

DIABETES MELLITUS I HIPERTENZIJA

Svetlana D. Jelić¹, Nebojša M. Lalić²

S a ž e t a k: Najnovije procene govore da se arterijska hipertenzija javlja kod 10–30% bolesnika sa dijabetesom tipa 1 i, čak, 30–70% onih sa dijabetesom tipa 2. Kod bolesnika sa dijabetesom tipa 1, hipertenzija se ispoljava u vreme pojave mikroalbuminurije i obično je posledica nefropatije. Kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 ona, pored toga, može da bude udružena esencijalna hipertenzija, izolovana sistolna hipertenzija u sklopu prevremene i/ili ubrzane ateroskleroze, deo sindroma insulinske rezistencije ili, u određenom broju slučajeva, i renovaskularna hipertenzija. Dijagnoza hipertenzije se postavlja ako se, prilikom tri vremenski udaljena merenja, nađu vrednosti jednake ili veće od 130/80 mmHg. Rezultati brojnih epidemioloških i kliničkih istraživanja pokazuju da je težnja nižim ciljnim vrednostima, u kontroli krvnog pritiska, kod ovih bolesnika u odnosu na one sa esencijalnom hipertenzijom, racionalna i opravdana. Prema najnovijim preporukama Američke Asocijacije za Dijabetes dobro poznate, nefarmakološke mere, bez prateće farmakološke terapije, dozvoljeno je sprovoditi samo kod onih bolesnika sa dijabetesom, čije su vrednosti sistolnog krvnog pritiska 130–139 mmHg, a dijastolnog 80–89 mmHg, i to ne duže od 3 meseca ukoliko se u ovom periodu ne dostignu pomenute ciljne vrednosti. Poznato je, međutim, da antihipertenzivni lek, idealan za primenu kod bolesnika sa dijabetesom, ne postoji. Ovo pitanje gubi na značaju kada se zna da sa sve dužim trajanjem bolesti, sve više antihipertenzivnih lekova biva neophodno da bi se vrednosti krvnog pritiska održale nižim od ciljnih. Zato se često preporučuje tzv. „antihipertenzivni koktel” koji čine inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima, ne-dihidropiridinski blokator kalcijumskih kanala i diuretik u maloj dozi.

K l j u č n e r e č i: diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, nefarmakološke mere, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE).

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

¹ Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović”,

² Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije

Asist. dr sc. med. Svetlana Jelić,

Endokrinološko odeljenje

Klinike za internu medicinu

KBC „Dr Dragiša Mišović”,

Heroja Milana Tepića 1

11050 Beograd

Telefon/Fax: 011/367-2025

E-mail: sjelic@EUnet.yu

S u m m a r y: It has been recently estimated that arterial hypertension affects 10-30% of type 1 and even 30-70% of type 2 diabetic patients. In patients with type 1 diabetes, hypertension usually becomes manifest during the course of nephropathy, typically about the time that patients develop microalbuminuria.

In patients with type 2 diabetes, it may also be due to coexisting „essential“ hypertension, isolated systolic hypertension attributed to accelerated atherosclerosis, a part of insulin-resistance syndrome and, in some cases, the consequence of renal vascular disease. In these patients hypertension is diagnosed if found to have blood pressure \geq 130/80 mmHg on three separate occasions. Numerous epidemiological and clinical data have rationalised and approved aiming at more tight control and lower target levels of blood pressure in these patients compared with those with essential hypertension. According to the most recent recommendations of American Diabetes Association lifestyle modifications, without simultaneous pharmacological therapy, are approved only in diabetic patients with a systolic blood pressure of 130–139 mmHg or a diastolic pressure of 80–89 mmHg, and for no longer than 3 months if targets are not achieved. It is, however, well-known that there is no ideal anti-hypertensive drug for treating hypertensive diabetic patients. With longer duration of disease, increasing number of anti-hypertensive agents are required to maintain blood pressure lower than target levels and question of an optimal drug loses its importance. For hypertensive type 2 diabetic patients so-called „anti-hypertensive cocktail“ containing ACE inhibitor, non-dihydropyridine calcium channel blocker and a low-dose diuretic is recommended.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, lifestyle modifications, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi).

Učestalost udruženog pojavljivanja diabetes mellitus-a i arterijske hipertenzije je tolika, da se teško može objasniti slučajnošću. Naime, sadašnje procene govore da se arterijska hipertenzija javlja kod 10–30% bolesnika sa dijabetesom tipa 1 i, čak, 30–70% onih sa dijabetesom tipa 2. I dok prevalenca arterijske hipertenzije kod bolesnika sa dijabetesom tipa 1, u potpunosti odgovara prevalenci javljanja dijabetesne nefropatije, kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2, arterijska hipertenzija je veoma često već prisutna u vreme postavljanja dijagnoze dijabetesa, a nije neuobičajeno da joj i prethodi. Naime, neki autori ukazuju da njena prevalenca kod novootkrivenih bolesnika sa dijabetesom tipa 2 iznosi oko 50% (1), dok je patološki dnevni profil vrednosti krvnog pritiska bio prisutan kod, čak, 80% ovih bolesnika (2).

Patogeneza hipertenzije u dijabetesu

Za razliku od dijabetesa tipa 1, kod koga se arterijska hipertenzija ispoljava u vreme pojave mikroalbuminurije i obično je posledica nefropatije, kod dijabetesa tipa 2 ona, pored toga, može da bude udružena esencijalna hipertenzija, izolovana sistolna hipertenzija u sklopu prevremene i/ili ubrzane ateroskleroze, deo sindroma X ili sindroma insulinske rezistencije ili, u određenom broju slučajeva, i renovaskularna hipertenzija (3, 4). Zajednička obeležja hipertenzije u oba tipa dijabetesa su, pak, povećana zapremina

vančelijske tečnosti kao i povećan ukupni telesni sadržaj natrijuma, nizak renin i povećana reaktivnost krvnih sudova, najizraženija prema katecholaminima i angiotenzinu II (5).

Insulinu, čije su koncentracije u cirkulaciji često visoke kod bolesnika sa dijabetesom, posebno gojaznih, pripisivani su presorni efekti (6). Neka novija saopštenja, pak, ukazuju na blago hipotenzivno dejstvo insulina kod hipertenzivnih, gojaznih osoba sa insulinskom rezistencijom (7).

Odgovor krvnog pritiska na povećanje ili smanjenje unosa soli se razlikuje kod pojedinih bolesnika sa hipertenzijom. Kod hipertenzivnih bolesnika sa *dijabetesom tipa 1*, prevalenca „osetljivosti na so“ nije povećana u poređenju sa bolesnicima sa esencijalnom hipertenzijom (8), ali je značajno veća nego kod zdravih osoba iste starosti, pola i indeksa telesne mase (9). Redukcija unosa soli, kod ovih bolesnika, efikasno snižava vrednosti krvnog pritiska (8). Hipertenzivni bolesnici sa *dijabetesom tipa 2*, često su „osetljivi na so“ (10). To je, verovatno, posledica povećane aktivnosti simpato-adrenalnog sistema i/ili sistema renin-angiotenzin-aldosteron i/ili povećane vaskularne reaktivnosti na noradrenalin i angiotenzin II (11, 12). Kod hipertenzivnih bolesnika sa intolerancijom glukoze ili dijabetesom tipa 2, za razliku od bolesnika sa dijabetesom tipa 1, ograničenje unosa soli, ne samo što ne smanjuje vaskularnu reaktivnost na angiotenzin II (10, 11) i sumnjive je delotvornosti u kontroli krvnog pritiska, već ekstremna redukcija njenog unosa može imati nepovoljan uticaj na metabolizam glukoze (13).

Dijagnoza hipertenzije kod bolesnika sa diabetes mellitusom

Arterijski krvni pritisak treba meriti svakom bolesniku sa dijabetesom, prilikom svakog kontrolnog pregleda, posle 5 minuta odmora, i u sedećem i u stojećem položaju. Dijagnoza hipertenzije se postavlja ako se, prilikom tri vremenski udaljena merenja, nađu vrednosti jednake ili veće od 130/80 mmHg (3). Kada se postavi dijagnoza hipertenzije, vrednosti krvnog pritiska se, kod bolesnika sa dijabetesom, kontrolišu češće, u zavisnosti od rezultata lečenja, a najbolje jednom mesečno (14).

Ciljne vrednosti zadovoljavajuće terapijske kontrole krvnog pritiska kod bolesnika sa diabetes mellitusom

Da li razlike u postignutim ciljnim vrednostima u toku intenzivne kontrole krvnog pritiska, mogu značajno da utiču i na brzinu progresije mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija kod bolesnika sa dijabetesom i arterijskom hipertenzijom? Mogu li da se odrede optimalne i da li postoje one, koje su suviše niske i praćene povećanjem, umesto očekivanim smanjenjem, kardiovaskularnog rizika? Literaturni podaci (15, 16) i prikazani rezultati sopstvenog istraživanja (17, 18, 19) pokazuju da

efikasna kontrola krvnog pritiska može, na primer, da uspori opadanje GFR za gotovo 50%. Ni za vrednosti krvnog pritiska, kao ni za pokazatelje kvaliteta glikoregulacije, nije bilo moguće dokazati da postoji tzv. efekat „praga” odnosno „J-kriva”. Epidemiološki podaci su, međutim, pokazali povećanje učestalosti kardiovaskularnih događaja i stope mortaliteta kod bolesnika sa dijabetesom, čije su vrednosti krvnog pritiska >120/80 mmHg (20). Zato je racionalno i opravdano težiti strožijim kritrijumima, odnosno nižim ciljnim vrednostima krvnog pritiska kod ovih bolesnika [prema (3): <130/80 mmHg; prema (21) i (22): <130/85 mmHg]. Vrednosti, koje se nalaze u preporukama ranijeg datuma (<140/90 mmHg), zadržale su se do danas samo za one bolesnike kod kojih nije dokazano i istovremeno prisustvo diabetes mellitusa.

Lečenje hipertenzije kod bolesnika sa diabetes mellitusom

Izgleda da pitanje značaja primene nefarmakoloških mera, u prevenciji i kontroli hipertenzije kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2, nije sporno. Pod dokazano efikasnim nefarmakološkim merama podrazumevaju se: kontrola telesne težine, određena svakodnevna fizička aktivnost, redukcija unosa soli i nadoknada kalijuma, kalcijuma i magnezijuma ishranom (23), prekid pušenja, ograničen unosa alkohola i sprečavanje ili smanjenje štetnih efekata stresa. Prema najnovijim preporukama Američke Asocijacije za Dijabetes (3), ove, nefarmakološke mere, bez prateće farmakološke terapije, treba sprovoditi samo kod onih bolesnika sa dijabetesom, čije su vrednosti sistolnog krvnog pritiska 130–139 mmHg, a dijastolnog 80-89 mmHg, i to ne duže od 3 meseca ukoliko se u ovom periodu ne dostignu pomenute ciljne vrednosti. Dijabetičari, međutim, prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (21), pripadaju grupi bolesnika sa visokim odn. vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom bez obzira na težinu same arterijske hipertenzije. Zato je njima, za striktnu kontrolu krvnog pritiska, pored redovne primene nefarmakoloških postupaka, obavezno potrebna i farmakološka terapija.

Antihipertenzivni lek, idealan za primenu kod bolesnika sa dijabetesom, treba da:

- efikasno snižava krvni pritisak na navedene ciljne vrednosti,
- smanji rizik za pojavu koronarne bolesti,
- ne pogoršava toleranciju glukoze, ne pokazuje interrekcije sa anti-dijabetesnim lekovima, ne ometa prepoznavanje i reagovanje bolesnika na hipoglikemijske ili hiperglikemijske epizode,
- ne dovodi do ortostatske hipotenzije, ne remeti perifernu cirkulaciju, ne dovodi do impotencije,
- ne smanjuje bubrežnu funkciju (24). Nažalost, takav lek ne postoji.

Lečenje arterijske hipertenzije, kod bolesnika sa dijabetesom, može se započeti bilo kojom grupom antihipertenzivnih lekova, koji se primenjuju i u lečenju esencijalne hipertenzije (3).

Primena inhibitora ACE se, zbog njihovih renoprotektivnih efekata, preporučuje kod svih bolesnika sa dijabetesom tipa 1, bez obzira na vrednosti krvnog pritiska i urinarne ekskrecije albumina. Što se tiče bolesnika sa dijabetesom tipa 2, mišljenja su podeljena. Rezultati brojnih istraživanja opravdavaju njihovu primenu i kod normotenzivnih mikroalbuminuričnih (25, 26), pa čak i normoalbuminuričnih (27) bolesnika sa dijabetesom tipa 2. Inhibitor ACE, kaptopril, i â-blokator, atenolol su se, međutim, u United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), pokazali podjednako efikasnim u smanjenju vrednosti krvnog pritiska i redukciji rizika za pojavu ne-fatalnih i fatalnih dijabetesnih komplikacija (28). UKPDS prati bolesnike sa novo-otkrivenim dijabetesom tipa 2. Ono što se UKPDS, međutim, često zamera je neadekvatna primena kratko-delujućeg inhibitora ACE, kaptoprila, kao i mogućnost čestog prelaženja bolesnika iz jedne terapijske grupe u drugu što otežava tumačenje rezultata. Najinteresantnije su, međutim, hipoteze koje pretpostavljaju da selektivni â-blokator atenolol, u mnogim svojim efektima, odgovara kaptoprilu. One su zasnovane na rezultatima *Stokes GS i saradnika*¹⁹⁷⁴ (29), koji su ukazali na mogućnost supresije PRA u toku dugotrajne primene â-blokatora, kao i *Blumenfelda JD i saradnika*¹⁹⁹⁹ (30), koji su kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, kao i kod osoba sa normalnim vrednostima arterijskog krvnog pritiska, dokazali da je supresija nivoa angiotenzina II, postignuta blokadom â-adrenergičkih receptora, veoma slična onoj postignutoj primenom inhibitora ACE. Takođe, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (31) i RENAAL (32) su jasno pokazali renoprotektivna svojstva blokatora receptora za angiotenzin (ARBs) kod ovih bolesnika, uz napomenu da ni jedna studija nije poredila svojstva ove grupe lekova sa inhibitorima ACE, kod ovih bolesnika.

Rezultati Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Studije (33) i Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) (34) su izazvali zabrinutost ukazujući na moguće negativne kardiovaskularne efekte blokatora kalcijumskih kanala kod lečenih bolesnika sa dijabetesom tipa 2 i hipertenzijom; rezultati Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) (35) i Hypertension Optimal Treatment (HOT) studije (20), međutim, nisu mogli da potvrde ove sumnje.

Treba, međutim, imati na umu da sa sve dužim trajanjem bolesti, sve više antihipertenzivnih lekova biva neophodno da bi se vrednosti krvnog pritiska održale nižim od ciljnih. Prema rezultatima UKPDS, posle 9 godina praćenja, kod 29% bolesnika je bilo neophodno lečenje sa tri ili više antihipertenzivnih lekova da bi se vrednosti KP održale <150/85 mmHg (36); zato se često preporučuje tzv. „antihipertenzivni koktel” koji čine inhibitor ACE, ne-dihidropiridinski blokator kalcijumskih kanala i diuretik u maloj dozi.

Literatura

1. Bretzel R. G.: *Can we further slow down the progression to end-stage renal disease in diabetic hypertensive patients?* J. Hypertens. Suppl. 1997; 15: S83–S88.
2. Ritz E.: *Nephropathy in type 2 diabetes.* J. Intern. Med. 1999; 245: 111–126.
3. American Diabetes Association. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement).* Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1): S33–S50.
4. Sawicki P. T., Kaiser S., Heinemann L., Frenzel H., Berger M.: *Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus—an autopsy study.* J. Intern. Med. 1991; 229: 489–492.
5. Leese G. P., Vora J. P.: *The management of hypertension in diabetes: with special reference to diabetic kidney disease.* Diabet. Med. 1996; 13(5): 401–410.
6. Gans R. O. B., Bilo H. J. G., Nauta J. J. P., et al.: *Renal and cardiovascular effects of exogenous insulin in healthy volunteers.* Clin. Sci. 1991; 80: 219–225.
7. Heise T., Heinemann L., Schaden U., Stoffels M., Sawicki P. T.: *Effect of insulin on blood pressure in essential hypertension.* Third Scientific Meeting of the Hypertension in Diabetes EASD Study Group, Budapest, Hungary, April 24–25, 1998 /Abstract No.10/.
8. Gerds E., Svarstad E., Myking O. L., Lund-Johansen P., Omvik P.: *Salt sensitivity in hypertensive type-1 diabetes mellitus.* Blood Press. 1996; 5(2): 78–85.
9. Strojek K., Grzeszczak W., Lacka B., Gorska J., Keller C. K., Ritz E.: *Increased prevalence of salt sensitivity of blood pressure in IDDM with and without microalbuminuria.* Diabetologia 1995; 38(12): 1443–1448.
10. Campese V. M., Wurgaft A., Safa M., Bianchi S.: *Dietary salt intake, blood pressure and the kidney in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus.* J. Nephrol. 1998; 11(6): 289–95.
11. Tuck M., Corry D., Trujillo A.: *Salt-sensitive blood pressure and exaggerated vascular reactivity in the hypertension of diabetes mellitus.* Am. J. Med. 1990; 88(3): 210–216.
12. Weir M. R.: *Impact of salt intake on blood pressure and proteinuria in diabetes: importance of the renin-angiotensin system.* Miner Electrolyte Metab. 1998; 24(6): 438–445.

25. Ravid M., Savin H., Jutrin I., Bental T., Katz B., Lischner M.: *Long-term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients.* Ann. Intern. Med. 1993; 118: 577-581.
26. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lischner M.: *Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study.* Arch. Intern. Med. 1996; 156: 286-289.
27. Ravid M., Brosh D., Ravid-Safran D., Levy Z., Rachmani R.: *Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia.* Arch. Intern. Med. 1998; 158: 998-1004.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group 39.* BMJ 1998; 317: 713-720.
29. Stokes G. S., Weber M. A., Thornell I. R.: *b-blockers and plasma rennin activity in hypertension.* Br. Med. J. 1974; 1: 60-72.
30. Blumenfeld J. D., Scaley J. E., Mann S. J., et al.: *Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects.* Am. J. Hypertens. 1999; 12: 451-459.
31. Lewis E. J., Hunsicker L. J., Clarke W. R., et al.: *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.* N. Engl. J. Med. 2001; 345: 851-860.
32. Brenner B. M., Cooper M. E., 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.
33. Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R., Biggerstaff S. L., Gifford N., Schrier R. W.: *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.
34. Tatti P., Pahor M., Byington R. P., Di Mauro P., Guarisco R., Strollo G., Strollo F.: *Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM.* Diabetes Care 1998; 21(4): 597-603.
35. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W. H., et al. for the Systolic Hypertension in the Europe Trial Investigators. *Effects of calcium-channel blockade*

in older patients with diabetes and systolic hypertension. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 677–684.

36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group 38. BMJ* 1998; 317: 703–713.