

Αποτελεσματικότητα αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Τ. Διδάγγελος
Φ. Σουγιουλτζόγλου
Ε. Γκαλιαγκούση
Ι. Ζωγράφου
Π. Βασιλειάδης
Δ. Καραμήτσος
Μ. Παπαδημητρίου

Περίληψη

Σκοπός της εργασίας ήταν η μελέτη της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής της υπέρτασης ασθενών με ΣΔ τύπου 2. **Ασθενείς και μέθοδος.** Μελετήθηκαν 343 υπέρτασικά διαβητικά άτομα, μέσης ηλικίας $66,65 \pm 8,27$ που εξετάστηκαν στο Διαβητολογικό κέντρο το τρίμηνο Οκτωβρίου-Δεκεμβρίου 1999. Στατιστικές συγκρίσεις έγιναν με unpaired t test για συνεχείς μεταβλητές. **Αποτελέσματα.** Αγωγή με 1 φάρμακο έκαναν 124 άτομα, με 2 φάρμακα 139 άτομα, με 3 φάρμακα 62 άτομα, με 4 φάρμακα 10 άτομα. Παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα:

	G1	G2	G3	G4
ΣΑΠ	143,52*	149,60**	149,58**	151,0**
ΔΑΠ	83,90	85,27	85,47	82,5
BMI	28,63	29,81*	30,45**	29,3
W/H ratio	0,92 \pm 0,07	0,93 \pm 0,07	0,92 \pm 0,06	0,91 \pm 0,06
Ηλικία	64,85 \pm 8,66	67,09* \pm 7,66	68,5** \pm 8,08	71,6** \pm 5,71
Διάρκεια ΣΔ	13,32 \pm 7,69	12,56 \pm 7,51	13,44 \pm 8,42	20,30** \pm 8,96
Διάρκεια ΥΤ	7,64 \pm 7,62	10,47** \pm 7,52	12,63** \pm 7,59	18,50*** \pm 6,55

*=p<0,05 **=p<0,001 ***=p<0,001

Επτά ασθενείς δεν έπαιρναν φάρμακα και ένας έπαιρνε 5 φάρμακα. *Με αστερίσκο σημειώνεται στατιστική σημαντικότητα διαφοράς.

Συμπεράσματα. Ασθενείς που παίρνουν ένα φάρμακο έχουν ηπιότερη υπέρταση, είναι μικρότερης ηλικίας και έχουν μικρότερο BMI σε σύγκριση με αυτούς που παίρνουν περισσότερα φάρμακα για την υπέρταση. Όσο αυξάνει η διάρκεια της υπέρτασης τόσο περισσότερα φάρμακα παίρνουν οι ασθενείς. Η αντιμετώπιση της υπέρτασης με τα φάρμακα κρίνεται ικανοποιητική αν ληφθεί μάλιστα υπόψη και η ηλικία των ασθενών.

Εισαγωγή

Οι περισσότεροι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση, η οποία αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα που προδιαθέτει και επαυξάνει τη συχνότητα και την ταχύτητα εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας^{1,2}, καθώς επίσης της μακροαγγειοπάθειας και της καρδιακής ανεπάρκειας^{3,4}. Η αιτιολογία της υπέρτασης των διαβητικών είναι πολυπαράγοντική και προέχει συνήθως η αύξηση της συστολικής

Διαβητολογικό Κέντρο
Β' Προπαιδευτικής κλινικής
του ΑΠΘ
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

πίεσης. Τα κριτήρια διάγνωσης της αρτηριακής υπέρτασης έχουν μεταβληθεί σχετικά πρόσφατα⁵. Οι στόχοι ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης προκειμένου για διαβητικούς ασθενείς είναι χαμηλότεροι από ό,τι στους μη διαβητικούς ασθενείς⁶. Το επωφελές αποτέλεσμα από τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης είναι αποδεδειγμένο και αφορά κατά κύριο λόγο τις εκδηλώσεις μικροαγγειοπάθειας⁷ και λιγότερο της μακροαγγειοπάθειας⁸. Για τη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης έχει πρωταρχική σημασία. Ωστόσο, ενώ πολλές νέες φαρμακευτικές ουσίες έχουν εισαχθεί στη θεραπευτική της υπέρτασης τα τελευταία χρόνια και οι χορηγούμενοι συνδυασμοί φαρμάκων είναι πολλοί, η αποτελεσματικότητα της χορήγησής τους στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ως προς τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, δεν έχει ιδιαίτερα μελετηθεί.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η μελέτη της αποτελεσματικότητας της αντιυπερτασικής αγωγής ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

Ασθενείς και μέθοδος

Μελετήθηκαν 343 υπερτασικά διαβητικά άτομα, μέσης ηλικίας $66,65 \pm 8,27$ που εξετάστηκαν στο Διαβητολογικό κέντρο το τρίμηνο Οκτωβρίου-Δεκεμβρίου 1999. Στατιστικές συγκρίσεις έγιναν

με Unpaired t test για συνεχείς μεταβλητές και με το χ τετράγωνο test για συγκρίσεις αναλογιών %. Στους πίνακες αναφέρονται οι μέσες τιμές \pm SD.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνονται στους πίνακες 1, 2, 3 και 4. Αγωγή με ένα φάρμακο έκαναν 124 άτομα (36,15%), με δύο φάρμακα 139 άτομα (40,52%), με τρία φάρμακα 62 άτομα (18,07%), με τέσσερα φάρμακα 10 άτομα (2,91%). Επτά ασθενείς δεν έπαιρναν φάρμακα (2,04%) και ένας (0,29%) έπαιρνε πέντε φάρμακα. Ποσοστό 61,8% των ασθενών έπαιρναν >1 φάρμακο. Σε ποσοστό 60% των ασθενών μας η ηλικία τους ήταν > 65 έτη. Οι ασθενείς που έπαιρναν δύο ή τρία φάρμακα ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από εκείνους που έπαιρναν ένα φάρμακο. Η συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών που έπαιρναν περισσότερα από ένα φάρμακο ήταν υψηλότερη εκείνων που έπαιρναν ένα μόνο φάρμακο. Σε ποσοστό 62% των ασθενών υπήρχε γνωστή διάρκεια ΣΔ άνω των 10 ετών. Η γνωστή διάρκεια της αρτηριακής υπέρτασης ήταν προοδευτικά αυξανόμενη αντίστοιχα με τον αριθμό των λαμβανόμενων φαρμάκων.

Συζήτηση

Κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς έπαιρ-

Πίνακας 1. Αποτελέσματα της αντιυπερτασικής αγωγής και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με τον αριθμό των λαμβανόμενων φαρμάκων.

Αγωγή	1 φάρμακο	2 φάρμακα	3 φάρμακα	4 φάρμακα
Ασθενείς	n=124	n=139	n=62	n=10
36,15%	40,52%	18,07%	2,91%	
Ανώτερη αναφερόμενη ΣΑΠ	182,78 $\pm 22,05$	191,06** $\pm 22,2$	205,08** $\pm 22,22$	222,00*** $\pm 28,91$
ΑΠ Συστολική	143,52 $\pm 9,99$	149,60** $\pm 24,0$	149,58** $\pm 21,71$	151,0** $\pm 13,75$
ΑΠ Διαστολική	83,90 $\pm 19,67$	85,27 ^{ΜΣ} $\pm 11,43$	85,47 ^{ΜΣ} 10,87	82,5 ^{ΜΣ} 8,14
BMI Kg/m ²	28,63 $\pm 4,74$	29,81* $\pm 6,44$	30,45** $\pm 4,78$	29,3 $\pm 3,53$
W/H ratio	0,92 $\pm 0,07$	0,93 ^{ΜΣ} $\pm 0,07$	0,92 ^{ΜΣ} $\pm 0,06$	0,91 ^{ΜΣ} $\pm 0,06$
Ηλικία	64,85 $\pm 8,66$	67,09* $\pm 7,6$	68,5** $\pm 8,08$	71,6** $\pm 5,71$
Διάρκεια.ΣΔ	13,32 $\pm 7,69$	12,56 ^{ΜΣ} $\pm 7,51$	13,44 ^{ΜΣ} $\pm 8,42$	20,30** $\pm 8,96$
Διάρκεια Υπέρτασης	7,64 $\pm 7,62$	10,47** $\pm 7,5$	12,63*** $\pm 7,59$	18,50*** $\pm 6,55$

Υπόμνημα: Συγκρίσεις τιμών ασθενών που έπαιρναν 1 έναντι 2 ή 3 ή 4 φαρμάκων

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, ΜΣ= Μη Σημαντική διαφορά

Πίνακας 2. Κατανομή των φαρμάκων που έπαιρναν οι ασθενείς

Φάρμακα	Αριθμός ασθενών	% αναλογία
α-MEA	213	62,1
Διουρητικά	165	48,1
Ανταγωνιστές ασβεστίου	138	40,2
B-αποκλειστές συμπαθητικού	67	19,5
Ανταγωνιστές AT II υποδοχέων	38	11,07
Κεντρικώς δρώντα	13	3,8

Πίνακας 3. Οι κυριότεροι συνδυασμοί δύο φαρμάκων που ελάμβαναν οι ασθενείς

Φάρμακα	Αριθμός ασθενών	% αναλογία
α-MEA+διουρητικό	63	18,4
α-MEA+ανταγωνιστές Ca ⁺⁺	24	7,0
α-MEA+B-αποκλειστές	13	3,8
B-αποκλειστές+ανταγωνιστές Ca ⁺⁺	10	2,9
Διουρητικό+ανταγωνιστές Ca ⁺⁺	8	2,3
B-αποκλειστές+διουρητικό	5	1,4
AT II+διουρητικό	7	2,0
AT II+ανταγωνιστές Ca ⁺⁺	5	1,4

Πίνακας 4. Οι κυριότεροι συνδυασμοί τριών φαρμάκων που ελάμβαναν οι ασθενείς.

Φάρμακα	Αριθμός ασθενών	% αναλογία
α-MEA + διουρητικό + ανταγωνιστές Ca ⁺⁺	39	11,3
α-MEA + ανταγ. Ca ⁺⁺ + B-αποκλειστές	16	4,66
Διουρητικό + B-αποκλειστές + ανταγ. Ca ⁺⁺	11	3,2
Διουρητικό+ανταγ. Ca ⁺⁺	9	2,62
Ανταγ. ATII υποδ.	9	2,62
α-MEA+διουρητικό + B-αποκλειστές	8	2,33

ναν δύο ή περισσότερα φάρμακα, γεγονός που δείχνει ότι για να ρυθμιστεί ικανοποιητικά η υπέρταση των διαβητικών, κατά κανόνα, απαιτείται συνδυασμός φαρμάκων. Το ότι η ηλικία των ασθενών βαίνει παράλληλα με τον αριθμό των χορηγούμενων φαρμάκων δείχνει τη δυσκολία που υπάρχει στον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης των ηλικιωμένων ασθενών. Επίσης φάνηκε από τις συσχετίσεις που βρέθηκαν, ότι η αντιμετώπιση της συστολικής αρτηριακής υπέρτασης γίνεται δυσκολότερη όσο μεγαλώνει η ηλικία. Το φαινόμενο

αυτό πρέπει να έχει σχέση με τη σκλήρυνση της αορτής και των λοιπών αγγείων που αυξάνεται με την ηλικία και μάλιστα όλως ιδιαιτέρως στους διαβητικούς ασθενείς. Από την επισκόπηση του πίνακα των αποτελεσμάτων προκύπτουν επιπλέον οι εξής επιμέρους παρατηρήσεις.

– Οι ασθενείς που χρειάζονταν δύο ή περισσότερα φάρμακα είχαν υψηλότερη αναφερόμενη ΣΑΠ στο παρελθόν από ό,τι αυτοί που έπαιρναν ένα φάρμακο. Αυτό δείχνει ότι η ανάγκη για περισσότερα φάρμακα μπορεί να εκτιμηθεί προκαταβολικά, αν ληφθεί υπόψη η ανώτερη αρτηριακή πίεση που αναφέρει ο ασθενής ότι διαπιστώθηκε στο παρελθόν. Με αναφερόμενες συστολικές πιέσεις άνω των 185 mmHg απαιτούνται δύο ή περισσότερα φάρμακα.

– Η παρούσα αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερη σε αυτούς που έπαιρναν δύο ή περισσότερα φάρμακα πράγμα που δείχνει ότι η πίεσή τους ήταν πράγματι δυσχερώς αντιμετωπίσιμη. Το ότι οι μέσες πιέσεις των ομάδων με δύο ή περισσότερα φάρμακα ήταν, υπό αγωγή, πάνω από τα 149 mmHg δείχνει ότι δικαιολογημένα έπαιρναν πλέον του ενός φάρμακα και ότι ενδεχομένως να χρειάζονται και περισσότερα. Όμως, αν ληφθεί υπόψη, ότι η ηλικία των ασθενών ήταν στους περισσότερους πάνω από τα 60 έτη, μπορεί να θεωρηθεί ότι η επιτυγχάνομενη αρτηριακή πίεση ήταν στους περισσότερους ικανοποιητική. Η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν διέφερε στις ομάδες ενός ή περισσότερων φαρμάκων, αλλά πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η υπέρταση των ασθενών ήταν στη πλειονότητα των ασθενών αμιγώς συστολική.

Οι περισσότεροι ασθενείς μας έπαιρναν συνδυασμό α-MEA και διουρητικού. Εξήγηση του γεγονότος αυτού είναι η ακόλουθη: Προτιμούνται οι α-MEA (62%) δεδομένου ότι δεν έχουν ανεπιθύμητες μεταβολικές επιδράσεις⁹, αλλά επιπλέον έχουν πιθανώς εκλεκτική προστατευτική δράση στη νεφρική λειτουργία¹⁰. Τα διουρητικά έρχονται αμέσως μετά (48%), λόγω του ότι η υπέρταση των διαβητικών συχνά είναι ογκοεξαρτώμενη και δεν υποχωρεί αν δεν χορηγηθεί διουρητικό φάρμακο¹¹. Δίνουμε κατά συνέπεια διουρητικά φροντίζοντας να κρατούμε όσο γίνεται μικρότερη τη δόσολογία τους οπότε θεωρείται πως δεν υπάρχει διαβητογόνος επίδραση¹². Μικρός σχετικά αριθμός ασθενών μας έπαιρναν β-αποκλειστές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτό οφείλεται στην επιφύλαξη που υπάρχει, λόγω της επίδρασής τους στην αντίληψη της υπογλυκαιμίας¹³, αλλά και

στην υπεртаσική κρίση που μπορεί να δημιουργηθεί στη διάρκεια υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που παίρνουν β-αποκλειστές¹⁴. Σύμφωνα με την μελέτη UKPDS η αποτελεσματικότητα της καπτοπρίλης και της ατενολόλης είναι συγκρίσιμες και η πτώση της αρτηριακής υπέρτασης δρα ευνοϊκά στην πρόγνωση και επιβίωση των ασθενών⁵.

– Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που έπαιρναν 2 ή 3 φάρμακα σε σύγκριση με αυτούς που έπαιρναν ένα φάρμακο. Δεν είχε διαφορά στους 10 ασθενείς που έπαιρναν 3 φάρμακα, προφανώς λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών στην ομάδα αυτή. Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουμε είναι ότι όσο μεγαλύτερη είναι η παχυσαρκία, τόσο περισσότερα φάρμακα χρειάζονται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Εξάλλου, ο ρόλος της παχυσαρκίας στην αρτηριακή υπέρταση είναι γνωστός¹⁵.

Δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στη σχέση των περιμέτρων λεκάνης και μέσης του σώματος (W/H ratio), επομένως δεν προέκυψε σχέση με τον αριθμό των λαμβανόμενων φαρμάκων.

Συμπερασματικά μπορεί να λεχθεί ότι ασθενείς που παίρνουν ένα αντιυπερτασικό φάρμακο έχουν ηπιότερη υπέρταση, είναι μικρότερης ηλικίας και έχουν μικρότερο BMI σε σύγκριση με αυτούς που παίρνουν περισσότερα φάρμακα. Όσο αυξάνεται η διάρκεια της υπέρτασης και η ηλικία, τόσο περισσότερα φάρμακα παίρνουν οι ασθενείς. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, κρίνεται ικανοποιητική, αν ληφθεί μάλιστα υπόψη και η ηλικία των ασθενών.

Summary

Didangelos T, Souyioultzoglou F, Galiagousi E, Zografou I, Vasiliadis P, Karamitsos D, Papadimitriou M. The effectiveness of antihypertensive drugs in type 2 diabetic patients. Hell Diabetol Chronicle 2002; 1: 45-49.

The aim of the present study was to investigate the effectiveness of antihypertensive treatment in type 2 diabetic patients. We studied 343 diabetic hypertensive patients (HT) who were examined in outpatient clinic during the trimester October-December 1999. Statistical comparisons between continuous data were done using the unpaired t test. Results: Treatment with one drug were following 124 patients, 36% (G1), with two drugs 139 patients, 40,5%, (G2), with three drugs 62 patients, 18% (G3) and with 4 drugs 10 patients, 2,9% (G4). One patient was taken five drugs and seven patients were not taken any drug.

	G1	G2	G3	G4
SBΠ	143,52*	149,60**	149,58**	151,0**
DBΠΠ	83,90	85,27	85,47	82,5
BMI	28,63	29,81*	30,45**	29,3
WH ratio	0,92±0,07	0,93±0,07	0,92±0,06	0,91±0,06
Age	64,85±8,66	67,09*±7,66	68,5**±8,08	71,6**±5,71
DM duration	13,32±7,69	12,56±7,51	13,44±8,42	20,30**±8,96
HT duration	7,64±7,62	10,47**±7,52	12,63**±7,59	8,50***±6,55

*=p<0,05 **=p<0,001 ***=p<0,001

Conclusions: Patients who were taken one drug had milder hypertension, were younger, and had less BMI in comparison with those who were taken multiple treatment for hypertension. As the duration of hypertension increases more drugs are necessary for the hypertension. The results of antihypertensive treatment seems to be satisfactory if the age of the patients is to be taken account.

Βιβλιογραφία

- 1 Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. Am J Med 1982; 72: 375-380.
- 2 Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. Systolic blood pressure determines the rate of decline of glomerular filtration rate in Type 1 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetes Care 1993; 16: 1427-1432.
- 3 The hypertension in diabetes study group 1. Hypertension in diabetes study. Prevalence in hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993; 11: 309-317.
- 4 Liu EJ, Palmicri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: The strong heart study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1943-1949.
- 5 1999 World Health Organization society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Clin Exper Hypert 1999; 21: 1009-1060.
- 6 The working group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Arc Int Med 1987; 147: 830-842.
- 7 Parving H-H, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. Kidney Int 1996; 49: 1778-1782.
- 8 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. British Medical Journal 1998; 317: 703-713.
- 9 Stein PP, Black HR. Drug Treatment of Hypertension in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 425-448.
- 10 Moser M. Clinical management of hypertension. PCI. Medscape 1998 (Internet).

11. *Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Keusch G, et al.* Sodium-volume factor, cardiovascular reactivity and hypotensive mechanism of diuretic therapy in mild hypertension associated with diabetes mellitus. *Am J Med* 1979; 67: 779-784.
12. *Berglund G, Andersson O, Widgren B.* Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic: a 10-year controlled trial with bendroflumethiazide. *Acta Med Scand* 1986; 220: 419-424.
13. *Viberti G, Bloom S.* Beta blockade and diabetes mellitus: effect of oxprenolol and metoprolol on the metabolic, cardiovascular and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1980; 29: 873-878.
14. *Mann S, Krakoff L.* Hypertensive crisis caused by hypoglycemia and propranolol. *Arc Int Med* 1984; 144: 2427-2428.
15. *Kaplan NM.* Obesity in hypertension: Effects on prognosis and treatment. *Journal of hypertension* 1998; Suppl 16: S35-S37.

Λέξεις κλειδιά:

Υπέρταση

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Αντιυπερτασικά φάρμακα

Key Words:

Hypertension

Type 2 diabetes

Antihypertensive drugs