

T RATAMENTUL PACIENTULUI HIPERTENSIV CU DIABET ZAHARAT ÎN LUMINA NOILOR GHIDURI

Treatment of hypertensive patient with diabetes in light of new guidelines

Prof. Dr. Maria DOROBANȚU¹, Dr. Nicoleta-Monica POPA-FOTEA^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Spitalul Clinic de Urgență București, România

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială (HTA) și diabetul zaharat (DZ) sunt doi dintre principalii factori de risc cardiovasculari, existând o suprapunere importantă între aceștia, având în vedere etiologia și mecanismele fiziopatologice comune ale afecțiunilor cardiovasculare. Un procent de 60% dintre subiecții cu DZ sunt hipertensivi, în timp ce 20% dintre persoanele hipertensive prezintă și DZ1. Hipertensiunea arterială este de 1,5-3 ori mai frecventă la indivizii cu DZ, fiind întâlnită la 40-80% dintre cei cu DZ tip 2 și la 30% dintre cei cu DZ tip 1 (2). Diabetul zaharat este 1,5-2 ori mai prevalent la pacienții cu hipertensiune arterială (3). Date populaționale din Studiul pentru Evaluarea Prevalenței Hipertensiunii Arteriale și a Riscului Cardiovascular III (SEPHARE III) arată că în România prevalența generală a HTA la nivel național este de 45,1%, 19,1% dintre cei incluși în studiu având HTA descoperită odată cu screening-ul din cadrul studiului (4). Luând în considerare riscul cardiovascular global SCORE, 13,7% din populația generală a României se află la risc înalt sau foarte înalt de evenimente cardiovasculare. Riscul cardiovascular global este mai mare la cei cu HTA, deoarece, pe lângă factorii de risc clasici (dislipidemie, DZ, obezitate, tabagism), se adaugă și afectarea de organ țintă, simptomatică sau asimptomatică (prezența hipertrofiei ventriculare stângi, fibrilația atrială, accidentul vascular cerebral, nefropatia hipertensivă sau ateromatoza carotidiană). Prevalența DZ aproape s-a dublat în România, de la 9% în 2005 la 17,5% în 2016, situația fi-

ind asemănătoare și pentru pacienții cu toleranță alterată la glucoză, care a crescut de la 20% în 2005 la 32,7% în 2016, după cum se arată în studiile SEPHARE I și III (4).

Interrelația hipertensiune arterială-diabet zaharat

Importanța controlului HTA la pacienții cu DZ este una deosebită pentru prevenția complicațiilor micro și macrovasculare. Sedentarismul și excesul caloric duc la creșterea cantității de țesut adipos, asociată cu apariția rezistenței la insulină. La rândul său, rezistența la insulină duce la creșterea stresului oxidativ, exacerbarea inflamației, scăderea nivelului de oxid nitric la nivelul endoteliului vascular, toate contribuind la creșterea rezistenței vasculare cu apariția și/sau menținerea HTA. Obezitatea abdominală și rezistența la insulină se însoțesc de un dezechilibru al sistemului nervos central, în favoarea hiperactivării sistemului nervos simpatic, care, la rândul său, va accentua rezistența la insulină și riscul de a dezvolta DZ tip 2. Hiperinsulinemia din cadrul sindromului de rezistență la insulină se însoțește și de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), cu stimularea vasoconstricției și a retenției de apă și sodiu (Figura 1). Un alt mecanism important de apariție a bolilor cardiovasculare la subiecții cu DZ este disfuncția endoteliului. La cei cu DZ, apar modificări patologice în funcțiile normale ale endoteliului: răspuns vasomotor inadecvat, prin creșterea vasoconstricției și reducerea vasodilatației, proliferarea celulelor musculare

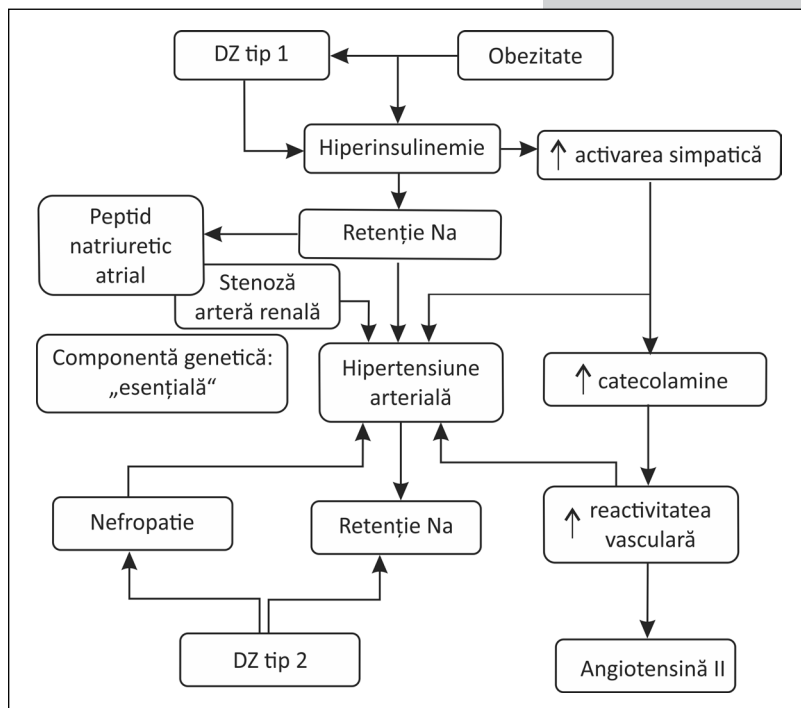


FIGURA 1. Mecanisme fiziopatologice ale interacțiunii dintre hipertensiunea arterială și diabetul zaharat. DZ-diabet zaharat

Adaptare material prin amabilitatea Prof. Univ. Dr. Maria Moța

netede vasculare, creșterea aderenței și agregării plachetare, creșterea permeabilității vasculare și disfuncție a interacțiunii leucocite-celule endoteliale. Rezistența la insulină, stimularea SRAA, hiperactivarea sistemului nervos simpatic, creșterea volumului intravascular și disfuncția endotelială, precum și factori individuali și de mediu contribuie toate la patogeniza hipertensiunii arteriale la pacientul diabetic, putând reprezenta, în același timp, și soluții terapeutice.

HTA este un factor cheie în apariția complicațiilor din cadrul diabetului zaharat; 75% (5) dintre bolile cardiovasculare la pacienții cu DZ pot fi atribuite hipertensiunii arteriale, de unde derivă și recomandarea pentru un tratament medicamentos al hipertensiunii arteriale mai agresiv, cu valori țintă ale tensiunii arteriale (TA) < 130/80 mmHg.

Tratamentul HTA la pacientul cu DZ

Selecția adecvată a tipului de tratament antihipertensiv, a momentului inițierii, precum și adaptarea dozelor și controlul celorlalți factori de risc cardiovasculari sunt esențiale pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare fatale sau nefatale la pacienții cu DZ.

Inițierea tratamentului HTA la pacienții cu DZ se realizează la o TA măsurată de către medic $\geq 140/90$ mmHg între 18 și 79 ani, iar la cei ≥ 80 ani la TA $\geq 160/90$ mmHg, cu mențiunea că la pacienții cu DZ și afectare de organ țintă terapia medicamentoasă poate fi considerată și la valori ale TA 130-139/85-90 mmHg, având în vedere profilul de risc înalt (6) (Tabel 1). Inițierea tratamentului medicamentos antihipertensiv la pacienții cu DZ se realizează imediat de la stabilirea diagnosticului, întrucât aceștia sunt considerați la risc înalt sau foarte înalt, având mortalitate cardiovasculară de 5-10%, respectiv $\geq 10\%$ la 10 ani. Tratamentul medicamentos se va însoți obligatoriu și de schimbarea stilului de viață, demonstrat fiind că stilul de viață sănătos poate preveni sau întârzia debutul HTA sau reduce riscul cardiovascular (7,8). Dezavantajul ma-

TABELUL 1. Valorile tensiunii arteriale de la care se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv cu focus pe pacientul cu diabet zaharat

Grupa de vârstă	Valorile TA sistolice la cabinet (mmHG)					Valorile TA diastolice la cabinet (mmHg)
	HTA	+Dz	+BRC	+BCI	AVC/AIT	
18-65 ani	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
65-9 ani	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
80 ani	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Valorile TA sistolice la cabinet (mmHG)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

AVC/AIT = accident vascular ischemic / accident vascular tranzitoriu; BCI = boală cardiacă ischemică; BRC = boală renală cronică; DZ = diabet zaharat; HTA = hipertensiune arterială.

^a Tratamentul se poate considera la acești pacienți cu risc foarte înalt și HTA sistolică normal-crescută

Adaptare după Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33):3021-3104.

jor pentru recomandările de schimbare a stilului de viață este reprezentat de lipsa de aderență și de menținere de-a lungul timpului. Măsurile care s-au demonstrat a se asocia cu reducerea TA sunt: scăderea aportului de sare, consumul moderat de alcool, creșterea aportului de fructe și legume proaspete, scăderea ponderală – cu menținerea unei greutate ideale pentru vârstă și sex – și activitate fizică regulată. Fumatul se asociază cu o creștere a valorilor TA ambulatorii diurne, astfel încât renunțarea la fumat și celelalte măsuri ale stilului de viață sunt importante pentru reducerea riscului de boli cardiovasculare sau cancer. Dieta mediteraneeană se asociază cu reducerea concentrațiilor de hs-CRP și IL-18, ameliorarea rezistenței la insulină, precum și cu normalizarea funcției endoteliale (9).

Ghidul de tratament al HTA elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie împreună cu Societatea Europeană de Hipertensiune Arterială recomandă la pacienții cu DZ scăderea TA sistolice sub 130 mmHg sau chiar mai scăzută, dacă este tolerată clinic. La pacienții vârstnici (≥ 65 ani), TA sistolică poate avea valori în intervalul 130-140 mmHg, cu menținerea de a fi tolerată de pacient (Tabel 2). Se atrage atenția că TA sistolică nu trebuie scăzută < 120 mmHg, iar cea diastolică < 70 mmHg. De asemenea, o atenție specială trebuie acordată controlului TA pe termen lung, deoarece variabilitatea TA de la o vizită medicală la alta se asociază cu o incidență crescută a riscului cardiovascular și a celui de boală renală cronică (6). Protecția cardiovasculară este mai eficientă cu cât variabilitatea controlului TA este mai redusă la vizitele de control.

Dacă în ghidurile anterioare se prefera inițierea tratamentului în monoterapie (7), cu o creștere a dozelor sau înlocuirea cu alt medicament din clase diferite, în ghidul

actual se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație duală într-o singură tabletă. La pacienții cu HTA necomplicată, se indică IEC/blocant al receptorilor de angiotensină și diuretic tiazidic sau tiazidic-like/blocant al canalelor de calciu dihidropiridinic. Dacă, în ciuda tratamentului în combinație duală, nu se ating țintele terapeutice stabilite, tratamentul va fi escaladat la o combinație triplă, ce include IEC/blocant al receptorilor de angiotensină, diuretic și blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic. Dacă nici cu triplă terapie nu se obțin valori tensionale optime, se adaugă spironolactonă (25-50 mg/zi), diuretic din altă clasă farmacologică, alfa- sau betablocant. Tratamentul betablocant poate fi luat în considerare la oricare dintre treptele tratamentului dacă pacientul asociază insuficiență cardiacă, angină pectorală, infarct miocardic în antecedente, fibrilație atrială sau la femei tinere, însărcinate sau care plănuiesc o sarcină.

Între ghidurile europene și cele americane de HTA, există recomandări ușor diferite, atât în țintele terapeutice, cât și în recomandările de tratament. De asemenea, se remarcă modificări în conduita terapeutică a pacientului diabetic cu hipertensiune arterială între ghidul actual european de HTA și cel anterior, din anul 2013.

Conform recomandărilor Asociației Americane de DZ (10), la indivizii cu DZ și HTA, valorile țintă ale TA trebuie individualizate printr-un proces ce evaluează riscul cardiovascular, potențialele efecte adverse ale medicației antihipertensive și, nu în ultimul rând, preferințele pacientului. Pentru cei cu DZ și HTA la risc foarte înalt de evenimente cardiovasculare (un risc de evenimente cardiovasculare pe baza scorului Colegiului American de Cardiologie / Asociației Americane a Inimii – ASCVD > 15%), tensiunea arterială optimă este < 130/80 mmHg,

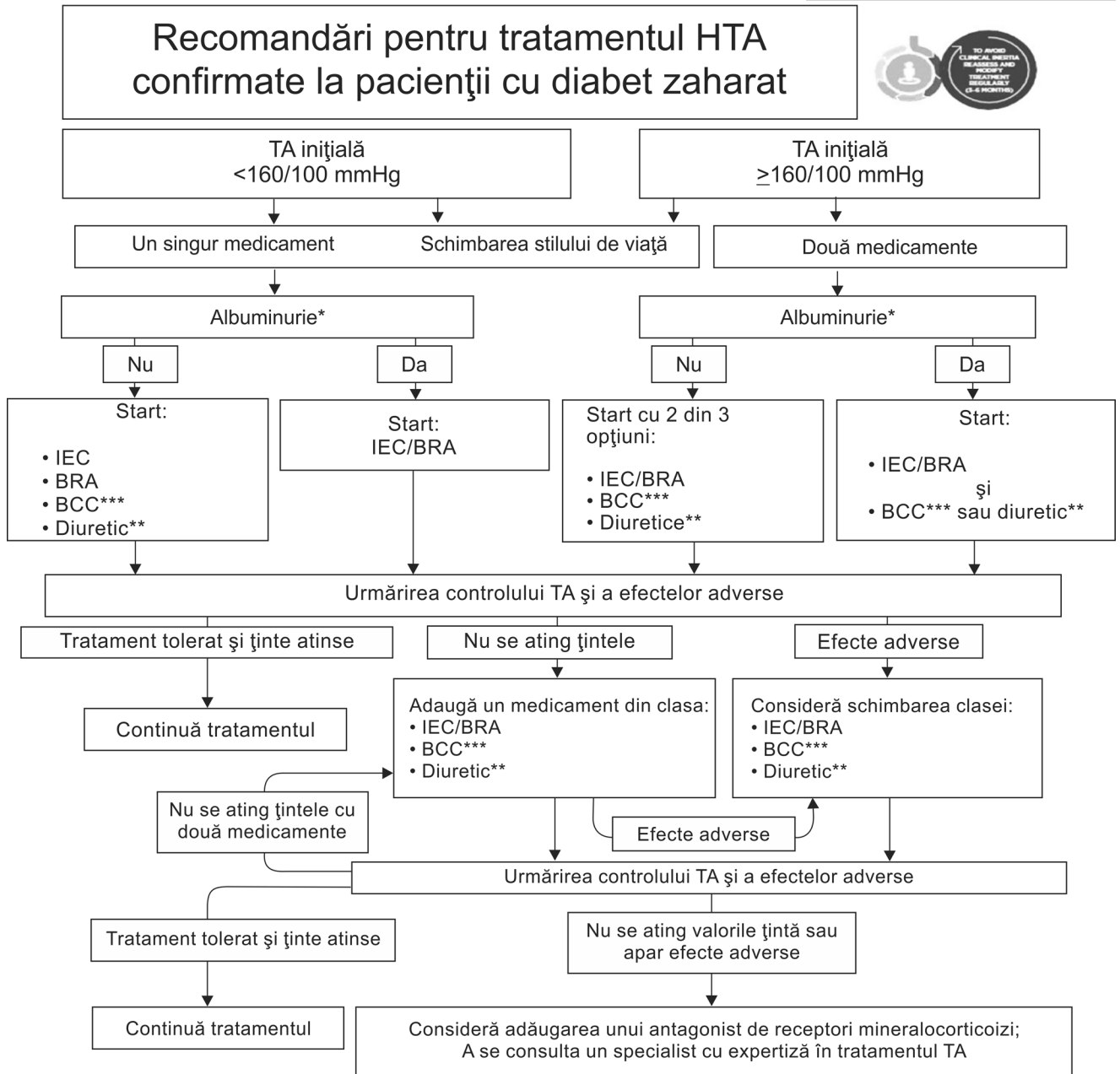


FIGURA 2. Standardele de tratament la pacientul hipertensiv cu diabet zaharat conform Societății Americane de diabet zaharat.

*Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) sau blocanții de receptori de angiotensină (BRA) sunt recomandați pentru pacienții cu un raport albumină/creatinină 30-229 mg/g creatinină și se recomandă la pacienții cu raport albumină/creatinină ≥ 300 mg/g creatinină.

** Diuretice tiazidice; cele cu durată lungă de acțiune au arătat că reduc riscul de evenimente cardio-vasculare, de exemplu clortalidon și indapamid, sunt de preferat.

***Blocante de canale de calciu (BCC) dihidropiridinice. HTA = hipertensiune arterială; TA = tensiune arterială. Adaptare după American Diabetes Association Dia Care 2019; 42:S103-S123

iar la cei cu risc < 15%, < 140/90 mmHg. Spre deosebire de recomandările europene de management al HTA la pacienții diabetici, standardul recomandat de Societatea Americană de DZ este inițierea tratamentului cu un singur agent farmacologic la cei cu TA < 160/100 mmHg și cu doi agenți farmacologici la cei cu TA ≥ 160/100 mmHg (Figura 2). La cei cu albuminurie (albumina/creatinina urinară 30-299 mg/g creatinină sau ≥ 300 mg/g creatinină) se vor asocia inhibitor de enzimă de conversie sau blocant al receptorilor de angiotensină.

Spre deosebire de ghidul anterior de HTA al Societății Europene de Cardiologie din 2013, în ghidul actual (6) se recomandă ca indicație de clasă I, nivel de evidență A, tratamentul combinat încă de la debutul terapiei. Combinațiile preferate conțin un blocant al SRAA cu un blocant de canale de calciu dihidropiridinic sau un diuretic. Se pot utiliza și alte combinații cu agenți farmacologici

TABELUL 2. Strategiile de tratament la pacientul cu HTA și DZ

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Tratamentul cu medicamente antihipertensive este recomandat la pacienții cu diabet zaharat când TA la cabinet $\geq 140/90$ mmHg (1)	I	A
La pacienții cu DZ ce primesc tratament antihipertensiv se recomandă:	I	A
• Scăderea TAs la 130 mmHg sau < 130 mmHg dacă este tolerată, dar nu < 120 mmHg (1)	I	A
• La persoanele ≥ 65 ani se recomandă o țintă a TAs 130-139 mmHg	I	C
• O țintă a TAd < 80 mmHg, dar nu < 70 mmHg		
Se recomandă inițierea tratamentului cu o combinație între un blocant al sistemului angiotensină-aldosteron cu un blocant de canale de calciu/diuretic tiazidic sau tiazidic-like (1)	I	A
Administrarea simultană de doi blocanți ai sistemului angiotensină-aldosteron, ex. IEC și BRA, este contraindicată (1)	III	A

BRA – blocant de receptori de angiotensină; IEC – inhibitor de enzimă de conversie; TA – tensiune arterială; Tas – tensiune arterială sistolică; TAd – tensiunea arterială diastolică

^aClasă de recomandare. ^bNivel de evidență. ^cCând rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m², a se evita diureticele tiazidice/tiazidic-like și a se lua în considerare diureticele de ansă la nevoie

Adaptare după Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021-3104.

din cele cinci clase principale. Se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație duală, într-o singură pastilă, excepție făcând pacienții fragili, vârstnici sau cei cu HTA grad 1 și risc scăzut, clasă de indicație I, nivel de evidență B.

Terapiile inovative pentru pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică au dus la reducerea riscului cardiovascular, printre aceștia numărându-se agoniștii receptorilor glucagon-like peptid-1 (GLP-1) și inhibitorii proteinei 2 transportoare de sodiu-glucoză (SGLT2) (11). Recomandările se referă strict la pacienții cu

DZ tip 2 și cu boli cardiovasculare, având vârsta ≥ 18 ani, întrucât încă nu sunt dovezi clare pentru pacienții cu DZ tip 1. De asemenea, aceste două clase de medicamente sunt contraindicate la cei cu boală renală cronică stadiu V, sarcină și alăptare. Dintre inhibitorii de SGLT2, se preferă empagliflozin, ce nu necesită titrarea dozelor, iar dintre agoniștii receptorilor GLP-1, liraglutid cu titrarea lentă a dozelor (Tabel 3).

Din trialul clinic EMPA-REG OUTCOME s-a concluzionat că pacienții cu DZ tip 2 și risc cardiovascular înalt care au primit empagliflozin comparativ cu placebo au

TABELUL 3. Criteriile de selecție între inhibitorii de SGLT2 și agoniștii receptorului GLP-1

Preferințele pacientului și ale medicului, precum și prioritățile în alegerea între un inhibitor de SGLT2 versus un agonist de receptor GLP-1 cu efecte benefice cardio-vascular	
Consideră utilizarea unui inhibitor de SGLT2 atunci când prioritățile pacientului și ale clinicianului sunt:	Consideră utilizarea unui GLP-1RA atunci când prioritățile pacientului și ale clinicianului sunt:
Reducerea evenimentelor adverse cardiovasculare majore și a riscului cardio-vascular	Reducerea evenimentelor adverse cardiovasculare majore și a riscului de boală cardiovasculară
Prevenirea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă	Scădere ponderală semnificativă
Reducerea tensiunii arteriale	Administrare subcutanată săptămânală
Preferința administrării orale a terapiei	A se considera când rata de filtrare glomerulară estimată < 45 ml/min/1,73 m ² *
Consideră terapii alternative când:	Consideră terapii alternative când:
• Boală renală cronică avansată*	• Istoric de pancreatită
• Istoric de amputație, boală arterială periferică severă, neuropatie sau ulcere plantare diabetice (a se evita canagliflozin)	• Greață persistentă, chiar și la doze mici
• Istoric de candidoza genitală recurentă	• Istoric de gastropareză
• Istoric de cetoacidoză diabetică	• Istoric de MEN2 sau cancer medular tiroidian
• Istoric de osteoporoză (a se evita canagliflozin)	• Istoric de retinopatie proliferativă (semaglutid)

*Rata estimată de filtrare glomerulară < 45 ml/min/1,73 m² este o precauție din cauză scăderii eficienței de scădere a glicemiei (dar nu a siguranței); actualmente inhibitorii de SGLT2 sunt testați pentru nefro-protecție la acești pacienți.

GLP-1RA- agonist de receptor glucagon-like peptide; MEN2 = neoplazie endocrină multiplă tip 2; SGLT2 = cotransportor-2 sodiu-glucoză.

Adaptat după American Diabetes Association Dia Care 2019; 42:S103-S123

avut o incidență mai scăzută a obiectivului primar compozit cardiovascular și a decesului de orice cauză atunci când acest medicament a fost adăugat tratamentului standard (12). Efectele remarcabile și instalarea rapidă a beneficiilor cardiovasculare (< 3 luni) sugerează că și alte mecanisme fiziopatologice sunt implicate pe lângă acelea de reducerea glicemiei, a greutății corporale, a tensiunii arteriale sau a acidului uric. Un mecanism probabil implicat se referă la diureza și natriureza osmotică indusă de empagliflozin. Prin reducerea volumului extracelular și a presiunii arteriale, se reduc pre- și postsarcina ventriculară și, implicit, se ameliorează performanța cardiacă. Activarea SRAA induce activarea unor căi de semnalizare cardio-protectoare alternative, precum creșterea angiotensinei 1-7, activarea Mas și a receptorilor AT2 (13).

Selecția între un inhibitor de SGLT2 sau un agonist al receptorilor GLP-1 se bazează pe o serie de priorități ale medicului și pacientului. Se preferă inhibitorii de SGLT2 la pacienții la care se dorește reducerea numărului de spitalizări pentru insuficiență cardiacă sau scăderea TA și aceștia sunt de evitat dacă există boală renală cronică cu Cl creatinină <45 ml/min/1,73 m², candidoză genitală recurentă, istoric de cetoacidoză diabetică, osteoporoză (canagliflozin), istoric de amputații, boală arterială periferică, neuropatie sau picior diabetic. Se vor lua în considerare agonistii de receptor GLP-1 dacă se dorește o scădere importantă în greutate, administrare unică, săptămânală, subcutanată sau la pacienții cu boală cronică de rinichi și Cl creatinină < 45 ml/min/1,73 m² și se vor evita la cei cu istoric de pancreatită, gastropareză, greață persistentă, chiar și la doze mici, neoplazii endocrine multiple tip 2 (MEN2), cancer medular tiroidian sau retinopatie proliferativă (semaglutid).

Într-un studiu populațional realizat pe baza registrului național suedez, pacienții cu DZ care au obținut controlul celor cinci factori de risc (LDL-colesterol, albuminurie, fumat, TA, HbA1c) nu au avut sau au avut un risc foarte mic de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces comparativ cu populație generală (14). Din concluziile acestui studiu, derivă importanța controlului factorilor de risc la pacienții diabetici, implicit a HTA, pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea la această categorie de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713.
2. Vijan S. Diabetes: Treating hypertension. *BMJ Clin Evid*. 2012;2012(2012):0608.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-223.
4. Dorobantu M, Tautu O-F, Dimulescu D, et al. Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country. *J Hypertens*. 2018;36(3):690-700.
5. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease an update. *Hypertension*. 2001;37(4):1053-1059.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of the European Society of Cardiology and Other Societies). *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;37(29):2315-2381.
9. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome. *JAMA*. 2004;292(12):1440.
10. Johnson EL, Feldman H, Butts A, et al. Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11-34.
11. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-3223.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
13. Muskiet MHA, van Raalte DH, van Bommel EJ, Smits MM, Tonneijck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):928-929.
14. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-644.