

## ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς πάσχοντες από ΣΔ τύπου 2

**Μ. Καλαπόδη<sup>1</sup>**  
**Ο. Ζαχαριάδης<sup>2</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος της μελέτης ήταν η ανάλυση της δυσκολίας, αλλά και του μεγάλου αριθμού των φαρμάκων που χρειάζονται οι υπερτασικοί διαβητικοί ασθενείς, προκειμένου να ρυθμίσουν την αρτηριακή τους πίεση, συστολική και διαστολική. Στη μελέτη πήραν μέρος 240 άνδρες και 230 γυναίκες, διαβητικοί ασθενείς που εξετάστηκαν στα εξωτερικά Παθολογικά Ιατρεία του Γ.Κ.Ν. Πύργου. Με όριο ΑΠ  $\geq 140/90$  mmHg, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες υπερτασικών και νορμοτασικών. Κατά τη διάρκεια των έξι επόμενων μηνών μελετήθηκε ο αριθμός των αντιυπερτασικών σκευασμάτων (και όχι η κατηγορία) που οι ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν καθώς και η ανταπόκρισή τους στην εν λόγω αγωγή. Η υπέρταση στο διαβητικό πληθυσμό αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, γι' αυτό και η ρύθμισή της είναι πρωταρχικής σημασίας. Προκειμένου να επιτευχθεί η ρύθμιση αυτή συχνά απαιτούνται περισσότερα του ενός αντιυπερτασικά σκευάσματα, καθώς και εύστοχοι συνδυασμοί τους.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση συνδέονται με αμφίδρομη σχέση, δεδομένου ότι τα άτομα με υπέρταση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα από το γενικό πληθυσμό να εμφανίσουν ΣΔ. Η συχνότητα της υπέρτασης επίσης, είναι διπλάσια στους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Παρατηρείται και στους δύο τύπους διαβήτη και η διαφορά έγκειται στη συνύπαρξη έκδηλης νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφρικής ανεπάρκειας. Στους διαβητικούς τύπου 1, περίπου στο 50% ύστερα από αρκετά χρόνια νόσου, εμφανίζεται υπέρταση με νεφροπάθεια<sup>1</sup>.

Οι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια της υπέρτασης είναι πολλοί και πολύπλοκοι. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αρκετοί από αυτούς τους μηχανισμούς είναι πρόδρομοι, ενεργοποιούνται κατά την εμβρυϊκή ζωή και επιδρούν και στο διαβήτη και στην υπέρταση. Έτσι ένα ποσοστό υπερτασικών διαβητικών, που φτάνει το 10%, έχει ιδιοπαθή υπέρταση, η οποία δε σχετίζεται με το διαβήτη. Ως ένας τέτοιος παράγοντας-μηχανισμός προβάλλεται η κακή διατροφή κατά την ενδομήτριο ζωή, η οποία έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην οργανογένεση και την ανά-

<sup>1</sup> Παθολόγος

<sup>2</sup> Παθολογική Κλινική  
Γ.Κ.Ν. Πύργου  
«Ανδρέας Παπανδρέου»  
Πύργος, Ηλείας

πτυξη των αγγείων<sup>2</sup>.

Η κύρια αρχική παθοφυσιολογική βλάβη εντοπίζεται στο κυτταρικό επίπεδο των αγγείων. Τόσο η υπέρταση όσο και ο ΣΔ δρουν βλαπτικά στη δομή του κυττάρου του ενδοθηλίου των αγγείων και διαταράσσουν τη λειτουργία τους. Η υπεργλυκαιμία περιορίζει τη δραστηριότητα των αγγειοδιασταλτικών δραστικών ουσιών του ενδοθηλίου με συνέπεια την υπερίσχυση της δράσης των αγγειοσυσπαστικών ορμονών και τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης<sup>3</sup>.

Ο παράγοντας όμως που έχει κυρίως ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της υπέρτασης είναι η υπερινσουλιναίμια. Τόσο στον ΣΔ τύπου 1 όσο και στο ΣΔ τύπου 2 υπάρχει υπερινσουλιναίμια. Στον τύπο 1 γιατί η εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη είναι περισσότερη από τη φυσιολογική ενδογενή. Στον τύπο 2 διότι παρουσιάζεται αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, σχετιζόμενη κυρίως με την παχυσαρκία<sup>4</sup>. Αύξημένη αντοχή στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια δεν παρατηρείται μόνο στους παχύσαρκους διαβητικούς αλλά και στους μη παχύσαρκους υπέρτατους<sup>5</sup>.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνουν:

A. Αύξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος (έχει βρεθεί αύξημένη τόσο σε παχύσαρκους, όσο και σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, παχύσαρκα ή μη. Η αύξημένη δραστηριότητα σχετίζεται με την ίδια την ινσουλίνη δεδομένου ότι τα άτομα αυτά, παρά την αντίσταση στην ινσουλίνη, όσον αφορά την πρόσληψη της γλυκόζης, δεν έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη σε ό,τι αφορά το συμπαθητικό νευρικό σύστημα<sup>6</sup>.

B. Κατακράτηση νατρίου. Ο πιο πιθανός μηχανισμός για την κατακράτηση νατρίου φαίνεται ότι έχει σχέση με την αύξημένη πειραματική διήθηση της γλυκόζης, που οδηγεί στην αύξηση της ανταλλαγής γλυκόζης-Να στο εγγύς ασπειραμένο σωληνάριο. Η υπερινσουλιναίμια που παρατηρείται στο ΣΔ 2, προκαλεί ενεργοποίηση μηχανισμών οι οποίοι έχουν σχέση με την ανταλλαγή Na και συνεπώς κατά έμμεσο τρόπο, ρυθμίζει την επαναρρόφηση-κατακράτηση του Na. Ένας από τους μηχανισμούς αυτούς είναι και η μειωμένη απάντηση του σωληναρίου στο νατριουρητικό παράγοντα. Η απέκκριση νατρίου από τα ούρα μπορεί να μειωθεί μέχρι και 50% κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναίμιας<sup>7</sup>.

Γ. Παθολογική διαμεμβρανική μεταφορά κα-

τιόντων (μείωση της δραστηριότητας της ATP-ασης της αντλίας Na- K, αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάρου ασβεστίου, μείωση του μαγνησίου στις λείες μυϊκές ίνες)

Δ. Υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών

Ε. Αύξημένη αγγειοσυσπαστικότητα

Στ. Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης

Ζ. Μείωση παραγωγής του NO (μειωμένη αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης<sup>8</sup>.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προϋπάρχει δεκαετίες πριν την εμφάνιση παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ 2, ασκώντας τις βλαπτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Έτσι εξηγείται, γιατί κατά τη διάγνωση του ΣΔ 2, οι τρεις στους τέσσερις ασθενείς έχουν ήδη υπέρταση, ένας στους τέσσερις μικρο- ή μακρολευκωματινουρία και οι δύο στους τέσσερις εγκατεστημένη μακροαγγειοπάθεια<sup>9</sup>.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε 470 ασθενείς (240 άνδρες και 230 γυναίκες) πάσχοντες από ΣΔ 2, οι οποίοι εξετάστηκαν για πρώτη φορά το 2006 στα εξωτερικά Παθολογικά Ιατρεία του Γ.Κ.Ν. Πύργου.

Οι ασθενείς δεν είχαν αναγνωρίσιμες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα ή τους νεφρούς. Στους ανωτέρω ασθενείς ελήφθησαν και καταγράφησαν η ηλικία, το ιστορικό, η φυσική εξέταση, η διάρκεια του ΣΔ, το BMI, η HbA1C, εργαστηριακός βιοχημικός έλεγχος, η φαρμακευτική αγωγή που τυχόν ελάμβαναν και η ΑΠ (συστολική και διαστολική) σε ύπτια και όρθια θέση. Θεωρήθηκαν ως έχοντες υπέρταση, κατά την εξέτάσή τους στο ιατρείο, οι διαβητικοί ασθενείς με ΑΠ  $\geq 140/90$  mmHg (ο στόχος στην αρτηριακή πίεση των υπέρταστων διαβητικών είναι ΑΠ  $\leq 130/80$  mmHg. Ο δικός μας στόχος είναι υψηλότερος γιατί λάβαμε υπ' όψη το stress της εξέτασης και τη δυσκολία των διαβητικών ασθενών να δεχθούν ότι συστολικές πιέσεις μεταξύ 130-140 mmHg είναι παθολογικές και χρήζουν πιο επιθετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης). Με βάση αυτό το όριο οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (Α) εντάχθηκαν οι υπέρταστοι διαβητικοί με ΑΠ  $\geq 140/90$  mmHg και στη δεύτερη ομάδα (Β) εντάχθηκαν οι νορμοταστικοί ασθενείς με ΑΠ  $< 140/90$  mmHg. Τα γενικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Αρ. Ασθενών (Α/Γ)	322(188 Α/134 Γ)	148(52 Α/96 Γ)
Ηλικία (έτη)	63,9	62,4
Μέση διάρκεια		
ΣΔ (έτη)	11,8	11,5
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30,86	30,4
HbA <sub>1c</sub> (%)	9,39	9,02

Στους ασθενείς τροποποιήσαμε την αγωγή όπου χρειαζόταν, αυξάνοντας τη δοσολογία του χορηγούμενου σκευάσματος, προσθέτοντας φάρμακα ή αλλάζοντας τη φαρμακευτική τους αγωγή, φτάνοντας σε μέγιστο όριο τεσσάρων αντιυπερτασικών σκευασμάτων. Οι ασθενείς παρακολουθήσαν και κατέγραφαν μόνοι τους, καθημερινά (3-4 φορές ημερησίως) τη συστολική και διαστολική πίεσή τους και επισκέπτονταν το Διαβητολογικό Ιατρείο μία φορά εβδομαδιαίως, όπου και γίνονταν οι ανάλογοι χειρισμοί. Στο τέλος των έξι μηνών καταγράφηκαν οι πιέσεις όλων των ασθενών και ο αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων (όχι η κατηγορία) που ελάμβαναν.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την έναρξή τους στη μελέτη τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (ομάδα Α), ήταν 322 (ποσοστό 68,51% επί του συνόλου των εξεταζομένων). Από αυτούς οι 304 (94,40%) βρισκόνταν ήδη υπό αντιυπερτασική αγωγή, ενώ οι 18 (5,59%) δεν ελάμβαναν κανένα σκεύασμα για τη ρύθμιση της αρτηριακής τους πίεσης. Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 που ήταν νορμοτασικά (ομάδα Β), ήταν 148 (ποσοστό 31,49% επί του συνόλου των εξεταζομένων). Από αυτούς οι 60 (ποσοστό 40,54%), αν και μη υπερτασικοί, ελάμβαναν σκευάσματα προς αντιμετώπιση άλλων παθολογικών καταστάσεων, όπως οιδήματα ή ήπια καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι 88 (ποσοστό 59,45%) δεν ελάμβαναν κανένα σκεύασμα.

Στο τέλος του εξαμήνου και ενώ έχουν γίνει οι απαιτούμενες παρεμβάσεις στη θεραπευτική αγωγή, από τους 470 διαβητικούς ασθενείς, παραμένουν με αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ  $\geq 140$  mmHg) 136 δηλαδή ποσοστό 28,93% έναντι του 68,51% της έναρξης. Αντίθετα ΑΠ  $< 140/90$  mmHg είχαν 334 άτομα δηλαδή ποσοστό 71,06% έναντι του 31,48% της έναρξης. Υπό φαρμακευτική αγωγή συνολικά βρισκόνταν 382 άτομα

Πίνακας 2

Αριθμός φαρμάκων	Αριθμός ασθενών	Ρύθμιση	Μη ρύθμιση
1	52	28 (53,84%)	24 (46,16%)
2	210	150 (71,43%)	60 (28,57%)
3	92	64 (69,57%)	28 (30,43%)
4	28	22 (78,57%)	6 (21,43%)
Χωρίς αγωγή	88	70 (79,55%)	18(20,45%)

(81,27%). Χωρίς φαρμακευτική αγωγή ήταν 88 άτομα (18,72%).

Ο αριθμός των αντιυπερτασικών σκευασμάτων που οι ασθενείς ελάμβαναν καθώς και οι ανταπόκρισή τους στην εν λόγω αγωγή παρατίθεται στον πίνακα 2.

Από τη μελέτη αυτή φαίνεται η μεγάλη επίπτωση της υπέρτασης στο διαβητικό πληθυσμό και η δυσκολία ρύθμισής της. Συχνά απαιτούνται περισσότερα του ενός σκευάσματα καθώς και εύστοχοι συνδυασμοί αυτών προκειμένου να αντιμετωπισθεί ένας παράγοντας καθοριστικής σημασίας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δυσμενής επίδραση του ΣΔ τύπου 2 στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι γνωστή. Η υπερινσουλιναιμία δρώντας ως “αυξητικός” παράγοντας, προκαλεί πολλαπλασιασμό των στοιχείων του αρτηριακού τοιχώματος, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ή επιδείνωση της μακροαγγειοπάθειας, αλλά και της υπέρτασης. Στη μελέτη Framingham μετά από παρακολούθηση 16 ετών οι διαβητικοί παρουσίαζαν διπλάσιο αριθμό ΑΕΕ και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και τριπλάσιο αριθμό περιπτώσεων καρδιακής και περιφερικής αγγειοπάθειας συγκριτικά με τους μη διαβητικούς. Η αυξημένη αυτή συχνότητα επαυξάνεται σημαντικά όταν συνυπάρχει και υπέρταση<sup>10</sup>.

Εκτός αυτών και οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη είναι σημαντικά αυξημένες όταν συνυπάρχει και υπέρταση, ιδιαίτερα αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια. Ο ΣΔ αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης και νεφρικής ανεπάρκειας. Η μικρολευκωματινουρία αποτελεί πρώιμο διαγνωστικό σημείο και έχει 80% προγνωστική αξία στην έγκαιρη πρόβλεψη ανάπτυξης κλινικής διαβητικής νεφροπάθειας. Η παρουσία μικρολευκωματινουρίας σχετίζεται με δι-

πλάσιο ή τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διαβητικούς χωρίς νεφροπάθεια<sup>11</sup>.

Παρά το γεγονός ότι άτομα με διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζουν αρτηριακή πίεση εντός των φυσιολογικών ορίων, εν τούτοις τα επίπεδά της είναι πιο ψηλά από εκείνα της αντίστοιχης ηλικίας διαβητικών, οι οποίοι δε θα αναπτύξουν διαβητική νεφροπάθεια. Η σχέση αυτή παρατηρείται και στους τύπου 2 διαβητικούς, αν και εδώ ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι μεγαλύτερος όταν πρωτοδιαγνωσθεί η μικρολευκωματουρία<sup>12</sup>.

Τουλάχιστον 17 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και άλλα 50 εκατομμύρια έχουν υπέρταση. Αυτές οι χρόνιες παθήσεις παρουσιάζουν συνεχώς αυξητικές τάσεις σε ένα πληθυσμό του οποίου ο μέσος όρος ηλικίας μεγαλώνει χρόνο με το χρόνο. Και οι δύο νόσοι επάγουν σε μεγάλο βαθμό καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές γι' αυτό και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις των ιατρών πρέπει να είναι έγκαιρες και εντατικοποιημένες<sup>13</sup>.

Στη μεγάλη Αγγλική μελέτη UKPDS διαπιστώθηκε ότι η σταθεροποίηση της ΑΠ σε χαμηλά επίπεδα (120-130/75-80) έχει ίση αν όχι μεγαλύτερη σημασία με τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος σε φυσιολογικές τιμές<sup>14</sup>.

Οι διαβητικοί ξεκινούν με υψηλότερη πίεση σφυγμών από τους μη διαβητικούς και χρειάζονται περισσότερη θεραπεία για να επιτύχουν σχεδόν την ίδια πίεση-στόχο με τους άλλους ασθενείς, δηλαδή απαιτούνται υψηλότερες δόσεις φαρμάκων αλλά και θεραπείες συνδυασμού δεδομένου ότι αποσκοπούμε σε ακόμα πιο αυστηρούς στόχους από τους μη διαβητικούς<sup>15</sup>.

Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες τόσο η Εθνική Επιτροπή των ΗΠΑ όσο και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης αναφέρουν ότι φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να εφαρμόζεται σε διαβητικούς ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση (Συστολική 130-139 και Διαστολική 85-89) ή και υψηλότερη ανεξάρτητα αν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Στόχος στους υπερτασικούς διαβητικούς πρέπει να είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης κάτω από 130/85 και η εξουδετέρωση των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου<sup>14,16</sup>.

Η Βρετανική Εταιρεία Υπέρτασης θεωρεί ότι στόχος για την αρτηριακή πίεση πρέπει να είναι επίπεδα κάτω των 125/75 mmHg αν ο διαβητικός υπερτασικός έχει και λεύκωμα ούρων 24ωρου υ-

ψηλότερο του 1g<sup>17</sup>.

Σε κάθε περίπτωση η ενδεδειγμένη δίαιτα και η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτελούν απαραίτητα συμπληρωματικά στοιχεία της σωστής θεραπευτικής αγωγής.

## SUMMARY

**Kalopodi M, Zachariadis O. Arterial blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension* 2007; 16: 224-228.**

Analysis of the difficulty and the great number of medicines needed for hypertension regulation (systolic and diastolic) of high blood pressure diabetic population. In this study 240 men and 230 women with diabetes mellitus from the Outside Clinic of General Hospital of Pyrgos. The participants divided in two groups. One with high blood pressure (BP  $\geq$ 140/90 mmHg) and another with normal blood pressure (BP <140/90 mmHg). We study, for six months, the number of antihypertensive drugs (not the category) that needed and the correspondence to this therapy. Hypertension to diabetic population is one of the main risk factors for CVD. For high blood pressure regulation more than one antihypertensive medicines needed but also right combination of theme.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1-2. Τούντας Δ. Χ. Σακχαρώδης διαβήτης και υπέρταση. Στρατηγικές στην αντιμετώπιση του ΣΔ 2000: 173-174.
3. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension the endothelial cell and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension* 1992; 20: 253-263.
4. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-418.
5. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 316: 378-379.
6. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
7. Fronzo RA, Cooke CR, Andress R, Faloona GK, David PJ. Effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855.
8. McFarlane S, Banerji M, Sowers J. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
9. Stand E, Stegler H. Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 diabetic patients living in the Greater Munich Area. *Diabetologia* 1993; 36:

- 1017-1020.
10. *Sowers JR, Epstein M.* Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy. *Hypertension* 1995; 26: 869-879.
  11. *Gall MA, Borch-Johnsen B, Hougaard P.* Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-1309.
  12. *Thomas W, Shen Y, Molitch ME, Steffes MW.* Rise in albuminuria and blood pressure in patients who progressed diabetic nephropathy in the DCCT. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 333-340.
  13. *James R, Sowers MD.* Treatment of hypertension in patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1850-1857.
  14. *UKPDS Group.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
  15. *Brown JM, et al.* The effect of Diabetes mellitus and Hypertension to the correspondence to the antihypertensive therapy. *Hypertension* 2000; 35: 1038-1042.
  16. National High Blood Pressure Education Program working Group 1994.
  17. *Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al.* Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 569-592.