

**Αντιμετώπιση αρτηριακής
υπέρτασης σε διαβητικούς ασθενείς –
σημεία αντιπαράθεσης**

**Ηλιάδης Φώτης
Λέκτορας ΑΠΘ**

1^ο Περιστατικό

Ασθενής 58 ετών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και χωρίς εμφανείς εκδηλώσεις μακρο ή μικροαγγειακών επιπλοκών, παρά τις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έχει τιμές αρτηριακής πίεσης:

135/72 mmHg , 134/70 mmHg

Πρέπει να λάβει αντιυπερτασική αγωγή ;

**Σύμφωνα με τις περισσότερες συστάσεις για την
αντιμετώπιση της υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς
όταν η Συστολική Αρτηριακή Πίεση είναι:**

≥ 130 mmHg

Χορηγούμε αντιυπερτασική αγωγή

**European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
Joint National Committee on high blood pressure 7 (JNC-7)
Canadian Hypertension Education Programme
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**

European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines 2007

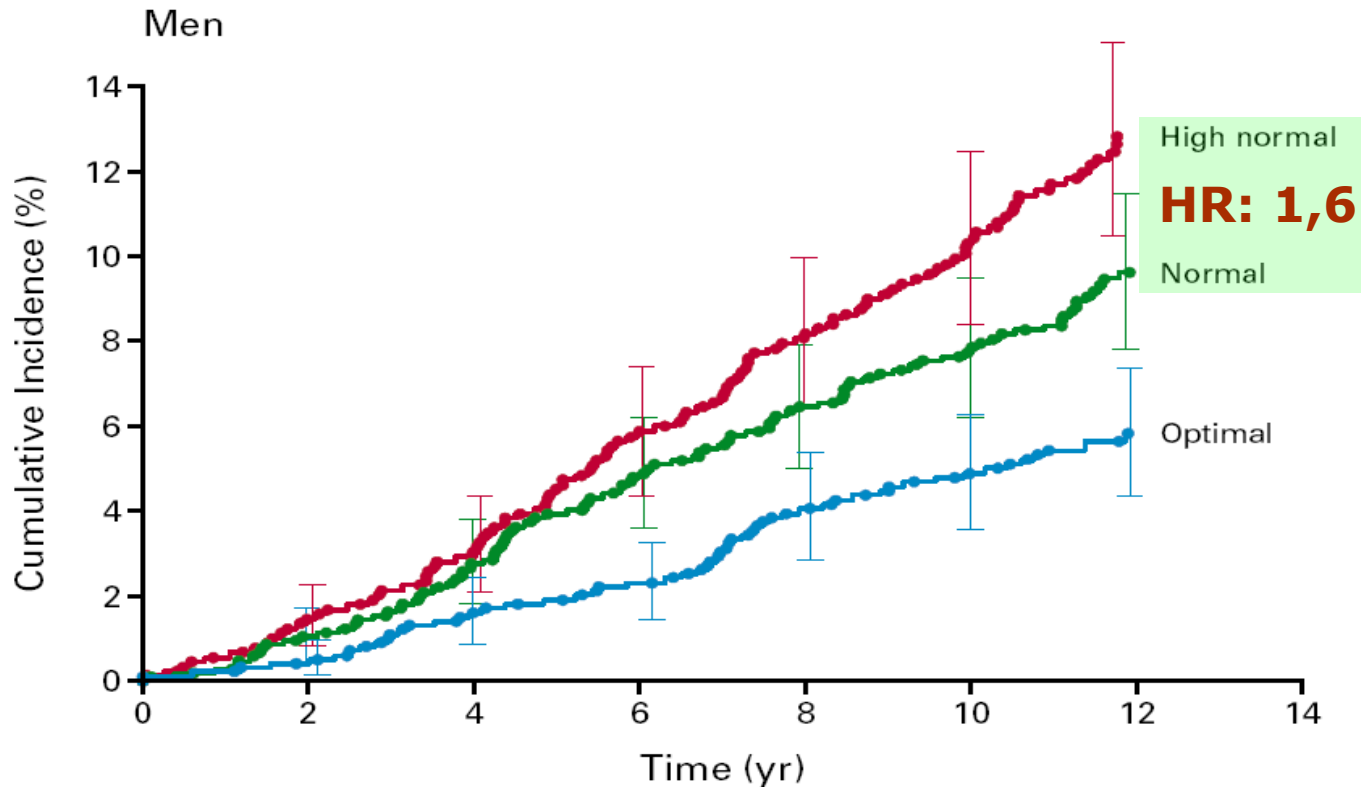
	Blood pressure (mmHg)				
Other risk factors OD or disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle 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 + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Diabetes	Lifestyle changes	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + 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

Μήπως όμως υπάρχει και διαφορετική άποψη;

**Η οδηγία αυτή βασίζεται κυρίως στο αποτέλεσμα
μεγάλων επιδημιολογικών μελετών**

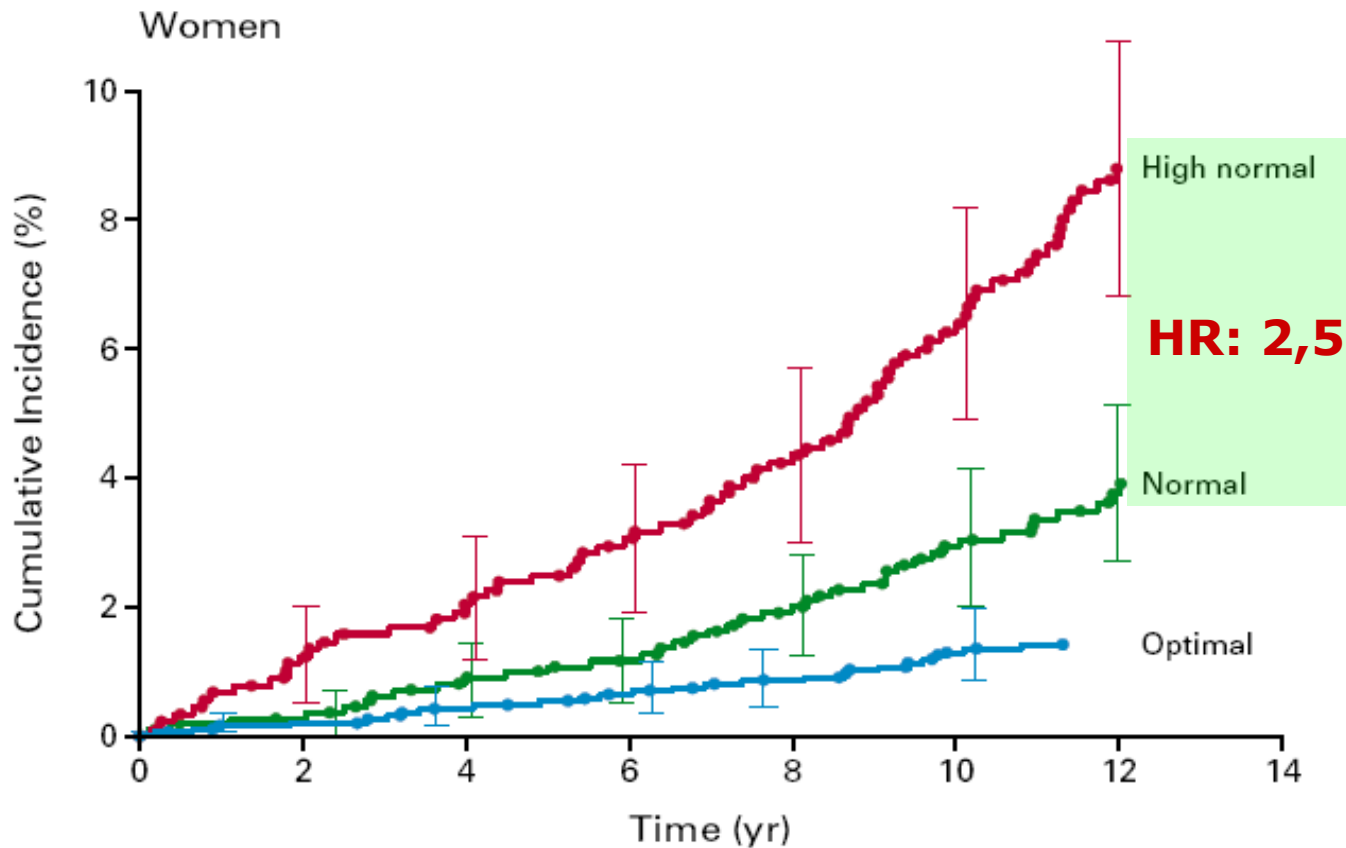
ΣΑΠ ≥ 130 mmHg σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους άνδρες

2967 άνδρες που συμμετείχαν στη μελέτη Framingham παρακολούθηθηκαν για 12 έτη για εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, ΕΜ, ΑΕΕ, ΣΚΑ



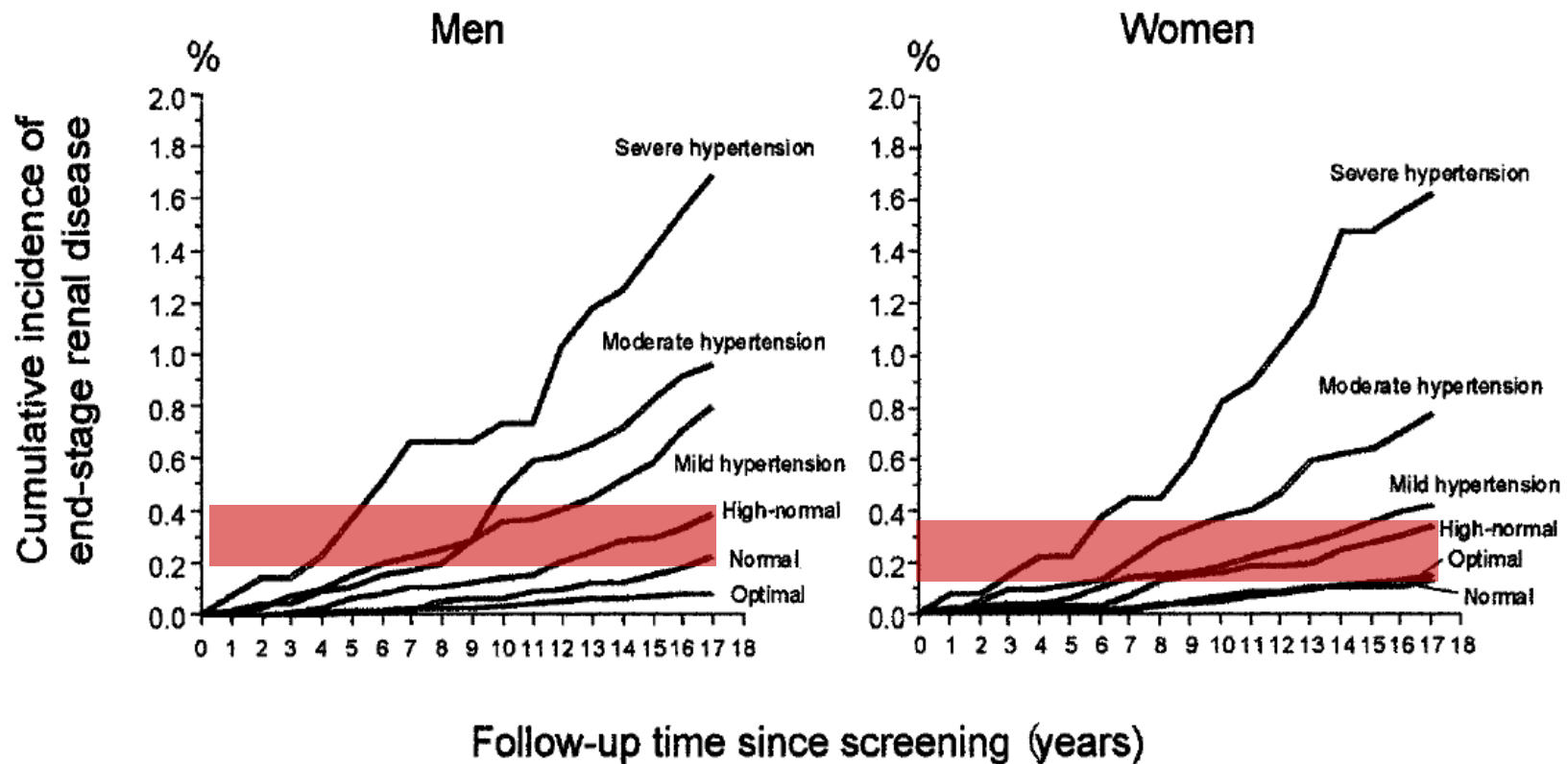
ΣΑΠ \geq 130 mmHg σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις γυναίκες

3892 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη Framingham παρακολούθηθηκαν για 12 έτη για εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, ΕΜ, ΑΕΕ, ΣΚΑ



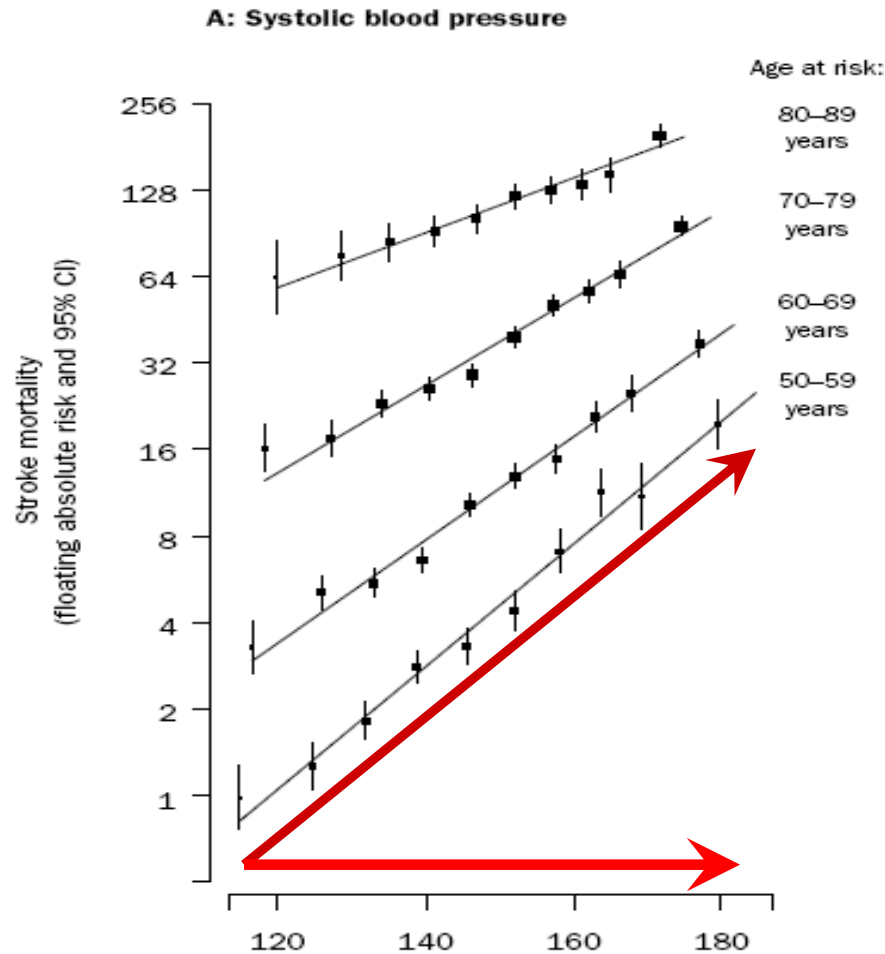
ΣΑΠ ≥ 130 mmHg σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου

98.759 Ιάπωνες παρακολουθήθηκαν για 17 έτη



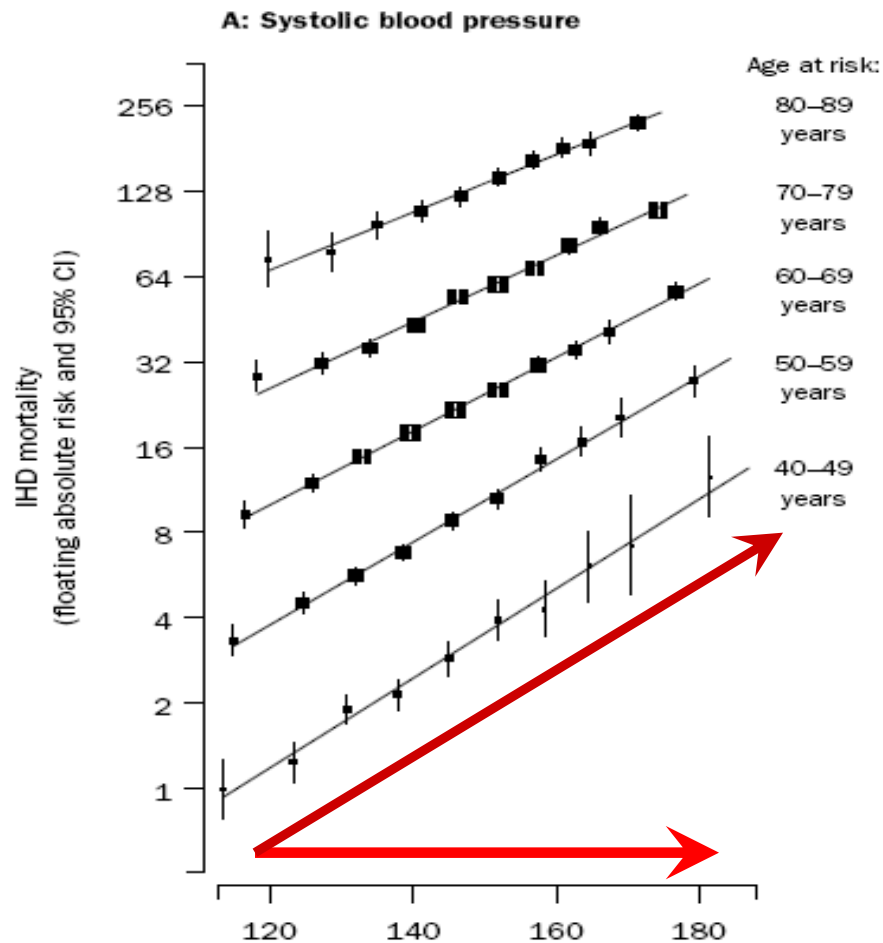
ΣΑΠ ≥ 115 mmHg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από ΑΕΕ

Μετανάλυση μελετών παρατήρησης με πάνω από 1.000.000 άτομα



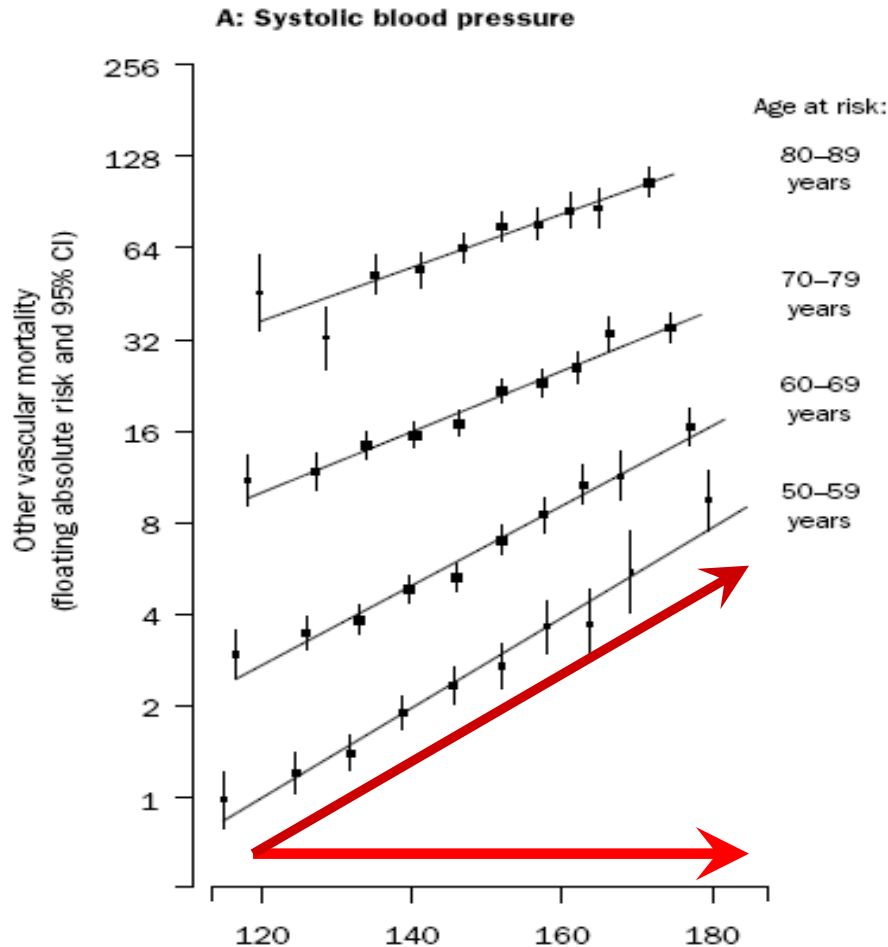
ΣΑΠ ≥ 115 mmHg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από ΣΝ

Μετανάλυση μελετών παρατήρησης με πάνω από 1.000.000 άτομα



ΣΑΠ ≥ 115 mmHg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα

Μετανάλυση μελετών παρατήρησης με πάνω από 1.000.000 άτομα



**Αυτή η παρατήρηση έχει όμως επιβεβαιωθεί μέσα
από μακράς διάρκειας τυχαιοποιημένες μελέτες
παρέμβασης ;**

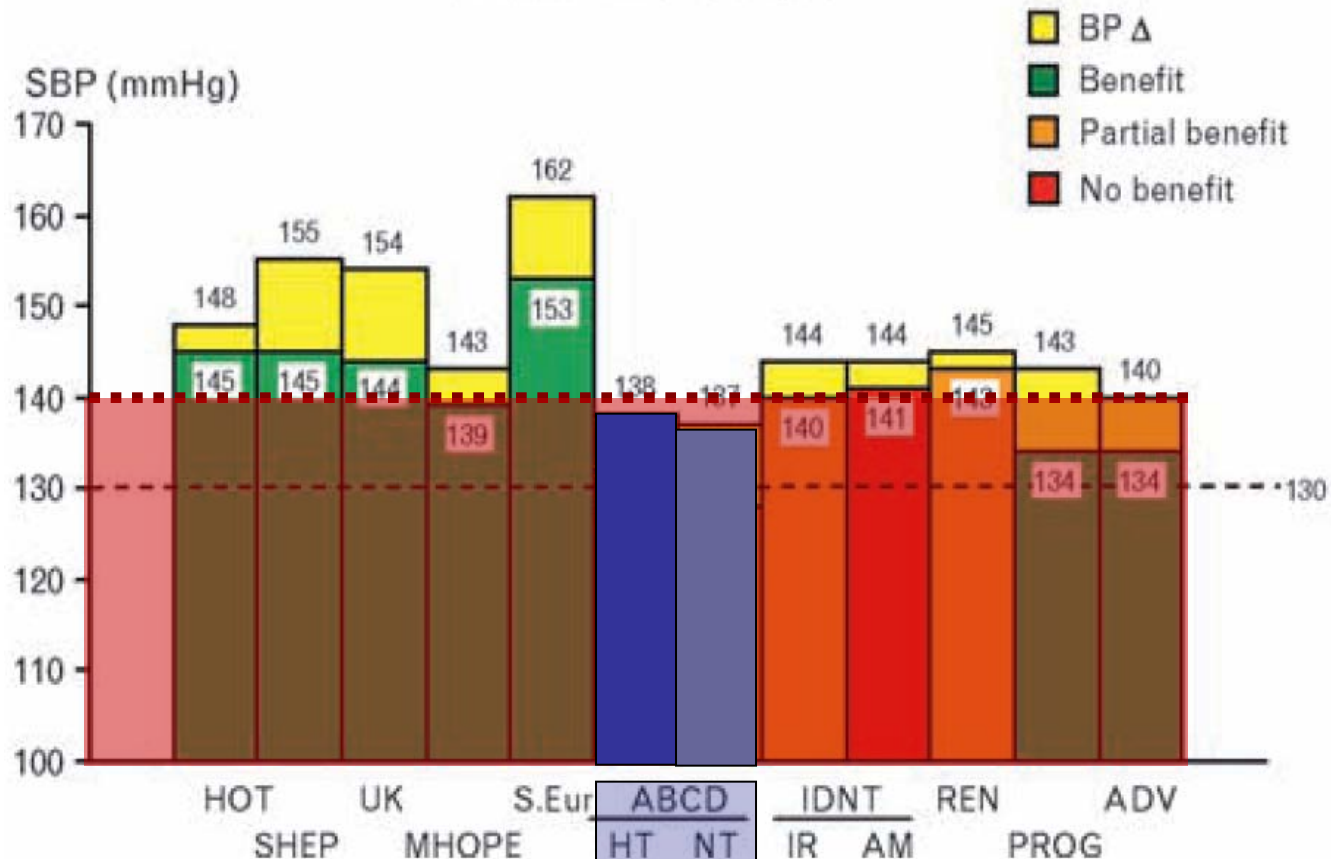
**Υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν το
όφελος της έναρξης της αντιυπερτασικής αγωγής
σε διαβητικούς ασθενείς με ΣΑΠ < 140 mmHg ;**

Δυστυχώς όχι δεν υπάρχουν

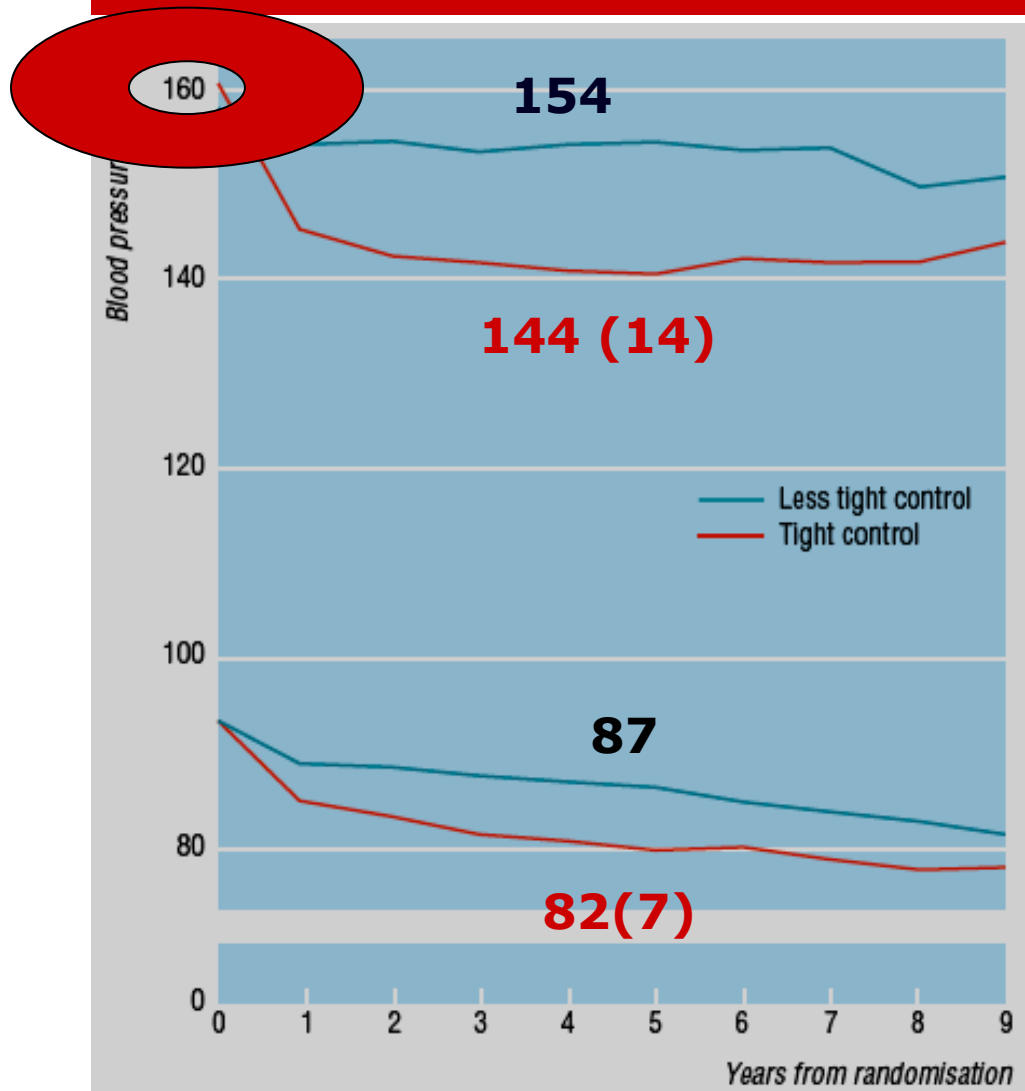
Μελέτες που αφορούν υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς

Η έναρξη της αγωγής στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών έγινε με μέση ΣΑΠ ≥ 140 mmHg

Diabetes mellitus



UKPDS

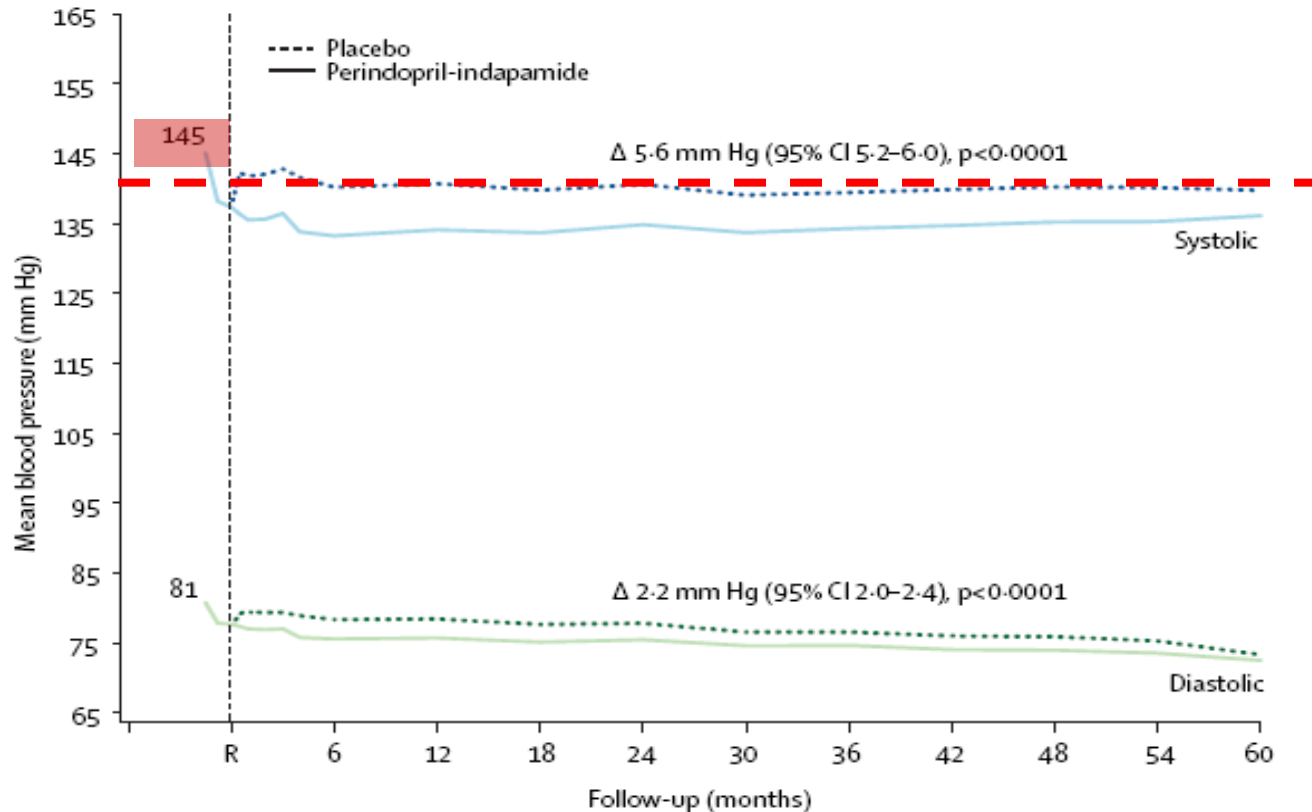


1148 διαβητικοί ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 8,4 έτη

**Μέση ηλικία:
56,4 (8,1) έτη**

the ADVANCE trial

Τυχαιοποιήθηκαν 11.440 ασθενείς με ΣΔ. Η μέση τιμή της ΑΠ ήταν 145/81
40% είχαν ΑΠ < 140/90 mmHg. Διάρκεια παρακολούθησης για 4,3 έτη



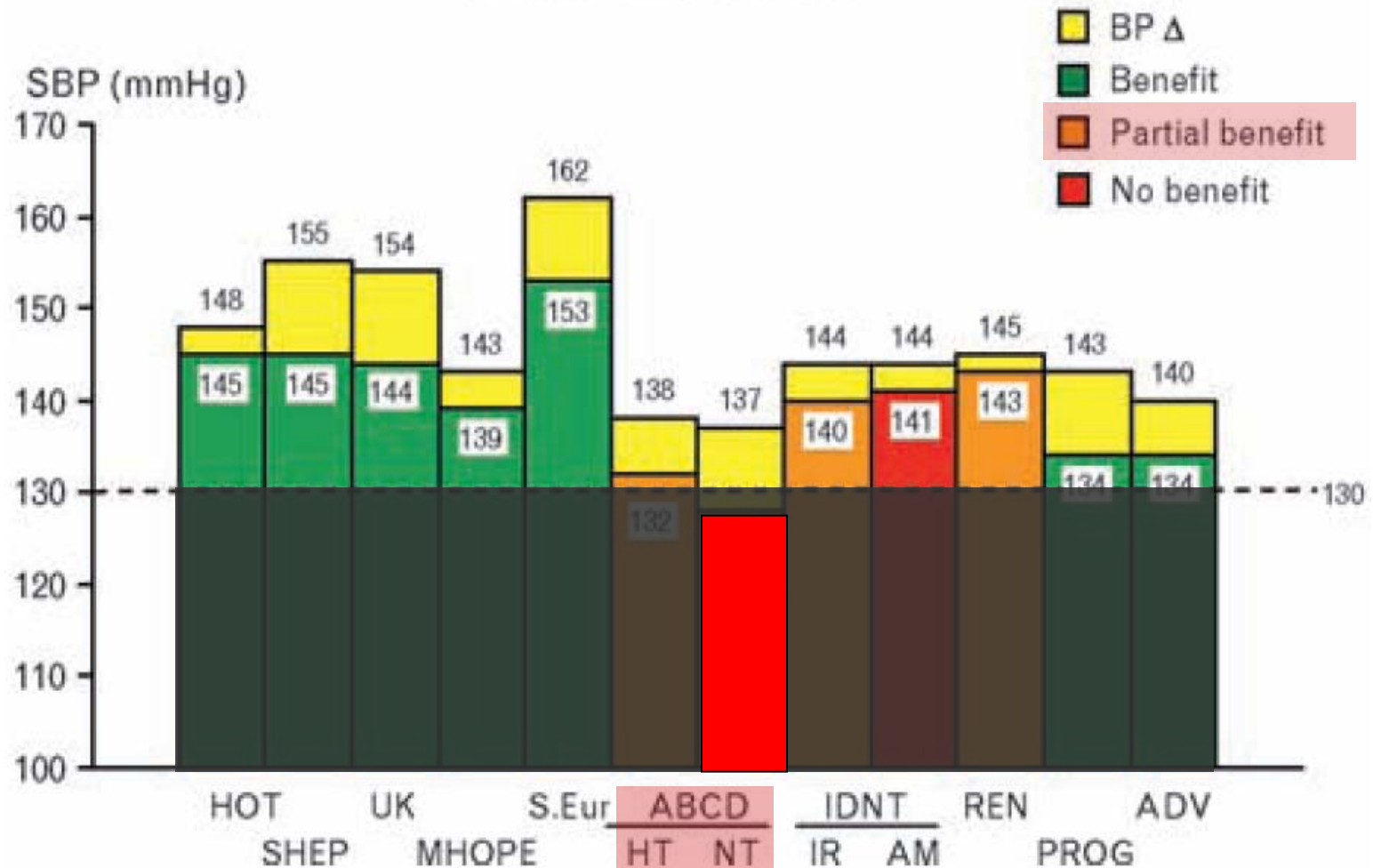
Placebo	137/78	140/78	141/78	140/78	141/78	139/77	139/77	140/76	140/76	140/75	140/73
Per-ind	137/78	133/76	134/76	134/75	135/75	134/75	134/75	135/74	135/74	135/74	136/73

Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν το όφελος από την έναρξη αγωγής σε ΣΑΠ < 140 mmHg, μήπως ωστόσο υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν το όφελος από τη μείωση της ΣΑΠ < 130 mmHg;

Όχι, ούτε και τέτοιες μελέτες υπάρχουν

Μόνο σε μία μελέτη, η παρέμβαση είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης ΣΑΠ < 130 mmHg

Diabetes mellitus



ABCD trial: normotensive cohort

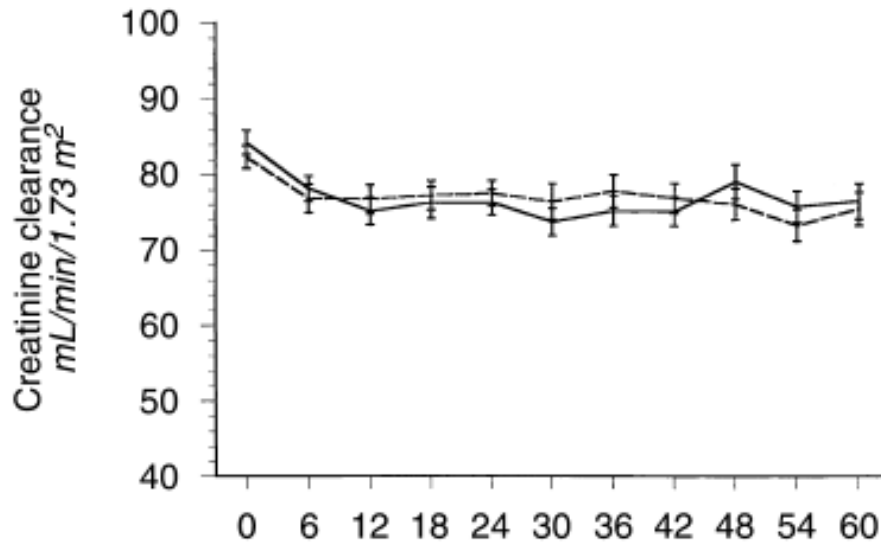
Νισολδιπίνη ή εναλαπρίλη vs placebo

Μέσα σε 5 έτη, σε 480 διαβητικούς με φυσιολογική ΑΠ, η περαιτέρω μείωση της ΑΠ στα 128/75 mmHg οδήγησε σε:

Table 2 Effect of intensive versus moderate blood pressure control on the progression of complications in patients with type 2 diabetes in the normotensive ABCD study.

Disease state	Blood pressure control (% of patients who progressed)		P value
	Intensive	Moderate	
Normoalbuminuria to microalbuminuria	17	28	0.02
Incipient to overt diabetic nephropathy	18	37	0.02
Retinopathy	35	46.5	0.02
Stroke	1.75	5.5	0.03

ABCD trial: normotensive cohort



Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο πρωτεΐον καταληκτικό σημείο, τον GFR

CV Outcome	Intensive therapy N = 237 (%)	Moderate therapy N = 243 (%)	OR (95% CI)	P value
Myocardial infarction	19 (8.0)	15 (6.2)	0.75 (0.37, 1.52)	0.43
CVA	4 (1.7)	13 (5.4)	3.29 (1.06, 10.25)	0.03
CHF	12 (5.1)	11 (4.5)	0.89 (0.38, 2.06)	0.78
CV death	13 (5.4)	9 (3.7)	0.66 (0.28, 1.58)	0.35
Death	18 (7.6)	20 (8.2)	1.1 (0.56, 2.12)	0.80

Δεν υπάρχουν μελέτες παρέμβασης που να τεκμηριώνουν το όφελος από την έναρξη της αγωγής σε ΣΑΠ: 130-139 mmHg

Δεν υπάρχουν μελέτες παρέμβασης που να τεκμηριώνουν το όφελος από τη μείωση της ΣΑΠ < από 130 mmHg

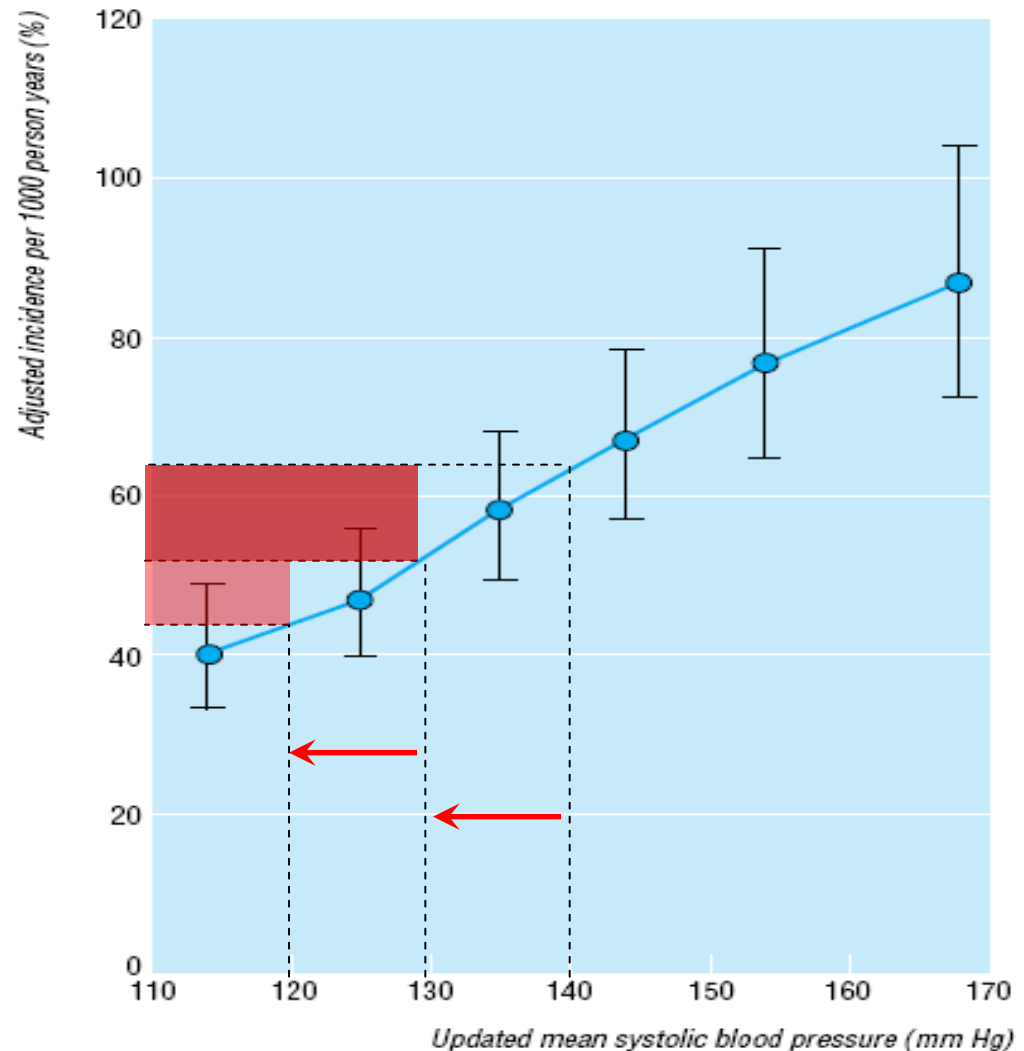
Υπάρχουν ωστόσο Post Hoc αναλύσεις υποομάδων ασθενών που συμμετείχαν σε μελέτες παρέμβασης

Αφορούν μικρές σχετικά ομάδες ασθενών με αποτέλεσμα να περιορίζεται η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων τους

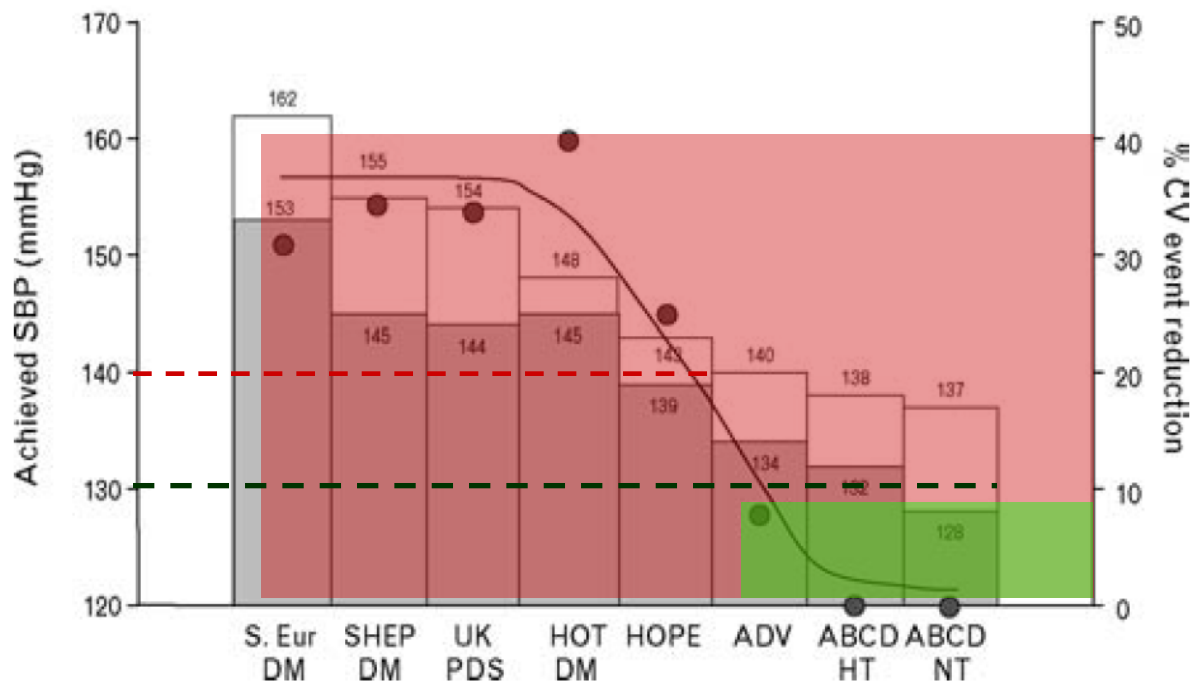
Υποανάλυση UKPDS: για κάθε μείωση της ΣΑΠ κατά 10 mmHg, ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης των συμβαμάτων των σχετιζόμενων με τον ΣΔ κατά 12 %

Aggregate end points

- Complications related to diabetes (myocardial infarction, sudden death, angina, stroke, renal failure, lower extremity amputation or death from peripheral vascular disease, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, heart failure, vitreous haemorrhage, retinal photocoagulation, and cataract extraction)
- Death related to diabetes (myocardial infarction, sudden death, stroke, lower extremity amputation or fatal peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia)
- All cause mortality
- Myocardial infarction (fatal myocardial infarction, non-fatal myocardial infarction, and sudden death)
- Stroke (fatal and non-fatal stroke)
- Lower extremity amputation or death from peripheral vascular disease
- Microvascular complications (retinopathy requiring photocoagulation, vitreous haemorrhage, and fatal or non-fatal renal failure)

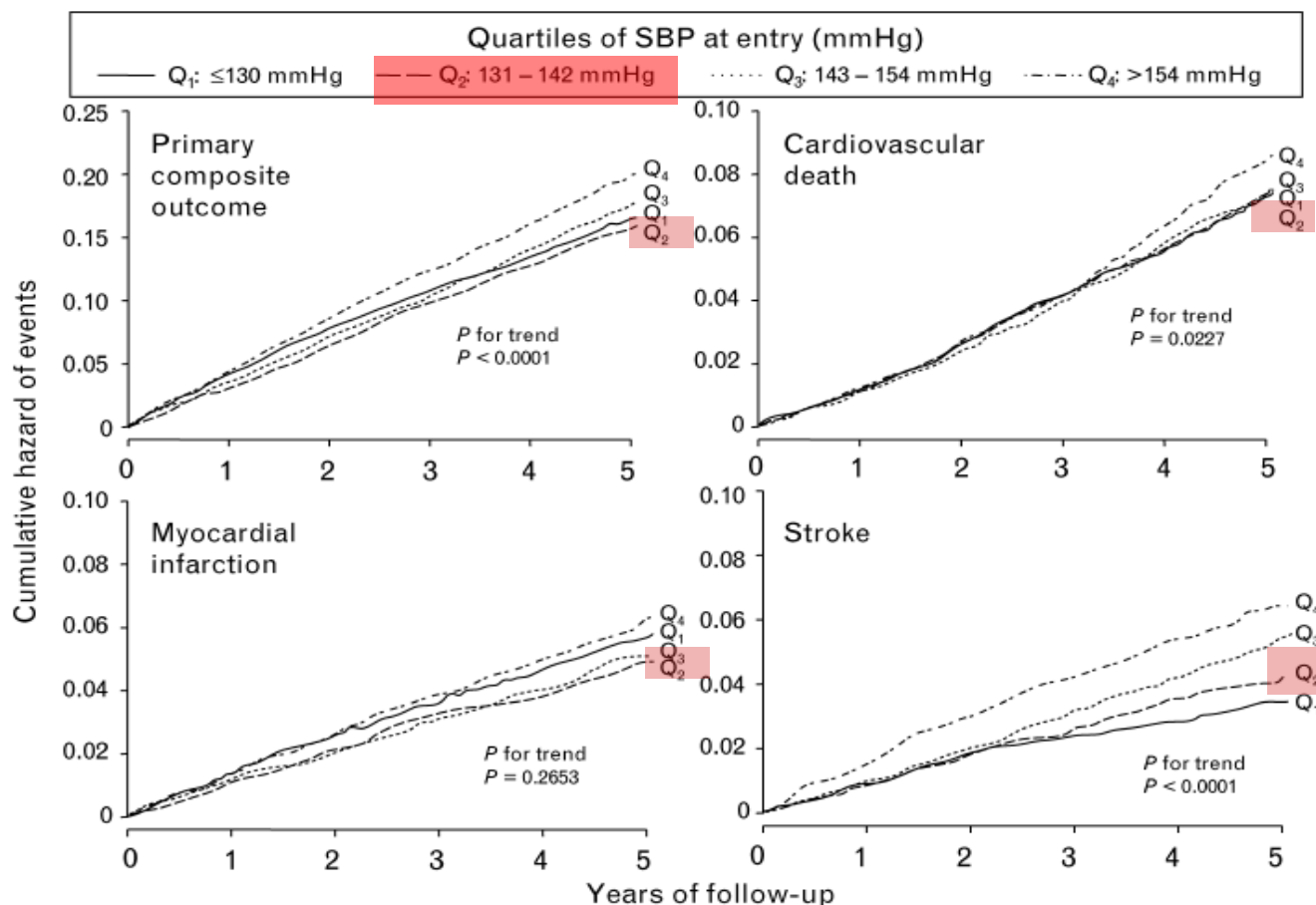


Μεγαλύτερο όφελος στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρουσιάζεται με ΣΑΠ περίπου 140 mmHg



ONTARGET: Προγνωστική αξία ΑΠ σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου

25.620 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (40% των ασθενών με ΣΔ)



ONTARGET: Προγνωστική αξία ΑΠ σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου

Primary composite end-point

Quartile 2: Baseline SBP 131–142 mmHg

Tertile 1: No change or increase in BP	1		
Tertile 2: Decrease by 1–9 mmHg	0.81 (0.69–0.95)	0.010	
Tertile 3: Decrease > 9 mmHg	0.94 (0.80–1.10)	0.415	

CV mortality

1		
1.01 (0.80–1.28)	0.946	
1.08 (0.85–1.37)	0.54	

Καμία επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Myocardial infarction

Quartile 2: Baseline SBP 131–142 mmHg

Tertile 1: No change or increase in BP	1		
Tertile 2: Decrease by 1–9 mmHg	0.70 (0.52–0.93)	0.015	
Tertile 3: Decrease > 9 mmHg	0.84 (0.63–1.11)	0.222	

Stroke

1		
0.77 (0.57–1.05)	0.103	
0.89 (0.65–1.22)	0.458	

Φαίνεται λοιπόν ότι η μείωση της ΣΑΠ < 130 mmHg προσφέρει μικρό και αμφισβητούμενο όφελος στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου

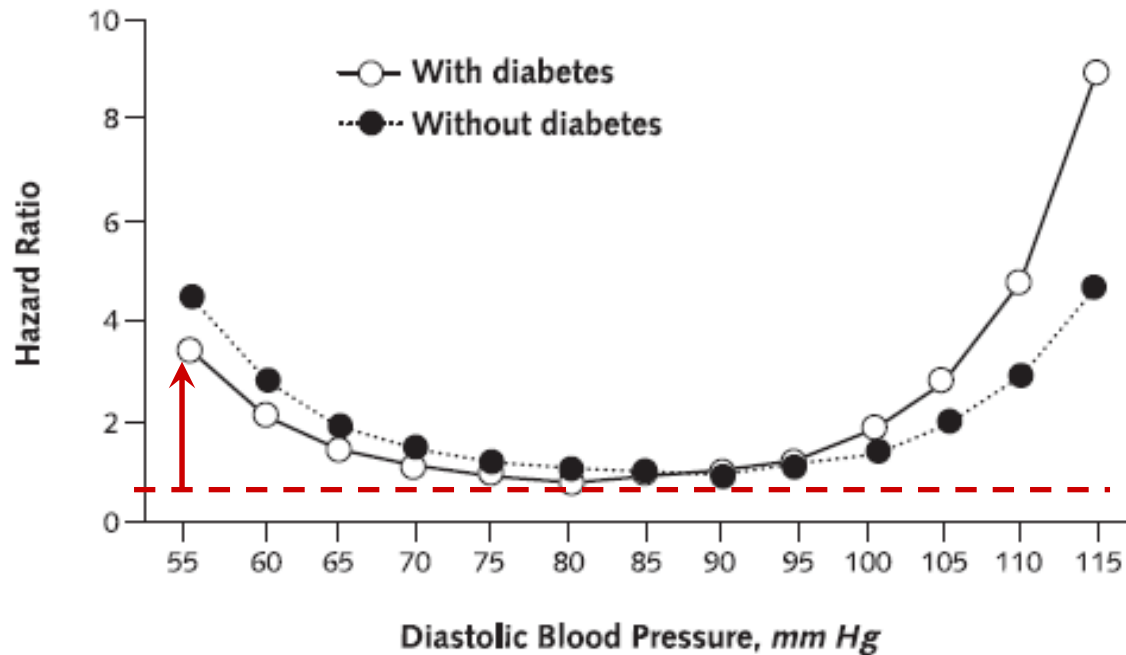
Σύμφωνα με την άποψη κάποιων ειδικών, η εκσεσημασμένη μείωση της ΑΠ, εκτός του ότι δεν είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη, μπορεί να αποβεί επιβλαβής

Υπάρχει η υποψία ότι σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, η εκσεσημασμένη μείωση ιδίως της ΔΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ίσως λόγω της μειωμένης αιμάτωσης του μυοκαρδίου

Post-hoc analysis of INVEST

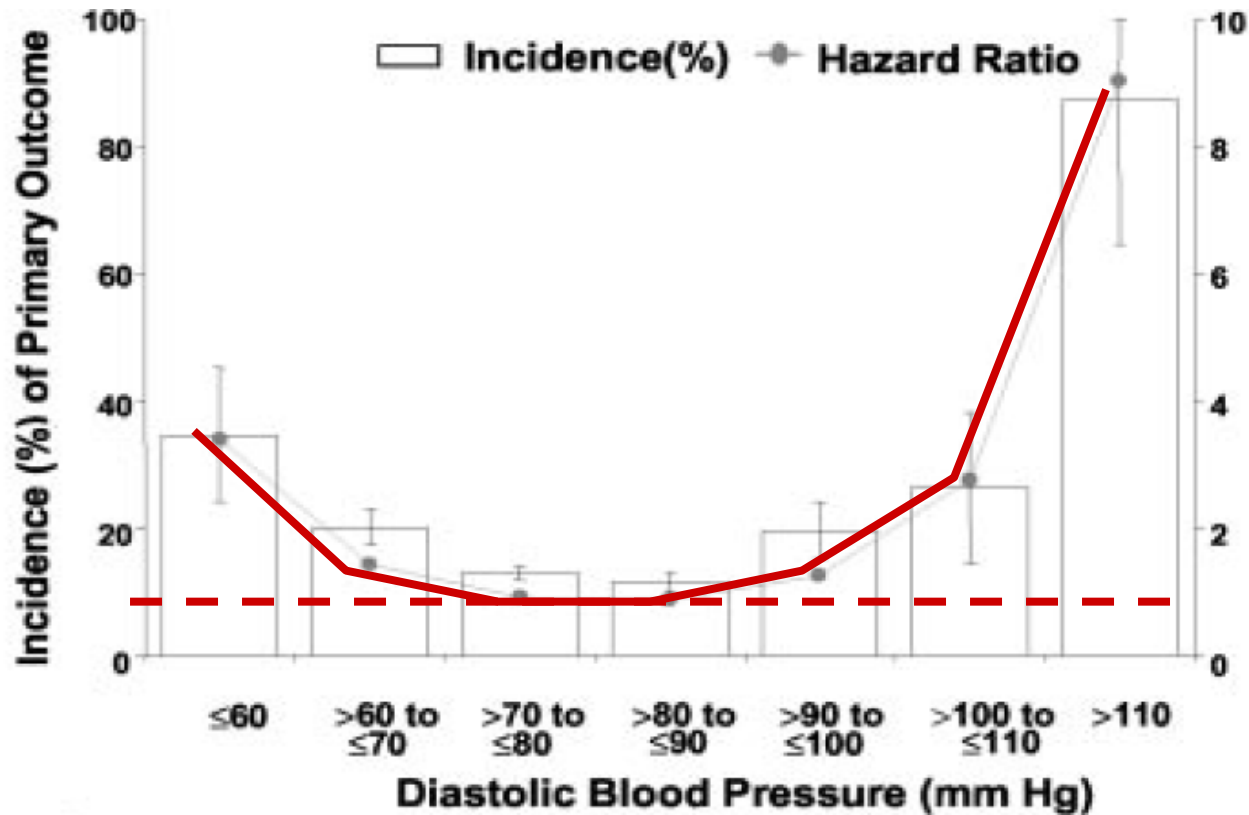
Verapamil-Trandolapril Study

22.576 ασθενείς με ΑΥ και ΣΝ. ΔΑΠ < 70 mmHg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και ΕΜ



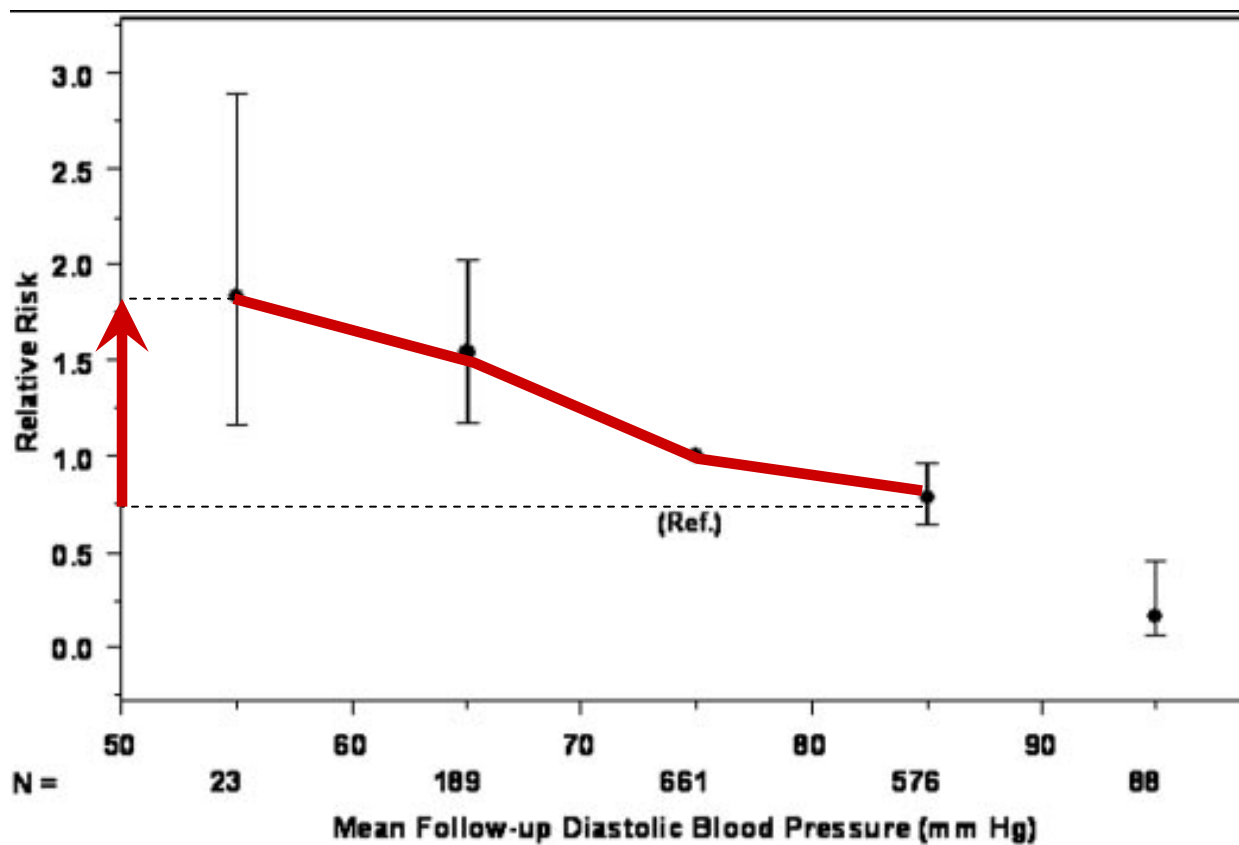
INVEST: Ομάδα διαβητικών ασθενών

6.400 ασθενείς σε τιμές ΔΑΠ < 70 mmHg παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ΕΜ, ΑΕΕ

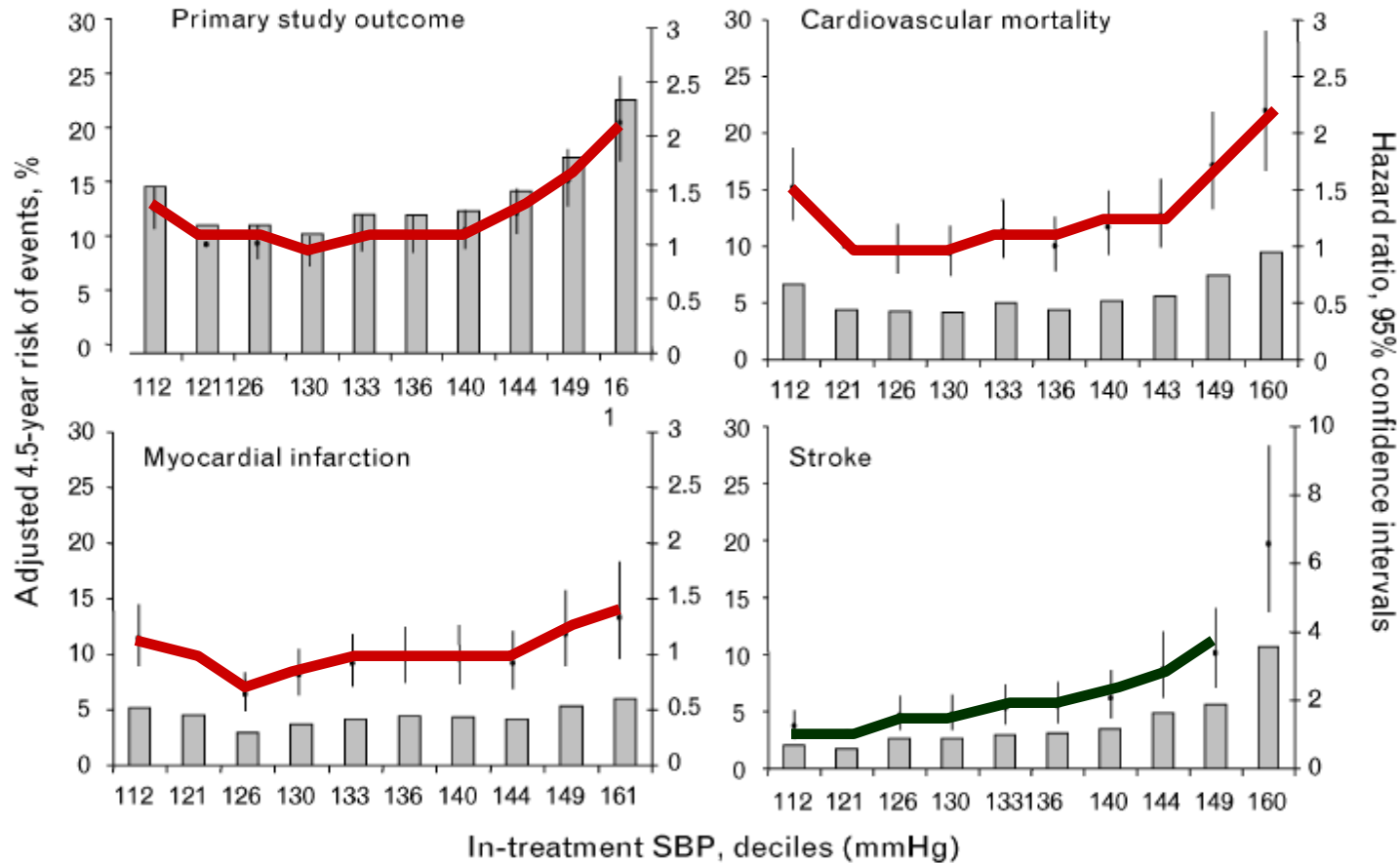


IDNT trial: ΔΑΠ κάτω από 85 mmHg αύξησε τη θνητότητα και τα ΕΜ σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια

1590 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (Cr ορού:1-3 mg/dl και λευκωματουρία > 900 mg/24ωρο). Μέση διάρκεια παρακολούθησης 3 έτη



ONTARGET: J-curve σε ΣΑΠ < 130 mmHg εκτός ΑΕΕ



Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία στους διαβητικούς, οι οποίοι φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερη συστολική (2-3 mmHg) και χαμηλότερη διαστολική πίεση (1-3 mmHg) σε σχέση με τους μη διαβητικούς

Study (diabetes/ no diabetes)	Systolic blood pressure, no diabetes (mmHg)	Systolic blood pressure, diabetes (mmHg)	Diastolic blood pressure, no diabetes (mmHg)	Diastolic blood pressure, diabetes (mmHg)
CAPPP (10,413/572)	160.6 ± 20.0	163.6 ± 18.8	99.0 ± 10.0	97.2
INSIGHT (5,019/1,302)	171.9	175.2	99	97.2
Syst-Eur (4,695/492)	173 ± 9.9	175.3 ± 10.5	85.6 ± 5.8	84.5 ± 6.3
INVEST (16,176/6,400)	149	150.8	86.9	85.4
ALLHAT (18,411/13,101)	146	146.5 ± 15.4	84.7	82.9 ± 10
LIFE (7,998/1,195)	174 ± 14	177 ± 14	98 ± 9	96 ± 10

Data are means ± SD. CAPPP, Captopril Prevention Project; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe.

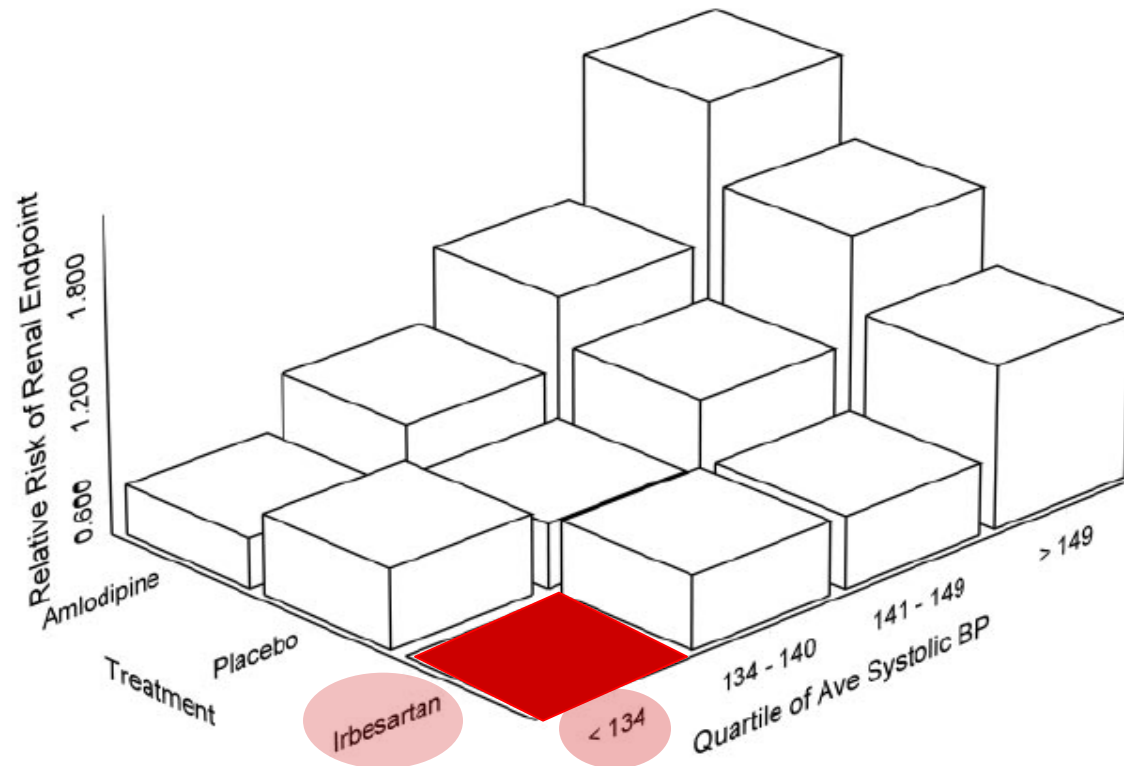
Η επίτευξη ΣΑΠ < 130 mmHg πολλές φορές είναι αδύνατη χωρίς την πρόκληση διαστολικής υπότασης

Παρόλο που η μείωση της ΣΑΠ < 130 mmHg στους διαβητικούς ασθενείς παρουσιάζει αμφισβητούμενο όφελος στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να επηρεάζει θετικά την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας

the ADVANCE trial

**Μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης
μικροαλβουμινουρίας και μακροαλβουμινουρίας
ακόμα και σε ΑΠ < 120/80 mmHg**

IDNT trial: κίνδυνος 2πλασιασμού κρεατινίνης, ΧΝΝ τελικού σταδίου, αιμοκάθαρσης



Η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής σε ΣΑΠ:130-139 mmHg δεν υποστηρίζεται επαρκώς από τυχαίοποιημένες μελέτες παρέμβασης.

Ίσως μεγαλύτερο όφελος από την πρόσθετη μείωση της ΑΠ να έχουν οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια

Patients with a systolic blood pressure of 130–139 mmHg or a diastolic blood pressure of 80–89mmHg may be given lifestyle therapy alone for a maximum of 3 months and then, if targets are not achieved, be treated with the addition of pharmacological agents. (E)

E: Expert consensus or clinical experience

2° Περιστατικό

Ασθενής **81 ετών** με **Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**, παρά τις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έχει τιμές αρτηριακής πίεσης:

148/80 mmHg , 146/79 mmHg

Πρέπει να λάβει αντιυπερτασική αγωγή ;

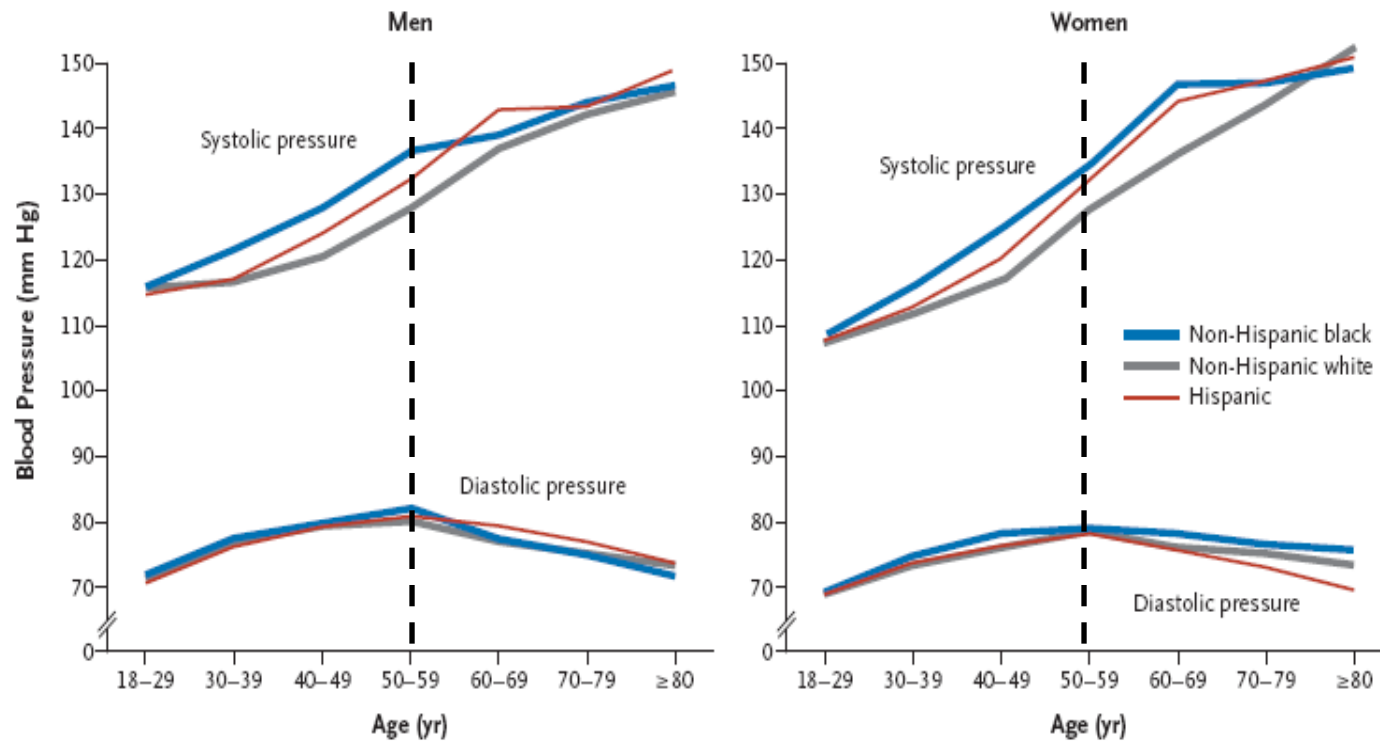
Σύμφωνα με τις όλες τις συστάσεις για την αντιμετώπιση της υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς που δεν διαχωρίζουν τους υπερήλικες ασθενείς:

ΣΑΠ < 130 mmHg

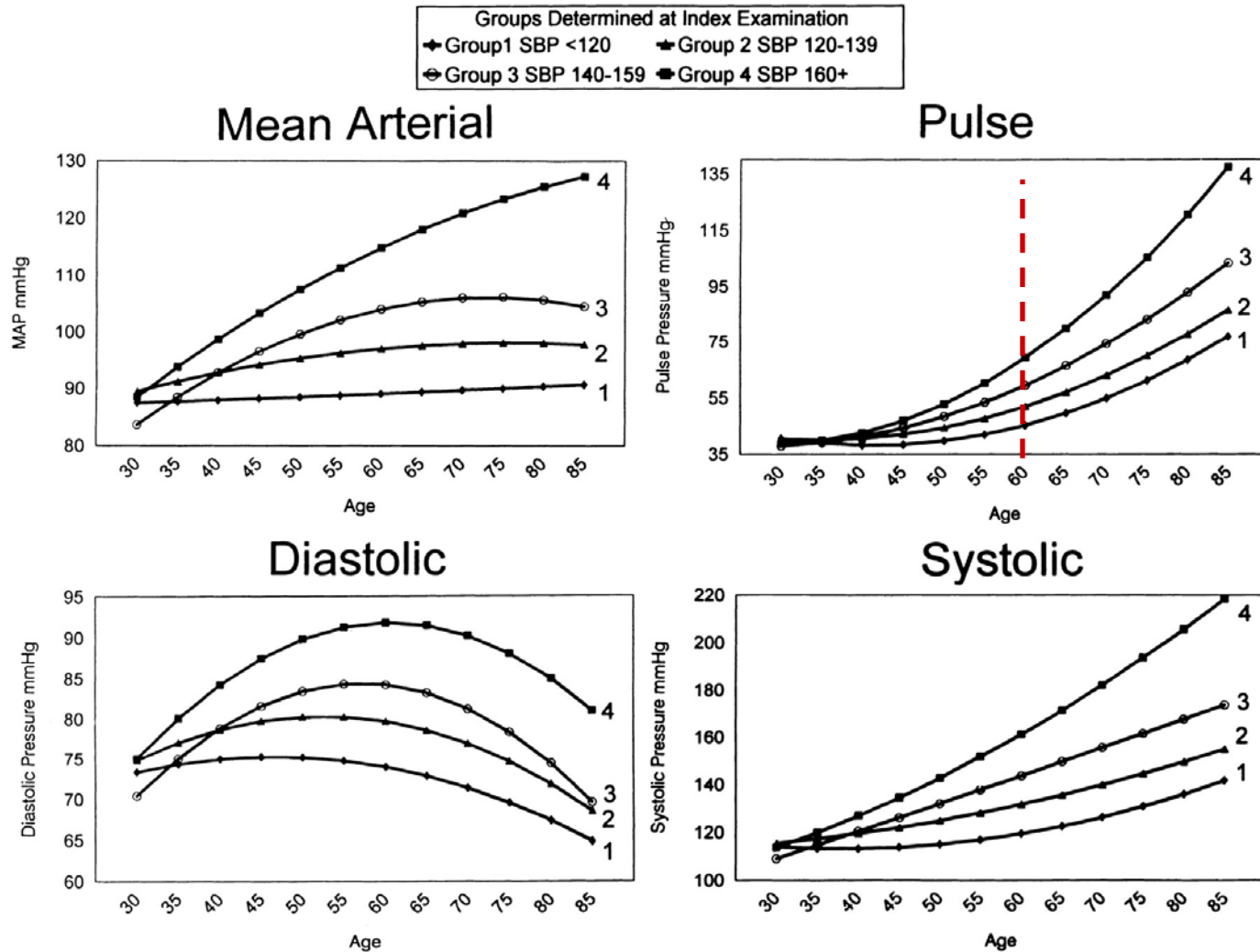
Ναι πρέπει να λάβει

Μήπως όμως υπάρχει και διαφορετική άποψη;

Ανάπτυξη μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης με την αύξηση της ηλικίας



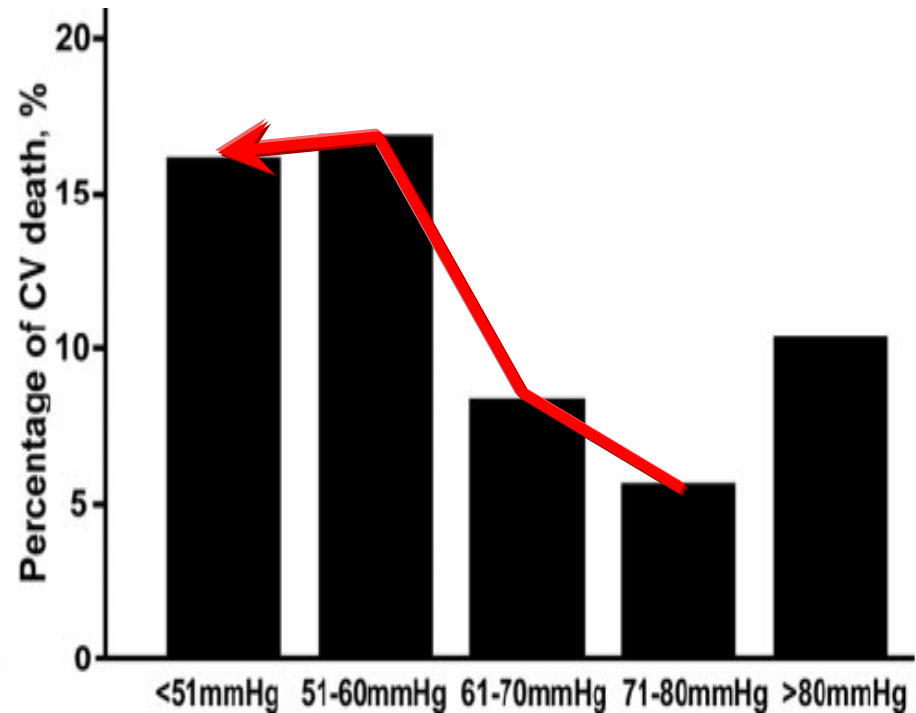
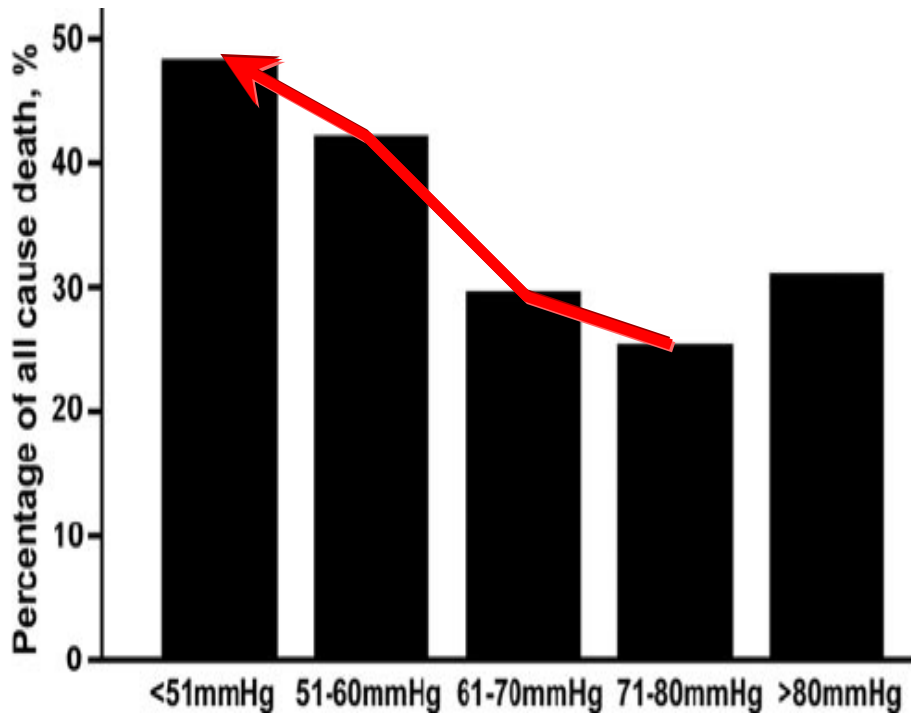
The Framingham Heart Study



Αύξηση κινδύνου υποαιμάτωσης ζωτικών οργάνων

Αύξηση κινδύνου υποαιμάτωσης ζωτικών οργάνων, κυρίως καρδιάς σε χαμηλές τιμές ΔΑΠ < 70 mmHg

331 ασθενείς μέσης ηλικίας 85 ± 7 έτη με καρδιαγγειακά προβλήματα (60%) παρακολουθήθηκαν για 2 έτη



Μεγαλύτερος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης σε υπερήλικες ιδίως διαβητικούς

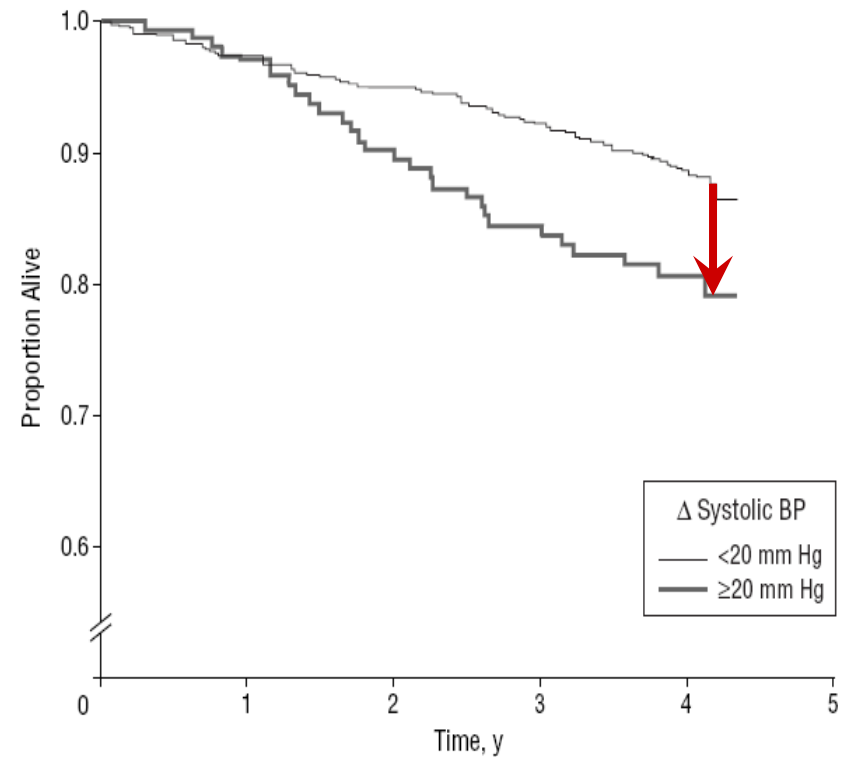
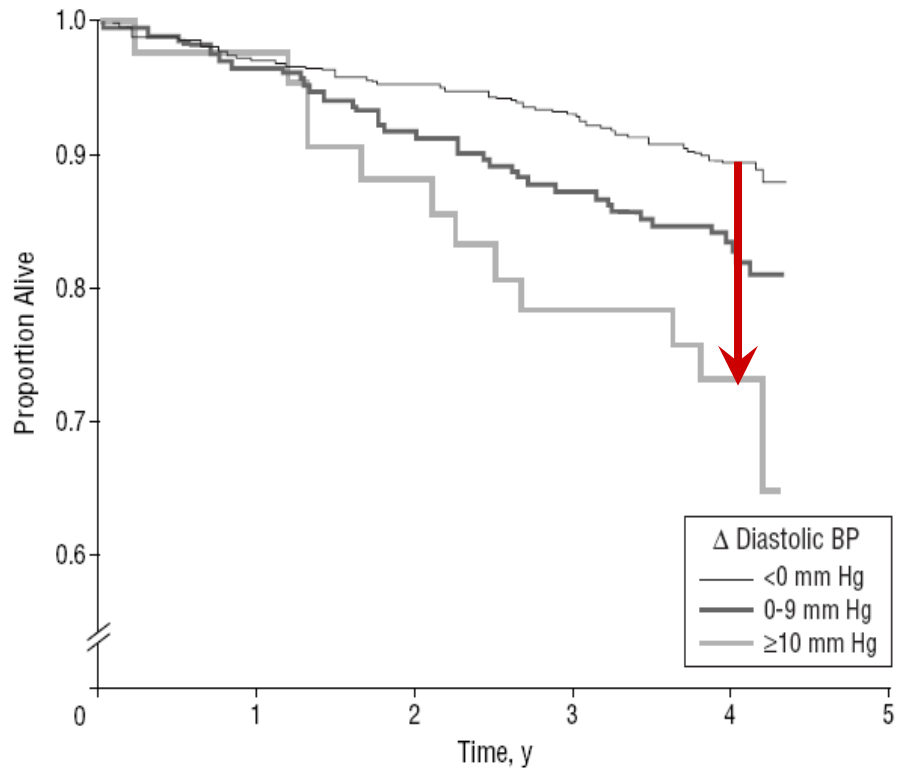
Συχνότητα σε άτομα > 75 ετών έως 30%

**Συχνότητα σε ηλικιωμένα άτομα με κακή γενική κατάσταση
έως 50%**

**Η συνύπαρξη ΣΔ αυξάνει ακόμα περισσότερο τη συχνότητα
ορθοστατικής υπότασης**

Η ορθοστατική υπόταση σε ηλικιωμένα άτομα αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου

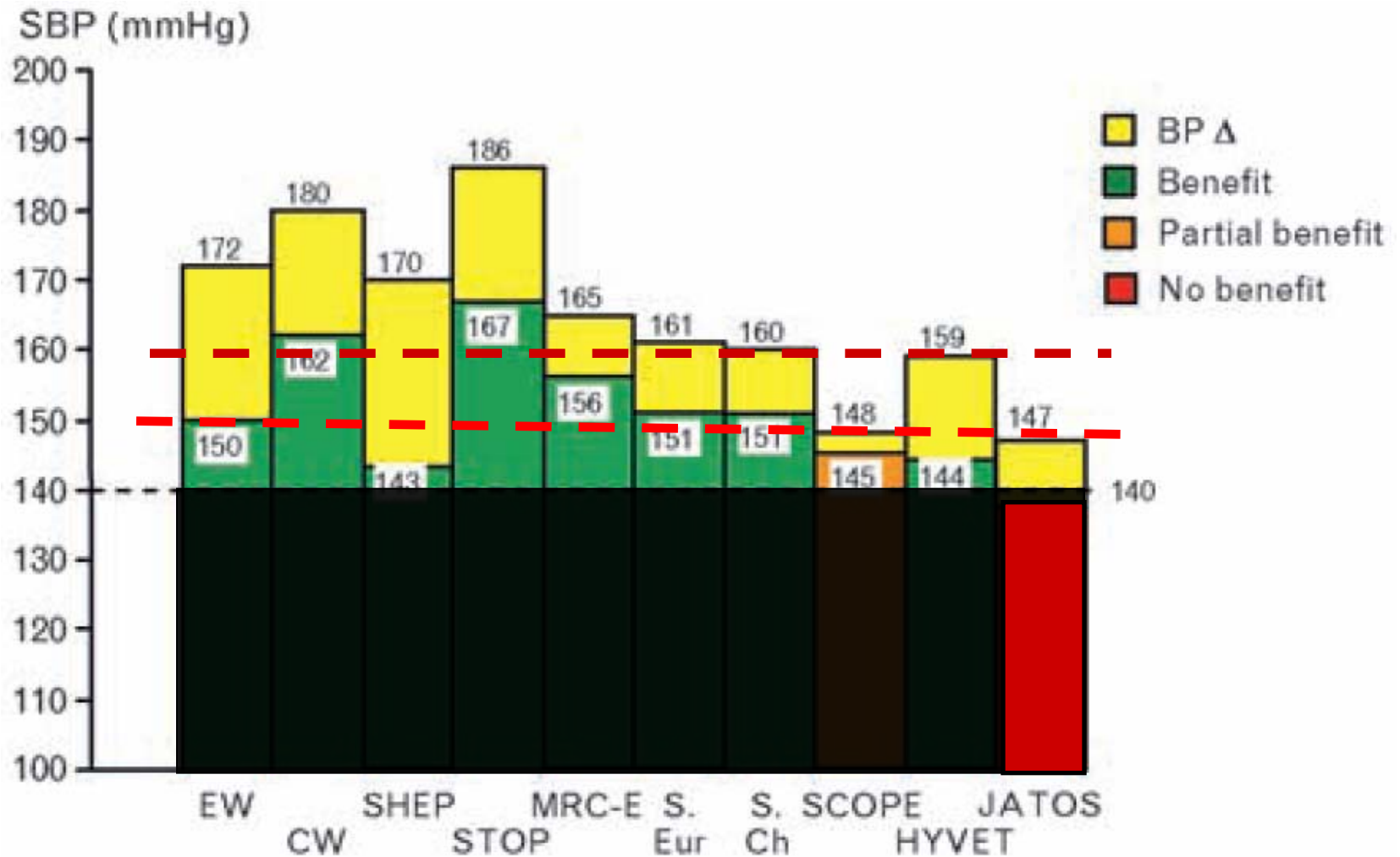
792 ασθενείς μέσης ηλικίας 76 ετών



Παρά τους σημαντικούς κινδύνους που παρουσιάζει η εκσεσημασμένη μείωση της ΑΠ στους υπερήλικες ασθενείς μήπως υπάρχουν μελέτες παρέμβασης που να τεκμηριώνουν το όφελος από την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε υπερήλικες διαβητικούς με ΣΑΠ < 150 mmHg;

Όχι δεν υπάρχουν

Μελέτες υπερήλικων υπερτασικών ασθενών

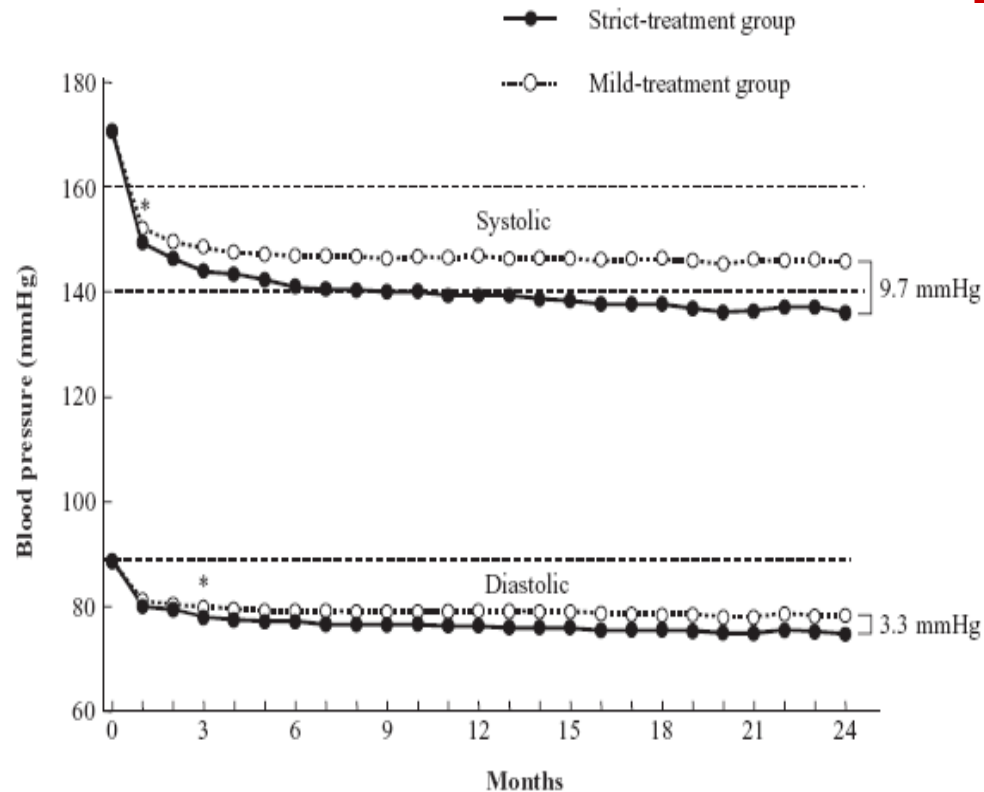


JATOS Study

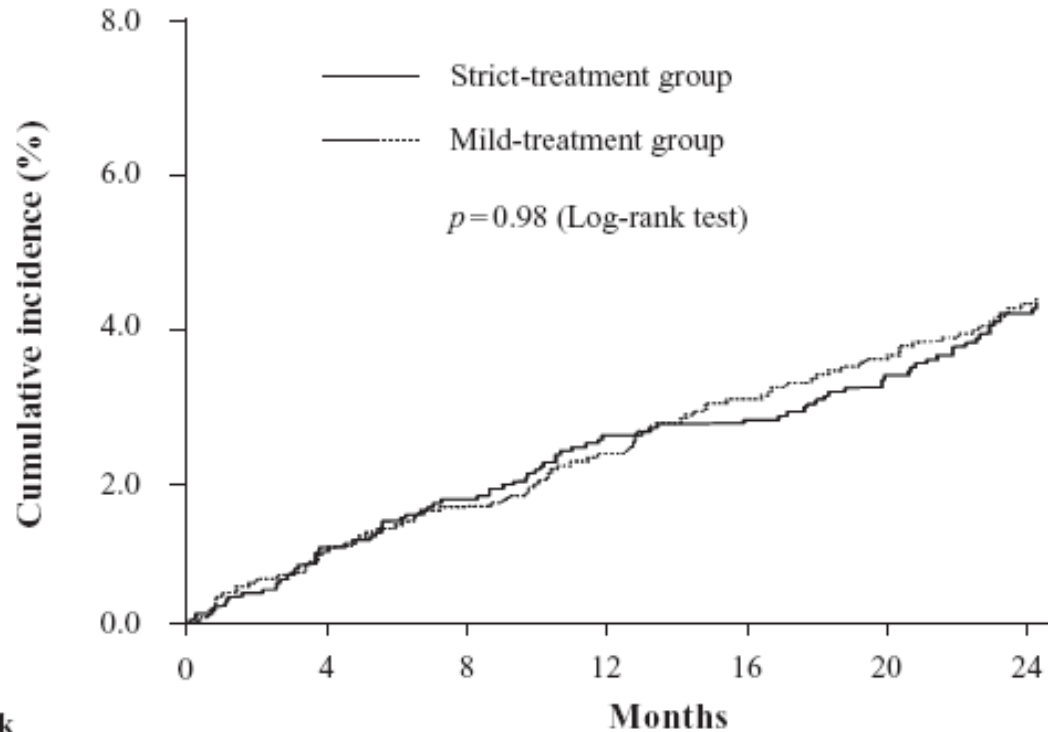
4.418 ασθενείς μέσης ηλικίας 73,6 ετών παρακολουθήθηκαν για 2 έτη.

135,9/74,8 vs 145,6/78,1

12 % ΣΔ



JATOS Study



Number at risk

Strict-treatment group	2212	2055	1964	1883	1815	1755	1482
Mild-treatment group	2206	2042	1959	1885	1797	1742	1500

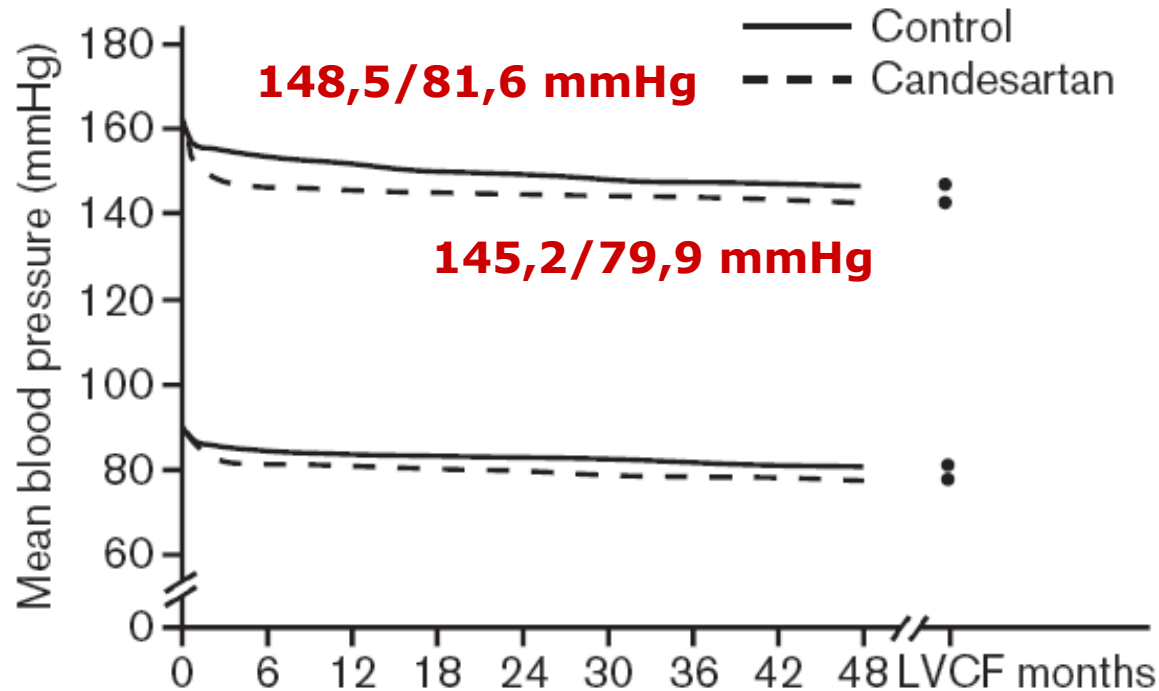
JATOS Study

Events and their incidence (%)	Below 75 years old (<i>n</i> =2,549)			75 years old or older (<i>n</i> =1,869)			<i>p</i> for the interaction [†]
	Strict treatment (<i>n</i> =1,277)	Mild treatment (<i>n</i> =1,272)	<i>p</i> *	Strict treatment (<i>n</i> =935)	Mild treatment (<i>n</i> =934)	<i>p</i> *	
Primary endpoint, <i>n</i> (%)	30 (2.35)	44 (3.46)	0.10	56 (5.99)	42 (4.50)	0.15	0.03
Cerebrovascular disease, <i>n</i> (%)	17 (1.33)	26 (2.04)	0.15	35 (3.74)	23 (2.46)	0.10	0.03
Cardiac and vascular disease, <i>n</i> (%)	10 (0.78)	13 (1.02)	0.49	16 (1.71)	15 (1.61)	0.80	0.50
Renal failure, <i>n</i> (%)	3 (0.23)	5 (0.39)	0.68	5 (0.53)	4 (0.43)	0.97	0.75

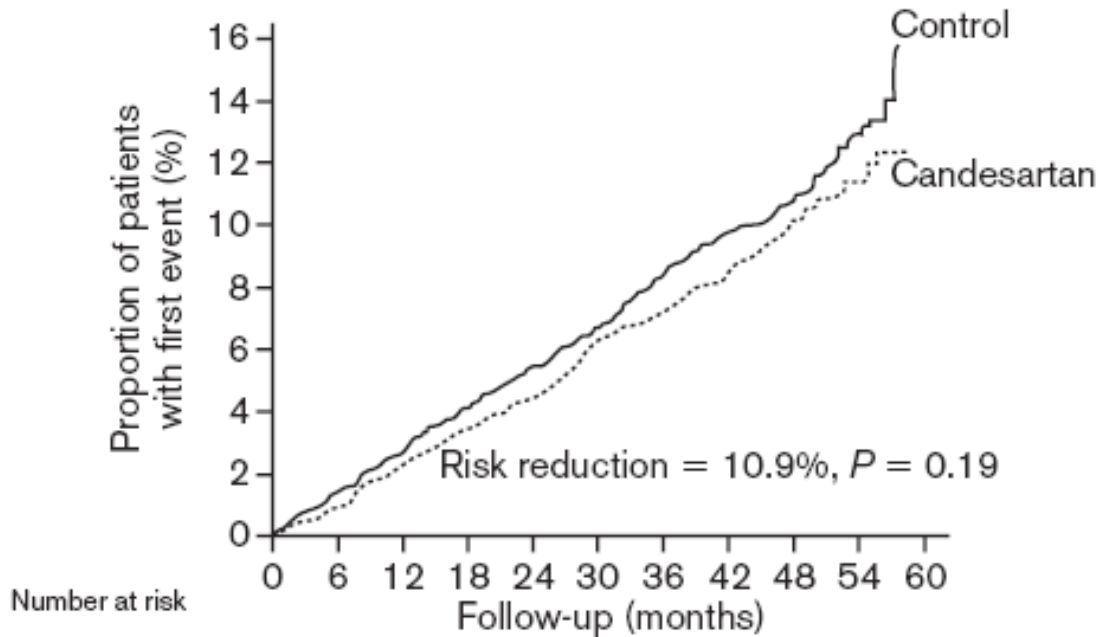
The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)

4.937 ασθενείς, μέσης ηλικίας 76,4 ετών παρακολούθηθηκαν για 4έτη

12 % ΣΔ



The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)



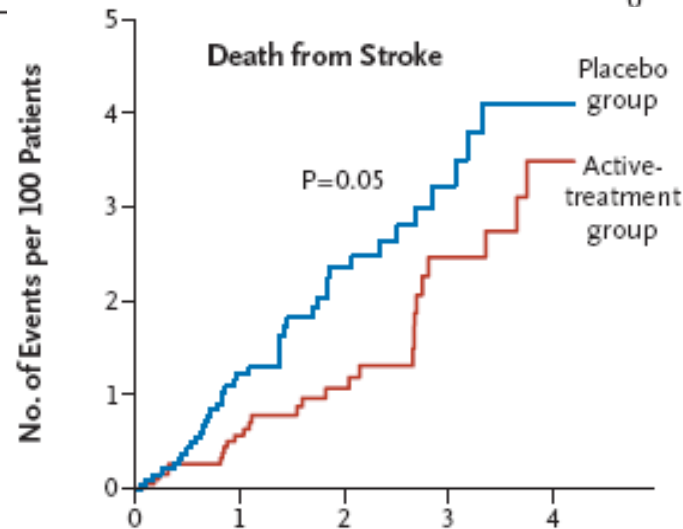
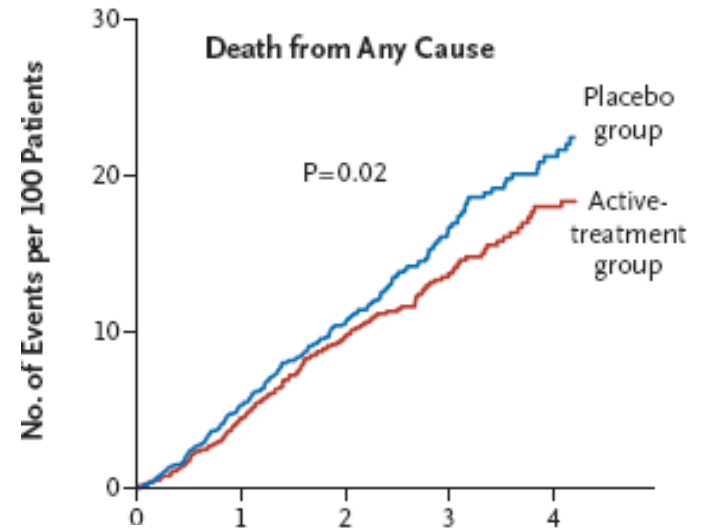
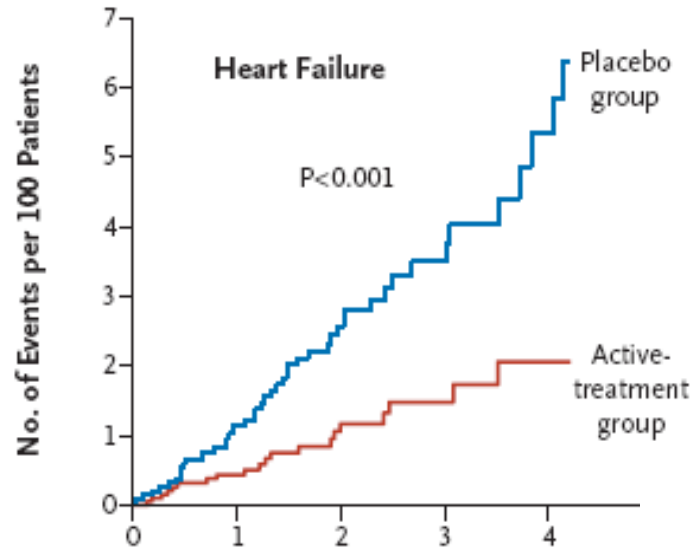
**Στατιστικά
σημαντική μείωση
μόνο των μη
θανατηφόρων ΑΕΕ**

Table 5 Cognitive function: number of patients (events per 1000 patient-years)

	Candesartan	Control	P-value
Significant cognitive decline	113 (13.5) ($n = 2416$)	125 (15.2) ($n = 2409$)	> 0.20
Dementia	62 (6.8) ($n = 2477$)	57 (6.3) ($n = 2460$)	> 0.20

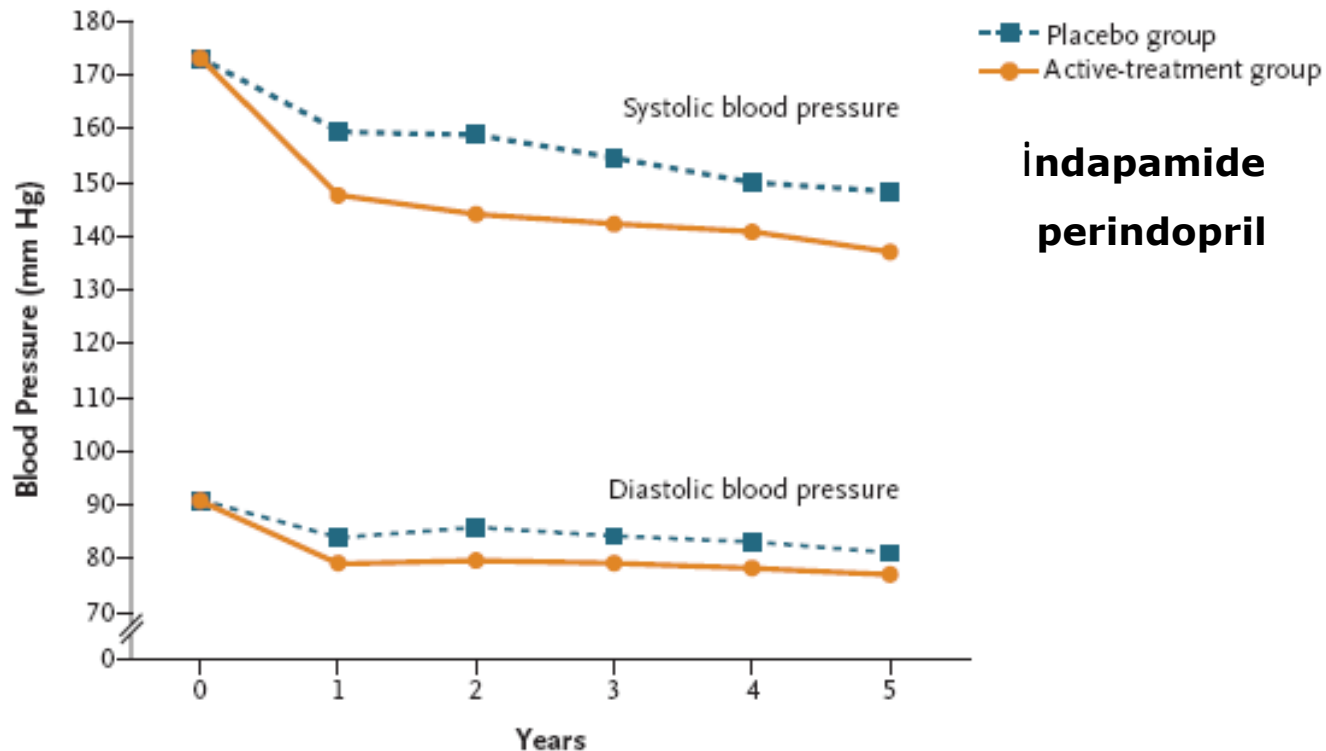
HYVET trial σε υπερήλικες

7 % ΣΔ



HYVET trial σε υπερήλικες

Έναρξη αγωγής σε ΣΑΠ ≥ 160 mmHg
Στόχος $< 150/80$ mmHg



indapamide
perindopril

Κατά συνέπεια δεν υπάρχει καμία μελέτη που να δικαιολογεί την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε υπερήλικες με ΣΑΠ < 150 mmHg

3^ο Περιστατικό

Ασθενής 62 ετών με Σακχαρώδη Διαβήτη
τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία

(Albumin/Cr ούρων : 120 mg/g) σε

επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έχει τιμές
αρτηριακής πίεσης:

156/95 mmHg , 158/99 mmHg

Ποια αντιυπερτασική αγωγή θα λάβει ο ασθενής;

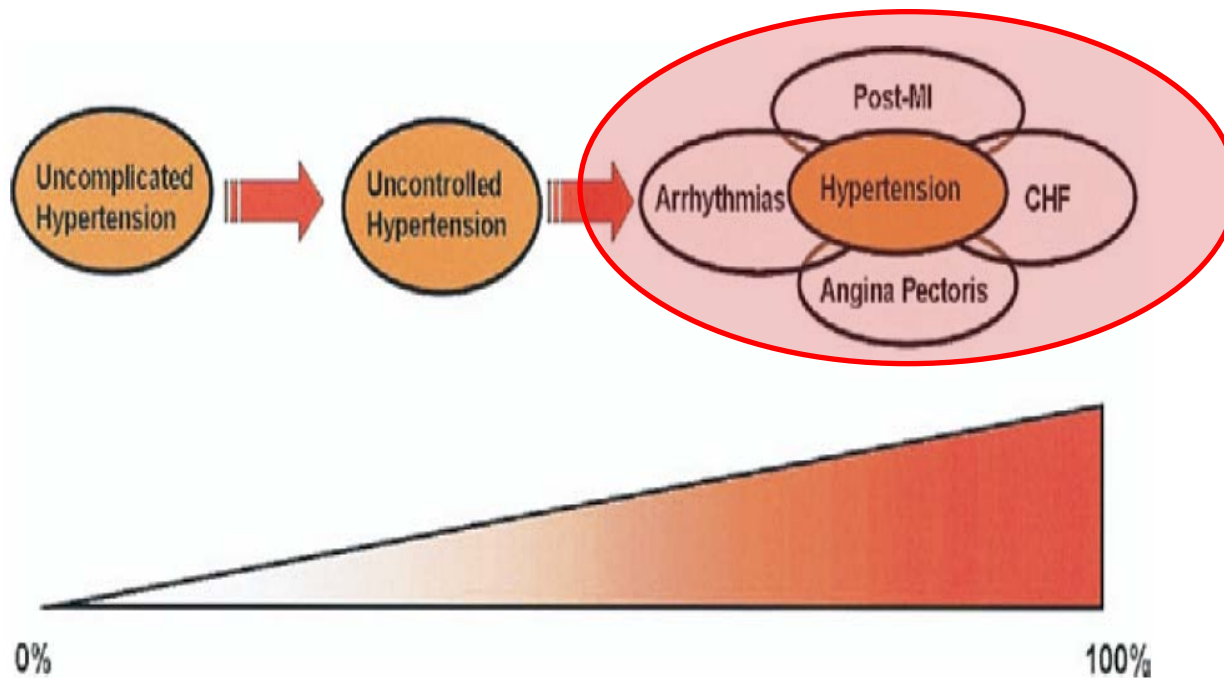
Αν ΣΑΠ > κατά 20 mmHg και ΔΑΠ > κατά 10 mmHg

Έναρξη με διπλή αντιυπερτασική αγωγή

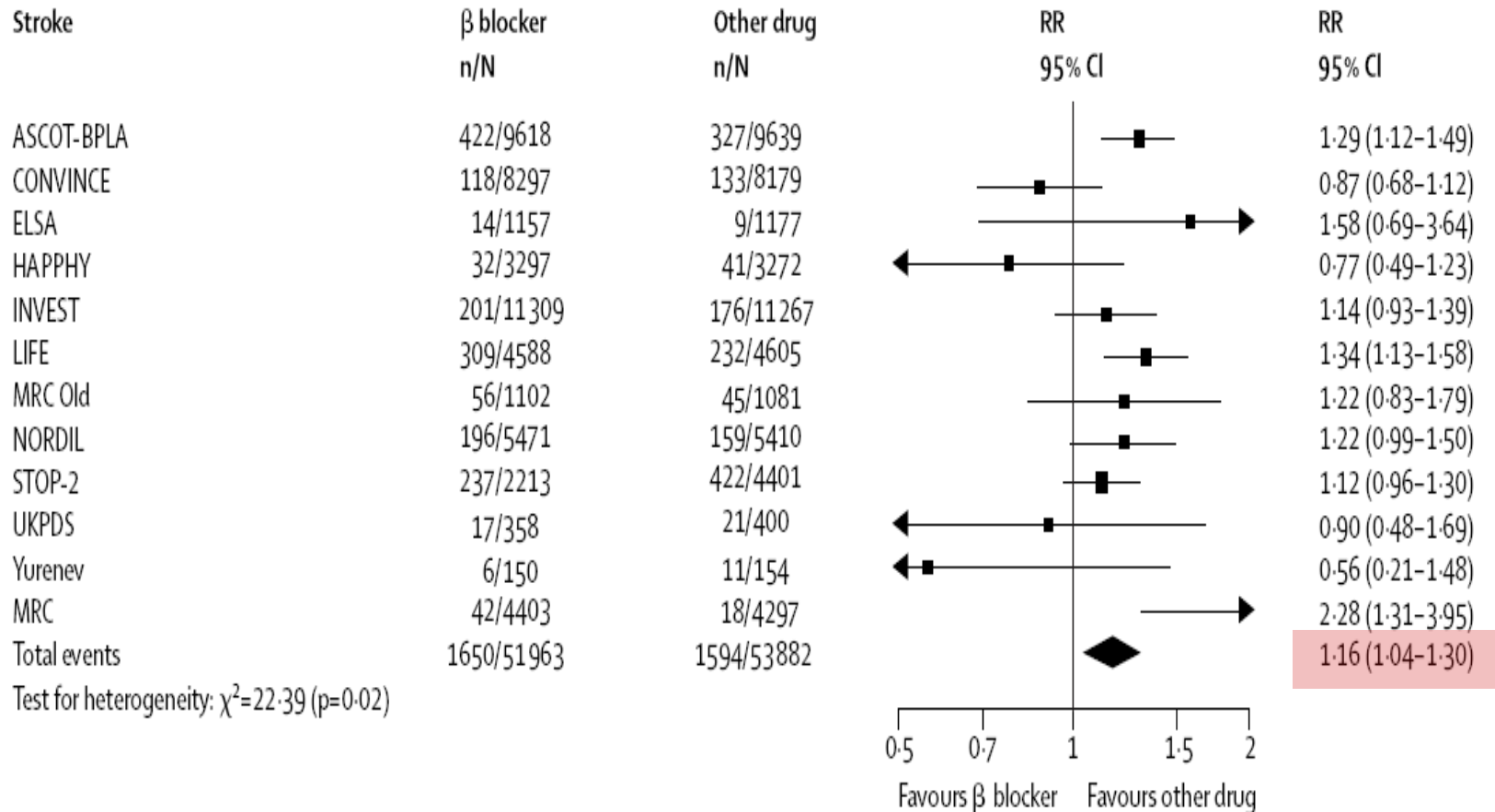
aΜΕΑ (ARB) + Diuretic ή aΜΕΑ (ARB) + CCB

B-blockers και υπέρταση

B-blockers όχι 2^η επιλογή



Μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ με b-blockers



Comparison 2. Beta-blocker vs Diuretic

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Total mortality	5	18241	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.04 [0.91, 1.19]
2 Coronary heart disease	4	18135	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.12 [0.82, 1.54]
3 Stroke	4	18135	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.17 [0.65, 2.09]
4 Cardiovascular mortality	3	17452	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.09 [0.90, 1.32]
5 Cardiovascular disease	4	18135	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.13 [0.99, 1.28]
6 Withdrawal due to adverse effect	3	11566	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.86 [1.39, 2.50]

Comparison 3. Beta-blocker vs Calcium-channel blocker

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Total mortality	4	44825	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.07 [1.00, 1.14]
2 Coronary heart disease	3	44167	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.05 [0.96, 1.15]
3 Stroke	3	44167	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.24 [1.11, 1.40]
4 Cardiovascular mortality	4	44825	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.15 [0.92, 1.46]
5 Cardiovascular disease	2	19915	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.18 [1.08, 1.29]
6 Withdrawal due to adverse effect	2	21591	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.20 [0.71, 2.04]

Comparison 4. Beta-blocker versus RAS inhibitor

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Total mortality	3	10828	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.10 [0.98, 1.24]
2 Coronary heart disease	2	9951	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.90 [0.76, 1.06]
3 Stroke	2	9951	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.30 [1.11, 1.53]
4 Cardiovascular mortality	3	10828	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.09 [0.92, 1.29]
5 Cardiovascular disease	3	10828	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.00 [0.72, 1.38]
6 Withdrawal due to adverse effect	2	9951	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.41 [1.29, 1.54]

Δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις β-αποκλειστών

Ελαττώνουν την αντίληψη των αδρενεργικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας

Μειώνουν την αυτόματη ανάνηψη από την υπογλυκαιμία λόγω αναστολής της ηπατικής γλυκογονόλυσης

Μπορεί να προκαλέσουν IGT , ΣΔ, επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου των ήδη διαβητικών ασθενών

Στη μελέτη ARIC διάρκειας 6 ετών ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 αυξήθηκε **κατά 28%**. Η επίδραση είναι δόσο- και χρονοεξαρτώμενη. Μετά τη διακοπή τους μπορεί να απαιτηθεί χρονικό διάστημα 3 έως 6 μηνών για την υποστροφή της μεταβολικής διαταραχής

Σε συνδυασμό β-αναστολέων και διουρητικών η συχνότητα ΣΔ είναι δεκαπλάσια Στη μελέτη SHEP, η προσθήκη ατενολόνης σε χλωροθαλιδόνη αύξησε το ποσοστό εμφάνισης διαβήτη **κατά 40%**

Δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις β-αποκλειστών

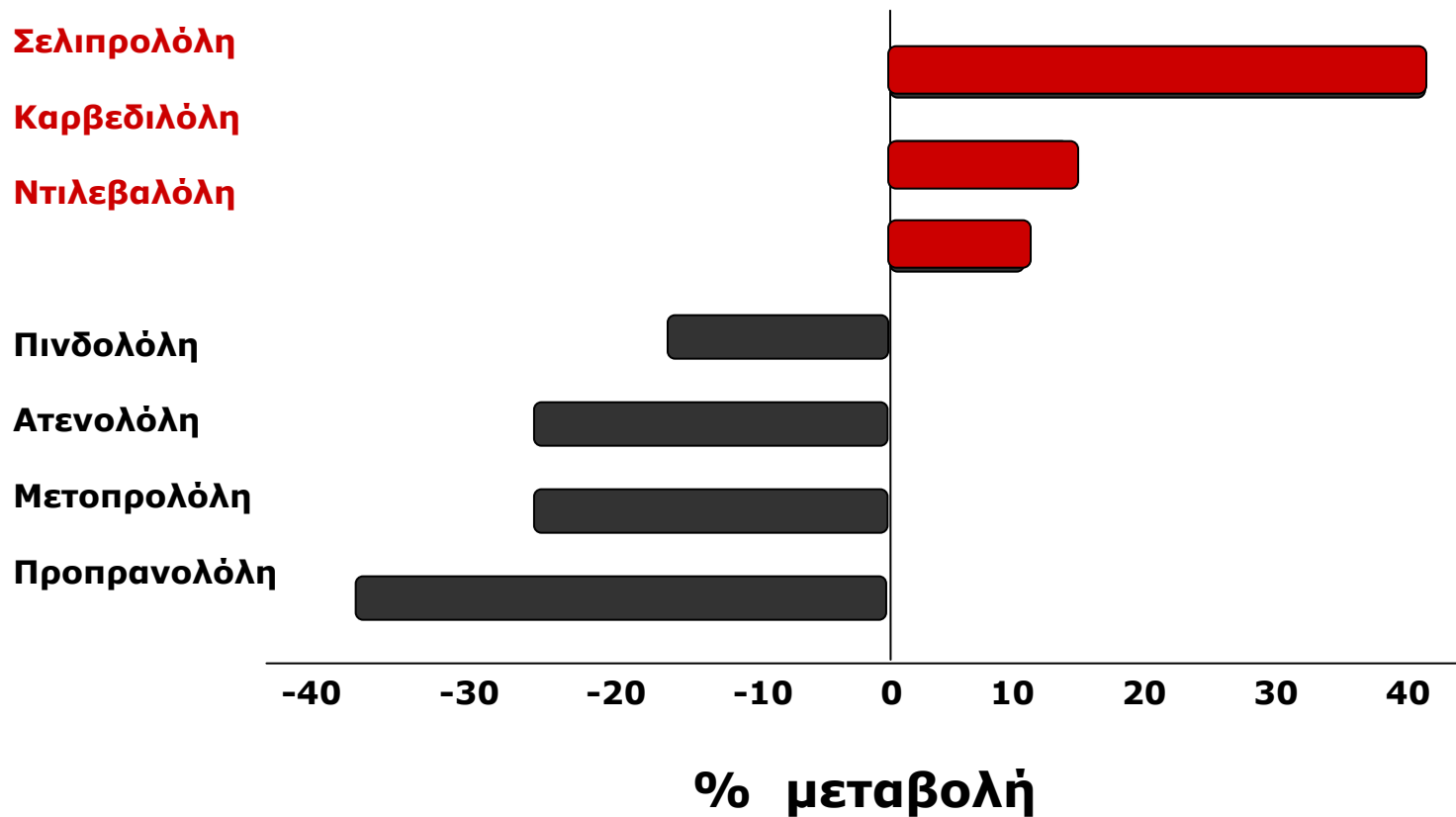
Μείωση έκκρισης ινσουλίνης λόγω β2 αδρενεργικής αναστολής

Αύξηση της ινσουλινοαντίστασης λόγω μείωσης περιφερικής ροής αίματος στους σκελετικούς μυς με αποτέλεσμα τη μειωμένη ιστική διάθεση της γλυκόζης

Οι β-αναστολείς περιορίζουν την περιφερική ροή αίματος επηρεάζοντας την καρδιακή παροχή μέσω β1 αποκλεισμού και μειώνοντας την περιφερική αγγειοδιαστολή μέσω β2 αποκλεισμού

Τα νεότερα σκευάσματα λόγω αγγειοδιασταλτικής δράσης επηρεάζουν σε μικρότερο βαθμό τα επίπεδα γλυκόζης

B-blockers και ινσουλινοευαισθησία



Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων ασβεστίου

Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca: επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο

Σε οξέα πειράματα και σε in vitro μελέτες βρέθηκε ότι η νιφεδιπίνη επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης.

Σε μακροχρόνιες όμως μελέτες δεν βρέθηκε να επηρεάζεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης, ούτε η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.

**CCB VS Diuretic:
Σαφής ευνοϊκότερη επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο**

Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca: επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο

Όλα τα διουρητικά, εκτός των καλιοσυντηρητικών έχουν ενοχοποιηθεί για διαβητογόνο δράση

Σε 3 μεγάλες μελέτες με 74.816 ασθενείς (NHS I, II και HPFS) πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στους ασθενείς που ελάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν, ήταν 1,20 για τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, 1,45 για τις νεότερες γυναίκες και 1,36 για τους άνδρες. Σε μετανάλυση 22 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών μακράς διάρκειας, με 143.153 ασθενείς η πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη ήταν 1,30.

Όσο υψηλότερα είναι τα αρχικά επίπεδα γλυκόζης, τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του σακχάρου.

Η υπεργλυκαιμική επίδραση των θειαζικών διουρητικών εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια χορήγησης και την ηλικία. Στους ηλικιωμένους, διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης εμφανίζεται σε 1-2 έτη ή ακόμα νωρίτερα, ενώ σε νεότερους ασθενείς μπορεί να χρειασθούν έως και 5 έτη.

Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca: επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο

Υπεργλυκαιμία μέσω πρόκλησης υποκαλιαιμίας με έμμεση μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης

Υπάρχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων καλίου και γλυκόζης ($p < 0,01$).

Περίπου 50% των ασθενών που λαμβάνουν διουρητικά τύπου θειαζίδης αναπτύσσουν υποκαλιαιμία (κάλιο $< 3,5$ mEq/L). Η μέγιστη υποκαλιαιμική δράση φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη.

Επίδραση συμπληρωμάτων καλίου στις τιμές της γλυκόζης ασθενών που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά		
	Μέση μεταβολή K ⁺ (mEq/L)	Μέση μεταβολή γλυκόζης (mg/dl)
Με συμπληρώματα καλίου	-0,23	3,26
Χωρίς συμπληρώματα καλίου	-0,37	6,01

Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca: επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο

**Θεωρείται φρόνιμο η χορήγηση των διουρητικών να
διέπεται από κάποιους κανόνες:**

- 1) να χορηγούνται σε μικρές δόσεις. Εξάλλου είναι γνωστό ότι περίπου το 80% της αντιυπερτασικής δράσης της υδροχλωροθειαζίδης επιτυγχάνεται με 12,5 mg/ημέρα και το 100% με 25 mg/ημέρα**
 - 2) τα επίπεδα καλίου να διατηρούνται > 4 mEq/L**
 - 3) να υπάρχει επαγρύπνιση για πιθανή απώλεια γλυκαιμικού ελέγχου που μπορεί να απαιτήσει την ενίσχυση της αντιδιαβητικής αγωγής.**
-

Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca: επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο

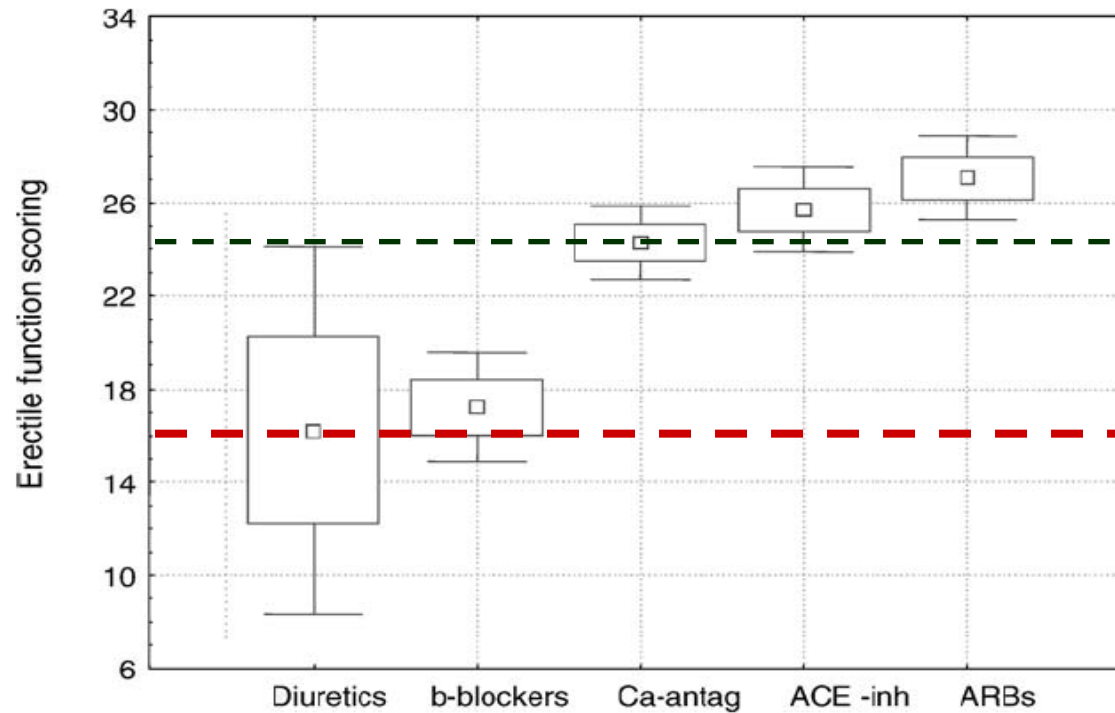
Σε μετανάλυση 42 κλινικών μελετών τα διουρητικά σε χαμηλές δόσεις (12,5 – 25 mg / ημέρα) ήταν η πιο αποτελεσματική πρώτη γραμμής αντιυπερτασική θεραπεία για τη πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας

Πράγματι σε καμία κλινική μελέτη δεν έχει φανεί ότι τα διουρητικά είναι λιγότερο δραστικά σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά φάρμακα στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας

Ωστόσο η εμφάνιση των επιπλοκών του ΣΔ έχει άμεση σχέση με τη διάρκεια της νόσου, με αποτέλεσμα τα λίγα έτη (4-5 έτη) που διαρκεί μία κλινική μελέτη να μην είναι αρκετά για να αυξηθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα των ασθενών που αναπτύσσουν ΣΔ κατά τη διάρκεια της μελέτης

Ο επανέλεγχος ασθενών που συμμετείχαν σε διάφορες κλινικές μελέτες μετά από δύο δεκαετίες έδειξε ότι ο φαρμακευτικός ΣΔ αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα

Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca: επίδραση στη σεξουαλική λειτουργία



Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca: επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

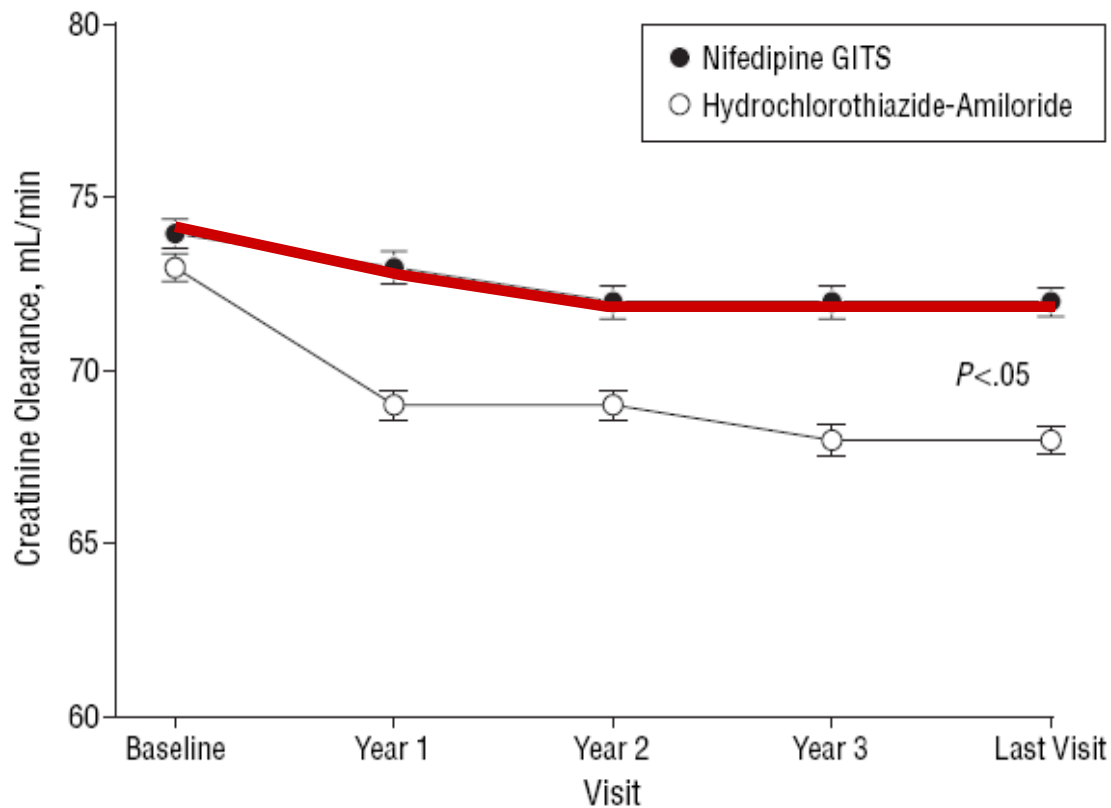
Παρόμοια ευνοϊκή επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

**Με την επιφύλαξη της δυσμενέστερης επίδρασης
των διουρητικών πάνω στο γλυκαιμικό και
λιπιδαιμικό profil**

**Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca:
επίδραση στον GFR**

INSIGHT study: Οι CCB διατήρησαν καλύτερα τον GFR

6321 υπερτασικοί ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 4 έτη

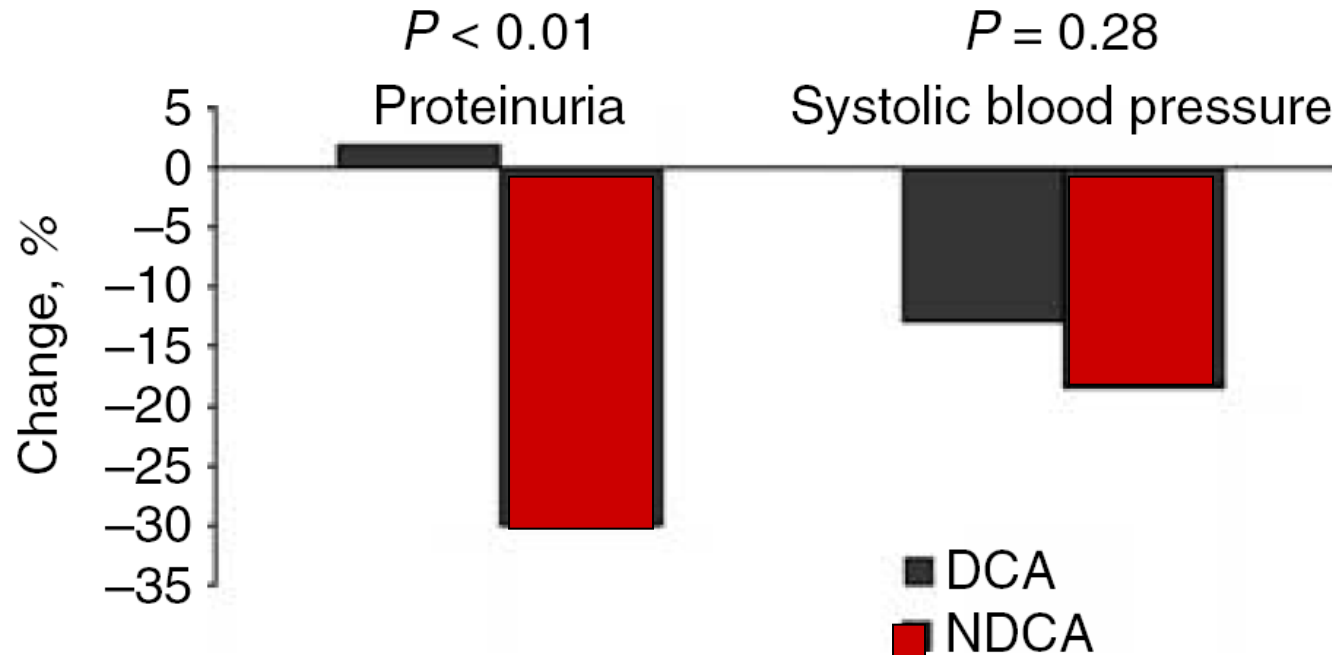


ALLHAT: Οι CCB διατήρησαν καλύτερα τον GFR

Estimated Baseline GFR	Baseline		1 Year		2 Years		4 Years		6 Years	
	Mean (SD)	P Value	Mean (SD)	P Value	Mean (SD)	P Value	Mean (SD)	P Value	Mean (SD)	P Value
Participants With Diabetes at Baseline										
≥90 mL/min per 1.73 m²										
Chlorthalidone	104.5 (14.5) (n = 1667)		94.3 (19.0) (n = 1071)		92.1 (20.3) (n = 1065)		84.4 (20.2) (n = 896)		79.8 (20.5) (n = 252)	
Amlodipine	104.9 (14.3) (n = 1026)	.52	100.2 (17.7) (n = 673)	<.001	99.5 (18.7) (n = 645)	<.001	92.4 (19.9) (n = 548)	<.001	87.1 (21.7) (n = 156)	<.001
Lisinopril	104.6 (14.8) (n = 981)	.89	95.5 (18.1) (n = 608)	.22	93.1 (18.4) (n = 591)	.31	87.2 (20.0) (n = 482)	.01	81.9 (24.5) (n = 140)	.39
60-89 mL/min per 1.73 m²										
Chlorthalidone	75.8 (8.2) (n = 2755)		72.9 (14.0) (n = 1795)		72.0 (14.8) (n = 1780)		67.7 (15.6) (n = 1456)		63.6 (17.0) (n = 466)	
Amlodipine	75.7 (8.0) (n = 1626)	.72	77.3 (13.8) (n = 1060)	<.001	75.6 (14.8) (n = 998)	<.001	71.7 (16.7) (n = 827)	<.001	67.5 (18.5) (n = 292)	.003
Lisinopril	75.4 (8.2) (n = 1563)	.09	72.9 (13.3) (n = 969)	.90	72.2 (14.8) (n = 972)	.73	66.9 (16.1) (n = 789)	.25	63.8 (16.1) (n = 227)	.84
<60 mL/min per 1.73 m²										
Chlorthalidone	49.6 (9.3) (n = 881)		48.9 (13.3) (n = 515)		48.6 (13.2) (n = 475)		44.8 (14.4) (n = 376)		42.0 (16.3) (n = 113)	
Amlodipine	49.7 (9.1) (n = 506)	.88	52.6 (13.7) (n = 306)	<.001	51.7 (15.7) (n = 275)	.004	48.3 (15.7) (n = 202)	.007	46.5 (16.4) (n = 61)	.09
Lisinopril	49.2 (9.0) (n = 501)	.41	49.7 (13.3) (n = 294)	.42	49.1 (16.0) (n = 271)	.66	45.1 (15.3) (n = 205)	.81	42.4 (17.3) (n = 68)	.89

**Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca:
επίδραση στη λευκωματουρία**

Μετανάλυση 28 μελετών για την επίδραση των διυδροπυριδινικών και μη διυδροπυριδινικών αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στη λευκωματουρία



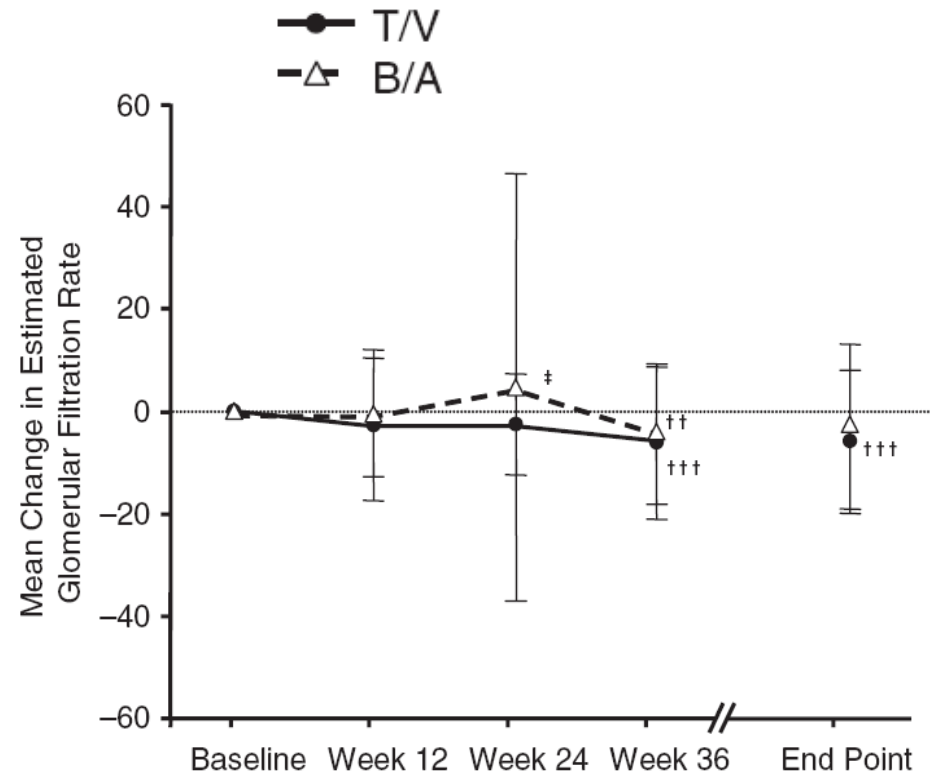
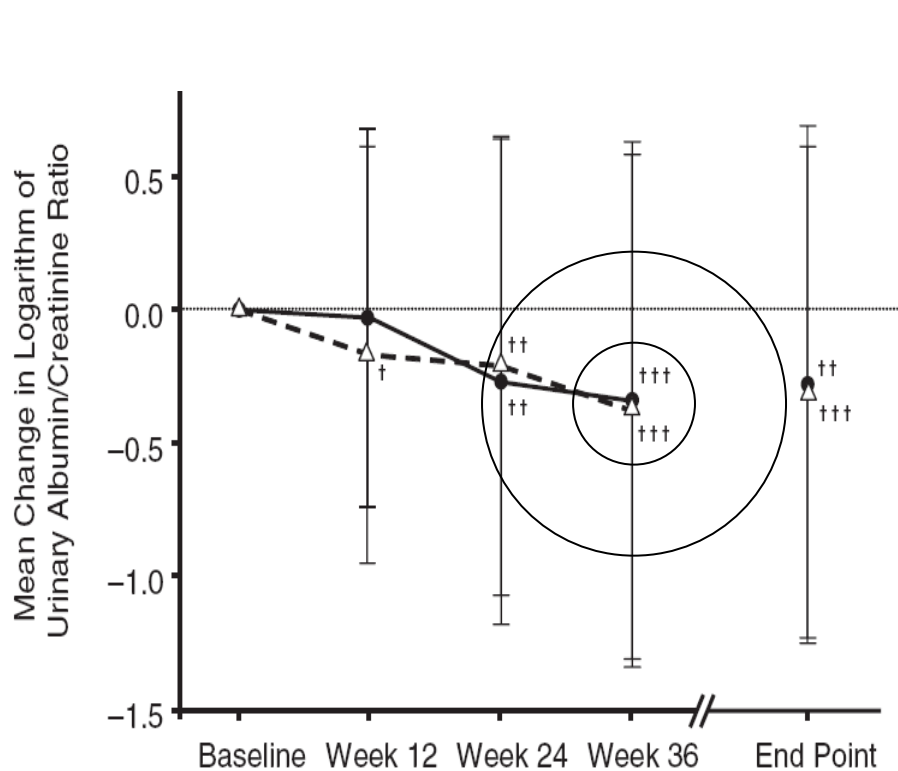
**Χρησιμοποίηση μη διυδροπυριδινικών διαύλων ασβεστίου
σε πρωτεϊνουρία > 300 mg/dl**

*Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and
Chronic Kidney Disease*

Am J Kidney Dis 49:S1-S180, 2007 (suppl 2)

Η προσθήκη διυδροπυριδινικών CCBs δεν επηρεάζει την αντιλευκωματουρική δράση των αναστολέων του RAS

306 διαβητικοί ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια υπό αγωγή με trandolapril / verapamil SR και benazepril /amlodipine παρακολουθήθηκαν για 3 έτη



**Σε διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση και
μικροαλβουμινουρία η χορήγηση DCCBs πρέπει να
γίνεται πάντοτε σε συνδυασμό με αναστολέα του RAS**

*Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and
Chronic Kidney Disease*

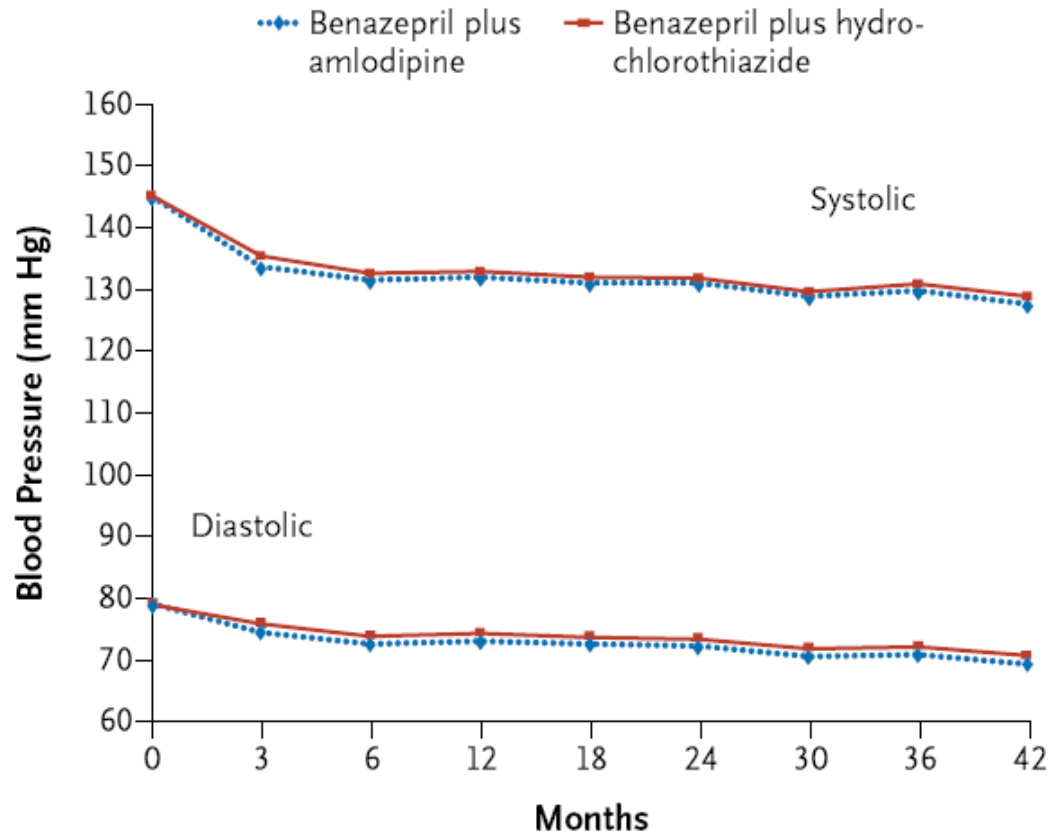
Am J Kidney Dis 49:S1-S180, 2007 (suppl 2)

Συνδυασμένη χορήγηση

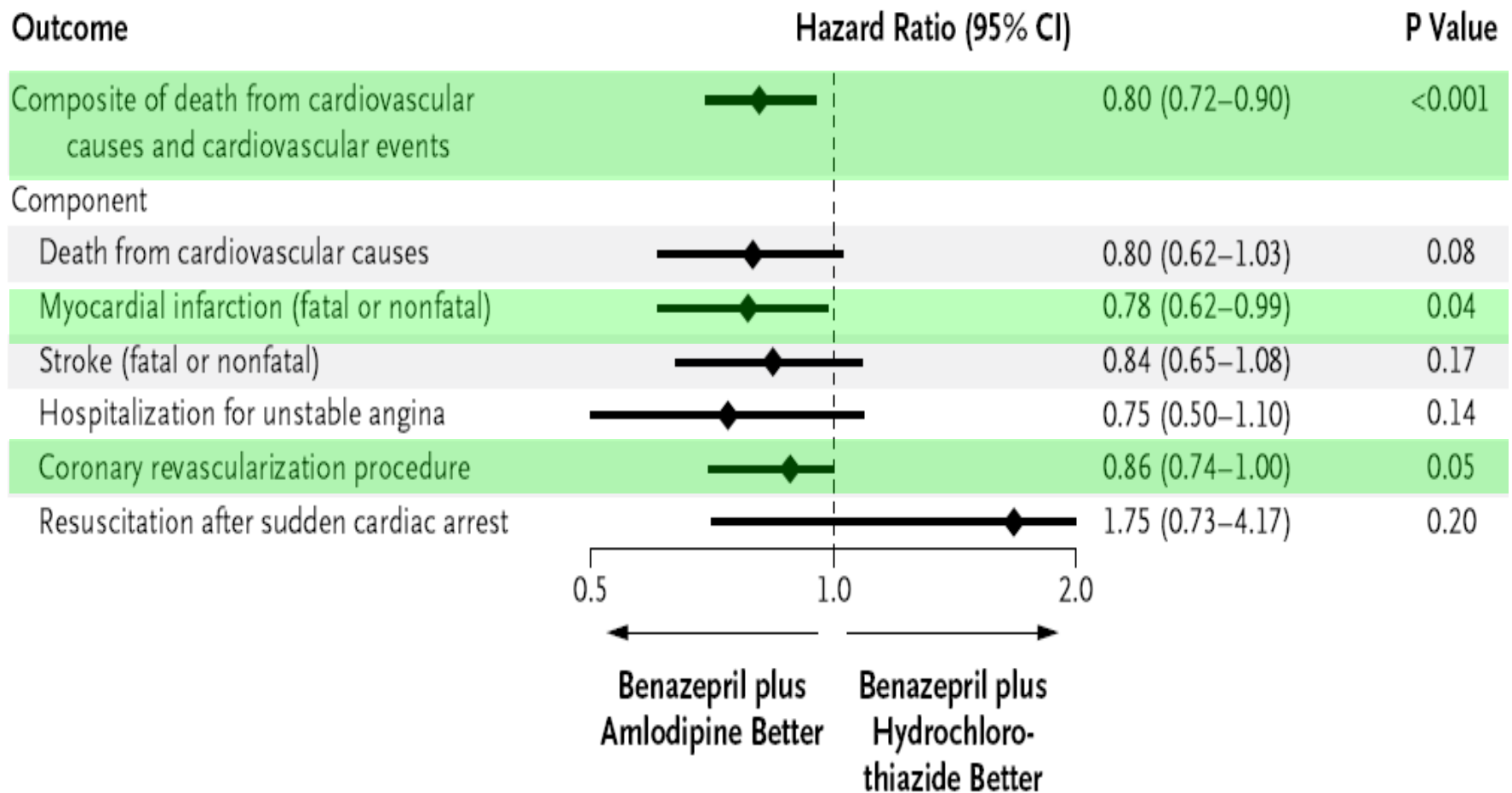
aMEA (ARB) + Diuretic vs aMEA (ARB) + CCB

Accomplish trial

60% $\Sigma\Delta$

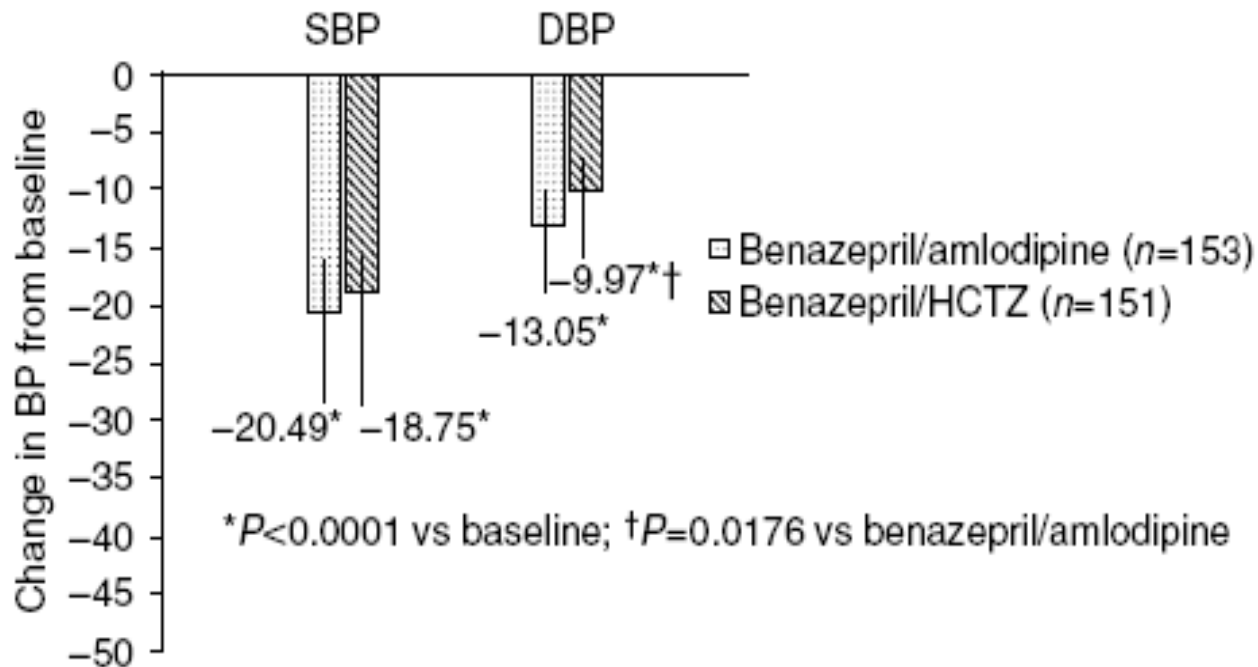


Accomplish trial



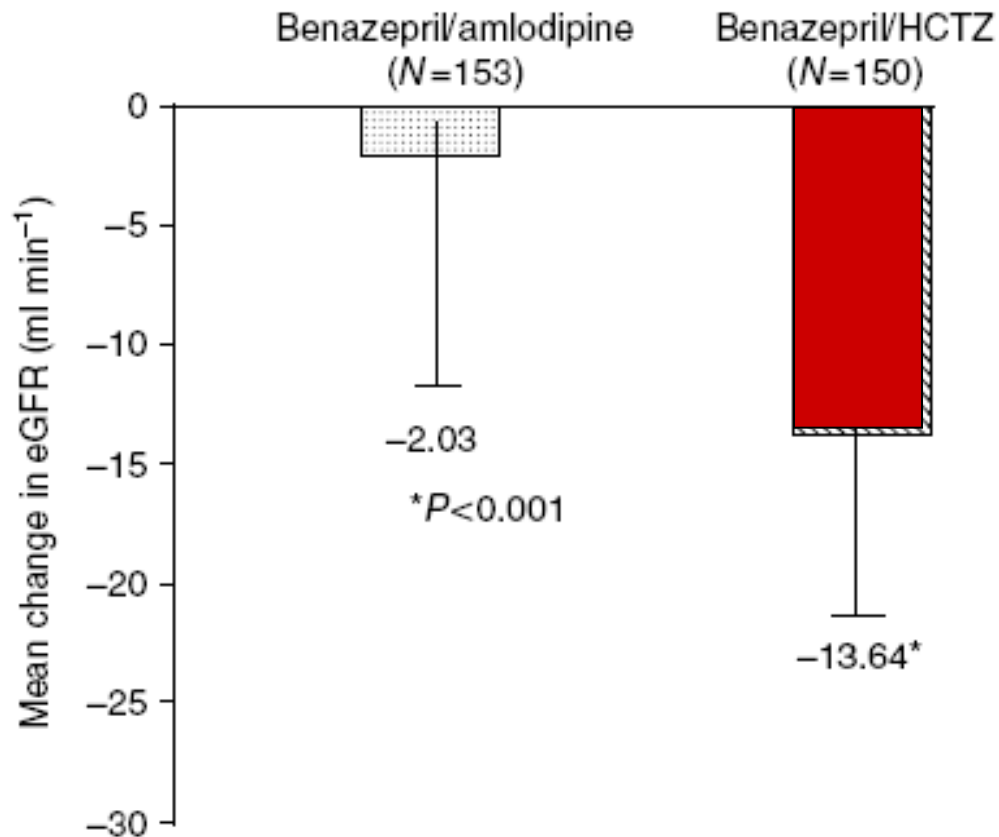
GUARD study

322 υπερτασικοί διαβητικοί με αλβουμινουρία παρακολούθηθηκαν για ένα έτος

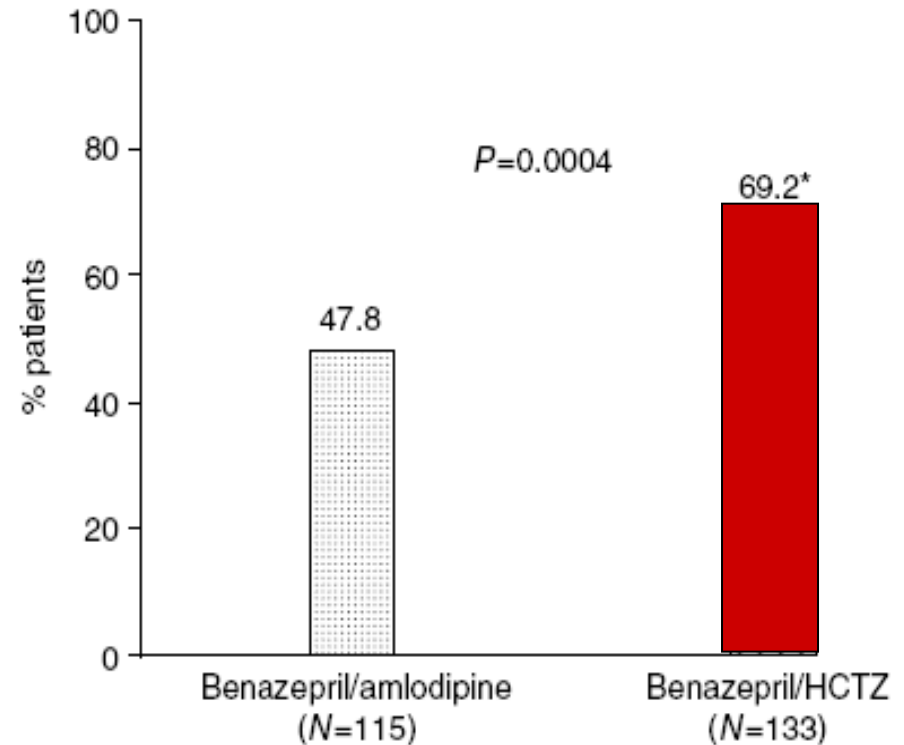
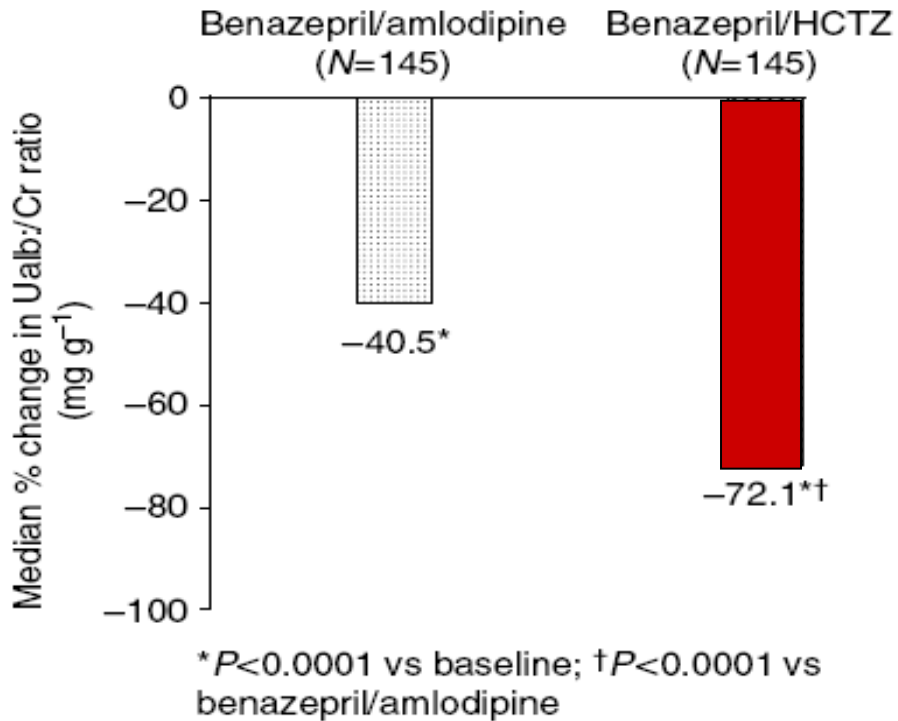


GUARD study

322 υπερτασικοί διαβητικοί με αλβουμινουρία παρακολουθήθηκαν για ένα έτος



GUARD study



Διουρητικά έναντι αποκλειστών διαύλων Ca σε συνδυασμό με αναστολέα του RAS

Table 1 Advantages of ACE inhibitor/diuretic combination therapy

Improved blood pressure control

Counterbalances renin-angiotensin system activation secondary to diuretic therapy

Reduced risk of electrolyte disorders (eg, hyper- or hypokalemia, hypomagnesemia)

Synergistic antiproteinuric effects, particularly in the presence of high sodium intake

Better therapeutic response in African-American patients

Blunts the adverse metabolic effects induced by the diuretic

Table 2 Advantages of ACE inhibitor-calcium channel blocker combination therapy

Improved blood pressure control

Favorable metabolic effects

Counterbalances the reflex increase in sympathetic nervous activity induced by calcium channel blockers

Reduced vasodilatory edema

Diuretic and natriuretic effects of calcium channel blockers

Synergistic reduction of proteinuria and the rate of decline in glomerular filtration rate

Increased NO production and decreased cytokine production

Improved fibrinolytic balance

Improved arterial distensibility

**Συνδυασμός αναστολέα RAS + CCB
καλύτερος σε νεότερα άτομα**

Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document

New trials needed

Should antihypertensive drug treatment be started in diabetic patients or in patients with previous cerebrovascular or cardiovascular disease when BP is still in the high normal level, and should BP goal be below 130/80 mmHg in these patients? These issues can be approached by placebo-controlled trials because no trial evidence is still available on the benefit of lowering high normal BP or of achieving BP goals below 130/80 mmHg.

Should antihypertensive drugs be prescribed to the elderly with grade 1 hypertension, and should antihypertensive treatment achieve a goal of below 140/90 mmHg also in the elderly? These trials could make use of hard cardiovascular outcomes and could be placebo-controlled.

What are the lowest safe BP values to achieve by treatment in different clinical conditions? This issue should be approached by trials comparing more or less intense BP-lowering treatment strategies in patients with different cardiovascular risk levels.