

Υπάρχει ανάγκη επαναπροσδιορισμού των επιθυμητών στόχων της αρτηριακής πίεσης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη;

Κ. Μπακαλάκου
Ε. Καλλίστρατος
Ι. Ζαχαροπούλου
Α. Μανώλης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η σημαντικότερη επιπλοκή στο Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και ευθύνεται για το 70-80% των θανάτων των διαβητικών ασθενών. Η συνύπαρξη του διαβήτη με την υπέρταση είναι συχνή και πολλαπλασιάζει τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η ρύθμιση της υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς είναι μείζονος σημασίας καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα καθώς επίσης και την εμφάνιση και εξέλιξη των μικροαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη. Τα επίπεδα όμως έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής στους διαβητικούς ασθενείς, όσο και τα επίπεδα στόχου μετά την έναρξη της θεραπείας τα τελευταία χρόνια αποτελούν πεδίο διαφωνιών στην επιστημονική κοινότητα. Τα αποτελέσματα από μεγάλες κλινικές μελέτες είναι διφορούμενα και δεν υπάρχει ομοφωνία των επιστημονικών οργανισμών αναφορικά με τις επιθυμητές (αλλά και ασφαλείς) τιμές τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης. Πρόσφατες μελέτες και μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι οφέλη από την προτεινόμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <130/80, στα καρδιαγγειακά νοσήματα των διαβητικών παρουσιάζουν ετερογένεια ανάλογα με τη νόσο και θα πρέπει να επανεξεταστούν οι στόχοι, δεδομένης της δυσκολίας επίτευξής τους, το μη αποδεδειγμένο όφελος στο σύνολο των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και της πιθανής επιβλαβούς επίδρασής τους σε ορισμένες ομάδες διαβητικών.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα διαρκώς αυξανόμενο και μείζον πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον IDF περίπου 194 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν ΣΔ σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ υπολογίζεται ότι το 2030 οι διαβητικοί θα ανέλθουν στα 366 εκατομμύρια¹. Η δυσμενής επίδραση του ΣΔ στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα είναι πλήρως τεκμηριωμένη. Οι διαβητικοί παρουσιάζουν διπλάσιο ως τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Παράλληλα ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία τύφλωσης, νεφρικής ανεπάρκειας και μη τραυματικών ακρωτηριασμών των κάτω άκρων στον αναπτυσσόμενο κόσμο². Είναι αποδεδειγμένη επίσης η συχνή συνύπαρξη του ΣΔ με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ). Η επίπτωση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης στα άτομα με ΣΔ είναι 1,5-3 φορές συχνότερη από ότι σε άτομα της ίδιας ηλικίας χω-

ρίς ΣΔ³. Η συνύπαρξη των δύο αυτών νοσολογικών οντοτήτων έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο μακρο- και μικροαγγειακών επιπλοκών.

Οι υπερτασικοί διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και διπλάσια θνητότητα από κάθε αίτιο σε σχέση με τους νορμοτασικούς διαβητικούς⁴. Μετανάλυση μελετών παρατήρησης με πάνω από 1.000.000 άτομα κατάδειξε ότι η Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ) ≥ 115 mmHg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο (ΣΝ), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και άλλων αγγειακών νοσημάτων⁵.

Η παρουσία της ΑΥ επίσης, φαίνεται ότι επιταχύνει την εμφάνιση και την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας⁶, αμφιβληστροειδοπάθειας⁷ και νευροπάθειας⁸.

Οι πιο συχνές αιτίες νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ) είναι ο ΣΔ και η ΑΥ. Οι ασθενείς με ΣΔ μπορούν να εμφανίσουν νόσο των νεφρών και περίπου το ένα τρίτο θα εμφανίσουν διαβητική νεφροπάθεια, η οποία αντιπροσωπεύει σχεδόν το 50% όλων των νέων περιπτώσεων NNTΣ⁹. Η πρώτη κλινική εκδήλωση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι η μικρολευκωματινουρία (20-200 μg/min), η οποία, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να εξελιχθεί σε εμφανή νεφροπάθεια σε 10-15 χρόνια και είναι επίσης δείκτης καρδιαγγειακής νόσου^{10,11}. Η χρόνια ΑΥ προκαλεί πτώση της νεφρικής λειτουργίας και όταν συνδυάζεται με το ΣΔ επιταχύνει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν κυρίως μεμονωμένη συστολική υπέρταση και συχνά λόγω νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος παρουσιάζουν μικρότερη πτώση των τιμών της αρτηριακής πίεσης τις νυκτερινές ώρες και υψηλότερη καρδιακή συχνότητα από τους μη διαβητικούς ασθενείς.

Η παθογένεια της ΑΥ στον ΣΔ διαφοροποιείται ανάλογα με τον τύπο του ΣΔ. Στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 η υπέρταση συνήθως είναι νεφροπαρεγχυματικής αιτιολογίας σε έδαφος διαβητικής νεφροπάθειας και γίνεται αντιληπτή με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας¹³. Στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 είναι πολυπαραγοντική και όχι πλήρως διευκρινισμένη. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης η οποία έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της κατακράτησης νατρίου, αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού

νευρικού συστήματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αύξηση της δραστηριότητας του ιστικού συστήματος ρενίνης αγγειοτανίνης αλδοστερόνης¹⁴.

Κλινικές μελέτες παρέμβασης έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης όσον αφορά στην πρόληψη ή στην επιβράδυνση των διαβητικών επιπλοκών. Αρκετές από τις μελέτες αυτές ήταν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς ενώ στις υπόλοιπες τα αποτελέσματα αφορούσαν post hoc αναλύσεις υποομάδων διαβητικών ασθενών.

Η πρώτη μελέτη που έδειξε τα οφέλη της αυστηρής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς ασθενείς ήταν η μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment) στην οποία συμμετείχαν συνολικά 18.790 ασθενείς (1.501 ήταν διαβητικοί). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την τιμή στόχο της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (≤ 90 , ≤ 85 , ≤ 80). Από την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι οι διαβητικοί ήταν η μόνη υποκατηγορία ασθενών που παρουσίασαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν η διαστολική πίεση μειώθηκε στα 81 mmHg¹⁵.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν αργότερα από τη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetic Study) στην οποία 1148 νεοδιαγνωσμένοι διαβητικοί ασθενείς, μέσης ηλικίας 56,4 έτη, τυχαιοποιήθηκαν σε πίεση στόχο $<180/105$ mmHg και πίεση στόχο $<150/85$ mmHg. Μετά από 8,4 έτη παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι η μείωση κατά 10mm της συστολικής και 5mmHg της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, είχε σαν αποτέλεσμα μείωση κατά 32% της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, κατά 44% τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και κατά 37% των μικροαγγειοπαθικών επιπλοκών. Η χαμηλή αρτηριακή πίεση μείωσε την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας ($p=0.009$), όχι όμως και την εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας σε έκδηλη λευκωματινουρία. Στην ομάδα του αυστηρού ελέγχου η μέση ΑΠ ήταν 144/82 mmHg συγκρινόμενη με αυτή της ομάδας λιγότερου αυστηρού ελέγχου που μετρήθηκε 154/87 mmHg¹⁶.

Οι δύο αυτές μελέτες και επιδημιολογικές αναλύσεις οι οποίες έδειξαν αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα όταν η αρτηριακή πίεση είναι $>120/70$ στους διαβητικούς ασθενείς οδήγησαν από το 2000 τις διεθνείς επιστημονικές εταιρείες, στο σύνολο τους, δεχόμενες τη συνεργική δράση της υπέρτασης και του διαβήτη να προτείνουν διαφορετικό ορισμό της υπέρτασης όταν συνυπάρχει διαβήτης (τιμές ΑΠ $>130/80$

mmHg σε αντίθεση με τις τιμές >140/90 σε μη διαβητικούς) και κατ'επέκταση χαμηλότερα επίπεδα έναρξης φαρμακευτικής αγωγής και αυστηρότερους στόχους σχετικά με τη ρύθμιση της ΑΠ σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Οι στόχοι αυτοί - αν και δεν υπήρξε επαρκής τεκμηρίωση- εξακολούθησαν να υποστηρίζονται από τους διεθνείς οργανισμούς και την επόμενη δεκαετία. Η διατήρηση των στόχων βασίστηκε κυρίως στην παρατήρηση από τις post hoc αναλύσεις πολλών μελετών ότι η μείωση της ΑΠ στους διαβητικούς οδηγεί σε διπλάσια μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς.

Τα τελευταία χρόνια όμως αμφισβητούνται έντονα τόσο τα επίπεδα έναρξης αγωγής, όσο και τα επίπεδα στόχου μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελώντας πεδίο διαφωνιών στην επιστημονική κοινότητα. Οι κύριοι λόγοι αμφισβήτησης προκύπτουν από το γεγονός ότι δεν υπάρχουν μελέτες παρέμβασης που να τεκμηριώνουν το όφελος από την έναρξη της αγωγής σε ΣΑΠ: 130-139 mmHg, αλλά ούτε και μελέτες παρέμβασης που να τεκμηριώνουν το όφελος από τη μείωση της ΣΑΠ < από 130 mmHg.

Μέχρι το 2010 σε καμία μελέτη παρέμβασης δεν είχε επιτευχθεί μέση συστολική πίεση κάτω από 130/80 mmHg¹⁷⁻²⁶ (Πίν. 1), με εξαίρεση την

ABCD NT (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Normotensive trial)²⁷, στην οποία 480 διαβητικοί ασθενείς με διαστολική πίεση 80-89 mmHg τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εντατικό (μείωση κατά 10 mmHg της διαστολικής πίεσης ένταξης) είτε σε συνήθη έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (διατήρηση της διαστολικής πίεσης στα επίπεδα 80-89 mmHg). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης, ενώ δευτερεύοντα αποτελούσαν τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η εμφάνιση και η εξέλιξη της νεφροπάθειας, της νευροπάθειας και της αμφιβληστροειδοπάθειας. Μετά από μέση παρακολούθηση 5,3 ετών η αρτηριακή πίεση στις ομάδες ήταν: 128 0.8 / 75 0.3 mmHg για την ομάδα της εντατικής θεραπείας έναντι 137 0.7 / 81 0.3 mm Hg για την ομάδα της συμβατικής αγωγής ($P < 0.0001$). Η χαμηλή αυτή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη συμβατική αγωγή δεν επέφερε διαφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ($P = 0.43$) αλλά είχε σαν αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας (34% vs. 46%, $P = 0.019$), καθώς επίσης καθυστέρησε την εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας ($P = 0.012$) και την εξέλιξη της σε έκδηλη λευκωματουρία ($P = 0.028$). Αναφορικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα υπήρξε μείωση μόνο στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (1.7% vs. 5.4%, $P = 0.03$).

Πίνακας 1. Επιτευχθείσα αρτηριακή πίεση στις μελέτες υπερτασικών διαβητικών ασθενών.

Μελέτη Χρονολογία	Αριθμός ατόμων με ΣΔ	Αρχική ΑΠ mmHg	ΑΠ στόχος Ομάδα Παρέμβασης ΣΑΠ mmHg / ΔΑΠ mmHg	Επιτευχθείσα ΑΠ Ομάδα Ελέγχου ΣΑΠ mmHg / ΔΑΠ mmHg	Ομάδα Παρέμβασης ΣΑΠ mmHg / ΔΑΠ mmHg	Ομάδα Ελέγχου ΣΑΠ mmHg / ΔΑΠ mmHg
HOT (1998)	1,501	170/105	<80	<90	144/81	148/85
UKPDS (1998)	1,148	159/94	<150/85	<180/105	144/82	154/87
SHEP (1996)	583	170/77	<160/<90	>160/<90	146/68	155/72
SYST-EUR (1997)	492	175/85	<150/<95/90	>160/<95	153/78	162/82
IDNT (2005)	1,590	159/87	-	-	140/84	159/87
ABCD HTN (1998)	470	155/98	-/75	-/80-89	132/78	138/86
ABCD NT (2002)	480	156/98	-/75	-/80-89	123/74	137/81
ADVANCE (2007)	11,140	145/81	-	-	135/73	140/73
ACCORD (2010)	4733	139/76	<120	<140	119/64	134/71
INVEST (2010)	6,400	146/65	<130/85	>130/85	128/75	133/77

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί και η μελέτη ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PeterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation) η οποία συμπεριέλαβε 11.140 διαβητικούς ασθενείς με μέση τιμή ΑΠ 145/81 και αξιολόγησε την επίδραση του συνδυασμού ενός αναστολέα του μετααρτεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (perindopril) και ενός θειαζιδικού διουρητικού (indapamide) σε σχέση με εικονικό φάρμακο στις μικρο και μακροαγγειακές επιπλοκές. Το τελικό καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή έμφραγμα του μυοκαρδίου και εμφάνιση ή επιδείνωση της διαβητικής νέφρω ή αμφιβληστροειδοπάθειας. Η μείωση της ΣΑΠ <135mmHg είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 9% των μικρο και μακροαγγειακών επιπλοκών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, στους οποίους η ΣΑΠ παρέμεινε σε επίπεδα 140 mmHg. Η αντιυπερατασική αγωγή συνοδεύτηκε, επίσης με μείωση της εμφάνισης μικροαλβουμινουρίας κατά 21%. Η μελέτη αυτή ουσιαστικά είναι η πρώτη μελέτη που απέδειξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από τιμές ΑΠ<140/90²⁸.

Το 2010 όμως ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μιας μεγάλης και φιλόδοξης στο σχεδιασμό της μελέτης. Πρόκειται για τη μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) η οποία στο σκέλος της αρτηριακής πίεσης συμπεριέλαβε 4.733 διαβητικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου, μέσης ηλικίας 62 ετών, με διάρκεια νόσου 8-10 χρόνια και διάρκεια παρακολούθησης 4 χρόνια. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση του οφέλους της εντατικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης με στόχο τη συστολική αρτηριακή πίεση <120 mm Hg σε σχέση με τη βασική θεραπεία που είχε ως στόχο ΣΑΠ <140 mm Hg στο πρωτογενές, συνδυασμένο τελικό σημείο, αποτελούμενο από μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο. Τα δευτερογενή τελικά σημεία της μελέτης ήταν η ολική θνητότητα, η συχνότητα τελικού σταδίου νεφρικής νόσου και η ανάγκη για αιμοδιάλυση. Παρά τη σημαντικά χαμηλότερη μέση ΑΠ με την εντατική θεραπεία (130/78 mmHg έναντι 141/86 mm Hg), η σύνθετη έκβαση ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες στα 4 έτη παρακολούθησης. Διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρξε ούτε στα δευτερογενή τελικά σημεία, με εξαίρεση τη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ η οποία μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα της εντατικής θε-

ραπείας (hazard ratio 0,59, P=0,01]. Παράλληλα παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της συμπτωματικής υπότασης, της βραδυκαρδίας, της αρρυθμίας και της υπερκαλιαιμίας, στην ομάδα της εντατικής θεραπείας έναντι της ομάδας της συμβατικής θεραπείας²⁹.

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στην post hoc ανάλυση υποομάδας διαβητικών της μελέτης ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), τα οποία δημοσιεύτηκαν προσφάτως. Η μείωση της ΑΠ <130 mm Hg σε ασθενείς >55 χρόνων υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου δεν σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα (εκτός από μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων), αντιθέτως στους υψηλού κινδύνου ασθενείς υπό αντιυπερατασική αγωγή και ΑΠ ένταξης στη μελέτη <130 (από τους οποίους 38% ήταν διαβητικοί) η περαιτέρω μείωση της ΑΠ συνοδεύτηκε από αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας (p < 0.001)³⁰.

Η θετική συσχέτιση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας με τη μείωση της ΑΠ σε πολύ χαμηλά επίπεδα παρατηρήθηκε και σε άλλες μελέτες αλλά και σε post hoc αναλύσεις μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε post-hoc ανάλυση της μελέτης INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) φάνηκε ότι σε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο η μείωση της ΣΑΠ <130mmHg δεν προσέφερε επιπρόσθετο όφελος όσο αφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ αντιθέτως η πτώση σε επίπεδα <110 οδήγησε σε αύξηση της ολικής θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς με επίπεδα ΑΠ 125-129 (p = 0.02)³¹. Παρομοίως στην post-hoc ανάλυση της TNT (Treating to New Targets Study) μελέτης 10,003 ασθενών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου η ΣΑΠ <110-120 συνοδεύτηκε από αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ολικής θνητότητας και ΚΑΝ με εξαίρεση τα ΑΕΕ³². Επιπλέον στη μελέτη IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) σε διαβητικούς ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (κρεατινίνη: 1,2-1,3mg/dl και λεύκωμα ούρων 24ώρου: >900mg) η πτώση της ΣΑΠ <120 αύξησε την καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα και την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας²².

Αναφορικά με τη διαστολική πίεση στην post hoc ανάλυση της VADT (Veterans' Administration Diabetes Trial) μελέτης η μείωσή της σε επίπεδα

χαμηλότερα από 70mmHg συσχετίστηκε με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου³³.

Τους προβληματισμούς που προκύπτουν από τις προαναφερθείσες μελέτες επιβεβαίωσαν 4 πρόσφατες μετα αναλύσεις. Οι 3 αφορούν στην επίδραση της αυστηρής ρύθμισης στα καρδιαγγειακά νοσήματα και η τέταρτη στις νεφρικές επιπλοκές.

Στην πρώτη, η οποία συμπεριέλαβε 13 μελέτες με συνολικά 37.000 διαβητικούς ασθενείς ή ασθενείς με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, φάνηκε ότι η εντατική θεραπεία της ΑΠ με στόχο 130-135 είχε ως αποτέλεσμα 10% μείωση της ολικής θνητότητας και 10% μείωση του κινδύνου ΑΕΕ, σε σύγκριση με τη συμβατική αγωγή που είχε ως στόχο ΑΠ<140. Περαιτέρω μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ (<130) συνοδεύτηκε με ευεργετικά αποτελέσματα μόνο όσο αφορά στην επίπτωση των ΑΕΕ (μείωση κατά 47%),όχι όμως και των υπολοίπων καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενώ παράλληλα οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στους διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να επιδιώκεται πίεση 130-135, ενώ στην οριοθέτηση του επιθυμητού στόχου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη³⁴.

Η δεύτερη αξιολόγησε την επίδραση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και ΑΕΕ σε συνολικά 73.913 διαβητικούς ασθενείς από 31 τυχαιοποιημένες μελέτες. Και σε αυτή τη μετα ανάλυση η αυστηρή μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε με μείωση των ΑΕΕ relative risk (RR) 0.61 (95-% CI: 0.48-0.79 όχι όμως και με στατιστικά σημαντική μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου(OR) 0.87 (95-% CI: 0.74-1.02) οδηγώντας τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της ΑΠ στους διαβητικούς, τόσο μεγαλύτερη και η προστασία από τα ΑΕΕ, χωρίς όμως να υφίσταται αυτή η συσχέτιση και για τα εμφράγματα του μυοκαρδίου³⁵.

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της πιο πρόσφατης μετα ανάλυσης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 5 τυχαιοποιημένες μελέτες με 7300 διαβητικούς ασθενείς σχεδιασμένες να συγκρίνουν προκαθορισμένη εντατική έναντι συμβατική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η ρύθμιση της ΑΠ σε χαμηλά επίπεδα μείωσε το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, όχι όμως τη θνητότητα και το OEM³⁶.

Στην πολύ πρόσφατη μετα ανάλυση η οποία εξέτασε την επίδραση της χαμηλής έναντι της συμ-

βατικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στην εμφάνιση και εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν θεραπευτικό στόχο <130/80 στους ασθενείς με χρόνια ΝΑ καθώς δε συνοδεύεται με επιπρόσθετο όφελος στην κλινική έκβαση, σε σχέση με το συμβατικό στόχο *(<140/90). Προσθέτουν ότι επί παρουσίας λευκωματουρίας >300-1000mg/dl, χαμηλότερος στόχος είναι ωφέλιμος και προτείνουν πιο τακτικό έλεγχο σε αυτούς τους ασθενείς για την αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών³⁷.

Είναι προφανές λοιπόν ότι υπάρχει ετερογένεια στην επίδραση της χαμηλής πίεσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα των διαβητικών ανάλογα με τη νόσο. Τα χαμηλά επίπεδα (<130/80) φαίνεται ότι προστατεύουν από την εμφάνιση, εξέλιξη και υποστροφή της μικρολευκωματουρίας και την εμφάνιση ΑΕΕ, δεν μειώνουν όμως τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο σε σχέση με τα συμβατικά επίπεδα στόχου της αρτηριακής πίεσης (140/90).

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) το 2012, παρόλο που διατηρεί το στόχο της ΑΠ <130/80 εντούτοις επισημαίνει ότι ανάλογα με τον ασθενή που αντιμετωπίζουμε και τα συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας μπορούμε να επιλέξουμε υψηλότερους ή χαμηλότερους στόχους³⁸.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης ήδη από το 2009 στις αναθεωρημένες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση τονίζει ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από μελέτες έκβασης που να υποστηρίζουν την έναρξη αγωγής σε διαβητικούς στο εύρος της υψηλής φυσιολογικής πίεσης (130-139/), ούτε επίσης μελέτες έκβασης που να υποστηρίζουν στόχο ΑΠ<130/80 στους υπό αγωγή διαβητικούς. Προτείνει λοιπόν έναρξη αγωγής σε επίπεδα ΑΠ>140/90 με σκοπό την αρκετά μεγάλη μείωση χωρίς να υποδεικνύεται συγκεκριμένος στόχος. Παράλληλα επισημαίνοντας την ευεργετική επίδραση του αυστηρού ελέγχου της ΑΠ στην εμφάνιση και εξέλιξη της μικρολευκωματουρίας προτείνει, ως εξαίρεση, επίπεδα έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής <130/80 στους διαβητικούς με μικρολευκωματουρία³⁹.

Στις πολύ πρόσφατες συστάσεις της Πέμπτης Κοινής Συμβουλευτικής Ομάδας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και άλλων Εταιρειών για την Πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου για πρώτη φορά προτείνεται στόχος ΑΠ στους διαβητικούς <140/80 με επίπεδο τεκμηρίωσης ΙΑ, ενώ παράλληλα αναφέρεται ότι είναι φρόνιμο

στους ασθενείς με μικρολευκωματουρία ή πρωτεϊνουρία η έναρξη αγωγής να γίνεται στα επίπεδα της υψηλής φυσιολογικής πίεσης⁴⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα των νεότερων μελετών και οι πρόσφατες μετα αναλύσεις υποδηλώνουν ότι:

1. Οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούν μία ετερογενή ομάδα και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα ανάλογα με τα συνυπάρχοντα νοσήματα
2. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης <140/90 είναι μείζονος σημασίας και για την επίτευξη της είναι απαραίτητη η χρήση >2 αντιυπερτασικών φαρμάκων στην πλειοψηφεία των διαβητικών ασθενών.
3. Δεν είναι τεκμηριωμένο το όφελος από την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης <130/80.
4. Μάλλον είναι ανώφελο να επιδιώκουμε στόχο ΑΠ <130/80, καθώς
 - δεν υπάρχει επιπρόσθετο όφελος αναφορικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, με εξαίρεση τα ΑΕΕ
 - είναι εξαιρετικά δύσκολο να επιτευχθεί και
 - χρειάζεται συνδυασμός πολλών αντιυπερτασικών φαρμάκων, γεγονός που αυξάνει τη πιθανότητα ανεπιθύμητων παρενεργειών.
 - Σε ορισμένες ομάδες διαβητικών (ασθενείς μεγάλης ηλικίας, με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, με μεγάλη διάρκεια διαβήτη) η επίτευξη του στόχου αυτού μπορεί να είναι επιβλαβής,
5. Σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, χωρίς ΣΝ θα μπορούσαμε ενδεχομένως να στοχεύουμε σε τιμές ΑΠ <130/80.
6. Τιμές ΑΠ 130-135/70-80 φαίνεται ότι είναι καλά ανεκτές και συνοδεύονται από μείωση τόσο των μακρο όσο και των μικροαγγειακών επιπλοκών.
7. Σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία τα χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ οδηγούν σε υποτροφή ή μείωση της εξέλιξης της σε έκδηλη πρωτεϊνουρία
8. Η έγκαιρη έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής –πριν την εμφάνιση βλάβης οργάνου στόχου– και η καλή μακροχρόνια ρύθμιση αποτελούν σημαντικούς συμμάχους στη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας.

SUMMARY

Bakalaku K, Kallistratos E, Zacharopoulou I, Manolis A. Blood pressure targets in diabetic patients. Is it time for reconsidering them; Arterial Hypertension 2013; 22: 27-34.

Cardiovascular disease (CVD) is a major complication of diabetes and the leading cause of early death among people with diabetes. The co-existence of hypertension and diabetes mellitus is common and greatly increases the risk for macrovascular and microvascular diabetes complications. The presence of hypertension causes a 7.2-fold increase and a 37-fold increase in mortality in diabetic patients and in diabetic nephropathy respectively. In addition is well established that reducing blood pressure in people with hypertension and diabetes decreases both macrovascular and microvascular complications, but is not well defined the optimal BP target in subjects with diabetes mellitus. According to the most international guidelines, the target of Blood Pressure (BP) in diabetics with uncomplicated AH is <130/80 mmHg, but this target lack supporting evidence particularly in diabetic patients with CAD. Recent trials and meta-analysis observed target organ heterogeneity at these goals and increased risk of serious adverse events, suggesting that the guidelines should be reconsidered.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wild S, Roglic G, Green A, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
3. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053-59.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
6. Thomas MC, Atkins RC. Blood pressure lowering for the prevention and treatment of diabetic kidney disease. *Drugs* 2006; 66: 2213-34.
7. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540-53.
8. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-50.

9. *Schoolwerth AC, Engelgan MM, Hostetter TH.* Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis* 2006; 3: A57.
10. *Thomas D, Dubose Jr.* Chronic kidney as a public health threat-new strategy for a growing problem. *J Am Soc Nephrol* 2005; 18: 1038-1045.
11. *Augustine JJ, Vidt DG.* Diabetic nephropathy, an update Cleveland. Clinic Foundation Cleveland, Clinic Disease Management Website, June, 2003.
12. *Ritz E.* Renal dysfunction as a novel risk factor: Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005, 93(Suppl): S25-S28.
13. *Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ.* Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. *Diabetes Care* 2001; 24: 823-7.
14. *Anonymous.* 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.
15. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
16. *Anonymous.* UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
17. *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: 1886-1892.
18. *Anonymous.* PROGRESS Collaborative Group: randomized trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
19. *Anonymous.* Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators: effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
20. *Lindholm LH, Ibsen H, Dahlf B, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
21. *Anonymous.* ALLHAT Officers and Courdinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
22. *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: 861-869.
23. *Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
24. *Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al.* Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
25. *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: 645-652.
26. *Zanchetti A, Grassi G, Mancia G.* When should anti-hypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923-934.
27. *Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P.* Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-1097.
28. *Patel A, Mac Mahon S, Chalmers J, et al.* ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
29. *The ACCORD Study Group.* Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585.
30. *Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. for the ONTARGET investigators.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008: 358: 1547-1559.
31. *Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010 7; 304(1): 61-8.
32. *Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al.* J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the treating to new targets (TNT) trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 2897-908.
33. *Robert J Anderson, Gideon D Bahn, Thomas E Moritz, Derrick Kaufman, Carlos Abaira, William Duckworth, and for the VADT Study Group.* Blood Pressure and Cardiovascular Disease Risk in the Veterans Affairs. Diabetes Trial *Diabetes Care* January 2011; 34: 34-38.
34. *Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli F.* Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/-Impaired Fasting Glucose Observations From Traditional and Bayesian Random-Effects Meta-Analyses of Randomized Trials *CIRCULATION* 2010 123/24/2799.
35. *Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P.* Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens.* 2011 Jul; 29(7): 1253-69.

36. *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(17): 1296-1303.
37. *Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K.* Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 19: 154(8): 541-8.
38. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012 *Diabetes Care* 2012; 35 1: S11-S63.
39. *Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.* *European Society of Hypertension.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121-58.
40. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-1701.