

ΥΠΕΡΤΑΣΗ & ΣΔ

ΚΑΙΡΟΣ ΓΙΑ ΔΡΑΣΗ

*Κ. Καρατζίδου
Α' Παθ. Κλινική
ΓΝΘ «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»*

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- ΑΥ & ΣΔ: Κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως
- ΑΥ & ΣΔ: Βασικοί παράγοντες ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και νεφροπάθειας.
- ΑΥ: 2000→26% του ενήλικου πληθυσμού (972 εκατ.) παγκοσμίως → 2025: 60% (1,5δισ.)
- ΣΔ: 2000→ 171 εκατ. παγκοσμίως, 2030 → 366 εκατ.
- ≈75% ατόμων με ΣΔ → ΑΥ

The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey (NHANES III)

Am J Prev Med 22:42-48, 2002

- 29% των διαβητικών δεν γνωρίζουν ότι έχουν ΑΥ
- 43% των διαβητικών με ΑΥ δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή
- 55% των διαβητικών υπό αντιυπερτασική αγωγή → ΑΠ $\geq$ 140/90 mmHg
- 12% των διαβητικών υπό αντιυπερτασική αγωγή → ΑΠ<130/85 mmHg



NHANES 2003-2004

- 84% των διαβητικών με ΑΥ λαμβάνουν πλέον αντιυπερτασική αγωγή
- 35% των διαβητικών υπό αντιυπερτασική αγωγή → ΑΠ<130/80 mmHg

ΣΔ & ΑΥ: ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ

ΣΔ Τύπου I

- ΑΥ

- Νεφροπαρεγχυματική, σε έδαφος διαβητικής νεφροπάθειας
- Συνήθως αντιληπτή με την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας

ADA, Diab Care 2004

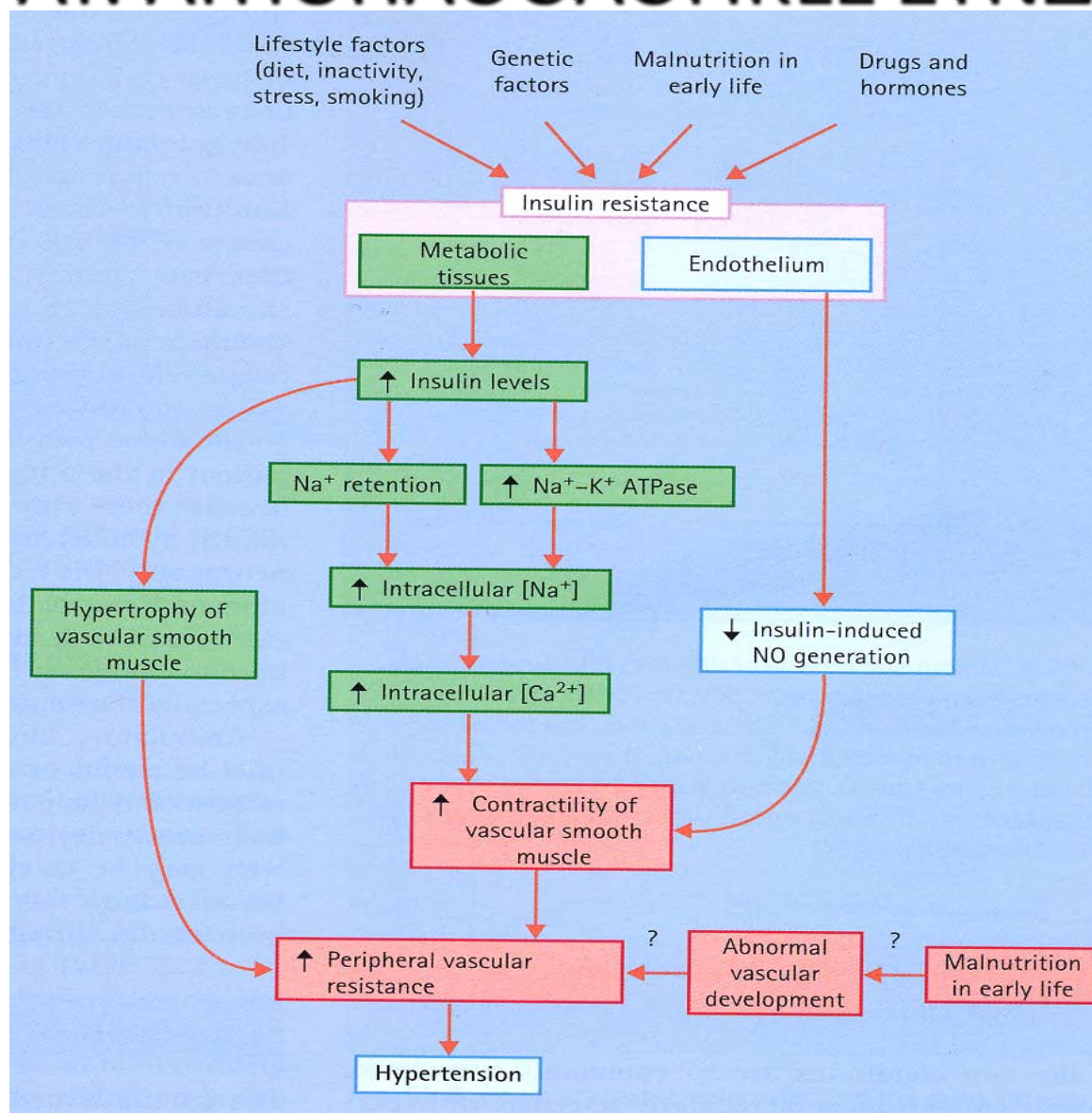
ΣΔ Τύπου II

- ΑΥ

- Συνήθως λόγω ινσουλινοαντίστασης (μεταβολικό σύνδρομο) ή λόγω διαβητικής νεφροπάθειας ή και άλλων αιτίων
- Συνήθως προηγείται της διαβητικής νεφροπάθειας ή και της διάγνωσης του ΣΔ

*ADA, Diab Care 2004
Ritz et al., J Int Med. 2001; 249:215*

ΣΔ & ΑΥ: ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ



ΣΔ & ΑΥ

Ένας βλαπτικός συνδυασμός

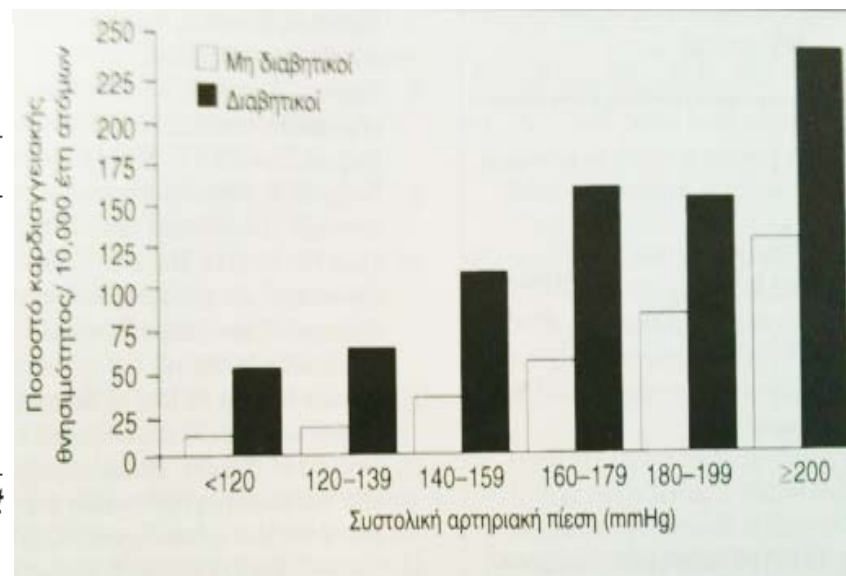
- ΣΔ Τύπου I: ΑΥ → μείζων παράγοντας νεφροπάθειας και έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας
- ΣΔ Τύπου II: ΑΥ → Ήδη παρούσα κατά την διάγνωση στην πλειοψηφία των ασθενών.
- Η ΑΥ αυξάνει κατά 7,2 φορές την θνητότητα σε ασθενείς με ΣΔ
- Η βλαπτική επίδραση της ΑΥ είναι παρόμοια και στους δύο τύπους ΣΔ όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

ΣΔ & ΑΥ: ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ

Proportion of diabetic complications attributable to high blood pressure

Complication	Proportion attributable to hypertension, %
Stroke	75
Coronary artery disease	35
End-stage renal disease	50
Eye disease [†]	35
Leg amputation	35

*Hypertension defined as $\geq 160/95$ mmHg and $\geq 140/90$ mmHg in different studies; [†]Defined as retinopathy.

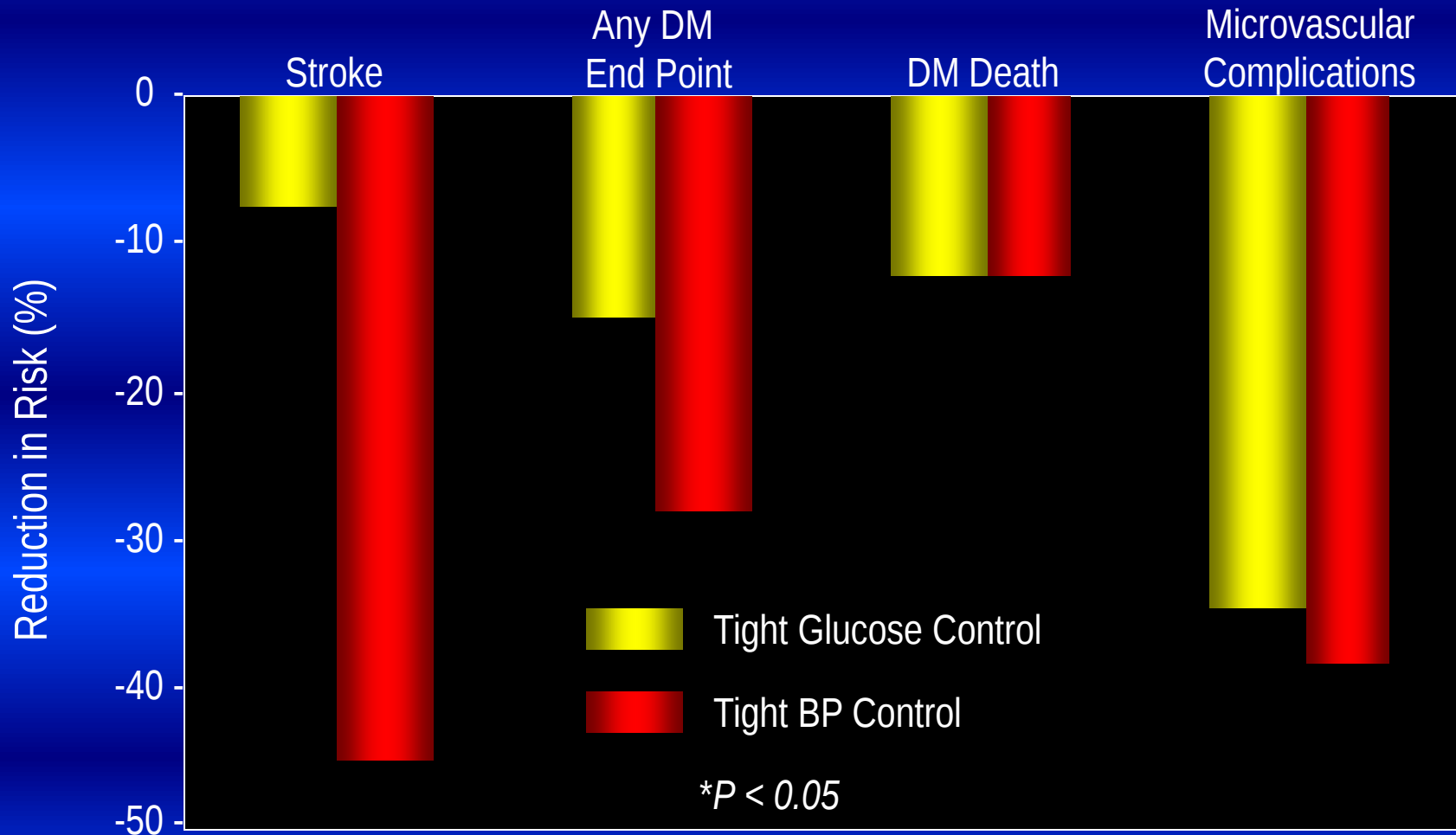


MRFIT, Stamler et al, Diabetes Care 1993

Bild d et al, Public Health report, 1987

ΑΥ ΣΤΟΝ ΣΔ: Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥ

Tight BP Control vs. Tight Glucose Control



ΑΥ: ΟΡΙΣΜΟΣ & ΣΤΑΔΙΑ

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (ESC-ESH)

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	< 120	and	< 80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥ 180	and/or	≥ 110
Isolated systolic hypertension	≥ 140	and	< 90

ΑΥ: ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ & ΣΥΝΟΔΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΕΣ

*2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension
(ESC-ESH)*

Blood pressure (mmHg)					
Other risk factors, OD or Disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

ΑΥ: ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ & ΣΥΝΟΔΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΕΣ

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (ESC-ESH)

Blood pressure (mmHg)					
Other risk factors OD or disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
1–2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
≥3 risk factors, MS or OD	Lifestyle changes	Lifestyle changes and consider drug treatment	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes
Diabetes	Lifestyle changes	Lifestyle changes + Drug treatment	+ Drug treatment	+ Drug treatment	Immediate drug treatment
Established CV or renal disease	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment

ΑΥ στον ΣΔ:

ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

- Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις
- Στόχος: $ΑΠ < 130/80 \text{ mmHg}^*$
- Συνδυασμός φαρμάκων συχνά απαραίτητος
- Επιπλέον προστασία (πέραν της μείωσης της ΑΠ) με τη χρήση αποκλειστών RAS
- Αναστολείς RAS: Πρώτη επιλογή
- Μικρολευκωματουρία: Αρνητικός προγνωστικός δείκτης- έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής κατά προτίμηση με αποκλειστή RAS
- Παρεμβάσεις για μείωση και των υπολοίπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου
- Προσοχή στην ορθοστατική υπόταση

**JNC7 (2003),*

**ADA Practice Guidelines, 2010*

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΥ στον ΣΔ:

ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Weight reduction	Maintain normal body weight (body mass index 18.5–24.9 kg/m ²).
Adopt DASH eating plan	Consume a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products with a reduced content of saturated and total fat.
Dietary sodium reduction	Reduce dietary sodium intake to no more than 100 mmol per day (2.4 g sodium or 6 g sodium chloride).
Physical activity	Engage in regular aerobic physical activity such as brisk walking (at least 30 minutes per day, most days of the week).
Moderate alcohol use	Limit consumption to no more than 2 drinks (e.g., 24 oz beer, 10 oz wine, or 3 oz 80-proof whiskey) per day in most men and to no more than 1 drink per day in women and lighter weight persons.

JNC7, 2003

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΥ στον ΣΔ:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

If Blood Pressure >130/80 mm Hg in Diabetes ($eGFR \geq 50$ ml/min)

(if systolic BP < 20 mmHg above goal)
Start ARB or ACE Inhibitor titrate upwards

(if systolic BP ≥ 20 mmHg above goal)
START with ACEI or ARB + thiazide diuretic* or CCB

Recheck within 2-3 weeks

If BP Still Not at Goal (130/80 mm Hg)

Add Long Acting Thiazide Diuretic* or CCB

Add CCB or β blocker**

Recheck within 2-3 weeks

If BP Still Not at Goal (130/80 mm Hg)

Consider an Aldosterone Receptor Blocker
If CCB used, Add Other Subgroup of CCB
(ie, amlodipine-like agent if verapamil or diltiazem already being used and the converse)
OR could add alpha blocker if not using vasodilating β blocker with alpha effects

Recheck within 4 weeks

If BP Still Not at Goal (130/80 mm Hg)

Refer to a Clinical Hypertension Specialist[#]

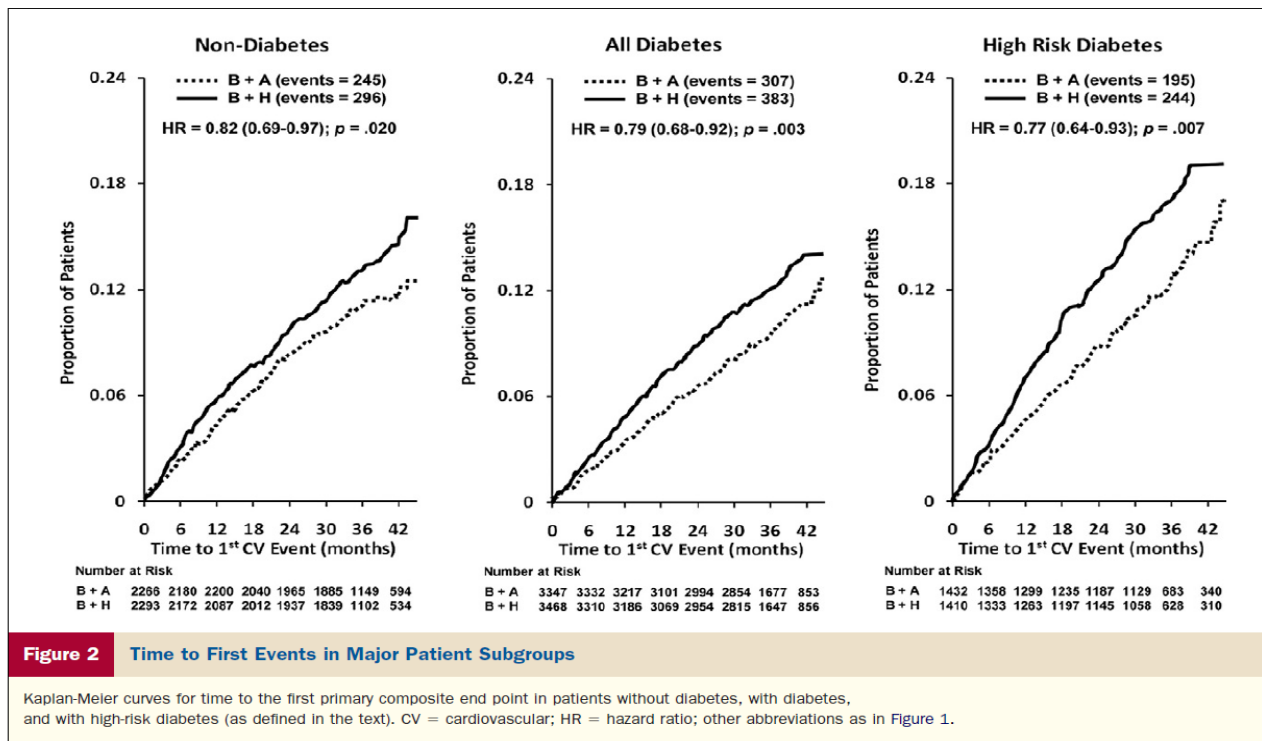
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Πρακτικά θέματα

- Εάν $GFR < 50 \text{ ml/min}$ προτιμώνται διουρητικά της αγκύλης
- Εάν $K^+ > 5 \text{ mEq/L}$ προ της ενάρξεως ACEI – ARB έλεγχος για άλλα αίτια υπερκαλιαιμίας
- Συγχορήγηση διουρητικού αγκύλης με ACEI – ARB προς αποφυγή της υπερκαλιαιμίας
- Καλύτερη συμμόρφωση με σταθερούς συνδυασμούς ACEI- ARB + διουρητικό ή ARB+CCB
- Συνδυσμός ACEI + ARB: Δεν ανέδειξε καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ ή μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ελάττωσε όμως τη λευκωματουρία σε προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια ([ONTARGET study](#))

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

ΝΕΩΤΕΡΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ



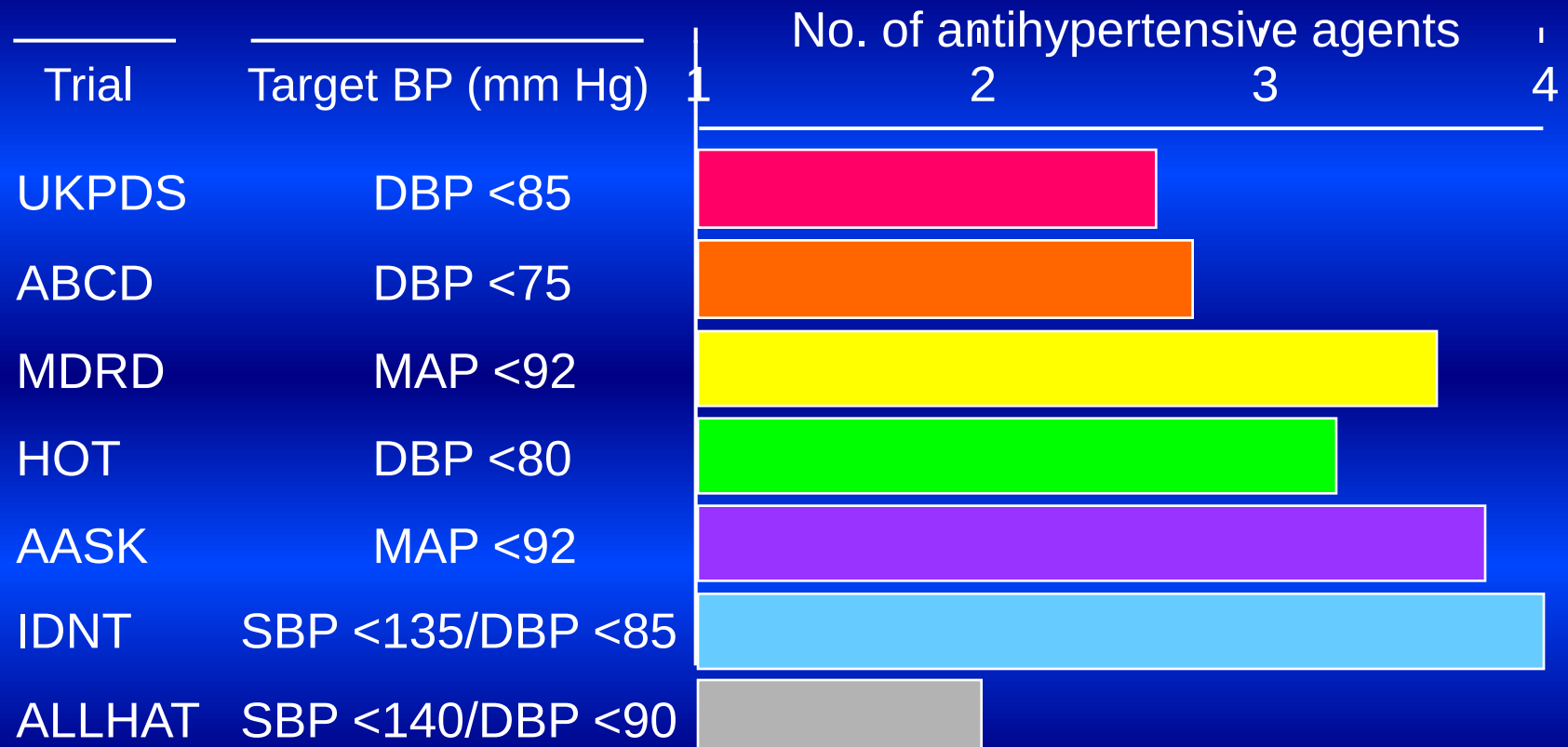
Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes

Michael A. Weber, MD,* George L. Bakris, MD,† Kenneth Jamerson, MD,‡ Matthew Weir, MD,§ Sverre E. Kjeldsen, MD,|| Richard B. Devereux, MD,¶ Eric J. Velazquez, MD,# Björn Dahlöf, MD,** Roxzana Y. Kelly, MS,†† Tsushung A. Hua, PhD,†† Allen Hester, PhD,†† Bertram Pitt, MD,‡ for the ACCOMPLISH Investigators

JACC, 2010

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΥ:

Η ΠΛΕΙΟΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure.

Bakris GL et al. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-661.

Lewis EJ et al. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.

Cushman WC et al. *J Clin Hypertens.* 2002;4:393-404.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΥ στον ΣΔ:

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

- Λευκωματουρία στο ΣΔ: ↑↑ καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Η θεραπεία της ΑΥ στον ΣΔ : Στόχος η ρύθμιση της ΑΠ αλλά και της μικρολευκωματουρίας
- ↓↓ μικρολευκωματουρίας >30% μετά θεραπεία ΑΥ στον ΣΔ μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας
- Αναστολείς RAS ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με CCB: Η πλέον αποτελεσματική στρατηγική για μείωση της μικρολευκωματουρίας

Belr et al, J Am Soc Nephrol, 2005
De Zeeuw et al, Circulation, 2004

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΥ στον ΣΔ:

Διουρητικά , β-αναστολείς & νεοεμφανιζόμενος ΣΔ

Trial	Primary treatment	Increase in new-onset diabetes by primary treatment	Comparator
SHEP	Placebo	↓ 5%	Thiazide diuretic ± BB
STOP-2	BB/thiazide diuretic	No difference from comparator	ACEI/CCB
CAPP	Thiazide diuretic/BB	↑ 13%	ACEI
HOPE	Placebo ± BB/thiazide diuretic	↑ 52%	ACEI
INSIGHT	Thiazide diuretic/BB	↑ 43%	DHP-CCB
LIFE	BB/thiazide diuretic	↑ 32%	ARB ± thiazide diuretic
ALLHAT	Thiazide diuretic	↑ 16%/30%	DHP-CCB/ACEI
INVEST	BB ± thiazide diuretic	↑ 17%	Non-DHP-CCB based
CHARM	Placebo ± BB/thiazide diuretic	↑ 17%	ARB ± BB/thiazide diuretic
VALUE	DHP-CCB	↑ 25%	ARB based
ASCOT	BB ± thiazide diuretic	↑ 32%	DHP-CCB based

Sarafidis P, Diabetes Care, 2000

TABLE 3. RISK OF DIABETES MELLITUS AMONG 3804 SUBJECTS WITH HYPERTENSION, ACCORDING TO CATEGORY OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION.*

ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION	HAZARD RATIO (95% CONFIDENCE INTERVAL)		
	MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3
None	1.0	1.0	1.0
ACE inhibitor	0.99 (0.73–1.35)	0.96 (0.71–1.31)	0.98 (0.72–1.34)
Beta-blocker	1.26 (1.03–1.52)†	1.25 (1.03–1.52)†	1.28 (1.04–1.57)†
Calcium-channel antagonist	1.17 (0.85–1.62)	1.16 (0.84–1.60)	1.17 (0.83–1.66)
Thiazide diuretic	0.95 (0.77–1.17)	0.93 (0.76–1.15)	0.91 (0.73–1.13)

Gress et al, NEJM 2000

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΥ στον ΣΔ:

Διουρητικά , β-αναστολείς & νεοεμφανιζόμενος ΣΔ

- Πιθανή αύξηση νεοεμφανιζόμενου ΣΔ με χρήση διουρητικών και β-αποκλειστών
- Η εμφάνιση του ΣΔ δεν φαίνεται ωστόσο να επιβαρύνει την κλινική έκβαση
- Η επαρκής ρύθμιση της ΑΠ φαίνεται να εξουδετερώνει τον κίνδυνο που προκύπτει από τον νεοεμφανιζόμενο ΣΔ
- Διουρητικά και β-αποκλειστές δυσχεραίνουν την ρύθμιση του ΣΔ



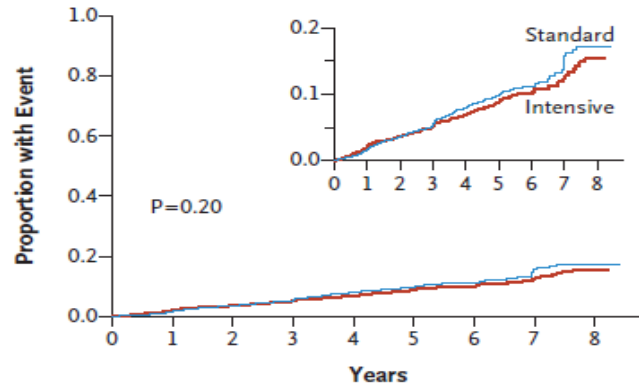
- Η χρήση των διουρητικών: Απαραίτητα ως συμπληρωματικός παράγοντας θεραπείας
- Η χρήση των β-αποκλειστών:
 - ✓ Αποφυγή της χρήσης τους ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία
 - ✓ επί ειδικών ενδείξεων προτιμάται η χρήση αγγεοδιασταλτικών παραγόντων της κατηγορίας (καρβεδιλόλη, νεμπιβολόλη)

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΥ στον ΣΔ:
Πόσο <130/80mmHg ??

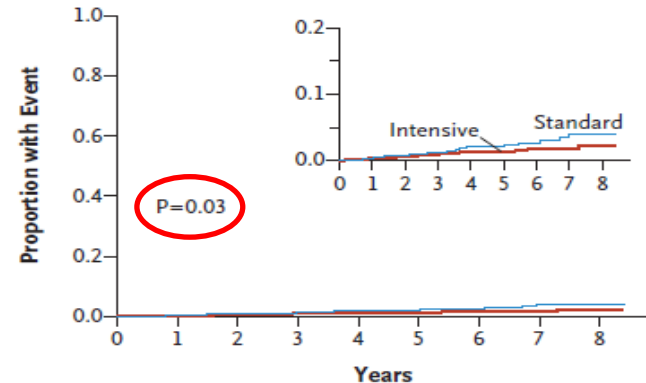
*Υπάρχει επιπλέον όφελος από
αυστηρότερη ρύθμιση?*

Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

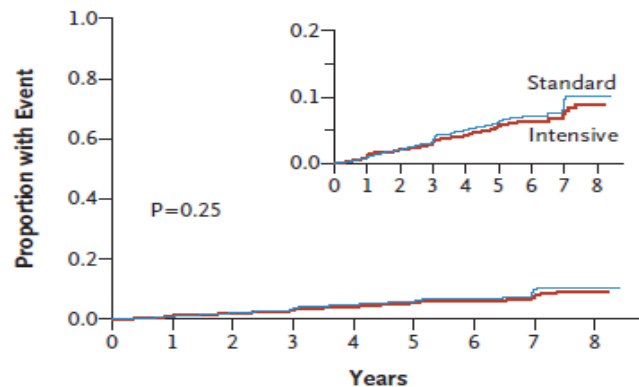
The ACCORD Study Group*

*NEJM, April 2010***A Primary Outcome****No. at Risk**

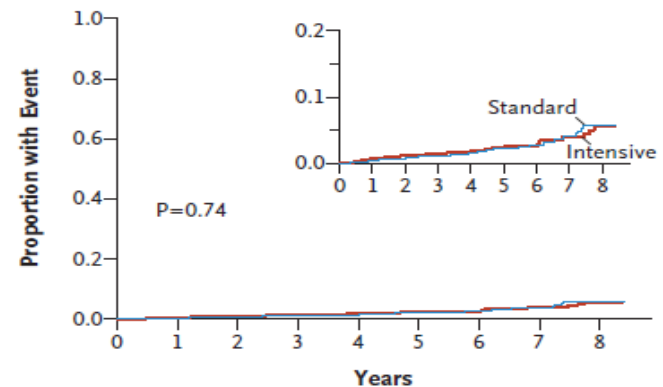
Intensive	2362	2273	2182	2117	1770	1080	298	175	80
Standard	2371	2274	2196	2120	1793	1127	358	195	108

B Nonfatal Stroke**No. at Risk**

Intensive	2362	2291	2223	2174	1841	1128	313	186	88
Standard	2371	2287	2235	2186	1879	1196	382	215	114

C Nonfatal Myocardial Infarction**No. at Risk**

Intensive	2362	2278	2190	2133	1787	1087	299	177	82
Standard	2371	2278	2208	2141	1818	1145	365	201	112

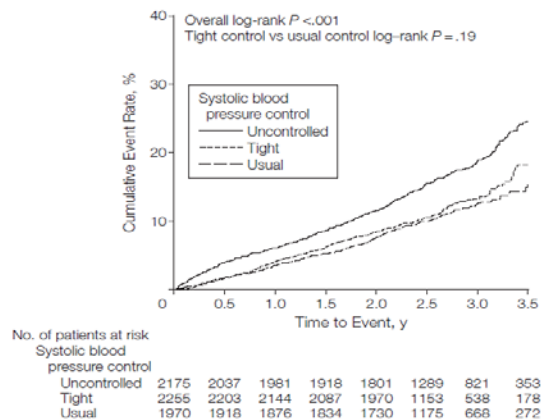
D Death from Cardiovascular Disease**No. at Risk**

Intensive	2362	2304	2252	2201	1870	1143	317	188	91
Standard	2371	2313	2268	2218	1922	1220	393	221	118

INVEST study

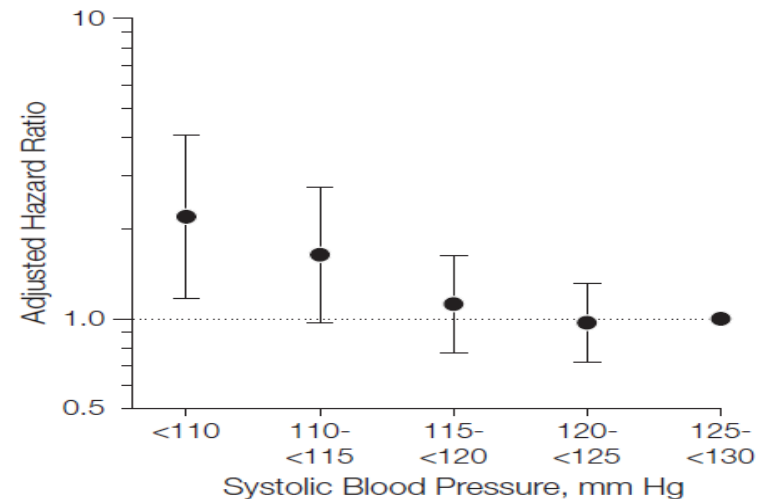
Cooper-DeHoff et al, JAMA, July 2010

Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease



Primary outcomes are a composite of the first occurrence of all-cause death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke.

Figure 3. Adjusted Risk of All-Cause Mortality



Impact of Achieved Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

Tomas Berl,* Lawrence G. Hunsicker,[†] Julia B. Lewis,[‡] Marc A. Pfeffer,[§] Jerome G. Porush,^{||} Jean-Lucien Rouleau,[¶] Paul L. Drury,[¶] Enric Esmatjes,^{**} Donald Hricik,^{††} Marc Pohl,^{‡‡} Itamar Raz,^{§§} Philippe Vanhille,^{|||} Thomas B. Wiegmann,^{¶¶} Bernard M. Wolfe,^{###} Francesco Locatelli,^{***} Samuel Z. Goldhaber,[§] and Edmund J. Lewis,^{†††} for the Collaborative Study Group^a

J Am Soc Nephrol 16: 2170–2179, 2005.

IDNT study

Table 1. CV outcomes in patients with mean achieved SBP > and ≤120 mm/Hg^a

	BP > 120 mmHg (n = 1537)		BP ≤ 120 mmHg (n = 53)		RR (95% CI) ^c	P Value
	Events	Patients (%) ^b	Events	Patients (%) ^b		
All-cause mortality		192 (12%)		15 (28%)	3.05 (1.80 to 5.17)	<0.0001
CV mortality		92 (6%)		10 (19%)	4.06 (2.11 to 7.80)	<0.0001
CHF	289	195 (13%)	23	13 (25%)	1.80 (1.17 to 2.86)	0.008
MI	120	109 (7%)	3	3 (6%)	0.91 (0.29 to 2.78)	0.87
Stroke	65	59 (4%)	4	3 (6%)	2.12 (0.77 to 5.84)	0.15

ΣΑΠ< 120mmHg αύξησε τη θνητότητα (συνολική & καρδιαγγειακή) και την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε διαβητικούς με εγκατεστημένη νεφρική ανεπάρκεια

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ενημέρωση του ασθενή για τους κινδύνους της ΑΥ και τα οφέλη της αποτελεσματικής θεραπείας
- Σαφείς γραπτές & προφορικές οδηγίες σχετικά με τη θεραπεία
- Προσαρμογή της θεραπείας στις ανάγκες και τον τρόπο ζωής του ασθενή
- Απλοποίηση της θεραπείας ελαττώνοντας (κατά το δυνατόν) τον αριθμό των ημερήσιων δόσεων
- Ενημέρωση του περιβάλλοντος σχετικά με τη νόσο και το θεραπευτικό πλάνο
- Ενθάρρυνση για μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι
- Ιδιαίτερη προσοχή στις παρενέργειες και έγκαιρη τροποποίηση δόσεων ή και φαρμάκων εφόσον είναι αναγκαίο
- Διάλογος με τον ασθενή σχετικά με τη συμμόρφωση στη θεραπεία και τα πιθανά πρακτικά προβλήματα ως προς αυτή
- Να λαμβάνεται (κατά το δυνατόν) υπόψη και η οικονομική κατάσταση του ασθενή στην επιλογή των φαρμάκων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Η ΑΥ είναι ιδιαιτέρως βλαπτική σε ασθενείς με ΣΔ
- ✓ Η ΑΠ θα πρέπει να ρυθμίζεται σε επίπεδα κάτω του 130/80mmHg. Συστηματική υγιεινοδιαιτητική προσαρμογή και φαρμακευτική πολυθεραπεία απαιτούνται συχνά για την επίτευξη του στόχου
- ✓ Κατώτερο όριο ΑΠ ????
- ✓ Η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι επίσης εξίσου σημαντική με τη ρύθμιση τη ΑΠ
- ✓ Η ΑΠ θα πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη και να ενθαρρύνεται και η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι
- ✓ Η συνεκτίμηση και θεραπεία των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, διατροφή, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία) είναι ύψιστης σημασίας σε ασθενείς με ΣΔ και ΑΥ