

A

Αρ. ... 541 ... 15

Από το Νεφρολογικό Τμήμα του Πανεπιστημίου
του Newcastle Upon Tyne Αγγλίας
Διευθυντής: Dr R. Wilkinson - Reader in Medicine
Καθηγητής Παθολογίας: D.N.S. Kerr

324

και

Τον Παθολογικό Τομέα του Ιατρικού Τμήματος
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Διευθυντής: Ο Καθηγητής Χ.Μ. Μουτσόπουλος

ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Δρ Κώστα Χ. Σιαμόπουλου
Παθολόγου - Νεφρολόγου

Δ/ντή της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
του Γεν. Νοσ/μείου Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»

Scale
ΓΣ 8/7/86

16 Nov / 16.

O.T. ...

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΥΦΗΓΕΣΙΑ

που υποβλήθηκε στην Ιατρική Σχολή
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1984



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

σελίδες

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΠΡΟΛΟΓΟΣ

7

ΕΥΧΕΡΙΣΤΙΑ

9

1. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΑΝΩΝΥΜΟΝ ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

13

2. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

15

3. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΠΙΣΤΕΩΣ-ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

4. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

17

5. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΕΝΔΕΙΞΙΝ ΤΗΣ ΑΝΩΝΥΜΟΝ ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

26

6. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

28

7. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

30

8. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

32

9. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

10. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

11. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

12. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

13. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΕΝΔΕΙΞΙΝ ΤΗΣ ΑΝΩΝΥΜΟΝ ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

14. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

15. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΕΝΔΕΙΞΙΝ ΤΗΣ ΑΝΩΝΥΜΟΝ ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

16. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

17. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΕΝΔΕΙΞΙΝ ΤΗΣ ΑΝΩΝΥΜΟΝ ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

18. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

19. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

20. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΕΝΔΕΙΞΙΝ ΤΗΣ ΑΝΩΝΥΜΟΝ ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

21. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

22. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ ΕΝΔΕΙΞΙΝ ΤΗΣ ΑΝΩΝΥΜΟΝ ΥΠΕΡΒΑΣΙΝ

23. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

24. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

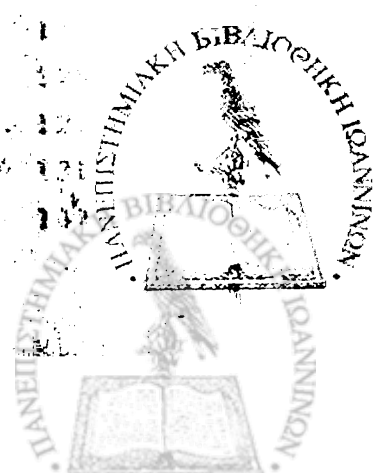
25. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

26. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

27. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

28. Η ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΤΗΝ

*Στην οικογενειά μου
που με υπομονή στερήθηκε
τη συντροφιά μου για να
γραφεί αυτή η διατριβή*



Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α	Σελίδα
ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	9
I.ΕΙΣΑΓΩΓΗ(Η έρευνα στην Υπέρταση)	11
II.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
Α.ΝΕΦΡΟΙ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ-ΥΠΕΡΤΑΣΗ	
α.Ιστορική αναδρομή	17
β.Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνη	20
Ρενίνη	20
Αγγειοτενσίνες I,II,III	23
Αλδοστερόνη	26
γ.Μηχανισμοί της νεφραγγειακής(στένωση των νεφρικών αρτηριών) υπέρτασης	27
δ.Μηχανισμοί της υπέρτασης σε παρεγχυματικές νεφρικές νόσους	28
ε.Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στις παρεγχυματικές νεφρικές νόσους	32
στ.Η αλδοστερόνη στις παρεγχυματικές νεφρικές νόσους	36
ζ.Ο ρόλος του Νατρίου στη νεφρογενή υπέρταση	37
Β.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	40
III.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Α.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	45
Β.ΜΕΘΟΔΟΙ	57
Γ.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	79
Δ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	80
Ε.ΣΥΖΗΤΗΣΗ	111
ΣΤ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	125
Ζ.ΠΕΡΙΛΗΨΗ	127
SUMMARY	131
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	133



ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η νεφρογενής υπέρταση αποτελεί την πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης. Η χρόνια πυελονεφρίτιδα είναι επίσης πολύ συχνή αιτία νεφρογενούς υπέρτασης. Οι μηχανισμοί όμως που ευθύνονται για την υπέρταση αυτής της νεφροπάθειας δεν είναι ξεκαθαρισμένοι. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό τη διερεύνηση των πιθανών υπεύθυνων μηχανισμών και κύρια τη συμμετοχή του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη καθώς και του νατρίου. Το κλινικό και εργαστηριακό μέρος της μελέτης άρχισε στο τέλος του 1981 κατά τη διάρκεια της μετεκπαίδευσής μου στο Νεφρολογικό Τμήμα του Πανεπιστημίου του Newcastle Upon Tyne της Αγγλίας. Διακόπηκε με την επάνοδό μου στην Ελλάδα τον Οκτώβριο του 1982 και τελείωσε το καλοκαίρι του 1983 κατά την ολιγόμηνη επιστροφή και παραμονή μου στο παραπάνω νεφρολογικό κέντρο.

Οφείλω βαθειά ευγνωμοσύνη και ευχαριστίες στο Δ/ντή του Τμήματος Dr. Robert Wilkinson, ο οποίος υπομονετικά με καθοδηγούσε και με ενθάρρυνε όχι μόνο κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης αλλά και σ'όλο το χρονικό διάστημα της μετεκπαίδευσής μου κοντά του. Τον ευχαριστώ επίσης θερμά για τα όσα με δίδαξε καθώς και για τις συνθήκες που μου εξασφάλισε για την άνετη παραμονή της οικογένειάς μου στο εξωτερικό.



Οφείλω την ίδια ευγνωμοσύνη και ευχαριστίες στον καθηγητή D.N.S.Kerr που μου επέτρεψε να πραγματοποιήσω αυτή τη μελέτη και συνέβαλε επίσης με κάθε ηθική, πνευματική, αλλά και υλική υποστήριξη στην εκπαίδευσή μου.

Είμαι ιδιαίτερα υποχρεωμένος και εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες στη δίδα A.Shore για τη βοήθεια που μου πρόσφερε τόσο στην εκμάθηση των διαφόρων εργαστηριακών μεθόδων όσο και στη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τη δίδα S.Tapster για τη βοήθειά της στην εκτέλεση των διαφόρων μετρήσεων. Εκφράζω επίσης τις ευχαριστίες μου στη δίδα Ευαγγελή Παπανικολάου για την άριστη δακτυλογράφηση και εμφάνιση αυτής της μελέτης.

Θα ήταν παράλειψη επίσης αν δεν ευχαριστούσα τους εθελοντές (ασθενείς και φυσιολογικά άτομα) χωρίς τους οποίους δεν θα είχε γίνει αυτή η μελέτη.

Τον αδερφό μου Γ.Σιαμόπουλο ευχαριστώ θερμά για τη σημαντική του βοήθεια στο σχεδιασμό των εικόνων.

Τέλος ευχαριστώ εγκάρδια τον καθηγητή Χ.Μ.Μουτσόπουλο που με παρότρυνε και μου υπέδειξε χρήσιμες διορθώσεις στη συγγραφή αυτής της μελέτης.



Σ Υ Ν Τ Μ Η Σ Ε Ι Σ

- ΑΙ = Αγγειοτενσίνη Ι
ΑΙΙ = Αγγειοτενσίνη ΙΙ
ΑΙΙΙ = Αγγειοτενσίνη ΙΙΙ.
ΠΓ = Προσταγλανδίνες
ΕΡΠ = Ενεργότητα ρενίνης πλάσματος
ΕΣΡ = Ενεργή συγκέντρωση ρενίνης
ΟΣΡ = Ολική συγκέντρωση ρενίνης
ΑΣΡ = Ανενεργή συγκέντρωση ρενίνης
ΑΔΠ = Αλδοστερόνη πλάσματος
ΠΑΔ = Πάχος δέρματος
ΚΒΣ = Καθαρό βάρος σώματος
ΑΔ.ΟΥ = Αλδοστερόνη ούρων 24ώρου
Δ.Λ = Δείκτης Leanness



Ι.ΕΙΣΑΓΩΓΗ (Η έρευνα στην Υπέρταση)

Το 1733 ο Άγγλος κληρικός Stephen Hales διαπίστωσε μετά από την τοποθέτηση ενός σωλήνα στην καρωτίδα αλόγου πως το αίμα στις αρτηρίες βρίσκεται κάτω από τέτοια πίεση, ώστε να φτάνει στον κατακόρυφο σωλήνα στα 8 πόδια και 3 ίντσες (2.52 μ) πάνω από το επίπεδο της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Στο υπόλοιπο όμως του 18ου αιώνα, λίγες μόνο αξιόλογες παρατηρήσεις σχετικά με την αρτηριακή πίεση και τις επιπλοκές της έγιναν. Ωστόσο, 2ος σταθμός στην παρατήρηση του Hales σημειώθηκε με την εισαγωγή του σφυγμομανόμετρου από τον Riva Rocci (1896) και την περιγραφή των ήχων που δείχνουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης από τον Korotkov (1905). Το επόμενο βήμα στην ιστορία της υπέρτασης ήταν η συλλογή πληροφοριών για τη συχνότητα των διάφορων επιπέδων αρτηριακής πίεσης στο γενικό πληθυσμό. Έτσι βρέθηκε πως τα διάφορα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σχηματίζουν μια καμπύλη με σχήμα καμπάνας (bell-shaped curve) που επέτρεπε πλέον τον χαρακτηρισμό των ατόμων σε νορμοτασικά (με φυσιολογική αρτηριακή πίεση) και υπερτασικά (με ψηλή αρτηριακή πίεση). Διαπιστώθηκε ότι 10-20% του ενήλικα πληθυσμού παρουσιάζει ψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης που σχετίζονται απόλυτα με την αυξημένη θνητότητα που παρατηρείται στον πληθυσμό αυτό (Pickering 1974). Αν και η μικρότερη επιβίωση του υπερτασι-



κού πληθυσμού ήταν γνωστή για πολλά χρόνια πριν από τον 20ο αιώνα, η σπουδαιότητα της υπέρτασης είχε παρ'όλα αυτά αγνοηθεί μέχρι την 3η δεκαετία του αιώνα αυτού.

Η περίοδος 1930 μέχρι 1945 θεωρείται η αρχή της εντατικής έρευνας για την υπέρταση. Σπουδαίες κλινικές και πειραματικές μελέτες είδαν το φως της δημοσιότητας με πρώτη σε επιστημονική βαρύτητα, το πειραματικό μοντέλο προκλητής υπέρτασης των Goldblatt και συν.το 1934 (επόμενο κεφάλαιο). Παρ'όλα αυτά οι πληροφορίες από αυτές τις μελέτες δεν έλυσαν το πρόβλημα της παθογένειας του πιο κοινού τύπου υπέρτασης στον άνθρωπο, της ιδιοπαθούς υπέρτασης (essential hypertension). Ο τύπος αυτός της υπέρτασης ευθύνεται για το 90-95% του υπερτασικού πληθυσμού, ενώ το μικρό ποσοστό που απομένει αφορά γνωστά αίτια υπέρτασης (νεφροπάθειες, "ένδοκρινικά νοσήματα κ.τ.λ) της καλούμενης "Δευτεροπαθούς υπέρτασης".

Ένα σπουδαίο πεδίο έρευνας των τελευταίων 20 ετών έδειξε ότι όταν η αρτηριακή πίεση του υπερτασικού πληθυσμού μειώνεται αποτελεσματικά, αυξάνεται η επιβίωση και μειώνεται αντίστοιχα η εμφάνιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών, των εγκεφαλικών επεισοδίων και της νεφρικής ανεπάρκειας. Πέρα όμως από την αύξηση της επιβίωσης που πρόσφερε η φαρμακευτική αγωγή, διευκόλυνε συνάμα στην κατανόηση ορισμένων μηχανισμών της υπέρτασης. Τούτο επιτεύχθηκε κύρια με την παρασκευή φαρμάκων που



δεσμεύουν ειδικές θέσεις, γνωστές για τη συμμετοχή τους στην παθογένεια της υπέρτασης. Έτσι π.χ η μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II που μπορεί να σταματήσει με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές του ασβεστίου που μπορούν να μειώσουν το ενδοκυττάριο ιονισμένο ασβέστιο, δίνουν την ευκαιρία να εκτιμηθεί η σπουδαιότητα της αγγειοτενσίνης και του ασβεστίου αντίστοιχα στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης.

Τέλος, οι γνώσεις μας για την συμμετοχή ορισμένων μηχανισμών στην υπέρταση αυξήθηκαν σημαντικά με την ανάπτυξη μεθόδων ποιοτικής και ποσοτικής μέτρησης διάφορων ορμονών και ουσιών που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση.

Παρ'όλα αυτά η μεγάλη έκρηξη που σημειώθηκε στις γνώσεις μας ειδικά τα τελευταία 20 χρόνια αν και έχει συμβάλει στην κατανόηση των μηχανισμών δημιουργίας ορισμένων τύπων υπέρτασης (φαιοχρωμοκύττωμα, Σύνδρομο Conn κ.τ.λ) αφήνει ακόμα πολλά κενά για την παθογένεια άλλων τύπων υπέρτασης μεταξύ των οποίων η ιδιοπαθής και η νεφρογενής υπέρταση.



Α. ΝΕΦΡΟΙ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ - ΥΠΕΡΤΑΣΗ

α) Ιστορική αναδρομή

Η σχέση μεταξύ νεφρών και κυκλοφορικού συστήματος είναι γνωστή από τα παλιά χρόνια. Έτσι, βρίσκουμε στην κινέζικη βιβλιογραφία του 2ου π.Χ αιώνα να σχετίζεται ο πολύ σκληρός (δυνατός) σφυγμός με την ύπαρξη νεφρικής νόσου (Swales 1981). Η πρώτη κλινικοπαθολογοανατομική όμως μελέτη της παραπάνω σχέσης έγινε το 1836 από τον ιατρό Richard Bright του Νοσοκομείου Guy του Λονδίνου, που περιέγραψε ένα σύνδρομο αποτελούμενο από λευκωματουρία, ατροφικούς νεφρούς, υπερτροφικό μυοκάρδιο, αγγειοσύσπαση και εγκεφαλική αιμορραγία. Το 1874 ο Mahomed περιέγραψε με λεπτομέρεια την υπέρταση που συνοδεύει τη νόσο του Bright, δηλαδή τη χρόνια σπειραματονεφρίτιδα. Ο ιατρός Bright συμπέρανε (εσφαλμένα) ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς οφείλεται στην αυξημένη αντίσταση που εμφανίζει το παθολογικό αγγειακό νεφρικό δίκτυο στην ροή του αίματος. Η υπόθεση όμως αυτή, ότι δηλαδή η υπέρταση γενικά οφείλεται οπωσδήποτε σε νεφρική βλάβη παρέμεινε μέχρι το 1896 όταν ο Allbutt ξεχώρισε την ιδιοπαθή (essential) από την νεφρογενή (renal) υπέρταση. Παρ'όλα αυτά ο ρόλος του νεφρού στην ιδιοπαθή υπέρταση παραμένει από τότε ένα ανοιχτό πεδίο έρευνας, ενώ για τη συμμετοχή του



σαν αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης, αν και δεν αμφισβητείται σήμερα, εν τούτοις παραμένει ανοιχτό το θέμα των μηχανισμών που συμμετέχουν στη δημιουργία υπέρτασης από διάφορες νεφρικές βλάβες.

Στα τέλη του 19ου αιώνα οι Tigerstedt και Bergman (Marks και Maxwell 1979) απέδειξαν ότι νεφρικό εκχύλισμα κουνελιών, που το ονόμασαν ρενίνη, μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση των ζώων αυτών όταν παρασκευαστεί και ενεθεί ενδοφλέβια. Η παρατήρηση όμως αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε ή μάλλον ξεχάστηκε για πολλά χρόνια, όταν ένας νέος σταθμός γράφτηκε στην ιστορία της νεφρογενούς υπέρτασης με τη δημιουργία του πειραματικού μοντέλου των Goldblatt, Lynch, Hanzal και Summer-ville το 1934. Οι παραπάνω ερευνητές, που εργάζονταν στο Πανεπιστήμιο Western Reserve στο Cleveland των ΗΠΑ, παρήγαγαν και περιέγραψαν την υπέρταση στο σκύλο μετά από στένωση της νεφρικής του αρτηρίας. Αν και είχαν προηγηθεί άλλες προσπάθειες για την παραγωγή υπέρτασης νεφρικής αιτιολογίας (Apfelbach και Jensen 1931, Lundin και Mark 1925, Dominguer 1928), που συνήθως δημιουργούσαν βαρειά ουραιμία παρά υπέρταση, η μέθοδος παραγωγής υπέρτασης του Goldblatt και συνεργατών ήταν το πρώτο πραγματικά αξιόπιστο πειραματικό μοντέλο και που από τότε έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα.

Μια παθοφυσιολογική άποψη για τη συσχέτιση της



νεφρικής ισχαιμίας και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης σε συνδυασμό με την παρατήρηση των Tigerstedt και Bergman εκφράστηκε το 1940 όταν οι Page και Helmer στις ΗΠΑ και ο Braun-Menendez και συνεργάτες στην Αργεντινή, εργαζόμενοι ανεξάρτητα, βρήκαν μία ουσία νεφρικής προέλευσης με αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες. Η ουσία αυτή από μόνη της ήταν ανενεργής και ενεργοποιείτο είτε με πλάσμα είτε συμμετείχε σε μια αντίδραση στο πλάσμα, που οδηγούσε σε παραγωγή μιας άλλης αγγειοσυσπαστικής ουσίας.

Στη δεκαετία του 1950 (Skeggs et al 1955, Elliot and Peart 1956) η αγγειοδραστική αυτή ουσία βρέθηκε να είναι ένα πεπτίδιο η Αγγειοτενσίνη ΙΙ (ΑΙΙ), που παράγεται από ένα άλλο πεπτίδιο την Αγγειοτενσίνη Ι (ΑΙ). Το όνομα Αγγειοτενσίνη καθιερώθηκε (Page 1975) και αντικατέστησε τα ονόματα angiotonin και hypertensin, που είχαν προταθεί από τους Page και Helmer (1940) και Braun-Menendez και συνεργάτες (1940).

Επακόλουθο συμπέρασμα των παραπάνω πειραμάτων και ευρημάτων ήταν ότι: η στένωση της νεφρικής αρτηρίας οδηγεί σε ισχαιμία του νεφρού που προκαλεί αυξημένη έκκριση ρενίνης και έχει σαν επακόλουθο μια αυξημένη παραγωγή ΑΙ και στη συνέχεια ΑΙΙ. Η τελευταία προκαλεί αγγειοσύσπασση και υπέρταση. Ο παραπάνω συλλογισμός παραμένει και σήμερα χρήσιμος για την αιτιολογία (μερικά τουλάχιστον) της νεφρογενούς υπέρτασης.



Επιπλέον, ενδείξεις και αποδείξεις για το ρόλο του νεφρού στην εγκατάσταση δευτεροπαθούς υπέρτασης αποτελούν διάφορες κλινικές μελέτες χειρουργικής θεραπείας της υπέρτασης από ετερόπλευρη νεφρική βλάβη (Butler 1937, Connor et al 1960, Dustan et al 1959, Morris et al 1963, Baker et al 1962, Spencer et al 1961, Siamopoulos et al 1983). Παρ' όλα αυτά, ενώ είναι πλέον αποδεκτό σήμερα ότι στις περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας η υπερέκκριση ρενίνης είναι υπεύθυνη για την υπέρταση, όπως αποδείχτηκε τόσο με τις μετρήσεις της υπερέκκρισης (Hollenberg et al 1969) όσο και με τη διαπίστωση ότι η χρησιμοποίηση αποκλειστών της αγγειοτενσίνης (saralasin) μειώνει την αρτηριακή πίεση (Streeten et al 1976), οι μηχανισμοί της υπέρτασης σε άλλες νεφρικές (αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες) νόσους δεν είναι ξεκαθαρισμένοι.

β) Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης
(Skeggs et al 1980, Swales 1979, Peach 1977, Stokes and Edwards 1976, Blair-West et al 1971, Freeman et al 1977, Laragh and Stoerk 1957, Mason et al 1975, Swales 1975, Williams and Dluhy 1972, Davis et al 1964, McGiff and Spokas 1981).

Ρενίνη

Η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο με μο-



ριακό βάρος 40.000 περίπου. Δεν έχει μέχρι σήμερα συντεθεί στο εργαστήριο και ούτε έχει μέχρι πρόσφατα παρασκευαστεί σε καθαρή μορφή. Παράγεται και αποθηκεύεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής (Juxtaglomerular apparatus) του νεφρού, που βρίσκονται γύρω από τα προσαγωγά αρτηρίδια των σπειραμάτων. Ουσίες που μοιάζουν με τη ρενίνη (isorenins) βρίσκονται επίσης στη μήτρα, αμνιακό υγρό, στα επινεφρίδια και σιελογόνους αδένες.

Ο μηχανισμός με τον οποίο απελευθερώνεται και εκκρίνεται η ρενίνη δεν είναι γνωστός αν και υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι πιθανά αλληλεπιδρούν διάφοροι μηχανισμοί υποδοχέων όπως π.χ β-αδρενεργικοί υποδοχείς, ενδονεφρικοί τασεοϋποδοχείς και χημειοϋποδοχείς ευαίσθητοι στο Na^+ που βρίσκονται στο επίπεδο της πυκνής κηλίδας (macula densa) των απομακρυσμένων εσπειραμένων σωληναρίων.

1) Ρύθμιση της έκκρισης της ρενίνης: Στον έλεγχο και τη ρύθμιση της έκκρισης της ρενίνης συμμετέχουν κύρια 4 σπουδαίοι παράγοντες:

1. Η αρτηριακή πίεση του αίματος στα ενδονεφρικά αρτηριόλια-ελέγχεται από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής.
2. Το ποσό του Na^+ που φτάνει στα απομακρυσμένα εσπειραμένα σωληνάρια-ελέγχεται από τα κύτταρα της πυκ-



νής κηλίδας, που στη συνέχεια τροφοδοτούν με μηνύματα την παρασπειραματική συσκευή.

3. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, που ο μηχανισμός του δεν είναι ξεκαθαρισμένος αλλά που λειτουργεί πιθανά με την ενέργεια της αδενυλ-κυκλάσης.
4. Κυκλοφοριακοί παράγοντες (Δράση του K^+ , αρνητικός παλλίνδρομος μηχανισμός της αγγειοτενσίνης; ACTH; Βαζοπρεσίνη).

ii) Παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση ρενίνης

1. Μείωση του Na^+ του οργανισμού
2. Υποκαλιαιμία
3. Μείωση του όγκου του αίματος
4. Βάδιση, όρθια θέση
5. Φάρμακα, όπως: διουρητικά και αγγειοδιασταλτικά

iii) Παράγοντες που καταστέλλουν την έκκριση ρενίνης

1. Φόρτωση του οργανισμού με Na^+ , K^+ και νερό
2. Φάρμακα, όπως: μεθυλ-ντόπα, κλονιδίνη και β-αναστολείς
3. Μεγάλη ηλικία.

Επειδή η ρενίνη είναι μεγαλομοριακή ουσία δεν απεκκρίνεται από τον νεφρό. Μεταβολίζεται όμως στο σπλάχν. Στον υγιή άνθρωπο, 20-30% της ρενίνης απομακρύνονται από το πλάσμα σε ένα πέρασμά της από το σπ-



κώτι.

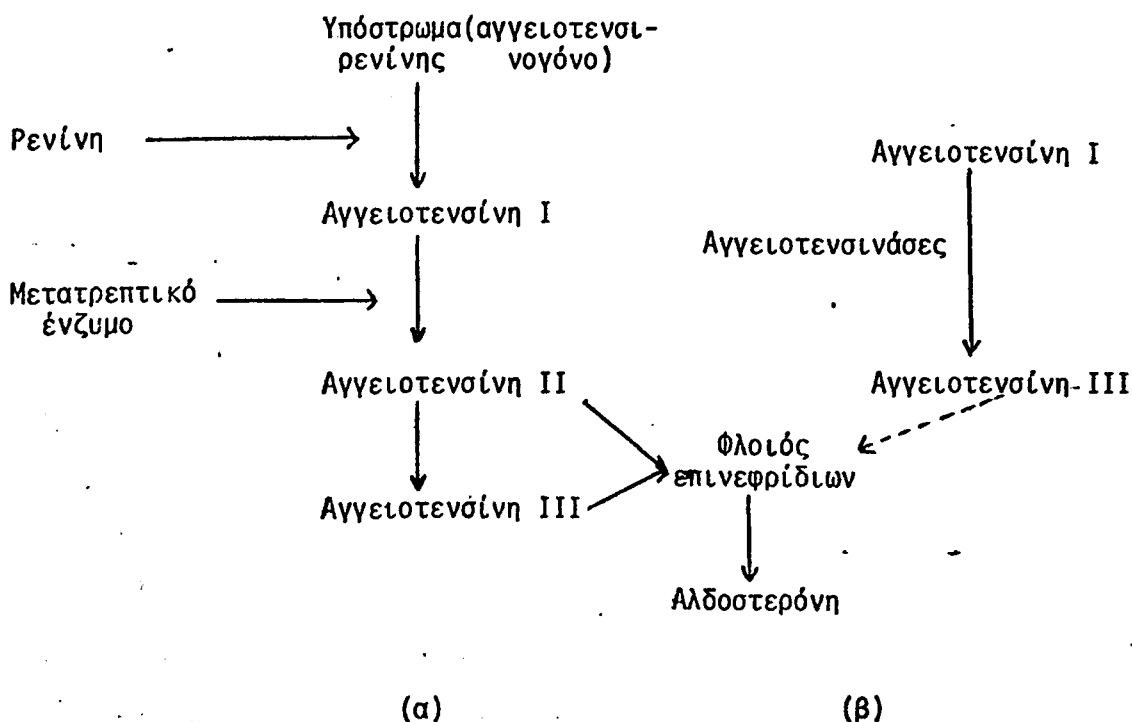
Η ρενίνη βρίσκεται στο αίμα σε δύο μορφές: την ενεργή (active) και την ανενεργή (inactive) ρενίνη (Derckx et al 1976, Boyd 1977). Και οι δύο μορφές έχουν τις ίδιες ενζυμο-κινητικές ιδιότητες και εκκρίνονται από τους νεφρούς. Η κυριώτερη διαφορά μεταξύ τους είναι ότι η ανενεργή μορφή παρουσιάζει τη δραστηριότητα της ενεργής μορφής μετά από ενεργοποίησή της σε χαμηλό pH (< 4).

Αγγειοτενσίνες I (AI) - II (AII) και -III (AIII)

Η ρενίνη από μόνη της δεν έχει βιολογική δράση αλλά υδρολύει το αγγειοτενσινογόνο (μια κυκλοφορούσα α2-σφαιρίνη που παράγεται στο σπλάχν) με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός δεκαπεπτιδίου της αγγειοτενσίνης I (AI), που με τη σειρά της υδρολύεται από μετατροπτικό ένζυμο (converting enzyme) και παράγεται το οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη II (AII) (Εικόνα 1). Η μετατροπή αυτή γίνεται κύρια στους πνεύμονες αλλά επίσης και στο ενδοθήλιο των αγγείων, στην μεσάγγειο ουσία των σπειραμάτων και σε άλλους ιστούς. Το μετατροπτικό αυτό ένζυμο είναι ταυτόσημο με το ένζυμο που καταστρέφει την βραδυκινίνη (κινινάση II). Έτσι το μετατροπτικό ένζυμο μπορεί έμμεσα να αυξάνει την αρτηριακή πίεση με 2 τρόπους. Με την ενεργοποίηση και παραγωγή της αγγειοσυσπα-



στικής ουσίας ΑΙΙ και την αδρανοποίηση και καταστροφή της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Το ποσό της ΑΙΙ που παράγεται, στη μονάδα του χρόνου, εξαρτάται από τα διαθέσιμα ποσά ρενίνης και αγγειοτενσινογόνου και πιθανά από την παρουσία ενεργοποιητών και αναστολέων.



Εικόνα 1: Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.
α) Κλασική οδός, β) Εναλλακτική οδός για την παραγωγή ΑΙΙ

Η ΑΙΙ είναι η πιο ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία στον οργανισμό (50 φορές πιο ισχυρή από την νοραδρεναλίνη) και εκδηλώνει την ενέργειά της με απ'ευθείας δρά-



ση στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων. Επιπρόσθετα δρα μέσω του φλοιού των επινεφριδίων και προκαλεί κατακράτηση Na^+ και νερού.

Έχει δειχτεί επίσης ότι μια τρίτη μορφή αγγειοτενσίνης μπορεί να συμμετέχει τόσο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης όσο και στην υπέρταση. Αυτή είναι ένα επταπεπτίδιο (αγγειοτενσίνη III) και είναι ίδιας δραστηριότητας με την AII ως προς τις δράσεις της στον φλοιό των επινεφριδίων παρ'όλο που έχει το 1/4 περίπου της αγγειοσυσπαστικής ενέργειας της AII. Στη συνέχεια υποστηρίχτηκε ότι η AIII παίζει ανεξάρτητο από την AII ρόλο στον έλεγχο της έκκρισης αλδοστερόνης. Μια εναλλακτική επίσης οδός παραγωγής AIII που υποστηρίχτηκε φαίνεται στην Εικόνα 1. Πάντως ο ακριβής ρόλος της AIII δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί.

Δράσεις της αγγειοτενσίνης II

1. Απ'ευθείας αγγειοσυσπαστική δράση στα μικρά αρτηρίδια.
2. Διεγερτική δράση για την έκκριση αλδοστερόνης.
3. Απ'ευθείας δράση στους νεφρούς, που οδηγεί σε κατακράτηση νερού και ηλεκτρολυτών.
4. Διέγερση ειδικών περιοχών του εγκεφάλου προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
5. Διευκόλυνση της νευρομεταφοράς στα συμπαθητικά γάγ-



γλια.

6. Αναστολή της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις.
7. Διέγερση της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων για την απελευθέρωση κατεχολαμινών.
8. Διέγερση των νεφρών και των αγγείων για την σύνθεση προσταγλανδινών
9. Αύξηση του αισθήματος δίψας.
10. Διέγερση της υπόφυσης για έκκριση ADH.
11. Καταστολή της υπόφυσης για έκκριση ACTH.

Αλδοστερόνη

Η ΑΙΙ και ΑΙΙΙ προκαλούν έκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η αλδοστερόνη είναι ένα ισχυρό αλατοκορτικοειδές που δρά κύρια στα νεφρικά σωληνάκια και αυξάνει την επαναρρόφηση του νατρίου με αντάλλαγμα την αποβολή ιόντων καλίου. Η επαναρρόφηση του νατρίου στη συνέχεια προκαλεί κατακράτηση νερού με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Εκτός από το ρόλο του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη στην έκκριση της αλδοστερόνης υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που διεγείρουν την έκκρισή της, όπως η ACTH και οι αλλαγές της συγκέντρωσης Na^+ και K^+ στο πλάσμα. Παρ'όλα αυτά ο ρόλος τους στη ρύθμιση της έκκρισης αλδοστερόνης είναι λιγότερο ξεκαθαρισμένος. Έτσι π.χ ε-



νώ η απ'ευθείας δράση του Na^+ και K^+ του ορού στην έκκριση αλδοστερόνης είναι καλά τεκμηριωμένη, η σημαντικότητα των ιόντων αυτών στην καθημερινή ρύθμιση της έκκρισης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί.

γ) Μηχανισμοί της νεφραγγειακής (στένωση των νεφρικών αρτηριών) υπέρτασης

Παρ'όλο που η παθογένεση της υπέρτασης στις νεφρικές παθήσεις δεν είναι ξεκαθαρισμένη, η ρενίνη και το Νάτριο φαίνεται να παίζουν ένα σπουδαίο ρόλο (Laragh 1980).

Σύμφωνα με το πειραματικό μοντέλο των Goldblatt και συνεργατών (1934) η υπερέκκριση ρενίνης (Hollenberg et al 1969) και τα αυξημένα επίπεδα Αγγειοτενσίνης II (Brunner et al 1971, Streeten et al 1976) ευθύνονται για την καλούμενη "ρενινο-εξαρτώμενη" ή "αγγειοσυσπαστική" υπέρταση σε περιπτώσεις ασθενών με δύο νεφρούς και στένωση της μίας μόνο νεφρικής αρτηρίας (Two-kidney Goldblatt Hypertension). Στις περιπτώσεις όμως αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών καθώς και σε περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας ενός μοναδικού λειτουργούντος νεφρού (One-kidney Goldblatt hypertension), η υπέρταση οφείλεται συνήθως σε αύξηση του εξωκυττάριου και ενδαγγειακού όγκου του σώματος (ογκοεξαρτώμενη υπέρταση) που προκαλείται από κατακράτηση νατρίου και νερού (Gavras et al 1973).



δ) Μηχανισμοί της υπέρτασης σε παρεγχυματικές νεφρικές νόσους (Peart 1972, Lee et al 1972, Frölich et al 1981, Nasjletti and Malik 1981, Dathan et al 1973, Vorburger et al 1970, Dustan et al 1972, Beretta-Piccoli et al 1976, Kleinknecht and Maxwell 1970, Larsson and Anggard 1976, Smith and Graham-Bell 1978, Freeman et al 1984, Carrtero and Beieraltas 1984, Abe et al 1981, Watson et al 1984, Kyulenstierna 1984, Guyton et al 1974, Kornerup 1980).

Για την παθογένεια της υπέρτασης σε ασθενείς με παρεγχυματική νεφρική νόσο έχουν προταθεί οι παρακάτω μηχανισμοί:

1. Μειωμένη παραγωγή ενός υποτασικού παράγοντα.

Έχει βρεθεί ότι διάφορα εκχυλίσματα ιστών και ιδιαίτερα της μυελώδους μοίρας του νεφρού, μειώνουν την αρτηριακή πίεση μετά από ένεσή τους σε ανεφρικά ζώα. Υποστηρίζεται ότι οι παράγοντες που συμμετέχουν στην παραπάνω δράση των νεφρικών εκχυλισμάτων είναι οι νεφρικές προσταγλανδίνες (ΠΓ) και το σύστημα καλικρεΐνης-κινίνης. Οι ΠΓ που παράγονται τόσο στο μυελό όσο και στο φλοιό των νεφρών είναι ουσίες αγγειοδιασταλτικές και νατριουρητικές. Αναφέρεται επίσης ότι οι ΠΓ είναι ισχυρός παράγοντας για την έκκριση της ρενίνης που δρά είτε άμεσα στην παρασπειραματική συσκευή, είτε έμμεσα, με αλλαγή τόσο του τόνου των αγγείων όσο και της σύνθεσης



των ηλεκτρολυτών που φτάνουν με το αρχικό διήθημα των ούρων στη πυκνή κηλίδα των νεφρικών σωληναρίων.

Το νεφρικό σύστημα καλλικρεΐνης-κινίνης μπορεί επίσης (χωρίς να είναι σίγουρο) να παίζει κάποιο ρόλο στον έλεγχο της απελευθέρωσης της ρενίνης.

Ο Abe και συν. (1981) έδειξαν ότι: 1) Η ΠΓΕ και η καλλικρεΐνη των ούρων ήταν σημαντικά μειωμένες σε ασθενείς με υπέρταση και χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, που σημαίνει ότι οι παραπάνω δύο ουσίες μπορεί να συμμετέχουν στη παθογένεση της νεφρογενούς υπέρτασης και 2) Υπήρχε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ ΠΓΕ και κλασματικής απέκκρισης Na^+ στα ούρα. Από την άλλη μεριά υπάρχουν ενδείξεις ότι στη νεφρογενή υπέρταση υπάρχει αυξημένη απελευθέρωση ΠΓΕ₂, που πιθανά προστατεύει το αγγειακό νεφρικό δέντρο και ειδικά τον φυσιολογικό (ανέπαφο) νεφρό από τη δραστηριότητα του ενεργοποιημένου συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Έτσι θα μπορούσε εύκολα να υποθέσει κάποιος ότι στη χρόνια πυελονεφρίτιδα η ουλοποίηση και επομένως η απώλεια υγιή νεφρικού παρεγχύματος θα μπορούσε να ευθύνεται για τυχόν μειωμένα επίπεδα ΠΓ που έχουν σαν αποτέλεσμα την εγκατάσταση ή διατήρηση της υπέρτασης. Τέτοιες μελέτες όμως δεν είναι διαθέσιμες προς το παρόν.

2. Αυξημένη ανταπόκριση σε ένα φυσιολογικό συσπαστικό



μηχανισμό.

Έχει προταθεί ότι ο νεφρός παράγει μια ουσία που αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος με αποτέλεσμα μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η κυριώτερη ουσία που έχει δειχθεί ότι διεγείρει το αγγειοκινητικό κέντρο του εγκεφάλου, καθώς επίσης και ότι διευκολύνει τη δράση του συμπαθητικού συστήματος περιφερικά, είναι η αγγειοτενσίνη.

Από την άλλη μεριά, μια αυξημένη ανταπόκριση μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία των αρτηριολίων σε μια συνηθισμένη φυσιολογική διέγερση. Αν και δεν υπάρχουν θετικές ενδείξεις γι' αυτό, η πιθανότητα εμπλοκής του μηχανισμού αυτού δεν αποκλείεται.

3. Μειωμένη ανταπόκριση των τασεοϋποδοχέων.

Είναι γνωστό ότι η ευαισθησία του μηχανισμού των τασεοϋποδοχέων στον καρωτιδικό βολβό προσαρμόζεται ανάλογα με τις διάφορες φυσιολογικές καταστάσεις. Έχει λοιπόν προταθεί ότι στην υπέρταση η ευαισθησία του υποτασικού μηχανισμού των τασεοϋποδοχέων έχει πιθανά μετατοπιστεί σε ψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

4. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Το σύστημα αυτό λειτουργεί σαν ομοιοστατικός ρυθμιστής των ηλεκτρολυτών, του όγκου πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης. Οι νεφροί βρίσκονται στο επίκεντρο



αυτού του πολύπλοκου ενδοκρινικού συστήματος γιατί από τη μιά μεριά εκκρίνουν ρενίνη σε απάντηση αλλαγών των αιμοδυναμικών παραμέτρων και/ή της σύστασης των υγρών σε ηλεκτρολύτες κι από την άλλη μεριά αποτελούν το όργανο-"στόχος" για τους τελευταίους 2 παράγοντες του συστήματος, την Αγγειοτενσίνη II και την Αλδοστερόνη.

5. Σε ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντικού βαθμού συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης και παραγόντων όπως: ο εξωκυττάριος όγκος υγρών, ο όγκος του πλάσματος και το ανταλλάξιμο νάτριο (one-kidney Goldblatt Hypertension). Ο μηχανισμός όμως της κατακράτησης νατρίου και η επακόλουθη αύξηση του όγκου του πλάσματος δεν θεωρείται από όλους τους ερευνητές απαραίτητος μηχανισμός για την υπέρταση των ασθενών με αρχόμενη νεφρική νόσο. Η αδυναμία της ανεύρεσης μιας σημαντικής σχέσης μεταξύ ανταλλάξιμου νατρίου και αρτηριακής πίεσης οφείλεται πιθανά στην ύπαρξη διαφορετικών επιπέδων ρενίνης στους ασθενείς.

Από τα παραπάνω φαίνεται λοιπόν, ότι ο νεφρός πρέπει να παίζει έναν κεντρικό ρόλο στην εγκατάσταση της υπέρτασης μέσω της ρύθμισης του εξωκυττάριου υγρού.



ε) Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στις παρεγχυματι-
κές νεφρικές νόσους

Αν και η πιο σπουδαία διαταραχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι ποσοτική (περισσότερη ή λιγότερη ορμόνη) υπάρχουν επίσης ενδείξεις για ποιοτική διαταραχή (Derckx et al 1976, Boyd 1977). Οι περισσότερες από τις μελέτες σχετικά με τους μηχανισμούς της υπέρτασης σε ασθενείς με νεφρικές παρεγχυματικές νόσους έχουν γίνει σε ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων και ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Τα επίπεδα της ρενίνης σ' αυτούς τους ασθενείς βρέθηκαν πολύ χαμηλά μέχρι πολύ ψηλά (Brown et al 1969, Brown et al 1971, Kotchen et al 1970, Lazarus et al 1972, Mahony et al 1972, Medina et al 1972, Stokes et al 1970, Verniory et al 1972, Vertes et al 1969, Weidmann et al 1971, Wilkinson et al 1970). Η ερμηνεία των ευρημάτων αυτών είναι δύσκολη αφού οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως ολιγουρικοί ή ανουρικοί και μπορεί έτσι να έχουν μια μεγάλη διακύμανση της ομοιοστασίας νατρίου και νερού (Maxwell and Weidmann 1975). Έχει προταθεί (Weidmann et al 1973a) ότι τα χαμηλά επίπεδα μπορεί να οφείλονται σε μια μείωση των κυττάρων έκκρισης ρενίνης, καθώς επίσης και στην παρουσία μερικών ή όλων των γνωστών παραγόντων που αναστέλλουν την έκκρισή της π.χ κατακράτηση νατρίου και νερού, υπερκαλιαιμία και μειωμένη δρα-



στηριότητα του συμπαθητικού συστήματος.

Η υπερέκκριση της ρενίνης από την άλλη μεριά μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη ενδονεφρικών ουλών με αποτέλεσμα τη δημιουργία στενωτικών περιοχών του ενδονεφρικού αρτηριακού δένδρου και τη μειωμένη αρτηριακή πίεση που μεταφέρεται στο προσαγωγό αρτηρίδιο. Στην ομάδα αυτή των ασθενών, με τα ψηλά επίπεδα ρενίνης, η ενοχοποίηση του ενζύμου για την υπέρταση παρέχεται από την σημαντικού βαθμού συσχέτιση συστολικής και διαστολικής πίεσης με τα επίπεδα της ρενίνης στο πλάσμα μη νεφροεκτομηθέντων ασθενών (Wilkinson et al 1970, Toussaint et al 1968, Brown et al 1969, Lazarus et al 1974). Την παραπάνω συσχέτιση ενισχύει επίσης το γεγονός ότι η ίδια ομάδα ασθενών είναι εκείνη που ωφελείται ιδιαίτερα από την αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή σαν μια θεραπευτική προσπάθεια ελέγχου της αρτηριακής πίεσης (Toussaint et al 1968, Vertes et al 1969, Wilkinson et al 1970).

Το είδος της νεφρικής νόσου μπορεί επίσης να σχετίζεται με τα επίπεδα της ρενίνης (Weidmann et al 1971, Verniory et al 1972). Η ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος σε ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, οφειλόμενο σε σωληναριοδιαμέσες νεφροπάθειες, βρέθηκε από χαμηλή μέχρι μέτρια αυξημένη. Σε αντίθεση, οι περισσότεροι ασθενείς με νεφροσκλήρυνση, έδειξαν πολύ αυξημένα επίπεδα ρενίνης και η μέση τιμή της ενεργότητας της



ρενίνης του πλάσματος σε ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα ήταν σημαντικά ψηλότερη απ'αυτή που είχαν ασθενείς με σωληναριοδιάμεσες νεφροπάθειες.

Ο Guyton και συν. (1973) συμπέραναν, ότι όλες οι νεφρογενείς υπερτάσεις οφείλονται σε διαταραχή της λειτουργίας των προσωληναριακών τμημάτων του νεφρώνα (σπειράματα, αρτηριόλια) και ότι, απώλεια απλά και μόνο της νεφρικής λειτουργίας χωρίς σπειραματική βλάβη δεν προκαλεί υπέρταση.

Συγκριτικά με τον μεγάλο όγκο βιβλιογραφίας για το τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, πολύ λίγες μελέτες έχουν γίνει σε ασθενείς με παρεγχυματικές νεφρικές νόσους χωρίς ή με μικρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και υπέρταση. Οι Kleinknecht και Maxwell (1970) βρήκαν σημαντικού βαθμού θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ρενίνης και διαστολικής πίεσης και η αύξηση της ρενίνης φαίνεται να σχετίζεται με την προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι Catt και συν. (1971) που υποστηρίζουν επίσης τη σπουδαιότητα της ρενίνης στη νεφρογενή υπέρταση ασθενών χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, βρήκαν αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης II σε 18 από τους 20 υπερτασικούς ασθενείς και φυσιολογικά επίπεδα σε 15 από τους 20 ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Μια σημαντική επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ μέσης αρτηριακής πίεσης και ενεργότητας της



ρενίνης του πλάσματος βρέθηκε σε μια ομάδα από 43 ασθενείς με παρεγχυματικές νεφρικές νόσους χωρίς σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (Wilkinson 1978).

Σε μια μελέτη 100 ασθενών με διάφορες παρεγχυματικές νεφρικές νόσους (Maxwell and Weidmann 1975), διαπιστώθηκε ότι υπήρχε: 1) μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ λογ. ενεργότητας της ρενίνης του πλάσματος και βαθμού πειραματικής διήθησης, 2) μια θετική συσχέτιση μεταξύ ψηλής διαστολικής αρτηριακής πίεσης και λογ. ενεργότητας της ρενίνης, 3) μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ρενίνης και νατρίου ούρων σε ασθενείς με δίαιτα φτωχή σε νάτριο και τέλος δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ενεργότητας της ρενίνης του πλάσματος και του όγκου του πλάσματος του ολικού ανταλλάξιμου νατρίου και ολικού νερού του οργανισμού. Υπήρχε επίσης μια φανερό διαφορά στην ανταπόκριση της ρενίνης κατά τις δοκιμασίες διέγερσής της (υπονατριαιμία-όρθια θέση σώματος) μεταξύ ατόμων με σωληναριακές διαταραχές και ατόμων με αγγειακές-πειραματικές νεφροπάθειες. Οι δοκιμασίες διέγερσης είχαν σαν αποτέλεσμα, μια αύξηση της ενεργότητας της ρενίνης του πλάσματος στους ασθενείς με πειραματικές βλάβες, ενώ στους ασθενείς με πυελονεφρίτιδα και πολυκυστική νόσο των νεφρών, η ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος δεν αυξήθηκε.

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες τόσο οι Du-



stan και συν. (1973) όσο και οι Beretta-Piccoli και συν (1976) δεν βρήκαν καμιά συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και ρενίνης του πλάσματος.

στ) Η αλδοστερόνη στις παρεγχυματικές νεφρικές νόσους

Στη νεφρική ανεπάρκεια η αλδοστερόνη του πλάσματος σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα ρενίνης και τη συγκέντρωση του καλίου στον ορό (Weidemann et al 1973b) και θα αναμενόταν να είναι αυξημένη αφού το κάλιο και η ρενίνη είναι συνήθως αυξημένα. Πραγματικά, ο ρυθμός έκκρισης αλδοστερόνης βρέθηκε αυξημένος στην ουραιμία (Cope and Pearson 1963, Gold et al 1965) αν και σε μια άλλη μελέτη (9 ασθενείς) με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ποικίλης αιτιολογίας και βαρύτητας) ο ρυθμός έκκρισης αλδοστερόνης βρέθηκε φυσιολογικός (Shrier and Regal 1972). Στις λίγες μελέτες που εξετάστηκαν ασθενείς με ελαφρά ή μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, τα επίπεδα της αλδοστερόνης βρέθηκαν από χαμηλά μέχρι αυξημένα (Gold et al 1965). Γενικά, γίνεται παραδεκτό ότι στη νεφρική ανεπάρκεια η αλδοστερόνη αυξάνεται λόγω της υπερκαλιαιμίας, που είναι επακόλουθο της μείωσης της πειραματικής διήθησης. Η λειτουργική της σημαντικότητα στη συνέχεια είναι, να επαναφέρει τα επίπεδα του καλίου στα φυσιολογικά όρια αυξάνοντας την απέκκριση του ιόντος ανά λειτουργικό νεφρώνα.



ΣΤΙΣ περιπτώσεις παρεγχυματικών νεφρικών νόσων χωρίς νεφρική ανεπάρκεια τα επίπεδα αλδοστερόνης φαίνεται ότι συνοδεύουν τα επίπεδα ρενίνης.

ζ) Ο ρόλος του Νατρίου στη νεφρογενή υπέρταση

Ο πιθανός ρόλος του Νατρίου (Na) στην υπέρταση υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά το 1904 από τους Ambard και Beaujard που διαπίστωσαν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς επιτυγχάνονταν με γαλακτούχα δίαιτα φτωχή σε αλάτι.

Στα πειραματόζωα έχει δειχτεί ότι η παρουσία πυελονεφρίτιδας αυξάνει την πιθανότητα υπέρτασης μετά από χορήγηση Na, ή δίαιτας πλούσιας σε Na, ή μετά από χορήγηση αλατοκορτικοειδών (Sharipo and Kobernick 1961). Η χορήγηση επίσης NaCl αυξάνει την υπέρταση μετά από υφολική νεφρεκτομή στα ζώα (Koletsky and Goodsitt 1960, Koletsky 1959). Η υπέρταση αυτή συνοδεύεται από μια αύξηση της σπειραματικής διήθησης και αύξηση του ποσού του Na των ούρων μέχρι να επιτευχθεί μια νέα κατάσταση ομοιόστασης. Οι Coleman και Guyton (1969) έδειξαν, ότι ο υπεύθυνος μηχανισμός για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι μια αύξηση της καρδιακής παροχής αρχικά, που μετά από 5 ημέρες περίπου μειωνόταν σχεδόν στα φυσιολογικά όρια, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε μια αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.



Σε ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και πριν την έναρξη αιμοκάθαρσης, οι Dathan και συν. (1973) έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ μέσης αρτηριακής πίεσης και ανταλλάξιμου Na. Σε μια προηγούμενη μελέτη έχει επίσης δειχθεί, ότι ο εξωκυττάριος όγκος υγρών, ο όγκος του πλάσματος καθώς και το ανταλλάξιμο Na σχετίζονταν σημαντικά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (Vorbruger et al 1970).

Σε ασθενείς με παρεγχυματικές νεφρικές νόσους και φυσιολογική ή μικρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι Dustan και συν. (1972) βρήκαν μια σημαντικού βαθμού συσχέτιση μεταξύ όγκου πλάσματος και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε μιά άλλη μελέτη με 32 παρόμοιους ασθενείς, οι Beretta-Piccoli και συν. (1976) βρήκαν επίσης σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και ανταλλάξιμου νατρίου. Θα μπορούσε λοιπόν να υποθέσει κανείς, ότι η κατακράτηση νατρίου που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου του πλάσματος, είναι ένας σπουδαίος παράγοντας για την υπέρταση που συνοδεύει παρεγχυματικές νεφρικές νόσους χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Παρ'όλα αυτά, οι Kleinknecht και Maxwell (1970) βρήκαν ότι η αρτηριακή πίεση σχετιζόταν περισσότερο με τα επίπεδα της ρενίνης και όχι με το ανταλλάξιμο Na. Επίσης στην ομάδα των 43 ασθενών που μελετήθηκαν από τον Wilkinson (1978) δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αρ-



τηριακής πίεσης και ανταλλάξιμου Να. Από τα παραπάνω λοιπόν φαίνεται, ότι η παθογένεση της υπέρτασης που συνοδεύει ασθενείς με παρεγχυματικές νεφρικές νόσους χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, δεν έχει ξεκαθαριστεί. Η αδυναμία στο να βρεθεί από όλους τους ερευνητές μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανταλλάξιμου Να και αρτηριακής πίεσης, μπορεί να οφείλεται στις δράσεις των διαφορετικών επιπέδων ρενίνης των ασθενών αλλά και στα κριτήρια επιλογής των ασθενών.



Β. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συχνότητα της υπέρτασης σε ασθενείς με παρεγχυματικές νεφρικές νόσους κυμαίνεται από 45% στις περιπτώσεις με φυσιολογική ή μικρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, μέχρι 80% στα τελικά στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Αν και οι διάφορες παρατηρήσεις δείχνουν ότι τόσο το σύστημα ρενίνης -αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης, όσο και η κατακράτηση νατρίου και νερού μπορεί να είναι σπουδαίοι παράγοντες για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, παρ'όλα αυτά δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για μια συσχέτιση (που θεωρητικά θα αναμενόταν) των παραγόντων αυτών. Η διχογνωμία μεταξύ των ερευνητών είναι πιο έκδηλη στις περιπτώσεις παρεγχυματικών νεφρικών νόσων με φυσιολογική ή μικρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ένας σημαντικός παράγοντας γι' αυτή τη διχογνωμία είναι και τα κριτήρια επιλογής των ασθενών. Έτσι, στις περισσότερες μελέτες συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με διάφορες νεφροπάθειες (σπειραματονεφρίτιδα, πυελονεφρίτιδα, κ.τ.λ) αλλά και με διάφορου βαθμού σπειραματική διήθηση (από φυσιολογική μέχρι μειωμένη).

Η χρόνια πυελονεφρίτιδα αποτελεί μια ιδιαίτερη οντότητα παρεγχυματικής νεφρικής νόσου με μια συχνότητα υπέρτασης 33% περίπου στα πρώιμα στάδια. Αν και η νόσος αρχίζει πολύ νωρίς στην παιδική ηλικία και θεωρεί-



ται ότι είναι αποτέλεσμα συνδυασμού κυστεοουρητηρικής παλλινδρόμησης και ουρολοίμωξης, η διάγνωση γίνεται πιό συχνά στην ενήλικη ζωή με μια ενδοφλέβια ουρογραφία. Με σκοπό λοιπόν να συμβάλλουμε στη διερεύνηση της συμμετοχής μερικών πιθανών μηχανισμών στην υπέρταση της νόσου αυτής, αποφασίσαμε να μελετήσουμε τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης καθώς και το ρόλο του νατρίου, σε μια ομάδα νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών με χρόνια πυελονεφρίτιδα.

Ένα θεωρητικό πλεονέκτημα για την εκτίμηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι η δυνατότητα μέτρησης όλων των συστατικών του άξονα κι αυτό γιατί η ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος που μετριέται *in vitro*, δεν αντιπροσωπεύει απαραίτητα και το ρυθμό παραγωγής αγγειοτενσίνης *in vivo*. Έτσι, με σκοπό την καλύτερη εκτίμηση του άξονα, εκτός από την ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος και την αλδοστερόνη, μετρήσαμε επίσης την αγγειοτενσίνη II, την ολική συγκέντρωση ρενίνης, την ενεργή ρενίνη και με υπολογισμούς την ανενεργή μορφή της.



Α. ΝΑΥΤ. Κ. ΣΥΝΕΛΕΣΙΑΣ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
Ομιλία του κ. Γεωργίου Παπαδόπουλου
Πρόεδρος της Συνέλευσης

ΙΙΙ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ομιλία του κ. Γεωργίου Παπαδόπουλου
Πρόεδρος της Συνέλευσης



Α.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ι. Ασθενείς

Μελετήθηκαν 25 ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα (χωρίς νεφρική ανεπάρκεια) οι οποίοι προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου. Στους ασθενείς εξηγήθηκαν με κάθε λεπτομέρεια οι σκοποί και οι μέθοδοι της μελέτης. Μελετήθηκαν 20 γυναίκες και 5 άντρες, ηλικίας από 15 μέχρι 58 χρόνια (μέση ηλικία 31.4 χρόνια, SD = 12.3). Η διάγνωση βασίστηκε τόσο στα κλινικά χαρακτηριστικά και τα εργαστηριακά ευρήματα αλλά κυρίως στην ακτινολογική εξέταση (ενδοφλέβια ουρογραφία).

Ετερόπλευρη χρόνια πυελονεφρίτιδα διαγνώστηκε σε 19 ασθενείς και αμφοτερόπλευρη σε 6 (Εικόνα 2Α + Β).

Κυστεογραφία κατά την ούρηση ήταν διαθέσιμη σε 11 μόνον ασθενείς. Κυστεοουρητική παλλινδρόμηση βρέθηκε σε 8 απ'αυτούς. Κατά το χρόνο της επιλογής και της ένταξης στη μελέτη, 9 ασθενείς βρίσκονταν σε αντιϋπερτασική αγωγή. Τρεις ασθενείς με μετρίου βαθμού υπέρταση δεν έπαιρναν αντιϋπερτασικά φάρμακα. Δύο ασθενείς έπαιρναν αντιμικροβιακή θεραπεία (αντιβιοτικά), ένας ασθενής με έλκος του 12δακτύλου έπαιρνε Σιμεθιδίνη και μια άλλη ασθενής ήταν σε πρόγραμμα λήψης αντισυλληπτικών δισκίων μέχρι πριν 3 εβδομάδες.

Οι σχετικές κλινικές πληροφορίες και οι βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις τόσο των φυσιολογικών από-



α



β



Εικόνα 2:

Ενδοφλέβια ουρογραφία

A: Περίπτωση ετερόπλευρης χρόνιας πυελονεφρίτιδας

B: Περίπτωση αμφοτερόπλευρης χρόνιας πυελονεφρίτιδας

μων όσο και των ασθενών φαίνονται στους πίνακες 1 μέχρι 6.

Εκτός από ένα περιορισμό στη λήψη NaCl που βρίσκονταν οι υπερτασικοί ασθενείς, κανένας από αυτούς δεν βρίσκονταν σε ειδική δίαιτα.

2. Ταξινόμηση των ασθενών

Με βάση την αρτηριακή πίεση (η αρτηριακή πίεση λαμβανόταν 2 ώρες μετά απόλυτη κατάκλιση) οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες. Ασθενείς με αρτηριακή πίεση πάνω από 150 mm Hg Συστολική και/ή πάνω από 95 mm Hg Διαστολική είτε σε κατακεκλιμένη ή όρθια θέση, ταξινομήθηκαν σαν "Υπερτασικοί". Ασθενείς με αρτηριακή πίεση κάτω από τα επίπεδα αυτά χαρακτηρίστηκαν σαν "Νορμοτασικοί". Με βάση αυτά τα κριτήρια υπήρχαν 13 (52%) ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και 12 (48%) υπερτασικοί. Από τους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη πνευμονεφρίτιδα 2 ήταν νορμοτασικοί και 4 υπερτασικοί.

3. Φυσιολογικά άτομα (Ομάδα ελέγχου)

Μελετήθηκαν 25 φυσιολογικά άτομα (20 γυναίκες και 5 άντρες) με μέση ηλικία 36.7 χρόνια (SD=9.2) και φάσμα ηλικιών από 21 μέχρι 53 χρόνια. Τα άτομα αυτά επιλέχθηκαν από μια μεγάλη ομάδα φυσιολογικών ατόμων που είχαν ήδη μελετηθεί στο Νεφρολογικό Τμήμα της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου του Newcastle U-



ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Αρχικά ονόματος	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Ύψος (μέτρα)	Βάρος (Kg)	Μέση τιμή Π.Α.Δ (cm)*	Καθαρό Βάρος Σώματος κ.β.σ. (Kg) **	Δείκτης Leanness $\frac{\text{Ύψος}^3}{\text{Βάρος}}$	Αρτηριακή Πίεση Α.Π (mm Hg) Σ***	Μέση Α.Π (mm Hg) Δ+ 1 / 3 (Σ-Δ)
JB	Γυναίκα	41	1.64	61.8	1.46	47.2	0.072	130	74
SB	Γυναίκα	21	1.76	60.5	1.03	46.7	0.090	115	68
MB	Γυναίκα	47	1.64	63.0	0.98	49.4	0.070	120	70
CC	Γυναίκα	33	-	-	-	-	-	113	68
ND	Γυναίκα	21	1.62	55.5	1.48	41.7	0.077	110	70
JD	Γυναίκα	40	1.60	61.1	1.85	45.9	0.067	130	80
AF	Γυναίκα	48	-	-	-	-	-	126	88
RG	Γυναίκα	36	1.64	51.8	1.26	39.0	0.086	136	72
EH	Γυναίκα	33	1.62	65.9	1.99	49.6	0.065	118	84
JH	Γυναίκα	53	1.63	68.0	1.87	52.0	0.064	126	80
JJ	Γυναίκα	46	-	-	-	-	-	128	90
EK	Γυναίκα	44	1.56	53.2	0.99	41.1	0.072	120	80
BL	Γυναίκα	37	1.75	85.3	2.33	64.7	0.063	114	90
AM	Γυναίκα	34	1.54	52.3	1.95	38.3	0.070	95	65
JM	Γυναίκα	45	1.64	67.6	1.98	50.9	0.066	134	84
VR	Γυναίκα	33	1.52	50.1	1.78	36.8	0.070	108	68
AS	Γυναίκα	23	1.64	55.8	0.91	43.3	0.079	98	62
DS	Γυναίκα	42	-	-	-	-	-	130	86
JS	Γυναίκα	38	-	-	-	-	-	136	80
CW	Γυναίκα	37	-	-	-	-	-	116	90
CB	Ανδρας	24	1.82	70.6	0.89	55.7	0.086	120	85
PF	Ανδρας	25	1.85	83.2	1.15	65.8	0.077	110	70
NF	Ανδρας	40	1.84	72.6	0.99	57.1	0.086	130	90
MM	Ανδρας	28	1.81	81.4	1.49	63.4	0.073	124	84
TC	Ανδρας	50	1.60	61.8	1.87	48.7	0.066	138	90

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Ασθενείς (αρχικά)	Όζλο	Ηλικία (έτη)	Ύψος (μέτρα)	Βάρος (Kg)	Μέση τιμή Π.Α.Δ (cm)*	Καθαρό Βάρος Σώματος Κ.Β.Σ (kg)**	Δείκτης Leanness • Ύψος ³ Βάρος	Αρτηριακή Πίεση mm Hg Σ *** Δ ***
AA	Γυναίκα	18	1.67	51.0	-	-	100	78
JA	Γυναίκα	44	1.65	92.7	3.38	69.3	0.048	155
JB	Γυναίκα	22	1.64	65.0	1.68	49.4	0.067	240
JBL	Γυναίκα	39	1.59	55.0	0.94	42.6	0.073	150
AC	Γυναίκα	30	1.55	55.8	1.21	42.8	0.066	160
SC	Γυναίκα	29	1.58	46.1	1.14	34.5	0.085	135
DG	Γυναίκα	34	1.55	49.3	1.24	37.1	0.075	143
AH	Γυναίκα	26	1.52	41.7	1.24	30.6	0.084	133
WH	Γυναίκα	32	1.63	54.5	0.76	42.5	0.079	119
EH	Γυναίκα	52	1.61	59.3	1.67	44.6	0.070	130
GL	Γυναίκα	24	1.62	58.8	1.47	44.6	0.072	116
LM	Γυναίκα	18	1.64	54.2	-	-	-	98
DM	Γυναίκα	51	1.55	62.0	2.46	45.5	0.060	148
CN	Γυναίκα	17	1.65	91.2	-	-	-	155
KR	Γυναίκα	28	1.64	55.7	0.93	43.1	0.079	180
MS	Γυναίκα	15	-	-	-	-	-	190
JT	Γυναίκα	18	1.68	47.5	0.73	36.4	0.099	153
CT	Γυναίκα	19	1.55	58.4	1.42	44.6	0.063	200
BY	Γυναίκα	22	1.56	58.4	1.56	44.3	0.063	120
SW	Γυναίκα	37	1.68	68.4	1.63	52.3	0.069	109
GA	Άνδρας	31	1.82	75.9	1.02	59.9	0.079	180
NH	Άνδρας	58	1.69	87.0	1.94	67.6	0.055	190
WL	Άνδρας	31	1.68	64.1	0.79	50.7	0.073	153
JJG	Άνδρας	43	1.67	67.9	1.03	53.4	0.068	108
JS	Άνδρας	48	1.74	92.4	1.36	73.6	0.057	130

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΆΛΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΗΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΦΡΗΤΙΔΑ

Ασθενής (Αρχικά)	Γνωστή διάρκεια υπέρτασης (έτη)	Οικογενειακό ιστορικό για υπέρταση	Αρτηριακή πίεση στην περίοδο της μελέτης			Θεραπεία	Πάσχα νεφρός	Διαπιστωθείσα κυστεοσυρητη- ρική παλλυνδρό- μηση			
			Σε κατάκλιση		Σε όρθια θέση						
			Σ	Δ	Μέση				Σ	Δ	Μέση
AA Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	98	78	85	100	70	80	A+Δ	A+Δ	
JA Υπέρτασις	8	Ελεύθερο	155	80	105	155	105	122	Propranolol	A	ΔΕ
JB Υπέρτασις	5	;	147	99	115	150	105	120	Propranolol + Διουρητικό	A	OXI
JBL Με φυσιολογική ΑΠ		;	114	86	95	110	80	90		A	OXI
AC Υπέρτασις	8	2	148	109	122	135	102	113	Propranolol	Δ	ΔΕ
SC Με φυσιολογική ΑΠ		1	130	87	101	135	85	102		A+Δ	A+Δ
DG Υπέρτασις		Ελεύθερο	143	97	112	143	100	114	Atenolol	A+Δ	ΔΕ
AH Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	133	90	104	125	69	88		A	A
WH Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	118	74	89	119	78	92		Δ	ΔΕ
EH Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	130	90	103	128	94	105		A	OXI
GL Με φυσιολογική ΑΠ		1	116	85	95	104	74	84		A	ΔΕ
LM Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	96	62	73	98	72	81		Δ	A+Δ
DM Υπέρτασις	10	1	148	109	122	150	101	117	Propranolol + Διουρητικό	A	ΔΕ
CN Υπέρτασις	8	1;	145	105	118	155	118	130	Atenolol	A+Δ	A+Δ
KR Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	128	80	96	120	88	99		Δ	ΔΕ
MS Υπέρτασις	2	Ελεύθερο	143	104	117	143	102	116	Metoprolol	A+Δ	A+Δ
JT Υπέρτασις		Άγνωστο	153	110	124	140	110	120	Metoprolol	Δ	Δ
CT Υπέρτασις	2	Ελεύθερο	143	106	118	136	99	111	Metoprolol	A+Δ	ΔΕ
BY Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	120	78	92	110	72	85		A	A
SW Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	109	82	91	109	79	89		Δ	ΔΕ
GA Υπέρτασις		Ελεύθερο	135	79	98	135	99	111	---	Δ	ΔΕ
HH Υπέρτασις	4	Ελεύθερο	180	100	127	190	110	137	---	Δ	ΔΕ
WL Υπέρτασις	1	1	148	94	112	153	102	119	---	A	ΔΕ
JJG Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	108	89	95	102	93	96		A	ΔΕ
JS Με φυσιολογική ΑΠ		Ελεύθερο	128	93	105	122	94	103		A	ΔΕ

Σ = Συστολική, Δ = Διαστολική, Α = Διουρητικό

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Αρχικά Ονόματος	Π λ ά σ μ α						Ούρα 24ώρου			Κάθαρση κρεατινίνης ml/min
	Na ⁺ mmol l ⁻¹	K ⁺ mmol l ⁻¹	Cl ⁻ mmol l ⁻¹	HCO ⁻ mmol l ⁻¹	Κρεατινίνη μmol l ⁻¹	Όγκος L	Na mmol	K mmol		
JB	137	4.5	105	21	89	1.380	211	57	82	
SB	140	4.5	108	23	89	0.760	134	76	96	
MB	142	3.6	107	26	89	2.930	246	-	86	
CC	140	3.3	-	-	73	1.840	60	-	95	
ND	138	4.1	108	19	64	0.950	216	48	108	
JD	140	3.8	105	23	60	0.870	-	-	103	
AF	140	4.0	105	27	76	-	-	-	-	
RG	140	4.0	107	24	73	0.800	126	44	98	
EH	141	3.9	107	18	78	1.680	146	80	94	
JH	142	4.4	108	26	94	1.530	127	40	52	
JJ	139	4.2	108	23	73	-	-	-	-	
EK	139	3.9	106	22	74	0.780	150	62	74	
BL	142	4.4	107	25	55	1.420	67	37	63	
AM	139	4.0	106	25	74	1.650	97	64	79	
JM	142	4.4	107	21	89	1.240	123	51	65	
VR	143	3.7	105	29	90	1.100	136	56	59	
AS	144	4.2	108	27	106	1.080	105	43	68	
DS	140	3.4	104	22	63	1.490	42	37	127	
JS	139	3.7	105	25	71	-	-	-	-	
CW	140	4.0	112	20	69	-	-	-	-	
CB	139	4.5	103	24	77	2.240	222	85	161	
PF	141	4.3	105	27	102	0.990	122	67	98	
NF	139	4.4	104	29	65	1.720	249	93	107	
MM	139	4.2	104	25	90	1.800	207	106	128	
TC	133	4.2	100	26	78	0.980	137	46	123	

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Ασθενής (αρχικά)	Π λ ά σ μ α					Ούρα 24ώρου		Κάθαρση κρεατινίνης ml/μήν	Λεύκωμα ούρων 24ώρου	Καλλιέργεια ούρων Στο πα- ρελθόν
	Na ⁺ mmol l ⁻¹	K ⁺ mmol l ⁻¹	Cr mmol l ⁻¹	HCO ₃ ⁻ mmol l ⁻¹	Κρεατινίνη μmol l ⁻¹	Όγκος L	Na mmol			
AA	141	4.4	103	27	109	1.300	81	31	0.1gr	+
JBL	138	4.0	105	16	93	1.010	109	30	0.1gr	+
SC	141	4.3	107	23	110	1.880	96	54	0.5gr	+
JJG	141	4.4	108	26	90	2.050	133	49	0.1gr	-
AH	140	4.4	108	21	185	0.790	52	36	1.4gr	-
WH	143	4.0	107	26	93	1.100	112	59	0.1gr	+
EH	140	4.4	104	22	93	0.740	121	36	0.1gr	-
GL	138	4.5	103	23	79	0.590	81	24	0.1gr	-
LM	140	4.0	102	26	73	-	-	-	ΔΕ	+
KR	141	3.8	102	-	71	1.510	165	69	0.1gr	+
JS	140	4.2	102	26	117	1.590	192	60	0.1gr	-
BY	140	4.0	102	25	64	0.800	-	-	0.1gr	+
SW	142	3.9	107	24	70	2.300	294	60	0.1gr	+

+ = θετική, - = αρνητική, ΔΕ= Δεν έγινε εξέταση

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ασθενής (Αρχικά)	Π.λ.ά.σ.μ.α				Ούρα		24ώρου		Κάθαρση κρεατινίνης ml/min	Λεύκιμα ούρων 24ώρου	Καλλιέργεια ούρων Στο παρελ- θόν
	Na ⁺ mmol l ⁻¹	K ⁺ mmol l ⁻¹	Cl ⁻ mmol l ⁻¹	HCO ⁻ mmol l ⁻¹	Όγκος L	Na mmol	K mmol				
JA	140	3.4	104	22	1.300	127	48	85	0.33gr	-	
GA	140	3.9	103	22	0.880	130	104	127	0.1 gr	-	
JB	138	4.1	105	-	1.300	126	42	100	0.1 gr	-	
AC	138	4.1	105	-	1.180	74	35	75	0.1 gr	+	
DG	140	3.9	103	26	1.060	119	40	73	0.1 gr	-	
NH	139	4.0	102	26	1.100	-	-	118	0.4 gr	-	
WL	139	4.6	104	26	0.810	127	70	87	0.1 gr	-	
DM	146	4.2	109	-	1.720	98	45	66	0.1 gr	+	
CN	139	4.6	105	25	1.730	234	71	80	1.1 gr	+	
MS	141	4.4	109	-	0.520	68	69	35	ΔΕ	-	
JT	142	3.7	107	23	1.920	127	42	53	0.1 gr	-	
CT	139	4.2	105	22	1.300	218	65	75	0.7 gr	+	

= Θετική, - = Αρνητική, ΔΕ = Δεν έγινε εξέταση

ρον Tyne της Αγγλίας, έτσι ώστε ο αριθμός αντρών και γυναικών να είναι ο ίδιος με των ασθενών και οι ηλικίες να είναι περίπου οι ίδιες για να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών ατόμων.

Κανένα από τα άτομα αυτά δεν είχε νόσο του καρδιαγγειακού, ενδοκρινικού συστήματος ή νόσο των νεφρών. Η αρτηριακή τους πίεση ήταν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα και δεν έπαιρναν αντισυλληπτικά ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Τα άτομα αυτά βρίσκονταν σε ελεύθερη δίαιτα. Δεν υπήρχαν όλες οι μετρήσεις διαθέσιμες σε όλα τα φυσιολογικά άτομα.

4. Μελέτη-Πρωτόκολλο

Οι ασθενείς μελετήθηκαν βασικά σαν εξωτερικοί ασθενείς στο Παθολογικό-Νεφρολογικό Τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου FREEMAN του Newcastle Upon Tyne της Αγγλίας. Λίγοι ασθενείς που ζούσαν σε πολύ μακρινές αποστάσεις εισήχθησαν για ένα 24ωρο στο Νοσοκομείο.

Στους υπερτασικούς ασθενείς ζητήθηκε να σταματήσουν την φαρμακευτική τους αγωγή για 4 εβδομάδες πριν από τη μελέτη. Κατά τη διάρκεια του χρόνου αυτού οι ασθενείς παρακολουθούνταν τακτικά για να βεβαιωθούμε ότι δεν παρουσίαζαν συμπτώματα ή ευρήματα από την υπέρ-



ταση ή ότι η αρτηριακή τους πίεση δεν αυξήθηκε σε επικίνδυνα επίπεδα. Σε μερικούς ασθενείς που ζούσαν μακριά από το κέντρο μας, τους ζητήθηκε να επισκέπτονται τακτικά τον οικογενειακό τους γιατρό και να ελέγχουν την αρτηριακή τους πίεση. Σε κανέναν από τους ασθενείς που διέκοψαν την αντιϋπερτασική αγωγή δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές, αλλά ούτε και η πίεση αυξήθηκε σε ανησυχητικά επίπεδα (Διαστολική > 120 mm Hg). Έτσι και οι 9 αυτοί ασθενείς πήραν μέρος στη μελέτη. Οι 4 άλλοι ασθενείς που έπαιρναν διάφορες θεραπείες σταμάτησαν τη φαρμακευτική αγωγή για 3-4 εβδομάδες πριν από τη μελέτη. Όλες οι γυναίκες μελετήθηκαν αμέσως μετά την έμμηνη ρύση.

Οι ασθενείς έρχονταν στο Νοσοκομείο στις 11.30 π.μ. περίπου και γινόταν μέτρηση του ύψους, του βάρους και του πάχους του δέρματος (skinfold thickness) για την εκτίμηση της μυϊκής μάζας του σώματος, όπως θα πούμε παρακάτω. Στις 12 το μεσημέρι, άρχιζε η 24/ωρη συλλογή των ούρων για μέτρηση του Νατρίου (Na^+), Καλίου (K^+), κρεατινίνης, λευκώματος και αλδοστερόνης (Αλ.ΟΥ). Από την 24ωρη αυτή συλλογή των ούρων λαμβανόταν δείγμα για τη μέτρηση του ανταλλάξιμου Νατρίου (Exchangeable Sodium) = Na_A . Μεταξύ 1 και 2 μμ $15 \mu\text{Ci}^{24} \text{Na}$ δινόταν στον ασθενή ενδοφλέβια. Ο ασθενής στη συνέχεια έφευγε για το σπίτι του ή φιλοξενούνταν στο Νοσοκομείο και τον βλέπαμε πάλι στις 8 πμ το επόμενο πρωί και αφού του εί-



χε ζητηθεί να είναι νηστικός από τα μεσάνυχτα τουλάχιστον της προηγούμενης. Λαμβανόταν ένα δείγμα ούρων στο μέσον της ούρησης για καλλιέργεια ούρων και στη συνέχεια ο ασθενής ξάπλωνε στο κρεβάτι σε οριζόντια θέση (χωρίς μαξιλάρι) για 2 ώρες. Στις 10 πμ και ενώ ο ασθενής συνέχιζε να είναι ξαπλωμένος, λαμβανόταν φλεβικό αίμα για μετρήσεις: της ενεργότητας της ρενίνης του πλάσματος (Plasma Renin Activity)=ΕΡΠ, της ενεργής συγκέντρωσης ρενίνης (Active Renin Concentration)=ΕΣΡ, της ολικής συγκέντρωσης ρενίνης (Total Renin Concentration)=ΟΣΡ, της Αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΙΙ), της Αλδοστερόνης=ΑΑΠ, των ηλεκτρολυτών του πλάσματος και του ολικού ασβεστίου του ορού. Η αρτηριακή πίεση μετρούταν με τον ασθενή ξαπλωμένο και στη συνέχεια σε όρθια θέση μετά 3-5 λεπτά.

Ο ασθενής στη συνέχεια έπαιρνε το πρόγευμά του και του ζητούσαμε να περπατάει (περίπατος) μέχρι στις 12 το μεσημέρι που λαμβανόταν νέο δείγμα φλεβικού αίματος για μετρήσεις: ΕΡΠ, ΕΣΡ, ΟΣΡ, ΑΙΙ, ΑΑΠ, κρεατινίνης του ορού, γενικής αίματος και μέτρησης του ²⁴Να. Την ίδια ώρα τερμάτιζε και η 24ωρη συλλογή των ούρων.



B. ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση μετριόταν με τον ασθενή ξαπλωμένο και όρθιο και χρησιμοποιόταν το κλασσικό (πρότυπο) υδραργυρικό πιεσόμετρο. Η φάση V (κατά Κοροτκον) χρησιμοποιόταν για τον προσδιορισμό της διαστολικής πίεσης. Η μέση τιμή από τρεις μετρήσεις καταγραφόταν σαν αρτηριακή πίεση του ασθενή.

2. Μέτρηση του πάχους του δέρματος = Π.Α.Δ (Skinfold Thickness)

Το πάχος του δέρματος μετριόταν σε τρία σημεία κάθε πλευράς του σώματος: α) στον βραχίονα στη μεσότητα του τρικεφάλου μυός, β) στην περιοχή της κάτω γωνίας της ωμοπλάτης και γ) 5 εκατοστά πλάγια από τον ομφαλό. Η μέση τιμή από τρεις μετρήσεις σε κάθε σημείο καταγραφόταν. Η τελική τιμή του Π.Α.Δ ήταν η μέση τιμή των καταγεγραμμένων τιμών από όλα τα 6 σημεία του σώματος. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ο ειδικός διαβήτης δέρματος του Beparden (John Bull, British Indicators, Ltd).

3. Καθαρό Βάρος Σώματος = Κ.Β.Σ (Lean Body Mass)

Το Κ.Β.Σ είναι μια παράμετρος, με την οποία μπορούμε να υπολογίσουμε το ανταλλάξιμο Νάτριο. Το Κ.Β.Σ του κάθε ατόμου υπολογίστηκε από το ύψος, βάρος και Π.Α.Δ. χρησιμοποιώντας τον τύπο των Edwards και Whyte (1959).



$$\text{Κ.Β.Σ} = Wt \times 0.87 - \frac{\text{Π.Α.Δ} \times Ht^2 \times 0.09}{1.000} + 3.04$$

Wt = Βάρος σε χιλιόγραμμα

Ht = Ύψος σε εκατοστά

Π.Α.Δ = Πάχος δέρματος σε εκατοστά

4. Βιοχημικές εξετάσεις

Το Na^+ και K^+ του αίματος και των ούρων μετρήθηκε με φλογοφωτόμετρο. Η ουρία του αίματος καθώς και η κρεατινίνη του αίματος και των ούρων μετρήθηκαν με αυτόματο αναλυτή, χρησιμοποιώντας αντιδράσεις διακετυλομονοξαμίνης και πικρικού οξέος αντίστοιχα. Το λεύκωμα των ούρων μετρήθηκε με φασματοφωτόμετρο χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της χρωστικής με πράσινο της βρωμοκρεζόλης (bromocresol green).

5. Μέτρηση του ανταλλάξιμου νατρίου (Na_A)

Το ανταλλάξιμο νάτριο (Na_A) μετρήθηκε με ραδιοϊσοτοπική μέθοδο αραίωσης (Miller and Wilson 1953) όπως αναφέρεται παρακάτω: Δεκαπέντε μCi (microcuries) ραδιενεργού Νατρίου (^{24}Na) διαλυμένα σε 5 ml φυσιολογικού ορού 9^ο/100 (παρασκευαζόταν στο Amersham Radiochemical Centre) χορηγούνταν στον ασθενή ενδοφλέβια. Το ^{24}Na , το οποίο διαχέεται και κατανέμεται ελεύθερα στο σώμα μπορεί να μετρηθεί μετά από 22-24 ώρες εξισορρό-



πισης από την ένεσή του. Στο τέλος αυτής της περιόδου λαμβάνεται φλεβικό αίμα από φλέβα του αντίθετου βραχίονα για μέτρηση της ραδιενέργειας. Η ραδιενέργεια μετριόταν επίσης σε ένα δείγμα της 24ωρης συλλογής ούρων. Το ολικό Na_A υπολογίζεται όπως παρακάτω:

$$\text{Ολικό } \text{Na}_A = (\text{}^{24}\text{Na}_A \text{ ενέσιμο} - \text{}^{24}\text{Na}_A \text{ ούρων}) \times \frac{\text{}^{23}\text{Na} \text{ πλάσματος}}{\text{}^{24}\text{Na} \text{ πλάσματος}}$$

Έχει δειχθεί ότι για το ίδιο άτομο μια διαφορά στις μετρήσεις ολικού Na_A πάνω από 195 μmol είναι στατιστικά σημαντική (Price, Hazelrig, Kreisberg and Meador 1969) και έτσι είναι φανερό ότι το ολικό Na_A θα υποεκτιμάται αν το ενέσιμο ${}^{24}\text{Na}$ είναι λιγότερο από αυτό που πρέπει και θα υπερεκτιμάται αν το αποβαλλόμενο με τα ούρα ${}^{24}\text{Na}$ υποεκτιμάται σαν αποτέλεσμα κακής (μικρότερης) συλλογής ούρων.

Το Na που υπάρχει στα κόκκαλα είναι μερικά μόνο ανταλλάξιμο (25-30%) με το χορηγούμενο ενδοφλέβια ραδιενεργό και έτσι με την παραπάνω μέθοδο υπολογίζεται 85% περίπου του ολικού Na του σώματος. Επειδή το νάτριο εξαρτάται κύρια από τον εξωκυττάριο όγκο υγρών είναι γι' αυτό φανερό ότι το ολικό Na_A ποικίλλει πολύ μεταξύ ατόμων με διαφορετικές διαστάσεις. Με σκοπό να περιοριστεί αυτός ο παράγοντας και να είναι συγκρίσιμες οι τιμές των ασθενών που εξετάζονται, έχουν



χρησιμοποιηθεί διάφοροι συσχετισμοί του Na_A με σταθερές παραμέτρους. Μια τέτοια παράμετρος είναι το βάρος του σώματος (Na_A σε ppm ανά kg βάρους σώματος). Επειδή όμως ο λιπώδης ιστός περιέχει μικρότερο ποσό νατρίου συγκριτικά με το καθαρό βάρος σώματος, οι Dathan et al (1973) προτείνουν το συσχετισμό του Na_A σε σχέση με το ύψος του σώματος, ενώ άλλοι έχουν εκφράσει το Na_A σε σχέση με το καθαρό βάρος σώματος (βάρος σώματος χωρίς το λιπώδη ιστό) που υπολογίζεται από νορμογράμματα με βάση τη τιμή του Π.Α.Δ. (Blumberg et al 1967, Wilkinson et al 1970). Άλλη μέθοδος μέτρησης με άμεση σχέση μεταξύ Na_A ανά kg βάρους σώματος και δείκτη leanness (ύψος σώματος³/βάρος σώματος) σε φυσιολογικά άτομα έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σαν βάση αναφοράς για τον υπολογισμό του Na_A ενός ατόμου από τον δείκτη του leanness (Nickolson and Zilva 1964, Davies et al 1973, Kornerup 1976, Wong et al 1978). Τέλος, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί άλλες μέθοδοι χρησιμοποιώντας ξεχωριστούς τύπους για άντρες και γυναίκες (Hume et al 1971) ή λαμβάνοντας υπ' όψη την ηλικία (Skrabal et al 1973).

Στη μελέτη αυτή τα αποτελέσματα για Na_A έχουν εκφραστεί: 1) σε σχέση με το καθαρό βάρος σώματος (Κ.Β.Σ) που υπολογίστηκε από το ύψος, το βάρος και το Π.Α.Δ μετά από χρησιμοποίηση του τύπου των Edwards και Whyte (1959) 2) σαν ποσοστό στις εκατό(%) των θεωρητικών



τιμών Na_A που υπολογίστηκαν με βάση τον δείκτη leanness, χρησιμοποιώντας τον τύπο των Nickolson και Zilva (1964) και 3) σαν ποσοστό στις εκατό(%) των αναμενόμενων τιμών που υπολογίστηκαν με βάση τον τύπο των Skrabal et al (1973).

Υπολογισμός του δείκτη leanness και του θεωρητικού Na/kg (Nickolson and Zilva 1964):

$$\text{Δείκτης Leanness } (\Delta.L) = \frac{Ht^3}{Wt}$$

$$\text{Θεωρητικό } Na_A/kg \text{ Β.Σ} = 21.5 + (260 \times \Delta.L)$$

$$Ht = \text{Ύψος σε cm}$$

$$Wt = \text{Βάρος σε kg}$$

Υπολογισμός του αναμενόμενου Na_A (Skrabal et al 1973)

$$\text{Ανδρών } Na_A = (Wt \times 14.2) + (Ht \times 16.2) - (\text{Ηλικία} \times 2.6) - 800$$

$$\text{Γυναικών } Na_A = (Wt \times 17.9) + (Ht \times 5.2) + 467$$

$$Wt = \text{Βάρος σε kg}$$

$$Ht = \text{Ύψος σε cm}$$

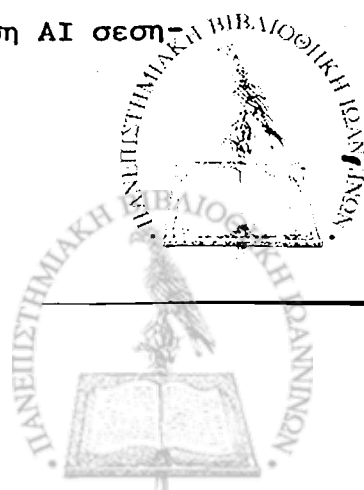
6. Μέτρηση της ενεργότητας της ρενίνης του πλάσματος

Ο ρυθμός παραγωγής της ΑΙ που εξαρτάται από το ποσό τόσο του αγγειοτενσινογόνου όσο και της ρενίνης μπορεί να μετρηθεί με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Η μέτρηση αυτή ονομάζεται "ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος" (Plasma Renin Activity)=Ε.Ρ.Π και εκφράζεται σε pmol ανά μονάδα όγκου ανά μονάδα χρόνου (pmol ΑΙ · L⁻¹ · min⁻¹).



Η ΕΡΠ μετρήθηκε με τη μέθοδο των Haber et al (1969) που τροποποιήθηκε από τους Cohen et al (1971). Τα αντιδραστήρια και το υλικό που χρησιμοποιήθηκε είναι διαθέσιμα στο εμπόριο σαν ΚΙΤ από την εταιρεία "The New England Nuclear Laboratories". Τα δείγματα του περιφερικού φλεβικού αίματος που λαμβάνονταν τοποθετούνταν σε πλαστικά σωληνάκια των 10 ml. Τα σωληνάκια αυτά βρίσκονταν σε δοχείο με κομμάτια πάγου με σκοπό την αναστολή της δράσης της ρενίνης και περιείχαν επίσης 10 mg Εθυλενο-διαμινο-τετραοξεικό οξύ (E.D.T.A), το οποίο εκτός από την αντιπηκτική του δράση αναστέλλει τη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου και των αγγειοτενσινασών. Το πλάσμα διαχωριζόταν από τα έμμορφα συστατικά του αίματος σε σύντομο χρονικό διάστημα με φυγοκέντρηση στις 2.500 rpm για 10-15 πρώτα λεπτά και μετά διατηρούταν σε κατάψυξη -20°C σε 3 πλαστικά σωληνάκια (ένα για τη μέτρηση της ΕΡΠ, ένα για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της ενεργής ρενίνης και ένα για τη μέτρηση της ολικής συγκέντρωσης ρενίνης). Στη μέτρηση της ΕΡΠ η αντίδραση μεταξύ ενδογενούς ρενίνης και υποστρώματος ρενίνης (αγγειοτενσινογόνου) γίνεται, όπως αναφέρθηκε, με την παρουσία αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των αγγειοτενσινασών.

Τα βασικά χαρακτηριστικά μιας ραδιοανοσολογικής μεθόδου είναι ο ανταγωνισμός μεταξύ ραδιοσημασμένου και μη σεσημασμένου αντιγόνου (σ' αυτή την περίπτωση ΑΙ σεση-



μασμένης με ^{125}I και ΑΙ μη σεσημασμένης) για την σύνδεσή του με καθορισμένο αριθμό δεσμευτικών θέσεων του ειδικού αντισώματος (ΑΙ αντιορός παραγόμενος σε κουνέλια). Η σύνδεση αυτή μπορεί να παρασταθεί σχηματικά όπως παρακάτω:



+

ΜΗ ΣΕΣΗΜΑΣΜΕΝΟ
ΑΝΤΙΓΟΝΟ



ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΜΗ ΣΕΣΗΜΑΣΜΕΝΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ-ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ

Επειδή χρησιμοποιούμε ένα σταθερό γνωστό ποσό σεσημασμένου αντιγόνου (tracer) και ένα μικρό γνωστό ποσό (περιορισμένο) αντισώματος, το ποσό του σεσημασμένου αντιγόνου που συνδέεται με το αντίσωμα δείχνει έμμεσα το ποσό του μη σεσημασμένου αντιγόνου (είτε γνωστό πρότυπο ποσό ή το ποσό του άγνωστου δείγματος).

Ο διαχωρισμός του ελεύθερου σεσημασμένου αντιγόνου από το σύμπλεγμα σεσημασμένου αντιγόνου-αντισώματος στη μέθοδο αυτή, γίνεται με την προσθήκη άνθρακα καλυμένου με δεξτράνη που απορροφάει το ελεύθερο κλάσμα. Αυτό, καθώς και το ποσό του συνδεδεμένου σεσημασμένου αντιγόνου,



προσδιορίζονται με καταγραφή των ραδιενεργών κρούσεων και υπολογίζεται στη συνέχεια το ποσοστό (ξ) του συνδεδεμένου σεσημασμένου αντιγόνου. Η προσθήκη σταθερών (πρότυπων) ποσοτήτων μη σεσημασμένων αντιγόνων επιτρέπει την κατασκευή μιας καμπύλης (καμπύλη των standards) που κάθε σημείο της εκφράζει στον οριζόντιο άξονα X την ποσοστιαία αναλογία του συνδεδεμένου αντιγόνου και στον κάθετο άξονα Y το ποσό του μη συνδεδεμένου αντιγόνου που προσθέτουμε. Έτσι, από την καμπύλη αυτή μπορούμε να υπολογίσουμε με παρεμβολή το ποσό του αντιγόνου ενός άγνωστου δείγματος ορού. Στη ραδιοανοσολογική αυτή μέθοδο κάθε δείγμα εξετάζονταν 2 φορές. Έξι πρότυπα AI που περιείχαν 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5 και 5 ηg/ml περιλαμβάνονταν σε κάθε παρτίδα μετρήσεων. Ένα ml πλάσματος του προς μέτρηση δείγματος, 2 ml ρυθμιστικού διαλύματος με μηλεϊνικό (pH=6.0) και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και των αγγειοτενσινασών, (Διμερκαπρόλη) και 8-Υδροξυκινολίνη, αφού αναμιγνύονταν, στη συνέχεια διαμοιράζονταν σε ίσες ποσότητες που επωάζονταν η μία σε 4°C και η άλλη σε 37°C αντίστοιχα. Η περιεχόμενη ποσότητα AI των δειγμάτων αυτών, υπολογιζόταν στη συνέχεια από την καμπύλη των standards. Μετά από αφαίρεση της τιμής των 4°C από τη τιμή των 37°C, η ΕΡΗ εκφραζόταν σαν ρυθμός σύνδεσης AI σε picocoles AI ανά λίτρο πλάσματος ανά λεπτό.



Η επαναληψιμότητα της μεθόδου εκτιμήθηκε τόσο μεταξύ των δειγμάτων όσο και μεταξύ των διαφόρων μετρήσεων με επαναλαμβανόμενους προσδιορισμούς σε πλάσμα με μεγάλες τιμές ρενίνης και σε πλάσμα με χαμηλές τιμές ρενίνης. Σε κάθε παρτίδα μετρήσεων περιλαμβάνονταν σαν δείγματα ελέγχου δύο δείγματα με μεγάλες τιμές ρενίνης και δύο με χαμηλές τιμές ρενίνης. Δείγματα με μεγάλες τιμές ρενίνης αποκτήθηκαν από φυσιολογικά άτομα μετά από χορήγηση διουρητικών. Τα δείγματα με χαμηλές τιμές πάρθηκαν από μείγμα πλάσματος τόσο νεφρεκτομηθέντων όσο και φυσιολογικών ατόμων. Οι μέσες τιμές της ΕΡΠ (mean), οι σταθερές αποκλίσεις (SD) και οι συντελεστές μεταβλητότητας ήταν όπως φαίνονται παρακάτω:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΑΙ (pmol·L⁻¹·min⁻¹)

(Επαναληψιμότητα)	Νο	Μέση τιμή	SD	Συντελεστής μεταβλητότητας
Στα ίδια δείγματα				
Πλάσμα με χαμηλές τιμές	8	5.33	0.8	15%
Πλάσμα με ψηλές τιμές	10	42.40	2.1	5%
Μεταξύ μετρήσεων				
Πλάσμα με χαμηλές τιμές	13	7.2	1.3	18.5%
Πλάσμα με ψηλές τιμές	11	23.7	3.4	14.1%

Η ευαισθησία (minimal detection limit) της ραδιοανοσολογικής αυτής μεθόδου μέτρησης της ΑΙ είναι 2 pg, που αντιστοιχούν σε 0.8 pmol·L⁻¹·min⁻¹ για



ένα διάλυμα δείγματος πλάσματος 1:3 ή $0.52 \mu\text{moles} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ για ένα διάλυμα δείγματος 1:2. Όσον αφορά την ειδικότητα της μεθόδου, αναφέρεται ότι η διασταυρούμενη αντίδραση (cross reactivity) του αντισώματος AI με άλλες ουσίες είναι λιγότερο από 0.001%. Για τιμές ΕΡΠ που δεν ανιχνεύονταν αποφασίστηκε να αναφέρονται σαν τιμές $0.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

7. Μέτρηση της συγκέντρωσης της ρενίνης του πλάσματος

(ΣΡΠ)

Ε_ι_σ_α_γ_ω_γ_ή: Έχει αναφερθεί ότι ο ρυθμός παραγωγής της AI εξαρτάται από τη συγκέντρωση τόσο της ρενίνης όσο και του αγγειοτενσινογόνου. Αν λοιπόν στην παραπάνω μέτρηση της ΕΡΠ η ποσότητα του αγγειοτενσινογόνου είναι αρκετά μεγάλη κατά τη διάρκεια της επώασης, τότε ο ρυθμός παραγωγής της AI θα εξαρτάται μόνο από τη συγκέντρωση της ρενίνης. Έτσι με βάση την παραπάνω θεωρία και με σκοπό να περιοριστούν οι επιδράσεις διαφορετικών πυκνοτήτων αγγειοτενσινογόνου, έχει αναπτυχθεί μια μέθοδος μέτρησης της συγκέντρωσης της ρενίνης του πλάσματος. Η ΣΡΠ μετρήθηκε ραδιοανοσολογικά και εκφράστηκε σε micro-International Units ανά ml πλάσματος ($\mu\text{IU/ml}$). Το φυσιολογικό πλάσμα περιέχει δύο τύπους ρενίνης. Έναν που είναι ενεργός σε $\text{pH}=7.4$ και τον άλλο που είναι αρχικά ανενεργός σε $\text{pH}=7.4$



αλλά ενεργοποιείται φέρνοντας το πλάσμα αρχικά σε $\text{pH}=3.3$ και στη συνέχεια επιστρέφοντας το πλάσμα σε $\text{pH}=7.4$ (Skinner et al 1975, Derkx et al 1976, Leckie et al 1977). Η μέτρηση της ΣΡΠ σε ουδέτερο pH πριν την έκθεση του πλάσματος σε $\text{pH}=3.3$ ονομάζεται ενεργή συγκέντρωση ρενίνης πλάσματος (ΕΣΡ), ενώ η μέτρηση μετά την έκθεση σε $\text{pH}=3.3$ ονομάζεται ολική συγκέντρωση ρενίνης πλάσματος (ΟΣΡ). Αφαιρώντας την ενεργή από την ολική έχουμε την τιμή της ανενεργής (inactive) συγκέντρωση ρενίνης πλάσματος. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος και ο διαχωρισμός του πλάσματος γίνονταν όπως και για τις μετρήσεις της ΕΡΠ.

α) Μέτρηση της ενεργής συγκέντρωσης ρενίνης (ΕΣΡ)

Με σκοπό την εξασφάλιση επαρκούς ποσότητας αγγειοτενσινογόνου στην περίοδο επώασης των δειγμάτων, χρησιμοποιήσαμε αγγειοτενσινογόνο που λαμβανόταν από πρόβατο. Το πρόβατο υποβαλλόταν σε αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή και του χορηγούνταν Μιχογεν (οιστρογόνα + τεστοστερόνη) για 4 μέρες πριν τη θανάτωσή του. Το αίμα του ζώου συλλεγόταν σε γυάλινα μπουκάλια των 500 ml, που βρίσκονταν σε πάγο. Κάθε μπουκάλι περιείχε 0.004 moles E.D.T.A και 1.0 gr θειϊκής νεομυκίνης σε 5 mlς 0.9% χλωριο-νατριούχου ορού. Το πλάσμα διαχωριζόταν με φυγοκέντρηση στους 4°C και τοποθετούνταν σε πλαστικά μπουκάλια των 100 ml τα οποία στη συνέχεια φυλάγονταν



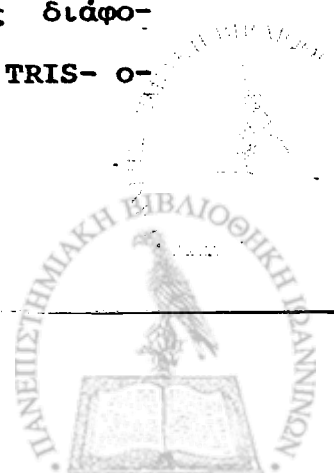
σε κατάψυξη -20°C .

Για την κατασκευή μιας καμπύλης πρότυπων ρενίνης, γνωστές ποσότητες ρενίνης (130, 100, 80, 60, 40, 20, 15, 10, 5, 4, 3 και 0 $\mu\text{IU/ml}$), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και των αγγειοτενσινασών, buffer (PH=7.5) και πλάσμα προβάτου επωάζονταν σε 4°C και 37°C . Οι ποσότητες του μίγματος φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

<u>Όγκος (mls)</u>	<u>Σ υ σ τ α τ ι κ ά</u>
0.625	Πλάσμα προβάτου με 16 mM E.D.T.A
0.025	Πρότυπος ρενίνη
0.587	Ρυθμιστικό διάλυμα TRIS-οξεικού οξέος, PH=7.5 που περιείχε 8 mM E.D.T.A και 0.5% BSA
0.007	8-Υδροξυκινολίνη 942 mM
0.008	Διμερκαπρόλη 855 mM
1.25	Ολικός όγκος

Το ποσό της ΑΙ προσδιοριζόταν όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο της μέτρησης της ΕΡΠ. Η καταγραφή του ρυθμού παραγωγής της ΑΙ ($\text{ng ΑΙ} \cdot \text{ml επωασθέντα}^{-1} \cdot \text{ώρες}^{-1}$) σε σχέση με τη ρενίνη ($\mu\text{IU} \cdot \text{ml επωασθέντα}^{-1}$) σε λογαριθμικό χαρτί, δίνει μια απόλυτα ευθεία γραμμική συσχέτιση.

Για να υπολογίσουμε την ΕΣΡ ενός άγνωστου δείγματος αίματος, το πλάσμα του ασθενή αναμιγνυόταν με το ίδιο ποσό αγγειοτενσινογόνου προβάτου, τους διάφορους αναστολείς και το ρυθμιστικό διάλυμα TRIS-ο-



Ξεϊκού οξέος (PH=7.4). Τυπικό παράδειγμα επώασης μίγματος φαίνεται παρακάτω:

625 μl πλάσμα προβάτου	16 mM E.D.T.A
8 μl Διμερκαπρόλη	855 mM
7 μl 8-Υδροξυκινολίνη	942 mM
250 μl Άγνωστο δείγμα αίματος	8 mM E.D.T.A
360 μl 0.1 ρυθμιστικό διάλυμα TRIS-οξεϊκού οξέος (PH=7.4) που περιείχε	5% B.S.A και 8 mM E.D.T.A

Προσδιορίστηκε έτσι το ποσό της ΑΙ του μίγματος που είχε επωαστεί σε 4° C είτε σε 37° C και υπολογίστηκε στη συνέχεια ο ρυθμός παραγωγής της ΑΙ. Το ποσό της ρενίνης (micro International Units per millilitre επωασμένου πλάσματος) υπολογίστηκε με παρεμβολή από τη καμπύλη ρενίνης των πρότυπων. Η ΕΣΡ εκφράστηκε τελικά σαν μIU/ml πλάσματος.

Η ακρίβεια της καμπύλης ρενίνης των πρότυπων σχετίζεται με την ακρίβεια των μετρήσεων της ΑΙ. Η ακρίβεια αυξάνεται με την αύξηση των επιπέδων ρενίνης και επιτυγχάνουμε μια πολύ μεγάλη βελτίωση στην επαναληψιμότητα (reproducibility) της καμπύλης των πρότυπων σε τιμές ρενίνης πάνω από 5μIU/ml επωασμένου πλάσματος.

Η επαναληψιμότητα μεταξύ των μετρήσεων εκτιμήθηκε αφού συμπεριλήφθηκε ένα δείγμα από μίγμα πλάσματος



φυσιολογικών ατόμων σε κάθε παρτίδα μετρήσεων, ενώ η επαναληψιμότητα (στα ίδια δείγματα) εκτιμήθηκε μετά από πολλαπλούς προσδιορισμούς φυσιολογικών δειγμάτων στην ίδια παρτίδα μετρήσεων.

Οι μέσες τιμές της ΕΣΡ, οι σταθερές αποκλίσεις (SD) και οι συντελεστές μεταβλητότητας ήταν όπως φαίνονται παρακάτω:

Επαναληψιμότητα στα ίδια δείγματα	No	ΕΣΡ(μIU/ml) Μέση τιμή	SD	Συντελεστής μεταβλητότητας
Πλάσμα φυσιολογικών ατόμων				
Ομάδα Α	10	104	5	5.0%
Ομάδα Β	5	95	6	6.6%
(μεταξύ μετρήσεων)	10	113	17	15%

Η ευαισθησία των μετρήσεων της ΕΣΡ ήταν $3\mu\text{IU}\cdot\text{ml}^{-1}$ επώασματος⁻¹, το οποίο αντιπροσωπεύει ένα ελάχιστο ποσό ανιχνεύσιμης ρενίνης της τάξης των $6\mu\text{IU}\cdot\text{ml}$ πλάσματος⁻¹. Μη ανιχνεύσιμες τιμές αποφασίστηκε για στατιστικούς λόγους να αναφέρονται σαν $5\mu\text{IU}\cdot\text{ml}$ πλάσματος⁻¹.

β) Μέτρηση της ολικής συγκέντρωσης ρενίνης (ΟΣΡ)

Η ανενεργή ρενίνη ενεργοποιείται (όπως αναφέρθη-



κε) μετά από έκθεση σε $\text{pH}=3.3$ για 24 ώρες και στη συνέχεια έκθεση του πλάσματος σε $\text{pH}=7.4$. Μετά από αυτή τη διαδικασία, το ποσό της ολικής πλέον ρενίνης μετριέται όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η τιμή της ΟΣΡ είναι ίση με το άθροισμα της ενεργής και ανενεργής συγκέντρωσης ρενίνης.

Η επαναληψιμότητα της μεθόδου στο ίδιο δείγμα εκτιμήθηκε με μετρήσεις σε μίγμα πλάσματος φυσιολογικών ατόμων, ενώ η επαναληψιμότητα μεταξύ των μετρήσεων εκτιμήθηκε με μετρήσεις σε μίγμα πλάσματος με ψηλές τιμές ΟΣΡ και χαμηλές τιμές ΟΣΡ.

Οι μέσες τιμές της ΟΣΡ, οι σταθερές αποκλείσεις (SD) και οι συντελεστές μεταβλητότητας ήταν όπως φαίνονται παρακάτω:

	No	Μέση τιμή	SD	Συντελεστής μεταβλητότητας
Επαναληψιμότητα στο ίδιο δείγμα	10	681	59	8%
(Μεταξύ μετρήσεων)				
Πλάσμα με χαμηλές τιμές ΟΣΡ	11	550	80	15%
Πλάσμα με ψηλές τιμές ΟΣΡ	8	825	98	12%

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σαν ΟΣΡ ($\mu\text{IU} \cdot \text{ml}^{-1}$)



γ) Υπολογισμός της ανενεργής συγκέντρωσης ρενίνης (ΑΣΡ)

Τα επίπεδα της ΑΣΡ υπολογίστηκαν σαν ΟΣΡ-ΕΣΡ. Η ποσοστιαία αναλογία της ΕΣΡ υπολογίστηκε από τον τύπο:

$$\frac{\text{ΕΝΕΡΓΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΡΕΝΙΝΗΣ (ΕΣΡ)}}{\text{ΟΛΙΚΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΡΕΝΙΝΗΣ (ΟΣΡ)}} \times 100$$

8. Μέτρηση της Αγγειοτενσίνης II (ΑΙΙ)

Η ΑΙΙ εκχυλιζόταν από το πλάσμα και μετρίοταν ραδιοανοσολογικά με τη μέθοδο των Düsterdieck και Mc-Elwee (1971).

Μετά τη φυγοκέντρωση το αίμα μοιραζόταν αμέσως σε τρία πλαστικά σωληνάκια από 7 ml το καθένα, που περιείχαν 0.35 ml διαλύματος αναστολέων των αγγειοτενσινασών και του μετατρεπτικού ενζύμου. Τα σωληνάκια ήταν από προηγούμενα τοποθετημένα σε δοχείο με κομμάτια πάγου. Το διάλυμα με τους αναστολείς περιείχε 0.1250-molar εθυλενο-διαμινο-τετραοξεϊκό οξύ, 0.025 molar φαινανθολίνης και 0.2% θειϊκής νεομυκίνης σε απεσταγμένο νερό. Το πλάσμα αποχωριζόταν με φυγοκέντρωση στους 4°C και φυλαγόταν σε -20°C μέχρι να χρησιμοποιηθεί. Η ΑΙΙ εκχυλιζόταν από 6 ml πλάσματος μετά από ανάδευση με Dowex-H⁺ ιοντο-ανταλλακτική ρητίνη. Η ρητίνη ξεπλενόταν με αποσταγμένο νερό και μεθανόλη και στη συνέχεια η ΑΙΙ



αναμιγνυόταν με 2 ml μεθανολικής αμμωνίας 10%. Το υπερκείμενο μεταφερόταν σε πλαστικά σωληνάρια που περιείχαν 100 ml βόειο αλβουμίνη 0.5% και ξηραίνονταν στους 37°C σε συνθήκες αέρα. Η μέθοδος αυτή εκτός από τα 1-8 οκταπεπτίδια (AII) εκχυλίζει και τα 2-8 οκταπεπτίδια καθώς και τα 3-8 οκταπεπτίδια.

Πριν από τη ραδιοανοσοανάλυση το ξηρό υπόλειμα διαλυόταν σε 400 μl 0.5 molar ρυθμιστικού διαλύματος TRIS-HCl με pH=7.5 που περιείχε 0.2% νεομυκίνη και 0.3% βόειο αλβουμίνη. Το αντίσωμα που χρησιμοποιόταν στη μέθοδο ήταν της Εταιρείας New England Nuclear και είχε παραχθεί σε κουνέλια που ευαισθητοποιήθηκαν μετά από χορήγηση AII συνδεδεμένης με ορό αλβουμίνης κουνελιού. Τα ποσοστά άλλων ουσιών που ανιχνεύονταν με την μέθοδο (cross reactivity) ήταν τα παρακάτω:

A1:6.8%, τετραδεκαπεπτίδιο:2.9%, 2-8 επταπεπτίδιο:43.8%, 3-8 εξαπεπτίδιο:0.02%, 1-7 επταπεπτίδιο:0.09%.

Η ^{125}I ραδιοσημασμένη I Leu⁵-angiotensin II ήταν επίσης της Εταιρείας New England Nuclear και η Asn¹-Val⁵ angiotensin II (Hypertensin, Ciba) χρησιμοποιήθηκε σαν πρότυπο (standard).

Η ανάκτηση της αγγειοτενσίνης των πρότυπων που προστίθονταν στο πλάσμα πριν την εκχύλιση και την παραπέρα ανάλυση ήταν $80 \pm 5\%$, n=5. Η ανάκτηση για κάθε παρτίδα αναλύσεων λαμβανόταν υπ'όψη όταν καταγράφονταν



τα αποτελέσματα.

Το ελάχιστο ανιχνεύσιμο ποσό (detection limit) ήταν $2 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ για εκχύλισμα που λαμβανόταν από 6 ml πλάσματος. Η επαναληψιμότητα της μεθόδου τόσο στα ίδια δείγματα όσο και μεταξύ των μετρήσεων εκτιμήθηκε με επαναλαμβανόμενους προσδιορισμούς σε μίγμα πλάσματος από φυσιολογικά άτομα.

Οι μέσες τιμές, οι σταθερές αποκλίσεις (SD) και οι συντελεστές μεταβλητότητας φαίνονται παρακάτω:

Επαναληψιμότητα	No	Μέση τιμή	SD	Συντελεστής μεταβλητότητας
Στα ίδια δείγματα	18	11.7	0.7	6%
Μεταξύ των μετρήσεων	12	12.7	1.8	14.2%

Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σαν ΑΙΙ σε $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ πλάσματος⁻¹

9. Μέτρηση της αλδοστερόνης πλάσματος

Δέκα ml φλεβικού αίματος τοποθετούνταν σε πλαστικά σωληνάκια που περιείχαν ηπαρίνη με λίθιο σαν αντιπηκτικό. Το πλάσμα διαχωριζόταν με φυγοκέντρηση στους 4°C και φυλαγόταν στους -20°C μέχρι να χρησιμοποιηθεί για μέτρηση.

Η αλδοστερόνη εκχυλιζόταν από το πλάσμα σε χλωριούχο μεθυλένιο. Το εκχύλισμα καθαίρονταν σε χαρτί χρωματογραφίας και στη συνέχεια η αλδοστερόνη που περιέχονταν στο εκχύλισμα μετριόταν με ραδιοανοσολογική μέ-



θοδο. Το χρωματογραφικό σύστημα που χρησιμοποιόταν ήταν μια τροποποίηση του Bush (B_5 -type) συστήματος των Mayes, Furuyama, Kem και Nugent (1970). Παρασκευαζόταν ένα διάλυμα από 100 ml Τολουένης, 60 ml Μεθανόλης και 40 ml απεσταγμένο νερό. Για κάθε χρωματογραφικό χαρτί απαιτούνταν 40 ml από τα υπερκείμενα στρώματα του παραπάνω διαλύματος.

Ο αντιορός που χρησιμοποιήθηκε ήταν δωρεά του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (N.I.H)-Bethesda, Maryland, Η.Π.Α και είχε παραχθεί από πρόβατο σύμφωνα με τη μέθοδο των Erlanger, Borek, Baiser και Lieberman (1957). Δεν υπήρχε σπουδαία διασταυρούμενη αντίδραση (cross reaction) με άλλα στεροειδή.

Τα σταθερά πρότυπα διαλύματα της μη σεσημασμένης D-αλδοστερόνης (σ) που παρασκευάζονταν, περιείχαν ποσότητες 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 και 4000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ σε εναποσταγμένη μεθανόλη και φυλάγονταν στους 4°C .

Η ραδιοσημασμένη αλδοστερόνη (D-aldosterone-1,2- ^{3}H) ειδικής ραδιενέργειας 50 curies/mM ήταν των εργαστηρίων New England Nuclear.

Τα βασικά χαρακτηριστικά της ραδιοανοσολογικής μεθόδου έχουν περιγραφεί σε προηγούμενο κεφάλαιο.

Το ποσό αλδοστερόνης κάθε δείγματος προσδιοριζόταν από παρεμβολή στην καμπύλη των πρότυπων και εκφραζόταν σαν picomoles αλδοστερόνης ανά λίτρο πλάσμα-



τος ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Η επαναληψιμότητα της μεθόδου στο ίδιο δείγμα εκτιμήθηκε με επαναλαμβανόμενους προσδιορισμούς σε μίγμα πλάσματος φυσιολογικών ατόμων, ενώ ένα άλλο μίγμα πλάσματος 13 φυσιολογικών ατόμων χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η επαναληψιμότητα της μεθόδου μεταξύ των μετρήσεων. Οι μέσες τιμές, οι σταθερές αποκλίσεις (SD) και οι συντελεστές μεταβλητότητας φαίνονται παρακάτω:

Επαναληψιμότητα	No	Μέση τιμή	SD	Συντελεστής μεταβλητότητας
Στο ίδιο δείγμα	5	284.4	9.1	3.2%
Μεταξύ των μετρήσεων	13	371.2	50.1	13.5%

Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σαν Αλδοστερόνη σε $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 3 μg .

10. Μέτρηση της Αλδοστερόνης των ούρων

Τα ούρα του 24ώρου συλλέγονταν σε πλαστικά δοχεία χωρίς συντηρητικό και ένα ποσό από αυτά φυλάγονταν στους -20°C για να χρησιμοποιηθεί αργότερα.

Η αλδοστερόνη των ούρων μετρήθηκε επίσης με ραδιοανοσολογική μέθοδο μετά από έκθεσή τους σε όξινο περιβάλλον. Έχει περιγραφεί ότι απελευθερώνεται ελεύθερη αλδοστερόνη από *aldosterone-18-glucuronide* μετά



από επεξεργασία σε όξινο περιβάλλον (Underwood and Tait 1964).

Η ^3H -ραδιοσημασμένη αλδοστερόνη $0.6\mu\text{Ci}$ σε 0.5 ml αιθανόλης διαλυόταν σε 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος (phosphate buffer) κατά το χρόνο της χρησιμοποίησης.

Η αλδοστερόνη των πρότυπων ήταν 400 ng σε 1 ml αιθανόλης. Πριν από τη χρήση 0.1 ml του διαλύματος αναμιγνύονταν σε αναλογία $1:100$ με ρυθμιστικό διάλυμα (phosphate buffer) που έδινε έτσι μια συγκέντρωση αλδοστερόνης 4 ng/ml . Ο αντιορός που χρησιμοποιήθηκε είχε παραχθεί από κουνέλια που ευαισθητοποιήθηκαν με aldosterone-3 συνδεδεμένη με βόειο λευκωματίνη.

Τα 4 ng/ml αλδοστερόνης των πρότυπων αναμιγνύονταν με ρυθμιστικό διάλυμα με σκοπό την απόκτηση πρότυπων διαλυμάτων με ποσότητες $2.0, 1.0, 0.5, 0.25$ και 0.125 ng/ml αλδοστερόνης.

Το ποσό της αλδοστερόνης των δειγμάτων προδιοριζόταν από παρεμβολή στην καμπύλη των πρότυπων. Η 24-ωρη απέκκριση της aldosterone-18-glucuronide υπολογιζόταν όπως φαίνεται παρακάτω:

$$\begin{array}{l} \text{Aldosterone-18-} \\ \text{glucuronide} \\ \text{pg/24ωρο} \end{array} = \begin{array}{l} \text{pg αλδοστερόνης} \\ \text{ανά σωληνάριο} \end{array} \times \frac{1.5}{0.5} \times \frac{1}{0.015} \times \begin{array}{l} \text{όγκο ούρων} \\ \text{24ώρου} \\ \text{(mls)} \end{array}$$

Η επαναληψιμότητα της μεθόδου τόσο στο ίδιο δείγ-



μα όσο και μεταξύ των μετρήσεων εκτιμήθηκαν σε δύο διαφορετικά μίγματα ούρων από φυσιολογικά άτομα. Οι μέσες τιμές, οι σταθερές αποκλίσεις (SD) και οι συντελεστές μεταβλητότητας φαίνονται παρακάτω:

Επαναληψιμότητα	No	Μέση τιμή	SD	Συντελεστής μεταβλητότητας
Στο ίδιο δείγμα	10	6.2	0.6	10%
Μεταξύ των μετρήσεων	12	9.1	1.1	12%

Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σαν Αλδοστερόνη ούρων 24ώρου (μg/24ωρο)

Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 3.5 pg, που αντιστοιχεί σε 0.0007 μg/ml ούρων ή 1.05 μg/24ωρο για όγκο ούρων 24-ώρου 1500 ml.

Το ποσοστό διασταυρούμενης αντίδρασης (ειδικότητα μεθόδου) ήταν μικρότερο από 0.003% για ουσίες όπως κορτικοστερόνη, κορτιζόνη, κορτιζόλη, τετραϋδροκορτιζόνη, τετραϋδροκορτιζόλη, προγεστερόνη, πρεγνατριόλη, οιστραδιόλη και τεστοστερόνη. Πληροφορίες για διασταυρούμενη αντίδραση με τετραϋδρο-αλδοστερόνη δεν δίνονται.

Η ακρίβεια (accuracy) εκτιμήθηκε με ανάλυση δειγμάτων, στα οποία είχαν προστεθεί προηγουμένως γνωστές ποσότητες αλδοστερόνης. Υπήρχε μια πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ μετρούμενης και προστιθέμενης αλδοστερόνης ($r = 0.994$) σε ένα φάσμα 0-400 pg.



Γ.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η κατανομή μερικών μετρήσεων τόσο στα φυσιολογικά άτομα όσο και στους ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα ήταν έκδηλα ασύμμετρα. Έτσι για τον έλεγχο της "στατιστικής σημαντικότητας" των αποτελεσμάτων των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των ομάδων, έγινε προσπάθεια μετατροπής της κατανομής των τιμών σε συμμετρική με μετασχηματισμό των μετρήσεων. Η μέθοδος όμως αυτή απέτυχε γιατί ενώ διόρθωσε μερικά την ασύμμετρα κατανομή μερικών ομάδων μετρήσεων, μετέτρεψε από την άλλη μεριά τις συμμετρικές τιμές άλλων ομάδων είτε θετικά είτε αρνητικά ασύμμετρες. Για το λόγο αυτό τη δοκιμασία του student (t-test) αντικατέστησαν "μη παραμετρικές δοκιμασίες" και κύρια η μέθοδος 2 tailed Mann-Whitney U test. Η διάμεση (median) τιμή χρησιμοποιήθηκε αντί της μέσης (mean) για να εκφράσει "το κέντρο βάρους" της ασύμμετρης κατανομής των τιμών. Ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ των διαφόρων μετρήσεων ελέγχθηκε με τον μη παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης "σειράς" του Spearman.



Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1) Διάφορες κλινικοεργαστηριακές παράμετροι

Στους πίνακες 1-6 δόθηκαν τα διάφορα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα τόσο των φυσιολογικών ατόμων όσο και των ασθενών. Για καμιά από τις παρακάτω παραμέτρους δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών καθώς και μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών.

Φύλο	Νάτριο πλάσματος
Ηλικία	Κάλιο πλάσματος
Ύψος	Χλώριο πλάσματος
Βάρος	HCO ⁻ πλάσματος
Π.Α.Δ	Όγκος ούρων 24ώρου
Κ.Β.Σ	Νάτριο ούρων
Δ.Λ	Κάλιο ούρων

Το ολικό ασβέστιο του ορού όλων των εξετασθέντων ήταν στα φυσιολογικά όρια.

Η Κρεατινίνη του πλάσματος ήταν στατιστικά μικρότερη στα φυσιολογικά άτομα σε σχέση με τα επίπεδα κρεατινίνης του πλάσματος των ασθενών ($p=0.005$). Παρ'όλα αυτά η κρεατινίνη του πλάσματος σε όλους τους ασθενείς (εκτός από έναν) ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια ($54 - 124 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Επίσης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά για την κάθαρση κρεατινίνης στις δύο παραπάνω ομάδες ($p=0.094$). Τόσο οι τιμές κρεατινίνης του πλάσματος όσο και οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης δεν διέφεραν στατιστι-



κά μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών ($p=0.785$, και $p=0.311$ αντίστοιχα).

Στον Πίνακα 16 φαίνονται οι διάμεσες τιμές και το φάσμα τιμών του νατρίου και καλίου του πλάσματος, του νατρίου και καλίου των ούρων, της κάθαρσης κρεατινίνης και της κρεατινίνης του πλάσματος.

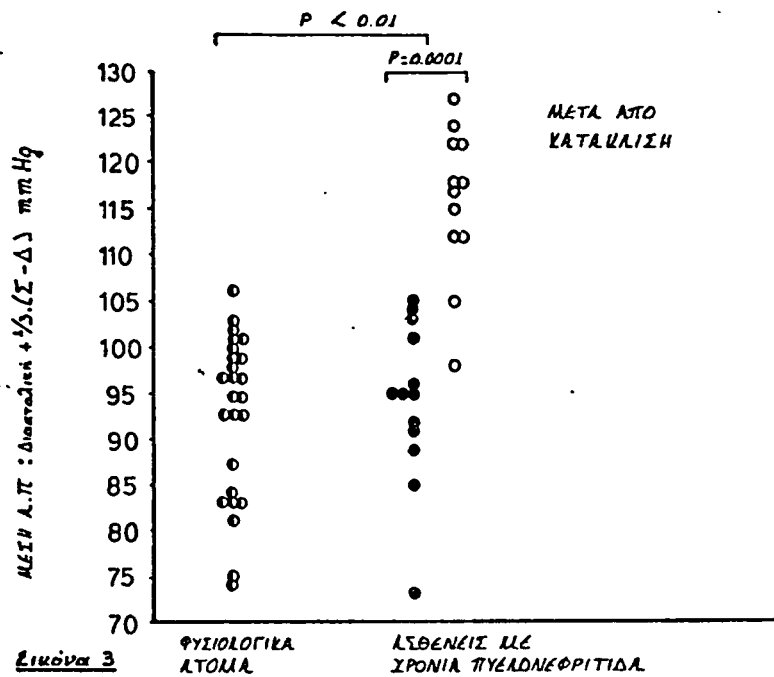
Σύμφωνα με το πρωτόκολλο και τα κριτήρια επιλογής των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών, η ομάδα ελέγχου είχε φυσιολογική αρτηριακή πίεση ενώ οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σ' αυτούς που η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογική (νορμοτασικοί) και στους υπερτασικούς (Εικόνες 3 και 4).

2) Ανταλλάξιμο Νάτριο (Na_A)

Οι μετρήσεις του ολικού Na_A , του Na_A/kg Κ.Β.Σ, του Na_A/kg βάρους σώματος και των υπολογισμένων τιμών Na_A τόσο για τα φυσιολογικά άτομα όσο και για τους ασθενείς δίνονται στους Πίνακες 7, 8 και 9. Στον Πίνακα 16 φαίνονται οι διάμεσες τιμές και το φάσμα τιμών στις διάφορες ομάδες. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο μεταξύ των φυσιολογικών και όλων των πυελονεφριτικών ατόμων όσο και μεταξύ των υπερτασικών και νορμοτασικών πυελονεφριτικών ασθενών για τα επίπεδα ολικού Na_A (Εικόνα 5), για το Na_A/kg Κ.Β.Σ. (Εικόνα 6) και για το πραγματικό Na_A/kg βάρους σώματος. Οι διάμεσες



ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ
ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

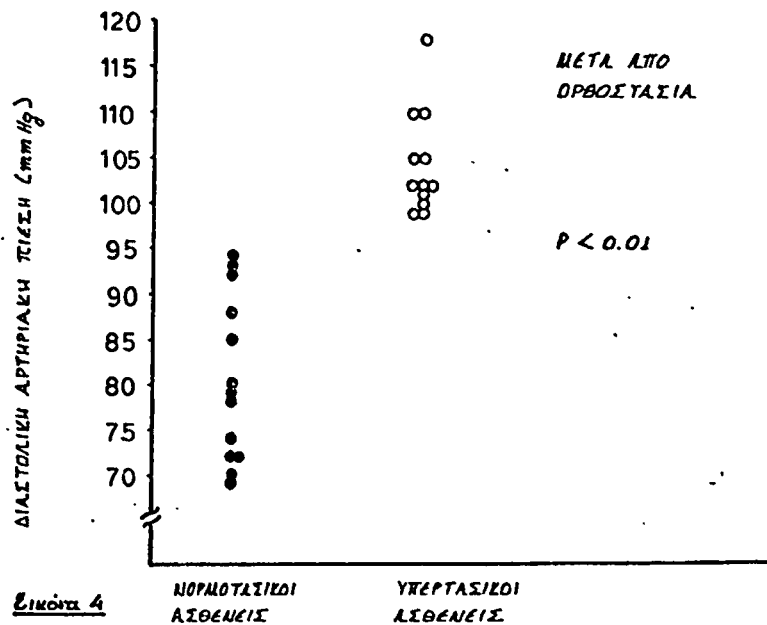


Εικόνα 3

- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ
- ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΙΔΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ Α.Π. (Νορμοτασικοί)
- ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΙΔΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (Υπερτασικοί)

Τα σύμβολα αυτά χρησιμοποιούνται σε όλα τα σχήματα, εφόσον υπερβαίνεται διαφορετικά.

ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΝΟΡΜΟΤΑΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ
ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



Εικόνα 4



ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΤΑΛΛΑΞΙΜΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ (Ν_Α) ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Αρχικό Ονόματος	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Ολικό Ν _Α mmol	Ν _Α /kg Κ.Β.Σ* (mmol)	Ν _Α /kg βάρους σώματος Πραγματικό Υπολογισμένο από Δ.Λ.**	Ν _Α % υπολογισμένο Πραγματικό Χ 100 Υπολογισμένο από Δ.Λ.**	Ν _Α % υπολογισμένο από τον τύπο του SKRABAL
JB	Γυναίκα	41	2.339	50	38	40	95
SB	Γυναίκα	21	2.575	55	43	45	96
MB	Γυναίκα	47	2.428	49	39	40	97
ND	Γυναίκα	21	2.052	49	37	41	90
JD	Γυναίκα	40	2.208	48	36	39	92
RG	Γυναίκα	36	2.127	55	41	44	93
EH	Γυναίκα	33	2.363	48	36	38	95
JH	Γυναίκα	53	2.484	48	37	38	98
EK	Γυναίκα	44	2.184	53	41	40	103
BL	Γυναίκα	37	3.065	47	36	38	95
AM	Γυναίκα	34	2.310	60	44	40	110
JM	Γυναίκα	45	2.442	48	36	39	92
VR	Γυναίκα	33	1.763	48	35	40	88
AS	Γυναίκα	23	2.309	53	41	42	98
CB	Άνδρας	24	3.482	63	49	44	111
PF	Άνδρας	25	3.350	51	40	41	98
NF	Άνδρας	40	3.372	59	47	44	107
MM	Άνδρας	28	3.057	48	38	40	95
TC	Άνδρας	50	2.558	53	41	39	105

* Κ.Β.Σ= καθαρό βάρος σώματος,** Δ.Λ.= δείκτης Leanness

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΤΑΛΛΑΞΙΜΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ (Ν_A) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Ασθενής (Αρχικά)	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Ολικό Ν _A mmol	Ν _A /kg κ.β.Σ* (mmol)	Ν _A /kg βάρους σώματος		Ν _A % υπολογισμένο		Ν _A % υπολογισμένο από τον τύπο του SKRABAL
					Πραγματικό	Υπολογισμένο από Δ.Λ.**	Πραγματικό	Υπολογισμένο από Δ.Λ.**	
JBL	Γυναίκα	39	2.371	56	43	40	107	104	
SC	Γυναίκα	29	1.914	55	42	44	95	91	
AH	Γυναίκα	26	2.367	77	57	43	133	118	
WH	Γυναίκα	32	2.434	57	45	42	107	106	
EH	Γυναίκα	52	2.244	50	38	40	95	95	
GL	Γυναίκα	24	2.997	67	51	40	127	127	
KR	Γυναίκα	28	1.968	46	35	42	83	85	
BY	Γυναίκα	22	2.240	51	38	38	100	96	
SW	Γυναίκα	37	2.757	53	40	39	103	107	
JJG	Άνδρας	43	2.622	49	39	39	100	95	
JS	Άνδρας	48	3.160	43	34	36	94	99	

* κ.β.Σ.= καθαρό βάρος σώματος, ** Δ.Λ. = δείκτης Leanness.

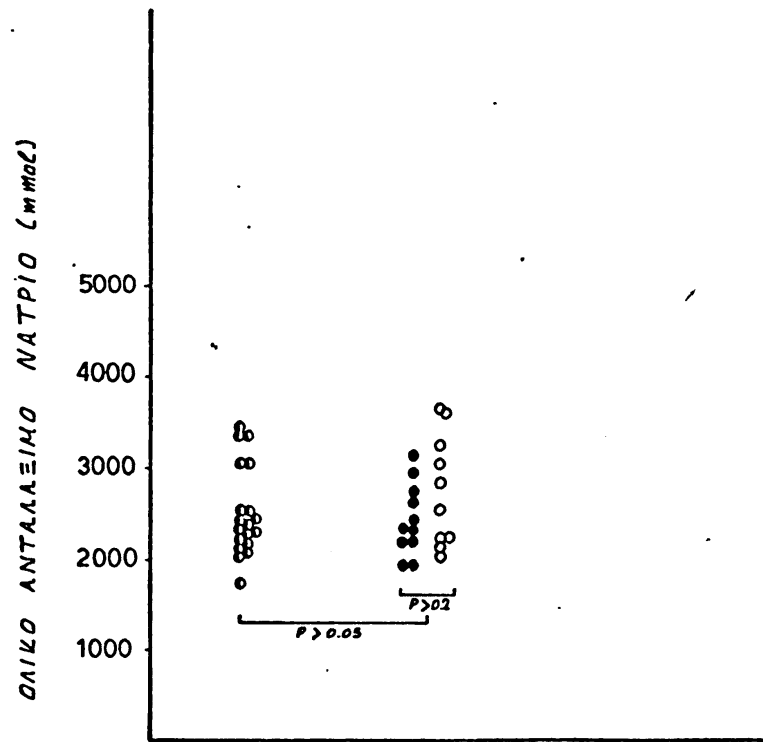


ΠΙΝΑΚΑΣ 9: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΤΑΛΛΑΞΙΜΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ (Ν_A) ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Ασθενής (αρχικά)	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Ολικό Ν _A mmol	Ν _A /kg Κ.Β.Σ* (mmol)	Ν _A /Kg Βάρους σώματος	Ν _A % υπολογισμένο		Ν _A % υπολογισμένο από τον τύπο του SKRABAL
						Πραγματικό	Υπολογισμένο από Δ.Λ.**	
JA	Γυναίκα	44	3.089	45	33	34	97	103
JB	Γυναίκα	22	2.555	52	39	39	100	103
AC	Γυναίκα	30	2.283	53	41	39	105	101
DG	Γυναίκα	34	2.157	58	44	41	107	100
DM	Γυναίκα	51	2.864	63	46	37	124	120
JT	Γυναίκα	18	2.248	62	47	47	100	103
CT	Γυναίκα	19	2.077	46	36	38	95	90
GA	Άνδρας	31	3.678	61	48	42	114	117
NH	Άνδρας	58	3.605	53	41	36	114	119
WL	Άνδρας	31	3.247	64	51	40	127	118

* Κ.Β.Σ= Καθαρό βάρος σώματος, ** Δ.Λ.=δείκτης Leanness

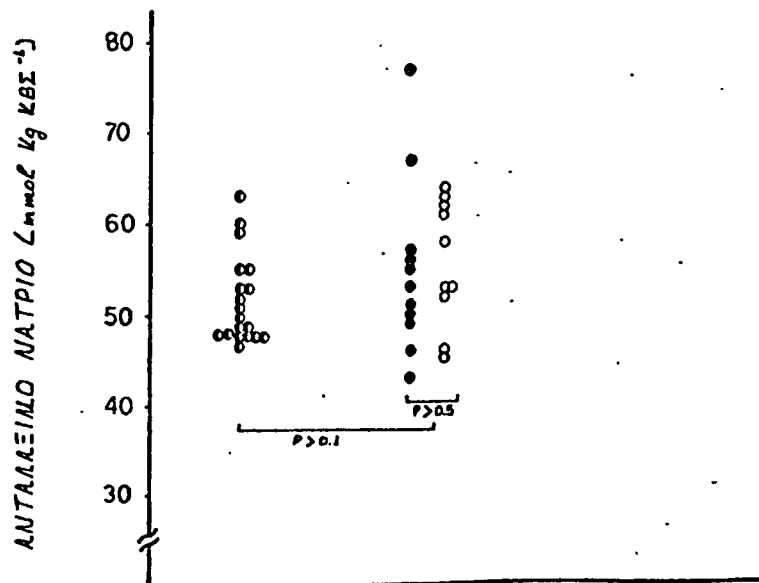
ΟΛΙΚΟ ΑΝΤΑΛΛΕΙΜΟ ΝΑΤΡΙΟ (mmol/L)
 ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ
 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ (ΧΠ)



Εικόνα 5

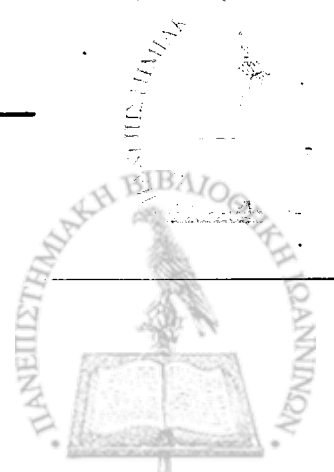
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

ΑΝΤΑΛΛΕΙΜΟ ΝΑΤΡΙΟ (mmol/kg K₂S⁻¹) ΣΤΑ
 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
 ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



Εικόνα 6

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



της τελευταίας παραμέτρου στα φυσιολογικά άτομα, στους νορμοτασικούς πνευμονοφριτικούς και υπερτασικούς πνευμονοφριτικούς ασθενείς ήταν αντίστοιχα 39,40 και 41.5 mmol (Πίνακας 16). Παρ'όλα αυτά για το Na_A εκφρασμένο σαν εκατοστιαία αναλογία του υπολογισμένου τόσο από τον Δ.Ι όσο και από τον τύπο του SKRABAL υπήρχε μεν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και όλων των πνευμονοφριτικών ασθενών αλλά όχι και μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών (Εικόνες 7 και 8).

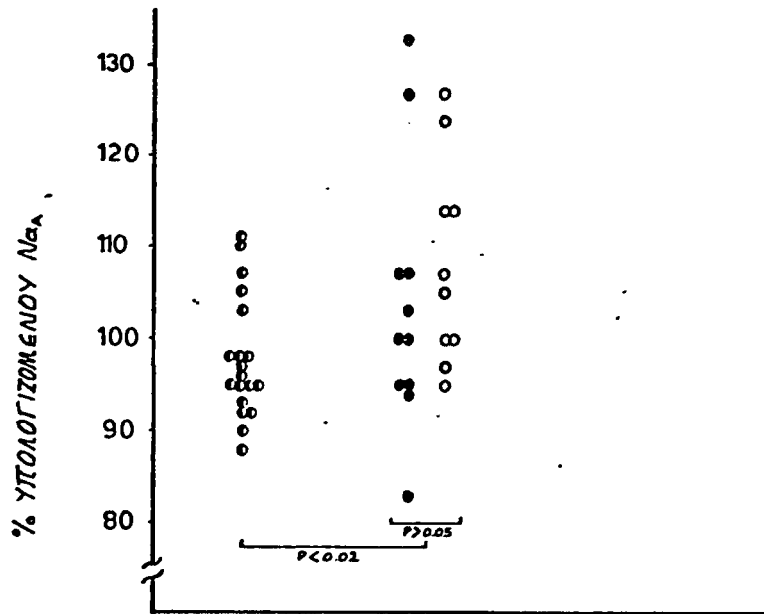
3. Ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος (ΕΡΠ), Αγγειοτενσίνη ΙΙ (ΑΙΙ), Αλδοστερόνη πλάσματος (ΑΔΠ) Αλδοστερόνη ούρων (ΑΔ.ΟΥ)

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μετρήσεων για τα φυσιολογικά άτομα και για τους ασθενείς δίνονται στις πίνακες 10,11 και 12. Στον Πίνακα 16 φαίνονται οι διάμεσες τιμές και το φάσμα τιμών στις διάφορες ομάδες.

Ενώ υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις τιμές της ΕΡΠ τόσο μετά από κατάκλιση όσο και μετά από ορθοστασία μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και όλων των πνευμονοφριτικών ασθενών ($p=0.0015$ και $p=0.0032$ αντίστοιχα), δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών ($p=0.32$ και $p=0.78$) τόσο μετά από κατάκλιση όσο και μετά από ορ-



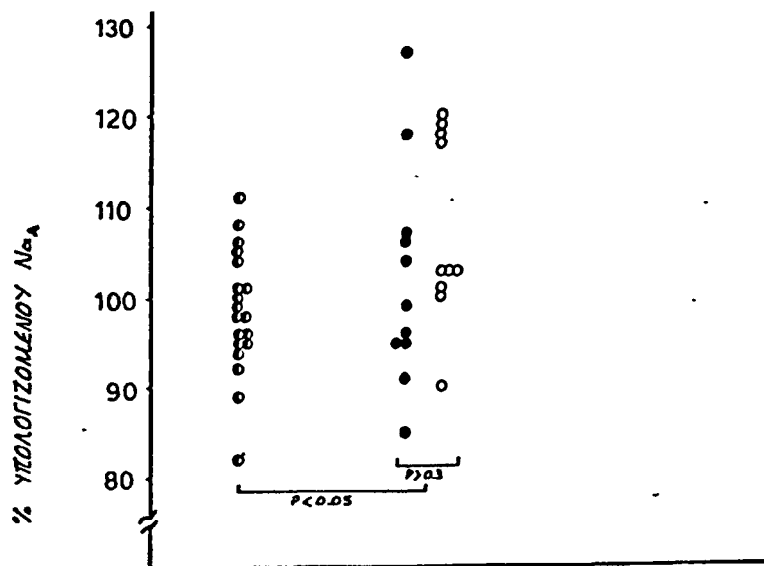
ΑΝΤΑΛΛΕΙΜΟ ΝΑΤΡΙΟ ΕΚΦΡΑΣΜΕΝΟ ΣΑΝ ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ
 ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΟΥ, ΜΕ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ
 ΔΕΙΚΤΗ LEANNESS, ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ
 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



Εικόνα 7

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

ΑΝΤΑΛΛΕΙΜΟ ΝΑΤΡΙΟ ΕΚΦΡΑΣΜΕΝΟ ΣΑΝ ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ
 ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΤΩΝ
 SKRABAL et al 1973, ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ
 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



Εικόνα 8

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



ΠΙΝΑΚΑΣ 10; ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (F.P. II), ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΙΙ, ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΟΥΡΩΝ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Αρχικά ονόματα	Ε.Ρ.Π		Αγγειοτενσίνη ΙΙ		Αλδοστερόνη πλάσματος			Αλδοστερόνη ούρων 24ώρου μg
	pmol L ⁻¹ min ⁻¹		pg ml ⁻¹		pmol L ⁻¹			
	K*	O**	K	O	K	O	O	
JB	3.5	10.4	6.7	9.9	66	556	556	5.5
SB	3.1	3.9	9.4	6.3	64	82	82	19.6
MB	0.7	2.7	-	-	138	210	210	10.3
CC	3.6	14.8	8.8	16.5	193	429	429	-
ND	1.5	2.7	8.6	8.0	53	60	60	13.3
JD	6.1	10.9	18.2	53.2	165	412	412	16.7
AF	5.6	15.3	7.3	21.1	150	327	327	-
RG	4.3	8.1	10.0	23.6	52	146	146	17.6
EH	3.1	13.7	15.5	8.6	101	507	507	16.5
JH	3.3	2.9	5.2	4.9	40	80	80	12.9
JJ	2.7	5.0	19.8	32.3	83	204	204	-
EK	2.9	5.6	11.1	8.8	163	104	104	9.8
BL	5.8	10.8	5.5	12.9	102	191	191	13.6
AM	7.0	7.9	7.3	6.0	86	112	112	14.9
JM	3.3	5.4	6.2	7.9	101	235	235	7.7
VR	0.7	2.1	12.0	14.0	34	89	89	5.3
AS	4.4	19.5	10.0	10.2	52	402	402	4.3
DS	1.9	2.1	15.2	10.6	29	33	33	5.1
JS	1.2	0.7	12.0	14.0	55	58	58	-
CW	1.2	1.7	4.9	12.3	96	350	350	-
CB	3.1	8.9	5.9	13.8	92	252	252	11.9
PF	2.7	15.1	5.0	11.2	43	220	220	14.3
NF	3.7	3.9	4.8	6.0	132	249	249	10.7
NM	1.5	5.4	4.3	9.3	57	184	184	12.6
TC	2.5	2.3	5.7	7.9	83	124	124	18.0

* K = Μετά από 2ωρη κατάκλιση

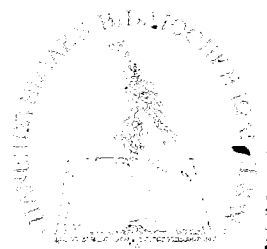
** O= Μετά από ορθοστάσια για 2 ώρες

ΠΙΝΑΚΑΣ 11: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (Ε.Ρ.Π), ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΙΙ, ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΟΥΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ.

Ασθενής (αρχικό)	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Ε.Ρ.Π		Αγγειοτενσίνη ΙΙ		Αλδοστερόνη πλάσματος		Αλδοστερόνη ούρων 24ώρου μg
			$\text{pmol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$		pg ml^{-1}		pmol L^{-1}		
			K*	O**	K	O	K	O	
AA	Γυναίκα	18	1.2	4.3	08.5	07.7	193	155	6.9
JBL	Γυναίκα	39	7.5	11.4	25.3	30.2	316	381	11.9
SC	Γυναίκα	29	6.4	10.8	23.6	26.9	242	372	14.1
AH	Γυναίκα	26	6.4	8.1	20.0	27.6	55	199	11.0
WH	Γυναίκα	32	0.7	1.9	05.5	05.9	155	155	17.2
EH	Γυναίκα	52	3.1	4.2	23.0	30.2	164	320	7.5
GL	Γυναίκα	24	2.3	13.1	20.3	51.0	112	422	11.2
LM	Γυναίκα	18	7.7	27.4	07.3	13.1	148	186	-
KR	Γυναίκα	28	7.5	11.4	10.3	12.4	175	261	15.2
BY	Γυναίκα	22	6.6	15.8	15.6	23.7	176	335	-
SW	Γυναίκα	37	3.5	15.8	22.5	22.9	99	226	13.6
JJO	'Ανδρας	43	6.2	20.7	36.0	25.3	138	183	10.7
JS	'Ανδρας	48	3.9	19.3	26.9	26.2	106	181	13.3

*K = Μετά από 2ωρη κατάκλιση

**O = Μετά από ορθοστάση για 2 ώρες



ΠΙΝΑΚΑΣ 12: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (Ε.Ρ.Π), ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΙΙ, ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΟΥΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ασθενής (αρχικά)	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Ε.Ρ.Π		Ανγαιοτενσίνη ΙΙ		Αλδοστερόνη πλάσματος		Αλδοστερόνη ούρων 24ώρου μg
			$\frac{\mu\text{mol L}^{-1} \text{min}^{-1}}{\text{K}^*}$		$\frac{\mu\text{g ml}^{-1}}{\text{K}}$		$\frac{\mu\text{mol L}^{-1}}{\text{K}}$		
				0**		0		0	
JA	Γυναίκα	44	18.9	31.1	-	-	254	543	20.4
JB	Γυναίκα	22	2.9	6.6	19.5	18.7	117	211	14.6
AC	Γυναίκα	30	3.5	11.2	15.6	17.1	139	197	27.8
DG	Γυναίκα	34	23.2	49.0	36.0	42.0	067	094	18.3
DM	Γυναίκα	51	3.5	5.4	14.2	25.5	73	153	11.9
CN	Γυναίκα	17	6.4	7.9	-	-	88	383	18.5
MS	Γυναίκα	15	6.4	12.5	09.9	12.4	87	117	7.6
JT	Γυναίκα	18	15.8	34.4	-	-	153	180	7.7
CT	Γυναίκα	19	2.7	3.1	10.0	15.7	119	310	7.0
GA	Άνδρας	31	6.8	18.1	09.6	13.8	138	159	20.4
NH	Άνδρας	58	4.6	8.9	15.6	18.4	221	268	12.4
WL	Άνδρας	31	7.1	15.1	37.5	42.9	67	94	11.4

*K = Μετά από 2ωρη κατάκλιση

**0= Μετά από ορθοστασία για 2 ώρες



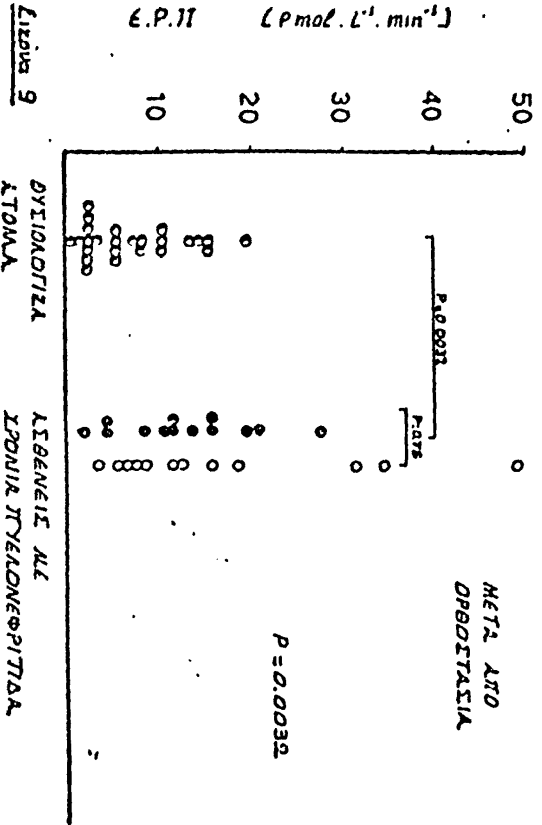
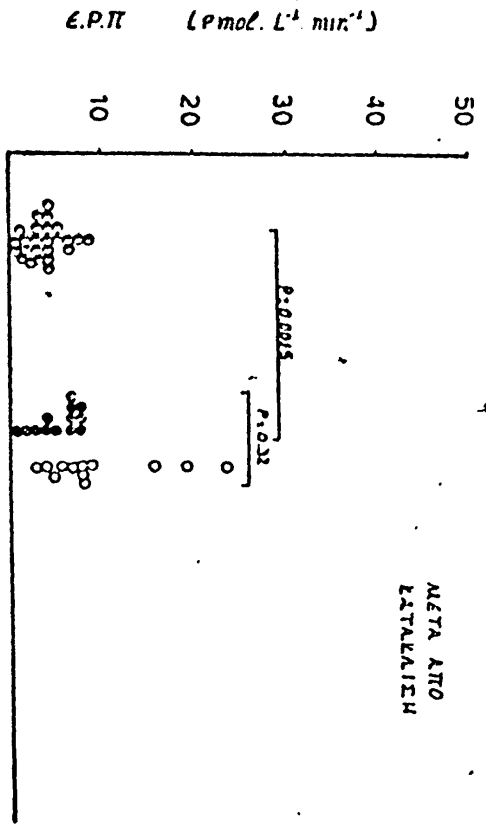
θοστασία (Εικόνα 9). Οι τιμές της ΑΙΙ διέφεραν σημαντικά τόσο μετά από κατάκλιση ($p=0.0001$) όσο και μετά από ορθοστασία ($p=0.001$) μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και πυελονεφριτικών ασθενών αλλά δεν υπήρχε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών ($p=0.688$), (Εικόνα 10). Πρέπει δε να σημειώσουμε ότι οι διάμεσες τιμές των νορμοτασικών ασθενών ήταν ελαφρά μεγαλύτερες σε σχέση με τις τιμές των υπερτασικών ασθενών (Πίνακας 16).

Τα επίπεδα της ΑΔΠ ήταν ψηλότερα ($p=0.0006$) μετά από κατάκλιση στους πυελονεφριτικούς ασθενείς σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες στις μετρήσεις μετά από ορθοστασία ($p=0.455$). Επίσης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ορμόνης μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών τόσο μετά από κατάκλιση ($p=0.220$) όσο και μετά από ορθοστασία ($p=0.231$) όπως φαίνεται και στην Εικόνα 11.

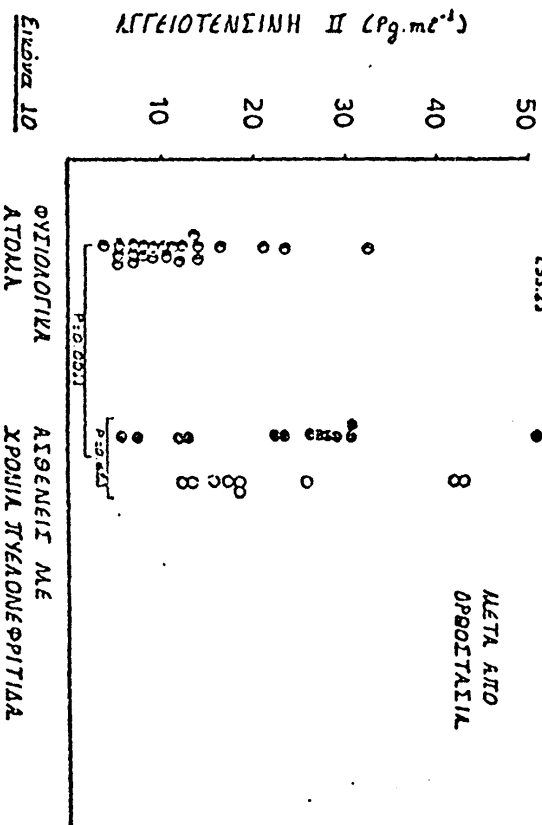
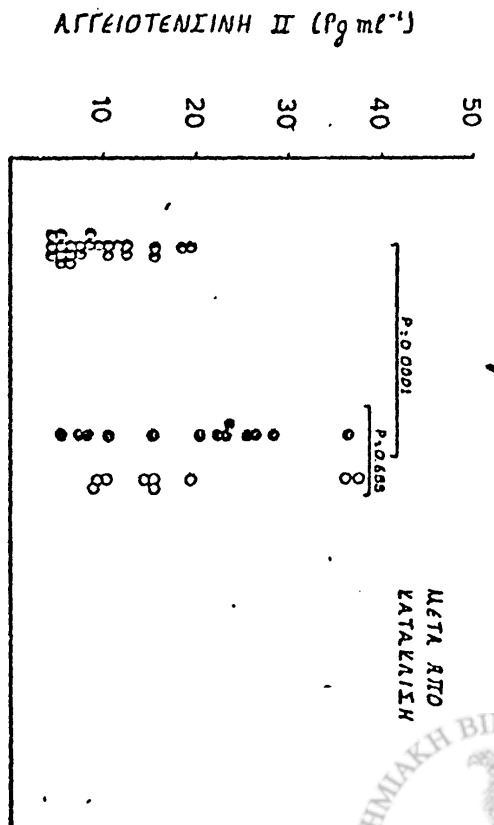
Τα επίπεδα της αλδοστερόνης ούρων (ΑΛ.ΟΥ) 24/ώρου δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά τόσο μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και πυελονεφριτικών ασθενών ($p=0.312$) όσο και μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών ($p=0.196$) όπως φαίνεται στην Εικόνα 12.



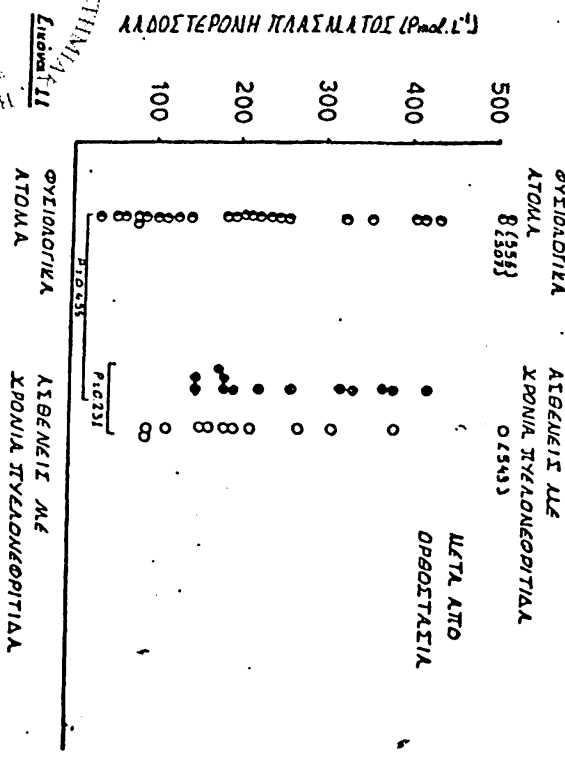
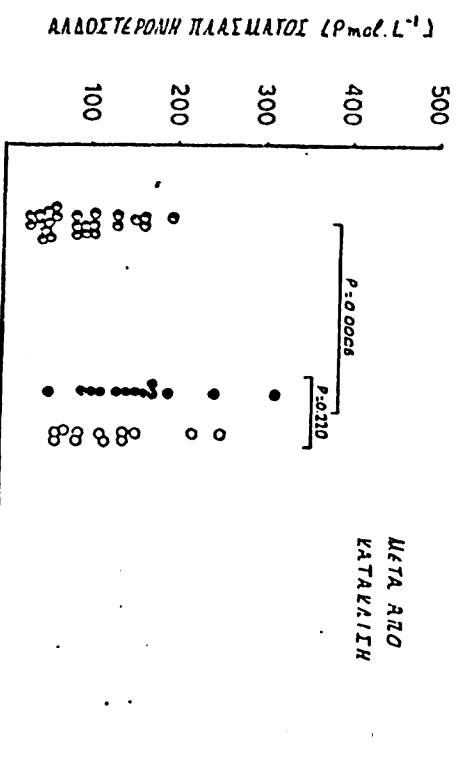
ΕΥΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΕΝΙΝΗΣ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (ΕΠΠ)
ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΙΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ
ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΑ



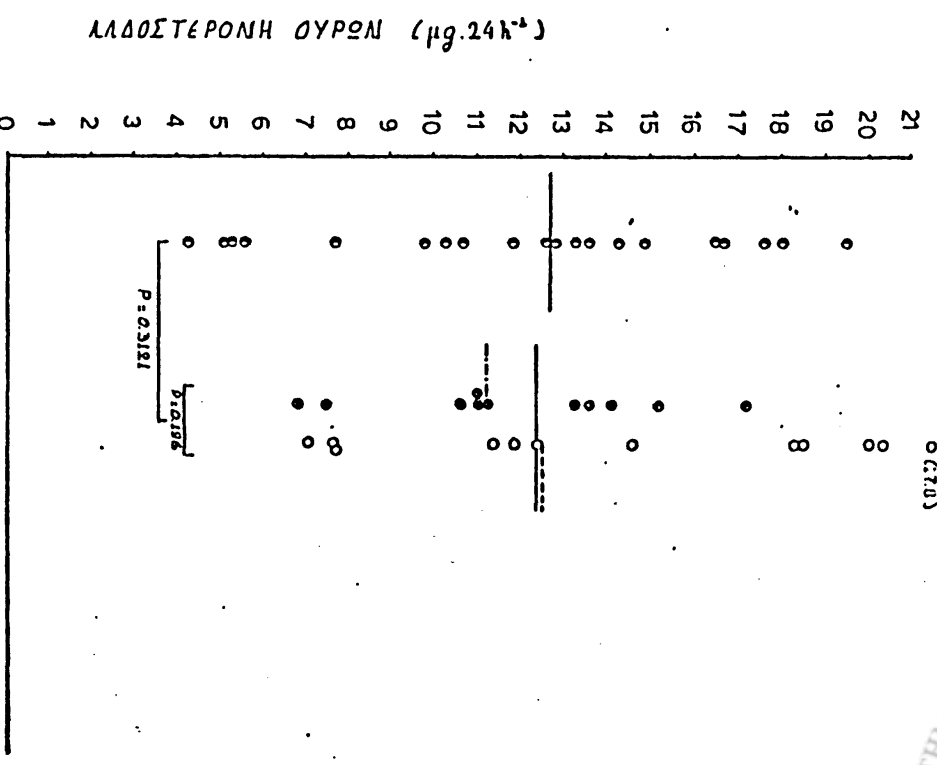
ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΙΙ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ
ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΙΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΑ



ΑΔΩΣΤΕΡΟΝΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΘΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΙΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΛΩΝΟΦΡΟΝΙΤΙΔΑ



ΑΔΩΣΤΕΡΟΝΗ ΟΥΡΩΝ ΣΤΑ ΘΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΙΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΛΩΝΟΦΡΟΝΙΤΙΔΑ



4. Συγκέντρωση της ρενίνης του πλάσματος

Τα αποτελέσματα της συγκέντρωσης της ενεργής ρενίνης του πλάσματος (ΕΣΡ), της ανενεργής ρενίνης πλάσματος (ΑΣΡ), της ολικής ρενίνης του πλάσματος (ΟΣΡ) και της εκατοστιαίας αναλογίας της ενεργής τόσο μετά από κατάκλιση όσο και μετά από ορθοστασία, δίνονται στους Πίνακες 13, 14 και 15. Στον Πίνακα 16 φαίνονται οι διάμεσες τιμές και το φάσμα τιμών στις διάφορες ομάδες. Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της ΕΣΡ τόσο μετά από κατάκλιση όσο και μετά από ορθοστασία ($p=0.0001$) μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών. Η διαφορά όμως στα επίπεδα ΕΣΡ μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών δεν ήταν σημαντική ($p=0.102$ μετά από κατάκλιση και $p=0.446$ μετά από ορθοστασία) όπως φαίνεται στην Εικόνα 13.

Για τις τιμές της ΑΣΡ και της ΟΣΡ δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών όσο και μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών πυελονεφριτικών ασθενών (Εικόνες 14 και 15).

Οι τιμές της εκατοστιαίας αναλογίας της ενεργής ρενίνης διέφεραν σημαντικά τόσο μετά από κατάκλιση ($p=0.0004$) όσο και μετά από ορθοστασία ($p=0.002$) μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών. Δεν υπήρχε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά για την παραπάνω παράμετρο με-



ΠΙΝΑΚΑΣ 13: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Αρχικά ονόματος	Φύλο	Συγκέντρωση της ρενίνης του πλάσματος μU ml ⁻¹						% ενεργή	
		Ενεργή		Ανενεργή		Ολική		Ενεργή ολική	x 100
		K*	0**	K	0	K	0		
JB	Γυναίκα	-	-	-	-	157	223	-	-
SB	Γυναίκα	-	-	-	-	63	82	-	-
MB	Γυναίκα	3	6	38	50	41	56	7	11
CH	Γυναίκα	10	19	67	66	77	85	13	22
JD	Γυναίκα	25	45	140	161	165	206	15	22
AF	Γυναίκα	20	57	228	281	248	338	8	17
JH	Γυναίκα	5	5	63	17	68	22	7	23
JJ	Γυναίκα	5	7	158	165	163	172	3	4
AN	Γυναίκα	8	60	47	115	123	175	6	34
VR	Γυναίκα	5	6	161	160	166	166	3	4
AS	Γυναίκα	11	72	157	196	168	268	6	27
DS	Γυναίκα	9	9	88	83	97	92	9	10
JS	Γυναίκα	5	5	72	81	77	86	6	6
CW	Γυναίκα	6	13	52	122	58	135	10	10
CB	Άνδρας	-	11	-	162	-	173	-	6
NF	Άνδρας	5	5	143	136	148	141	3	3
MM	Άνδρας	-	6	-	162	-	168	-	4
TC	Άνδρας	5	5	162	178	167	183	3	3

*K = Μετά από 2ωρη κατάκλιση

**0= Μετά από ορθοστασία για 2 ώρες

ΠΙΝΑΚΑΣ 14: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Αρχικά Ονόματα	Συγκέντρωση της ρενίνης του πλάσματος μU ml ⁻¹						% Ενεργή	
	Ενεργή		Ανενεργή		Ολική		$\frac{\text{Ενεργή}}{\text{Ολική}} \times 100$	Κ
	Κ*	0**	Κ	0	Κ	0		
AA	8	11	126	136	134	147	6	7
JBL	44	47	112	112	156	159	28	30
SC	42	72	108	121	150	193	28	37
JJG	17	53	235	218	252	271	7	20
AH	46	62	313	253	359	315	13	20
WH	7	12	139	149	146	161	5	7
EH	26	31	48	80	74	111	35	28
GL	33	87	98	197	131	284	25	31
LM	32	67	72	90	104	157	31	43
KR	23	27	213	214	236	241	10	11
JS	47	80	182	130	229	210	21	38
BY	21	40	84	89	105	129	20	31
SW	30	98	117	86	147	184	20	53

*Κ = Μετά από 2ωρη κατάκλιση

**0 = Μετά από ορθοστασία για 2 ώρες

ΠΙΝΑΚΑΣ 15: ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αρχικά Ονόματος	Συγκέντρωση της ρενίνης του πλάσματος $\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$						% ενεργή	
	Ενεργή		Ανενεργή		Ολική		ενεργή ολική	x 100 Κ
	Κ *	0**	Κ	0	Κ	0		
JA	85	138	81	46	166	184	51	75
GA	16	36	214	284	230	320	7	11
JB	53	55	87	75	140	130	38	42
AC	38	85	94	86	132	171	29	50
DG	53	70	49	74	102	144	52	49
NH	17	28	107	116	124	144	14	20
WL	46	65	161	165	207	230	22	28
DM	36	46	110	169	146	215	25	21
CN	43	78	123	102	166	180	26	43
MS	40	72	168	142	208	214	19	34
JT	92	159	69	82	161	241	57	66
CT	10	10	103	109	113	119	9	8

*Κ = Μετά από 2ωρη κατάκλιση

**0= Μετά από ορθοστάσια για 2 ώρες

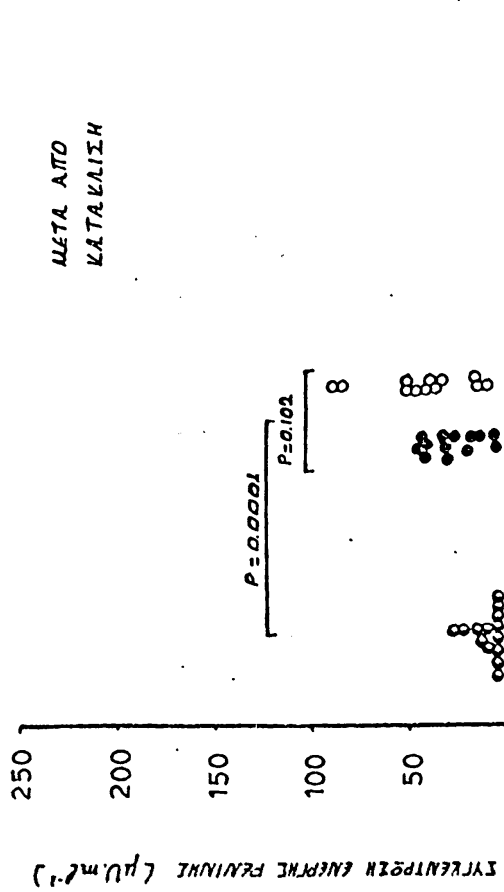
ΠΙΝΑΚΑΣ 16: ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Φυσιολογικά άτομα * ΔΤ (φάσμα)	Ασθενείς με χρ.πνευμονοφρίτιδα	
		Νορμοτασικοί ΔΤ (φάσμα)	Υπερτασικοί ΔΤ (φάσμα)
Ολικό Na_A (mmol)	2.428(1.763-3.482)	2.371(1914-3.160)	2.572(2.077-3.678)
Na_A (mmol/Kg κ.β.Σ)	50(47-63)	53(43-77)	53.5(45-64)
Na_A /kg(πραγματικό)	39(35-49)	40(34-57)	41.5(33-51)
Na_A %(υπολογισμένο από Δ.Ι.)	95.4(88-111)	100(83-133)	106 (95-127)
Na_A %(υπολογισμένο από SKRABAL)	96(82-111)	99(85-127)	103.1(90-120)
Νάτριο πλάσματος (mmol·L ⁻¹)	139.8(133-144)	140.4(138-143)	139.5(138-146)
Κάλιο πλάσματος (mmol·L ⁻¹)	4.1(3.3-4.5)	4.2(3.8-4.5)	4.1(3.4-4.6)
Νάτριο ούρων (mmol·24ωρο ⁻¹)	134.5(42-249)	112.0(52-294)	126.6(68-234)
Κάλιο ούρων (mmol·24ωρο ⁻¹)	56.5(37-106)	49.0(24-69)	48.0(35-104)
Κάθαρση κρεατινίνης (ml·min ⁻¹)	95.0(52-161)	75.0(24-135)	81.0(35-104)
Κρεατινίνη πλάσματος (μmol·L ⁻¹)	76.0(55-106)	92.7(64-155)	89.5(76-105)
ΕΡΠ (ρmol·L ⁻¹ ·min ⁻¹)			
Μετά από 2ωρη κατάκλιση	3.1(0.7-7.0)	6.2(0.7-7.7)	6.4(2.7-23.2)
Μετά από ορθοστασία για 2 ώρες	5.4(0.7-19.5)	11.4(1.9-27.4)	11.7(3.1-49.0)
Αγγειοτενδίνη ΙΙ (Pg·ml ⁻¹)			
Μετά από 2ωρη κατάκλιση	7.3(4.3-19.8)	22.5(5.5-36.0)	15.6(9.6-37.5)
Μετά από ορθοστασία για 2 ώρες	10.2(4.9-53.2)	26.2(5.9-51.0)	18.4(12.4-42.9)
Αλδοστερόνη πλάσματος (ρmol·L ⁻¹)			
Μετά από 2ωρη κατάκλιση	83.2(29-193)	155.0(56-316)	117.5(67-254)
Μετά από ορθοστασία για 2 ώρες	204.0(33-556)	227.0(155-422)	183.0(94-543)
Αλδοστερόνη ούρων 24ώρου (μg)	12.7(4.3-19.6)	11.2(6.9-17.2)	12.4(7.0-27.8)
Συγκέντρωση της ρενίνης του πλάσματος			
Ενεργή (μU·ml ⁻¹)			
κ	5.5(3-25)	30.5(7-47)	40.6(10-92)
ο	8.0(5-72)	53.0(11-98)	66.0(10-159)
Ανενεργή "			
κ	114 (38-228)	116.0(48-313)	104.7(49-214)
ο	148 (17-281)	130.0(80-253)	102.7(46-284)
Ολική "			
κ	135 (41-248)	146.0(74-359)	146.0(102-230)
ο	167 (22-338)	183.0(111-315)	180.1(119-320)
% ενεργή "			
κ	6.5(3-15)	21.2(5-35)	25.5(7-57)
ο	10.0(3-34)	30.0(7-53)	34.5(8-75)

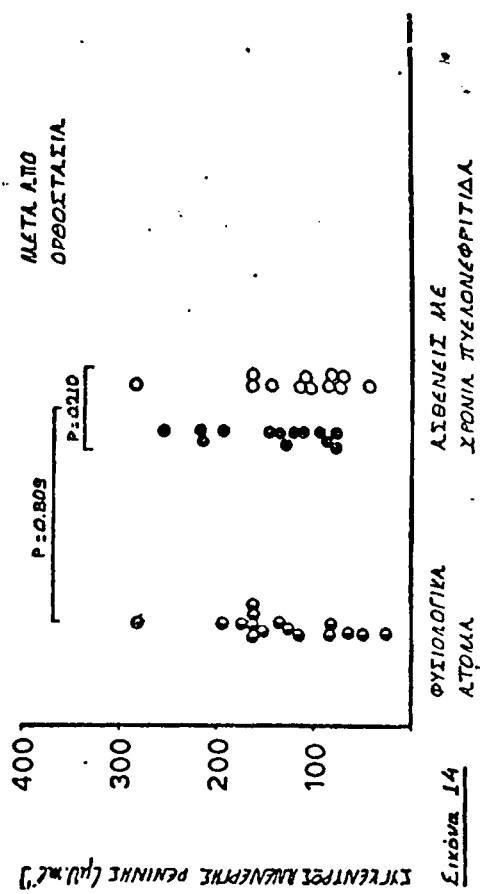
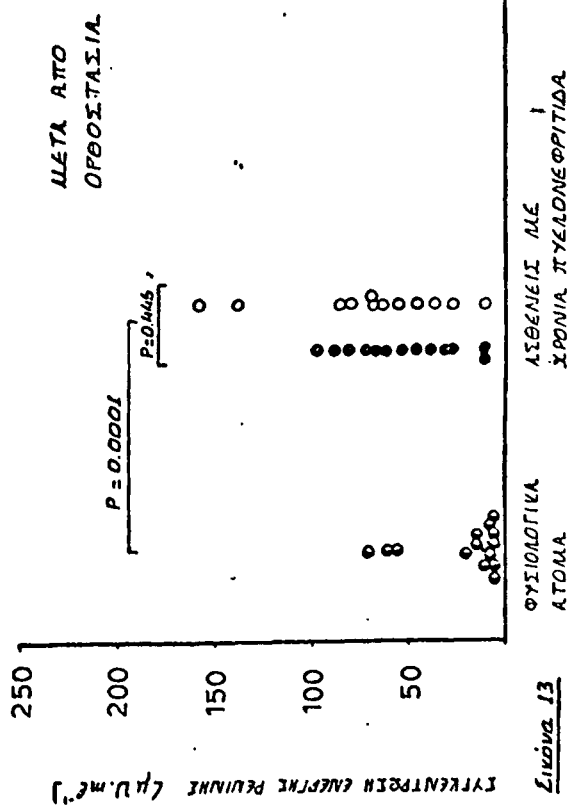
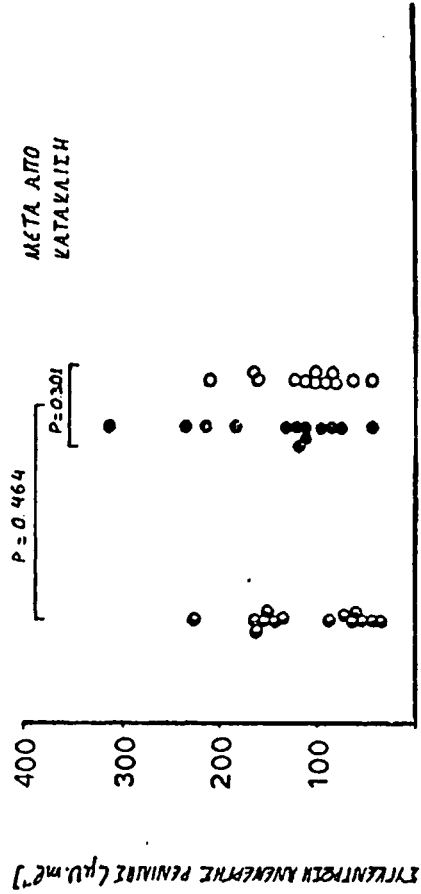
* ΔΤ= διάρθρωση τιμή



ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΕΝΕΡΓΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΙΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



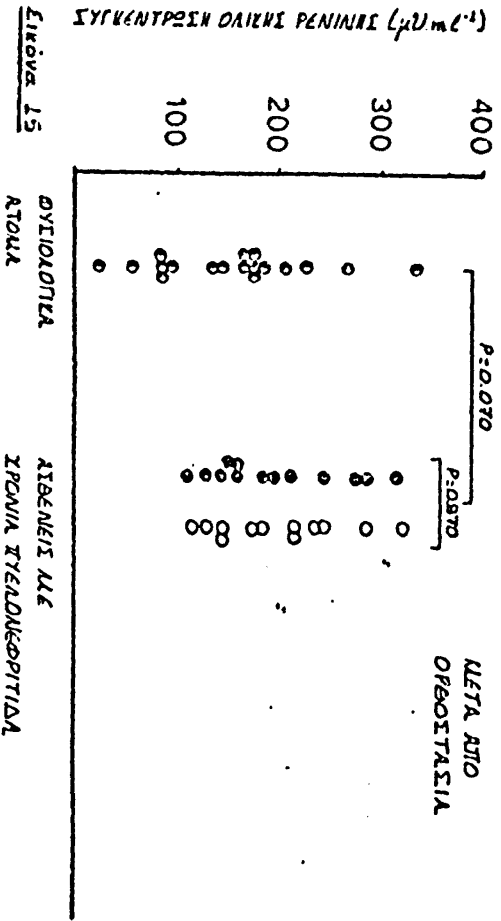
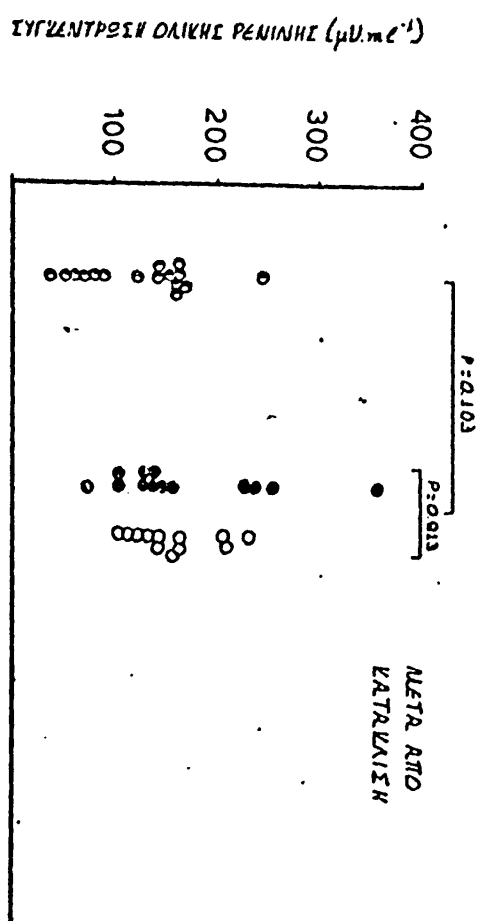
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΑΝΕΡΓΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΣΤΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΙΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ



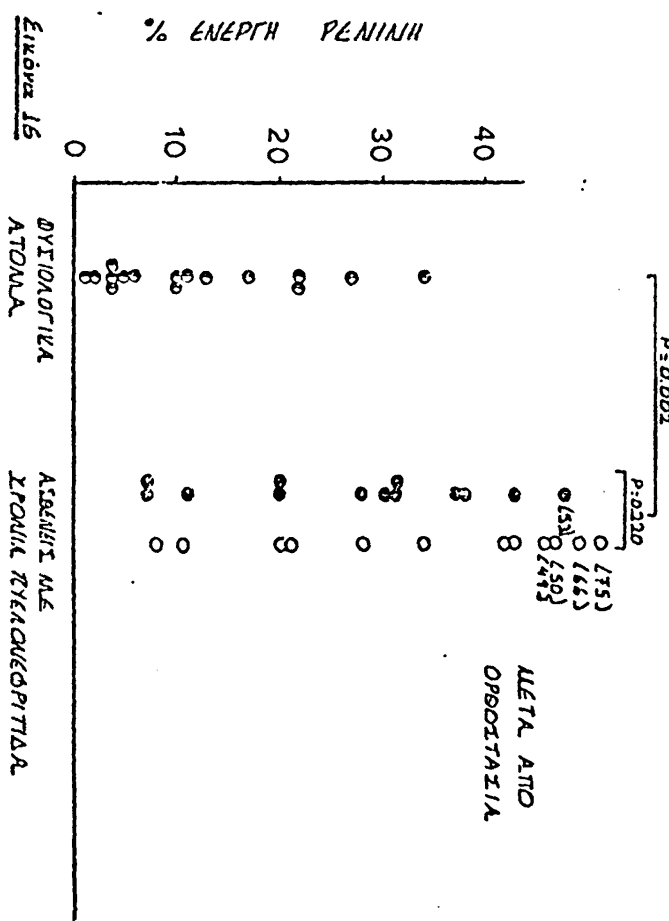
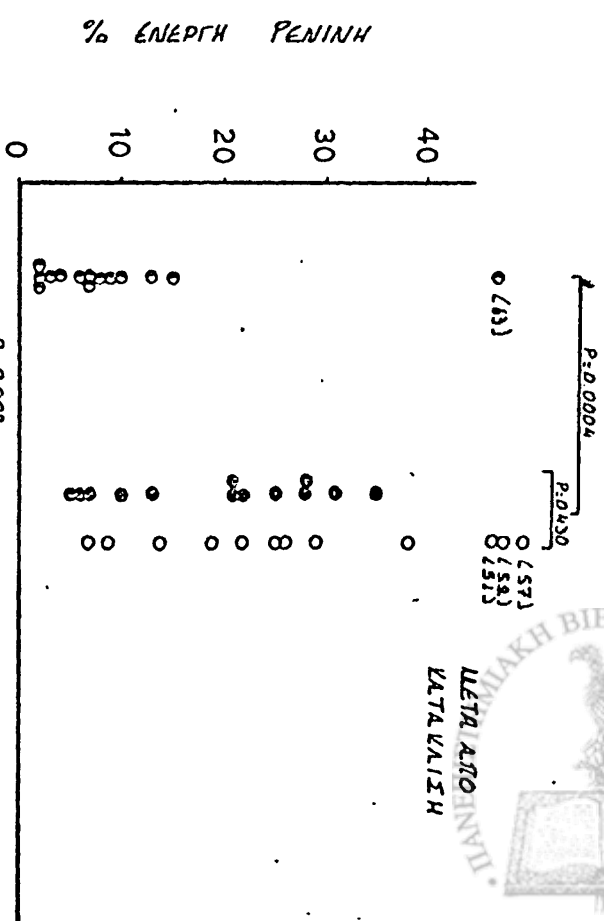
Σελίδα 13

Σελίδα 14

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΟΛΙΚΗΣ ΠΕΝΙΝΗΣ ΣΤΑ ΘΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΤΥΛΩΔΟΚΕΦΡΙΤΙΔΑ



% ΕΝΕΡΓΗ ΠΕΝΙΝΗ ΣΤΑ ΘΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΤΥΛΩΔΟΚΕΦΡΙΤΙΔΑ



τάξυ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών (εικόνα 16).

Από τα παραπάνω φαίνεται λοιπόν ότι: ενώ υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και όλων των ασθενών για πολλές από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν, παρ'όλα αυτά δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών. Έτσι, σε συνδυασμό με την κατανομή των διάφορων μετρήσεων που φαίνεται και στις αντίστοιχες εικόνες μπορεί κανείς να ισχυριστεί ότι για τις διαφορές που βρέθηκαν μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών, ευθύνονται τόσο οι νορμοτασικοί όσο και οι υπερτασικοί ασθενείς.

Για να τεκμηριωθεί όμως ακόμα παραπέρα ο παραπάνω συλλογισμός αποφασίσαμε να γίνει σύγκριση (για όλες τις παραμέτρους που μετρήθηκαν) τόσο των νορμοτασικών όσο και των υπερτασικών ασθενών με τα φυσιολογικά άτομα, χωριστά. Τα αποτελέσματα που δικαιώνουν τον παραπάνω συλλογισμό φαίνονται στον Πίνακα 17.

Ευγκρίναμε τόσο την κρεατινίνη του πλάσματος, όσο και την κάθαρση κρεατινίνης με την μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) στους νορμοτασικούς και υπερτασικούς πυελονεφριτικούς ασθενείς. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό βαθμού συσχέτιση των παραπάνω παραμέτρων στις δύο ομάδες των ασθενών. Επομένως η πιθανά μειωμένη νεφρική λειτουργία μερικών ασθενών δεν φαίνεται να ευθύνεται για τα διάφορα επίπεδα της αρτηριακής τους πίεση.

Δεν υπήρχε επίσης συσχέτιση μεταξύ Νατρίου ούρων 24ώρου και αλδοστερόνης πλάσματος ($r=0.0532, p=0.814$) στις



ΠΙΝΑΚΑΣ 17: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΤΟΥΣ
 ΝΟΡΜΟΤΑΣΙΚΟΥΣ (N) ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ (Y) ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣΤΑ

Παράμετροι που συγκρίθηκαν	Επίπεδα στατιστικής σημαντικής διαφοράς (p)	
	Για τους (N)ασθενείς	Για τους (Y)ασθενείς
Ηλικία	0ΣΣΔ*	0ΣΣΔ
Ολικό Na _A	0ΣΣΔ	0ΣΣΔ
Na _A /Kg (Κ.Β.Σ)	0ΣΣΔ	0ΣΣΔ
Na _A /Kg (πραγματικό)	0ΣΣΔ	0ΣΣΔ
Na _A /Kg (υπολογισμένο από Δ.Λ)	0ΣΣΔ	0ΣΣΔ
Na _A % (υπολογισμένο από Δ.Λ)	0ΣΣΔ	p=0.01
Na _A % (υπολογισμένο από SKRABAL)	0ΣΣΔ	p < 0.05
ΕΡΠ _κ	p < 0.05	p < 0.001
ΕΡΠ _ο	p < 0.05	p < 0.05
ΑΙΙ _κ	p < 0.001	p < 0.01
ΑΙΙ _ο	p < 0.05	p < 0.01
ΑΛΠ _κ	p < 0.001	p < 0.05
ΑΛΠ _ο	0ΣΣΔ	0ΣΣΔ
ΑΛ.ΟΥ	0ΣΣΔ	0ΣΣΔ
ΕΣΡ _κ	p < 0.001	p < 0.001
ΕΣΡ _ο	p < 0.001	p < 0.001
ΣΕΣΡ _κ	p < 0.01	p < 0.001
ΣΕΣΡ _ο	p < 0.01	p < 0.001

*0ΣΣΔ= Όχι Στατιστικά Σημαντική Διαφορά

Παράμετρος_κ = μετά από κατάκλιση

Παράμετρος_ο = μετά από ορθοστασία



ασθενείς .

Τόσο στα φυσιολογικά άτομα όσο και στους ασθενείς υπήρξε πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ του Na_A του υπολογισμένου από τον τύπο των Skrabal et al (1973) και του υπολογισμένου από τον Δ.Λ (Εικόνα 17).

Έτσι η χρησιμοποίηση οποιασδήποτε από τις παραπάνω μεθόδους για τη συσχέτιση του Na_A με άλλες παραμέτρους είναι δικαιολογημένη.

Δεν βρέθηκε λοιπόν συσχέτιση μεταξύ Na_A και κάθαρσης κρεατινίνης στους ασθενείς ($r = 0.121, p = 0.601$).

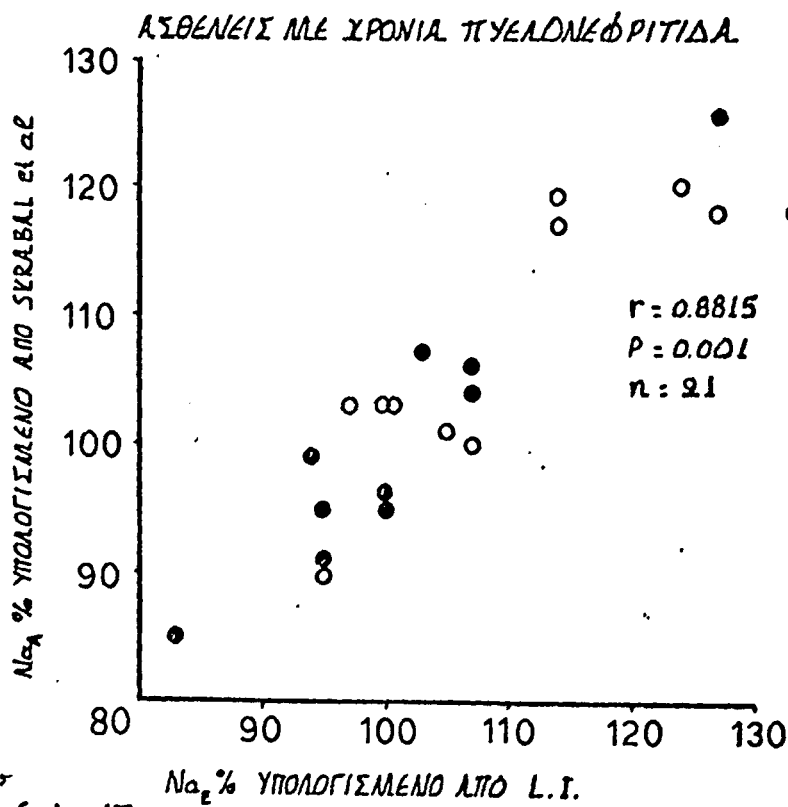
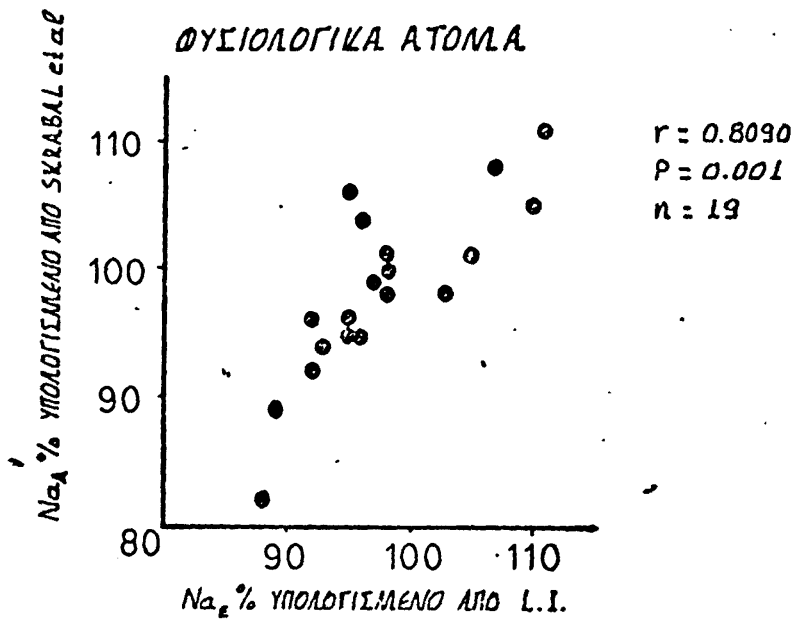
Δεν βρέθηκε επίσης σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΜΑΠ (μετά από κατάκλιση) και Na_A τόσο στους νορμοτασικούς ασθενείς ($r = -0.355, p = 0.283$) όσο και στους υπερτασικούς ($r = 0.005, p = 0.999$) ασθενείς.

Η ΜΑΠ σε κατάκλιση δεν συσχετίζονταν σημαντικά με την ΕΡΠ (σε κατάκλιση) τόσο στους νορμοτασικούς ($r = 0.088, p = 0.773$) όσο και στους υπερτασικούς ($r = -0.435, p = 0.157$) ασθενείς.

Επίσης δεν υπήρχε συσχέτιση στις δύο ομάδες των ασθενών μεταξύ ΜΑΠ και ΕΡΠ μετά από ορθοστασία. Για τους νορμοτασικούς ήταν $r = -0.162, p = 0.596$ και για τους υπερτασικούς $r = 0.005, p = 0.999$.

Δεν βρέθηκε σημαντικού βαθμού συσχέτιση μεταξύ ΜΑΠ και ΑΙΙ (μετά από κατάκλιση) τόσο στους νορμοτασι-





Εικόνα 17.



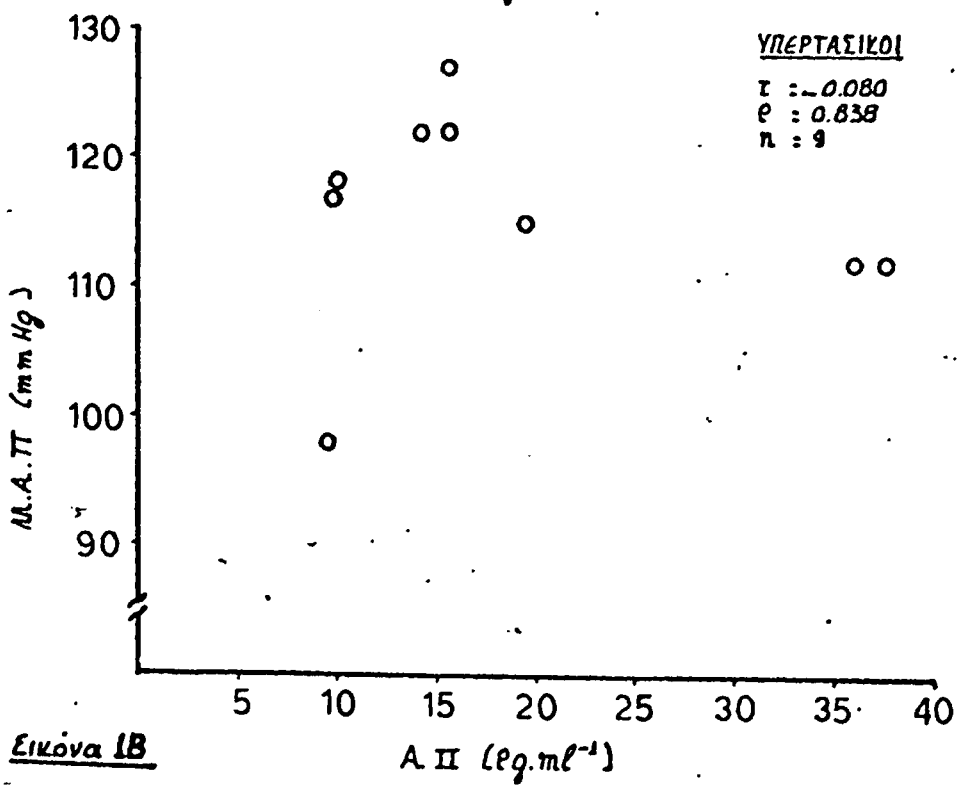
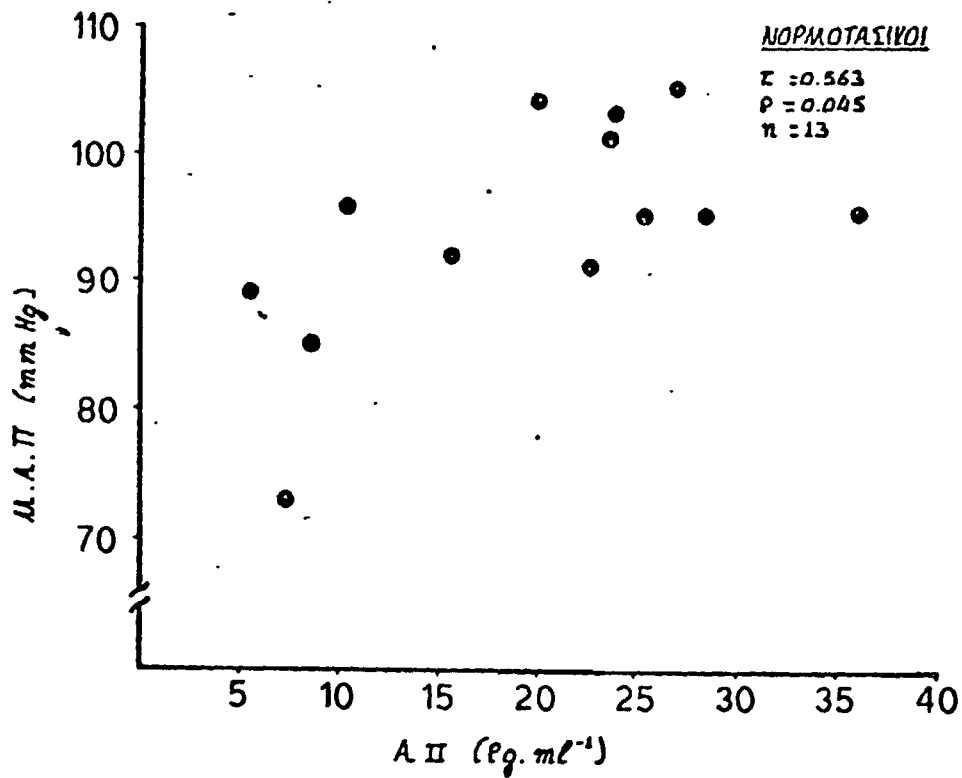
κούς ασθενείς ($r=0.563, p=0.045$) όσο και στους υπερτασικούς ($r=0.080, p=0.838$) ασθενείς (Εικόνα 18). Επίσης και μετά από ορθοστασία η ΜΑΠ και η ΑΙΙ δεν συσχετιζόνταν τόσο στους νορμοτασικούς ($r=0.225, p=0.459$) όσο και στους υπερτασικούς ασθενείς ($r=0.493, p=0.177$).

Η ΜΑΠ δεν συσχετιζόνταν επίσης με τα επίπεδα της ΕΣΡ στους υπερτασικούς ασθενείς τόσο μετά από κατάκλιση ($r=0.168, p=0.600$) όσο και μετά από ορθοστασία ($r=0.284, p=0.371$). Επίσης δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ΜΑΠ και ΞΕΣΡ μετά από κατάκλιση ($r=0.052, p=0.871$) και μετά από ορθοστασία ($r=0.347, p=0.269$) στους υπερτασικούς ασθενείς.

Τέλος, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ΜΑΠ και Αλδοστερόνης πλάσματος στους υπερτασικούς ασθενείς τόσο μετά από κατάκλιση ($r=0.257, p=0.420$) όσο και μετά από ορθοστασία ($r=0.422, p=0.172$). Στους Πίνακες 18 και 19 δίνονται οι συσχετίσεις διάφορων άλλων παραμέτρων τόσο για τους ασθενείς σαν σύνολο, όσο και για τους υπερτασικούς ασθενείς χωριστά.



ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ Μ.Α.Π (μετά από κατάκλιση) ΚΑΙ ΑΠ (μετά από κατάκλιση) ΣΤΟΥΣ ΝΟΡΜΟΤΑΣΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ



Εικόνα 1B



ΠΙΝΑΚΑΣ 18: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Παράμετροι		Συντελεστής συσχέτισης σειράς του Spearman r	Επίπεδο στατιστικής σημαντικής διαφοράς p	Αριθμός ζευγών μετρήσεων n	Συσχέτιση
A	B σε σχέση με				
ΑΙΙκ	ΑΛΠ	-0.299	0.175	22	ΟΧΙ
ΑΙΙκ	ΕΣΡκ	0.575	0.005	22	ΝΑΙ
ΑΙΙκ	% ΕΣΡκ	0.609	0.003	22	ΝΑΙ
ΑΙΙκ	% Na _A (SKRABAL)	0.040	0.871	19	ΟΧΙ
ΕΡΠκ	ΑΛΠκ	0.024	0.908	25	ΟΧΙ
ΕΡΠκ	ΑΙΙκ	0.196	0.380	22	ΟΧΙ
ΕΡΠκ	ΕΣΡκ	0.499	0.011	25	ΝΑΙ
ΕΡΠκ	%ΕΣΡκ	0.376	0.063	25	ΟΧΙ
ΕΡΠκ	%Na _A (SKRABAL)	-0.130	0.574	21	ΟΧΙ
ΑΛΠκ	ΕΣΡκ	-0.306	0.136	25	ΟΧΙ
ΑΛΠκ	%ΕΣΡκ	-0.044	0.834	25	ΟΧΙ
ΑΛΠκ	%Na _A (SKRABAL)	-0.412	0.063	21	ΟΧΙ
ΑΛΠο	ΕΣΡο	0.135	0.517	25	ΟΧΙ
ΑΛΠο	ΑΙΙο	0.227	0.309	22	ΟΧΙ
ΑΛΠο	% ΕΣΡο	0.193	0.354	25	ΟΧΙ
ΑΛΠο	%Na _A (SKRABAL)	-0.213	0.354	21	ΟΧΙ
ΑΙΙο	ΕΣΡο	0.427	0.047	22	ΝΑΙ
ΑΙΙο	ΑΛΠο	0.227	0.309	22	ΟΧΙ
ΑΙΙο	% ΕΣΡο	0.318	0.148	22	ΟΧΙ
ΑΙΙο	%Na _A (SKRABAL)	0.198	0.416	19	ΟΧΙ
ΕΡΠο	ΕΣΡο	0.593	0.002	25	ΝΑΙ
ΕΡΠο	ΑΙΙο	0.286	0.197	22	ΟΧΙ
ΕΡΠο	ΑΛΠο	-0.121	0.564	25	ΟΧΙ
ΕΡΠο	% ΕΣΡο	0.561	0.003	25	ΝΑΙ
ΕΡΠο	% Na _A (SKRABAL)	-0.061	0.790	21	ΟΧΙ
ΑΛΠκ	K ⁺ πλάσματος	-0.374	0.065	25	ΟΧΙ
ΑΛΠο	K ⁺ πλάσματος	-0.023	0.913	25	ΟΧΙ

Δεν υπήρχε επίσης σημαντικό βαθμό συσχέτιση μεταξύ ΕΡΠκ, ΕΡΠο, ΑΙΙκ, ΑΙΙο, ΑΛΠκ, ΑΛΠο, ΕΣΡκ, ΕΣΡο, ΑΣΡκ, ΑΣΡο, ΟΣΡκ, ΟΣΡο, ΕΣΡκ, %ΕΣΡο και κρεατινίνης πλάσματος, καθάρσης κρεατινίνης.

Παράμετρος_κ=μετά από κατάκλιση
Παράμετρος_ο=μετά από ορθοστασία



ΠΙΝΑΚΑΣ 19: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΥΕΛΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Α	Παράμετροι	Β	Συντελεστής		Επίπεδα στατιστικής		Αριθμός ζευγών μετρήσεων	Συσχέτιση
			συσχέτισης σειράς του Spearman (r)	p	σημαντικότητας	p		
	ΑΙΙΚ	σε σχέση με: ΕΣΡ	0.703	0.035			9	ΝΑΙ
	ΑΙΙΚ	" " ΑΛΠκ	-0.445	0.230			9	ΟΧΙ
	ΑΙΙΚ	" " ΕΣΡ	0.702	0.035			9	ΝΑΙ
	ΕΡΠκ	" " ΕΣΡ	0.575	0.050			12	ΟΧΙ
	ΕΡΠκ	" " ΑΙΙΚ	0.264	0.491			9	ΟΧΙ
	ΕΡΠκ	" " ΑΛΠκ	-0.165	0.608			12	ΟΧΙ
	ΕΡΠκ	" " ΕΣΡ	0.445	0.147			12	ΟΧΙ
	ΑΙΙο	" " ΕΣΡ	0.100	0.798			9	ΟΧΙ
	ΑΙΙο	" " ΑΛΠκ	-0.426	0.252			9	ΟΧΙ
	ΑΙΙο	" " % ΕΣΡ	0.300	0.433			9	ΟΧΙ
	ΕΡΠο	" " ΕΣΡο	0.559	0.059			12	ΟΧΙ
	ΕΡΠο	" " ΑΙΙο	0.116	0.765			9	ΟΧΙ
	ΕΡΠο	" " ΑΛΠκ	-0.364	0.244			12	ΟΧΙ
	ΕΡΠο	" " % ΕΣΡο	0.552	0.063			12	ΟΧΙ
	ΑΛΠκ	" " Κ ⁺ πλάσματος	-0.536	0.072			12	ΟΧΙ
	ΑΛΠκ	" " Κ ⁺ πλάσματος	-0.176	0.583			12	ΟΧΙ

Δεν υπήρχε επίσης σημαντικού βαθμού συσχέτιση μεταξύ ΕΡΠκ, ΕΡΠο, ΑΙΙΚ, ΑΙΙο, ΑΛΠκ, ΑΛΠο, ΕΣΡκ, ΕΣΡο, ΑΣΡκ, ΑΣΡο, ΟΣΡκ, ΟΣΡο, %ΕΣΡκ, %ΕΣΡο και κρεατινίνης πλάσματος, κάθαρσης κρεατινίνης

Ε.Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Η

Η χρόνια πυελονεφρίτιδα είναι μια συχνή αιτία "δευτεροπαθούς-νεφρογενούς" υπέρτασης. Ανάλογα με τον βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας, 12-85% των ασθενών στις διάφορες μελέτες είναι υπερτασικοί (Bengtsson et al 1968, Kinncaid-Smith et al 1973, Bailey et al 1978, Freedman 1979) και σύμφωνα με τον Arze και συν. (1982) ένα τρίτο (1/3) από όλους τους ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα προσέρχονται στα Ιατρεία για έλεγχο βαρειάς υπέρτασης.

Ποιοί είναι όμως οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την υπέρταση αυτής της νεφροπάθειας όταν δεν συνυπάρχει έκπτωση ή βαρεία ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας; Είναι εύκολο να υποθέσει κανείς ότι ο πυελονεφριτικός νεφρός προκαλεί υπέρταση όπως ο ισχαιμικός νεφρός στο πειραματικό μοντέλο του Goldblatt. Στη μελέτη αυτή δεν βρέθηκε ότι ο μηχανισμός ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη ή το Νάτριο είναι μοναδικοί υπεύθυνοι παράγοντες για την υπέρταση των ασθενών.

Αναφέρεται ότι κληρονομικοί και γεννητικοί παράγοντες όπως και συνδυασμός γεννητικών παραγόντων και περιβάλλοντος (Dahl et al 1962) μπορεί να παίζουν σπουδαίο ρόλο για την εγκατάσταση της υπέρτασης, αφού ένα οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης είναι πολύ πιο συχνό



σε υπερτασικούς ασθενείς από ό,τι σε νορμοτασικούς (Bengtsson et al 1968). Επίσης η Kincaid-Smith και συν. (1958) βρήκαν ότι μεταξύ ασθενών με κακοήγη υπέρταση, οι ασθενείς με χρόνια πνευμονοφρίτιδα είχαν οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης στην ίδια συχνότητα όπως και οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Έτσι σύμφωνα με τα παραπάνω, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η πνευμονοφρίτιδα αποκαλύπτει απλά και μόνο μια γενετική προδιάθεση για υπέρταση. Αυτό θα μπορούσε επίσης να εξηγήσει εύκολα και την αδυναμία παραγωγής υπέρτασης στα πειραματόζωα με πνευμονοφρίτιδα που προκλήθηκε πειραματικά (Shapiro and Kobernick 1959).

Από τους ασθενείς μας, κληρονομική επιβάρυνση υπέρτασης είχαν 2 νορμοτασικοί και 4 μόνο υπερτασικοί. Σε 3 δε από τους τελευταίους ασθενείς (AC, CN, WL) η υπέρταση εκδηλώθηκε (σύμφωνα με το ιστορικό) σε ηλικίες αντίστοιχα 22,9 και 30 ετών, ηλικίες αρκετά μικρότερες για την εκδήλωση ιδιοπαθούς υπέρτασης που σχετίζεται πολύ συχνά με επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό (Pickering 1974).

Πέρα από αυτά, υποστηρίχτηκε και η άποψη ότι σε πολλές περιπτώσεις που η πνευμονοφρίτιδα και η υπέρταση σχετίζονται κλινικά, η υπέρταση μπορεί να είχε προηγηθεί της πνευμονοφρίτιδας (Shapiro 1963). Σε υποστήριξη της παραπάνω πειραματικής μελέτης ο ίδιος συγγραφέας και οι συνεργάτες του επικαλούνται την παρατήρηση ότι ασθενείς



με ιδιοπαθή υπέρταση εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ουρολοιμώξεων (Lancet, 1968). Η άποψη όμως αυτή, επίσης δεν μπορεί να υποστηριχτεί στις περιπτώσεις παιδιών με χρόνια πυελονεφρίτιδα που είναι αποτέλεσμα κυστεοουρηθρικής παλλινδρόμησης ή άλλων ανωμαλιών του ουροποιητικού. Στις περιπτώσεις αυτές προηγείται πάντοτε η πυελονεφρίτιδα.

Το επιχείρημα της τυχαίας συνύπαρξης των δύο εννοιών που υποστηρίζεται και από τους Pfau και Rosenmann (1978) είναι επίσης δύσκολο να στηριχτεί αφού υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν θεραπεία ή βελτίωση της υπέρτασης μετά από αφαίρεση του πάσχοντος νεφρού ή της πυελονεφριτικής βλάβης (ημινεφρεκτομή) (Butler 1937, Kincaid-Smith 1961, Luke et al 1968, Lüscher et al 1981, Siamopoulos et al 1983).

Το 1955 η Kincaid-Smith περιέγραψε για πρώτη φορά (μικροσκοπικά) αγγειακές βλάβες στους νεφρούς ασθενών με πυελονεφρίτιδα, ενώ αργότερα οι Ljungqvist και Richardson (1969) περιέγραψαν παρόμοιες βλάβες στα πειραματόζωα. Υποστηρίζεται δε ότι οι βλάβες αυτές είναι υπεύθυνες για υπερέκκριση ρενίνης (από μεταστενωτική ισχαιμία του νεφρικού παρεγχύματος) με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης. Παρ'όλα αυτά ο Heptinstall και συν. (1960) χρησιμοποιώντας εγχύσεις ακτινοσκιεράς ουσίας σε πυελονεφρικούς ουλοποιημένους νεφρούς δεν διαπίστωσαν ανατο-



μική βλάβη του αγγειακού δέντρου.

Η θεωρία της πιθανής αύξησης του αριθμού των κυττάρων της παραπειραματικής συσκευής δεν αποδείχτηκε επίσης στις περιπτώσεις ασθενών με χρόνια πυελονεφρίτιδα (Turgeon and Sommers 1961).

Ο Bailey και συν. (1978) μετά από μετρήσεις της ρενίνης των νεφρικών φλεβών και ο Brod και συν. (1981) μετά από μετρήσεις της ρενίνης στο περιφερικό αίμα, συμπέραναν ότι η ρενίνη είναι απίθανο να ευθύνεται παθογενετικά για την υπέρταση στη χρόνια πυελονεφρίτιδα. Χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης βρήκαν και οι Vaughan και συν. (1975) σε μια ομάδα από 14 ασθενείς με ετερόπλευρη χρόνια πυελονεφρίτιδα και υπέρταση. Ωστόσο άλλοι συγγραφείς αναφέρουν αυξημένα επίπεδα ρενίνης στο περιφερικό αίμα (Savage et al 1978) καθώς επίσης και στις νεφρικές φλέβες ασθενών με πυελονεφριτικούς νεφρούς (Stecker et al 1977, Lüscher et al 1981, Siampoulós et al 1983). Στη μελέτη αυτή η διάμεση τιμή της ενεργότητας της ρενίνης του πλάσματος (ΕΡΠ) των ασθενών ήταν (στατιστικά) σημαντικά μεγαλύτερη από τη διάμεση τιμή των φυσιολογικών ατόμων.

Έχει δειχθεί ότι η μέτρηση της ΕΡΠ στο περιφερικό αίμα είναι ασφαλής δείκτης της έκκρισης ρενίνης (Sealey et al 1973). Παρ'όλα αυτά επειδή η μέτρηση της ΕΡΠ γίνεται *in vitro*, μπορεί να υποστηριχτεί ότι δεν



αντιπροσωπεύει απόλυτα και το ρυθμό παραγωγής Αγγειο-
τενσίνης II (AII) *in vivo*. Τα ευρήματα όμως των αυξη-
μένων επιπέδων AII στους ασθενείς μας που διέφεραν ση-
μαντικά από τα επίπεδα της AII των φυσιολογικών ατό-
μων επιβεβαιώνουν τα ευρήματα των μετρήσεων της ΕΡΠ.

Επειδή πιθανά το υπόστρωμα της δράσης της ρε-
νίνης (αγγειοτενσινογόνο) μπορεί σε μερικούς ασθενείς
να είναι παθολογικά μειωμένο (ηπατοπάθειες) με αποτέ-
λεσμα τη μειωμένη παραγωγή αγγειοτενσίνης I, σαν συ-
μπληρωματική μέθοδος της εκτίμησης του άξονα ρενίνης-
αγγειοτενσίνης θεωρείται η μέτρηση της ενεργής συγκέ-
ντρωσης ρενίνης (ΕΣΡ) και η μέτρηση της ολικής συγκέ-
ντρωσης ρενίνης (ΟΣΡ).

Τα επίπεδα της ΕΣΡ βρέθηκαν στατιστικά μεγαλύ-
τερα στους ασθενείς μας από,τι στα φυσιολογικά άτομα.
Επιπλέον, υπήρχε μια πολύ καλή θετική συσχέτιση μεταξύ
ΕΣΡ και AII στους πυελονεφριτικούς ασθενείς.

Τα επίπεδα της ανενεργής ρενίνης του πλάσματος
(ΑΣΡ) που υπολογίστηκαν μετά από αφαίρεση των τιμών
της ΕΣΡ από τις τιμές της ολικής συγκέντρωσης ρενίνης
(ΟΣΡ) δεν διέφεραν μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών α-
τόμων. Αυτό είναι όμως αναμενόμενο αφού σύμφωνα με τον
Derckx και συν. (1981) η ΑΣΡ αποτελεί υπολογισμένο ερ-
γαστηριακό μέγεθος και αντίθετα με την ΕΣΡ που παράγε-
ται στους νεφρούς, η ΑΣΡ παράγεται και σε άλλους ο-
στούς. Επιπλέον, δεν είναι σίγουρο ότι η ΑΣΡ χρησιμεύει



in vivo σαν πηγή κυκλοφορούσης ΕΣΡ (Sealey and Atlas 1984, Laragh 1984).

Ο έλεγχος του συστήματος "ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη" τόσο στα φυσιολογικά άτομα όσο και στους ασθενείς μας συμπληρώθηκε με τη μέτρηση της αλδοστερόνης του πλάσματος. Θεωρείται σήμερα παραδεκτό ότι σε ασθενείς με παρεγχυματική νεφρική νόσο χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, τα επίπεδα της αλδοστερόνης συνοδεύουν τα επίπεδα της ρενίνης. Ο Gold και συν. (1965) που μελέτησε ασθενείς με παρεγχυματικές νόσους και με ελαφρά ή μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια βρήκε τα επίπεδα της αλδοστερόνης του πλάσματος από χαμηλά μέχρι αυξημένα.

Στο υλικό των ασθενών μας τα επίπεδα της αλδοστερόνης του πλάσματος βρέθηκαν σημαντικά ψηλότερα από τα επίπεδα των φυσιολογικών ατόμων μετά από κατάκλιση. Δεν υπήρχε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων μετά από ορθοστασία. Επίσης δεν υπήρχε στατιστική διαφορά στην αλδοστερόνη των ούρων 24ώρου μεταξύ των δύο ομάδων πράγμα που σημαίνει ότι η ενδεχόμενη μειωμένη νεφρική λειτουργία μερικών ασθενών δεν επηρέασε την έκκριση της ορμόνης.

Οι διάμεσες τιμές του ολικού ανταλλάξιμου Νατρίου (Na_A), του Na_A/kg βάρους σώματος αλλά και του Na_A σε σχέση με το καθαρό βάρος σώματος (Κ.Β.Σ) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών α-



τόμων. Παρ'όλα αυτά όταν το Na_A εκφράστηκε σαν εκατοστιαία αναλογία τόσο του υπολογισμένου από τον τύπο των Nickolson και Zilva (1964) με βάση τον δείκτη Leanness, όσο και του υπολογισμένου με βάση τον τύπο του Skrabal και συν. (1973) οι ασθενείς είχαν σαν σύνολο ψηλότερες τιμές από ό,τι τα φυσιολογικά άτομα. Τα αντιφατικά αυτά ευρήματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν αφού από τη μιά μεριά ο υπολογισμός του καθαρού βάρους σώματος (Κ.Β.Σ) δεν είναι ακριβής με τις συνηθισμένες μεθόδους (μέτρηση του Π.Α.Δ) και από την άλλη, η έκφραση του Na_A σαν εκατοστιαία αναλογία των υπολογισμένων με τις δύο παραπάνω μεθόδους υπερεκτιμάται σε περιπτώσεις παχύσαρκων ασθενών.

Αν από τα παραπάνω μπορούμε με δυσκολία να πούμε ότι το Na_A δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και όλων των ασθενών, μπορούμε από την άλλη μεριά εύκολα να ισχυριστούμε ότι δεν υπήρχε διαφορά στα επίπεδα Na_A μεταξύ υπερτασικών ασθενών και φυσιολογικών ατόμων.

Παρόμοιες ήταν και οι παρατηρήσεις τόσο των Hollander και συν. (1961) που βρήκαν φυσιολογικά επίπεδα Na_A σε μη ουραιμικούς ασθενείς με νεφρογενή υπέρταση όσο και του Wong και συν. (1978) που δεν βρήκαν διαφορές στα επίπεδα του Na_A μεταξύ υπερτασικών ασθενών με χρόνια πνευμονοφρίτιδα ή με άλλες παρεγχυματικές νό-



σους και νορμοτασικών παρόμοιων ασθενών.

Αντίθετα με την ιδιοπαθή υπέρταση που τα επίπεδα του Na_A είναι φυσιολογικά (Davies et al 1979) και σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης μόνο σε ηλικιωμένους ασθενείς (Beretta-Piccoli et al 1981), στο τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας η συσχέτιση μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) και Na_A είναι σημαντική (Dathan et al 1973). Στις περιπτώσεις όμως παρεγχυματικών νεφρικών νόσων χωρίς νεφρική ανεπάρκεια δεν υπάρχει ομοφωνία. Έτσι ενώ ο Dustan και συν. (1972) και ο Beretta-Piccoli και συν. (1976) αναφέρουν θετική συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και Na_A , από την άλλη μεριά τα ευρήματα του Wilkinson (1978) είναι αντίθετα. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά του τελευταίου συγγραφέα αφού δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ ΜΑΠ και Na_A στους ασθενείς μας.

Πέρα όμως από την αδυναμία για συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης με το Na_A δεν υπήρξε επίσης συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης με τις διάφορες άλλες παραμέτρους (ΕΡΠ, ΑΙΙ, ΕΣΡ, Αλδοστερόνη) του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα επίπεδα της ΕΡΠ διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Για να υποστηριχτεί όμως ότι τα διάφορα αυτά επίπεδα σχετίζονται άμεσα με την παθογένεια της υπέρτασης πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι



παράγοντες όπως η φυλή, η ηλικία και το φύλο του ασθενή, γιατί οι νέγροι έχουν (φυσιολογικά) χαμηλότερα επίπεδα ρενίνης από ό,τι οι λευκοί, γιατί η έκκριση της ρενίνης μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και γιατί οι άντρες τείνουν να έχουν μεγαλύτερες τιμές από τις γυναίκες. Είναι επίσης γνωστό ότι προκειμένου να αξιολογηθούν τα επίπεδα της ρενίνης του πλάσματος κάποιου ασθενή θα πρέπει να συσχετιστούν με το νάτριο του σώματος ή των ούρων (Brown et al 1963-1964, Beevers et al 1975, Goodwin 1974, Ledingham et al 1967, Laragh et al 1972, Laragh 1973, Laragh and Sealey 1977) και τούτο γιατί η κατακράτηση νατρίου και νερού που προκαλείται από την αυξημένη αλδοστερόνη, επιδρά σαν παλλίνδρομος αρνητικός μηχανισμός που μειώνει στη συνέχεια την έκκριση ρενίνης μέσω τασεούποδοχέων (Laragh 1981, Bühler et al 1972). Στους ασθενείς μας δεν υπήρχε συσχέτιση ούτε της ΕΡΠ αλλά και ούτε της ΑΙΠ με το Na_A .

Σε μία προσπάθεια διάσωσης της ρενίνης σαν υπεύθυνης για την παθογένεια της νεφρογενούς υπέρτασης, οι Cuesta και συν. (1976) υποστηρίζουν ότι, στα πρώιμα στάδια της νεφρικής προσβολής υπάρχει υπερέκκριση ρενίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΙΠ. Αργότερα και ενώ τα επίπεδα της ΑΙΠ τείνουν να μειωθούν η υπέρταση διατηρείται. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα επίπεδα των παραπάνω ουσιών που είναι ακόμα στα ανιχνεύσιμα όρια



είτε έχουν αυξημένη αγγειοσυσπαστική δράση είτε η φυσιολογική τους δράση ενισχύει άλλους μηχανισμούς υπέρτασης.

Η αλδοστερόνη μπορεί να παίζει επίσης σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της νεφρογενούς υπέρτασης, παρ' όλο που δεν υπήρχε διαφορά στις τιμές μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών. Σε μιά ομάδα 120 ατόμων ηλικίας 49 χρόνων, ο Ljughan και συν. (1981) βρήκαν ότι, μόνον η αλδοστερόνη του πλάσματος σχετίζονταν σημαντικά με την αρτηριακή πίεση και ότι τα υπερτασικά άτομα είχαν συγκριτικά μεγαλύτερα επίπεδα αλδοστερόνης από ό,τι τα νορμοτασικά. Η αυξημένη αλδοστερόνη μπορεί να επηρεάσει στη συνέχεια τα επίπεδα του ενδοκυττάριου Na^+ (Edelman 1979), τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη διεγερσιμότητα των λείων μυϊκών ινών και μεγαλύτερη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες (Friedman and Friedman 1976, Blaustein 1977).

Στις περιπτώσεις όμως που η αλδοστερόνη δεν είναι αυξημένη (όπως στους υπερτασικούς ασθενείς αυτής της μελέτης) η θεωρία της ενδοκυττάριας δράσης του Na^+ θα μπορούσε να υποστηριχτεί από την ύπαρξη κάποιου χυμικού τροποποιητή (νατριουρητική ορμόνη) που σύμφωνα με τους DeWardener και MacGregor (1980) παρεμποδίζει τη μεταφορά νατρίου τόσο ενδοεμφρικά όσο και σε άλλους ιστούς. Έτσι παρεμποδίζεται επίσης η καλή λειτουργία της αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ με αποτέλεσμα την μειωμένη αποβολή Ca από τα



κύτταρα, που οδηγεί σε αυξημένη διεγερσιμότητα των κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων (Blaustein 1977). Για την υποστήριξη όμως της παραπάνω θεωρίας στην υπέρταση της χρόνιας πυελονεφρίτιδας δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες.

Όπως είναι γνωστό, η αρτηριακή πίεση του αίματος είναι αποτέλεσμα της σχέσης δύο παραγόντων, της καρδιακής παροχής και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Η παραπάνω σχέση εκφράζεται με την εξίσωση: αρτηριακή πίεση = καρδιακή παροχή X περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις.

Το 1969 ο Frolich και συν. μελέτησαν 11 ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα και διαπίστωσαν φυσιολογική καρδιακή παροχή και αυξημένα επίπεδα ολικών περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Δεν δίνονται όμως λεπτομέρειες τόσο για τη νεφρική λειτουργία των ασθενών όσο και για τη πιθανή βλάβη των αγγείων λόγω της υπέρτασης. Από την ίδια ομάδα των συγγραφέων υποστηρίχτηκε αργότερα ότι, η νεφρογενής υπέρταση σε ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, σχετίζεται κύρια με ογκοεξαρτώμενους μηχανισμούς, ενώ η υπέρταση ασθενών με στένωση (μη αθηρωματική) της νεφρικής αρτηρίας, σχετίζεται με ενεργή καρδιακή συμμετοχή και νευρικούς μηχανισμούς (Frolich et al 1971).

Μια αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου πλάσματος στη νεφρογενή υπέρταση που σχετίζεται με τα επίπεδα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης έχει αναφερθεί και από τον



Dustan και συν. (1973). Αντίθετα ο Brod και συν (1981) δεν βρήκαν τέτοια συσχέτιση όταν μελέτησαν 47 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (χωρίς νεφρική ανεπάρκεια). Παρ' όλα αυτά οι συγγραφείς διαπίστωσαν μια ελαττωμένη διατασιμότητα του φλεβικού δέντρου της κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα τη γρήγορη ώθηση του αίματος στην κεντρική φλεβική κυκλοφορία και αύξηση της καρδιακής παροχής.

Επειδή η ΕΡΠ βρέθηκε φυσιολογική, το δε Na_A ελαφρά μειωμένο σ' αυτούς τους ασθενείς, οι παραπάνω συγγραφείς συμπεραίνουν ότι, στα πρώιμα στάδια των χρόνιων νεφρικών παρεγχυματικών νόσων και για μικρό χρονικό διάστημα, ο όγκος του κυκλοφορούντος αίματος αυξάνει και οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής παροχής χωρίς παράλληλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Στη συνέχεια όμως, λόγω διαταραχής της αντλίας Na^+ , οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις αυξάνονται με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης. Με την αύξηση όμως της αρτηριακής πίεσης, οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και η καρδιακή παροχή επανέρχονται στα προηγούμενα επίπεδα, η δε αυξημένη αρτηριακή πίεση διατηρείται από νέα αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων που προκαλείται από πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριολίων (λόγω της υπέρτασης) και από τα επίπεδα της ΑΠΙ που μπορεί να κυμαίνονται και στα φυσιολογικά όρια. Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και οι O-nesti και συν. (1976) που πιστεύουν επίσης ότι η αύξηση



των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων που συνοδεύεται σύμφωνα με τους Fagard και συν. (1977) από χαμηλά επίπεδα ΕΡΠ, είναι πιο χαρακτηριστική στα τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης βρέθηκε ενεργοποιημένο στους ασθενείς μας σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα. Παρ' όλα αυτά εκείνο που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις διάφορες παράμετρους του συστήματος που μετρήθηκαν μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών.

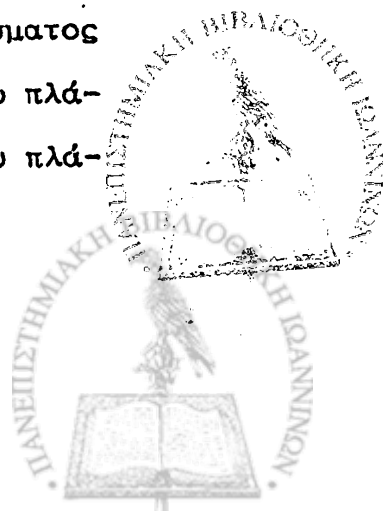
Σύμφωνα λοιπόν τόσο με τα ευρήματα αυτής της μελέτης όσο και με τις αναφερθείσες θεωρίες και μηχανισμούς που έχουν κατά καιρούς προταθεί, η αιτιολογία της υπέρτασης στη χρόνια πυελονεφρίτιδα είναι δύσκολο να εξηγηθεί, όπως είναι και η αιτιολογία της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Είναι πιθανό, ότι η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική με ένα μωσαϊκό από υπεύθυνους εμπλεκόμενους μηχανισμούς. Φαίνεται δε, ότι η αναλογία κάθε μηχανισμού ποικίλει και δεν είναι η ίδια σε όλους τους ασθενείς.



Σ.Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Με σκοπό την ανεύρεση του βαθμού συμμετοχής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης καθώς και του Νατρίου στην υπέρταση της χρόνιας πυελονεφρίτιδας, μελετήθηκαν 25 ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα (20 άνδρες και 5 γυναίκες) με μέση ηλικία 31.4 χρόνια (φάσμα 15-58 χρόνια). Ετερόπλευρη χρόνια πυελονεφρίτιδα διαγνώστηκε σε 19 ασθενείς και αμφοτερόπλευρη σε 6. Η κρεατινίνη του ορού εκτός από έναν ασθενή που είχε μικρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, κυμαίνονταν στα φυσιολογικά όρια. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με την αρτηριακή τους πίεση σε υπερτασικούς (αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 150 mm Hg συστολική και/ή πάνω από 95 mm Hg Διαστολική) και νορμοτασικούς όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ήταν κάτω από τα αναφερθέντα. Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, υπήρχαν 13 (52%) ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (νορμοτασικοί) και 12 (48%) υπερτασικοί. Σαν ομάδα ελέγχου μελετήθηκαν 25 φυσιολογικά άτομα με την ίδια μέση ηλικία καθώς και φύλο με τους ασθενείς. Κανένα από τα άτομα αυτά δεν είχε υπέρταση ή παθολογική κρεατινίνη του ορού.

Τόσο στα φυσιολογικά άτομα όσο και στους ασθενείς μετρήθηκαν: η ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος (ΕΡΠ), η αγγειοτενσίνη II (ΑΙΙ), η αλδοστερόνη του πλάσματος (ΑΛΠ), η ενεργής συγκέντρωση ρενίνης του πλά-



σματος (ΕΣΡ) και η ολική συγκέντρωση της ρενίνης του πλάσματος (ΟΣΡ). Επίσης υπολογίστηκαν τα επίπεδα της ανενεργής ρενίνης του πλάσματος (ΑΣΡ) καθώς και η εκατοστιαία αναλογία της ΕΣΡ (% ΕΣΡ). Όλες οι παραπάνω μετρήσεις και υπολογισμοί έγιναν σε δείγματα περιφερικού αίματος τόσο μετά από 2ωρη κατάκλιση όσο και μετά από ορθοστασία των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών. Πέρα από τις παραπάνω παραμέτρους υπολογίστηκε το ανταλλάξιμο νάτριο (Na_A) και μετρήθηκαν η αλδοστερόνη, το νάτριο και το κάλιο των ούρων 24ώρου, καθώς επίσης η κάθαρση κρεατινίνης και διάφορες βιοχημικές παράμετροι του αίματος.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα είχαν σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα ΕΡΠ, ΑΓΓ, ΑΛΠ (μετά από κατάκλιση μόνο), ΕΣΡ και %ΕΣΡ. Για το Na_A τα αποτελέσματα είναι ασαφή, ενώ καμιά από τις άλλες παραμέτρους δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών ατόμων. Παρ' όλα αυτά αν και μερικοί ασθενείς είχαν πολύ ψηλές τιμές ΕΡΠ, όμως δεν υπήρχε (στατιστικά) σημαντική διαφορά για καμιά από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ασθενών.

Συμπερασματικά θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι, το σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη είναι ενεργοποιημένο στη χρόνια πνευμονοφρίτιδα, αλλά δεν φαίνεται



να είναι μοναδικά υπεύθυνο για την υπέρταση αυτή της νεφροπάθειας . Τόσο το νάτριο όσο και άλλοι μηχανισμοί (που συζητήθηκαν) πιθανά συμμετέχουν είτε για την έναρξη είτε για τη διατήρηση της υπέρτασης, με αποτέλεσμα τον ισχυρισμό ότι η νεφρογενής αυτή υπέρταση όπως και η ιδιοπαθής είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας.



MECHANISMS INVOLVED IN THE HYPERTENSION
INDUCED BY CHRONIC PYELONEPHRITIS

A Thesis

by

Dr.Kostas C.Siamopoulos

S U M M A R Y

This study was undertaken in order to determine the contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system as well as the role of sodium in the development of hypertension in chronic pyelonephritis.

Twenty-five patients with chronic pyelonephritis (20 males and 5 females) with a mean age of 31.4 years (range 15-58 years) were studied. Unilateral chronic pyelonephritis was diagnosed in 19 patients and bilateral in 6. In all patients plasma creatinine was within normal values and only 1 patient had slightly reduced renal function.

In 12(48%) patients blood pressure after 2 hours of recumbency was 150 mm Hg or more (systolic) and/or more than 95 mm Hg (diastolic). These patients were considered hypertensive. The remaining 13(52%) patients with blood pressure levels below these values were classified as normotensive. We used as controls twenty-five normal, age and sex matched volunteers. All of them were normotensive with normal plasma creatinine.

The following measurements were performed in both groups (patients and normal controls): Plasma Renin Activity (PRA), Angiotensin II (A_{II}), Plasma Aldosterone (ALP), Active Renin Concentration (ARC), and Total Renin Concentration (TRC). Inactive Renin Concentration (IRC) as well



as the per cent active renin (%ARC) were also calculated. All the above measurements were done to peripheral venous blood samples which were taken after 2 hours of recumbency as well as after 2 hours of patients' ambulation. Exchangeable sodium (Na_E), 24 hour urine aldosterone (AL.U), 24 hour urine sodium and potassium, creatinine clearance and some other biochemical measurements were also performed.

The results showed that PRA, A_{II} , ALP (after recumbency only), ARC and %ARC were significantly higher in pyelonephritic patients than in our control volunteers. The results of Na_E were not clear while no difference observed between the two groups regarding the other measurements. There was no statistically significant difference between hypertensive and normotensive patients in the above parameters measured although PRA was very high in some hypertensive patients.

In conclusion, the renin-angiotensin-aldosterone system is activated in chronic pyelonephritis but it is not the only cause for the hypertension of this kind of nephropathy. Sodium and other mechanisms (which have been discussed) possibly contribute either for the initiation or for the maintenance of the hypertension, supporting the hypothesis that the aetiology of this renal hypertension, like essential hypertension, is multifactorial.



B I B Λ I O Γ Ρ Α Φ Ι Α

Abe K., Imai Y., Sato M., et al.

Exaggerated fractional sodium excretion in hypertension with advanced renal disease: the role of renal prostaglandin and kallikrein. Clin Science 61:327 (1981).

Allbutt C.

Senile plethora or high arterial pressure in elderly persons. Abstr Trans Hunterian Society 77th Session, 38 (1896).

Ambard L., Beaujard E.

Causes de l'hypertension arterielle. Arch Gen Med 1:520 (1904).

Apfelbach C.W., Jensen C.R.

Experimental chronic renal insufficiency in dogs, with special reference to arterial hypertension. J Clin Invest 10:162 (1931).

Arze R.S., Ramos J.M., Owen J.P., Morlen A.R., Elliot R.N., Wilkinson R., Wark M.K., and Kerr D.N.S.

The Natural History of Chronic Pyelonephritis in the adult. Quarterly J Med II, 204:396 (1982).

Bailey R.R., McRae C.U., Mailing T.M.J., Tisch G., Little P.J

Renal vein renin concentration in the hypertension of unilateral reflux nephropathy. J Urol 120:21 (1978).

Baker G.P.Jr., Page L.B., and Leadbetter G.W.

Hypertension and renovascular disease. A follow-up study of 23 patients with an analysis of factors in-



fluencing the results of surgery. N Engl J Med 267:
No.26, 1325 (1962).

Beevers D.G., Brown J.J., Fraser R., Lever A.F., Mor-
ton J.J., Robertson J.L.S., Semple P.F., and . . Tree
M.

The clinical value of renin and angiotensin estima-
tions. Kidney International Vol.8,s-181 (1975).

Bengtsson U., Hogdahl A.M., Hood B.

Chronic non-obstructive pyelonephritis and hyperten-
sion: a long term study. Quarterly J Med 37:361 (1968).

Beretta-Piccoli C., Weidmann P., DeChatel R., Reubi
F.

Hypertension associated with early stage kidney di-
sease. Complementary roles of circulating renin, the
Body/Sodium Volume state and duration of hyperten-
sion. Am J Med 61:739 (1976).

Beretta-Piccoli C., Davies D.L., Boddy K., et al
Relation of arterial pressure with exchangeable and
total body sodium and with plasma exchangeable and
total body potassium in essential hypertension. Clin
Science 61: 81_s (1981).

Blair-West G.R., Goghlan J.P., Denton D.A., Funder J.W.,
Scoggins B.A., and Wright R.D.

The effect of the heptapeptide (2-8) and hexapeptide
(3-8) fragments of angiotensin II of the renin-angio-



tensin system. J Clin Endocrinol Metab 41:1025(1971).

Blaustein M.P.

Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. Am J Physiol 232: c1165 (1977).

Blumberg A., Nelp W.B., Hegstrom R.M., Scribner B. H.

Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. The Lancet 2:69 (1967).

Boyd G.W.

An Inactive Higher Molecular weight Renin in Normal Subjects and Hypertensive Subjects. Lancet 1:215(1977).

Braun-Menendez E., Fasciolo J.C., Leloir L.F., Munoz J.M.

The substance causing renal hypertension. J Physiol 89; 283 (1940).

Bright R.

Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine with observations. Guy's Hospital Reports 1:380 (1836).

Brod J., Hilfenhauss M., Bahlmann J.

Haemodynamic basis of renovascular and renal hyper-



tension in relation to the pathogenetic mechanisms.
Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology, Athens. Thessaloniki: Karger University Studio: 1125 (1981).

Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.
L.S.

Influence of sodium loading and sodium depletion on plasma-renin in man. Lancet 2:278 (1963).

Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.
L.S.

Influence of sodium deprivation and loading on the plasma-renin in man. J Physiol 173: 408 (1964).

Brown J.J., Curtis J.R., Lever A.F., Robertson J.S., DeWardener H.E., and Wing A.J.

Concentration and the control of blood pressure in patients on maintenance haemodialysis. Nephron 6:329 (1969).

Brown J.J., Düsterdieck G., Fraser R., Lever A.F., Robertson J.I.S., Tree M., Weir R.J.

Hypertension and chronic renal failure. Br Med Bull 27:128 (1971).

Brunner H.R., Kirshman J.D., Sealey J.E., Jaragh J.
L.

Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. Science 174:1344 (1971).



Bühler F.R., Laragh J.H., Baer L., Vaughan E.D.Jr., and
Brunner H.R.

Propranolol inhibition of renin secretion. A specific
approach to diagnosis and treatment of renin-depen-
dent hypertensive disease. N Engl J Med 287:1209(1972).

Butler A.M.

Chronic pyelonephritis and arterial hypertension. J
Clin Invest 16:889 (1937).

Carretero O.A., and Beierwaltes W.H.

Effect of Glandular Kallikrein Kinins and Aprotinin
(A Serine Protease Inhibitor) on Renin Release. J
Hyperten 2(suppl.1):125 (1984).

Catt K.J., Zimmet P.Z., Cain M.D., Cran E., Best J.B.,
and Coghlan J.P.

Angiotensin II blood levels in human hypertension.
Lancet 1:459 (1971).

Cohen E.L., Grim C.E., Conn J.W., Blough W.M., Guyer R.
B., Kem D.C., and Lucas C.P.

Accurate and rapid measurements of plasma renin acti-
vity by radioimmunoassay. J Labor and Clin Med 77:1025-
(1971).

Coleman T.G., and Guyton A.C.

Hypertension caused by salt loading in the dog. iii.
Onset transients of cardiac output and other circula-



tory variables. *Circulation Research* 25:153 (1969).

Connor T.B., Thomas W.C.Jr., Haddock L., and Howard J. E.

Unilateral renal disease as a cause of hypertension: its detection by ureteral catheterization studies. *Ann. Intern Med* 52:544 (1960).

Cope C.L., and Pearson J

Aldosterone secretion in severe renal failure. *Clin Science* 25:331 (1963).

Cuesta V., Bianchi G., Brown J.J., Caravaggi A.M., Davies D.L., Deheneffe J., Fraser R., Lever A.F., Morton J.J., Oelkers W., Robertson J.I.S., and Schalekamp M.

A

Arterial pressure and plasma Angiotensin II. Concentration in Renal Hypertension. *Proceedings of the 6th International Congress of Nephrology. Florence 1975, pp.243-254 (Karger, Basel). (1976).*

Dahl L.K., Heine M., and Tassinari L.

Effects of chronic salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J Exper Med* 115:1173 (1962).

Dathan J.R.E., Johnson D.B., and Goodwin F.J.

The relationship between body fluid compartment volumes, renin activity and Blood pressure in chronic renal



failure. Clin Sci Mol Med 45:77 (1973).

Davies D.L., Schalekamp M.A., Beevers D.G., Brown J.J.,
Briggs J.D., Lever A.F., Medina A.M., Morton J.J., Rober-
tson J.I.S., and Tree M.

Abnormal relation between exchangeable sodium and
the renin-angiotensin system in malignant hyperten-
sion with chronic renal failure. Lancet 1:683 (1973).

Davies D.L., McElrow K., Atkinson A.B., et al.

Relationship between exchangeable sodium and blood
pressure in different forms of hypertension in man.
Clin Science 57:69_s (1979).

Davis J.O., Higgins J.T.Jr., and Uruguhart J.

Relation of renin and angiotensin II to aldosterone
secretion and sodium excretion in Aldosterone. Edited
by Baulieu E.E., Robel P., Philadelphia F.A., Davis Com-
pany p.175 (1964).

Derkx F.H.M., Wenting G.J., Man In't Veld A.J., VGoool J.M.
G., Verhoeven R.P., and Schalekamp M.A.D.H.

Inactive renin in human plasma. Lancet 2:496 (1976).

Derkx F.H.M., Schalekamp M.P.A., and Schalekamp A.D.H.

Two forms of plasma renin after activation in vitro
and their relation to natural plasma renin. Clin Scie-
nce 61:295_s (1981).

DeWardener H.E., and MacGregor G.A



Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: Its possible role in essential hypertension (Editorial) *Kidney International* 18:1 (1980).

Dominguer R.

Effect on the blood pressure of the rabbit of arteriosclerosis and nephritis caused by uranium. *Arch Path* 5:577(1928).

Dustan H.P., Page I.H., and Poutasse E.F.

Renal hypertension (medical progress) *N Engl J Med* 261 (13):647(1959).

Dustan H.P., Tarazi R.C., and Bravo E.L.

Physiologic characteristics of hypertension. *Am J Med* 52:610(1972).

Dustan H.P., Tarazi R.C., Bravo E.L., Dart R.A

Plasma and extracellular fluid volumes in hypertension. *Circulation Research* 32(suppl):1 (1973).

Edelman I.S.

Mechanism of action of aldosterone energetic and permeability factors. *J Endocrinol* 81:49(1979).

Edwards K.D.G., and Whyte H.M

Creatinine excretion and body composition. *Clin Sci* 18:361 (1959).

Elliot D.F., Peart W.S.

Amino-acid sequence in a hypertensin. *Nature* 177:527(1956).



Frölich E.D., Tarazi R.C., Dustan H.P.

Hemodynamic and functional mechanisms in two renal hypertensions:arterial and pyelonephritis.Am J Med Sci 261(4):189(1971).

Frölich J.S., Robertson D., Kitajima W., Rosenkraud B., and Reimann I.

Prostaglandins in Human Hypertension:Relationships to Renin,Sodium and Antihypertensive Drug action.In: Frontriers in Hypertension Research.Laragh J.H., Bühler F.R.,Seldin D.W.(Eds).Springer-Verlag 1981.

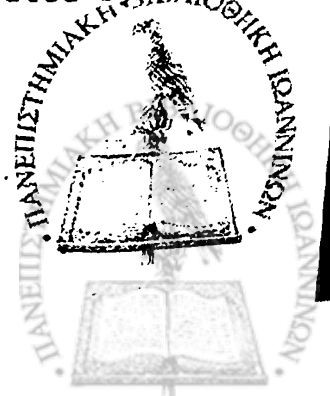
Gavras H.,Brunner H.R.,Vaughan E.D.Jr.,Laragh J.H
Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. Science 180:1369(1973).

Gold E.M.,Kleeman C.R., Ling S., Yawata M.,and Maxwell M.
Sustained aldosterone secretion in chronic renal failure.Clinical Research 13:135 (1965).

Goldblatt H.,Lynch J.,Hanzal R.F.,Summerville W.W.
Studies on experimental hypertension.I.The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia.J Exper Med 59:347(1934).

Goodwin F.J.

Why measure renin?In:Tenth Symposium on Advances Medicine(Royal College of Physicians in London).Edited by



Fagard R., et al

Plasma renin levels and systemic hemodynamics in essential hypertension. Clin Sci Mol Med 52:591(1977).

Freedman L.R.

Interstitial renal inflammation including pyelonephritis and urinary tract infection. In: Stranss and Welt's Diseases of the Kidney. 3rd Ed (Earleg L.E., Gottschalk C.W, Eds). Bost: Little Brown and Co, pp.817(1979).

Freeman R.H., Davis J.O., Lohmeier T.E., and Spielman W.S.

(Des-Asp¹) Angiotensin II: Mediator of the renin-angiotensin system? Fedn Proc Fedn Am Socs Exp Biol 36: 1766 (1977).

Freeman R.H., Davis J.O., Sweet W.D., and Vari R.

Prostaglandins and the control of renin secretion. J Hypert 2(suppl.1):43 (1984).

Friedman S.M., and Friedman C.L.

Cell permeability, sodium transport and the hypertensive process in the rat. Circulation Research 39:433 (1976).

Frölich E.D., Tarazi R.C., Dustan H.P.

Reexamination of the hemodynamics of hypertension. Am J Med Sci 257:9(1969).



Ledingham J.G.G., London, Pitman Medical, p.188(1974).

Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W.Jr., Liard J.F., Manning R.D.Jr., and Norman R.A.Jr.

Role of renal salt and water clearance in renal hypertension. Proceedings of the 5th International Congress of Nephrology. Mexico 1972, Vol.3, p.74 (Karger-Basel, 1974).

Guyton A.C., Cowley A.W.Jr., Coleman T.G., Laird McCAA R.E., Manning R.D.Jr., Norman R.A.Jr., Young D.B.

Pretubular versus tubular mechanisms of renal hypertension. In: Sambhi M.P (Ed.) Mechanisms of Hypertension. Excerpta Medica, Amsterdam, p:15(1973).

Haber E., Koerner T., Page L.B., Kliman B., and Purnode A.

Application of radioimmunoassay of angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J Clin Endocrinol 23: 1349 (1969).

Heptinstall R.H., Michaels L., and Brumfitt W.

Experimental Pyelonephritis: Role of arterial narrowing in production of the kidney of chronic pyelonephritis. J Pathol and Bacteriol 80:249 (1960).

Hollander W., Chobanian A.V., Burrows B.A.

Body fluid and electrolyte composition in arterial



Hypertension I. Studies in essential renal and malignant hypertension. J Clin Invest 40:408(1961).

Hollenberg N.K., Epstein M., Basch R.I., Merrill J.P., and Hickler R.B.

Renin secretion in the patient with hypertension. Relationship to intrarenal blood flow distribution. Circulation Research Suppl. 1 to Vols 25 and 25:1(1969).

Hume R., Weyers E.

Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. J Clin Pathol. 24:234(1971).

Kincaid-Smith P.

Vascular obstruction in chronic pyelonephritic kidneys and its relation to hypertension. Lancet 2:1263(1955).

Kincaid-Smith P.

Renal ischemia and hypertension: a review of the results of surgery. Aust Ann Med 10:166 (1961).

Kincaid-Smith P., McMichel J., Murphy E.A.

The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). Quarterly J Med 27:117(1958).

Kincaid-Smith P., Fairley K.F., Heale W.F.

Pyelonephritis as a cause of hypertension in man. In: Hypertension: Mechanisms and management. Onesti G., Kim K.E., Moyer J.H. (Eds.). New York, Grune and Stratton, pp. 697 (1973).



Kleinknecht D., and Maxwell M.H.

Preliminary results of a study of renin activity in bilateral renal disease. Actual Nephrology(Paris)p.63(1970).

Koletsky S

Role of salt and renal mass in experimental hypertension. Arch Pathol 68:11 (1959)

Koletsky S., and Goodsitt A.M.

Natural history and pathogenesis of renal ablation hypertension. Arch Pathol 69:654 (1960).

Kornerup H.J.

Hypertension in end-stage renal disease. The relationship between blood pressure, plasma renin, plasma renin substrate and exchangeable sodium in chronic haemodialysis patients. Acta Med Scand 200:257 (1976).

Kornerup H.J.

Pathophysiological and clinical aspects concerning the renin-angiotensin system and the body sodium content in renal and post-renal transplant hypertension in humans. Scand J Urol and Nephrol. Supplementure 56:1 (1980).

Korotkov N.S. (1905)

Rep. Imper. Milit. Med Acad St Petersburg II:365. Το πρωτότυπο άρθρο δεν βρέθηκε· η βιβλιογραφία είναι από:

Ledingham J.M.

J Roy Coll Phycns 5:103 (1971).



Kotchen T.A., Knight E.L., Kashganian M., and Murlow P.J.

A study of the renin-angiotensin system in patients with severe chronic renal insufficiency. *Nephron* 7: 317(1970).

Kuylenstierna J., Karlberg B.E., Morales O.

Prostaglandin E₂, Renin and Angiotensin II in Renovascular Hypertension. *J Hypert* 2:397 (1984).

Hypertension in Pyelonephritis

Leading article. *Lancet*, Sept. 14:615 (1968).

Laragh J.H.

Vasoconstrictor volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 55:261 (1973).

Laragh J.H.

The renin system in hypertension. A research Journey In: Angiotensin converting enzyme inhibitors (Mechanisms of action and clinical implications). Edited by: Zolo P. Horovitz. Urban and Schwazzenberg, Baltimore-Munich pp.403 (1981).

Laragh J.H

The meaning of plasma renin measurements: Renin and Sodium Volume mediated (Low Renin) Forms of vasoconstriction in Experimental and Human Hypertension and



in the Oedematous States of Nephrosis and Heart Failure. J Hypert 2(suppl.1):141(1984).

Laragh J.H., Stoerk H.C.

A study of the mechanism of secretion of the sodium-retaining hormone (aldosterone). J Clin Invest 36:383(1957).

Laragh J.H., Baer L., Brunner H.R., Bühler F.R., Sealey J.E., and Vaughan E.D. Jr

Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. Am J Med 52: 633 (1972).

Laragh J.H., and Sealey J.E.

Renin-sodium profiling: Why, how and when in clinical practice. Cardiovasc Med 2:1053 (1977).

Larsson C., Anggard E.

Mass spectrometric determination of prostaglandin E₂, F_{2a} and A₂ in the cortex and medulla of the rabbit kidney. J Pharmacol 28:326 (1976).

Lazarus J.M., Hampers C.L., Bennett A.H., Vandam L.D., and Merrill J.P.

Urgent bilateral nephrectomy for severe hypertension. Ann Intern Med 76:733 (1972).

Lazarus J.M., Hampers C.L., and Merrill J.P.

Hypertension in chronic renal failure. Arch Intern Med 133:1059 (1974).



Leckie B.J., McConnell A., Grant J., Morton J.J., Tree M., and Brown J.J.

An inactive renin in human plasma. *Circulation Research* 40(Suppl.1):46(1977).

Ledingham J.G.G., Bull M.B., Laragh J.H.

The meaning of aldosteronism in hypertensive disease. *Circulation Research* 21(Suppl.2):177 (1967).

Lee J.B., Patak R.V., Mooderjee B.K.

Renal Prostaglandins and the Regulation of Blood Pressure and Sodium and Water Homeostasis. *Am J Med* 50: 798 (1972).

Ljungman S., Aurell M., Hartford M., Wikstrand J., and Berglund G.

Blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clin Sci* 61:261_s (1981).

Ljungqvist A., and Richardson J.

The Intrarenal vascular alterations in experimental chronic pyelonephritis and their relationship to the development of hypertension. *Acta Pathol Microb Scand* 75:569(1969).

Luke R.G., Kennedy A.C., Briggs J.D., Stuthers N.W., BarrStirling W.

Results of nephrectomy in hypertension associated with unilateral renal disease. *Br Med J* 764: (1968).



Lundin H., Mark R.

Feeding of protein to partially nephrectomized animals. J Metabol Res 7-8:221(1925).

Lüscher T.F., Vetter H., Studer et al.

Renal venous renin activity in various forms of curable renal hypertension. Clin Nephrol 15:314(1981).

Mahomed F.A.

The etiology of Bright's Disease and the pre-albuminuric stage. Med Chir Trans 57:197 (1874).

Mahony J.F., Gibson G.R., Shell A.G.R., Storey B.G., Stokes G.S and Stewart J.H.

Bilateral Nephrectomy for malignant hypertension. Lancet 1:1036(1972).

Marks L.S., Maxwell M.H.

Tigerstedt and the discovery of renin. Hypertension 1:384 (1979).

Mason P.A., Lebel M., and Fraser R.

A comparison of the dose-response relationships between ACTH and the corticosteroids and aldosterone in normal human subjects (Abstract) Acta Endocrinologica (Kbh), Suppl.199:364 (1975).

Maxwell M.H., and Weidmann P.

The Renin-Angiotensin-Aldosterone system in Parenchymal Kidney Disease. In: Advances in Nephrology. Vol.5.,



Hamburger J., Crosnier J., and Maxwell M.H.(Eds.)
Year Book Publishers Inc., Chicago(1975).

Mayes D., Furuyama I., Kem D.C., and Nugent C.A.

A radioimmunoassay of plasma aldosterone. J Clin Endocrinol 30:682 (1970).

Medina A., Bell P.R.F., Briggs J.D., Brown J.J., Fine A., Lever A.F., Morton J.J., Paton A.M., Robertson J.I. S., Tree M., Waite M.A., Weir R., and Winchester J.

Changes of blood pressure, renin and angiotensin after bilateral nephrectomy in patients with chronic renal failure. Brit Med J 4:694 (1972).

Miller H., and Wilson G.M.

The measurement of exchangeable sodium in man using the isotope ^{24}Na . Clin Sci 12:97 (1953).

Morris G.C., DeBakey M.E., Cooley D.A., and Grawford E. S.

Experience with 200 renal artery reconstructive procedures for hypertension or renal failure. Circulation 27:346 (1963).

McGiff J.C., and Spokas E.G.

Regulation of blood pressure by prostaglandin-kinin interactions. In: Frontiers in Hypertension Research. Laragh J.H., Bühler F.R., Seldin D.W.(Eds.) Springer-Verlag.(1981).



Nasjletti A., and Malik K.U.

Interaction of kinins and renal prostaglandins. In: Frontiers in hypertension research. Laragh J.H., Bühler F.R., Seldin D.W. (Eds), Springer-Verlag, p .119 (1981).

Nicholson J.P., and Zilva J.F.

Body constituents and functions in relation to height and weight. Clin Sci 27:97 (1964).

Onesti G., Kim K.E., Fernandes M., Neff M.S., Greco J. A., DelGuercio E.T., Flynn J.J., and Swartz C.

Hypertension of renal parenchymal disease. Hemodynamic patterns and mechanisms. Proceedings of the 6th International Congress of Nephrology, Florence 1975. pp.284-304 (Karger, Basel).

Page I.H.

The discovery of angiotensin. Persp Biol Med 18:456 (1975).

Page I.H., Helmer D.M

A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J Exp Med 71:29 (1940).

Peach M.J.

Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms



of action. *Physiol Rev* 57:313(1977).

Peart W.S.

In: *Renal Disease*. Black D.A.K (Ed.) 3rd Edition, Chap.

24. Blackwell Scientific Publications (1972).

Pfau A., and Rosenmann E.

**Unilateral chronic pyelonephritis and hypertension:
Coincidental or Causal Relationship?** *Am J Med* 65:499
(1978).

Pickering G.

Hypertension: Causes, Consequences and Management. 2nd
Edition. Churchill Livingstone (1974).

**Price W.F., Hazerlig J.B., Kreisberg R.A., and Meador
C.K.**

**Reproducibility of body composition measurements in
a single individual.** *J Labor Clin Med* 74:557 (1969).

Riva-Rocci S.

Gaz Med Torino 47:981 (1896). Το αρχικό πρωτότυπο άρ-
. θρο δεν βρέθηκε· η βιβλιογραφία είναι από:

Ledingham J.M.

J Roy Coll Phycns 5:103 (1971).

**Savage J.H., Dillon M.J., Shah V., Barratt T.M., Wil-
liams D.I.**

**Renin and blood pressure in children with renal scar-
ring and vesico-ureteric reflux.** *Lancet* 2:441 (1978).



Schrier R.W., and Regal E.M.

Influence of aldosterone on sodium, water and potassium metabolism in chronic renal failure. *Kidney International* 1:156(1972).

Sealey J.E., Bühler F.R., Laragh J.H., et al

The physiology of renin secretion in essential hypertension rate and renal plasma flow from peripheral and renal vein renin levels. *Am J Med* 55: 391 (1973).

Sealey J.E., and Atlas S.A.

Inactive renin: Speculations concerning its secretion and activation. *J Hyperten* 2(Suppl.1):115(1984).

Shapiro A.P.

Experimental pyelonephritis and hypertension; implications for the clinical problem. *Ann Intern Med* 59: 37(1963).

Shapiro A.P., and Kobernick J.L.

Effects of Unilateral Nephrectomy and mixed infection on blood pressure of rats with experimental chronic pyelonephritis. *Circulation Research* VII:936 (1959).

Shapiro A.P., and Kobernick J.L.

Susceptibility of rats with renal hypertension to



pyelonephritis and predisposition of rats with chronic pyelonephritis to hormonal hypertension. *Circulation Research* 9:869(1961).

Siamopoulos K., Sellars L., Mishra S.C., Essenhigh D. M., Robson V., and Wilkinson R.

Experience in the management of hypertension with unilateral chronic pyelonephritis: Results of nephrectomy in selected patients. *Quarterly J Med (New Series)* LII, No. 207:349 (1983).

Skeggs L.T., March W.H., Kahn J.R., Shumway N.P.

Amino acid composition and electrophoretic properties of hypertensin I. *J Exp Med* 102:435 (1955).

Skeggs L.T., Dorer F.E., Levine M., Leutz K.E., and Kahn J.I.

The biochemistry of the renin-angiotensin system. *Adv Exper Med Biol* 130:1(1980).

Skinner S.L., Cran E.J., Gibson R., Taylor R., Walters W.A.W., and Catt K.J.

Angiotensins I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin activity and angiotensinase in human liquor, amni and plasma. *Am J Obstetr Gynaecol* 121:626 (1975).

Skrabal F., Arnot R.N., Zoplin G.F.

Evaluations for the prediction of normal values for ex-



changeable sodium, exchangeable potassium, extracellular fluid volume and total body water. Br Med J 2: 37(1973).

Smith W.L., Graham-Bell T.

Immunohistochemical localization of the prostaglandin forming cyclo-oxygenase in renal cortex. Am J Physiol 253:F451 (1978).

Spencer F.C., Stamey T.A., Bahnson H.T., and Cohen

A.

Diagnosis and treatment of hypertension due to occlusive disease of the renal artery. Ann Surg 154:674 (1961).

Stecker J.F.Jr., Read B.P., Pontasse E.F.

Pediatric hypertension as a delayed sequela of reflux-induced chronic pyelonephritis. J Urol 118: 644 (1977).

Stokes G.S., Mani M.K., and Stewart J.H.

Relevance of salt, water and renin to hypertension in chronic renal failure. Br Med J 3:126.(1970).

Stokes G.S., and Edwards K.D.G.

Drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system. Prog Biochem Pharmac 12:1(1976).

Streeten D.H.P., Anderson G.H., and Dalakos T.G.



Angiotensin blockade: Its clinical significance. Am J Med 60:817(1976).

Swales J.D.

Sodium metabolism in disease. Chap IX. Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., London (1975).

Swales J.D.

Clinical hypertension, publisher-Chapman and Hall, London (1979).

Swales J.D.

Blood pressure and the kidney. J Clin Pathol 34:1233 (1981).

Tigerstedt R., Bergman P.G. (1896).

Niere and Kreislauf. Scand Arch Physiol 8:223-271. Επειδή το αρχικό πρωτότυπο άρθρο ήταν αδύνατο να βρεθεί, η βιβλιογραφία είναι από τους: Marks L.S., Maxwell M.H.

Tigerstedt and the discovery of renin. Hypertension 1:384 (1979).

Toussaint C., Verniory A., Cremer M., Vereerstraeten P., Kinnaert P., and Van Geertruyden J.

Blood renin level in terminal Bright's disease treated by haemodialysis and by renal allotransplantation. Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association, 5:186 (1968).



Turgeon L., and Sommers S.C.

Juxtaglomerular cell counts and human hypertension.

Am J Pathol 38:227(1961).

Vaughan E.D.Jr., Bühler F.R., Laragh J.H., Sealey J.E.,
Gavras H., Baer L.

Hypertension and unilateral parenchymal renal disease. Evidence for abnormal vasoconstriction-volume interaction. J Am Med Ass Vol.233, No.11:1177 (1975).

Verniory A., Potvliege P., Van Geertruyden J.J., Veraer-
straeten F., Kinnaert M., Staroukine M., and Toussaint
C.

Renin and control of arterial blood pressure during terminal renal failure treated by haemodialysis and by transplantation. Clinical Science 42:685 (1972).

Vertes V., Cangiano J.L., Berman L.B., and Gould A.
Hypertension in end-stage renal disease. N Engl J Med
280:978 (1969).

Vorburger C., Hodler J., and Reubi F.

Body exchangeable sodium-fluid compartments and hypertension in chronic uraemia. Proceedings of the IVth International Congress of Nephrology p.307 (1970).

Watson M.L., McCormick J., and Ungr A.

Angiotensin sensitivity and prostaglandins in dogs with renal hypertension. J Hypertension 2:479 (1984).



Weidmann P., Maxwell M.H., Lupu A., Lewin A.J., and Massry S.G.

Plasma renin activity and blood pressure in terminal renal failure. *N Engl J Med* 285:757(1971).

Weidmann P., Reinhart R., Maxwell M.H., Rowe P., Curnburn J.W., and Massry S.G.

Syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism and hyperkalaemia in renal diseases. *J Clin Endocrin Metabol* 36:965 (1973a).

Weidmann P., Maxwell M.H., and Lupu A.N.

Plasma aldosterone in terminal renal failure. *Ann Intern Med* 78:13 (1973b).

Wilkinson R.

Studies on the mechanism of hypertension in renal disease. M.D. Thesis, University of Newcastle Upon Tyne(1978).

Wilkinson R., Scott D.F., Uldall P.R., Kerr D.N.S., Swinney J., and Robson V.

Plasma renin and exchangeable sodium in the hypertension of chronic renal failure. *Quarterly J Med, New Series*, Vol.39, 155:377(1970).

Williams G.H., and Dluhy R.G.

Aldosterone biosynthesis: inter-relationship of regulatory factors. *Am J Med* 53:595(1972).

