

## Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στον σακχαρώδη διαβήτη\*

Ε. Καρλάφτη

### Περίληψη

Σήμερα, μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και μάλιστα, το ποσοστό αυτό αναμένεται, στα επόμενα χρόνια, να αυξηθεί. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με ΣΔ, έχουν και αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ). Η συνύπαρξη ΣΔ και ΑΥ, αυξάνει τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά κυρίως αυξάνει την επίπτωση των μικρο- και μακρο- αγγειακών επιπλοκών. Για τον λόγο αυτό, κρίνεται επιτακτική η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), στα άτομα με ΣΔ. Οι τιμές-στόχοι για τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ), σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association), είναι κάτω από 140 mmHg και κάτω από 90 mmHg. Οι τιμές αυτές γίνονται αυστηρότερες, δηλαδή για τη ΣΑΠ κάτω από 130 mmHg και για τη ΔΑΠ κάτω από 80 mmHg, όταν αφορούν σε νεαρότερο πληθυσμό ή όταν δεν αυξάνεται υπέρμετρα το θεραπευτικό φορτίο\*. Η αντιμετώπιση της ΑΥ στον ΣΔ περιλαμβάνει τόσο υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, όσο και φαρμακευτική αγωγή. Η φαρμακευτική αγωγή κρίνεται απαραίτητο να περιλαμβάνει έναν αποκλειστή του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, δηλαδή έναν Αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) ή έναν Ανταγωνιστή υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT1).

### Συνύπαρξη της αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη

Είναι γνωστό ότι περίπου 387 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, δηλαδή περίπου ένας στους δώδεκα, πάσχουν σήμερα από ΣΔ, και σύμφωνα με στοιχεία της IDF (International Diabetes Federation), αυτός ο αριθμός αναμένεται ν' αυξηθεί στα 592 εκατομμύρια το 2035.<sup>1</sup> Μάλιστα, ο επιπολασμός της ΑΥ στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, είναι 1,5 φορές μεγαλύτερος, από τον επιπολασμό της ΑΥ στον αντίστοιχο μη διαβητικό πληθυσμό.<sup>2,3</sup>

Σε ποσοστό έως και 60%, στα άτομα που πάσχουν από ΣΔ, ανευρίσκεται και ΑΥ. Αυτό το ποσοστό αποκαλύπτει ότι ο επιπολα-

σμός της ΑΥ σε άτομα με ΣΔ είναι μεγαλύτερος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, περίπου 1,5 με 3 φορές.<sup>4,5</sup>

Η συνύπαρξη ΑΥ και ΣΔ αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, και μάλιστα διπλασιάζει την ολική θνητότητα και τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), ενώ τριπλασιάζει τον κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), σε σχέση με τον κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα που έχουν μόνο ΣΔ.<sup>6</sup> Επιπλέον, όταν συνυπάρχει ΑΥ και ΣΔ, αυξάνεται η επίπτωση και των μικροαγγειακών επιπλοκών (νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια).<sup>7</sup>

Βέβαια, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η εμφάνιση και η αιτιολογία της ΑΥ είναι διαφορετική στον ΣΔ τύπου 1 και στον ΣΔ τύπου 2. Στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 η συχνότητα εμφάνισης ΑΥ είναι 5% στην πρώτη δεκαετία από τη διάγνωση του ΣΔ, 33% στη δεύτερη δεκαετία και 70% στην τέταρτη δεκαετία.<sup>6</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι στον ΣΔ τύπου 1, ο επιπολασμός της ΑΥ συσχετίζεται με την αύξηση της λευκωματουρίας. Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα της ΑΥ αυξάνεται καθώς αυξάνεται η μικρολευκωματινουρία και η νεφρική νόσος εξελίσσεται.<sup>8-9</sup> Η συχνότητα εμφάνισης της ΑΥ σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και διαβητική νεφροπάθεια κυμαίνεται στο 75 με 85%.<sup>10</sup>

Τα ευρήματα είναι διαφορετικά στον ΣΔ τύπου 2. Περίπου το 40% των ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 2, έχει ήδη ΑΥ, και σε ορισμένες περιπτώσεις, η διάγνωση της ΑΥ προηγείται της διάγνωσης του ΣΔ τύπου 2.<sup>11</sup> Επιπλέον, η ΣΑΠ στα άτομα με ΣΔ2 συχνά ανευρίσκεται υψηλότερη, ενώ η ΔΑΠ χαμηλότερη, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>12</sup> Επιπρόσθετα, στον συγκεκριμένο πληθυσμό η ΑΥ σχετίζεται με την παχυσαρκία.<sup>2,3</sup>

### Σημασία της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στον σακχαρώδη διαβήτη

Η αντιμετώπιση της ΑΥ στον ΣΔ είναι μείζονος σημασίας, τόσο για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όσο και για την ελαχιστοποίηση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>13</sup> Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η αύξηση της ΔΑΠ κατά 5 mmHg αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 20-30%.<sup>14</sup> Από την άλλη πλευρά, η επιθετική μείωση της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ), δηλαδή η μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ, πέραν των συντηνόμενων τιμών, όπως αυτές περιγράφονται παρακάτω εκτενώς, σε άτομα με ΣΔ, μειώνει σημαντικά την καρ-

διαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και την εμφάνιση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.<sup>15-16</sup> Το όφελος της ρύθμισης της ΑΠ στον ΣΔ καταδεικνύεται τόσο σε μελέτες φαρμακευτικής παρέμβασης, έναντι placebo (SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program, Syst-Eur – Systolic Hypertension in Europe Trial, MICRO HOPE – The diabetic population of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study), όσο και σε μελέτες φαρμακευτικής παρέμβασης με εντατική, έναντι λιγότερο εντατικής ρύθμισης της ΑΠ (HOY – Hypertension Optimal Treatment, UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study, ABCD – Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes, ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial),<sup>14</sup> αλλά και σε πρόσφατες μετα-ανάλυσεις αυτών και άλλων μελετών.

Σε μια μετα-ανάλυση 40 μελετών, φάνηκε ότι σε άτομα με ΣΔ, που είχαν ΣΑΠ > από 140 mmHg, η αντιυπερτασική θεραπεία μείωσε σημαντικά την ολική θνησιμότητα, τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τη Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ) και τα ΑΕΕ. Ενώ, στα άτομα, όπου η αρχική τιμή ΣΑΠ ήταν μικρότερη από 140 mmHg, με την αντιυπερτασική αγωγή, μειώθηκε ο κίνδυνος μόνο του ΑΕΕ.<sup>17</sup>

Στη μελέτη UKPDS, φάνηκε ότι στα άτομα με μικρότερη τιμή ΑΠ, μειώθηκαν κατά 24% οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη επιπλοκές, κατά 32% οι θάνατοι που σχετίζονται με τον ΣΔ, κατά 44% τα ΑΕΕ, κατά 37% η μικροαγγειοπάθεια, κατά 34% η επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας και κατά 33% ο περιορισμός της όρασης. Μάλιστα, όταν η θεραπεία της ΑΥ ήταν εντατική (επιτευχθείσα μέση τιμή ΑΠ 144/82 mmHg), μειώθηκαν σημαντικά οι αγγειακές επιπλοκές και η θνητότητα από τον ΣΔ, σε σύγκριση με τα άτομα που αντιμετωπίστηκαν συμβατικά (επιτευχθείσα μέση τιμή ΑΠ 154/87 mmHg). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ στον διαβητικό πληθυσμό είναι τριπλάσιος από ό,τι στον γενικό πληθυσμό και το όφελος που παρατηρήθηκε, από την αντιυπερτασική αγωγή, αντιστοιχεί σε μείωση της μέσης ΣΑΠ κατά 10 mmHg. Τέλος, στη συγκεκριμένη μελέτη αποδείχθηκε γραμμική σχέση μεταξύ ΣΑΠ και του κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου, όσο και για μικροαγγειακές επιπλοκές, αλλά και διαπιστώθηκε ότι η ΣΑΠ αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικά άτομα.<sup>15</sup>

Στη μελέτη HOT, φάνηκε ότι για τη μείωση των ΑΕΕ, απαιτούνται χαμηλές τιμές ΔΑΠ. Τα

αποτελέσματα αυτής της μελέτης, που αφορούν άτομα με ΣΔ, δείχνουν ότι με την εντατική μείωση της ΔΑΠ, σε επίπεδα κάτω των 80 mmHg, ελαττώνονται τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, κατά 51%, σε σύγκριση με τη συμβατική μείωση της ΔΑΠ, κάτω από 90 mmHg.<sup>18</sup>

Η μελέτη Stepo-2 αφορούσε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και έδειξε ότι με την επιθετική θεραπεία μείωσης της ΣΑΠ και της ΔΑΠ, αλλά και την ταυτόχρονη ρύθμιση των λιπιδίων και της γλυκόζης, μειώθηκαν τα καρδιαγγειακά επεισόδια και πάνω από 50%, ελαττώθηκε η νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η περιφερική νευροπάθεια.<sup>19-20</sup>

Η σημασία της ρύθμισης της ΑΠ στα άτομα με ΣΔ, είχε αποδειχθεί ήδη, από παλαιότερες μελέτες. Συγκεκριμένα οι μελέτες Syst-Eur και SHEP αποκάλυψαν ότι η μείωση της ΣΑΠ μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στα άτομα με ΑΥ και ΣΔ, σε σύγκριση με άτομα με ΑΥ, χωρίς ΣΔ.<sup>21-22</sup>

Κατά τη ρύθμιση της ΑΠ, έχει παρατηρηθεί ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου αυξάνεται όταν η ΑΠ πέσει υπερβολικά και το φαινόμενο αυτό αποκλήθηκε J, λόγω της καμπύλης που σχηματίζεται κατά την απεικόνισή του.<sup>14</sup> Μάλιστα, το συγκεκριμένο φαινόμενο είναι ιδιαίτερα εμφανές στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 και ΑΥ, αφού φαίνεται ότι η ΣΑΠ τείνει να είναι υψηλότερη, ενώ η ΔΑΠ χαμηλότερη, στα άτομα αυτά, από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, όπως άλλωστε προαναφέρθηκε. Έχει αποδειχθεί ότι η υπερβολική πτώση της ΑΠ είναι δυνατό να οδηγήσει σε θρομβωτικά ΑΕΕ και επιδεινώση της νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>23</sup> Μάλιστα, όταν ο ΣΔ είναι μακροχρόνιος, λόγω συνυπάρχουσας μικροαγγειοπάθειας και νευροπάθειας του αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ), η ικανότητα αυτορρύθμισης της κυκλοφορίας είναι μειωμένη, ιδιαίτερα στους νεφρούς και στον εγκέφαλο.<sup>14</sup> Συνεπώς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη ρύθμιση της ΑΠ στα άτομα με ΣΔ, και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, όπου διαπιστώνεται επιπλέον διαταραχή του ΑΝΣ.<sup>24</sup>

Η αντιμετώπιση της ΑΥ στους διαβητικούς ασθενείς πρέπει να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα, πριν εμφανιστούν βλάβες σε όργανα-στόχους και μάλιστα, η καλή ρύθμιση της ΑΠ είναι απαραίτητο να διατηρείται σε βάθος χρόνου.<sup>24</sup> Ωστόσο, τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι απογοητευτικά, καθώς η ΑΥ υποδιαγιγνώσκεται, με αποτέλεσμα να ξεκινά καθυστερημένα η αντιυπερτασική αγωγή, ενώ

παράλληλα υποθεραπεύεται, καθώς δεν επιτυγχάνονται οι επιθυμητοί στόχοι.<sup>4</sup> Η μελέτη NHANES III έδειξε ότι μόνο το 11% των ατόμων με ΑΥ και ΣΔ ήταν μέσα στον επιθυμητό στόχο (σύμφωνα με JNC VII) ΑΠ  $\leq$  130/80 mmHg.<sup>26</sup> Μάλιστα, μία από τις σημαντικότερες αιτίες ανεπιτυχούς ρύθμισης είναι η ανεπαρκής συμμόρφωση των ατόμων στη θεραπεία,<sup>27</sup> δεδομένου ότι για τον αποτελεσματικό έλεγχο της ΑΠ, τα άτομα με ΣΔ λαμβάνουν κατά μέσο όρο 3,2 αντιυπερτασικά φάρμακα.<sup>28</sup>

### Έλεγχος διαβητικού πληθυσμού και διάγνωση Αρτηριακής Υπέρτασης

Καθώς ο επιπολασμός της ΑΥ είναι αυξημένος στα άτομα με ΣΔ, είναι απαραίτητο τα άτομα με ΣΔ να ελέγχονται για τη συνύπαρξη ΑΥ.<sup>29</sup> Η μέτρηση της ΑΠ πρέπει να γίνει μετά από πεντάλεπτη ανάπαυση του ατόμου, αρχικά σε καθιστή θέση. Επιπλέον, το μέγεθος της περιχειρίδας πρέπει να είναι το κατάλληλο για τη διάμετρο του βραχίονα του ατόμου. Όταν ανευρεθούν αυξημένες τιμές ΑΠ, αυτές είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθούν σε διαφορετικές ημέρες.<sup>30</sup> Η μέτρηση της ΑΠ είναι απαραίτητο να γίνεται και σε όρθια θέση, για την αποκάλυψη τυχόν ορθοστατικής υπότασης.<sup>31</sup>

Στη διάγνωση της ΑΥ, είναι πολύ σημαντική η εικοσιτετράωρη καταγραφή της ΑΠ, διότι με αυτή τη μέθοδο είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί η ΑΥ της «λευκής μπλούζας» (white coat hypertension), να διαγνωστεί τυχόν συγκαλυμμένη ΑΥ, αλλά και να διευκρινιστούν αποκλίσεις τιμών ΑΠ, που γίνονται σε μετρήσεις στο ιατρείο και στο σπίτι.<sup>30</sup> Επιπρόσθετα, η χρήση της εικοσιτετράωρης καταγραφής ΑΠ αποκάλυπτει τους “dippers” (άτομα, όπου κατά τη διάρκεια της νύχτας εμφανίζουν πτώση της ΑΠ μεγαλύτερη από 10%) και τους “non dippers” (άτομα που δεν εμφανίζουν πτώση της ΑΠ), αλλά και τους “raisers” (άτομα που εμφανίζουν αύξηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας).<sup>31</sup> Το παραπάνω στοιχείο καταδεικνύεται χρήσιμο στη χρονοθεραπεία της ΑΥ, που λαμβάνει υπόψη τον κιρκάδιο ρυθμό του ανθρώπινου οργανισμού, δηλαδή στη θεραπεία της ΑΥ με τη χορήγηση των κατάλληλων φαρμάκων και δοσολογιών, στην κατάλληλη ώρα, μέσα στο εικοσιτετράωρο.<sup>32</sup> Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη θεραπεία των “non dippers” και “raisers”, διότι φαίνεται να έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>31</sup>

## Στόχοι τιμών αρτηριακής πίεσης

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΥ σε άτομα με ΣΔ, συστήνουν ότι οι τιμές της ΑΠ θα πρέπει να είναι μικρότερες από 140 mmHg και 90 mmHg για τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ, αντίστοιχα.<sup>33-34</sup> Οι παλαιότερες αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν μία πιο εντατική μείωση της ΑΠ, πιο συγκεκριμένα, συστήνουν τιμές ΑΠ μικρότερες από 130 mmHg και 80 mmHg, για τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ, αντίστοιχα.<sup>27,35-36</sup> Τα τελευταία δεδομένα έχουν βασιστεί σε μελέτες αλλά και μετα-αναλύσεις των μελετών αυτών, όπου δείχνουν ότι μειώνοντας εντατικά την τιμή της ΑΠ, μειώνεται σημαντικά η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ, αλλά δεν μειώνεται σημαντικά η θνησιμότητα και η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>37</sup> Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας, για τον οποίο οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν τόσο αυστηρούς στόχους στα άτομα με ΣΔ και ΑΥ, είναι η ανάγκη εναρμόνισης των τιμών-στόχων ΑΠ, με αυτούς του γενικού πληθυσμού (πληθυσμού χωρίς συννοσηρότητα), για αποτελεσματικότερη εφαρμογή τους,<sup>30</sup> δεδομένου ότι μόνο το 11% των ατόμων που έχουν ταυτόχρονα ΣΔ και ΑΥ, είχε επιθυμητές τιμές ΑΠ, σύμφωνα με τη μελέτη NHANES III (JNC VII).<sup>26</sup> Τέλος, η ελάττωση του θεραπευτικού φορτίου των ασθενών ήταν ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για τη διαμόρφωση των κατευθυντήριων οδηγιών, αφού τα άτομα με ΣΔ χρειάζεται να λαμβάνουν κατά μέσο όρο 3,2 φάρμακα, ώστε να ρυθμίσουν την ΑΠ, γεγονός το οποίο επηρεάζει τη συμμόρφωση των ατόμων στη θεραπεία.<sup>25</sup>

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τη ΣΑΠ, στα άτομα με ΣΔ, είναι κοινώς αποδεκτό ότι, όταν η τιμή είναι ίση ή μεγαλύτερη από 140 mmHg, τότε πρέπει να γίνει έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Όταν όμως τα άτομα είναι σχετικά μικρής ηλικίας, τα οποία είναι δυνατόν να ωφεληθούν μακροπρόθεσμα, όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, από την εντατικότερη ρύθμιση της ΑΠ, ή άτομα τα οποία έχουν αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, τότε εφόσον δεν αυξάνεται το θεραπευτικό φορτίο, η προτεινόμενη τιμή-στόχος της ΣΑΠ είναι ίση ή κατώτερη των 130 mmHg,<sup>30</sup> όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Γίνεται λόγος ιδιαίτερα για τη νεφρική λειτουργία, διότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας από 1% σε άτομα με ΣΔ, χωρίς νεφροπάθεια, εκτοξεύεται στο 20%, όταν τα άτομα με ΣΔ είναι υπό θεραπεία με νεφρική υποκατάσταση.<sup>38</sup>

Ομοίως, για τη ΔΑΠ, όταν η τιμή της είναι ίση

**Πίνακας 1.** Στόχοι τιμών Αρτηριακής Πίεσης στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Συστολική Αρτηριακή Πίεση	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
< 140 mmHg	< 90 mmHg
< 130 mmHg	< 80 mmHg
Σε νεότερα άτομα, όταν δεν αυξάνεται υπέρμετρα το θεραπευτικό φορτίο*.	Σε νεότερα άτομα, σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, όταν δεν αυξάνεται υπέρμετρα το θεραπευτικό φορτίο.

\* Θεραπευτικό φορτίο ορίζεται ο αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται.

ή μεγαλύτερη από 90 mmHg, τότε πρέπει να γίνεται έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Στην περίπτωση όπου το άτομο είναι σχετικά νεαρής ηλικίας ή έχει επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή λευκωματινουρία, τότε η προτεινόμενη τιμή-στόχος της ΔΑΠ είναι ίση ή μικρότερη των 80 mmHg,<sup>30</sup> όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Τα παραπάνω στηρίχθηκαν στη μελέτη HOT, όπου στόχος της ΔΑΠ ήταν τιμές κάτω των 80 mmHg, σύμφωνα με την οποία εμφανίστηκε μείωση 51% των καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε σχέση με την ομάδα, η οποία είχε στόχο τιμές ΔΑΠ ίσες ή μικρότερες των 90 mmHg.<sup>25</sup>

## Θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

### Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα

Στα άτομα με ΣΔ και αυξημένες τιμές ΑΠ, παρότι δεν υπάρχουν καλά τεκμηριωμένες μελέτες, οι οποίες αφορούν τη συγκεκριμένη υποομάδα, συστήνεται η δίαιτα DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), τα αποτελέσματα της οποίας είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα λήψης φαρμακευτικής μονοθεραπείας. Επιπρόσθετα, η ελάττωση του ημερήσιου προσλαμβανόμενου νατρίου, σε λιγότερο από 1,500 mg/ημέρα, είναι σημαντική,<sup>30</sup> διότι φαίνεται ότι με μείωση της ημερήσιας λήψης άλατος ελαττώνεται τόσο η ΣΑΠ, όσο και η ΔΑΠ.<sup>39</sup> Ταυτόχρονα, κρίνεται απαραίτητη η σύσταση για αύξηση του προσλαμβανόμενου καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου,<sup>40</sup> ο εμπλουτισμός των καθημερινών γευμάτων με φρούτα και λαχανικά, η χαμηλή σε λιπαρά, τόσο κορεσμένα, όσο και ακόρεστα, διατροφή και η αποφυγή του αλκοόλ.<sup>41</sup>

Επιπλέον, απαραίτητη είναι η σύσταση για μείωση του σωματικού βάρους και η αύξηση της φυσι-

κής δραστηριότητας.<sup>30</sup> Σε άτομα με ΣΔ, συστήνονται τόσο η αερόβια άσκηση, όσο και οι ασκήσεις αντίστασης, διότι βελτιώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης, τη δράση της ινσουλίνης και την οξειδωση των λιπών, ενώ παράλληλα ελαττώνουν και τη ΣΑΠ. Επιπρόσθετο όφελος από την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας είναι η μείωση του βάρους.<sup>42-43</sup>

Τέλος, κρίνεται αναγκαία η σύσταση για διακοπή του καπνίσματος,<sup>30</sup> διότι συνδέεται με ελάττωση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης και αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Παράλληλα, το κάπνισμα αυξάνει οξέως την ΑΠ αλλά και την εκδήλωση ΣΔ.<sup>44</sup>

### Φαρμακευτική αγωγή

Η αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή στα άτομα με ΣΔ στοχεύει στη μείωση της θνητότητας, στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ΑΕΕ και την καρδιακή ανεπάρκεια, στην πρόληψη ή στη μη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά και στην πρόληψη των λοιπών μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που χορηγούνται σε άτομα με ΣΔ, πρέπει να μην επηρεάζουν τον μεταβολισμό και να μην εμποδίζουν την αντίληψη και την αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας, να μην προκαλούν ορθοστατική υπόταση, ούτε να επιδεινώνουν τη δυσλιπιδαιμία, την περιφερική αγγειοπάθεια, τη στεφανιαία νόσο ή τη σεξουαλική λειτουργία.<sup>38</sup>

Όλες οι χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία των ατόμων με ΣΔ, διότι, σύμφωνα με μελέτες, ρυθμίζοντας την ΑΠ, ανεξάρτητα από την κατηγορία της αντιυπερτασικής αγωγής που χρησιμοποιείται, μειώνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.<sup>30</sup>

### Θειαζιδικά Διουρητικά

Τα θειαζιδικά διουρητικά φαίνεται να είναι περισσότερο χρήσιμα στα άτομα με ογκοεξαρτώμενη ΑΥ, όπως συμβαίνει στους ηλικιωμένους, αφού η χορήγησή τους μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, με ιδιαίτερο όφελος στην πρόληψη των ΑΕΕ.<sup>45</sup>

Ωστόσο, οι θειαζίδες επιδρούν στο μεταβολικό προφίλ των ατόμων (υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, δυσλιπιδαιμία), και μάλιστα οι παρενέργειες αυτές είναι εμφανέστερες σε άτομα με παθολογικό μεταβολισμό υδατανθράκων.<sup>46</sup> Η υπεργλυκαιμική δράση των θειαζιδικών διουρητικών σχετίζεται άμεσα με τη μείωση των επιπέδων του καλίου.<sup>47</sup>

Ακόμη, οι θειαζίδες είναι δυνατόν να προκαλέσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, δηλαδή υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια ή υπερασβεστιαίμια, οπότε συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος.<sup>48</sup> Παρ' όλα αυτά, ο συνδυασμός των θειαζιδικών διουρητικών με ένα α-MEA ή έναν ΑΤ1, είναι δυνατόν να αποτρέψει την υποκαλιαιμία,<sup>49</sup> ενώ η παράλληλη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών και α-MEA είναι δυνατόν να αποτρέψει την υπερουριχαιμία.<sup>50</sup> Επιπρόσθετα, η χρήση των θειαζιδικών διουρητικών είναι πιθανό να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση<sup>46</sup> ή στυτική δυσλειτουργία.<sup>51</sup>

### Διουρητικά της αγκύλης

Τα διουρητικά της αγκύλης, με κύριο εκπρόσωπο τη φουροσεμίδη, επηρεάζουν δυσμενώς το μεταβολικό προφίλ των ατόμων, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα θειαζιδικά διουρητικά, ενώ φαίνεται ότι προκαλούν υποκαλιαιμία.<sup>52</sup> Τα διουρητικά της αγκύλης μειώνουν τον όγκο πλάσματος και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>53</sup> Επίσης, όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 15 mL/min ή όταν η τιμή της κρεατινίνης ορού είναι μεγαλύτερη από 2 mg/dl, χρησιμοποιούμε τα διουρητικά της αγκύλης, διότι τότε δεν δρουν τα άλλα διουρητικά (η δράση των θειαζιδικών διουρητικών μειώνεται όταν ο GFR είναι < από 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).<sup>38</sup>

### Αδρενεργικοί αναστολείς

#### Κεντρικώς δρώντα

Με δεδομένο ότι παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος στους διαβητικούς παχύσαρκους, τα κεντρικώς δρώντα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 και ΑΥ, με καλά αποτελέσματα, πέραν της αντιυπερτασικής τους ιδιότητας.

Η α-μεθυλντόπα είναι πρώτης γενιάς κεντρικώς δρών αντιυπερτασικό φάρμακο και αποτελεί θεραπεία εκλογής στην ΑΥ στην κύηση. Σημαντικό χαρακτηριστικό της είναι ότι δεν επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα και μπορεί να χορηγηθεί σε διαβητική νεφροπάθεια. Η χορήγηση α-μεθυλντόπα μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, απλασία ερυθρών, εμφάνιση κοκκιοματώδους δερματικού εξανθήματος, μυοκαρδίτιδα, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, διάρροια ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης.

Η κλονιδίνη είναι, επίσης, πρώτης γενιάς κεντρικώς δρών αντιυπερτασικό φάρμακο, δεν προκαλεί τόσο σημαντική ορθοστατική υπόταση, αλλά η χρήση της είναι δυνατόν να προκαλέσει υπνηλία, ξηροστομία, στυτική δυσλειτουργία, ενώ η απότομη διακοπή της προκαλεί αντιδραστικό φαινόμενο (rebound φαινόμενο).<sup>54</sup>

Η μοξονιδίνη είναι δεύτερης γενιάς κεντρικώς δρών αντιυπερτασικό φάρμακο, με εκλεκτική δράση στους I<sub>1</sub> μιδαζολινικούς υποδοχείς και λιγότερες παρενέργειες από τα φάρμακα πρώτης γενιάς.<sup>55</sup> Οι πλειότερες δράσεις της μοξονιδίνης, αλλά και η χαμηλή της τιμή, την καθιστούν επίκεντρο νέων μελετών.<sup>56</sup>

### ***α<sub>1</sub> αποκλειστές***

Οι α<sub>1</sub> αποκλειστές δεν χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής αντιυπερτασικά, αλλά σε συνδυασμό με άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο, ώστε να μετριάσουν τις παρενέργειες του φαρμάκου αυτού.<sup>57</sup> Οι α<sub>1</sub> αποκλειστές προκαλούν ορθοστατική υπόταση, ενώ επιδρούν ευνοϊκά στα λιπίδια και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Τέλος, οι α<sub>1</sub> αποκλειστές προτιμώνται σε άνδρες με υπερτροφία προστάτη.<sup>49</sup>

### ***β-αποκλειστές***

Οι β-αποκλειστές δεν χρησιμοποιούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της ΑΥ σε άτομα με ΣΔ.<sup>49</sup> Αυτό συμβαίνει, διότι οι β-αποκλειστές επιδρούν στον μεταβολισμό της γλυκόζης, μειώνοντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ενώ παράλληλα αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, λόγω μείωσης της αιμάτωσης του μυϊκού ιστού.<sup>58</sup> Κατά τη χρήση των β-αποκλειστών σε άτομα με διεγνωσμένο ΣΔ, εμφανίζεται η κλινικά σημαντική υπεργλυκαιμική τους δράση, και μάλιστα οι μη καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές έχουν δυσμενέστερη επίδραση, σε σχέση με τους καρδιοεκλεκτικούς β-αποκλειστές.<sup>59</sup> Ταυτόχρονα, οι β-αποκλειστές μειώνουν την ικανότητα αντίληψης της υπογλυκαιμίας και καλύπτουν τα αδρενεργικά συμπτώματα.<sup>60</sup> Επιπλέον, οι β-αποκλειστές, ιδιαίτερα, όταν συνδυάζονται με θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ.<sup>61</sup>

Αντίθετα, οι β-αποκλειστές, σε μικρότερες δόσεις, ενδείκνυται σε άτομα με ΣΝ, ταχυκαρδία ή καρδιακή ανεπάρκεια, αφού οι περισσότεροι έχουν αρνητική χρονότροπη και ινότροπη δράση.<sup>49</sup>

Στη μελέτη UKPDS, που αφορούσε άτομα με

ΣΔ τύπου 2, η ατενολόλη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την καπτοπρίλη, όσον αφορά τη μείωση ΑΠ, ενώ ταυτόχρονα φάνηκε να ασκεί και ευνοϊκή επίδραση στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.<sup>62</sup>

Η καρβεδιλόλη, ένας νεότερος β-αποκλειστής, αναστέλλει, τόσο μη εκλεκτικούς βήτα, όσο και άλφα-1 αδρενεργικούς υποδοχείς, βελτιώνοντας την επιβίωση απόμων με καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρβεδιλόλη πλεονεκτεί, σε σύγκριση με άλλους β-αποκλειστές, όσον αφορά άτομα με ΣΔ και ΑΥ, διότι δεν επηρεάζει τον γλυκαιμικό έλεγχο και βελτιώνει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους. Τέλος, η νεμπιβολόλη είναι επίσης νεότερος β1 εκλεκτικός αποκλειστής, που χρησιμοποιείται ευρέως.<sup>63-64</sup>

### ***Περιφερικά αγγειοδιασταλτικά***

Η υδραλαζίνη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανθεκτικής ΑΥ και σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, πάντα σε συνδυασμό με β-αποκλειστές, διότι προκαλεί ταχυκαρδία.<sup>38</sup> Ακόμη, η υδραλαζίνη χρησιμοποιείται στην προεκλαμψία, με επιφύλαξη, λόγω των αυξημένων περιγεννητικών κινδύνων.<sup>65</sup>

### ***Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου***

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου αναστέλλουν τη μεταφορά ιόντων ασβεστίου διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, μειώνοντας έτσι το ενδοκυτταρικό ασβέστιο. Διακρίνονται στους διυδροπυρηδινικούς αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνη και αμιλοδιπίνη), οι οποίοι είναι πιο εκλεκτικοί στον αποκλεισμό διαύλων ασβεστίου τύπου L στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, προκαλώντας αγγειοδιαστολή, και στους μη διυδροπυρηδινικούς αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη και βεραπαμίλη), οι οποίοι σε θεραπευτικές δόσεις αποκλείουν τους διαύλους ασβεστίου των μυοκαρδιακών κυττάρων, μειώνοντας έτσι την καρδιακή παροχή, καθώς δρουν ως αντιαρρυθμικά επιδρώντας στον κολποκοιλιακό κόμβο.<sup>49</sup>

Οι διυδροπυρηδινικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου δεν επιδρούν στα λιπίδια και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων.<sup>66</sup> Η χορήγηση διυδροπυρηδινικών αποκλειστών διαύλων ασβεστίου, σε άτομα με ΣΔ και ΑΥ, φαίνεται να επιδεινώνει τη διαβητική νεφροπάθεια,<sup>67</sup> ενώ αυξάνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε σχέση με τη χορήγηση α-MEA.<sup>68-69</sup> Οι διυδροπυρηδινικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, σε σχέση με τους α-MEA και τους ΑΤ1, φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί

στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας,<sup>49</sup> ενώ σε σχέση με τα διουρητικά, τους β-αποκλειστές και τους α-MEA, μειώνουν εξίσου τη συνολική θνητότητα, ανεξάρτητα μάλιστα από την ύπαρξη ΣΔ.<sup>70</sup>

Οι μη διυδροπυρηνικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στα άτομα με ΣΔ και νεφροπάθεια, διότι μειώνουν τη λευκωματουρία και την εξέλιξη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.<sup>71</sup>

### **Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA)**

Οι α-MEA είναι αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν επαρκώς και ως μονοθεραπεία με καλά αποτελέσματα. Οι συχνότερες παρενέργειές τους περιορίζονται στον βήχα και την αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου στο πλάσμα, σε ασθενείς με υποκείμενη υπερκαλιαιμία ή νεφρική ανεπάρκεια.<sup>72</sup>

Οι α-MEA δεν έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων<sup>73</sup> και φαίνεται ότι μειώνουν τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα αυξάνοντας την ανταπόκριση στην ινσουλίνη.<sup>72</sup> Επιπρόσθετα, οι α-MEA ευνοούν τη δράση της ινσουλίνης στην απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία (Glucose disposal).<sup>74</sup>

Συνάμα, οι α-MEA επιβραδύνουν την εξέλιξη της μικρο- και μακρο- λευκωματουρίας, που οφείλεται σε ΣΔ τύπου 1 και 2, ενώ φαίνεται ότι έχουν θέση στην πρωτογενή πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας.<sup>14,38,72</sup>

Ταυτόχρονα, οι α-MEA επιβραδύνουν την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας,<sup>72</sup> της νευροπάθειας του ΑΝΣ<sup>75-76</sup> και την περιφερική νευροπάθεια.<sup>77</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι οι α-MEA περιορίζουν την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου, μειώνουν την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας καθώς επίσης και τα καρδιαγγειακά επεισόδια.<sup>14</sup>

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι α-MEA, συγκριτικά με τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, μειώνουν περισσότερο τα καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>78-79</sup> Παράλληλα, φαίνεται ότι, όταν οι α-MEA συνδυάζονται με διουρητικά, ελαττώνονται επίσης τα καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>81</sup>

Με βάση, λοιπόν, τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association – ADA) συνιστά τους α-MEA ως φάρμακα πρώτης εκλογής, μαζί με τους ΑΤ1, σε άτομα με ΣΔ και ΑΥ. Παράλληλα,

συνιστά τους α-MEA, ως φάρμακα εκλογής σε άτομα με ΣΔ, με μικρολευκωματουρία ή με μετρητή λευκωματουρία.<sup>14</sup>

### **Ανταγωνιστές υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΤ1)**

Οι ΑΤ1 συνιστούν φάρμακο πρώτης εκλογής, μαζί με τους α-MEA, σε άτομα με ΣΔ και ΑΥ, όπως προαναφέρθηκε. Μάλιστα οι ΑΤ1 αντικαθιστούν τους α-MEA,<sup>14</sup> όταν εμφανιστεί η ανεπιθύμητη ενέργεια του βήχα, διότι οι ΑΤ1 δεν την εμφανίζουν, δηλαδή δεν αυξάνουν τα επίπεδα της βραδυκινίνης.<sup>82</sup> Συνάμα, οι ΑΤ1 έχουν αποκλειστική ένδειξη χορήγησης σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, ΑΥ, λευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια.<sup>38</sup>

Μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση των ΑΤ1, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και νεφροπάθεια, έχει νεφροπροστατευτική δράση.<sup>83-84</sup> Επιπλέον, αποδεικνύεται ότι οι ΑΤ1 μειώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>85</sup> ενώ εμφανίζουν ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ και μειώνουν την επίπτωση του ΣΔ.<sup>86</sup>

Συνολικά, τα φάρμακα που δρουν στο Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ), δηλαδή οι α-MEA και οι ΑΤ1, αποτελούν θεραπεία εκλογής για τα άτομα με ΣΔ, λόγω των πλειότροπων δράσεών τους στα αγγεία και λόγω της προστατευτικής τους δράσης, από την αθηρωματογόνο δράση της αγγειοτενσίνης ΙΙ.<sup>87</sup>

### **Συνδυασμός φαρμάκων**

Σύμφωνα με μελέτες σε άτομα με ΣΔ και ΑΥ, η επίτευξη των τιμών-στόχων της ΑΠ, επιτυγχάνεται με τη χρήση 2 έως 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων, κατά μέσο όρο.<sup>26</sup> Αυτό το γεγονός αναδεικνύει την ανάγκη χρήσης δόκιμων συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Επιπλέον, η χρήση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων μειώνει πιο άμεσα και αποτελεσματικά την ΑΠ, αλλά και λόγω της συνέργειας των δραστικών ουσιών, με τους διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων,<sup>88</sup> ενώ απαιτούνται μικρότερες δοσολογίες.<sup>89</sup> Άλλωστε, ο συνδυασμός φαρμάκων σε έτοιμες, σταθερές δόσεις οδηγεί σε καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία, ενώ παράλληλα μειώνει το κόστος της.<sup>30</sup>

Υπάρχει μία πλειάδα σταθερών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων που είναι διαθέσιμοι. Τον ακρογωνιαίο λίθο στη φαρμακευτική θεραπεία

των ατόμων με ΣΔ και ΑΥ, αποτελεί ο συνδυασμός φαρμάκων που έχει έναν αναστολέα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (α-MEA, AT1),<sup>89</sup> ενώ ο συνδυασμός α-MEA και AT1 δεν προτείνεται, διότι βελτιώνει τη λευκωματουρία αλλά δεν προσφέρει περαιτέρω καρδιαγγειακό όφελος, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>90,30</sup> Επίσης, ο συνδυασμός β-αποκλειστών και διουρητικού φαίνεται να μην είναι δόκιμος, αφού επιδεινώνει το μεταβολικό προφίλ.<sup>14</sup>

## Abstract

**Karlafti E. Treatment of arterial hypertension in Diabetes mellitus. *Hellenic Diabetol Chron* 2015; 3: 202-211.**

Nowadays, a huge section of worldwide population suffers from Diabetes mellitus and this proportion is expected to increase in coming years. More than half, that have Diabetes mellitus, have also, Arterial hypertension. The coexistence of Diabetes mellitus and arterial Hypertension, increases the total cardiovascular risk, but mainly increases the incidence of micro- and macro-vascular complications. For this reason, it is imperative to control blood pressure in people with Diabetes mellitus. The target values for the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), according to the latest guidelines of the American Diabetes Association, are less than 140 mmHg and below 90 mmHg, respectively. These values become stricter, concerning SBP lower than 130 mmHg and DBP lower than 80 mmHg, when the target is younger population, or when the therapeutic load is not increased excessively. The treatment of Arterial hypertension in Diabetes mellitus, includes both, lifestyles modifications and pharmacological interventions. Medication necessary comprise a blocker of the renin-angiotensin system, videlicet an inhibitor of angiotensin converting enzyme or an antagonist of type-1 angiotensin II.

## Βιβλιογραφία

1. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, Sixth Edition, 2013.
2. Sampanis C, Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. *Hypokratia* 2008; 12: 74-80.
3. Διδάγγελος T, Σουγιουλτζόγλου Φ, Γκαλιαγκούση E, et al. Αποτελεσματικότητα αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2002; 15: 45-9.
4. Arauz-Pacheco C, Parrott M, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-47.
5. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and diabetes type 2. *Diabetes Care* 2000; 23: B54-B64.
6. Αβραμίδης I, Λάλια Α. Σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή υπέρταση: θεραπευτική προσέγγιση. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2012; 25: 79-87.
7. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-50.
8. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
9. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
10. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4: 13-26.
11. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
12. Christlieb AR. The hypertension of diabetes. *Diabetes Care* 1982; 5: 50-8.
13. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.
14. Χατζητόλιος Α, Μπαλατζή Μ, Σαββόπουλος Χ. Αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2008; 21, 1: 65-82.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
16. Χατζητόλιος Α, Σαββόπουλος Χ, Μπαλατζή Μ, Σμαραγδή Μ. Αρτηριακή Υπέρταση και πρόκληση νεφρικής νόσου. *Ελληνική Νεφρολογία* 2008. 20: 40-54.
17. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
19. Gaede PH, Jepsen PV, Larsen JN, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OB. The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2003; 165: 2658-61.
20. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.
21. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278: 212-6.
22. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, Tziomalos K, Giannakoulas GA, Karamitsos DT. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *J Diabetes Complications* 2009; 23: 283-96.
23. Parving HH. Hypertension and diabetes. *The Diabetes Annual* 1993; 7: 127-45.
24. Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled



- systolic hypertension. *Drugs Aging* 2003; 20: 277-86.
25. UKPDS 38 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: BMJ 1998; 317: 703-13.
  26. Bakris GL, MWeir MR. On behalf of the Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving Goal Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes: Conventional Versus Fixed-Dose Combination Approaches. *The Journal of Clinical Hypertension* 2003; 5: 202-9.
  27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
  28. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V, et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995; 130: 359-66.
  29. Καραμήτσος Δ, Διδάγγελος Τ, Πασχαλίδου Ε, et al. Αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2003; 16: 34-8.
  30. Cefalu WT, Bakris G, Blonde L, et al. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl. 1): S49-S57; DOI: 10.2337/dc15-S011
  31. Kaplan NM. Measurement of Blood Pressure. In: *Clinical Hypertension*. 9th Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA 2006: 25-44.
  32. Δόκος Χ, Σαββόπουλος Χ, Χατζητόλιος Α. Αρχές χρονοφαρμακολογίας και χρονοθεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2010; 19: 7-13.
  33. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-20.
  34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
  35. Executive summary: Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S4.
  36. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
  37. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1296-303.
  38. Χατζητόλιος Α, Σαββόπουλος Χ, Καραμήτσος Δ. Θεραπευτική αντιμετώπιση υπέρτασης στον σακχαρώδη διαβήτη. In: Καραμήτσος Δ. *Διαβητολογία*. Σιώκης. Αθήνα 2009: 831-48.
  39. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 643S-651S.
  40. Sica DA, Bakris GL. Type 2 diabetes: RENAAL and IDNT – the emergence of new treatment options. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002; 4: 52-7.
  41. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
  42. Colberg S, Sigal R, Fernhall B, et al. Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 147-67.
  43. Hansen D, Peeters S, Zwaenepoel B. Exercise assessment and prescription in patients with type 2 diabetes in the private and home care. *Phys Ther* 2013; 93: 597-610.
  44. ADA: Smoking and Diabetes. Position Statement. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S74-5.
  45. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996 276: 1886-92.
  46. Goldner M, Zarowitz H, Akgun S. Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1960; 262: 403-5.
  47. Chazan J, Boshell B. Etiological factors in thiazide induced or aggravated diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 132-6.
  48. Stein PP, Black HR. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 425-48.
  49. Aksnes TA, Sk m SN, Kjeldsen SE. Treatment of Hypertension in Diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10: 727-34.
  50. Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 132-8.
  51. Kaplan NM. Θεραπεία της Υπέρτασης. Φαρμακευτική αντιμετώπιση – Θειαζιδικά διουρητικά. Kaplan NM. *Κλινική Υπέρταση*. 7η Έκδοση. Εκδόσεις Αρχιπέλαγος. Αθήνα 2000; 229-36.
  52. Berne C, Pollare T, Lithel H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14: 39-47.
  53. Kaplan NM. Θεραπεία της Υπέρτασης. Φαρμακευτική αντιμετώπιση – Φουροσεμίδη. Kaplan NM. *Κλινική Υπέρταση*. 7η Έκδοση. Εκδόσεις Αρχιπέλαγος. Αθήνα 2000; 237-41.
  54. Καρλάφτη Ε, Σαββόπουλος Χ, Μπαλτατζή Μ, Χατζητόλιος Α. Η θέση των κεντρικώς δρώντων συμπαθητικών στην αντιμετώπιση της αρτηριακής Υπέρτασης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2010; 19: 32-43.
  55. Karlafti E., Hatzitolios A., Savopoulos Ch. The role of moxonidine, a second generation centrally acting antihypertensive agent as antihypertensive therapy in the obese. *Hippokratia* 2014; 18: 189.
  56. Karlafti E, Hatzitolios A, Karlaftis A, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci* 2013 Oct; 5: 253-6.
  57. Sever PS, Alpha 1- Blockers in Hypertension. *Current Medical research and Opinion* 1999; 15: 95-103.
  58. Stein PP, Black HR. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 425-48.
  59. Pollare T, Lithel H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
  60. Lager L, Blohme G, Smith U. Effect of cardioselective and non-selective beta-blockade on the hypoglycemia response in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1979; 1: 458-62.
  61. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of

- antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369 (9557): 201-7.
62. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
  63. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
  64. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-9.
  65. Magee LA, Omstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999; 318: 1332-6.
  66. Birkenhäger WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1: 225-31.
  67. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-55.
  68. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
  69. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1969.
  70. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955-64.
  71. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-1650.
  72. Alkharouf J, Nalinikumari K, Corry D, Tuck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1993; 6: 337-43.
  73. Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983; 5: III132-8.
  74. Ferriere M, Jachkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Miaouze J. Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 134-5.
  75. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Georga SD, Karatzas ND. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 1-7.
  76. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 355-61.
  77. Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978-81.
  78. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
  79. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with noninsulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
  80. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 428-38.
  81. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
  82. Van der Meulen J, Cleophas TJ, Zwinderman AH. Replacement of angiotensin-converting enzyme inhibitors by angio-tensin-II-receptor antagonists in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: metabolic and hemodynamic consequences. *Am J Ther* 1999; 6: 123-7.
  83. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
  84. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861.
  85. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995.
  86. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537-65.
  87. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CMZ, Johnston CI, et al. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463-73.
  88. Grossman E, Messerli FH. Management of blood pressure in patients with diabetes. *Am. J. Hyperten* 2011; 24: 863-75.
  89. Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancina G. Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *Blood press* 2006; 15: 253-4.
  90. Σαββόπουλος Χ. Αρτηριακή Υπέταση και σακχαρώδης διαβήτης. *Ελλην Ιατρ Επιθ* 2012; 95: 94-108.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σακχαρώδης Διαβήτης  
Αρτηριακή Υπέταση  
Φάρμακα που δρουν στο Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

**Key-words:**

Diabetes Mellitus  
Arterial Hypertension  
Drugs acting in Renin-Angiotensin-Aldosterone System (SRAA)