτά

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

8.1. Εισαγωγή

Η δημιουργία ενός πολύ-παραγοντικού μοντέλου απαιτεί την κατάλληλη πληροφορία κάθε παραμέτρου της εκάστοτε μεταβλητής που προστίθεται σε αυτό. Για το λόγο αυτό ήταν αναγκαία η πληροφορία των μεταβλητών οι οποίες χρησιμοποιηθήκαν για να σταθμίσουν την εξαρτημένη μεταβλητή και τον έλεγχο της πιθανής συγχυτικής τους επίδρασης. Η δυνατή πληροφορία η οποία χρειάστηκε για αυτή την ανάλυση ήταν τουλάχιστον 10 παρατηρήσεις ανά κατηγορία. Τα δεδομένα εξαιτίας επαναλαμβανόμενων μετρήσεων προσαρμόστηκαν σε long μορφή με αποτέλεσμα το δείγμα να διπλασιαστεί για κάθε ομάδα.

Στον **Πίνακα 32** φαίνεται για ότι για τις μεταβλητές ενδιαφέροντος ο αριθμός των παρατηρήσεων (αριθμός ατόμων) ήταν μεγαλύτερος του 10 για κάθε ομάδα παρατήρησης με εξαίρεση τους ασθενείς της μελέτης οι οποίοι καταλάωναν αλκοόλ, όπου οι παρατηρήσεις ήταν 7. Το σφάλμα που προέκυψε ήταν μικρό διότι οι παρατηρήσεις διπλασιάζονται καθώς το δείγμα προέκυψε στη log μορφή με τις διπλάσιες σε αριθμό.

Επομένως διενεργήθηκε γραμμική ανάλυση μικτών επιδράσεων συμπεριλαμβάνοντας όλες τι πιθανές συγχυτικές επιδράσεις των καπνιστικών συνηθειών και της κατανάλωσης αλκοόλ καθώς και την πληροφορία του φύλου των ασθενών.

Αποτελέσματα των ποσοστών των μεταβλητών ενδιαφέροντος ανά ομάδα.

Χαρακτηριστικά	ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ	ΤΕΛ/ΑΜΛΟ	ΒΑΛ/ΑΜΛΟ
Φύλο			
Άνδρες, n(%)	30 (19%)	35 (22%)	33 (21%)
Γυναίκες, n (%)	23 (15%)	16 (10%)	21 (13%)
Κάπνισμα			
Καπνιστής, n (%)	12 (8%%)	13 (20%)	14 (9%)
Μη-Καπνιστής, n (%)	41 (26%)	38 (13%)	40 (25)
Αλκοόλ			
Καταναλωτής, n (%)	7 (4%)	16 (10%)	8 (5%)
Μη-Καταναλωτής, n (%)	46 (29%)	35 (22%)	46 (29%)

Πίνακας 32: Αποτελέσματα των ποσοστών των μεταβλητών ενδιαφέροντος ανά ομάδα.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέγεθος (Ποσοστό)

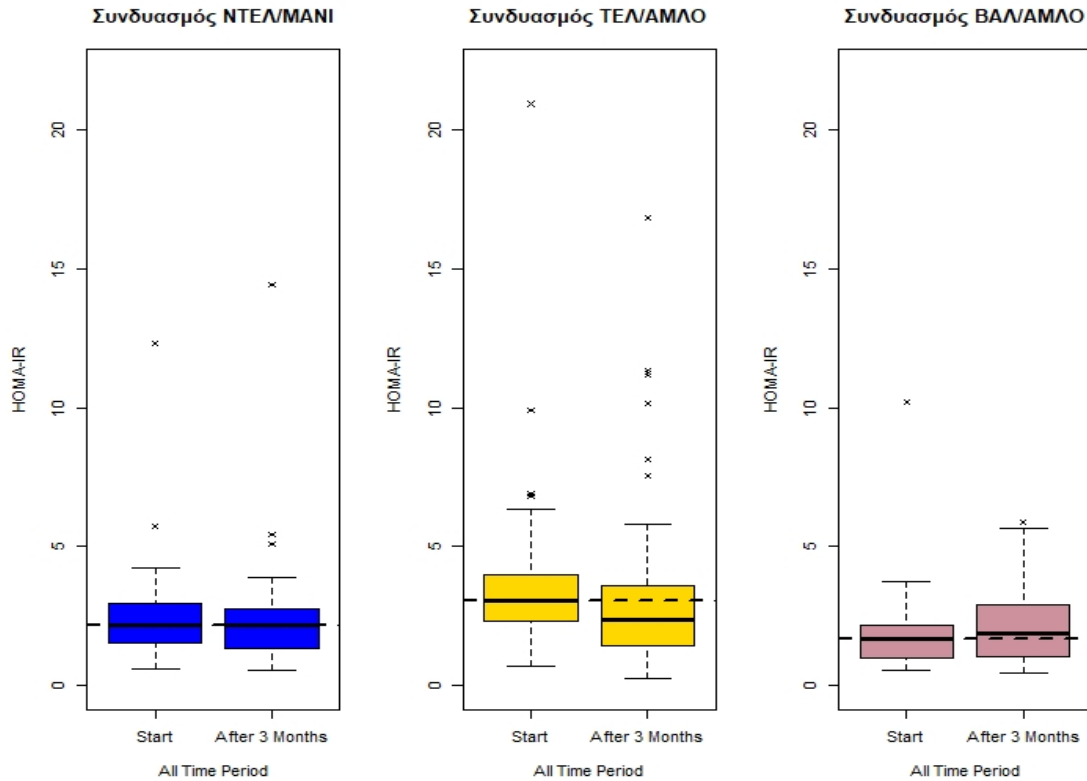
Δημιουργήθηκε ένα γραμμικό μοντέλο για συγκεκριμένη μεταβλητή ενδιαφέροντος. Συγκεκριμένα αναλύθηκε ο δείκτης **HOMA-IR** για την διερεύνηση της μεταβολής του ως προς τις τρεις διαφορετικές ομάδες θεραπειών σταθμίζοντας παράλληλα για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Το καλύτερο μοντέλο που θα μπορούσε να εφαρμοστεί θα ήταν ένα μοντέλο μικτών επιδράσεων. Λόγω όμως μόνο μίας επαναλαμβανόμενης μέτρησης η πληροφορία ενδεχομένως να χανόταν καθώς και η συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων να προέκυπτε μικρή. Ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο των 10 βημάτων σύμφωνα με τον Αλέν Φ. Ζούρ για την εύρεση του καλύτερου μοντέλου και την εγκυρότητά του. Εξαιτίας του μικρού δείγματος (316 παρατηρήσεων) σε σχέση με το πλήθος των μεταβλητών (> 250 μεταβλητές) υπήρξε περιθώριο αξιόπιστων αποτελεσμάτων για 31 παραμέτρους. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία το ενδιαφέρον εστιάστηκε στην ανάλυση των μεταβλητών: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, ΔΜΣ, ΣΑΠ και ΣΑΠ, sCr, K⁺, Na⁺, eGFR, INS, Glu, HbA1c, παρουσία μικροαλβουμινουρίας, γ-GT, ALP, AST, HDL-C, TRG, TC, ApoA-I, ApoB, ApoE και Lp(a), ως προς την αλληλεπίδρασή τους στην ομάδα. Εξαιρέθηκε η ανάλυση της OGTT και LDL-C λόγω ελλειπουσών τιμών.

8.2. Μη παραμετρική κατανομή του HOMA-IR

Πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου πραγματοποιήθηκε έλεγχος για τα δεδομένα που είχαν συλλεγεί.

Στο Διάγραμμα 1 παρατίθεται η μη παραμετρική κατανομή του HOMA-IR ανά ομάδα.



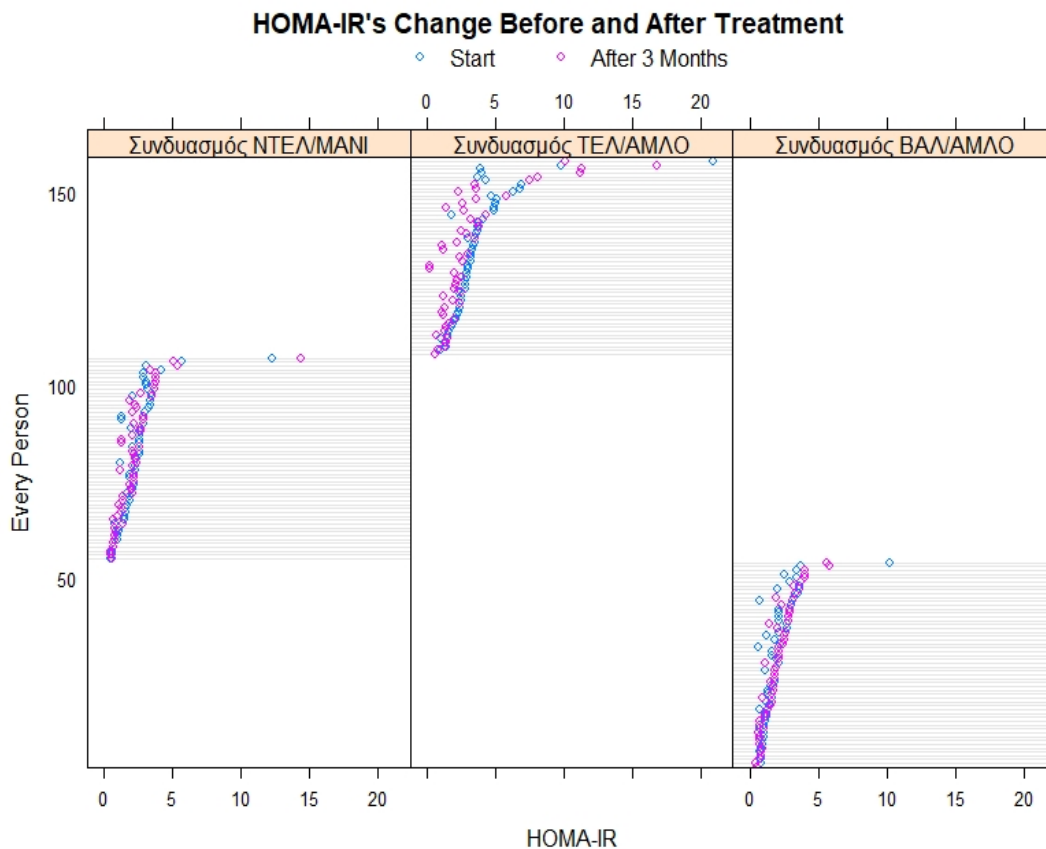
Διάγραμμα 1: μη παραμετρική κατανομή του HOMA-IR ανά ομάδα

Η διάμεση τιμή του HOMA-IR των τριών ομάδων θεραπείας κατά την έναρξη της μελέτης όπως φαίνεται και στον Πίνακα 23 διέφερε ανά ομάδα. Στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στο HOMA-IR στη σύγκριση μεταξύ της ομάδας NTEL/MANI και TEL/AMLO ($p < 0.05$) καθώς και στη σύγκριση μεταξύ της ομάδας BAL/AMLO και TEL/AMLO ($p < 0.001$), σύμφωνα με τη στατιστική δοκιμασία Kruskal-Wallis για μη παραμετρικά μεγέθη. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων μόνο για την ομάδα TEL/AMLO έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία, η οποία όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 23 ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.005$). Για την ομάδα NTEL/MANI η υψηλότερη μεταβολή (αύξηση) που παρατηρήθηκε δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.577$) ενώ στην ομάδα BAL/AMLO η υψηλότερη μεταβολή (αύξηση) που παρατηρήθηκε στο HOMA-IR ήταν πιο μεγάλη αλλά οριακά μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.072$).

Από την παρατήρηση των κατανομών των τιμών (Διάγραμμα 2) του HOMA-IR, φαίνεται πως για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ στα άτομα με υψηλά επίπεδα HOMA-IR υπήρξε μείωση των επιπέδων έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία ενώ για το υπόλοιπο μέρος της κατανομής τα επίπεδα του HOMA-IR παρέμειναν σχεδόν αμετάβλητα. Η κατανομή για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ μετατοπίστηκε ολόκληρη προς τις μικρότερες τιμές του HOMA-IR. Στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε ότι στα άτομα με υψηλά επίπεδα HOMA-IR τα επίπεδα τιμών του δείκτη αυξήθηκαν περισσότερο σε σχέση με την υπόλοιπη κατανομή, έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία.

Εκ πρώτης όψεως η ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ φαίνεται να είχε καλύτερα αποτελέσματα στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας καθώς ο στόχος ήταν η μείωση των επιπέδων του HOMA-IR.

Στο Διάγραμμα 2 παρατίθεται η μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα.



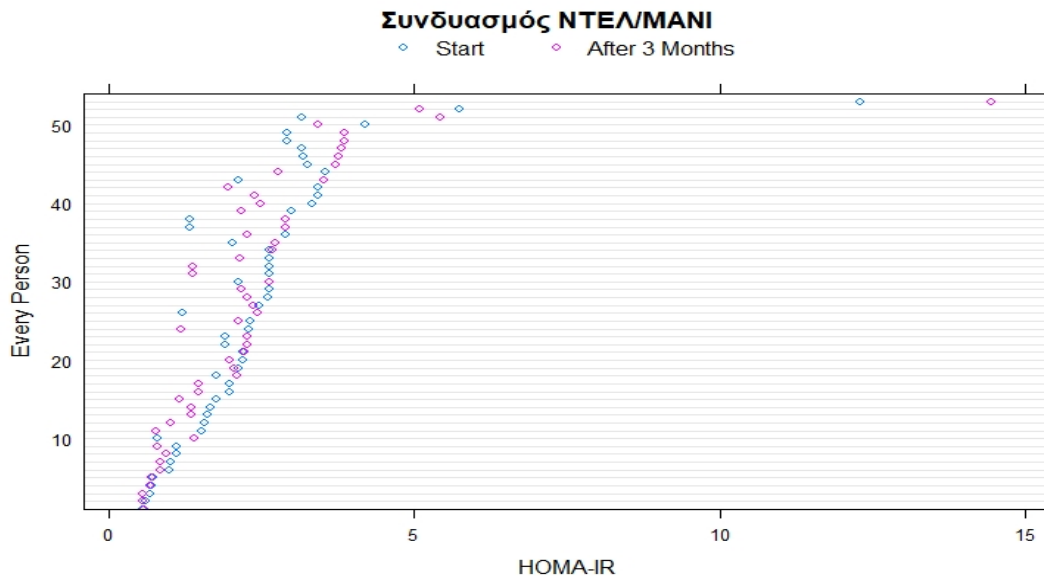
Διάγραμμα 2: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα.

Παρατηρούνται κάποιες έντονες μεταβολές του δείκτη για το πολύ δύο άτομα σχεδόν για κάθε ομάδα προς τις δύο κατευθύνσεις που ενδεχομένως να οδηγήσουν σε ακραίες τιμές. Όπως φαίνεται σχηματικά παρατηρείται μεγαλύτερη μείωση των τιμών του

HOMA-IR για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες και η αύξηση των τιμών για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ κατά το τέλος της τρίμηνης θεραπείας.

8.2.1. Ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ

Στο Διάγραμμα 3 παρατίθεται η μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της, για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ. Παρατηρήθηκαν μειώσεις και αυξήσεις στον HOMA-IR ανά άτομο ξεχωριστά. Όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 1, στα άτομα με υψηλές τιμές του HOMA-IR κατά την έναρξη της θεραπείας, παρατηρήθηκε μείωση των τιμών του δείκτη ενώ στα άτομα με χαμηλότερες τιμές ο δείκτης παρέμεινε αμετάβλητος στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας.



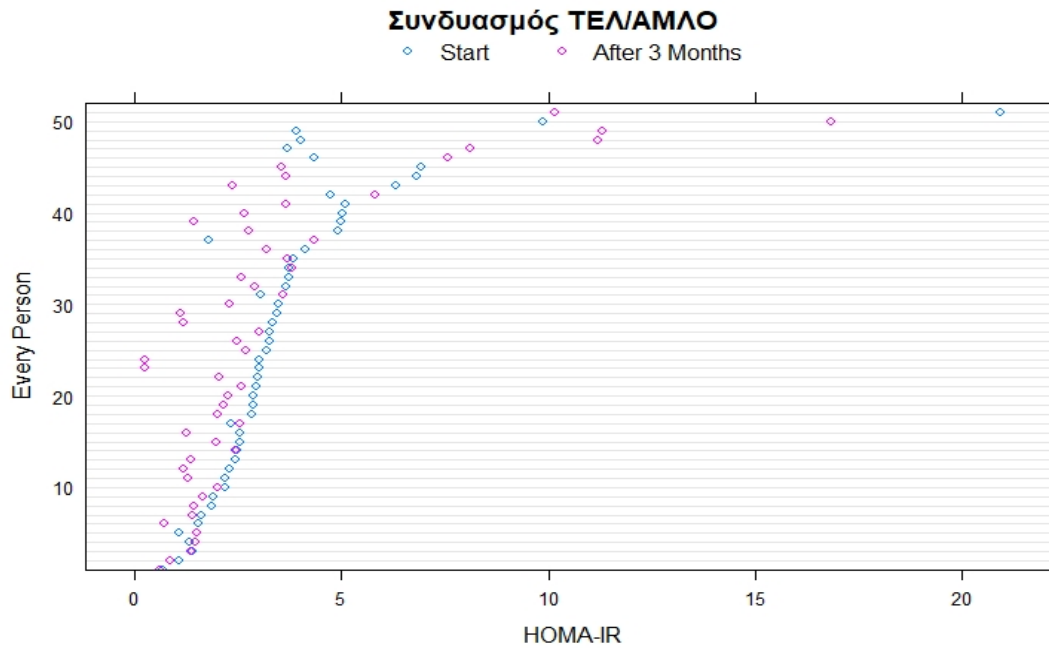
Διάγραμμα 3: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.

8.2.2. Ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ

Στο Διάγραμμα 4 παρατίθεται η μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης αγωγής, για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

Παρατηρήθηκαν κατά κύριο λόγο μειώσεις του HOMA-IR ανά άτομο. Όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 1, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του HOMA-IR για κάθε άτομο ξεχωριστά, επομένως προέκυψε μείωση των επιπέδων του δείκτη στη μη

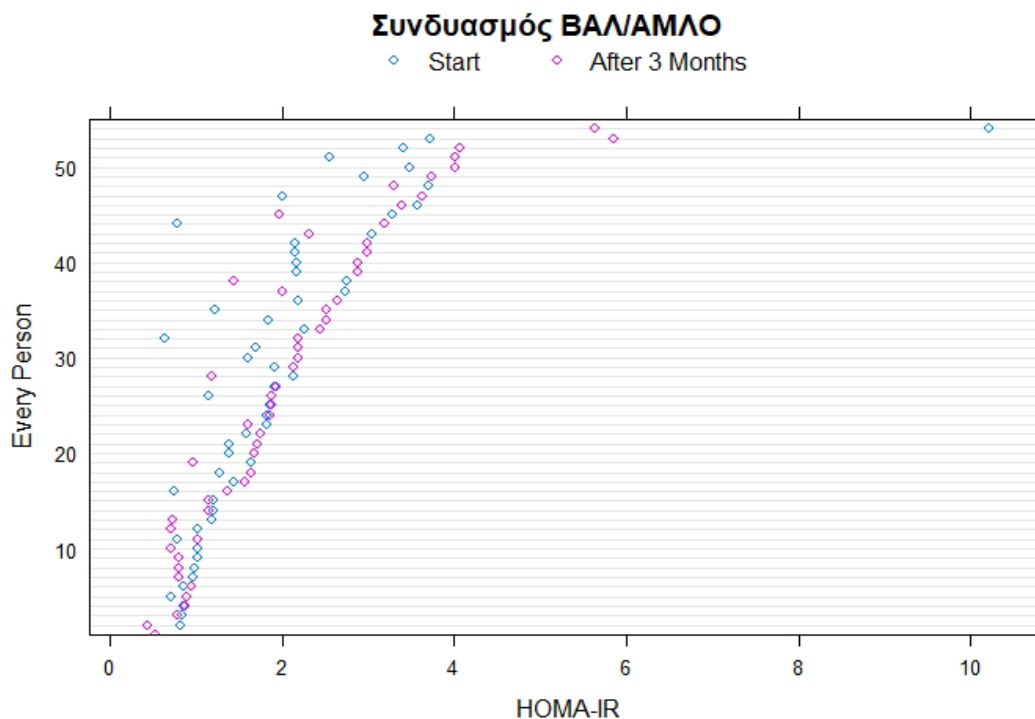
παραμετρική κατανομή. Σημαντικές αυξήσεις στις τιμές του HOMA-IR παρατηρήθηκαν για τα άτομα με μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό 47, 48, 49 και 50.



Διάγραμμα 4: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι και το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

8.2.3. Ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

Στο Διάγραμμα 5 παρατίθεται η μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης αγωγής, για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Παρατηρήθηκαν κατά κύριο λόγο αυξήσεις στο HOMA-IR ανά άτομο. Όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 1 στα άτομα με υψηλές τιμές του δείκτη HOMA-IR κατά την έναρξη της θεραπείας παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών του δείκτη στο τέλος της, ενώ για το υπόλοιπο μέρος ο δείκτης παρέμεινε αμετάβλητος το οποίο ήταν και ο λόγος που αυξάνεται το εύρος της κατανομής.



Διάγραμμα 5: μεταβολή του HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

8.2.4. Συμπέρασμα

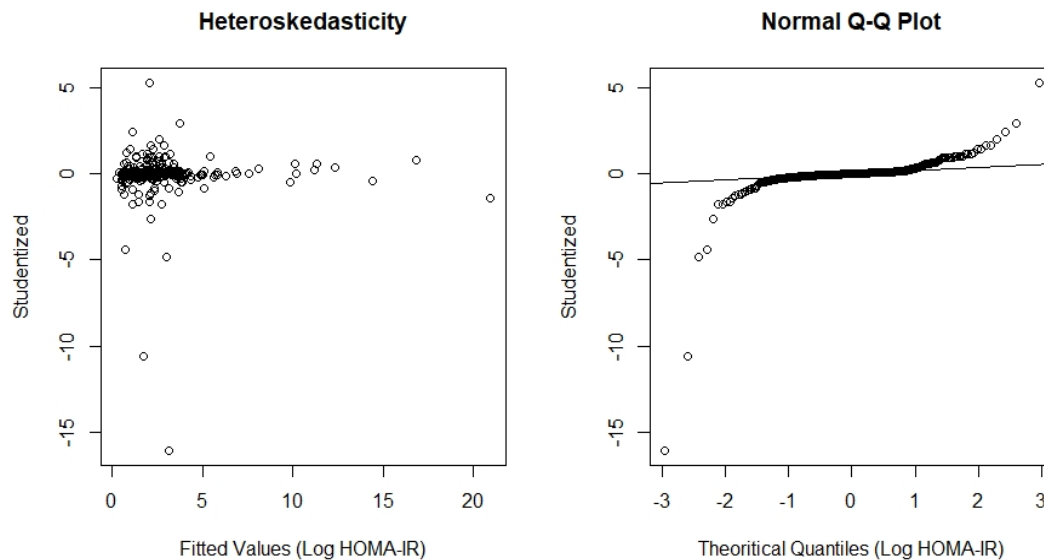
Σχηματικά φαίνεται πως η θεραπεία με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ήταν πολύ πιο αποτελεσματική σε σχέση με τις άλλες θεραπείες καθώς η μείωση στο HOMA-IR που παρατηρείται ήταν πιο μεγάλη και αφορά όλο το εύρος της κατανομής της. Στα άτομα τα οποία έλαβαν αγωγή με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ φαίνεται πως τα επίπεδα HOMA-IR παραμένουν αμετάβλητα καθώς παρατηρήθηκε μείωση του δείκτη μόνο στα άτομα με υψηλά επίπεδα αρχικών τιμών του κατά την έναρξη της θεραπείας, ενώ στα άτομα σε θεραπευτικό σχήμα με ΒΑΛ/ΑΜΛΟ η μεταβολή που παρατηρήθηκε ήταν η αύξηση των τιμών του δείκτη HOMA-IR έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία.

8.3. Διαδικασία εύρεσης κατάλληλου στατιστικού μοντέλου

Η διαδικασία του μοντέλου θα δώσει αξιόπιστες απαντήσεις καθώς οι συγχυτικές επιδράσεις που υπάρχουν μέσα στις ομάδες ενδεχομένως να ήταν διαφορετικές με αποτέλεσμα τα συμπεράσματα που ελήφθησαν από τις γραφικές απεικονίσεις να οφείλονται σε ένα κομμάτι τους ή και εξ ολοκλήρου σε συγχυτικό σφάλμα. Σταθμίζοντας λοιπόν ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες θα προκύψει η πλήρης πληροφορία του δείγματος ασθενών που εξετάστηκε.

8.3.1. Βήμα 1^ο: Υλοποίηση του Μέγιστου Fixed Effects Part σε Γραμμικό Μοντέλο Παλινδρόμησης για τον Έλεγχο των Υποθέσεων

Στο Διάγραμμα 6 παρουσιάζεται η μεταβλητότητα των καταλοίπων Studentized και την κατανομή τους. Παρατηρείται πως υπάρχει έντονα το φαινόμενο της ετεροσκεδαστικότητας καθώς σύμφωνα με την στατιστική δοκιμασία Breusch-Pagan προέκυψαν ισχυρά στατιστικά αποτελέσματα ($p < 0.005$) ενώ σύμφωνα με το Q-Q plot δεν προβλέπεται κανονική κατανομή για τα κατάλοιπα (απόσταση των παρατηρούμενων τιμών από τη μέση τιμή) ($p < 0.001$) επομένως απορρίπτονται σημαντικά οι υποθέσεις της κανονικότητας των καταλοίπων (μη κανονική κατανομή). Για τη διόρθωση των υποθέσεων έγινε επανέλεγχος για το μοντέλο με λογαριθμισμένα τα επίπεδα της εξαρτημένης μεταβλητής, δηλαδή του HOMA-IR.

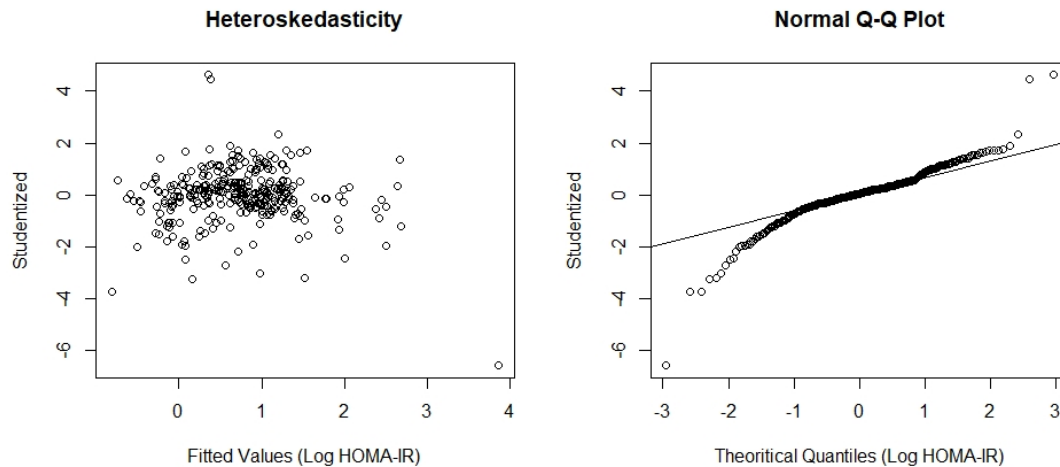


Διάγραμμα 6: μεταβλητότητα των καταλοίπων Studentized και κατανομή αυτών.

Στο Διάγραμμα 7 παρατίθεται η μεταβλητότητα των καταλοίπων Studentized και η κατανομή τους για τα λογαριθμισμένα επίπεδα του HOMA-IR.

Παρατηρείται ομοίως, πως υπάρχει έντονα το φαινόμενο της ετεροσκεδαστικότητας καθώς σύμφωνα με την στατιστική δοκιμασία Breusch-Pagan προέκυψαν ισχυρά στατιστικά αποτελέσματα ($p < 0.001$) ενώ σύμφωνα με το Q-Q plot δεν προβλέπεται κανονική κατανομή για τα κατάλοιπα ($p < 0.001$), επομένως απορρίπτονται σημαντικά οι υποθέσεις. Παρατηρούνται και κάποιες ακραίες τιμές που ενδεχομένως να θεωρηθούν έκτοπες.

Τα αποτελέσματα όπως φαίνονται σχηματικά ήταν καλύτερα σε σχέση με το Διάγραμμα 6 επομένως χρησιμοποιήθηκαν τα λογαριθμισμένα επίπεδα του HOMA-IR



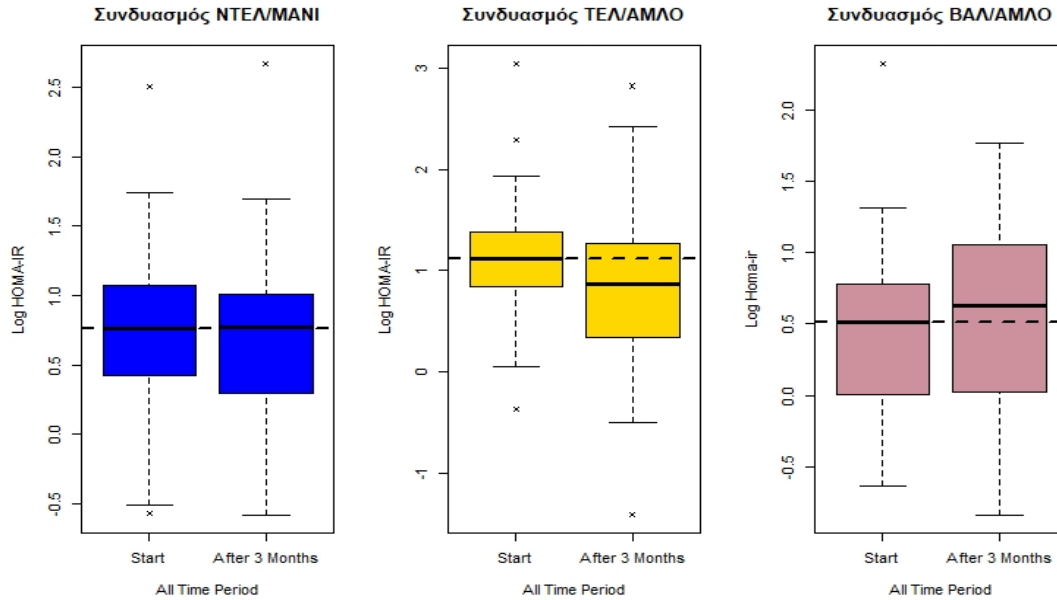
Διάγραμμα 7: μεταβλητότητα των καταλοίπων Studentized και την κατανομή τους για τα λογαριθμισμένα επίπεδα του HOMA-IR.

Στο Διάγραμμα 8 παρατίθεται η μη παραμετρική κατανομή του λογαριθμισμένου HOMA-IR ανά ομάδα.

Ομοίως με το Διάγραμμα 1 προέκυψε πως η διάμεση τιμή του HOMA-IR των τριών ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης διαφέρει ανά ομάδα το οποίο προέκυψε ισχυρά στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ($p < 0.001$) σύμφωνα με την στατιστική δοκιμασία Kruskal-Wallis για μη παραμετρικά μεγέθη. Παρόλα αυτά παρατηρείται μείωση των τιμών του HOMA-IR μόνο για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$). Για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ παρατηρήθηκε αύξηση του δείκτη η οποία ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.165$) ενώ στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ η αύξηση που παρατηρήθηκε στις τιμές του HOMA-IR ήταν πιο μεγάλη αλλά μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.218$).

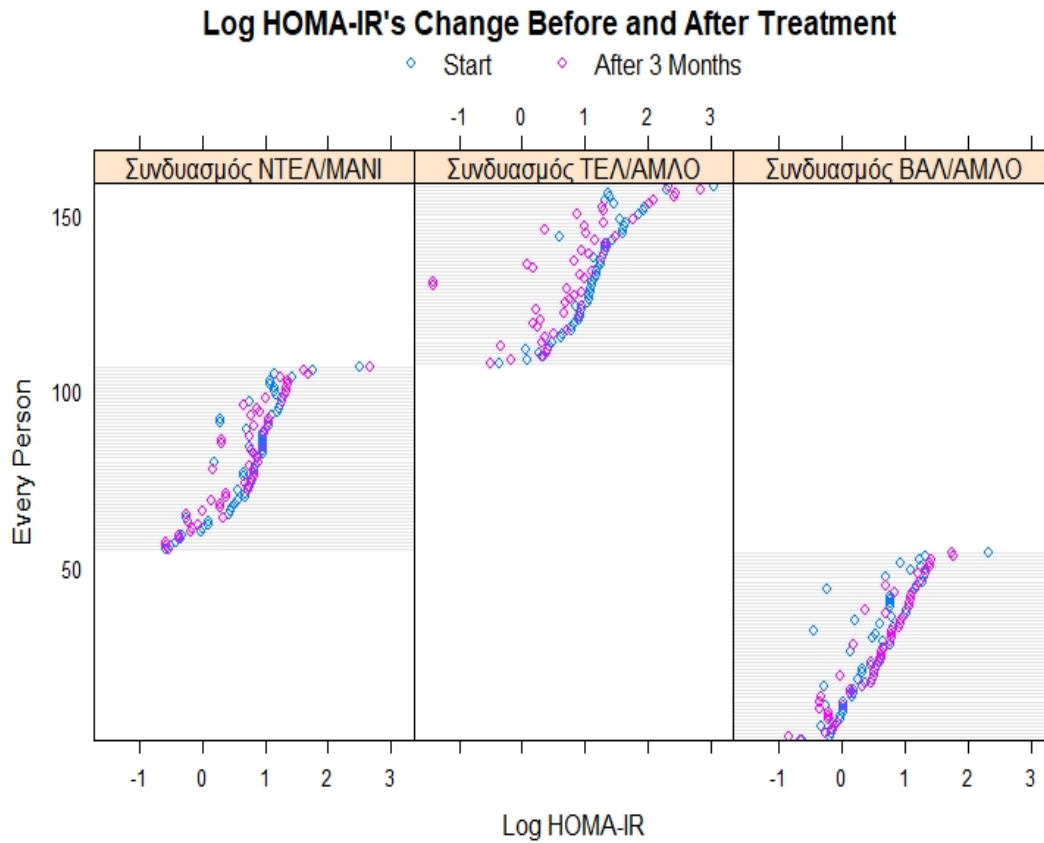
Παρατηρώντας τις κατανομές των τιμών του HOMA-IR φαίνεται πως για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ η κατανομή της λογαριθμισμένης τιμής του HOMA-IR παραμένει αμετάβλητη έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία. Η κατανομή της λογαριθμισμένης τιμής του HOMA-IR για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ μετατοπίζεται ολόκληρη προς τις μικρότερες τιμές, εκτός κάποιων τιμών που αυξάνονται ενώ η κατανομή της λογαριθμισμένης τιμής του δείκτη της ομάδας ΒΑΛ/ΑΜΛΟ φαίνεται να ευρύνεται περισσότερο.

Παρατηρείται πάλι πως τα λογαριθμισμένα αποτελέσματα του HOMA-IR για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ εκ πρώτης όψεως ήταν καλύτερα, καθώς ο σκοπός ήταν η μείωση των λογαριθμισμένων επιπέδων του HOMA-IR.



Διάγραμμα 8: μη παραμετρική κατανομή του λογαριθμισμένου HOMA-IR ανά ομάδα

Στο Διάγραμμα 9 παρουσιάζεται η μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη έως και το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα. Παρατηρήθηκαν ομοίως κάποιες έντονες μεταβολές του δείκτη για το πολύ δύο άτομα σχεδόν για κάθε ομάδα προς στις δύο κατευθύνσεις που ενδεχομένως να οδηγήσουν σε ακραίες τιμές. Όπως φαίνεται σχηματικά παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των τιμών του HOMA-IR για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες και αύξηση των τιμών του HOMA-IR για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

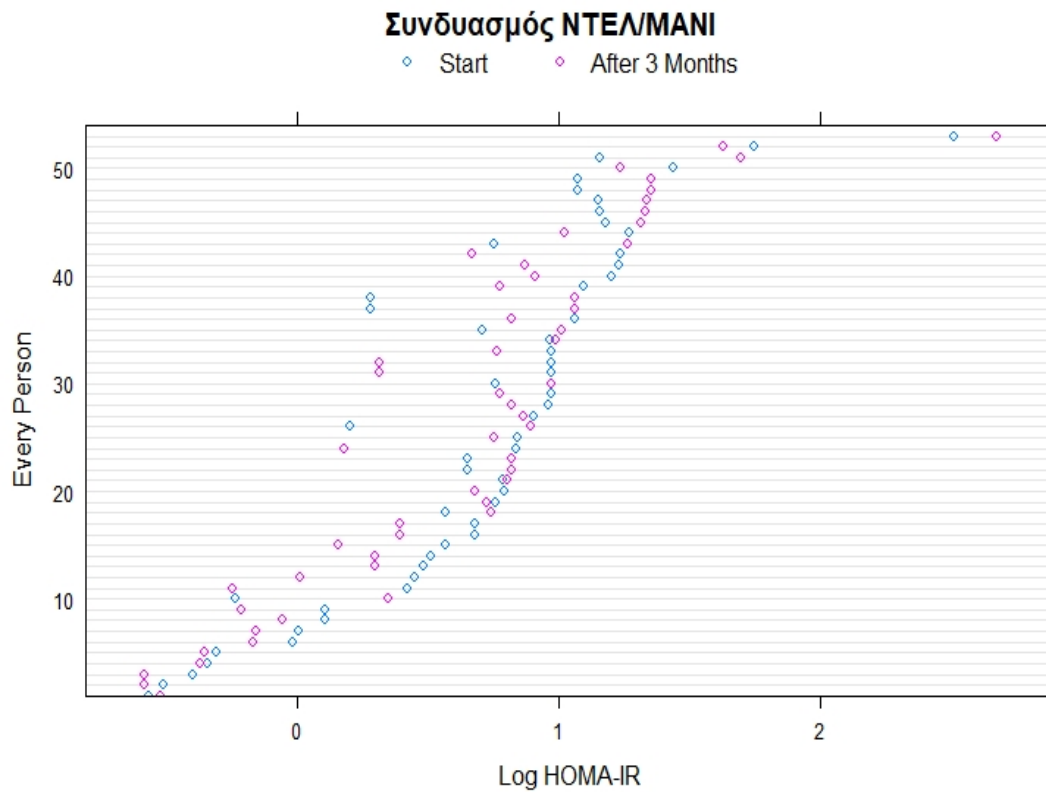


Διάγραμμα 9: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή από την έναρξη μέχρι το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα.

8.3.1.1. Ομάδα NTEΛ/MANI

Στο Διάγραμμα 10 παρουσιάζεται η μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης αγωγής, για την ομάδα NTEΛ/MANI.

Παρατηρήθηκαν ταυτόχρονα μειώσεις και αυξήσεις στον HOMA-IR ανά άτομο στο τέλος της τρίμηνης αγωγής. Όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 8 η κατανομή του των λογαριθμισμένων τιμών του δείκτη παρέμεινε αμετάβλητη.

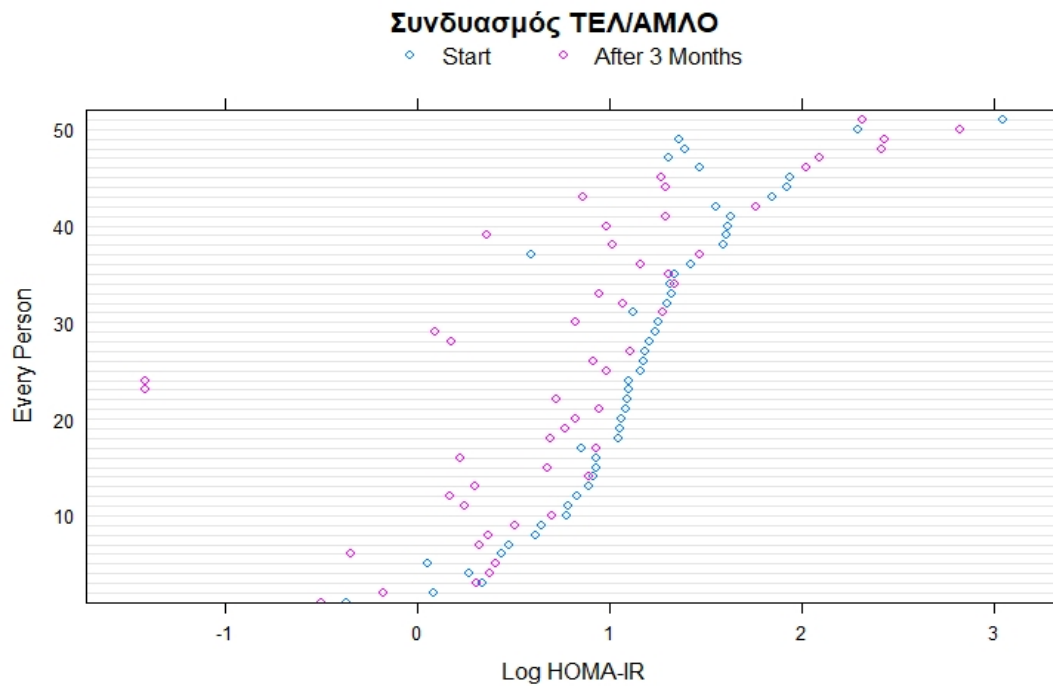


Διάγραμμα 10: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας μέχρι και το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.

8.3.1.2. Ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ

Στο Διάγραμμα 11 παρουσιάζεται η μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης αγωγής, για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

Παρατηρήθηκαν κατά κύριο λόγο μειώσεις του λογαριθμισμένου HOMA-IR ανά άτομο στο τέλος της τρίμηνης αγωγής. Όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 8 παρατηρείται μείωση των επιπέδων του HOMA-IR για κάθε άτομο, επομένως προέκυψε μείωση των επιπέδων του HOMA-IR στη μη παραμετρική κατανομή. Παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις στο HOMA-IR για τα άτομα με κωδικό 46, 47, 48, 49, 50 από το πληθυσμό της μελέτης.

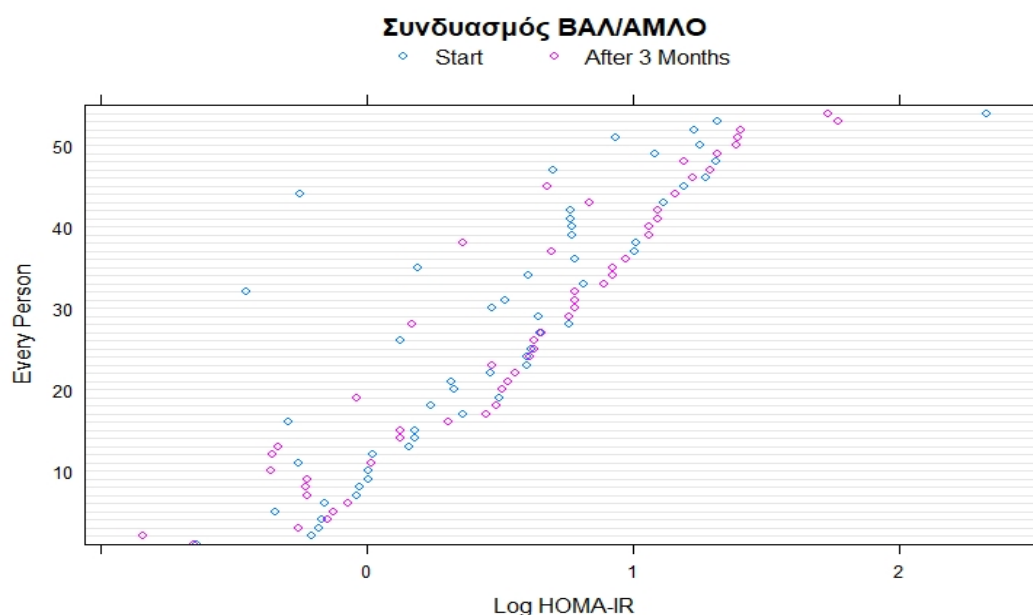


Διάγραμμα 11: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας μέχρι και το τέλος της τρίμηνης θεραπείας για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

8.3.1.3. Ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

Στο Διάγραμμα 12 παρατίθεται η μεταβολή των τιμών του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης αγωγής, για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Παρατηρήθηκαν κατά κύριο λόγο αυξήσεις στον HOMA-IR ανά άτομο στο τέλος της τρίμηνης αγωγής. Όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 8 στα άτομα με υψηλές τιμές HOMA-IR κατά την έναρξη της αγωγής παρατηρήθηκε αύξηση όλο και περισσότερο ενώ στα άτομα με χαμηλές αρχικές τιμές του δείκτη παρατηρήθηκε μείωση, μετά το τέλος της τρίμηνης αγωγής.



Διάγραμμα 12: μεταβολή του λογαριθμισμένου HOMA-IR για κάθε ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης αγωγής, για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

8.3.2 Βήμα 2^ο: Generalized Least Square (GLS) μοντέλο - GLS Structure

Καταλήγοντας στα λογαριθμισμένα επίπεδα του HOMA-IR εφαρμόστηκε το fixed effects part σε ένα Generalized Least Square (GLS) μοντέλο, με σκοπό τη σύγκριση με ένα μοντέλο μικτών επιδράσεων intercept με random term το μοναδικό κωδικό (ID) του κάθε ασθενή.

8.3.3. Βήμα 3^ο, 4^ο: Mixed Effects Random Intercept Model

Εφαρμόστηκε ένα μοντέλο μικτών επιδράσεων intercept με random term το ID του κάθε ασθενή για τη σύγκριση με το GLS υπολογίζοντας τις παραμέτρους του Full μοντέλου με Restricted Maximum Likelihood. Από τη σύγκριση προέκυψε πως υπάρχει ισχυρά στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.0001$) μεταξύ των δύο μοντέλων επομένως το μοντέλο μικτών επιδράσεων θεωρείται καλύτερο από την εφαρμογή ενός γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης.

Το αποτέλεσμα αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς υπάρχουν επαναλαμβανόμενες τιμές, επομένως υπήρχε αυτοσυσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων ανά άτομο καθώς και περισσότερες από μία πηγές μεταβλητότητας.

8.3.4. Βήμα 5^ο, 6^ο: Σύγκριση Random Intercept με Random Intercept and Slope model.

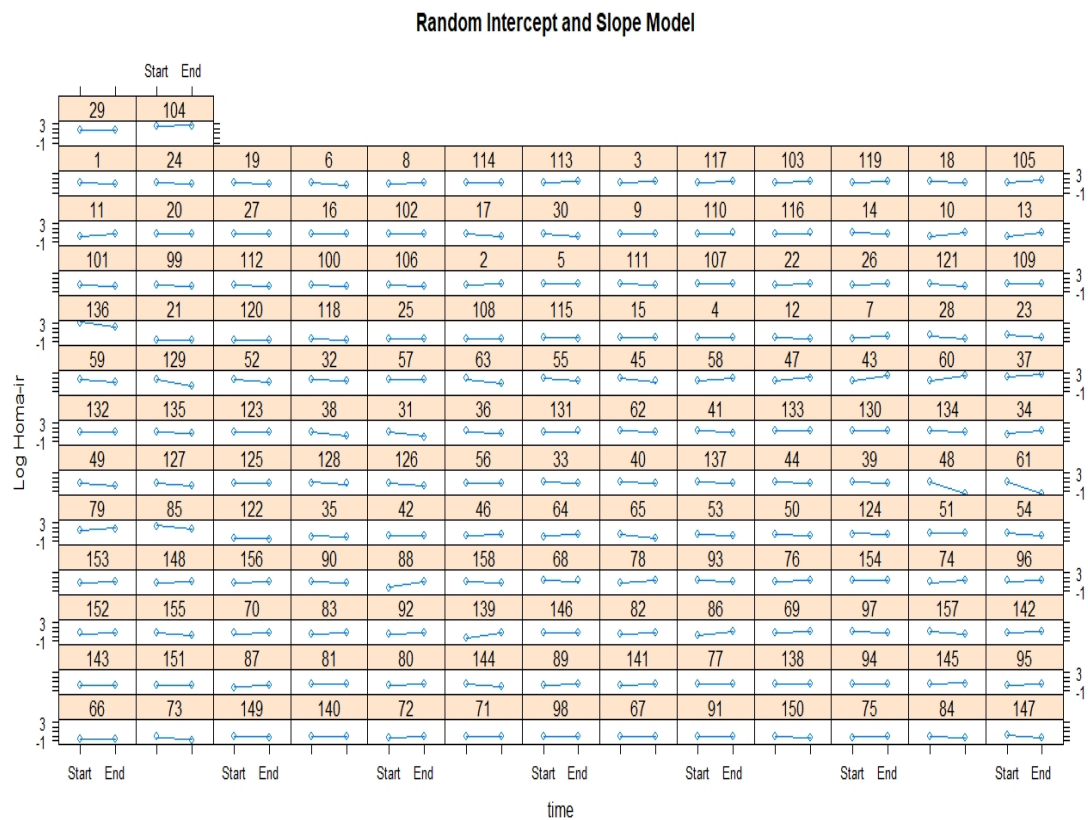
Ως Slope θεωρήθηκε η μεταβλητή του χρόνου με μοναδικό ενδιαφέρον.

Συγκρίνοντας τα μοντέλα προέκυψε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους σε επίπεδο σημαντικότητας 5% το οποίο καθιστά καλύτερο το Random Intercept and Slope. Το LR test σύμφωνα με τη μέθοδο REML προέκυψε 8.81 το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($p = 0.012$). Το κριτήριο πληροφορίας AIC για το Random and Intercept ήταν 637.81 ενώ για το Random Intercept and Slope ήταν 632.99 το οποίο το καθιστά λιγότερο αξιόπιστο μοντέλο. Το κριτήριο πληροφορίας BIC για το Random and Intercept ήταν 928.06 ενώ για το Random Intercept and Slope ήταν 930.15 το οποίο το καθιστά λιγότερο αξιόπιστο.

Επομένως για την καλύτερη απόφαση διενεργήθηκαν σχηματικές απεικονίσεις.

Στο Διάγραμμα 13 παρατίθενται οι λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για κάθε ασθενή της μελέτης πριν την έναρξη θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας καθώς και η εφαρμογή του Random Intercept and Slope μοντέλου.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν φαίνεται πως η παρατήρηση των δεδομένων για κάθε ασθενή ήταν αρκετά καλή. Παρόλα αυτά, λόγω του Full Fixed Effects part ίσως να λαμβάνεται περισσότερη μεταβλητότητα των δεδομένων (Overfit) που ενδεχομένως ήταν περιττή.

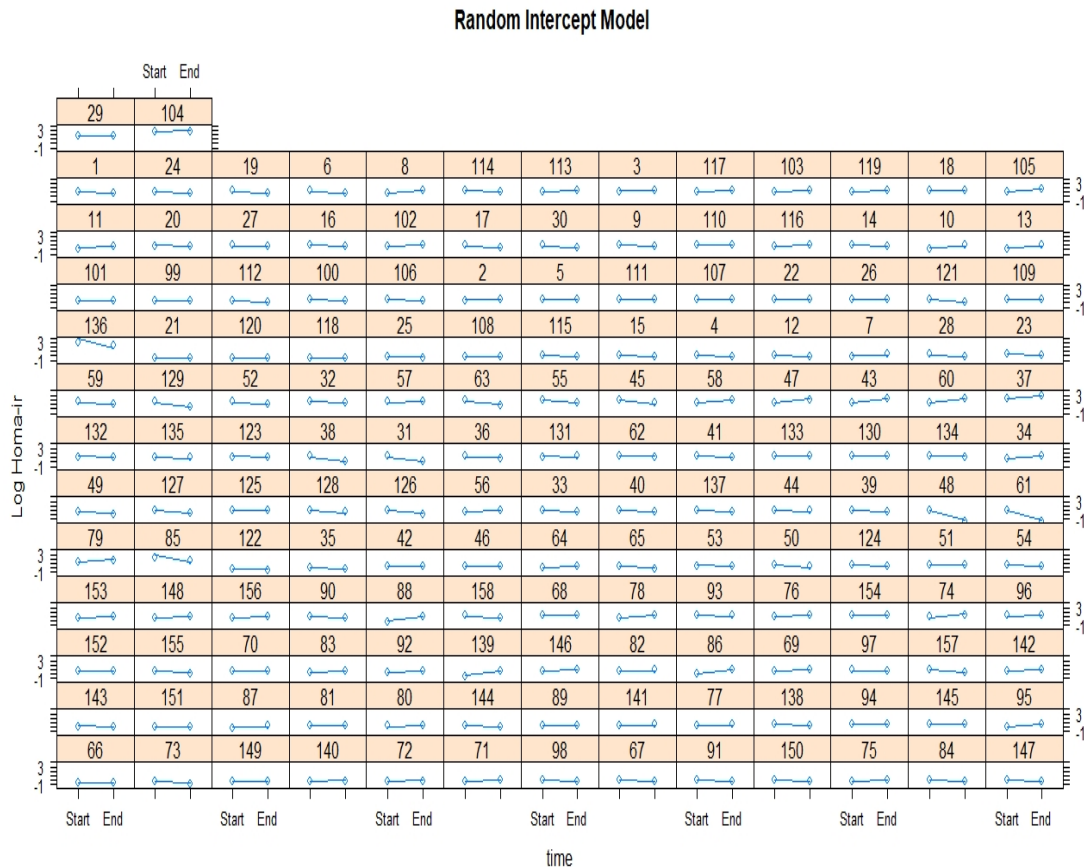


Διάγραμμα 13: λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για κάθε ασθενή της μελέτης πριν την έναρξη θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας και εφαρμογή του Random Intercept and Slope μοντέλου.

Στο Διάγραμμα 14 παρουσιάζονται οι λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για κάθε ασθενή της μελέτης πριν την έναρξη θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας καθώς και η εφαρμογή του Random Intercept μοντέλου.

Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως η παρατήρηση των δεδομένων για κάθε ασθενή ήταν αρκετά καλή.

Ομοίως και εδώ, λόγω του Full Fixed Effects part ίσως να λαμβάνεται περισσότερη μεταβλητότητα των δεδομένων (Overfit) που ενδεχομένως ήταν περιττή.



Διάγραμμα 14: λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για κάθε ασθενή της μελέτης πριν την έναρξη θεραπείας και στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας καθώς και εφαρμογή του Random Intercept μοντέλου.

Συμπέρασμα:

Όπως φαίνεται και σχηματικά δεν παρατηρείται διαφορά στην εφαρμογή των δύο μοντέλων στα δεδομένα. Επομένως, σύμφωνα με την πληροφορία των κριτηρίων AIC, BIC και LR test με REML επιλέχθηκε το καλύτερο αποτέλεσμα με το Random Intercept Part.

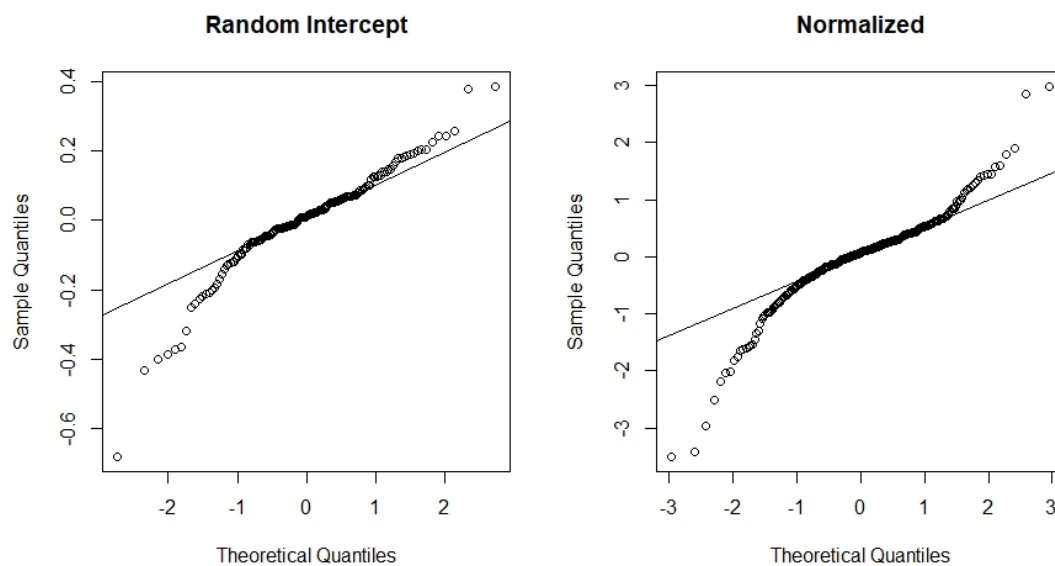
8.3.5. Βήμα 7^ο, 8^ο: Επιλογή Καλύτερου Fixed Effects Part

Εφαρμόζοντας το μοντέλο που επιλέχθηκε με μέθοδο Maximum Likelihood, έγινε σύγκριση στις μεταβλητές του Full Fixed Effects Part για την επιλογή του καλύτερου Fixed Effects Part με συγκρίσεις LR test.

8.3.6. Βήμα 9^ο: Εγκυρότητα Καλύτερου Μοντέλου

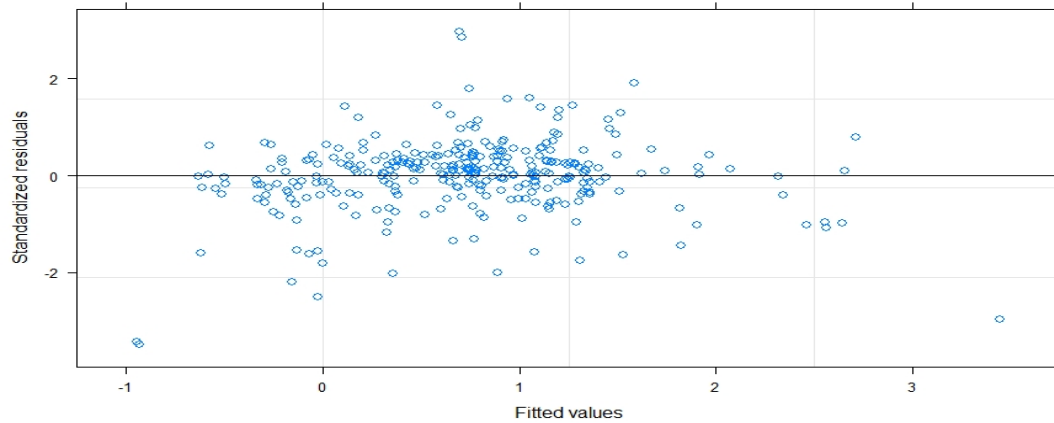
Στο Διάγραμμα 15 παρουσιάζονται τα διαγράμματα των τυχαίων επιδράσεων και των αποστάσεων των παρατηρούμενων τιμών από τη μέση τιμή (καταλοίπων) του τελικού μοντέλου.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν φαίνεται πως οι υποθέσεις των γραμμικών μοντέλων μικτών επιδράσεων παραβιάζονται με αποτέλεσμα να μην προκύπτουν έγκυρα μοντέλα. Τα κατάλοιπα δεν κατανέμονται κανονικά σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ($p < 0.001$). Ομοίως και οι τυχαίες επιδράσεις δεν κατανέμονται κανονικά ($p = 0.019$).



Διάγραμμα 15: διαγράμματα των τυχαίων επιδράσεων και των καταλοίπων του τελικού μοντέλου.

Στο Διάγραμμα 16 παρουσιάζεται η μεταβλητότητα των καταλοίπων. Παρατηρείται ετεροσκεδαστικότητα στα κατάλοιπα καθώς τείνουν να έχουν συστηματική συμπεριφορά. Η κατεύθυνση που παρατηρείται στα κατάλοιπα φαίνεται να στρέφει τα κοίλα προς τα κάτω. Επομένως υπάρχει πληροφορία στην μεταβλητότητα της εξαρτημένης μεταβλητής, η οποία δεν μπορεί να προβλεφθεί από το τελικό μοντέλο μικτών επιδράσεων.



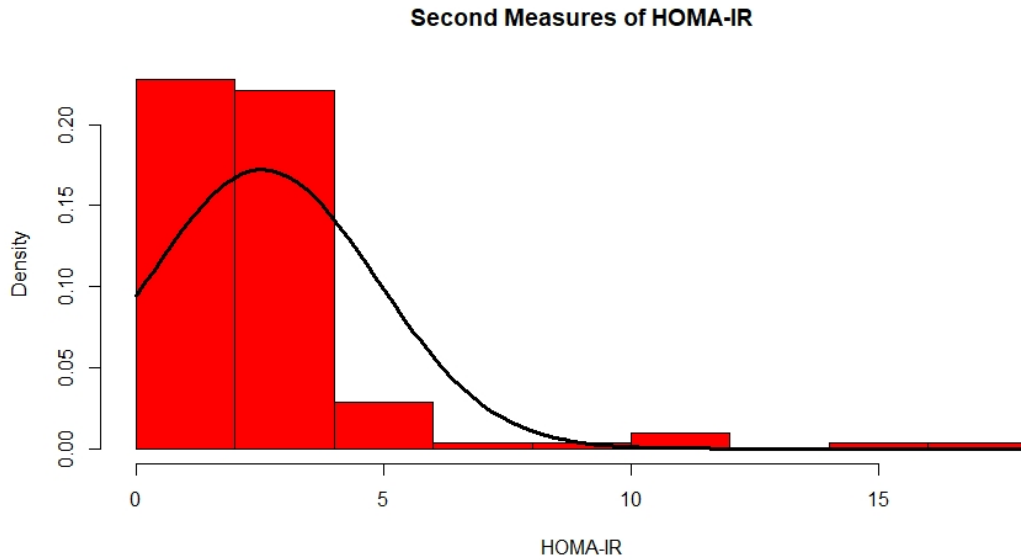
Διάγραμμα 16: μεταβλητότητα των καταλοίπων.

Συμπέρασμα:

Από τα παραπάνω δεδομένα παρατηρείται ότι το μοντέλο μικτών επιδράσεων δεν εφαρμόζει κατάλληλα στα δεδομένα της μελέτης αυτής. Γεγονός που ενδεχομένως να οφείλεται στο ότι οι επαναλαμβανόμενες τιμές ήταν μοναδικές καθώς η πρώτη μέτρηση πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή του ατόμου στην μελέτη και η τελική (δεύτερη) μέτρηση πραγματοποιήθηκε έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία. Επομένως δεν υπάρχει έντονη μεταβλητότητα στις τιμές του κάθε ατόμου. Ενδεχομένως το μοντέλο να αδυνατεί να εφαρμοστεί καλά στα δεδομένα λόγω μίας επιπλέον επαναλαμβανόμενης μέτρησης.

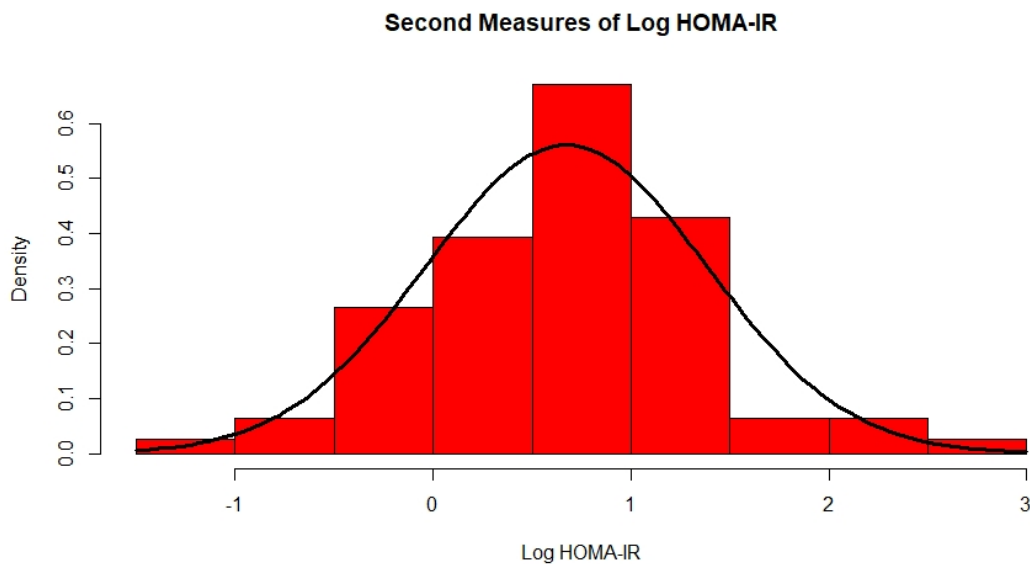
Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε και εφαρμόστηκε πολύ-παραγοντική γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των μεταβλητών ενδιαφέροντος. Συγκεκριμένα αναλύθηκε ο δείκτης HOMA-IR της δεύτερης μέτρησης ως προς τις μεταβλητές ενδιαφέροντος της πρώτης μέτρησης.

Στο Διάγραμμα 17 παρουσιάζεται η κατανομή των δεύτερων μετρήσεων του HOMA-IR. Όπως φαίνεται σχηματικά δεν παρατηρείται η κανονικότητα των δεδομένων το οποίο απορρίπτεται σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, σύμφωνα με τον έλεγχο των Kolmogorov-Smirnov ($p < 0.001$).



Διάγραμμα 17: κατανομή των δεύτερων μετρήσεων του HOMA-IR.

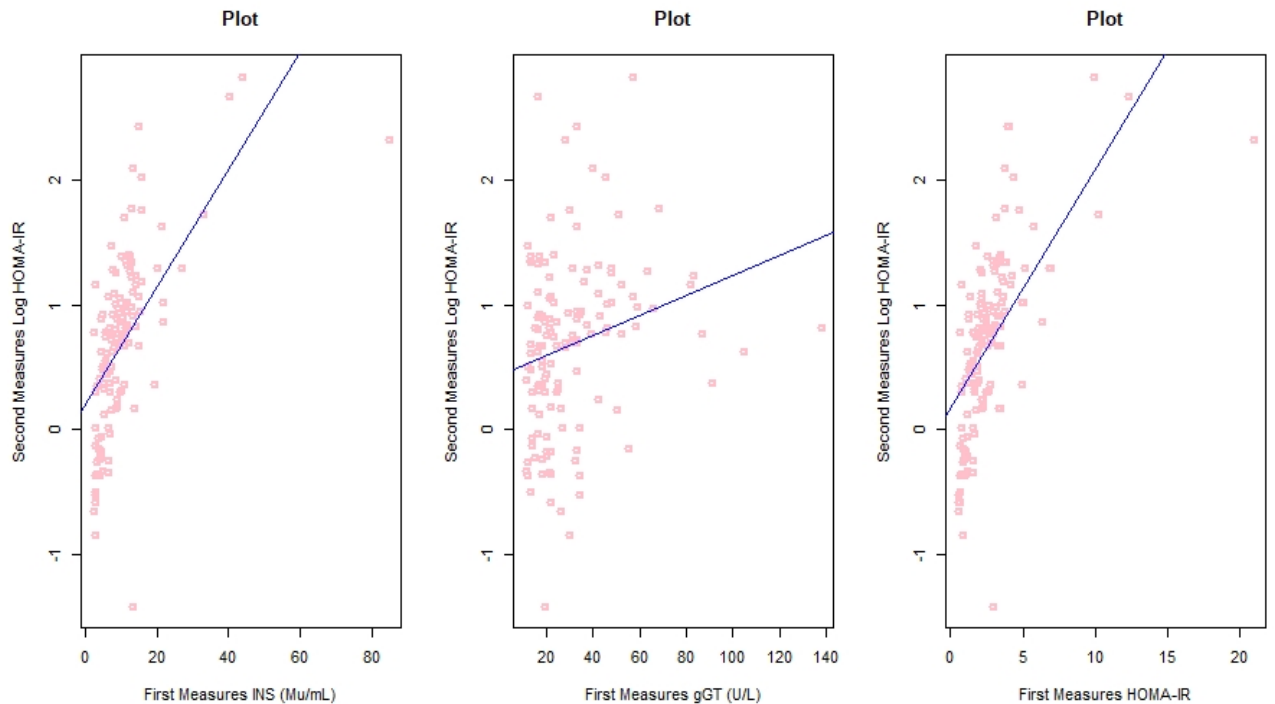
Στο Διάγραμμα 18 παρουσιάζεται η κατανομή των δεύτερων μετρήσεων του λογαριθμισμένου HOMA-IR. Όπως φαίνεται σχηματικά, παρατηρείται έντονα η κανονικότητα των λογαριθμισμένων δεδομένων το οποίο δεν απορρίπτεται σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, σύμφωνα με τον έλεγχο των Kolmogorov-Smirnov ($p = 0.347$).



Διάγραμμα 18: κατανομή των δεύτερων μετρήσεων του λογαριθμισμένου HOMA-IR

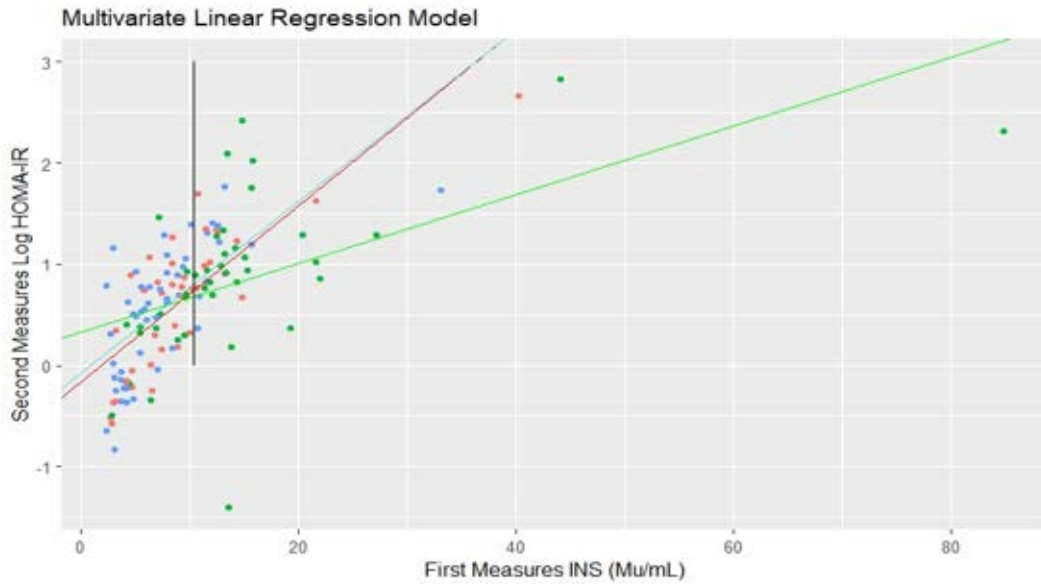
Συμπέρασμα: η εξαρτημένη μεταβλητή στο μοντέλο θα ήταν οι δεύτερες τιμές των λογαριθμισμένων τιμών του HOMA-IR.

Στο Διάγραμμα 19 παρουσιάζονται τα στικτογράμματα των δεύτερων λογαριθμισμένων μετρήσεων του HOMA-IR ως προς τις αρχικές τιμές της INS, του HOMA-IR και της γ -GT. Το ενδιαφέρον για αυτές τις μεταβλητές προέκυψε από την ανάλυσή τους, η οποία πραγματοποιήθηκε σε γραμμική μορφή (γραμμικό μοντέλο), καθώς παρατηρείται ριζική μορφή. Επομένως ίσως να υπάρχει σφάλμα στις εκτιμήσεις των παραμέτρων διότι η πληροφορία που θα προέκυπτε από την ανάλυσή τους σε ριζική μορφή τάξης 2 να εξάλειφε άλλες συγχυτικές επιδράσεις.



Διάγραμμα 19: Στικτογράμματα των δεύτερων λογαριθμισμένων μετρήσεων του HOMA-IR ως προς τις αρχικές τιμές της INS, του HOMA-IR και της γ -GT.

Στο Διάγραμμα 20 παρουσιάζονται οι λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές της INS ανά ομάδα καθώς και την μεταξύ του αλληλεπίδραση η οποία προέκυψε ισχυρά στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$). Παρατηρείται πως οι δεύτερες λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για άτομα που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ αυξάνουν με μικρότερο ρυθμό από ό, τι τα υπόλοιπα θεραπευτικά σχήματα. Αυτές οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται σε λογαριθμισμένη κλίμακα που σημαίνει πως η διαφορά τους ήταν ακόμη πιο έντονη καθώς ήταν εκθετική.



Διάγραμμα 20: Λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές της INS ανά ομάδα

Κόκκινο: NTEΛ/MANI, Πράσινο: ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, Γαλάζιο: ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

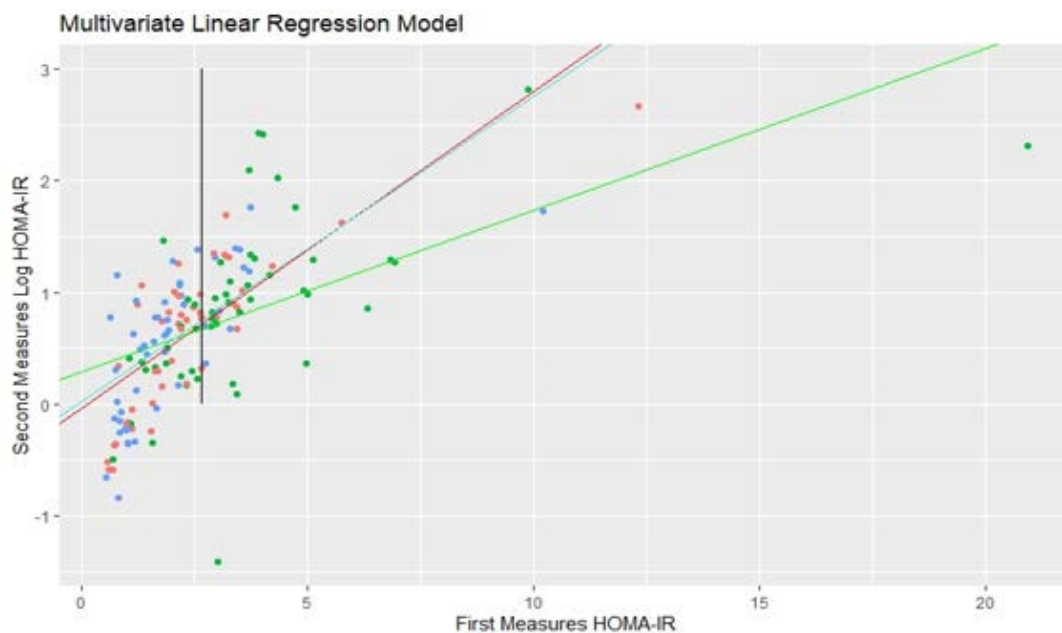
Στο Διάγραμμα 21 παρουσιάζονται οι λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές της Glu ανά ομάδα καθώς και η μεταξύ τους αλληλεπίδραση η οποία δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική ($p = 0.582$). Δεν παρατηρούνται διαφορές στις κλήσεις των ευθειών με αποτέλεσμα τα σχήματα να δίνουν ίδια αποτελέσματα.



Διάγραμμα 21: Λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές της Glu ανά ομάδα

Κόκκινο: NTEΛ/MANI, Πράσινο: ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, Γαλάζιο: ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

Στο Διάγραμμα 22 παρουσιάζονται οι λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές του HOMA-IR ανά ομάδα καθώς και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση η οποία προέκυψε στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$). Παρατηρείται πως οι δεύτερες λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR για άτομα που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ αυξάνουν με μικρότερο ρυθμό σε σχέση με τα υπόλοιπα θεραπευτικά σχήματα. Αυτές οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται σε λογαριθμισμένη κλίμακα που σημαίνει πως η διαφορά τους ήταν ακόμη πιο έντονη καθώς ήταν εκθετική.



Διάγραμμα 22: Λογαριθμισμένες δεύτερες τιμές του HOMA-IR προς τις αρχικές τιμές του HOMA-IR ανά ομάδα

Κόκκινο: ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, Πράσινο: ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, Γαλάζιο: ΒΑΛ/ΑΜΛΟ

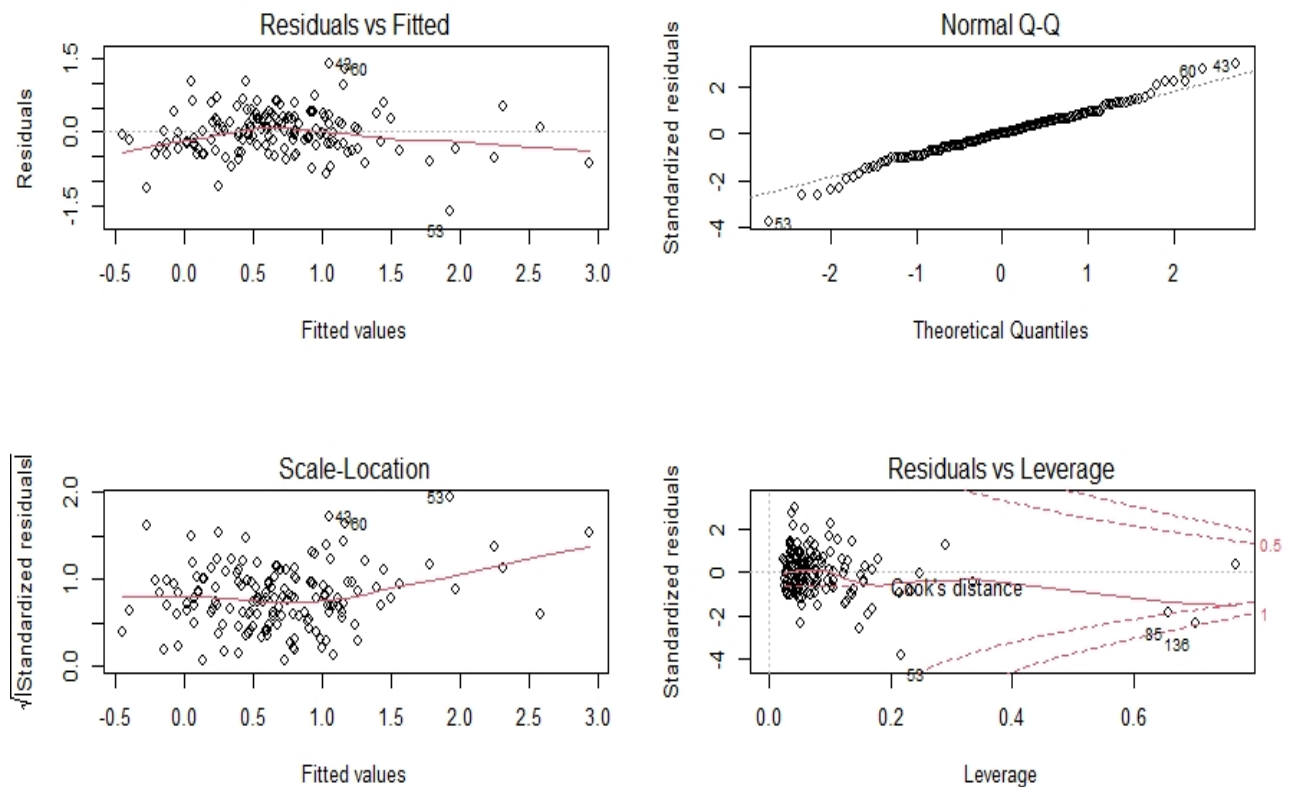
Συμπέρασμα: Το ενδιαφέρον για την σχηματική αναπαράσταση της αλληλεπίδρασης των λογαριθμισμένων δεύτερων μετρήσεων του HOMA-IR στράφηκε σε συγκεκριμένες μεταβλητές ενδιαφέροντος καθώς υπήρχε πληθώρα μεταβλητών για ανάλυση. Συγκεκριμένα ελέγχθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβλητών των οποίων υπολογίζεται ο δείκτης HOMA-IR καθώς και των πρώτων μετρήσεων του HOMA-IR. Όπως παρατηρείται και σχηματικά η ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ήταν εξ ολοκλήρου αποτελεσματικότερη σε ισχυρά στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τα υπόλοιπα θεραπευτικά σχήματα. Παρόλα αυτά δεν έχουν σταθμιστεί πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες ώστε να δειχθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα η καλύτερη αποτελεσματικότητά της.

Εγκυρότητα Μοντέλου

Στο Διάγραμμα 23 παρουσιάζονται τα διαγράμματα των καταλοίπων jackknife ως προς τις προβλεπόμενες τιμές, το qq-διάγραμμα για τον έλεγχο της κατανομής τους καθώς και διάγραμμα για έλεγχο επιδραστικών τιμών. Για την υπόθεση της ανεξαρτησίας υπολογίστηκαν τα κατάλοιπα jackknife. Η κανονικότητα των καταλοίπων πληρείται καθώς όπως φαίνεται και σχηματικά δεν απορρίπτεται σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ($p = 0.679$). Η ετεροσκεδαστικότητα όπως φαίνεται και σχηματικά δεν απορρίπτεται σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ($p = 0.1124$). Επομένως το μοντέλο πληροί όλες τις υποθέσεις.

Προκύπτουν έκτοπες παρατηρήσεις καθώς η κρίσιμη τιμή τους βασίστηκε στην κατανομή του student με 144 παρατηρήσεις, σε επίπεδο σημαντικότητας 5% με διόρθωση bonferonni. Συγκεκριμένα η παρατήρηση 53 θεωρείται έκτοπη. Επιδραστικές τιμές προκύπτουν και για τις παρατηρήσεις 53, 85 και 136 καθώς η κρίσιμη περιοχή τους βασίστηκε σε πίνακες μοχλεύσεων cook's distance όπου λαμβάνουν υπόψη το μέγεθος του μοντέλου και του δείγματος με διόρθωση bonferonni.

Επομένως αυτές οι παρατηρήσεις θα πρέπει να αφαιρεθούν ώστε το μοντέλο να είναι έγκυρο για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

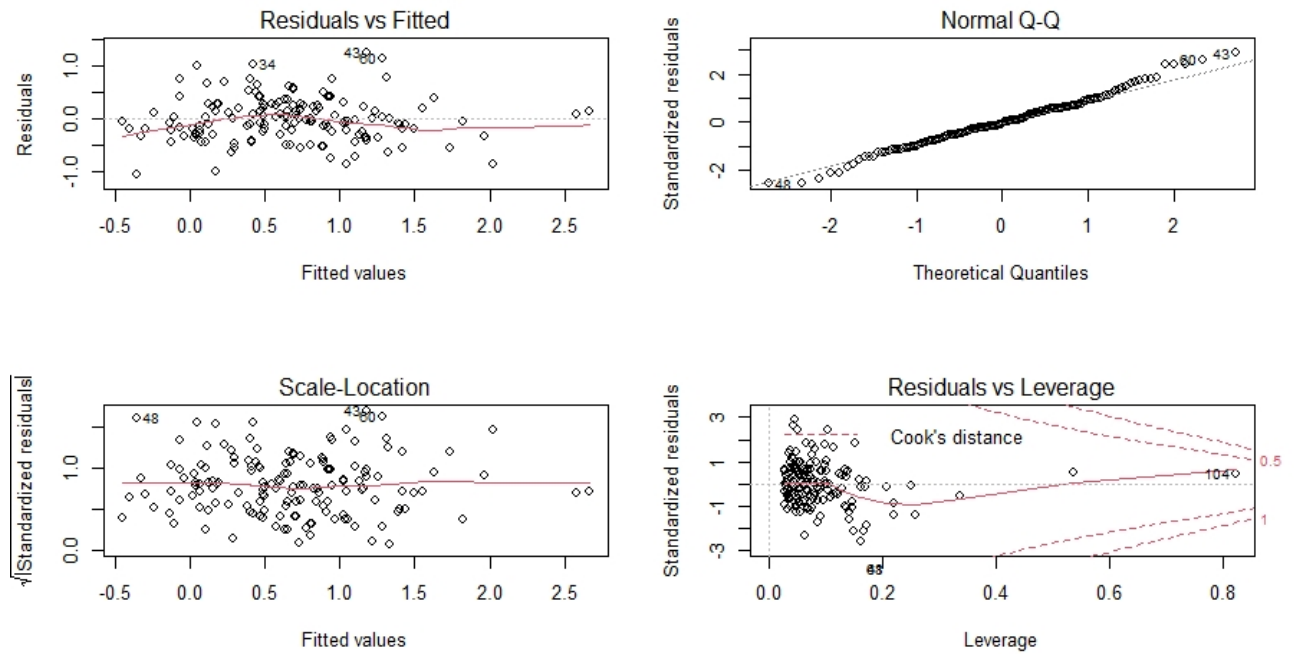


Διάγραμμα 23: Διαγράμματα των καταλοίπων jackknife ως προς τις προβλεπόμενες τιμές, qq-διάγραμμα και διάγραμμα ελέγχου επιδραστικών τιμών στο τελικό μοντέλο

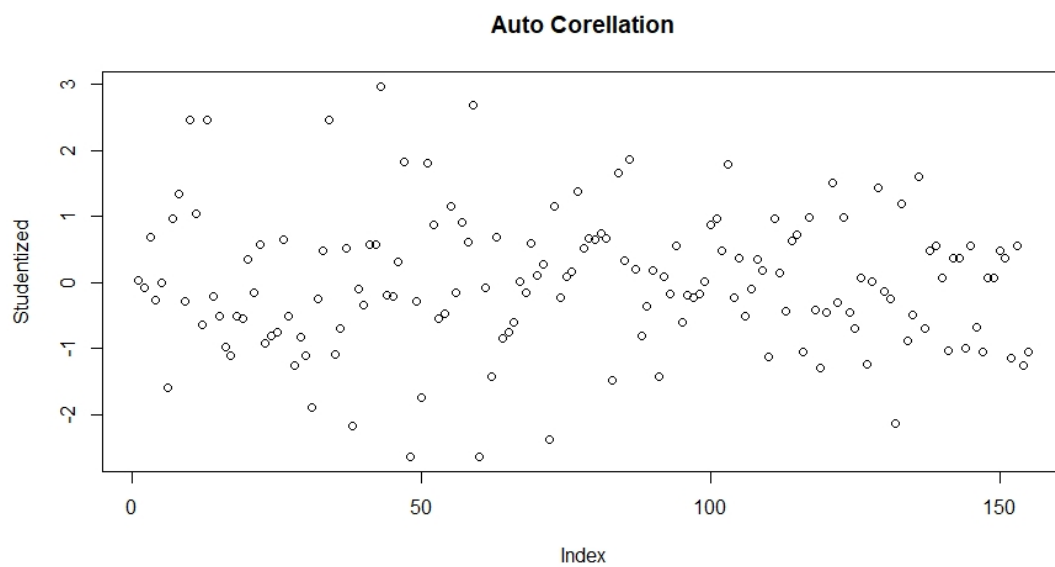
Στο Διάγραμμα 24 παρουσιάζονται τα διαγράμματα των καταλοίπων jackknife ως προς τις προβλεπόμενες τιμές, το qq-διάγραμμα για τον έλεγχο της κατανομής τους καθώς και διάγραμμα για έλεγχο επιδραστικών τιμών για το τελικό μοντέλο. Για την υπόθεση της ανεξαρτησίας υπολογίστηκαν τα κατάλοιπα jackknife. Η κανονικότητα των καταλοίπων πληρείται καθώς όπως φαίνεται και σχηματικά δεν απορρίπτεται σε ε.σ.5% ($p = 0.616$). Η ετεροσκεδαστικότητα όπως φαίνεται και σχηματικά δεν απορρίπτεται σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ($p = 0.2805$). Επομένως το μοντέλο πληροί όλες τις υποθέσεις.

Δεν προκύπτουν έκτοπες παρατηρήσεις καθώς η κρίσιμη τιμή τους βασίστηκε στην κατανομή του student με 141 παρατηρήσεις, σε επίπεδο σημαντικότητας 5% με διόρθωση bonferonni. Επιδραστικές τιμές δεν προκύπτουν, καθώς η κρίσιμη περιοχή τους βασίστηκε σε πίνακες μοχλεύσεων cook's distance όπου λαμβάνουν υπόψη το μέγεθος του μοντέλου και του δείγματος με διόρθωση bonferonni. Επομένως δεν υπάρχουν παρατηρήσεις για αφαίρεση καθώς όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 25 δεν υπάρχει συστηματική συμπεριφορά των καταλοίπων επομένως απορρίπτεται και η αυτοσυσχέτισή τους.

Το μοντέλο προέκυψε έγκυρο.



Διάγραμμα 24: Διαγράμματα των καταλοίπων jackknife ως προς τις προβλεπόμενες τιμές, qq-διάγραμμα και διάγραμμα ελέγχου επιδραστικών τιμών για το τελικό μοντέλο.



Διάγραμμα 25

8.4.1. Αποτελέσματα τελικού πολυ-παραγοντικού Γραμμικού Μοντέλου

Παλινδρόμησης

Έχοντας ελέγξει τις επιδράσεις όλων των μεταβλητών που προαναφέρθηκαν, παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.05$) στις μεταβλητές: INS, Glu, weight, γ -GT και τιμές HOMA-IR προ της έναρξης θεραπείας. Το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ (μη-κατάχρηση) πριν την τρίμηνη θεραπεία προέκυψε συγχυτικός παράγοντας για τη μεταβολή του HOMA-IR.

Ως επίπεδο αναφοράς ορίστηκαν οι ασθενείς που έχουν λάβει NTEΛ/MANI με μέσες τιμές INS: 9.69 μ IU/mL, weight: 82.86 Kg, Glu: 102.83 mg/dL, γ -GT: 30.32 U/L και αρχικές τιμές HOMA-IR: 2.48 μονάδες.

Η τιμή του HOMA-IR έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία (HOMA-IR 2), για το επίπεδο αναφοράς αναμένεται να ήταν 2.1859 μονάδες.

Αποτελέσματα τελικού πολυ-παραγοντικού Γραμμικού Μοντέλου Παλινδρόμησης των δεύτερων μετρήσεων του HOMA-IR (HOMA-IR 2).

Παράμετρος	Μεταβολή log-HOMA-IR 2 (95% CI)	Μεταβολή HOMA-IR 2 (95% CI)	p-value
<i>Μέσες αρχικές τιμές</i>			
INS (μIU/mL)	0.3859 (0.2205, 0.5512)	1.4709 (1.2466, 1.7354)	<0.0001
Glu (mg/dL)	0.0351 (0.0159, 0.0543)	1.0357 (1.016, 1.0558)	0.0004
Weight (Kg)	-0.0033 (-0.0134, 0.0068)	0.9967 (0.9867, 1.0068)	0.5191
γ-GT (U/L)	0.0063 (0.0024, 0.0101)	1.0063 (1.0024, 1.0102)	0.0017
HOMA-IR (αρχική μέτρηση)	-1.0871 (-1.6651, -0.5092)	0.3372 (0.1892, 0.601)	0.0003
TEΛ/ΑΜΛΟ	-0.1431 (-0.3334, 0.0472)	0.8667 (0.7165, 1.0484)	0.1395
ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	0.1162 (-0.0906, 0.3229)	1.1232 (0.9134, 1.3811)	0.2685
<i>Αλληλεπίδραση INS-Medication</i>			<0.0001
INS: TEΛ/ΑΜΛΟ	-0.0733 (-0.1126, -0.0341)	0.9293 (0.8936, 0.9665)	0.0003
INS: ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	0.0271 (-0.0204, 0.0745)	1.0275 (0.9798, 1.0774)	0.2609
<i>Αλληλεπίδραση Glu-Medication</i>			<0.0001
Glu: TEΛ/ΑΜΛΟ	0.0572 (0.0319, 0.0826)	1.0589 (1.0324, 1.0861)	<0.0001
Glu: ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	-0.0051 (-0.0255, 0.0152)	0.9949 (0.9748, 1.0153)	0.6193
<i>Αλληλεπίδραση weight-Medication</i>			0.01
weight: TEΛ/ΑΜΛΟ	0.0195 (0.0051, 0.0339)	1.0197 (1.0051, 1.0345)	0.0083
weight: ΒΑΛ/ΑΜΛΟ	-0.0009 (-0.0153, 0.0136)	0.9991 (0.9848, 1.0137)	0.9048
<u><i>Επίπεδο Αναφοράς*</i></u>	0.782 (0.6551, 0.9090)	2.1859 (1.9253, 2.4819)	<0.0001

Πίνακας 33: Αποτελέσματα τελικού πολυ-παραγοντικού Γραμμικού Μοντέλου Παλινδρόμησης των δεύτερων μετρήσεων του HOMA-IR (HOMA-IR 2).

Οι τιμές παρουσιάζονται ως εκτιμήσεις (95% CI)

***Επίπεδο Αναφοράς:** Ασθενείς που έχουν λάβει ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ με μέσες τιμές INS: 9.69 μIU/mL, weight: 82.86 Kg, Glu: 102.83 mg/dL, γ-GT: 30.32 U/L και αρχικές τιμές HOMA-IR: 2.48 μονάδες.

8.4.1.1. Αρχικές τιμές HOMA-IR και μεταβολή του

Για μία μονάδα αύξησης του μέσου HOMA-IR πριν την τρίμηνη θεραπεία δηλαδή για τους ασθενείς με HOMA-IR: 3.48 μονάδες, οι οποίοι έλαβαν ΝΤΕΛ/MΑΝΙ, αναμένεται ποσοστό μείωσης του HOMA-IR 2 κατά περίπου 66% (-81%, -40%), το οποίο προέκυψε στατιστικά σημαντικό ($p = 0.0017$), ανεξάρτητα των υπολοίπων. Για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, αναμένεται ποσοστό μείωσης κατά 62% (-80%, -28%) του HOMA-IR 2 ($p = 0.0033$). Για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ επίσης, αναμένεται ποσοστό μείωσης του HOMA-IR 2 περίπου 71% (-84%, -46%, $p = 0.0001$).

Συμπέρασμα: Αναμένονται μεγαλύτερες μειώσεις στο HOMA-IR με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες, σε ασθενείς με μέσα επίπεδα HOMA-IR 3.48 μονάδες πριν την έναρξη της θεραπείας. Αυτό καθιστά τη θεραπεία με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ αποτελεσματικότερη, έχοντας διορθώσει ως προς τις υπόλοιπες μεταβλητές.

8.4.1.2. Αρχικές τιμές INS και μεταβολή HOMA-IR

Για υψηλότερες τιμές της μέσης INS κατά 1 $\mu\text{IU/mL}$ σε ασθενείς με επίπεδα INS: 10.69 $\mu\text{IU/mL}$, μέσο weight: 82.86 Kg και Glu: 102.83 mg/dL πριν την τρίμηνη θεραπεία, αναμένεται ποσοστό αύξησης του HOMA-IR 2 περίπου 47% (25%, 74%), το οποίο προέκυψε στατιστικά σημαντικό ($p < 0.0001$) για ασθενείς που έλαβαν ΝΤΕΛ/MΑΝΙ ανεξάρτητα των υπολοίπων. Για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, αναμένεται ποσοστό αύξησης 51% (30%, 77%) του HOMA-IR 2 ($p < 0.0001$). Για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, αναμένεται ποσοστό αύξησης περίπου 37% (19%, 57%) στο HOMA-IR 2 ($p < 0.0001$).

Συμπέρασμα: Η τρίμηνη θεραπεία με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά αύξησης του HOMA-IR, σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες και ήταν αποτελεσματικότερη σε ασθενείς με επίπεδα INS: 10.69 $\mu\text{IU/mL}$, μέσο weight: 82.86 Kg και Glu: 102.83 mg/dL πριν την τρίμηνη θεραπεία.

8.4.1.3. Αρχικές τιμές Glu και μεταβολή HOMA-IR

Για υψηλότερες τιμές κατά 1 mg/dL της μέσης Glu σε ασθενείς με Glu: 103.83 mg/dL, μέσο weight: 82.86 Kg και INS: 9.69 $\mu\text{IU/mL}$ πριν την τρίμηνη θεραπεία, αναμένεται ποσοστό αύξησης του HOMA-IR 2 περίπου 4% (2%, 6%) σε αυτούς που έλαβαν ΝΤΕΛ/MΑΝΙ ανεξάρτητα των υπολοίπων, το οποίο προέκυψε στατιστικά σημαντικό

($p = 0.0004$). Για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, αναμένεται ποσοστό αύξησης περίπου 7% (7%, 13%) του HOMA-IR 2 ($p = 0.006$). Για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, αναμένεται ποσοστό αύξησης περίπου 7% (7%, 13%) στο HOMA-IR 2 ($p < 0.0001$).

Συμπέρασμα: Η τρίμηνη θεραπεία με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, είχε ως αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά αύξησης του HOMA-IR σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες και ήταν αποτελεσματικότερη σε ασθενείς με τιμή Glu: 103.83 mg/dL, μέσο weight: 82.86 Kg και INS: 9.69 μ IU/mL πριν την τρίμηνη θεραπεία.

8.4.1.4. Αρχικές τιμές weight και μεταβολή HOMA-IR

Για υψηλότερες τιμές του μέσου weight κατά 1 Kg πριν την τρίμηνη θεραπεία σε ασθενείς με αρχικές μέσες τιμές weight: 83.86 Kg, Glu: 102.83 mg/dL και INS: 9.69 μ IU/mL, αναμένεται ποσοστό μείωσης περίπου 2% (0.6%, 3%) του HOMA-IR 2 (έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία), το οποίο προέκυψε στατιστικά σημαντικό ($p = 0.0024$) μόνο στους ασθενείς που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, ανεξάρτητα των υπολοίπων. Για τις υπόλοιπες θεραπείες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

8.4.1.5. Αρχικές τιμές γ -GT και μεταβολή HOMA-IR

Για υψηλότερες τιμές της μέσης γ -GT κατά 1 U/L πριν την τρίμηνη θεραπεία σε ασθενείς με γ -GT: 31.32 U/L, αναμένεται ποσοστό αύξησης περίπου 0.6% (0.2%, 7%) του HOMA-IR 2 (έπειτα από την τρίμηνη θεραπεία), το οποίο προέκυψε στατιστικά σημαντικό ($p = 0.0017$), στους ασθενείς που έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ανεξάρτητα των υπολοίπων. Για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ αναμένεται ποσοστό αύξησης περίπου 13% (-8%, 39%) του HOMA-IR 2 αλλά μη σημαντικό στατιστικά ($p = 0.243$). Για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ αναμένεται ποσοστό μείωσης περίπου 13% (-18%, 5%) του HOMA-IR 2, το οποίο επίσης δεν προέκυψε στατιστικά σημαντικό ($p = 0.156$).

8.4.1.6. Συγκρίσεις θεραπευτικών σχημάτων

8.4.1.6.1. INS

Σε ασθενείς με μέσες τιμές INS: 9.69 μ IU/mL, weight: 82.86 Kg και Glu: 102.83 mg/dL που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ αναμένεται τα ποσοστά του HOMA-IR να μειωθούν κατά 13% (-28%, 5%) περισσότερο σε σχέση με άτομα που έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.1395$). Σε ασθενείς που έλαβαν ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, αναμένεται τα ποσοστά του HOMA-

IR να αυξηθούν κατά 12% (-9%, 38%) περισσότερο σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.1395$).

Σε ασθενείς που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, αναμένεται τα ποσοστά του HOMA-IR να μειωθούν κατά 23% (-38%, -4%) περισσότερο σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ($p = 0.0209$).

Συμπέρασμα: Η τρίμηνη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε ασθενείς με μέσες τιμές INS: 9.69 $\mu\text{IU/mL}$, weight: 82.86 Kg και Glu: 102.83 mg/dL, έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μειώσεις του HOMA-IR σε σχέση με τα υπόλοιπα θεραπευτικά σχήματα και με στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τη θεραπεία ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Το ενδιαφέρον όμως εστιάζεται σε άτομα με αυξημένα επίπεδα τιμών και όχι στις μέσες τιμές των επιπέδων. Όπως φαίνεται και στα Διαγράμματα 20, 21 και 22, σε ασθενείς με τα ίδια μέσα επίπεδα INS, weight και Glu, οι θεραπείες ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ήταν εξίσου αποτελεσματικές όταν συγκρίθηκαν μεταξύ τους ενώ η θεραπεία με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ήταν εξ ολοκλήρου καλύτερη σε σχέση με ΒΑΛ/ΑΜΛΟ στις λογαριθμισμένες τιμές του HOMA-IR μετά την 3μηνη θεραπεία.

Παρατηρείται πως ο δείκτης αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και μέσης INS ήταν αρνητικός και στατιστικά σημαντικός το οποίο σημαίνει πως με υψηλότερες τιμές της μέσης INS αναμένονται μεγαλύτερα ποσοστά μείωσης του HOMA-IR σε σχέση με τη θεραπεία με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με επίπεδα INS: 10.69 $\mu\text{IU/mL}$, μέσο weight: 82.86 Kg και Glu: 102.83 mg/dL πριν την τρίμηνη θεραπεία, για κάθε 1 $\mu\text{IU/mL}$ αύξησης της μέσης INS, αναμένεται μεγαλύτερη μείωση του HOMA-IR κατά 19% (2%, 34%) σε αυτούς που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.033$).

Σε ασθενείς με επίπεδα INS 12.69 $\mu\text{IU/mL}$, μέσες τιμές weight 82.86 Kg και Glu 102.83 mg/dL πριν την τρίμηνη θεραπεία, για κάθε 3 $\mu\text{IU/mL}$ αύξησης της μέσης INS αναμένεται μείωση του HOMA-IR κατά 31% (12%, 45%) περισσότερο σε αυτούς που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p = 0.002$).

Ο δείκτης αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας ΒΑΛ/ΑΜΛΟ και της μέσης INS ήταν θετικός, επομένως καθώς αυξάνει την καθιστά χειρότερη σε σχέση με τη ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.

Συμπέρασμα: Η INS προέκυψε ένας στατιστικά σημαντικός παράγοντας ως προς την μεταβολή των επιπέδων του HOMA-IR μετά την τρίμηνη θεραπεία, για ασθενείς με μέσες τιμές weight 82.86 Kg και Glu 102.83 mg/dL έχοντας διορθώσει για τις υπόλοιπες μεταβλητές. Επομένως σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα INS από τις

μέσες τιμές ($> 9.69 \mu\text{IU/mL}$), η καταλληλότερη θεραπεία για την μείωση του HOMA-IR στους τρεις μήνες θεραπείας ήταν η ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

8.4.1.6.2. Glu

Παρατηρείται πως ο δείκτης αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και μέσης Glu ήταν θετικός και στατιστικά σημαντικός το οποίο σημαίνει πως όσο αυξάνει η μέση Glu τόσο μεγαλύτερα ποσοστά αύξησης του HOMA-IR θα παρατηρούνται σε σχέση με τη θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.

Συγκεκριμένα για ασθενείς με επίπεδα Glu 103.83 mg/dL , μέσο weight 82.86 Kg και INS $9.69 \mu\text{IU/mL}$ πριν την τρίμηνη θεραπεία, για υψηλότερες τιμές της μέσης Glu κατά 1 mg/dL αναμένεται μείωση του HOMA-IR κατά 8% (-24% , 12%) περισσότερο για τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, έχοντας διορθώσει για τις υπόλοιπες μεταβλητές ($p = 0.4$).

Για υψηλότερες τιμές της μέσης Glu κατά 7 mg/dL σε ασθενείς με επίπεδα Glu: 109.83 mg/dL , μέσο weight: 82.86 Kg και INS: $9.69 \mu\text{IU/mL}$ πριν την τρίμηνη θεραπεία, αναμένονται υψηλότερες τιμές του HOMA-IR κατά 30% (-1% , 69%) σε αυτούς που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, έχοντας διορθώσει για τις υπόλοιπες μεταβλητές ($p = 0.053$).

Ο δείκτης αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας ΒΑΛ/ΑΜΛΟ και της μέσης Glu ήταν αρνητικός επομένως καθώς αυξάνει την καθιστά καλύτερη σε σχέση με την ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ. Παρόλα αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικός επομένως οι διαφορές τους σε υψηλά επίπεδα ήταν μη στατιστικά σημαντικές παρά μόνο για πολύ ακραίες τιμές Glu.

Συμπέρασμα: Για το 80% (σύμφωνα με το τεταρτημοριακό εύρος) των επιπέδων των πρώτων μετρήσεων της Glu, δηλαδή για μέχρι και 7 mg/dL υψηλότερες τιμές μέσης Glu σε ασθενείς με επίπεδα Glu: 109.83 mg/dL , μέσα επίπεδα INS: $9.69 \mu\text{IU/mL}$ και weight: 82.86 Kg στην αρχή της θεραπείας, προέκυψε πως η τρίμηνη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ήταν εξίσου αποτελεσματικές.

Για το υπόλοιπο 20% , δηλαδή για αυξήσεις περισσότερο από 7 mg/dL της μέσης Glu η θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη από την ΤΕΛ/ΑΜΛΟ. Το σχήμα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με το σχήμα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ για υψηλότερες τιμές μέσης Glu κατά 10 mg/dL , δεν διαφοροποιείται καθώς τα αποτελέσματα ήταν οριακά σημαντικά ($p = 0.054$). Επομένως η καταλληλότερη θεραπεία για ασθενείς με μέσα

επίπεδα INS 9.69 $\mu\text{IU/mL}$ και weight 82.86 Kg, έχοντας διορθώσει ως προς τις υπόλοιπες μεταβλητές ήταν η NTEL/MANI όταν η Glu ήταν τουλάχιστον 110 mg/dL στην αρχή της θεραπείας.

8.4.1.6.3. Σωματικό βάρος (weight)

Παρατηρείται πως ο δείκτης αλληλεπίδρασης μεταξύ θεραπείας TEL/AMLO και μέσου weight ήταν θετικός και στατιστικά σημαντικός το οποίο σημαίνει πως όσο αυξάνει το μέσο weight τόσο θα αναμένονται μεγαλύτερα ποσοστά αύξησης του HOMA-IR σε σχέση με τη θεραπεία NTEL/MANI.

Συγκεκριμένα σε ασθενείς με μέση Glu 102.83 mg/dL και INS 9.69 $\mu\text{IU/mL}$, για κάθε 34 Kg αύξησης του μέσου weight πριν την τρίμηνη θεραπεία, αναμένονται υψηλότερες τιμές του HOMA-IR κατά 69% (0.1%, 185%) σε ασθενείς που έλαβαν TEL/AMLO σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν NTEL/MANI, το οποίο προέκυψε οριακά στατιστικά σημαντικό ($p = 0.04999$).

Ο δείκτης αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας BAL/AMLO και του μέσου weight ήταν αρνητικός. Επομένως, καθώς αυξάνει την καθιστά καλύτερη σε σχέση με τη NTEL/MANI. Παρόλα αυτά ο δείκτης δεν ήταν στατιστικά σημαντικός επομένως οι διαφορές τους σε υψηλά επίπεδα να δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές, παρά μόνο για πολύ ακραίες τιμές του weight.

Συμπέρασμα: Για τουλάχιστον 99% των επιπέδων των πρώτων μετρήσεων (σύμφωνα με το τεταρτημόριο εύρος) του weight για ασθενείς με μέσα επίπεδα INS 9.69 $\mu\text{IU/mL}$ και Glu 102.83 mg/dL και μέχρι 34 Kg αύξησης του μέσου weight, δηλαδή για ασθενείς με weight 116.86 Kg, προέκυψε πως η τρίμηνη θεραπεία με TEL/AMLO και NTEL/MANI ήταν εξίσου αποτελεσματικές. Για το υπόλοιπο 1%, δηλαδή για ασθενείς με περισσότερο από 116.86 Kg, μέσα επίπεδα INS 9.69 $\mu\text{IU/mL}$ και Glu 102.83 mg/dL, προέκυψε πως το θεραπευτικό σχήμα NTEL/MANI ήταν οριακά στατιστικά σημαντικά καλύτερο από το θεραπευτικό σχήμα TEL/AMLO.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε την επίδραση 3 φαρμακευτικών συνδυασμών ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) με έναν ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ) στο μεταβολισμό της γλυκόζης, της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε βιοχημικές και αιματολογικές παραμέτρους καθώς και στη μεταβολή της ΑΠ και των σωματομετρικών στοιχείων σε 158 υπερτασικούς ασθενείς με ΑΥ και IFG. Πιο συγκεκριμένα, χορηγήθηκαν οι έτοιμοι σταθεροί συνδυασμοί βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης (ΒΑΛ/ΑΜΛΟ), ντελαπρίλης/μανιδιπίνης (ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ) και τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης (ΤΕΛ/ΑΜΛΟ). Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 3 μήνες.

9.1. Επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και στις υπόλοιπες γλυκαιμικές παραμέτρους

Η ομοιοστασία της γλυκόζης και το ΣΡΑ συνδέονται στενά. Η υπερδραστηριότητα του ΣΡΑ διαμέσου των δράσεων της αγγειοτενσίνης II προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη που μπορεί να οδηγήσει σε ΣΔΤ2 (698). Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμάται κυρίως με το δείκτη HOMA-IR. Η σημασία του HOMA-IR ως δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη, έχει τεκμηριωθεί σε διάφορες μελέτες, όπως για παράδειγμα, στην Women's Health Initiative (πολυεθνική κούρτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών), όπου η υψηλή τιμή HOMA-IR συνδέθηκε ανεξάρτητα και σταθερά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (609). Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα άτομα με προ-διαβήτη (IFG ή/και IGT) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (557), ενώ παράλληλα σε αυτά τα άτομα συνυπάρχουν συχνά επιπρόσθετοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ΑΥ. Αντιστρόφως, έχει παρατηρηθεί ότι στους ασθενείς με ΑΥ υπάρχει αυξημένος επιπολασμός ιστικής αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (89, 90) και υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 2,5 φορές σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ΑΠ (71).

Είναι γνωστό ότι τα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν διαφορετική επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης (324). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια ευεργετική επίδραση των αναστολέων του ΣΡΑ στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Πράγματι, αυτά τα φάρμακα (α-ΜΕΑ και ΑΥΑ) διαμέσου αγγειοδιαστολής αυξάνουν την αιματική ροή στους σκελετικούς μυς που οδηγεί σε αύξηση της περιοχής

ανταλλαγής της γλυκόζης σε έναν από τους κυριότερους στόχους δράσης της ινσουλίνης (324).

Παράλληλα οι αναστολείς του ΣΡΑ ασκούν πρόσθετες ευνοϊκές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της προστασίας από την οξειδωτική δράση της αγγειοτενσίνης II, τη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης από τα νησιδιακά κύτταρα του παγκρέατος μέσω κατακράτησης K^+ και την ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR- γ (324).

Η ευνοϊκή επίδραση των αναστολέων του ΣΡΑ στο μεταβολισμό των υδατανθράκων έχει φανεί σε αρκετές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις μελετών. Πράγματι, αυτά τα φάρμακα έχουν συσχετισθεί με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με τα διουρητικά, τους β -αναστολείς, τους ΑΔΑ ή εικονικό φάρμακο (288, 334, 491, 569-581). Στη σύγκριση μεταξύ α -ΜΕΑ και ΑΥΑ έχει φανεί ότι οι 2 κατηγορίες φαρμάκων είχαν ως αποτέλεσμα παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (582), είτε υπήρχε μία υπεροχή των α -ΜΕΑ η χορήγηση των οποίων συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 (431, 576, 583) καθώς και με μεγαλύτερη βελτίωση του HOMA-IR (584).

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της βαλσαρτάνης στην ομοιοστασία των υδατανθράκων είναι διφορούμενα. Στη μελέτη VALUE η χορήγηση βαλσαρτάνης σε μη διαβητικούς ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 συγκριτικά με την αμλοδιπίνη (314, 332). Αντίστοιχα, στη μελέτη NAVIGATOR η βαλσαρτάνη μείωσε τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (329). Η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει τα επίπεδα ινσουλίνης και το HOMA-IR σε παχύσαρκους ασθενείς με ΑΥ (428) και υπερέχει έναντι άλλων ΑΔΑ (φελοδιπίνη) στη μείωση του δείκτη αυτού (429). Ωστόσο, στη μελέτη Val-Mets η χορήγηση βαλσαρτάνης δεν επέφερε μεταβολή στους δείκτες μεταβολισμού των υδατανθράκων (γλυκόζη, ινσουλίνη, HbA1c και HOMA-IR) (432). Η αντιδιαβητική δράση των σαρτανών συμπεριλαμβάνει μεταξύ άλλων μηχανισμών, την ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR- γ (470, 471). Επιπλέον, έχει φανεί ότι διαφορετικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν διαφορετικούς βαθμούς δράσης αγωνιστή των υποδοχέων PPAR- γ . Την ισχυρότερη δράση αγωνιστή υποδοχέων PPAR- γ έχει η τελμισαρτάνη, ακολουθούμενη από την κανδεσαρτάνη και την ιρβεσαρτάνη, ενώ η λοσαρτάνη, η βαλσαρτάνη και η ολμεσαρτάνη φαίνεται να έχουν ασθενή δράση (438, 439, 472). Η τελμισαρτάνη διατηρεί αυτή την ικανότητα μερικού αγωνιστή υποδοχέων PPAR- γ ακόμη και όταν χορηγείται σε χαμηλή δόση (321). Έχει φανεί ότι η χορήγηση σαρτανών με τεκμηριωμένη PPAR- γ δραστηριότητα όπως η

ιρβεσαρτάνη και η τελμισαρτάνη, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης (439, 699, 700). Ωστόσο, δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, έδειξαν ότι η τελμισαρτάνη μπορεί είτε να μην έχει καμία επίδραση (μελέτη ONTARGET) (406) είτε να τείνει στη μείωση της συχνότητας του νέο-εμφανιζόμενου ΣΔΤ2 (μελέτη TRANSCEND και PRoFESS) (489, 490, 701)

Σε αρκετές μελέτες η θεραπεία με τελμισαρτάνη έχει φανεί ότι βελτιώνει το HOMA-IR σε μη διαβητικούς ασθενείς (477, 478, 480, 702). Δεδομένα από μια μετα-ανάλυση έδειξαν επίσης ότι η τελμισαρτάνη είναι ανώτερη από άλλους ΑΥΑ στη βελτίωση του δείκτη αυτού (703).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη επίδραση των αναστολέων του ΣΡΑ (α -ΜΕΑ ή/και ΑΥΑ) σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (IFG/IGT) είναι περιορισμένα. Έχει φανεί ότι η χορήγηση ΑΥΑ σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 σε ασθενείς με IGT (581), ενώ σε μικρού μεγέθους μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση ντελαπρίλης βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε υπερτασικούς ασθενείς με IGT (393, 395). Επιπρόσθετα, σε μια μελέτη σε προ-διαβητικούς ασθενείς με ΑΥ η τελμισαρτάνη βελτίωσε τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη σε σύγκριση με άλλους ΑΥΑ (484). Επιπλέον, στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι η τελμισαρτάνη διατήρησε τα ευεργετικά της αποτελέσματα στην ομοιοστασία της γλυκόζης ακόμη και μετά από συνδυασμό με ροσουβαστατίνη (μια στατίνη που σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔΤ2) (484).

Οι ΑΔΑ θεωρούνται γενικά ότι έχουν συνολικά ουδέτερο μεταβολικό προφίλ (321). Μια εκ νέου ανάλυση των δεδομένων της μελέτης NAVIGATOR, έδειξε ότι η θεραπεία με ΑΔΑ (αμλοδιπίνη) δε συσχετίστηκε με την εμφάνιση ΣΔΤ2 (330). Ομοίως, μια μεγάλη μετα-ανάλυση σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΑΥ, έδειξε ότι ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 με χορήγηση ΑΔΑ δεν ήταν σημαντικός (327). Έχει προταθεί επίσης ότι τα φάρμακα αυτά (ιδιαίτερα η μανιδιπίνη) μπορούν να βελτιώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη ασκώντας αγγειοδιασταλτική δράση σε ινσουλινοευαίσθητους ιστούς χωρίς να διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, αποτρέποντας την αναστολή των μεταφορέων γλυκόζης και της σύνθεσης γλυκογόνου ή μέσω αντιοξειδωτικών επιδράσεων (324). Σε τυχαιοποιημένες μελέτες μικρού μεγέθους, η αμλοδιπίνη είχε ως αποτέλεσμα ουδέτερη ή μικρή ευνοϊκή επίδραση στους δείκτες μεταβολισμού της γλυκόζης (322-326, 356). Επίσης σε μια μετα-ανάλυση 5 κλινικών μελετών που συνέκρινε την επίδραση των ΑΥΑ και ΑΔΑ στην αντίσταση στην ινσουλίνη, παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με ΑΥΑ σε σχέση με τους ΑΔΑ, είχε

ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση του δείκτη HOMA- IR (328). Η μανιδιπίνη μπορεί να ασκήσει ευεργετική επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη, και αυτό έχει περιγραφεί τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (350, 351) Αυτή η επίδραση της μανιδιπίνης έχει αποδοθεί στη μερική ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR- γ (352, 355). Η θεραπεία με μανιδιπίνη μείωσε το HOMA-IR έναντι της κλινιδιπίνης και της αμλοδιπίνης σε παχύσαρκους ασθενείς (356) και έναντι της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (342). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η μανιδιπίνη βελτιώνει την πιθανή αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με τη θεραπεία με στατίνες (355), ευνοώντας έτσι την ομοιοστασία της γλυκόζης.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της ΑΥ (2018, 2019, 2021) (13, 19, 272, 601) συνιστάται ως πρώτο βήμα η χορήγηση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων (ενός αναστολέα του ΣΡΑ σε συνδυασμό με ΑΔΑ ή διουρητικό) για τη θεραπεία των ασθενών με ΑΥ σταδίου 2 ή 3 καθώς και των ασθενών με ΑΥ σταδίου 1 αλλά με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει την πιθανή επίδραση συγκεκριμένων συνδυασμών ΑΥΑ/ΑΔΑ ή α -ΜΕΑ/ΑΔΑ στην ομοιοστασία της γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη όπως εκτιμάται με το HOMA-IR, σε ασθενείς με ΑΥ και IFG. Καινοτομία της παρούσας μελέτης είναι οι συγκρίσεις των συνδυασμών σταθερών δόσεων ενός δισκίου ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, στο δείκτη HOMA-IR, στην επίδραση τους σε δείκτες ομοιοστασίας της γλυκόζης και σε άλλους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη.

Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης προέκυψε ότι και οι τρεις συνδυασμοί μείωσαν τη γλυκόζη νηστείας. Στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΤΕΛ/ΑΜΛΟ η γλυκόζη νηστείας μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στο τέλος της θεραπείας κατά 1,55 mg/dL και κατά 1,78 mg/dL, αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ η μείωση που παρατηρήθηκε (κατά 0,04 mg/dL) ήταν μη στατιστικά σημαντική.

Στην παρούσα μελέτη, η ινσουλίνη νηστείας μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά 3 μ IU/ml στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ. Στις άλλες δύο ομάδες θεραπείας η αύξηση που παρατηρήθηκε ήταν μη στατιστικά σημαντική (ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ: 0,4 και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ: 1,0 μ IU/ml), αντίστοιχα. Παράλληλα μόνο η θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η γλυκόζη 120 min με την OGTT, μειώθηκε σημαντικά κατά 9,03 mg/dL στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Αντίστοιχα, στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε μείωση κατά 8,34 mg/dL η οποία

όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε μία αύξηση της κατά 1,88 mg/dL, η οποία επίσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, αυτή η αύξηση αποτελούσε σημαντική διαφορά συγκριτικά με το αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.

Όσον αφορά τη HbA_{1c}, στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΤΕΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε μία αμελητέα αύξηση κατά 0,04 μονάδες στην τιμή της, ενώ μείωση κατά 0,04 μονάδες παρατηρήθηκε στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Από την ανάλυση των δεδομένων σχετικά με τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη παρατηρήθηκε ότι μόνο η θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του HOMA-IR κατά 22%, ενώ η θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ συσχετίστηκε με αύξηση του δείκτη αυτού (1,4% και 12,65%, αντίστοιχα), στο τέλος της μελέτης. Συγκεκριμένα στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε μείωση κατά 0,69 μονάδες, ενώ στις ομάδες ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε αύξηση κατά 0,03 και 0,21 μονάδες, αντίστοιχα. Από τη μη παραμετρική κατανομή του HOMA-IR στην ανάλυση της μελέτης φάνηκε πως η θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε καλύτερο αποτέλεσμα στη μείωση του HOMA-IR σε σχέση με τις άλλες θεραπείες καθώς η μείωση του δείκτη που παρατηρήθηκε ήταν πιο μεγάλη και αφορούσε όλο το εύρος της κατανομής των ασθενών. Στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ φάνηκε πως τα επίπεδα HOMA-IR παρέμειναν αμετάβλητα στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης καθώς παρατηρήθηκε μείωση μόνο στα άτομα με υψηλά επίπεδα αρχικών τιμών του δείκτη. Αντίθετα στα άτομα σε θεραπευτικό σχήμα με ΒΑΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών του HOMA-IR. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που έλαβαν ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχαν υψηλότερες αρχικές τιμές HOMA-IR σε σχέση με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ (3,06 vs 2,14 vs 1,66, αντίστοιχα) το οποίο προέκυψε ως τυχαίο γεγονός καθώς η αρχική ένταξη και τυχαιοποίηση των ασθενών στη μελέτη ελάμβανε υπ' όψιν μόνο τα επίπεδα ΑΠ και την τιμή γλυκόζης νηστείας.

Η ευνοϊκότερη επίδραση της θεραπείας ΤΕΛ/ΑΜΛΟ στην αντίσταση στην ινσουλίνη με βάση το δείκτη HOMA-IR επιβεβαιώθηκε και από την πολύ-παραγοντική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ αναμένονται μεγαλύτερες μειώσεις στο HOMA-IR σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες, σε ασθενείς με μέσα επίπεδα HOMA-IR 3.48 μονάδες πριν την έναρξη της θεραπείας (71% με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, 66% με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και 62% με ΒΑΛ/ΑΜΛΟ). Παρατηρήθηκε επίσης πως για κάθε αύξηση της τιμής της ινσουλίνης κατά 1 μIU/mL σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα ινσουλίνης: 10.69 μIU/mL, μέσου

σωματικού βάρους: 82.86 Kg και γλυκόζης: 102.83 mg/dL πριν την έναρξη της θεραπείας, η ΤΕΛ/ΑΜΛΟ υπερείχε έναντι των υπόλοιπων θεραπειών. Συγκεκριμένα, η ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη αύξηση του HOMA-IR σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες (37% με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, 47% με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και 51% με ΒΑΛ/ΑΜΛΟ). Στη σύγκριση των ομάδων με βάση τα αρχικά επίπεδα ινσουλίνης παρατηρήθηκε επίσης ότι η τρίμηνη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε ασθενείς με μέσες τιμές ινσουλίνης: 9.69 μIU/mL, σωματικού βάρους: 82.86 Kg και γλυκόζης: 102.83 mg/dL, είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μειώσεις του HOMA-IR που ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με τη ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Επομένως, σε ασθενείς με επίπεδα ινσουλίνης > 9.69 μIU/mL, η καταλληλότερη θεραπεία για την μείωση του HOMA-IR ήταν η ΤΕΛ/ΑΜΛΟ. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα αρχικά επίπεδα γλυκόζης παρατηρήθηκε επίσης ότι αν και η θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ είχε ως αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά αύξησης του HOMA-IR σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες (4% με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 7% με ΒΑΛ/ΑΜΛΟ και 7% με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ), στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων ήταν εξίσου αποτελεσματικές με την ΤΕΛ/ΑΜΛΟ. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι για το 80% (σύμφωνα με το τεταρτημοριακό εύρος) των επιπέδων των αρχικών μετρήσεων της γλυκόζης (δηλαδή για μέχρι και 7 mg/dL υψηλότερες τιμές μέσης γλυκόζης σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα γλυκόζης: 109.83 mg/dL, μέσα επίπεδα ινσουλίνης 9.69 μIU/mL και Weight 82.86 Kg, οι δύο θεραπείες ήταν εξίσου αποτελεσματικές στη μείωση του HOMA-IR. Για το υπόλοιπο 20%, δηλαδή για αυξήσεις περισσότερο από 7 mg/dL της μέσης γλυκόζης, η ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη από την ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

Η επίπτωση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΣΡΑ με ΑΔΑ στο νέο-εμφανιζόμενο ΣΔΤ2 ή η επίδραση σε άλλους δείκτες ομοιοστασίας της γλυκόζης ήταν ένα προκαθορισμένο πρωτεύον ή δευτερεύον καταληκτικό σημείο μόνο σε λίγες μελέτες (378, 592, 704-706). Ομοίως, ένας μάλλον περιορισμένος αριθμός μελετών σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την επίδραση αυτών των συνδυασμών φαρμάκων σε γλυκαιμικούς δείκτες σε ασθενείς με διαταραχή στην ομοιοστασία της γλυκόζης (IFG ή IGT) (589, 592, 705, 706).

Όπως ήδη αναφέρθηκε δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες για την επίδραση των μελετώμενων συνδυασμών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη στους δείκτες ομοιοστασίας του μεταβολισμού της γλυκόζης αλλά και στη σύγκριση μεταξύ τους.

Η ευνοϊκή επίδραση στο HOMA-IR που παρατηρήθηκε με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ

θα μπορούσε να αποδοθεί κυρίως στην PPAR- γ δραστικότητα της τελμισαρτάνης, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Σχετικά με την επίδραση του συνδυασμού ΒΑΛ/ΑΜΛΟ στο HOMA-IR τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας είναι επίσης σπάνια. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη 58 ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη ή βαλσαρτάνη ή συνδυασμό ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, παρατηρήθηκε ότι και τα τρία θεραπευτικά σχήματα είχαν ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, αλλά η συνδυασμένη θεραπεία ήταν ανώτερη από τις μονοθεραπείες όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη (322). Αυτή η μελέτη ωστόσο, διαφέρει από την παρούσα στο σχεδιασμό της: ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε ασθενείς χωρίς IFG κατά την έναρξη και η αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με το ρυθμό έγχυσης γλυκόζης (GIR, mg/kg/min). Σε μια άλλη συγκριτική μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με πρωτοπαθή ΑΥ, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν σε ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ή βαλσαρτάνη/HCTZ (589). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές σε οποιαδήποτε ομάδα ασθενών σχετικά με το μεταβολισμό των υδατανθράκων (γλυκόζη, ινσουλίνη και HOMA-IR) (589). Στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, ο HOMA-IR αυξήθηκε κατά 0,1 μονάδα (589). Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη οι αρχικές τιμές HOMA-IR στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ διέφεραν σε σχέση με την παρούσα μελέτη (0,8 vs 1,66).

Η ανευρεθείσα διαφορά στο δείκτη HOMA-IR μεταξύ ΒΑΛ/ΑΜΛΟ και ΤΕΛ/ΑΜΛΟ της παρούσας μελέτης θα μπορούσε να αποδοθεί κυρίως στην ασθενέστερη PPAR- γ δραστικότητα της βαλσαρτάνης.

Σε μία μελέτη σύγκρισης του συνδυασμού ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ έναντι συνδυασμού ολμεσαρτάνης/HCTZ στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (αξιολογούμενη με το GIR) σε ασθενείς χωρίς προ-διαβήτη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη, μόνο με το συνδυασμό ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ (592). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη ο συνδυασμός ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ συσχετίστηκε με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη (αξιολογούμενη με το HOMA-IR). Οι διαφορές στο σχεδιασμό της μελέτης αυτής και της αξιολόγησης της αντίστασης με διαφορετικούς δείκτες (GIR vs HOMA-IR) καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μπορεί να αποτελούν μία εξήγηση για την παρατηρούμενη διαφορά, σε σχέση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Στους άλλους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη παρατηρήθηκε ότι ο δείκτης HOMA-B μεταβλήθηκε σημαντικά για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας (τιμή: 88.24%), με μεταβολή +6.61 μονάδες το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό

αύξησης 7%, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Στις ομάδες ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ο δείκτης HOMA-B παρέμεινε > 75,1% (τιμή που έχει σχετισθεί με την παρουσία ΣΔΤ2) και > 81,7% (που έχει παρατηρηθεί σε άτομα χωρίς ΣΔΤ2) (609), υποδηλώνοντας πιθανά διατηρημένη λειτουργία β-κυττάρων. Στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ο δείκτης είχε χαμηλότερη τιμή στην αρχή της θεραπείας (57,95%) υποδηλώνοντας πιθανά μειωμένη δραστηριότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος σε αυτούς τους ασθενείς το οποίο αποτελεί και μία πιθανή εξήγηση για τη μη βελτίωση του δείκτη HOMA-IR. Ο δείκτης QUICKI επίσης, διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ με τιμή: 0,34 (μεταβολή +0.02 μονάδες από την αρχική τιμή, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό αύξησης 6%). Παρόλα αυτά ο δείκτης παρέμεινε κάτω από την τιμή cut-off για το μεταβολικό σύνδρομο και την αντίσταση στην ινσουλίνη (< 0,357) (622, 623). Η αύξηση που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, αποτελεί ένδειξη της βελτίωσης στην ινσουλινοαντίσταση, όπως φάνηκε και από τη βελτίωση του HOMA-IR στην ομάδα αυτή.

9.2. Επίδραση στις σωματομετρικές παραμέτρους

Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε μια οριακή μείωση του ΔΜΣ, του σωματικού βάρους και της περιμέτρου μέσης ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στους δείκτες αυτούς με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ. Πιο συγκεκριμένα η περίμετρος μέσης διέφερε στο τέλος της θεραπείας για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ με μεταβολή -1.11 cm (ποσοστό μείωσης: 1.06%) από την αρχική τιμή των 105.19 cm. Διαφορά στην περίμετρο μέσης παρατηρήθηκε ομοίως και στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ στο τέλος με μεταβολή -0.74 cm (ποσοστό μείωσης: 0.72%) από την αρχική τιμή των 103.02 cm, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ (αρχική τιμή 106.94, μείωση κατά 0.69 cm).

Το σωματικό βάρος διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ με μεταβολή -1.51 Kg (αρχική τιμή 83.67 kg, ποσοστό μείωσης: 1.8%) και στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ με μεταβολή -0.96 Kg (αρχική τιμή: 80.83 Kg, ποσοστό μείωσης: 1.19%). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ (αρχική τιμή: 84.72 Kg, μεταβολή: -0.57 Kg).

Σημαντική διαφορά υπήρχε για το ΔΜΣ στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας με μεταβολή -0.66 Kg/m² από την αρχική τιμή των 28.73 Kg/m² (ποσοστό μείωσης: 2.3%). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ομοίως και στην ομάδα

ΒΑΛ/ΑΜΛΟ με μεταβολή -0.54 Kg/m^2 από την αρχική τιμή των 28.09 Kg/m^2 (ποσοστό μείωσης: 1.92%), ενώ στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ η διαφορά δεν ήταν σημαντική (αρχική τιμή: $29,32 \text{ Kg/m}^2$, μεταβολή: $- 0,91 \text{ Kg/m}^2$).

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω σχετικά με άλλες διαθέσιμες συγκριτικές μελέτες των υπό μελέτη φαρμακευτικών συνδυασμών στις γλυκαιμικές παραμέτρους, υπάρχει και εδώ απουσία διαθέσιμων στοιχείων στην επίδραση σε σωματομετρικές παραμέτρους. Σε μικρού μεγέθους μελέτες για την επίδραση των φαρμάκων ως μονοθεραπεία στις σωματομετρικές παραμέτρους, έχουν φανεί διάφορα αποτελέσματα. Στη μελέτη ADIPO η χορήγηση τελμισαρτάνης και βαλσαρτάνης δεν είχε σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος, το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, και στις δύο ομάδες θεραπείας (481). Σε μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με IFG ή/και IGT παρατηρήθηκε ότι με τη χορήγηση βαλσαρτάνης ο ΔΜΣ παρέμεινε αμετάβλητος (707). Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη η βαλσαρτάνη σε σύγκριση με ΑΔΑ (φελοδιπίνη) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ΔΜΣ (429). Η τελμισαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει στο σωματικό βάρος σε ασθενείς με ΑΥ και IGT (708). Η ευνοϊκή επίδραση της τελμισαρτάνης έχει φανεί επίσης από μελέτες σε πειραματόζωα (709, 710). Αυτή η δράση της τελμισαρτάνης αποδίδεται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR- γ αλλά και των PPAR- δ (710, 711). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR- δ έχει φανεί από μελέτες σε πειραματόζωα ότι προλαμβάνει την αύξηση του σωματικού βάρους (712).

Σε κλινικές μελέτες η επίδραση της μανιδιπίνης, της αμιλοδιπίνης και των α -ΜΕΑ σε σωματομετρικές παραμέτρους όπως το σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ έχει αποδειχθεί ουδέτερη (350, 713-715).

Στην παρούσα μελέτη, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως και οι 3 φαρμακευτικοί συνδυασμοί είχαν ως αποτέλεσμα βελτίωση του σωματικού βάρους, της περιμέτρου μέσης και του ΔΜΣ. Ωστόσο, η μεταβολή ήταν μικρή και πιθανά χωρίς σημαντική επίδραση στους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη.

9.3. Επίδραση στην ΑΠ

Ο επιπολασμός της ΑΥ αυξάνεται συνεχώς (20) και αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, ΣΝ, ΚΑ, ΠΑΝ, ΧΝΝ και ΚΜ τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (66-71). Παρά την πλειάδα των αντιυπερτασικών φαρμάκων με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνει, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, το στόχο της ΑΠ, παραμένει χαμηλό ειδικά με τη μονοθεραπεία (13, 716). Όπως έχει ήδη

περιγραφεί, στις κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2018 και του 2021, οι σταθεροί διπλοί συνδυασμοί αναστολέων του ΣΡΑ, με ΑΔΑ ή διουρητικό, συνιστώνται ως πρώτο θεραπευτικό βήμα σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 ή μεγαλύτερο (με εξαίρεση τους ηλικιωμένους > 80 έτη και τους ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο) (13, 19, 716).

Η αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού ΒΑΛ/ΑΜΛΟ (691, 717), ΤΕΛ/ΑΜΛΟ (566, 596, 718-722) και ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ (723-725) έχει φανεί από διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα η χορήγηση και των τριών συνδυασμών της μελέτης συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της ΑΠ στο τέλος της 3μηνιας αγωγής στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.

Συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση της ΣΑΠ (ανεξάρτητα από το επίπεδο μείωσής της) ήταν: 98,11% (n = 52) στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 94,12% (n = 48) στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 100% (n = 54) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση της ΔΑΠ (ανεξάρτητα από το επίπεδο μείωσής της) ήταν: 81,13% (n = 43) για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 94,12% (n = 48) για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 94,44% (n = 51) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Το ποσοστό των ασθενών με ταυτόχρονη μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ ανήλθε στο 79,25% (n = 42) για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 88,24% (n = 45) για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 94,44% (n = 51) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ.

Πάρα τα προαναφερόμενα υψηλότερα ποσοστά μείωσης στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, οι μεγαλύτερες μειώσεις της ΑΠ παρατηρήθηκαν στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ. Θα πρέπει, ωστόσο, να τονισθεί ότι οι αρχικές τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ ήταν υψηλότερες στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με τις άλλες 2 ομάδες.

Συγκεκριμένα, για κάθε ομάδα η ΣΑΠ διέφερε σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας, με μεταβολή -18 mmHg από την αρχική μέση τιμή (156 vs 138 mmHg) για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ (ποσοστό μείωσης 11,54%), -24 mmHg από την αρχική μέση τιμή (163 vs 139 mmHg) για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ (ποσοστό μείωσης 14,72%) και -22 mmHg από την αρχική μέση τιμή (162 vs 140 mmHg) για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ (ποσοστό μείωσης 13,58%), αντίστοιχα.

Η ΔΑΠ διέφερε επίσης σημαντικά στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας για κάθε ομάδα με μεταβολή -12 mmHg από την αρχική μέση τιμή (100 vs 88 mmHg) για την ομάδα

NTEL/MANI (ποσοστό μείωσης: 12%), -15 mmHg από την αρχική μέση τιμή (100 vs 85 mmHg) για την ομάδα TEL/AMLO (ποσοστό μείωσης: 15%) και -13 mmHg από την αρχική μέση τιμή (100 vs 87 mmHg) για την ομάδα BAL/AMLO (ποσοστό μείωσης: 13%), αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της ΣΑΠ και ΔΑΠ σε όλες τις ομάδες θεραπείας, με την TEL/AMLO να παρουσιάζει σημαντική διαφορά έναντι των άλλων ομάδων με τις μεγαλύτερες παρατηρούμενες μειώσεις.

Στην ομάδα NTEL/MANI παρατηρήθηκε η μικρότερη μείωση της ΣΑΠ που ήταν στατιστικά σημαντική και έναντι της BAL/AMLO.

Αυτή η μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ πιθανά να συνεισφέρει και στη βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA-IR) που παρατηρήθηκε στην ομάδα TEL/AMLO. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΑΥ εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (89, 90). Κατά συνέπεια, η μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ με την TEL/AMLO επιπρόσθετα της PPAR-γ δράσης της τελμισαρτάνης αποτελεί πιθανά συνεργικό μηχανισμό στην βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 (18) ο πρωταρχικός στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής ήταν ΑΠ < 140/90 mmHg και παρέμεινε ίδιος στις οδηγίες του 2018 και 2021 (13, 19).

Μετά την επίτευξη αυτού του αδιαπραγμάτευτου στόχου με τις οδηγίες του 2018 προτείνεται ένας πιο φιλόδοξος στόχος της ΑΠ < 130/80 mmHg (13) για τους ασθενείς < 65 ετών, ενώ το ηλικιακό όριο αυξήθηκε κατά 5 έτη (< 70 έτη) στις οδηγίες του 2021 (19).

Στην παρούσα μελέτη τα ποσοστά των ασθενών εντός πρωταρχικού στόχου ΑΠ < 140/90 mmHg σύμφωνα με τις οδηγίες του 2013 αλλά και των νεότερων οδηγιών του 2018 και 2021, ήταν: 50,94% (n = 27) για την ομάδα NTEL/MANI, 47,06% (n = 24) για την ομάδα TEL/AMLO και 37,04% (n = 20) για την ομάδα BAL/AMLO. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των επιμέρους ομάδων.

Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώνει τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων απαιτούνται 3 ή και περισσότερα φάρμακα για τη ρύθμιση της ΑΥ (716).

Ένα ακόμη σημείο ενδιαφέροντος της παρούσας διατριβής είναι το πολύ χαμηλό ποσοστό επίτευξης των πιο φιλόδοξων στόχων της ΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες του 2018 και 2021 για τη διαχείριση της ΑΥ με έτοιμο διπλό συνδυασμό.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι όλοι οι ασθενείς της μελέτης ήταν < 70 ετών, το ποσοστό επίτευξης του στόχου ΑΠ <130/80 mmHg, ήταν: 5,66% για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 5,88% για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 9,26% για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, χωρίς επίσης να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των επιμέρους ομάδων.

9.4. Επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων

Οι ΑΔΑ έχει φανεί ότι έχουν ουδέτερη δράση στις λιπιδαιμικές παραμέτρους (349), ενώ παρόμοια αποτελέσματα στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού έχει και η χορήγηση ντελαπρίλης (665). Η βαλσαρτάνη, προκαλεί μικρή μείωση των επιπέδων της TC και της LDL-C, ενώ δεν προκαλεί μεταβολές στα επίπεδα των TRG και της HDL-C (415). Αντίθετα, η τελμισαρτάνη, λόγω της PPAR-γ δράσης της, εμφανίζει ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, κυρίως όσον αφορά τη μείωση των TRG (452, 454). Στη μελέτη STAR η χορήγηση τελμισαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα μείωση της TC, της LDL-C και των TRG σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα ≥ 150 mg/dL (452).

Τα επίπεδα TRG μειώθηκαν σημαντικά με συνδυασμό ΒΑΛ/ΑΜΛΟ (από $153,0 \pm 41$ έως $129,1 \pm 32$ mg/dL, $p < 0,05$) αλλά όχι με μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη, όπως προέκυψε από μια προοπτική τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και ΑΥ. Τα επίπεδα HDL-C αυξήθηκαν επίσης στην ομάδα συνδυασμού ($35,2 \pm 4,0$ vs $37,3 \pm 5,0$ mg/dL) ενώ στην ομάδα μονοθεραπείας παρέμειναν αμετάβλητα ($36,1 \pm 3,0$ vs $36,2 \pm 3,0$ mg/dL) (587).

Σε μια άλλη συγκριτική μελέτη, η χορήγηση του συνδυασμού ΒΑΛ/ΑΜΛΟ σε σχέση με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/HCTZ, δε συνοδεύθηκε από στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών του ορού [TC(mg/dl): 209 ± 32 vs 213 ± 39 , TRG(mg/dl): 109 (44-242) vs 107 (56-384), HDL-C(mg/dl): 60 ± 12 vs 59 ± 15 , LDL-C(mg/dl): 129 ± 28 vs 131 ± 33 , ApoA-I(mg/dl): 163 ± 26 vs 159 ± 31 , ApoB(mg/dl): 89 ± 20 vs 89 ± 23 , ApoE(mg/dl): 40 ± 12 vs 41 ± 12 , Lp(a)(mg/dl): 13(2-56) vs 9(2-49)]. Η χορήγηση βαλσαρτάνης/HCTZ είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση των TRG κατά 9% ($p < 0,05$), τη μείωση της HDL-C κατά 5% ($p = 0,023$) και την αύξηση της ApoE κατά 7% ($p = 0,028$), ενώ δεν

παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της TC, της LDL-C, της ApoA-I, της ApoB, της Lp(a) (589).

Στη μελέτη EXAMINER παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα των TRG μειώθηκαν σημαντικά στις 16 εβδομάδες θεραπείας στην ομάδα ιβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης, ενώ τα επίπεδα HDL-C αυξήθηκαν κατά 5 mg/dL (μη σημαντική μεταβολή). Τα επίπεδα LDL-C μειώθηκαν σημαντικά στις 8 εβδομάδες στην ίδια ομάδα ενώ τα TRG μειώθηκαν σημαντικά κατά 16 mg/dL στις 16 εβδομάδες θεραπείας. Στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ στο διάστημα παρακολούθησης (590).

Ο συνδυασμός επίσης της ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ φαίνεται ότι έχει ευνοϊκότερη επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Σε μία συγκριτική μελέτη έναντι της ολμεσαρτάνης/ΗCΤΖ παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ μείωσε τα επίπεδα της TC (181,4 vs 174,7 mg/dL) και των TRG (134,7 vs 121,6 mg/dL), ενώ παράλληλα αύξησε τα επίπεδα της HDL-C (45,9 vs 46,4 mg/dL). Στην ομάδα ολμεσαρτάνης/ΗCΤΖ παρατηρήθηκε αύξηση στην TC και τα TRG ενώ η HDL-C μειώθηκε. Ωστόσο οι μεταβολές και στις 2 ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (592).

Σε μία άλλη ανοιχτή, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και ΑΥ συγκρίθηκε η τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40/5 mg ανά ημέρα (597). Όσον αφορά στις παραμέτρους του μεταβολισμού των λιπιδίων, η TC και η LDL-C επιδεινώθηκε στην ομάδα τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης ($207 \pm 33,5$ vs $221 \pm 39,4$ mg/dL και $122 \pm 28,5$ vs $131 \pm 35,5$ mg/dL, αντίστοιχα) ενώ παρέμειναν αμετάβλητες στη μονοθεραπεία με τελμισαρτάνη 80 mg ($212 \pm 26,8$ vs $199 \pm 27,4$ mg/dL και $124 \pm 31,8$ vs $118 \pm 29,5$ mg/dL, αντίστοιχα). Η HDL-C παρέμεινε αμετάβλητη στις δύο ομάδες ($58,4 \pm 13,7$ vs $57,4 \pm 10,3$ mg/dL και $60,6 \pm 18,5$ vs $61,4 \pm 17,9$ mg/dL, αντίστοιχα). Μια τάση προς βελτίωση των επιπέδων των TRG παρατηρήθηκε στην ομάδα της τελμισαρτάνης 80 mg ($135 \pm 88,0$ vs $117 \pm 58,7$ mg/dL) και οι ποσοστιαίες μεταβολές στα TRG από την αρχική τιμή ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα τελμισαρτάνης 80 mg από αυτές στην ομάδα τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης 40/5 mg (597).

Η θεραπεία ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ στην παρούσα μελέτη, ήταν η μόνη που είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις για την TC και την LDL-C. Η ευνοϊκότερη επίδραση στα λιπίδια του ορού που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη που θα μπορούσε να αποδοθεί στην ικανότητα της μανιδιπίνης να ενεργοποιεί μερικώς τους υποδοχείς PPAR-γ (352).

Για τις υπόλοιπες ομάδες θεραπείας, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των επιπέδων σε όλες τις λιπιδαιμικές παραμέτρους, επιβεβαιώνοντας μάλλον την παρατήρηση από τις υπάρχουσες μελέτες ότι ο συνδυασμός ΒΑΛ/ΑΜΛΟ έχει ουδέτερη επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων σε σύγκριση με άλλες ομάδες συνδυασμών φαρμάκων. Με βάση την εγγενή PPAR- γ δραστηριότητα της τελμισαρτάνης, η οποία φαίνεται να επάγει και την ενεργοποίηση των PPAR- α υποδοχέων που αποτελούν πρωταρχικό στόχο των φιμπρατών (οι οποίες ελαττώνουν τα TRG και αυξάνουν την HDL-C) (451-454), θα ήταν αναμενόμενο, ο συνδυασμός ΤΕΛ/ΑΜΛΟ να έχει ευνοϊκότερη επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη η ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων ενώ οι μεταβολές κατά απόλυτη τιμή ήταν μικρές και χωρίς κλινική σημασία καθιστώντας μάλλον τον συνδυασμό μεταβολικά ουδέτερο στον συγκεκριμένο πληθυσμό της μελέτης.

9.5. Επίδραση στις παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας

Η ΑΥ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους νεφρούς με αποτέλεσμα τη μείωση του GFR, την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας και τελικά τη ΧΝΝ. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ΑΥ αποτελεί ένα σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ και η αντιμετώπισή της δύναται να επιβραδύνει την περαιτέρω έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (668). Η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής που παρεμβαίνει στο ΣΡΑ (α -ΜΕΑ ή ΑΥΑ), έχει ευνοϊκή επίδραση στη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης και τελικά στη μείωση της πρωτεϊνουρίας (17). Η αντίσταση στην ινσουλίνη επίσης συσχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (674).

Η τελμισαρτάνη, βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και έτσι μπορεί να έχει επιπρόσθετες νεφροπροστατευτικές δράσεις (433, 484). Πράγματι, στη μελέτη AMADEO η χορήγηση τελμισαρτάνης είχε ευνοϊκότερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία (με βάση το λόγο uAlb/uCr) σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη (467). Στη μελέτη TRANSCEND, η τελμισαρτάνη είχε παρόμοιες επιδράσεις με το με το εικονικό φάρμακο, στην επίπτωση της αιμοκάθαρσης, του διπλασιασμού της sCr, τις αλλαγές στον eGFR (σύνθετο καταληκτικό σημείο) και στην πρωτεϊνουρία (673). Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο σύνθετο καταληκτικό σημείο με την τελμισαρτάνη. Η πρωτεϊνουρία αυξήθηκε λιγότερο (32% vs 63%) στην ομάδα της τελμισαρτάνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (673). Αντίθετα, η

σύγκριση τελμισαρτάνης με τη βαλσαρτάνη έδειξε ότι τα 2 φάρμακα είχαν παρόμοια αποτελέσματα σε δείκτες νεφρικής λειτουργίας (676, 677).

Σχετικά με τους ΑΔΑ έχει φανεί πως η χορήγηση αμλοδιπίνης έχει προστατευτικό ρόλο στη μείωση του eGFR, όπως φάνηκε στη μελέτη ALLHAT (310, 678, 679), ενώ η μανιδιπίνη είχε ουδέτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία και κυρίως στην πρωτεϊνουρία σε σχέση με την εναλαπρίλη (344).

Στα συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα, έχει φανεί ότι η χορήγηση ενός αναστολέα του ΣΡΑ με ΑΔΑ είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη επίπτωση επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας έναντι συνδυασμού με διουρητικό (320). Η μεγάλη μελέτη ACCOMPLISH επιβεβαίωσε αυτή την παρατήρηση. Στη μελέτη αυτή, η χορήγηση του συνδυασμού βεναζεπρίλης με αμλοδιπίνη έναντι βεναζεπρίλης με HCTZ είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη επίπτωση (2% έναντι 3,7%) επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (320). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη ASCOT-BPLA όπου το θεραπευτικό σχήμα αμλοδιπίνης και περινδοπρίλης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση εμφάνισης διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας (315, 316) καθώς και από δεδομένα μετα-ανάλυσης όπου ο συνδυασμός α-MEA ή ΑΥΑ με ΑΔΑ σε σχέση με άλλους συνδυασμούς φαρμάκων, είχε ως αποτέλεσμα μείωση στην sCr και αύξηση στο GFR (726).

Στην παρούσα μελέτη σε καμία από τις 3 ομάδες θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, όπως εκτιμήθηκε από το sCr, sUrea και το GFR είτε για την κάθε ομάδα ξεχωριστά, είτε στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων. Επίσης σε καμία ομάδα δεν παρατηρήθηκε διπλασιασμός της sCr ή αύξησή της > 50% ή αλλαγή του σταδίου νεφρικής λειτουργίας όπως εκτιμάται με το eGFR. Στην ομάδα NTEL/MANI και TEL/AMLO η sCr μειώθηκε στο τέλος της θεραπείας (0,93 vs 0,91 και 1,0 vs 0,97 mg/dL, αντίστοιχα), ενώ στην ομάδα BAL/AMLO η sCr αυξήθηκε από 0,90 σε 0,94 mg/dL, στο τέλος της θεραπείας. Ωστόσο, ο eGFR αυξήθηκε και στις 3 ομάδες θεραπείας (81,4 vs 82,94 mL/min για NTEL/MANI, 78,28 vs 81,04 mL/min για TEL/AMLO και 79,02 vs 79,33 mL/min για BAL/AMLO).

Παρατηρήθηκαν σημαντικά αποτελέσματα για όλα τα θεραπευτικά σχήματα στις παραμέτρους uMalb, uTPR και λόγου uMalb/uCr (ανά γραμμάριο uCr). Συγκριτικά, παρατηρήθηκαν σημαντικότερες μειώσεις των επιπέδων λόγου uMalb/uCr στην ομάδα NTEL/MANI και TEL/AMLO, ενώ στην τελευταία ομάδα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του λόγου σε σύγκριση με τις υπόλοιπες θεραπείες.

Η επίδραση των φαρμάκων της μελέτης (ως μονοθεραπεία ή συνδυασμό) στην μείωση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα έχει φανεί σε διάφορες μελέτες (343, 412, 413, 419, 673, 682, 683, 727).

Αυτές οι μελέτες όμως αφορούσαν κυρίως ασθενείς με παρουσία αλβουμινουρίας, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη όπου και στις 3 ομάδες θεραπείας οι ασθενείς εξαρχής δεν εμφάνιζαν μικροαλβουμινουρία (λόγος uMalb/uCr < 30 mg/g uCr και στις 3 ομάδες).

Η χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑ (α-MEA και ΑΥΑ) είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων K^+ του ορού (685). Η εμφάνιση όμως υπερκαλιαιμίας είναι σχετικά σπάνια σε ασθενείς με $GFR > 60$ mL/min ενώ η συχνότητα αυτή αυξάνεται με την ελάττωσή του ή με τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την ομοιοστασία του K^+ (686).

Στην παρούσα μελέτη και στις 3 ομάδες θεραπείας δεν παρατηρήθηκε υπερκαλιαιμία (> 5 mEq/L) τόσο κατά την αρχική επίσκεψη όσο και στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (NTEΛ/MANI: 4,34 vs 4,36, ΤΕΛ/ΑΜΛΟ: 4,34 vs 4,48, ΒΑΛ/ΑΜΛΟ: 4,3 vs 4,42 mEq/L, αντίστοιχα)

9.6. Επίδραση στις παραμέτρους της ηπατικής βιοχημείας

Το stress του ενδοπλασματικού δικτύου θεωρείται ως ένας από τους σημαντικότερους υποκείμενους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη (728). Το stress αυτό ορίζεται ως μια χρόνια διαταραχή που επηρεάζει την ομοιοστασία του ενδοπλασματικού δικτύου και χαρακτηρίζεται κυρίως από τη συσσώρευση ανώμαλων πρωτεϊνών. Η συσσώρευση αυτή διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ της ικανότητας του ενδοπλασματικού δικτύου για αναδίπλωση των πρωτεϊνών και με την κυτταρική ζήτηση γι' αυτές (729).

Δεδομένα από μελέτες σε παχύσαρκα παιδιά αλλά και ενήλικες, έδειξαν επίσης ότι η αυξημένη τιμή γ-GT αποτελεί δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (730, 731).

Η τελμισαρτάνη μέσω της μείωσης του stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο ασκεί ευνοϊκές επιδράσεις στο ηπατικό παρέγχυμα βελτιώνοντας έτσι και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετα η ευεργετική επίδραση της τελμισαρτάνης στην ηπατική βιοχημεία μέσω της βελτίωσης της γ-GT έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες με NASH (732). Πράγματι, σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα στην παρούσα μελέτη η ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις των επιπέδων στη γ-GT. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά αποτελέσματα, στις ομάδες

NTEL/MANI και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ για όλες τις παραμέτρους της ηπατικής βιοχημείας. Η γ-GT στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ μειώθηκε κατά -2 U/L από την αρχική τιμή (30 vs 28 U/L) το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 6,67%. Στην πολύ-παραγοντική ανάλυση επιβεβαιώθηκε αυτή η ευνοϊκή επίδραση της ΤΕΛ/ΑΜΛΟ στα επίπεδα της γ-GT σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Για υψηλότερες τιμές της μέσης γ-GT κατά 1 U/L πριν την τρίμηνη θεραπεία αναμένεται ποσοστό αύξησης στο HOMA-IR 2 περίπου 0.6% στους ασθενείς που έλαβαν NTEL/MANI και 13% για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ. Αντίθετα, για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ αναμένεται ποσοστό μείωσης περίπου 13% στο HOMA-IR 2. Η μείωση στη γ-GT θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας αξιόπιστος και εύχρηστος δείκτης μείωσης της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη προσθέτοντας έναν επιπλέον μηχανισμό βελτίωσης της ινσουλινοαντίστασης με τη θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ.

9.7. Επίδραση στις άλλες βιοχημικές και αιματολογικές παραμέτρους

Στις υπόλοιπες μεταβλητές ενδιαφέροντος (βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές για όλες τις ομάδες θεραπείας. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές ή διαταραχές των ηλεκτρολυτών του ορού και για τις τρεις ομάδες θεραπείας.

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε τη συμβολή 3 θεραπευτικών σχημάτων συνδυασμού φαρμάκων στην ομοιοστασία της γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω του δείκτη HOMA-IR. Στο σύνολο μελετήθηκαν 158 υπερτασικοί ασθενείς με IFG.

Οι ομάδες θεραπείας που επιλέχθηκαν ήταν οι σταθεροί συνδυασμοί βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης (ΒΑΛ/ΑΜΛΟ), ντελαπρίλης/μανιδιπίνης (ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ) και τελμισαρτάνης/αμλοδιπίνης (ΤΕΛ/ΑΜΛΟ).

Πιο συγκεκριμένα:

- Η θεραπεία με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα την ευνοϊκότερη επίδραση στην ομοιοστασία της γλυκόζης και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην ομάδα θεραπείας με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ ο δείκτης HOMA-IR παρουσίασε τις μεγαλύτερες μειώσεις στο τέλος της 3μηνης θεραπείας αλλά και σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. Στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ φάνηκε πως τα επίπεδα HOMA-IR παρέμειναν αμετάβλητα στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης καθώς παρατηρήθηκε μείωση μόνο στα άτομα με υψηλά επίπεδα αρχικών τιμών του δείκτη.
- Όσον αφορά την επίδραση των συνδυασμών θεραπείας στα επίπεδα ΑΠ, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της ΣΑΠ και ΔΑΠ και για τις 3 ομάδες, αλλά κυρίως με την αγωγή ΤΕΛ/ΑΜΛΟ στη σύγκριση μεταξύ τους.
- Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις λιπιδαιμικές παραμέτρους κάθε ομάδας. Η μόνη θεραπεία που είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις σε λιπιδαιμικές παραμέτρους ήταν η ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ.
- Η ομάδα θεραπείας με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της γ-GT.
- Η νεφρική λειτουργία δεν επηρεάστηκε δυσμενώς από καμία από τις 3 ομάδες θεραπείας. Η ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα σημαντικότερες μειώσεις των επιπέδων uMaIb/uCr, σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες.
- Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων των ηλεκτρολυτών για όλες τις ομάδες θεραπείας.

- Επίτευξη του πρωταρχικού στόχου της αντιυπερτασικής αγωγής (ΑΠ < 140/90 mmHg) σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC του 2013, 2018 και 2021, παρατηρήθηκε στους μισούς περίπου ασθενείς (50,94%, n = 27) στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ. Στις άλλες 2 ομάδες θεραπείας, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς (47,06%, n = 24 στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 37,04%, n = 20 στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ) πέτυχαν τον πρωταρχικό στόχο. Αντίθετα, το ποσοστό επίτευξης του πιο φιλόδοξου στόχου ΑΠ < 130/80 mmHg, ήταν ακόμη χαμηλότερο και για τις 3 ομάδες θεραπείας (5,66% για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 5,88% για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 9,26% για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Τίτλος: «ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ Ή ΝΤΕΛΑΠΡΙΛΗΣ/ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ Ή ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ, ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ»

Ιστορικό: Η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην ομοιοστασία της γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένει ένα ζήτημα υπό διερεύνηση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) μπορεί να επηρεάζουν ευνοϊκά το μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ η θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ) θεωρείται ότι έχει συνολικά ουδέτερο μεταβολικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, οι επιδράσεις στους γλυκαιμικούς δείκτες μπορεί να διαφέρουν μεταξύ εκπροσώπων εντός της ίδιας κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Στόχος: Η αξιολόγηση των επιδράσεων διαφορετικών συνδυασμών ενός δισκίου σταθερής δόσης αναστολέων ΣΡΑ με ΑΔΑ στην αντίσταση στην ινσουλίνη με τη χρήση του homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR).

Μέθοδοι: Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση που δεν είχαν λάβει θεραπεία και διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας (IFG). Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε σταθερούς συνδυασμούς ενός δισκίου βαλσαρτάνης 160 mg/ημέρα με αμλοδιπίνη 5 mg/ημέρα (ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ, n = 54), ντελαπρίλης 30 mg/ημέρα με μανιδιπίνη 10 mg/ημέρα (ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, n = 53) ή τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα με αμλοδιπίνη 5 mg/ημέρα (ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, n = 51) για 12 εβδομάδες. Οι γλυκαιμικοί δείκτες και ο δείκτης HOMA-IR προσδιορίστηκαν κατά την έναρξη και μετά στο τέλος της θεραπείας.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 158 ασθενείς. Όλοι οι συνδυασμοί θεραπείας μείωσαν αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) σε παρόμοια επίπεδα (όλα τα $p < 0,001$). Με τη θεραπεία με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ παρατηρήθηκε μείωση του δείκτη HOMA-IR κατά 22,55% ($p < 0,01$), ενώ αύξηση κατά 1,4% ($p = 0,57$) παρατηρήθηκε στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ και κατά 12,65% ($p = 0,072$) στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ. Οι μεταβολές αυτές διέφεραν σημαντικά μεταξύ ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ ($p < 0,05$), καθώς και μεταξύ ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και ΒΑΛ/ΑΜΛΟ ($p < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις λιπιδαιμικές παράμετρούς κάθε ομάδας. Η μόνη θεραπεία που είχε ως αποτέλεσμα

στατιστικά σημαντικές μειώσεις σε λιπιδιαμικές παραμέτρους ήταν η ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ για τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Η ομάδα θεραπείας ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της γ -GT. Η νεφρική λειτουργία δεν επηρεάστηκε δυσμενώς από καμία από τις 3 ομάδες θεραπείας. Η θεραπεία ΤΕΛ/ΑΜΛΟ είχε ως αποτέλεσμα σημαντικότερες μειώσεις των επιπέδων αλβουμίνης ούρων ανά γραμμάριο κρεατινίνης ούρων (λόγος uMalb/uCr), σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων των ηλεκτρολυτών για όλες τις ομάδες θεραπείας. Σχετικά με τα επίπεδα καλίου ορού, δεν παρατηρήθηκε υπερκαλιαιμία (> 5 mEq/L) τόσο κατά την αρχική επίσκεψη όσο και στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης της μελέτης (ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ: 4.34 vs 4.36, ΤΕΛ/ΑΜΛΟ: 4.34 vs 4.48, ΒΑΛ/ΑΜΛΟ: 4.3 vs 4.42 mEq/L, αντίστοιχα). Επίτευξη του πρωταρχικού στόχου της αντιυπερτασικής αγωγής (ΑΠ $< 140/90$ mmHg) σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC του 2013, 2018 και 2021, παρατηρήθηκε στους μισούς περίπου ασθενείς (50.94%, $n = 27$) στην ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ. Στις άλλες 2 ομάδες θεραπείας, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς (47.06%, $n = 24$ στην ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 37.04%, $n = 20$ στην ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ) πέτυχαν τον πρωταρχικό στόχο. Αντίθετα, το ποσοστό επίτευξης του πιο φιλόδοξου στόχου ΑΠ $< 130/80$ mmHg, ήταν ακόμη χαμηλότερο και για τις 3 ομάδες θεραπείας (5.66% για την ομάδα ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ, 5.88% για την ομάδα ΤΕΛ/ΑΜΛΟ και 9.26% για την ομάδα ΒΑΛ/ΑΜΛΟ).

Συμπεράσματα: Παρά την παρόμοια αντιυπερτασική δράση, η σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας των σταθερών, συνδυασμών ενός δισκίου με ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, ΒΑΛ/ΑΜΛΟ και ΝΤΕΛ/ΜΑΝΙ στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε υπερτασικούς ασθενείς με IFG έδειξε υπεροχή του συνδυασμού ΤΕΛ/ΑΜΛΟ, έναντι των υπολοίπων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Title: "EFFECT OF VALSARTAN/AMLODIPINE, DELAPRIL/MANIDIPINE AND TELMISARTAN/AMLODIPINE COMBINATIONS ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE "

Background: The effect of antihypertensive drugs on glucose homeostasis and insulin resistance remains an issue under investigation. There is evidence that renin-angiotensin system (RAS) blockers may favorably affect glucose metabolism, while treatment with calcium channel blockers (CCBs) is considered to have an overall neutral metabolic effect. However, the effects on glycemic indices may differ among agents within the same class of antihypertensive drugs.

Objective: To evaluate the effects of different fixed-dose single pill combinations of RAS blockers with CCBs on homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR).

Methods: Drug-naive patients with arterial hypertension (AH) and impaired fasting glucose (IFG) were randomly allocated to open-label fixed, single pill combinations of valsartan 160 mg/day plus amlodipine 5 mg/day (VAL/AMLO group, n = 54), delapril 30 mg/day and manidipine 10 mg/day (DEL/MANI group, n = 53) or telmisartan 80 mg/day and amlodipine 5 mg/day (TEL/AMLO group, n = 51) for 12 weeks. Glycemic indices and HOMA-IR were determined at baseline and post-treatment.

Results: A total of 158 patients were included. All treatment combinations effectively reduced blood pressure (systolic and diastolic) to similar levels (all $p < 0.001$). A decrease in the HOMA-IR index by 22.55% ($p < 0.01$) was noted following treatment with TEL/AMLO, while an increase by 1.4% ($p = 0.57$) was observed in the VAL/AMLO group and by 12.65% ($p = 0.072$) in the DEL/MANI group. These changes were significantly different between TEL/AMLO and DEL/MANI ($p < 0.05$) as well as between TEL/AMLO and VAL/AMLO ($p < 0.001$). No statistically significant changes were observed in the lipid parameters for each treatment group. Only DEL/MANI treatment resulted in significant reductions in lipid parameters; total cholesterol and triglyceride levels. TEL/AMLO administration resulted in statistically significant reduction in γ -GT levels. Renal function was not adversely affected by any

of the 3 treatment groups. TEL/AMLO treatment resulted in greater reductions in urine albumin levels per gram of urine creatinine (uMalb/uCr ratio) than the other groups. No significant changes in electrolyte levels were observed for all treatment groups. Regarding serum potassium levels, there was not observed any incidence of hyperkalemia (> 5 mEq/L) either at baseline visit or at the end of the study follow-up period (DEL/MANI: 4.34 vs 4.36, TEL/AMLO: 4.34 vs 4.48, VAL/AMLO: 4.3 vs 4.42 mEq/L, respectively). The primary goal of antihypertensive treatment (BP $< 140/90$ mmHg) according to the ESC 2013, 2018 and 2021 guidelines was achieved in approximately half of the patients (50.94%, $n = 27$) in the DEL/MANI group. In the other 2 treatment groups, less than half of patients (47.06%, $n = 24$ in the TEL/AMLO group and 37.04%, $n = 20$ in the VAL/AMLO group) achieved the primary BP goal. In contrast, the rate of achieving the more ambitious BP goal $< 130/80$ mmHg was even lower for all 3 treatment groups (5.66% for the DEL/MANI group, 5.88% for the TEL/AMLO group and 9.26% for the VAL/AMLO group).

Conclusions: Despite similar antihypertensive action, the effect of fixed, single pill combinations with TEL/AMLO, VAL/AMLO and DEL/MANI on insulin resistance is in favor of TEL/AMLO.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ, ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ, ΕΠΑΙΝΟΙ ΚΑΠ., ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

1. Αναρτημένη ανακοίνωση (e-poster) στο «11ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο» που πραγματοποιήθηκε 24-27 Ιουνίου 2021 στα Ιωάννινα: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
2. Αναρτημένη ανακοίνωση (e-poster) στο «11ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο» που πραγματοποιήθηκε 24-27 Ιουνίου 2021 στα Ιωάννινα: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΒΑΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
3. Αναρτημένη ανακοίνωση (e-poster) στο «11ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο» που πραγματοποιήθηκε 24-27 Ιουνίου 2021 στα Ιωάννινα: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΝΤΕΛΑΠΡΙΛΗΣ/ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ ΣΤΟ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
4. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου 2-5/9/2021, στην Καλαμάτα, με θέμα: «ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ». Έπαινος 2ης Καλύτερης Αναρτημένης Ανακοίνωσης
5. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου 2-5/9/2021, στην Καλαμάτα, με θέμα: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΝΤΕΛΑΠΡΙΛΗΣ/ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ ΣΕ ΕΝΑ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΙΑΤΡΕΙΟ, ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- 6.** 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου 2-5/9/2021, στην Καλαμάτα, με θέμα: ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΝΤΕΛΑΠΡΙΛΗΣ/ΜΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ
- 7.** 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου 2-5/9/2021, στην Καλαμάτα, με θέμα: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ ΣΕ ΕΝΑ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΙΑΤΡΕΙΟ, ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
- 8.** 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου 2-5/9/2021, στην Καλαμάτα, με θέμα: ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ
- 9.** 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου 2-5/9/2021, στην Καλαμάτα, με θέμα: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ ΣΕ ΕΝΑ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΙΑΤΡΕΙΟ, ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
- 10.** 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, 2-4 Δεκεμβρίου 2021, Αθήνα, με θέμα: ΔΕΙΚΤΗΣ HOMA-IR ΚΑΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ. ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ 2ΠΛΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ
- 11.** 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, 2-4 Δεκεμβρίου 2021, Αθήνα, με θέμα: ΔΕΙΚΤΗΣ HOMA-IR ΚΑΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ. ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ 2ΠΛΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗΣ/ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ

- 12.** 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, 2-4 Δεκεμβρίου 2021, Αθήνα, με θέμα: ΔΕΙΚΤΗΣ HOMA-IR ΚΑΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ. ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ 2ΠΛΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΝΤΕΛΑΠΡΙΔΗΣ/MΑΝΙΔΙΠΙΝΗΣ
- 13.** ESC Preventive Cardiology 2022, 07 April - 09 April 2022, Prague, με θέμα: Alternations in markers of insulin resistance: HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, after dual therapy combination with valsartan/amlodipine in prediabetic hypertensive patients
- 14.** ESC Preventive Cardiology 2022, 07 April - 09 April 2022, Prague, με θέμα: Alternations in markers of insulin resistance: HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, after dual therapy combination with delapril/manidipine in prediabetic hypertensive patients
- 15.** ESC Preventive Cardiology 2022, 07 April - 09 April 2022, Prague, με θέμα: Alternations in markers of insulin resistance: HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, after dual therapy combination with telmisartan/amlodipine in prediabetic hypertensive patients
- 16.** ESC Preventive Cardiology 2022, 07 April - 09 April 2022, Prague, με θέμα: Changes in TRG/ApoA-1 ratio, TRG/HDL-C ratio and lipid serum profile after combination therapy with valsartan/amlodipine in prediabetic patients
- 17.** ESC Preventive Cardiology 2022, 07 April - 09 April 2022, Prague, με θέμα: Changes in TRG/ApoA-1 ratio, TRG/HDL-C ratio and lipid serum profile after combination therapy with telmisartan/amlodipine in prediabetic patients
- 18.** ESC Preventive Cardiology 2022, 07 April - 09 April 2022, Prague, με θέμα: Changes in TRG/ApoA-1 ratio, TRG/HDL-C ratio and lipid serum profile after combination therapy with manidipine/delapril in prediabetic hypertensive patients
- 19.** EAS congress 2022, Milan: Comparative effect of delapril-manidipine treatment versus valsartan-amlodipine treatment in HOMA-IR, HOMA-B, HOMA-S and QUICKI indexes in prediabetic hypertensive patients

- 20.** EAS congress 2022, Milan: Comparative effect of valsartan-amlodipine treatment versus telmisartan-amlodipine treatment in HOMA-IR, HOMA-B, HOMA-S and QUICKI indexes in prediabetic hypertensive patients
- 21.** EAS congress 2022, Milan: Comparative effect of delapril-manidipine treatment versus telmisartan-amlodipine treatment in fasting glucose, fasting insulin, OGTT and HbA1c levels, in prediabetic hypertensive patients
- 22.** EAS congress 2022, Milan: Comparative effect of delapril-manidipine treatment versus telmisartan-amlodipine treatment in HOMA-IR, HOMA-B, HOMA-S and QUICKI indexes in prediabetic hypertensive patients
- 23.** EAS congress 2022, Milan: Comparative effect of delapril-manidipine treatment versus valsartan-amlodipine treatment in fasting glucose, fasting insulin, OGTT and HbA1c levels, in prediabetic hypertensive patients
- 24.** EAS congress 2022, Milan: Comparative effect of valsartan-amlodipine treatment versus telmisartan-amlodipine treatment in fasting glucose, fasting insulin, OGTT and HbA1c levels, in prediabetic hypertensive patients
- 25.** ESC 2022 congress, Barcelona, Spain, με θέμα: Comparative effect of 3 different fix-combination antihypertensive treatments in fasting glucose, fasting insulin, OGTT and HbA1c levels, in prediabetic hypertensive patients

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά:

1. **Angelos Liontos**, Dimitrios Biros, George Liamis, Haralampos Milionis. An overview of the effects of combination therapy with a renin-angiotensin system blocker plus a calcium channel blocker on glucose homeostasis in non-diabetic hypertensive patients. *J Atherosclerosis Prev Treat.* 2022 May-Aug;13(2):49-60 doi:10.53590/japt.02.1033
2. **Angelos Liontos**, Dimitrios Biros, Christos Papagiannopoulos, Georgia Anastasiou, Petros-Spyridon Adamidis, Konstantinos Bakogiannis, Haralampos Milionis, Evangelos Liberopoulos, Moses Elisaf, George Liamis. The Effect of Commonly Used Fixed-Dose Single Pill Combinations of Renin-Angiotensin-System Blockers and Calcium Channel Blockers on HOMA-IR Index in Hypertensive Patients with Impaired Fasting Glucose: a 12-Week Randomized Open-Label Prospective Study, *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, JCM* vol.17 (20) No.3, 2022, DOI: 10.26574/maedica.2022.17.2.561
3. Δημοσίευση του abstract από το ESC 2022 congress: **A Liontos**, D Biros, A Papathanasiou, C Papagiannopoulos, E Klouras, C Veliani, N G Kolios, C Pappa, E Liberopoulos, M Elisaf, H Milionis, G Liamis. Comparative effect of 3 different fix-combination antihypertensive treatments in fasting glucose, fasting insulin, OGTT and HbA1c levels, in prediabetic hypertensive patients, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, ehac544.2204, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2204Comparative>

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. Raven P. Recent Advances in Baroreflex Control of Blood Pressure during Exercise in Humans: An Overview. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008.
2. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. *Physiology, Arterial Pressure Regulation*. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
3. Booth J. A short history of blood pressure measurement. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1977;70(11):793-9.
4. Johnson RJ, Lanaspas MA, Gabriela Sanchez-Lozada L, Rodriguez-Iturbe B. The discovery of hypertension: evolving views on the role of the kidneys, and current hot topics. *American journal of physiology Renal physiology*. 2015;308(3):F167-78.
5. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 1995;18(3):181-96.
6. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *Jama*. 1967;202(11):1028-34.
7. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *Jama*. 1970;213(7):1143-52.
8. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension*. 2011;58(4):522-38.
9. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *Jama*. 1977;237(3):255-61.
10. Kotchen TA. Developing hypertension guidelines: an evolving process. *American journal of hypertension*. 2014;27(6):765-72.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
12. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *Journal of hypertension*. 2021;39(7):1293-302.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
14. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
15. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., 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(19):2560-72.
17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014;311(5):507-20.
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management

- of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337.
 20. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
 21. Ali A, Abu Zar M, Kamal A, Faquih A, Bhan C, Iftikhar W, et al. American Heart Association High Blood Pressure Protocol 2017: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10.
 22. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007;49(1):69-75.
 23. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*. 2013;310(9):959-68.
 24. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *Jama*. 2010;303(20):2043-50.
 25. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Jama*. 2017;317(2):165-82.
 26. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(4):223-37.
 27. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
 28. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80.
 29. Cornoni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of internal medicine*. 1989;149(4):780-8.
 30. Gurven M, Blackwell AD, Rodriguez DE, Stieglitz J, Kaplan H. Does blood pressure inevitably rise with age?: longitudinal evidence among forager-horticulturalists. *Hypertension*. 2012;60(1):25-33.
 31. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinon J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(4):2393-442.
 32. McArdle W, Katch F, Katch V. *Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance* 2010. 1104 p.
 33. Lassen N, Munck O, Thaysen J. Oxygen Consumption and Sodium Reabsorption in the Kidney. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2008;51:371-84.
 34. Van Beusecum J, Inscho E. Regulation of renal function and blood pressure control by P2 purinoceptors in the kidney. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015;21.
 35. Soveri I, Berg U, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejåre I, et al. Measuring GFR: A systematic review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64.
 36. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018;16(12):879-87.
 37. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and Hypertension: Is Salt Dietary Reduction Worth the Effort? *The American Journal of Medicine*. 2012;125(5):433-9.

38. Padmanabhan TN, Dani S, Chopra VK, Guha S, Vasnawala H, Ammar R. Prevalence of sympathetic overactivity in hypertensive patients - a pan India, non-interventional, cross sectional study. *Indian heart journal*. 2014;66(6):686-90.
39. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Current hypertension reports*. 2011;13(3):237-43.
40. Kim SM, Briggs JP, Schnermann J. Convergence of major physiological stimuli for renin release on the Gs-alpha/cyclic adenosine monophosphate signaling pathway. *Clinical and experimental nephrology*. 2012;16(1):17-24.
41. Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, Balamuthusamy S. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. *World journal of cardiology*. 2014;6(8):814-23.
42. Vallance PJ, & Webb, D.J. *Vascular Endothelium in Human Physiology and Pathophysiology* (1st ed.). 2000.
43. Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension. *Journal of hypertension*. 2009;27(12):2310-20.
44. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2010;459(6):1005-13.
45. Barton M, Pollock D. The Future of Endothelin Research: Scientific Mentoring and Beyond. *Life sciences*. 2012;91:470-4.
46. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med*. 2004;116(4):263-72.
47. Fountain JH, Lappin SL. *Physiology, Renin Angiotensin System*. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
48. Rosenstiel P, Gallinat S, Arlt A, Unger T, Sievers J, Lucius R. Angiotensin AT2 Receptor Ligands. *CNS Drugs*. 2002;16:145-53.
49. Singla P, Bardoloi A, Parkash AA. Metabolic effects of obesity: A review. *World journal of diabetes*. 2010;1(3):76-88.
50. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14.
51. Zhou MS, Schulman IH, Raji L. Role of angiotensin II and oxidative stress in vascular insulin resistance linked to hypertension. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2009;296(3):H833-9.
52. Saxena TK, Maheshwari S, Saxena M. Aetiopathogenesis of type-2 diabetes mellitus: could chronic stress play an important role? *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2014;62(6):484-9.
53. Lastra G, Dhuper S, Johnson MS, Sowers JR. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(10):577-84.
54. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290(3):R546-R52.
55. Staruschenko A. Beneficial Effects of High Potassium. *Hypertension*. 2018;71(6):1015-22.
56. McCallum L, Lip S, Padmanabhan S. The hidden hand of chloride in hypertension. *Pflugers Arch*. 2015;467(3):595-603.
57. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(5):1112.
58. Kim H-K, Mizuno M, Vongpatanasin W. Phosphate, the forgotten mineral in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(4):345-51.

59. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-226.
60. Zhang M, Mueller NT, Wang H, Hong X, Appel LJ, Wang X. Maternal Exposure to Ambient Particulate Matter ≤ 2.5 microm During Pregnancy and the Risk for High Blood Pressure in Childhood. *Hypertension*. 2018;72(1):194-201.
61. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, Lian J, Kearns PN, El-Mahdy MA, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;300(1):H388-96.
62. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biology of sex differences*. 2012;3(1):7.
63. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2016;68(6):1322-7.
64. Fei K, Rodriguez-Lopez JS, Ramos M, Islam N, Trinh-Shevrin C, Yi SS, et al. Racial and Ethnic Subgroup Disparities in Hypertension Prevalence, New York City Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Preventing chronic disease*. 2017;14:E33.
65. Borrell LN, Menendez BS, Joseph SP. Racial/ethnic disparities on self-reported hypertension in New York City: examining disparities among Hispanic subgroups. *Ethnicity & disease*. 2011;21(4):429-36.
66. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
67. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama*. 1996;275(20):1571-6.
68. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American heart journal*. 1988;116(6 Pt 2):1713-24.
69. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *Jama*. 1992;268(21):3085-91.
70. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
71. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *The New England journal of medicine*. 2000;342(13):905-12.
72. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Journal of hypertension*. 2004;22(1):11-9.
73. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA cardiology*. 2020;5(9):1011-8.
74. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, et al. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS medicine*. 2011;8(6):e1000440.
75. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2021;143(7):761-3.
76. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA cardiology*. 2020;5(3):19-26.
77. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney international*. 2010;77(3):194-200.

78. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA neurology*. 2017;74(10):1246-54.
79. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kahonen M, et al. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(18):2279-89.
80. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117-23.
81. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *American journal of hypertension*. 2007;20(3):338-41.
82. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Journal of hypertension*. 2003;21(4):707-16.
83. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
84. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.
85. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371(9631):2219-21.
86. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30(6):1410-5.
87. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama*. 2002;287(20):2677-83.
88. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243-50.
89. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *Journal of hypertension*. 1995;13(12 Pt 1):1457-62.
90. Lender D, Arauz-Pacheco C, Adams-Huet B, Raskin P. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 1):111-4.
91. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 2005;45(6):1072-7.
92. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi MA, Barbato E, Morisco C. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2020;27(6):515-26.
93. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *American journal of hypertension*. 2000;13(1 Pt 2):3S-10S.
94. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*. 2001;37(5):1256-61.
95. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):321-9.

96. group Sw, collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal*. 2021;42(25):2439-54.
97. group SOW, collaboration ESCCr. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European heart journal*. 2021;42(25):2455-67.
98. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
99. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(14):1209-27.
100. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *Journal of hypertension*. 2002;20(7):1307-14.
101. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(1):83-90.
102. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, et al. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood pressure monitoring*. 2008;13(1):7-13.
103. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Journal of hypertension*. 1999;17(7):993-1000.
104. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2017;35(9):1727-41.
105. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European heart journal*. 2010;31(7):883-91.
106. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
107. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart failure*. 2017;5(8):543-51.
108. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996;275(20):1557-62.
109. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2103-16.
110. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Archives of internal medicine*. 1996;156(16):1789-96.
111. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102(4):470-9.

112. Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Ann Transl Med.* 2017;5(15):310-.
113. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet.* 1982;1(8282):1165-8.
114. Weldegiorgis M, Woodward M. The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology.* 2020;21(1):506.
115. Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, et al. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney international.* 2017;91(3):683-90.
116. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sorensen HT, Smeeth L, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *Bmj.* 2017;356:j791.
117. Hall JE-, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology / John E. Hall.* 2011.
118. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1996;11(11):2116-20.
119. Caetano E, Zatz R, Saldanha L, Praxedes J. Hypertensive Nephrosclerosis as a Relevant Cause of Chronic Renal Failure. *Hypertension.* 2001;38:171-6.
120. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 2020;395(10225):662-4.
121. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019;79(4):365-79.
122. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine.* 2013;158(11):825-30.
123. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2009;150(9):604-12.
124. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama.* 2001;286(4):421-6.
125. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3:1–150.
126. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bankhead CR, Lamb EJ, Roberts NW, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2014;160(8):550-7.
127. Savoia C, Schiffrin EL. Hypertensive vascular disease. *Hypertension.* p. 132-50.
128. Laurent S, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension. *Circulation Research.* 2015;116(6):1007-21.
129. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):581-7.
130. Cernes R, Zimlichman R, Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease: focus on hypertension, metabolic syndrome and diabetes. *Adv Cardiol.* 2008;45:65-81.
131. Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovascular research.* 2009;81(4):637-48.

132. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-46.
133. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45(6):1050-5.
134. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(4):cvd.2012.012016.
135. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(12):1646-54.
136. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2004;351(22):2310-7.
137. Dong H, Liu S, Jing L, Tian M, Sun J, Pang Y, et al. Hypertension Among Hemorrhagic Stroke Patients in Northeast China: A Population-Based Study 2017-2019. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2020;26:e926581.
138. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Practical neurology*. 2020;20(2):100-8.
139. Chalmers J, Todd A, Chapman N, Beilin L, Davis S, Donnan G, et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *Journal of hypertension*. 2003;21(4):651-63.
140. Hagg-Holmberg S, Dahlstrom EH, Forsblom CM, Harjutsalo V, Liebkind R, Putaala J, et al. The role of blood pressure in risk of ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):88.
141. Liu Y, Dong YH, Lyu PY, Chen WH, Li R. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chinese medical journal*. 2018;131(5):615-9.
142. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(2):517-84.
143. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007;25(6):1105-87.
144. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990;82(5):1616-28.
145. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:5.
146. Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *The Cardiovascular Health Study*. *Stroke*. 1996;27(8):1274-82.
147. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611–619.
148. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67-e94.
149. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40(4):1229-36.

150. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9819):905-14.
151. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56(1):56-61.
152. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55(2):195-200.
153. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, Karnosova P, Hronova M, Mayer O, Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood pressure*. 2016;25(4):228-34.
154. Myers MG, Kaczorowski J, Dolovich L, Tu K, Paterson JM. Cardiovascular Risk in Hypertension in Relation to Achieved Blood Pressure Using Automated Office Blood Pressure Measurement. *Hypertension*. 2016;68(4):866-72.
155. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, Whelton PK, Bello NA, Drawz PE, et al. Blood Pressure Assessment in Adults in Clinical Practice and Clinic-Based Research: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(3):317-35.
156. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):e35-e66.
157. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *Journal of hypertension*. 2008;26(8):1505-26.
158. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*. 2013;31(9):1731-68.
159. Siu AL, Force USPST. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2015;163(10):778-86.
160. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10109):2256-65.
161. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *Bmj*. 2011;342:d3621.
162. Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Dura R, del Rey RH, et al. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26(3):438-45.
163. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2012;30(7):1289-99.
164. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):449-56.
165. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9736):163-72.
166. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(8):799-808.

167. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-50.
168. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *Journal of hypertension*. 1996;14(9):1049-52.
169. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *Journal of hypertension*. 2008;26(9):1715-25.
170. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *The New England journal of medicine*. 2018;378(16):1509-20.
171. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *Journal of hypertension*. 2017;35(4):677-88.
172. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2016;34(4):593-9.
173. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension*. 2007;50(3):537-42.
174. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2017;70(4):668-75.
175. Mancia G. Clinical significance of white-coat hypertension. *Journal of hypertension*. 2016;34(4):623-6.
176. Mancia G, Grassi G. The Heterogeneous Nature of White-Coat Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(19):2044-6.
177. Asayama K, Li Y, Franklin SS, Thijs L, O'Brien E, Staessen JA. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Con Side of the Argument. *Hypertension*. 2017;70(4):676-82.
178. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
179. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*. 2014;32(7):1359-66.
180. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8.
181. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53.
182. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *Jama*. 2004;291(11):1342-9.
183. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2007;25(11):2193-8.
184. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Response to Masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertension*. 2013;62(4):e23-5.

185. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2002;347(11):797-805.
186. Albasri A, O'Sullivan JW, Roberts NW, Prinjha S, McManus RJ, Sheppard JP. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2017;35(10):1919-28.
187. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
188. Pullalarevu R, Akbar G, Teehan G. Secondary Hypertension, Issues in Diagnosis and Treatment. *Primary care*. 2014;41(4):749-64.
189. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *European heart journal*. 2014;35(19):1245-54.
190. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
191. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Journal of hypertension*. 2014;32(12):2285-95.
192. Brunstrom M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2018;178(1):28-36.
193. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(11):949-57.
194. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(6):632-47.
195. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 2001;344(1):3-10.
196. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f1326.
197. Huart C, Philpott CM, Altundag A, Fjaeldstad AW, Frasnelli J, Gane S, et al. Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *International forum of allergy & rhinology*. 2021;11(7):1041-6.
198. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest Salt Reduction Lowers Blood Pressure and Albumin Excretion in Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Trial. *Hypertension*. 2016;67(6):1189-95.
199. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019;11(9):1970.
200. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009;109(7):1266-82.
201. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(4):1012-8.

202. Miller ER, 3rd, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and OmniHeart trials. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(6):460-5.
203. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. 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.
204. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER, 3rd. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(5):1079-88.
205. Guan Y, Dai P, Wang H. Effects of vitamin C supplementation on essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(8):e19274.
206. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;8:CD008893.
207. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f1378.
208. Da Costa C, Leszek Paccolat C, Ponte B. [Sodium, potassium and arterial hypertension: what's new?]. *Revue medicale suisse*. 2022;18(795):1694-7.
209. Greer RC, Marklund M, Anderson CAM, Cobb LK, Dalcin AT, Henry M, et al. Potassium-Enriched Salt Substitutes as a Means to Lower Blood Pressure: Benefits and Risks. *Hypertension*. 2020;75(2):266-74.
210. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *The New England journal of medicine*. 2021;385(12):1067-77.
211. McGrane MM, Essery E, Obbagy J, Lyon J, Macneil P, Spahn J, et al. Dairy Consumption, Blood Pressure, and Risk of Hypertension: An Evidence-Based Review of Recent Literature. *Current cardiovascular risk reports*. 2011;5(4):287-98.
212. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):CD004640.
213. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients*. 2019;11(5).
214. Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A, Kambayashi Y, Miyagi S, Thu Nguyen TT, et al. Dietary Calcium Intake and Hypertension: Importance of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2019;11(4).
215. Higashi Y. A Good Time to Reconsider the Associations of Calcium and Magnesium With Hypertension. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2022;86(9):1474-5.
216. Pelczynska M, Moszak M, Bogdanski P. The Role of Magnesium in the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2022;14(9).
217. Wu J, Xun P, Tang Q, Cai W, He K. Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition journal*. 2017;16(1):60.
218. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y, Jin Z, Chen Q, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition journal*. 2017;16(1):26.

219. Dominguez LJ, Gea A, Ruiz-Estigarribia L, Sayon-Orea C, Fresan U, Barbagallo M, et al. Low Dietary Magnesium and Overweight/Obesity in a Mediterranean Population: A Detrimental Synergy for the Development of Hypertension. The SUN Project. *Nutrients*. 2020;13(1).
220. Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med*. 2016;50(6):356-61.
221. Lopes S, Bastos J, Alves A, Ribeiro F. Exercise as a tool for hypertension and resistant hypertension management: Current insights. *Integrated Blood Pressure Control*. 2018;Volume 11:65-71.
222. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Alves AJ, Ribeiro F. Exercise as a tool for hypertension and resistant hypertension management: current insights. *Integrated blood pressure control*. 2018;11:65-71.
223. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004473.
224. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2453-60.
225. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *Journal of hypertension*. 2012;30(7):1277-88.
226. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(6):636-48.
227. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *Journal of hypertension*. 1992;10(5):495-9.
228. Gao K, Shi X, Wang W. The life-course impact of smoking on hypertension, myocardial infarction and respiratory diseases. *Scientific reports*. 2017;7(1):4330.
229. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 1994;309(6959):901-11.
230. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD III, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA III, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L,

- Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–2260.
231. Tsai SY, Huang WH, Chan HL, Hwang LC. The role of smoking cessation programs in lowering blood pressure: A retrospective cohort study. *Tobacco induced diseases*. 2021;19:82.
232. Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood pressure monitoring*. 2010;15(5):251-6.
233. Fogari R, Zoppi A, Lusardi P, Marasi G, Villa G, Vanasia A. Cigarette smoking and blood pressure in a worker population: a cross-sectional study. *Journal of cardiovascular risk*. 1996;3(1):55-9.
234. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37(2):187-93.
235. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(5):CD009329.
236. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;3:CD008286.
237. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension*. 1995;25(5):1106-10.
238. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Bmj*. 2014;349:g4164.
239. Li G, Wang H, Wang K, Wang W, Dong F, Qian Y, et al. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):797-.
240. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol*. 2014;6(5):245-52.
241. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation research*. 2015;116(6):991-1006.
242. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. *Annals of translational medicine*. 2017;5(17):350.
243. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J, 3rd. Hazards of obesity--the Framingham experience. *Acta medica Scandinavica Supplementum*. 1988;723:23-36.
244. Rabkin SW, Chen Y, Leiter L, Liu L, Reeder BA. Risk factor correlates of body mass index. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1997;157 Suppl 1:S26-31.
245. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *Jama*. 1978;240(15):1607-10.
246. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *Jama*. 2009;302(4):401-11.

247. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *The New England journal of medicine*. 2011;365(20):1876-85.
248. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostelis B, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000484.
249. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *Jama*. 1998;279(11):839-46.
250. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-84.
251. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2013;309(1):71-82.
252. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB.
253. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36(12):2284-309.
254. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36(10):1953-2041.
255. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum. *Journal of hypertension*. 2019;37(2):456.
256. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):290-300.
257. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11).
258. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;374(21):2032-43.
259. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clinical drug investigation*. 2012;32(10):649-64.

260. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *Journal of hypertension*. 2010;28(7):1584-90.
261. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
262. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *Journal of hypertension*. 2013;31(4):766-74.
263. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
264. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
265. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(24):2673-82.
266. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, Kario K, Sung SH, Chen CH, et al. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of hypertension*. 2019;32(2):163-74.
267. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-31.
268. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *European heart journal*. 2018;39(40):3654-61.
269. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*. 2019;37(9):1768-74.
270. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS medicine*. 2018;15(6):e1002584.
271. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70(5):1042-8.
272. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2019;41(2):255-323.
273. Tamargo J, Ruilope LM. Investigational calcium channel blockers for the treatment of hypertension. *Expert opinion on investigational drugs*. 2016;25(11):1295-309.
274. Laver DR. Regulation of the RyR channel gating by Ca(2+) and Mg(2). *Biophysical reviews*. 2018;10(4):1087-95.

275. Ikeda SR. Calcium Channels--Link Locally, Act Globally. *Science*. 2001;294(5541):318-9.
276. Gisvold Wa. *Wilson and Gisvold's Textbook of ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY*. 12th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
277. Park JJ, Park KW, Kang J, Jeon KH, Kang SH, Ahn HS, et al. CYP3A4 genetic status may be associated with increased vulnerability to the inhibitory effect of calcium-channel blockers on clopidogrel. *Circ J*. 2013;77(5):1289-96.
278. Tocci G, Battistoni A, Passerini J, Musumeci MB, Francia P, Ferrucci A, et al. Calcium channel blockers and hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2015;20(2):121-30.
279. Feng T, Kalyanamoorthy S, Barakat K. *L-Type Calcium Channels: Structure and Functions*. 2018.
280. Striessnig J, Ortner NJ, Pinggera A. Pharmacology of L-type Calcium Channels: Novel Drugs for Old Targets? *Curr Mol Pharmacol*. 2015;8(2):110-22.
281. Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circulation research*. 2007;100(3):342-53.
282. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
283. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
284. Hara A, Thijs L, Asayama K, Jacobs L, Wang JG, Staessen JA. Randomised double-blind comparison of placebo and active drugs for effects on risks associated with blood pressure variability in the Systolic Hypertension in Europe trial. *PloS one*. 2014;9(8):e103169.
285. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2157-72.
286. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized 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(23):2981-97.
287. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
288. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31.
289. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2008;359(23):2417-28.
290. Coca A, Mazon P, Aranda P, Redon J, Divison JA, Martinez J, et al. Role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2013;11(1):91-105.
291. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity

- edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *American journal of hypertension*. 2001;14(9 Pt 1):963-8.
292. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990;82(6):1954-61.
293. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96(3):856-63.
294. Administration FUSFaD. Approval letter (amlodipine). 1999.
295. Zhu Y, Wang F, Li Q, Zhu M, Du A, Tang W, et al. Amlodipine Metabolism in Human Liver Microsomes and Roles of CYP3A4/5 in the Dihydropyridine Dehydrogenation. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2013;42.
296. Zhu Y, Wang F, Li Q, Zhu M, Du A, Tang W, et al. Amlodipine Metabolism in Human Liver Microsomes and Roles of CYP3A4/5 in the Dihydropyridine Dehydrogenation. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014;42(2):245-9.
297. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44-e164.
298. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2011;5(4):259-352.
299. Bulsara KG, Cassagnol M. Amlodipine. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
300. Rabah F, El-Naggari M, Al-Nabhani D. Amlodipine: The double edged sword. *Journal of paediatrics and child health*. 2017;53.
301. Derosa G, Maffioli P. Drug safety evaluation of amlodipine. *Expert opinion on drug safety*. 2011;10:795-804.
302. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clinical pharmacokinetics*. 1992;22(1):22-31.
303. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1997;10 Suppl 3:869-72.
304. Mason RP, Jacob RF, Corbalan JJ, Kaliszan R, Malinski T. Amlodipine increased endothelial nitric oxide and decreased nitroxidative stress disproportionately to blood pressure changes. *Am J Hypertens*. 2014;27(3):482-8.
305. Preston Mason R. Pleiotropic Effects of Calcium Channel Blockers. *Current Hypertension Reports*. 2012;14(4):293-303.
306. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open heart*. 2016;3(2):e000473.
307. McCormack T, Krause T, O'Flynn N. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2012;62(596):163-4.

308. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;292(18):2217-25.
309. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes care*. 1998;21(4):597-603.
310. Elliott WJ. ALLHAT: the largest and most important clinical trial in hypertension ever done in the USA. Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *American journal of hypertension*. 1996;9(4 Pt 1):409-11.
311. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of internal medicine*. 2005;165(12):1401-9.
312. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2006;48(3):374-84.
313. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *Jama*. 2000;283(15):1967-75.
314. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension*. 2006;48(3):385-91.
315. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005;366(9489):907-13.
316. Dahlof B, Sever P, Poulter N, Wedel H, Beevers D, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
317. Sever PS. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: implications and further outcomes. *Hypertension*. 2012;60(2):248-59.
318. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008;26(11):2103-11.
319. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-37.
320. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
321. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World journal of cardiology*. 2014;6(7):517-30.
322. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on insulin sensitivity in overweight-obese hypertensive patients. *Internal medicine*. 2008;47(21):1851-7.

323. Fukao K, Shimada K, Hiki M, Kiyanagi T, Hirose K, Kume A, et al. Effects of calcium channel blockers on glucose tolerance, inflammatory state, and circulating progenitor cells in non-diabetic patients with essential hypertension: a comparative study between azelnidipine and amlodipine on glucose tolerance and endothelial function--a crossover trial (AGENT). *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:79.
324. Karagiannis A, Tziomalos K, Anagnostis P, Gossios TD, Florentin M, Athyros VG, et al. The effect of antihypertensive agents on insulin sensitivity, lipids and haemostasis. *Current vascular pharmacology*. 2010;8(6):792-803.
325. Martinez-Martin FJ, Macias-Batista A, Comi-Diaz C, Rodriguez-Rosas H, Soriano-Perera P, Pedrianes-Martin P. Effects of manidipine and its combination with an ACE inhibitor on insulin sensitivity and metabolic, inflammatory and prothrombotic markers in hypertensive patients with metabolic syndrome: the MARCADOR study. *Clinical drug investigation*. 2011;31(3):201-12.
326. Koh KK, Han SH, Ahn JY, Chung WJ, Lee Y, Shin EK. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *International journal of cardiology*. 2009;133(1):23-31.
327. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2013;6:257-61.
328. Yang Y, Wei RB, Xing Y, Tang L, Zheng XY, Wang ZC, et al. A meta-analysis of the effect of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on blood pressure, glycemia and the HOMA-IR index in non-diabetic patients. *Metabolism: clinical and experimental*. 2013;62(12):1858-66.
329. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2010;362(16):1477-90.
330. Shen L, Shah BR, Reyes EM, Thomas L, Wojdyla D, Diem P, et al. Role of diuretics, beta blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *Bmj*. 2013;347:f6745.
331. Buscemi S, Buscemi C, Borzi AM, Cosentino L, Rosafio G, Randazzo C, et al. Metabolic and Cardiovascular Effects of Switching Thiazides to Amlodipine in Hypertensive Patients With and Without Type 2 Diabetes (the Diuretics and Diabetes Control Study). *Metabolic syndrome and related disorders*. 2020;18(2):110-8.
332. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *Journal of hypertension*. 2006;24(7):1405-12.
333. McCall KL, Craddock D, Edwards K. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on the rate of new-onset diabetes mellitus: a review and pooled analysis. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1297-306.
334. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized 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(23):2981-97.
335. Amlodipin: Drug information [Internet]. [cited 23-9-2015].
336. (EMA) EMA. **a summary of the European public assessment report (EPAR) for amlodipine/valsartan** [updated 05/07/2021]. EMA/288287/2015EMEA/H/C/000776].
337. McKeage K, Scott LJ. Manidipine: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2004;64(17):1923-40.
338. Rizos C. Manidipine: A different dihydropyridine. *World Journal of Hypertension*. 2011;1:3.

339. Payeras AC, Sladek K, Lembo G, Alberici M. Antihypertensive efficacy and safety of manidipine versus amlodipine in elderly subjects with isolated systolic hypertension: MAISH study. *Clin Drug Investig*. 2007;27(9):623-32.
340. Richy FF, Laurent S. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: a meta-analysis of head-to-head trials. *Blood pressure*. 2011;20(1):54-9.
341. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, Wakino S, Kumagai H, Saruta T. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles--with special references to glomerular hypertension. *American journal of nephrology*. 2003;23(4):229-44.
342. Martinez Martin FJ. Manidipine in hypertensive patients with metabolic syndrome: the MARIMBA study. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2009;7(7):863-9.
343. Martinez-Martin FJ, Saiz-Satjes M. Add-on manidipine versus amlodipine in diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the AMANDHA study. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2008;6(10):1347-55.
344. Del Vecchio L, Pozzi M, Salvetti A, Maschio G, Fusaroli M, Rovati C, et al. Efficacy and tolerability of manidipine in the treatment of hypertension in patients with non-diabetic chronic kidney disease without glomerular disease. Prospective, randomized, double-blind study of parallel groups in comparison with enalapril. *Journal of nephrology*. 2004;17(2):261-9.
345. Celentano A, Crivaro M, Perticone F, Palmieri V, Oliviero M, Tammaro P, et al. Anti-hypertensive effect of manidipine: 24 hours monitoring evaluation and Doppler-echocardiographic remarks. *Blood pressure Supplement*. 1996;5:29-35.
346. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Destro M, Rinaldi A, et al. Effect of successful hypertension control by manidipine or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(7):483-90.
347. Masanori S, Toshihiko S, Koji H, Hidekazu H, Mitsuharu H, Takanobu A, et al. Orally administered benidipine and manidipine prevent ischemia-reperfusion injury in the rat heart. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2004;68(3):241-6.
348. Takeda K, Nakata T, Kuwabara T, Itoh H, Yamahara Y, Takesako T, et al. Effect of manidipine on cardiac hypertrophy and coronary circulation in DOCA/salt hypertensive rats. *Blood pressure Supplement*. 1992;3:48-52.
349. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Annals of internal medicine*. 1995;122(2):133-41.
350. Suzuki S, Ohtomo M, Satoh Y, Kawasaki H, Hirai M, Hirai A, et al. Effect of manidipine and delapril on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with essential hypertension. *Diabetes research and clinical practice*. 1996;33(1):43-51.
351. Iimura O, Shimamoto K, Masuda A, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, et al. Effects of a calcium channel blocker, manidipine, on insulin sensitivity in essential hypertensives. *Journal of diabetes and its complications*. 1995;9(4):215-9.
352. Cavalieri L, Cremonesi G. Metabolic effects of manidipine. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2009;9(3):163-76.
353. Kohlmann O, Jr., Ribeiro AB, Estudio Brasileiro com M. [Manidipine in the treatment of stage I and II essential hypertension patients with overweight or android obesity. A Brazilian multicentre study of efficacy, tolerability and metabolic effects]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2001;77(5):463-70.
354. Cristófol Allué R, Manzanares Brotons F. Efficacy and safety of manidipine in patients with hypertension aged 70 years or older. *Aging Health*. 2011;7(4):521-8.
355. Liberopoulos EN, Moutzouri E, Rizos CV, Barkas F, Liamis G, Elisaf MS. Effects of manidipine plus rosuvastatin versus olmesartan plus rosuvastatin on markers of insulin resistance in patients with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed dyslipidemia. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013;18(2):113-8.

356. Ueshiba H, Miyachi Y. Effects of the long-acting calcium channel blockers, amlodipine, manidipine and cilnidipine on steroid hormones and insulin resistance in hypertensive obese patients. *Internal medicine*. 2004;43(7):561-5.
357. Luque Otero M, Martell Claros N, Study Investigators G. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, 24-week study. *Clinical therapeutics*. 2005;27(2):166-73.
358. SaizSatjes M, Martinez-Martin FJ. Manidipine: an antihypertensive drug with positive effects on metabolic parameters and adrenergic tone in patients with diabetes. *Drugs in context*. 2018;7:212509.
359. Saiz-Satjes M, Martinez-Martin FJ, Roca-Cusachs A. Factors associated with the reduction of albumin excretion in diabetic hypertensive patients: differential effect of manidipine versus amlodipine. *Future cardiology*. 2017;13(2):143-51.
360. Martell-Claros N, de la Cruz JJ. Manidipine for hypertension not controlled by dual therapy in patients with diabetes mellitus: a non-comparative, open-label study. *Clinical drug investigation*. 2011;31(6):427-34.
361. Robles NR, Cerezo I, Hernandez-Gallego R. Renin-angiotensin system blocking drugs. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2014;19(1):14-33.
362. Ferreira SH. A BRADYKININ-POTENTIATING FACTOR (BPF) PRESENT IN THE VENOM OF BOTHROPS JARARCA. *Br J Pharmacol Chemother*. 1965;24(1):163-9.
363. Komajda M, Wimart MC. Angiotensin converting enzyme inhibition: from viper to patient. *Heart*. 2000;84 Suppl 1(Suppl 1):i11-4:discussion i50.
364. Gisvold Wa. W. Textbook of ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY. Gisvold's Textbook of ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 607-9.
365. Na Takuathung M, Sakuludomkan W, Khatsri R, Dukaew N, Kraivisitkul N, Ahmadmusa B, et al. Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of 378 Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(14).
366. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998;97(14):1411-20.
367. Dr Claudio Borghi EA. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction. *Clinical Drug Investigation*. 2000;20(5):371-84.
368. Kloke HJ, Ambros RJ, Van Hamersvelt HW, Wetzels JF, Koene RA, Huysmans FT. Pharmacokinetics and haemodynamic effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(5):615-20.
369. Harder S, Thurmann PA, Ungethum W. Single dose and steady state pharmacokinetics and pharmacodynamics of the ACE-inhibitor imidapril in hypertensive patients. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;45(4):377-80.
370. Louis WJ, Workman BS, Conway EL, Worland P, Rowley K, Drummer O, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1992;20(3):505-11.
371. Dennis A. Tighe MTT, Jennifer L. Donovan. *Cardiology Drug Guide Jones and Bartlett Publishers*; 2010.
372. William H. Frishman AC-L, Julie Chen. *Current Cardiovascular Drugs*. 3rd ed: Current Medicine; 2000.
373. Mladenka P, Applova L, Patocka J, Costa V, Remião F, Pourová J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Medicinal Research Reviews*. 2018;38.

374. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *European heart journal*. 2012;33(16):2088-97.
375. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England journal of medicine*. 2003;348(7):583-92.
376. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Journal of hypertension*. 2003;21(12):2409-17.
377. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2004;27(3):181-91.
378. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
379. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.
380. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 2008;358(18):1887-98.
381. Ahmed N, Martinelli A, Kiruthi C. Chapter 20 - Antihypertensive Drugs. In: Ray SD, editor. *Side Effects of Drugs Annual*. 37: Elsevier; 2015. p. 227-36.
382. Gonzalez-Juanatey JR, Cordero A. Benefits of delapril in hypertensive patients along the cardiovascular continuum. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2013;11(3):271-81.
383. Herman LL, Padala SA, Ahmed I, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
384. Ogihara T, Kaneko Y, Ikeda M, Yamada K, Omae T, Arakawa K, et al. Clinical evaluation of delapril in Japan. Report from the Japan Study Group on Delapril. *Am J Hypertens*. 1991;4(1 Pt 2):42S-5S.
385. Otero ML, Parisi G, Maffei A, Vecchione C, Lembo G, Group DS. Assessment of the antihypertensive efficacy of various doses of delapril by office and ambulatory blood pressure measurement: the DEFIND study. *Adv Ther*. 2006;23(3):421-32.
386. Omboni S, Fogari R, Mancina G. A smooth blood pressure control is obtained over 24 h by delapril in mild to moderate essential hypertensives. *Blood pressure*. 2001;10(3):170-5.
387. Fogari R, Zoppi, A., Mugellini, A., Vanasia, A., Poletti, L., & Corradi, L. Efficacy of delapril in the treatment of mild to moderate essential hypertension: Evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Advances in Therapy*. 1997;14(5):254-61.
388. Mugellini A, Vaccarella A, Celentano A, Scanferla F, Zoppi A, Fogari R. Fixed combination of manidipine and delapril in the treatment of mild to moderate essential hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Blood pressure Supplement*. 2005;1:6-13.
389. Ogihara T, Japan oboTP-HSGi. Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension (the PATE-Hypertension Study) in Japan. *American Journal of Hypertension*. 2000;13(5):461-7.

390. Oghihara T, Ishikawa, H., Mikami, H., Nonaka, H., et al. Effects of long-term treatment with delapril on quality of life in hypertensive patients. . *Current Therapeutic Research*. 1992;51(2):254-60.
391. Hernandez A, Barberi L, Ballerio R, Testini A, Ferioli R, Bolla M, et al. Delapril slows the progression of atherosclerosis and maintains endothelial function in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1998;137(1):71-6.
392. Razzetti R, Acerbi D. Pharmacokinetic and pharmacologic properties of delapril, a lipophilic nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *The American journal of cardiology*. 1995;75(18):7F-12F.
393. Weber MA. Comparison of type 1 angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1997;15(6):S31-6.
394. Atarashi K, Takagi M, Minami M, Kimura Y, Matsuoka H, Sugimoto T. Effects of manidipine and delapril on glucose and lipid metabolism in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Blood pressure Supplement*. 1992;3:130-4.
395. Sekiya M, Yamasaki Y, Tsujino T, Shiba Y, Kubota M, Kawamori R, et al. Insulin resistance in essential hypertensive patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes research and clinical practice*. 1995;29(1):49-56.
396. Mugellini A, Dobovisek J, Planinc D, Cremonesi G, Fogari R. Efficacy and safety of delapril plus manidipine compared with enalapril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension: results of a randomized trial. *Clinical therapeutics*. 2004;26(9):1419-26.
397. Ruggenenti P, Lauria G, Iliev IP, Fassi A, Ilieva AP, Rota S, et al. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension*. 2011;58(5):776-83.
398. **(EMA) EMA. a summary of the European public assessment report (EPAR) for Delapril/manidipine.**
399. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Annals of internal medicine*. 1992;117(3):234-42.
400. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Annals of internal medicine*. 2008;148(1):16-29.
401. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):169S-73S.
402. Ahmed N. Chapter 20 - Antihypertensive Drugs. *Side Effects of Drugs Annual*. 372015. p. 227-36.
403. Elshimy G, Techathaveewat P, Alsayed M, Jyothinagaram S, Correa R. Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *Cureus*. 2019;11(8):e5449.
404. Grossman E, Peleg E, Carroll J, Shamiss A, Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1994;7(12):1041-4.
405. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(1):123-6.
406. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358(15):1547-59.
407. Administration) FUSFaD. Approval letter (Diovan). 2002.

408. Nadeem Siddiqui AH, Lakshita Chaudhry, M Shamsheer Alam, Moloy Mitra and Parminder S. Bhasin. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011;1(4):12-9.
409. Flesch G, Muller P, Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *European journal of clinical pharmacology*. 1997;52(2):115-20.
410. DIOVAN SPC.
411. DIOVAN 40mg SPC.
412. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *Journal of hypertension*. 2007;25(9):1921-6.
413. Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, Takahashi T, Ando N, Ohta S, et al. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2005;28(11):865-70.
414. Yasuda T, Endoh M, Suzuki D, Yoshimura A, Ideura T, Tamura K, et al. Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2013;36(3):240-6.
415. Hanefeld M, Abletshauser C. Effect of the angiotensin II receptor antagonist valsartan on lipid profile and glucose metabolism in patients with hypertension. *The Journal of international medical research*. 2001;29(4):270-9.
416. Zappe DH, Sowers JR, Hsueh WA, Haffner SM, Deedwania PC, Fonseca VA, et al. Metabolic and antihypertensive effects of combined angiotensin receptor blocker and diuretic therapy in prediabetic hypertensive patients with the cardiometabolic syndrome. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2008;10(12):894-903.
417. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*. 2006;48(1):73-9.
418. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine*. 2003;349(20):1893-906.
419. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-8.
420. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;345(23):1667-75.
421. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American heart journal*. 2005;149(3):548-57.
422. Krum H, Carson P, Farsang C, Maggioni AP, Glazer RD, Aknay N, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *European journal of heart failure*. 2004;6(7):937-45.
423. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1414-21.
424. Majahalme SK, Baruch L, Aknay N, Goedel-Meinen L, Hofmann M, Hester A, et al. Comparison of treatment benefit and outcome in women versus men with chronic heart failure (from the Valsartan Heart Failure Trial). *The American journal of cardiology*. 2005;95(4):529-32.

425. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood JT, Anand I, et al. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American heart journal*. 2004;148(6):951-7.
426. Lee JM, Kim JH, Son HS, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. Valsartan increases circulating adiponectin levels without changing HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *The Journal of international medical research*. 2010;38(1):234-41.
427. Pscherer S, Heemann U, Frank H. Effect of Renin-Angiotensin system blockade on insulin resistance and inflammatory parameters in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes care*. 2010;33(4):914-9.
428. Top C, Cingozbay BY, Terekeci H, Kucukardali Y, Onde ME, Danaci M. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension. *The Journal of international medical research*. 2002;30(1):15-20.
429. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Rinaldi A, Lazzari P, Fogari E, et al. Comparison of the effects of valsartan and felodipine on plasma leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2005;28(3):209-14.
430. Kim HJ, Han SJ, Kim DJ, Jang HC, Lim S, Choi SH, et al. Effects of valsartan and amlodipine on oxidative stress in type 2 diabetic patients with hypertension: a randomized, multicenter study. *The Korean journal of internal medicine*. 2017;32(3):497-504.
431. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2006;20(1):37-43.
432. Shishido T, Konta T, Nishiyama S, Miyashita T, Miyamoto T, Takasaki S, et al. Suppressive effects of valsartan on microalbuminuria and CRP in patients with metabolic syndrome (Val-Mets). *Clinical and experimental hypertension*. 2011;33(2):117-23.
433. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Are the pleiotropic effects of telmisartan clinically relevant? *Current pharmaceutical design*. 2009;15(24):2815-32.
434. Forman BM, Chen J, Evans RM. The peroxisome proliferator-activated receptors: ligands and activators. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;804:266-75.
435. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997;99(10):2416-22.
436. Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(13):7614-9.
437. Rizos CV, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pleiotropic effects of thiazolidinediones. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(7):1087-108.
438. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004;43(5):993-1002.
439. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation*. 2004;109(17):2054-7.
440. Pershadsingh HA. Treating the metabolic syndrome using angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2006;38(5-6):766-81.
441. Clemenz M, Frost N, Schupp M, Caron S, Foryst-Ludwig A, Bohm C, et al. Liver-specific peroxisome proliferator-activated receptor alpha target gene regulation by the angiotensin type 1 receptor blocker telmisartan. *Diabetes*. 2008;57(5):1405-13.

442. Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Semin Vasc Med.* 2004;4(3):249-57.
443. Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine.* 2008;5(9):542-53.
444. Goyal SN, Bharti S, Bhatia J, Nag TC, Ray R, Arya DS. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-γ agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(6):533-41.
445. Williams B, Gosse P, Lowe L, Harper R. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *Journal of hypertension.* 2006;24(1):193-200.
446. Neutel JM. Ambulatory blood pressure monitoring to assess the comparative efficacy and duration of action of a novel new angiotensin II receptor blocker--telmisartan. *Blood pressure.* 2001;1:27-32.
447. Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, Poterre M, Bourkaib R, Herpin D. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *Journal of human hypertension.* 2002;16(12):865-73.
448. Mallion J, Siche J, Lacourciere Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *Journal of human hypertension.* 1999;13(10):657-64.
449. Zou Z, Xi GL, Yuan HB, Zhu QF, Shi XY. Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of human hypertension.* 2009;23(5):339-49.
450. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106(4):453-8.
451. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(5):269-76.
452. Inoue T, Morooka T, Moroe K, Ikeda H, Node K. Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension - Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR). *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2007;39(5):372-6.
453. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, Piccinni MN, Fogari E, Ciccarelli L, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clinical therapeutics.* 2004;26(8):1228-36.
454. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27(7):457-64.
455. Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *Journal of hypertension.* 2007;25(4):841-8.
456. Chujo D, Yagi K, Asano A, Muramoto H, Sakai S, Ohnishi A, et al. Telmisartan treatment decreases visceral fat accumulation and improves serum levels of adiponectin and vascular inflammation markers in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2007;30(12):1205-10.
457. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92.
458. Rysava R, Tesar V, Merta M. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit.* 2005;10(4):207-13.

459. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of hypertension*. 2005;23(11):2055-61.
460. Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K. Renal and vascular protective effects of telmisartan in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2006;29(8):567-72.
461. Nakamura T, Inoue T, Suzuki T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H, et al. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. *Hypertens Res*. 2008;31(5):841-50.
462. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(6):1577-8.
463. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res*. 2008;31(4):657-64.
464. Jafar TH, Schmid CH, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med*. 2002;137(4):298-9.
465. Hamilton RA, Kane MP, Demers J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and type 2 diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2003;23(7):909-15.
466. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2004;351(19):1952-61.
467. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2008;74(3):364-9.
468. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(5):816-23.
469. Adroge HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *The New England journal of medicine*. 2007;356(19):1966-78.
470. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends in pharmacological sciences*. 2011;32(12):734-9.
471. van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, Blaak EE, Diamant M. Does interference with the renin-angiotensin system protect against diabetes? Evidence and mechanisms. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(7):586-95.
472. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, Witt H, Janke J, Helleboid S, et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes*. 2005;54(12):3442-52.
473. Hasegawa G, Fukui M, Hosoda H, Asano M, Harusato I, Tanaka M, et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, prevents the development of diabetes in male Spontaneously Diabetic Torii rats. *European journal of pharmacology*. 2009;605(1-3):164-9.
474. Adams M, Montague CT, Prins JB, Holder JC, Smith SA, Sanders L, et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest*. 1997;100(12):3149-53.
475. Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Tomita T, Okazawa K, et al. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS letters*. 2004;576(3):492-7.

476. Chang CH, Chang YC, Wu LC, Lin JW, Chuang LM, Lai MS. Different angiotensin receptor blockers and incidence of diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:91.
477. Nagel JM, Tietz AB, Goke B, Parhofer KG. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006;55(9):1149-54.
478. Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006;55(9):1159-64.
479. Lan J, Chen X, Chen X, Wang S, Zhang X, Wu K, et al. The relationship between visfatin and HOMA-IR in hypertensive patients, and the effect of antihypertensive drugs on visfatin and HOMA-IR in hypertensive patients with insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(1):71-6.
480. Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Internal medicine*. 2007;46(17):1331-6.
481. Murakami K, Wada J, Ogawa D, Horiguchi CS, Miyoshi T, Sasaki M, et al. The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO). *Diabetes & vascular disease research*. 2013;10(1):93-6.
482. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:6.
483. Mori Y, Tanaka T, Matsuura K, Yokoyama J, Utsunomiya K. Influence of telmisartan on insulin response after glucose loading in obese patients with hypertension: ARB trial of hypertension in obese patients with hyperinsulinemia assessed by oral glucose tolerance test (ATHLETE). *Advances in therapy*. 2011;28(8):698-706.
484. Rizos CV, Milionis HJ, Kostapanos MS, Florentin M, Kostara CE, Elisaf MS, et al. Effects of rosuvastatin combined with olmesartan, irbesartan, or telmisartan on indices of glucose metabolism in Greek adults with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed hyperlipidemia: a 24-week, randomized, open-label, prospective study. *Clinical therapeutics*. 2010;32(3):492-505.
485. Usui I, Fujisaka S, Yamazaki K, Takano A, Murakami S, Yamazaki Y, et al. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):210-4.
486. Yamana A, Arita M, Furuta M, Shimajiri Y, Sanke T. The angiotensin II receptor blocker telmisartan improves insulin resistance and has beneficial effects in hypertensive patients with type 2 diabetes and poor glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(1):127-31.
487. Shahataa MG, Mostafa-Hedeab G, Ali EF, Mahdi EA, Mahmoud FA. Effects of telmisartan and pioglitazone on high fructose induced metabolic syndrome in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2016;94(8):907-17.
488. Zanchi A, Dulloo AG, Perregaux C, Montani JP, Burnier M. Telmisartan prevents the glitazone-induced weight gain without interfering with its insulin-sensitizing properties. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1):E91-5.
489. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACEiswcdI, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-83.
490. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;359(12):1225-37.

491. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
492. Valsartan: Drug information [Internet]. [cited 23-9-2015].
493. Σ.Χ. Παπακάτωκα ΒΘΚ. Συγκριτική μελέτη της επίδρασης της τελμισαρτάνης και της νεμιπιβολόλης στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και στη σκληρία των αρτηριών σε υπερτασικούς ασθενείς. *Αρτηριακή Υπέρταση*. 2014;23(1-3):55-68.
494. Micardis: EPAR - Product Information, EMEA/H/C/000209 - IAIN/0122/G (2009).
495. Zhou M-S, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):12-.
496. Yeo RP, Sawdon M. Hormonal control of metabolism : regulation of plasma glucose. *Anaesthesia & intensive care medicine*. 2010;11(7):279-83.
497. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Cmaj*. 2006;175(2):165-70.
498. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
499. Uldry M, Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2004;447(5):480-9.
500. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *Journal of internal medicine*. 2007;261(1):32-43.
501. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Medical clinics of North America*. 2004;88(4):787-835, ix.
502. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2000;2(6):345-50.
503. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, Hiratochi M, Itoh F, Komatsu Y, et al. Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2007;320(1):323-30.
504. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(6):782-90.
505. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399-403.
506. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006;119(5 Suppl 1):S10-6.
507. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999;103(2):253-9.
508. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999;48(6):1270-4.
509. Penforis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab*. 2006;32(5 Pt 2):539-46.
510. Kianu Phanzu B, Nkodila Natuhoyila A, Kintoki Vita E, M'Buyamba Kabangu J-R, Longo-Mbenza B. Association between insulin resistance and left ventricular hypertrophy in asymptomatic, Black, sub-Saharan African, hypertensive patients: a case-control study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):1.
511. Wajchenberg BL. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007;28(2):187-218.

512. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2007;28(3):253-83.
513. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1989;84(1):205-13.
514. Aronoff SL, Bennett PH, Unger RH. Immunoreactive glucagon (IRG) responses to intravenous glucose in prediabetes and diabetes among Pima Indians and normal Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;44(5):968-72.
515. Ohneda A, Watanabe K, Horigome K, Sakai T, Kai Y, Oikawa S. Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46(3):504-10.
516. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(5):H2031-41.
517. National Task Force on the P, Treatment of O. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med.* 2000;160(7):898-904.
518. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):463-78.
519. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
520. Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
521. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes care.* 1998;21(10):1686-90.
522. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care.* 2002;25(5):829-34.
523. Ko GT, Chan JC, Woo J, Cockram CS. Use of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria for diabetes in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes care.* 1998;21(12):2094-7.
524. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1263-8.
525. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes care.* 1999;22(3):399-402.
526. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes care.* 2000;23(8):1113-8.
527. Choi KM, Lee J, Kim DR, Kim SK, Shin DH, Kim NH, et al. Comparison of ADA and WHO criteria for the diagnosis of diabetes in elderly Koreans. *Diabet Med.* 2002;19(10):853-7.
528. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes care.* 1997;20(12):1859-62.

529. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
530. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y, et al. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia*. 2000;43(12):1470-5.
531. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Carstensen B, Tajima N, et al. The fasting plasma glucose cut-point predicting a diabetic 2-h OGTT glucose level depends on the phenotype. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55(1):35-43.
532. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(8):1108-12.
533. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med*. 2002;136(8):575-81.
534. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(1):3-19.
535. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233-40.
536. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2147-55.
537. Decode Study Group tEDEG. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.
538. DECODE Study Group EDEG. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes care*. 2003;26(3):688-96.
539. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet*. 1999;354(9179):622-5.
540. Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes care*. 2001;24(8):1397-402.
541. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K, et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004;47(12):2118-28.
542. Balkau B, Forhan A, Eschwège E. Two hour plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose: more results from the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 2002;45(9):1224-30.
543. Stern MP, Fatehi P, Williams K, Haffner SM. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care*. 2002;25(10):1851-6.
544. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW, Framingham Offspring S. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1845-50.
545. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes care*. 1999;22(6):920-4.

546. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 1999;48(11):2197-203.
547. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med*. 2000;17(6):433-40.
548. Heldgaard PE, Olivarius Nde F, Hindsberger C, Henriksen JE. Impaired fasting glycaemia resembles impaired glucose tolerance with regard to cardiovascular risk factors: population-based, cross-sectional study of risk factors for cardiovascular disease. *Diabet Med*. 2004;21(4):363-70.
549. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*. 2004;53(8):2095-100.
550. Lim SC, Tai ES, Tan BY, Chew SK, Tan CE. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia: the effect of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria and the 1998 World Health Organization Provisional Report. *Diabetes Care*. 2000;23(3):278-82.
551. Novoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Diaz-Cremades JM, Varillas VF, La Roche F, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2388-93.
552. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430-5.
553. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):868-74.
554. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130-9.
555. Festa A, D'Agostino R, Jr., Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*. 2004;53(6):1549-55.
556. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2910-4.
557. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
558. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1070-7.
559. Liberopoulos EN, Tsouli S, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: an overview of lifestyle and pharmacological measures. *Curr Drug Targets*. 2006;7(2):211-28.
560. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. Insulin and hypertension. Relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes*. 1990;39(11):1430-5.

561. Stolk RP, Pols HA, Lamberts SW, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study. *American journal of epidemiology*. 1997;145(1):24-32.
562. Suematsu C, Hayashi T, Fujii S, Endo G, Tsumura K, Okada K, et al. Impaired fasting glucose and the risk of hypertension in Japanese men between the 1980s and the 1990s. The Osaka Health Survey. *Diabetes care*. 1999;22(2):228-32.
563. Armstrong C, Joint National C. JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *American family physician*. 2014;90(7):503-4.
564. Lins R, Aerts A, Coen N, Hermans C, MacDonald K, Brie H, et al. Effectiveness of amlodipine-valsartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total cardiovascular disease risk outcomes (the EXCELLENT study). *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45(6):727-39.
565. Philipp T, Glazer RD, Wernsing M, Yen J. Initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with monotherapy in the treatment of hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2011;5(5):417-24.
566. Neldam S, Dahlof B, Oigman W, Schumacher H. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *International journal of clinical practice*. 2013;67(9):843-52.
567. Neldam S, Zhu D, Schumacher H. Efficacy of Telmisartan Plus Amlodipine in Nonresponders to CCB Monotherapy. *International journal of hypertension*. 2013;2013:627938.
568. Fogari R, Mugellini A, Circelli M, Cremonesi G. Combination delapril/manidipine as antihypertensive therapy in high-risk patients. *Clinical drug investigation*. 2011;31(7):439-53.
569. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):611-6.
570. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study I, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):145-53.
571. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2004;351(20):2058-68.
572. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
573. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension*. 2003;21(5):875-86.
574. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
575. Andraws R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *The American journal of cardiology*. 2007;99(7):1006-12.
576. Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers and Diabetes: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *American journal of hypertension*. 2011;24(5):582-90.

577. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes & metabolism*. 2004;30(6):487-96.
578. Li Z, Li Y, Liu Y, Xu W, Wang Q. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Journal of clinical hypertension*. 2017;19(12):1348-56.
579. Yang Y, Xu H. Comparing six antihypertensive medication classes for preventing new-onset diabetes mellitus among hypertensive patients: a network meta-analysis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2017;21(9):1742-50.
580. Geng DF, Jin DM, Wu W, Liang YD, Wang JF. Angiotensin converting enzyme inhibitors for prevention of new-onset type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 72,128 patients. *International journal of cardiology*. 2013;167(6):2605-10.
581. Geng DF, Jin DM, Wu W, Xu Y, Wang JF. Angiotensin receptor blockers for prevention of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of 59,862 patients. *International journal of cardiology*. 2012;155(2):236-42.
582. Liou YS, Chen HY, Tien L, Gu YS, Jong GP. Antihypertensive Drug Use and New-Onset Diabetes in Female Patients with Coronary Artery Disease: A Population-based Longitudinal Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(36):e1495.
583. Park JY, Rha SW, Choi BG, Choi SY, Choi JW, Ryu SK, et al. Impact of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor versus Angiotensin Receptor Blocker on Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus in Asians. *Yonsei medical journal*. 2016;57(1):180-6.
584. Yao J, Fan S, Shi X, Gong X, Zhao J, Fan G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2021;16(7):e0253492.
585. Volpe M, Patrono C. Blood pressure lowering drugs differ in their capacity to prevent type 2 diabetes. *European heart journal*. 2022;43(12):1189-90.
586. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10313):1803-10.
587. Fogari R, Zoppi A, Ferrari I, Mugellini A, Preti P, Derosa G. Time to achieve blood pressure goal with a combination versus a conventional monotherapy approach in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Clinical and experimental hypertension*. 2010;32(5):245-50.
588. Zhu D, Yang K, Sun N, Gao P, Wang R, Grosso A, et al. Amlodipine/valsartan 5/160 mg versus valsartan 160 mg in Chinese hypertensives. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2024-30.
589. Christogiannis LG, Kostapanos MS, Tellis CC, Milionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS. Distinct effects of fixed combinations of valsartan with either amlodipine or hydrochlorothiazide on lipoprotein subfraction profile in patients with hypertension. *Journal of human hypertension*. 2013;27(1):44-50.
590. Motozato K, Miura S, Shiga Y, Kusumoto T, Adachi S, Inoue T, et al. Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients (EXAMINER study). *Clinical and experimental hypertension*. 2016;38(1):45-50.
591. Huo Y, Gu Y, Ma G, Guo J, Xiong L, Luo Z, et al. China Study of valsartan/amlodipine fixed-dose combination-based long-term blood pressure management in Hypertensive patients: a one-year registry (China STATUS III). *Current medical research and opinion*. 2019;35(8):1441-9.
592. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Lazzari P, Corradi L, Preti P, et al. Effect of delapril/manidipine vs olmesartan/ hydrochlorothiazide combination on insulin sensitivity and fibrinogen in obese hypertensive patients. *Internal medicine*. 2008;47(5):361-6.

593. Kohlmann O, Jr., Roca-Cusachs A, Laurent S, Schmieder RE, Wenzel RR, Fogari R. Fixed-dose manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Advances in therapy*. 2009;26(3):313-24.
594. Roca-Cusachs A, Schmieder RE, Triposkiadis F, Wenzel RR, Laurent S, Kohlmann O, Jr., et al. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes. *Journal of hypertension*. 2008;26(4):813-8.
595. Zhu D, Gao P, Holtbruegge W, Huang C. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of a single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 5 mg versus amlodipine 5 mg in hypertensive Asian patients. *The Journal of international medical research*. 2014;42(1):52-66.
596. Ohishi M, Kawai T, Hayashi N, Kitano S, Katsuya T, Nagano M, et al. Effect of tablets with a combination of telmisartan and amlodipine on patients with hypertension: the Cotalo study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2013;36(7):620-6.
597. Mori H, Okada Y, Arai T, Nishida K, Tanaka Y. Telmisartan at 80 mg/day increases high-molecular-weight adiponectin levels and improves insulin resistance in diabetic patients. *Advances in therapy*. 2012;29(7):635-44.
598. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2022;40(1):10-38.
599. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*. 2014;140:579-81.
600. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
601. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*. 2020;41(2):255-323.
602. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *European heart journal*. 2019;40(39):3215-7.
603. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
604. 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(7):412-9.
605. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
606. Shiang KD, Kandeel F. A computational model of the human glucose-insulin regulatory system. *Journal of biomedical research*. 2010;24(5):347-64.
607. Baek JH, Kim H, Kim KY, Jung J. Insulin Resistance and the Risk of Diabetes and Dysglycemia in Korean General Adult Population. *Diabetes & metabolism journal*. 2018;42(4):296-307.
608. Carrillo-Larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Bernabe-Ortiz A, et al. The HOMA-IR Performance to Identify New Diabetes Cases by Degree of Urbanization and Altitude in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *Journal of diabetes research*. 2018;2018:7434918.

609. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes care*. 2007;30(7):1747-52.
610. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, 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(1):57-63.
611. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug discoveries & therapeutics*. 2015;9(6):380-5.
612. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(12):e52036.
613. MarElia CB, Kuehl MN, Shemwell TA, Alman AC, Burkhardt BR. Circulating PANDER concentration is associated with increased HbA1c and fasting blood glucose in Type 2 diabetic subjects. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2018;11:26-30.
614. Sung KC, Reaven GM, Kim SH. Utility of homeostasis model assessment of beta-cell function in predicting diabetes in 12,924 healthy Koreans. *Diabetes care*. 2010;33(1):200-2.
615. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes care*. 1996;19(10):1138-41.
616. Li CL, Tsai ST, Chou P. Relative role of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the progression to type 2 diabetes--The Kinmen Study. *Diabetes research and clinical practice*. 2003;59(3):225-32.
617. Wang T, Lu J, Shi L, Chen G, Xu M, Xu Y, et al. Association of insulin resistance and beta-cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(2):115-24.
618. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2402-10.
619. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;294(1):E15-26.
620. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes*. 2005;54(7):1914-25.
621. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB, Jr., Wagenknecht LE, Stern MP, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2003;52(2):463-9.
622. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(1):144-7.
623. Motamed N, Miresmail SJ, Rabiee B, Keyvani H, Farahani B, Maadi M, et al. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(2):269-74.
624. Huff T, Boyd B, Jialal I. *Physiology, Cholesterol*. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.

625. Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(3):472-89.
626. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin SD. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(14).
627. Bridges KG, Jarrett T, Thorpe A, Baus A, Cochran J. Use of the triglyceride to HDL cholesterol ratio for assessing insulin sensitivity in overweight and obese children in rural Appalachia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(2):153-6.
628. Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochimica et biophysica acta*. 1999;1440(1):1-31.
629. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis*. 2000;148(1):1-15.
630. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*. 1989;320(16):1060-8.
631. Cooper AD. Hepatic clearance of plasma chylomicron remnants. *Seminars in liver disease*. 1992;12(4):386-96.
632. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta*. 1999;286(1-2):243-55.
633. Eisenberg S, Sehayek E. Remnant particles and their metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1995;9(4):739-53.
634. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47.
635. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72(3):743-7.
636. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA cardiology*. 2020;5(5):540-8.
637. Soska V. Cholesterol measurement and current guidelines. *Vnitřní lékařství*. 2022;68(1):54-7.
638. Bergmann K. Non-HDL Cholesterol and Evaluation of Cardiovascular Disease Risk. *EJIFCC*. 2010;21(3):64-7.
639. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*. 2009;55(3):407-19.
640. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *Journal of lipid research*. 1984;25(10):1017-58.
641. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, Bouza KV, Campos FN, Torres V, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context*. 2018;7:212525-.
642. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):342-74.
643. Agouridis AP, Banach M, Mikhailidis DP. Dysfunctional high-density lipoprotein: not only quantity but first of all quality? *Arch Med Sci*. 2015;11(1):230-1.
644. Filippatos TD, Rizos EC, Tsimihodimos V, Gazi IF, Tselepis AD, Elisaf MS. Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A(2) in subjects with prediabetes. *Lipids*. 2013;48(6):547-55.

645. Georgila K, Vyrla D, Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1097.
646. Le Bras A. Lipoprotein(a) is an independent predictor of CVD. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(12):727-.
647. de Chaves EP, Narayanaswami V. Apolipoprotein E and cholesterol in aging and disease in the brain. *Future Lipidol*. 2008;3(5):505-30.
648. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ. Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). *The American journal of cardiology*. 2008;101(4):497-501.
649. Onat A, Can G, Murat S, Cicek G, Ornek E, Yuksel H. Clinical biomarkers of high-density lipoprotein dysfunction among middle-aged Turks. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2012;12(8):628-36.
650. Zhou M, Zhu L, Cui X, Feng L, Zhao X, He S, et al. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of insulin resistance but not of beta cell function in a Chinese population with different glucose tolerance status. *Lipids in health and disease*. 2016;15:104.
651. He S, Wang S, Chen X, Jiang L, Peng Y, Li L, et al. Higher ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol may predispose to diabetes mellitus: 15-year prospective study in a general population. *Metabolism: clinical and experimental*. 2012;61(1):30-6.
652. Cheng C, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, Zhang M, et al. Dose-response association between the triglycerides: High-density lipoprotein cholesterol ratio and type 2 diabetes mellitus risk: The rural Chinese cohort study and meta-analysis. *Journal of diabetes*. 2019;11(3):183-92.
653. Kazemi T, Hajhosseini M, Moossavi M, Hemmati M, Ziaee M. Cardiovascular Risk Factors and Atherogenic Indices in an Iranian Population: Birjand East of Iran. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2018;12:1179546818759286.
654. Song Q, Liu X, Wang A, Wang Y, Zhou Y, Zhou W, et al. Associations between non-traditional lipid measures and risk for type 2 diabetes mellitus in a Chinese community population: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*. 2016;15:70.
655. Hadaegh F, Hatami M, Tohidi M, Sarbakhsh P, Saadat N, Azizi F. Lipid ratios and appropriate cut off values for prediction of diabetes: a cohort of Iranian men and women. *Lipids in health and disease*. 2010;9:85.
656. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008;6(4):299-304.
657. Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides x glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(12):1673-6.
658. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda S, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;93(3):e98-e100.
659. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:146.
660. Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jimenez-Flores JR, Simental-Mendia LE, Mendez-Cruz R, Murguía-Romero M, et al. Fasting Triglycerides and Glucose Index as a Diagnostic Test for Insulin Resistance in Young Adults. *Archives of medical research*. 2016;47(5):382-7.

661. Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):30.
662. Xuan X, Hamaguchi M, Cao Q, Okamura T, Hashimoto Y, Obora A, et al. U-shaped association between the triglyceride-glucose index and the risk of incident diabetes in people with normal glycemic level: A population-base longitudinal cohort study. *Clinical nutrition*. 2021;40(4):1555-61.
663. da Silva A, Caldas APS, Rocha D, Bressan J. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Primary care diabetes*. 2020;14(6):584-93.
664. Pranata R, Huang I, Irvan, Lim MA, Vania R. The association between triglyceride-glucose index and the incidence of type 2 diabetes mellitus-a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Endocrine*. 2021;74(2):254-62.
665. Saku K, Zhang B, Hirata K, Liu R, Sasaki N, Sakai T, et al. Effects of manidipine and delapril on serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in patients with mild to moderate essential hypertension: a randomized trial with one-year follow-up. *Clinical therapeutics*. 1992;14(6):813-20.
666. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(3):441-51.
667. McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen SC, Li S, Norris KC, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Current diabetes reports*. 2011;11(1):47-55.
668. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(11):2776-82.
669. Anderson S, Brenner BM. Therapeutic benefit of converting-enzyme inhibition in progressive renal disease. *American journal of hypertension*. 1988;1(4 Pt 2):380S-3S.
670. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney international*. 2011;80(3):282-7.
671. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.
672. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547-53.
673. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151(1):1-10, W1-2.
674. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):469-77.
675. Verdecchia P, Angeli F, Gentile G, Mazzotta G, Reboldi G. Telmisartan for the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. *Expert review of clinical pharmacology*. 2011;4(2):151-61.

676. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Boger RH, Wanner C. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3174-83.
677. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Boger RH, Wanner C, investigators V. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3174-83.
678. Scholze J, Unger T. [The ALLHAT study (antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial): primary antihypertensive agents - diuretics vs calcium channel blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Der Internist*. 2003;44(9):1193-5.
679. Tomiyama H, Doba N. [ALLHAT [Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial]]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2001;59 Suppl 3:393-7.
680. Ovbiagele B. Microalbuminuria: risk factor and potential therapeutic target for stroke? *Journal of the neurological sciences*. 2008;271(1-2):21-8.
681. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8):2100-5.
682. Galle J. Reduction of proteinuria with angiotensin receptor blockers. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2008;5 Suppl 1:S36-43.
683. Deerochanawong C, Kornthong P, Phongwiratchai S, Serirat S. Effects on urinary albumin excretion and renal function changes by delapril and manidipine in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2001;84(2):234-41.
684. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Current hypertension reports*. 2011;13(4):309-17.
685. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, et al. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. *Hypertension*. 2016;67(6):1181-8.
686. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, Chang AR, Ballew SH, Evans M, et al. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7).
687. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):589-99.
688. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*. 2006;55(10):1293-301.
689. Daskalopoulou SS, Tzovaras V, Mikhailidis DP, Elisaf M. Effect on serum uric acid levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricaemia. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4161-75.
690. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
691. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clinical therapeutics*. 2007;29(4):563-80.

692. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):386-95.
693. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004;39(1):188-96.
694. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology.* 2003;38(4):1008-17.
695. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.
696. Shiri-Sverdlov R, Wouters K, van Gorp PJ, Gijbels MJ, Noel B, Buffat L, et al. Early diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in APOE2 knock-in mice and its prevention by fibrates. *J Hepatol.* 2006;44(4):732-41.
697. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):942-54.
698. Henriksen EJ, Prasannarong M. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. *Molecular and cellular endocrinology.* 2013;378(1-2):15-22.
699. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, Thoenes M, Unger T. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovascular diabetology.* 2007;6:12.
700. Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *Journal of endocrinological investigation.* 2006;29(11):957-61.
701. Barzilay JI, Gao P, Ryden L, Schumacher H, Probstfield J, Commerford P, et al. Effects of telmisartan on glucose levels in people at high risk for cardiovascular disease but free from diabetes: the TRANSCEND study. *Diabetes care.* 2011;34(9):1902-7.
702. Kiyici S, Guclu M, Budak F, Sigirli D, Tuncel E. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders.* 2019;17(3):167-72.
703. Wang Y, Qiao S, Han DW, Rong XR, Wang YX, Xue JJ, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. *American journal of therapeutics.* 2018;25(6):e642-e51.
704. Zidek W, Schrader J, Luders S, Matthaes S, Hasslacher C, Hoyer J, et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovascular diabetology.* 2012;11:1.
705. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes care.* 2006;29(12):2592-7.
706. Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I, Soriano-Perera P, Pedrianes-Martin P, Comi-Diaz C. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *Journal of human hypertension.* 2011;25(6):346-53.
707. van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, Hermans MM, Blaak EE, Diamant M. Valsartan improves β -cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Diabetes care.* 2011;34(4):845-51.

708. Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Moriai Y, Nakamura M. Effects of telmisartan on adiponectin levels and body weight in hypertensive patients with glucose intolerance. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(10):1473-8.
709. Muller-Fielitz H, Lau M, Geissler C, Werner L, Winkler M, Raasch W. Preventing leptin resistance by blocking angiotensin II AT1 receptors in diet-induced obese rats. *British Journal of Pharmacology*. 2015:857-68.
710. Rawish E, Nickel L, Schuster F, Stölting I, Frydrychowicz A, Saar K, et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *Journal of Endocrinology*. 2020;244(1):95-110.
711. Schuster F, Huber G, Stölting I, Wing E, Saar K, Hubner N, et al. Telmisartan prevents diet-induced obesity and preserves leptin transport across the blood-brain barrier in high-fat diet-fed mice. *Pflugers Archiv*. 2018;470:1673-89.
712. He H, Yang D, Ma L, Luo Z, Ma S, Feng X, et al. Telmisartan Prevents Weight Gain and Obesity Through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- δ -Dependent Pathways. *Hypertension*. 2010;55(4):869-79.
713. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. A comparison of amlodipine, verapamil and placebo in the treatment of mild to moderate hypertension. Amlodipine Study Group. *Journal of human hypertension*. 1989;3(3):191-6.
714. Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients—a randomized, crossover trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(4):348-53.
715. Wharton S, Raiber L, Serodio KJ, Lee J, Christensen RA. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2018;11:427-38.
716. Guerrero-Garcia C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs in context*. 2018;7:212531.
717. Frampton JE, Scott LJ. Amlodipine/valsartan single-pill combination: a review of its use in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(5):309-30.
718. Moen MD. Telmisartan/amlodipine: single-pill combination in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(6):401-12.
719. White WB, Littlejohn TW, Majul CR, Oigman W, Olvera R, Seeber M, et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood pressure monitoring*. 2010;15(4):205-12.
720. Ahrens K, Bramlage P. Importance of a fixed combination of telmisartan and amlodipine for the treatment of hypertension. *Drugs of today*. 2010;46(5):339-50.
721. Kondo K, Toh R, Ishida T, Mori K, Yasuda T, Hirata K. Comparison of telmisartan/amlodipine and telmisartan/hydrochlorothiazide in the treatment of Japanese patients with uncontrolled hypertension: the TAT-Kobe study. *Blood pressure monitoring*. 2016;21(3):171-7.
722. Jin X, Kim MH, Han KH, Hong SJ, Ahn JC, Sung JH, et al. Efficacy and safety of co-administered telmisartan/amlodipine and rosuvastatin in subjects with hypertension and dyslipidemia. *Journal of clinical hypertension*. 2020;22(10):1835-45.
723. Fogari R, Mugellini A, Circelli M, Cremonesi G. Combination delapril/manidipine as antihypertensive therapy in high-risk patients. *Clinical drug investigation*. 2011;31(7):439-53.
724. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Lazzari P, Corradi L, Preti P, et al. Effect of delapril/manidipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide combination on insulin sensitivity and fibrinogen in obese hypertensive patients. *Internal Medicine*. 2008;47(5):361-6.
725. Otero ML. Manidipine-delapril combination in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(3):255-63.

726. Pongpanich P, Pitakpaiboonkul P, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2018;50(12):2261-78.
727. Helmy M Siragy WP. Abstract 466: Combined Telmisartan and Amlodipine Reduces Albuminuria via Reduction in Renal Inflammation in Animal Model of Metabolic Syndrome. *Hypertension*. 2018;60.
728. Brown M, Dainty S, Strudwick N, Mihai AD, Watson JN, Dendooven R, et al. Endoplasmic reticulum stress causes insulin resistance by inhibiting delivery of newly synthesized insulin receptors to the cell surface. *Molecular biology of the cell*. 2020;31(23):2597-629.
729. Thangaraj A, Sil S, Tripathi A, Chivero ET, Periyasamy P, Buch S. Targeting endoplasmic reticulum stress and autophagy as therapeutic approaches for neurological diseases. *International review of cell and molecular biology*. 2020;350:285-325.
730. Thamer C, Tschritter O, Haap M, Shirkavand F, Machann J, Fritsche A, et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2005;37(4):246-51.
731. Lee SY, Sung E, Chang Y. Elevated serum gamma-glutamyltransferase is a strong marker of insulin resistance in obese children. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:578693.
732. Alam S, Kabir J, Mustafa G, Gupta U, Hasan SK, Alam AK. Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2016;22(1):69-76.