

Cukura diabēts un arteriālā hipertensija – slikti sabiedrotie

Jānis Raibarts,

Dr.med., prof. emeritus, RSU, internists

Īsumā

Arteriālā hipertensija sastopama apmēram 70% pacientu ar cukura diabētu, un tā ir divas reizes biežāk cilvēkiem ar diabētu nekā bez tā [3]. Aptuveni 25–47% personu ar hipertensiju ir insulīna rezistence vai traucēta glikozes tolerance. 2. tipa cukura diabēts 2,5 reizes biežāk attīstās pacientiem ar arteriālo hipertensiju nekā cilvēkiem ar normālu asinsspiedienu [4].

Cukura diabēts ir plaši izplatīta slimība pasaulē, un prognozē, ka slimojošo skaits strauji pieaugs no 171 milj. 2000. gadā līdz 366 milj. 2030. gadā.

Diabēta izplatība starp vīriešiem ir biežāka nekā sievietēm, bet ar cukura diabētu slimo vairāk sieviešu – sievietes mūža ilgums ir lielāks.

Prognozē, ka līdz 2030. gadam ar cukura diabētu saslimušo skaits pilsētnieku populācijā attīstītajās valstīs dubultosies [1]. Arī pieaugušo cilvēku skaits ar arteriālo hipertensiju palielināsies, un prognozē, ka 2025. gadā to skaits pasaulē būs vairāk par 1,56 miljardiem.

Gandrīz divas trešdaļas cilvēku ar hipertensiju dzīvo mazattīstītās vai vidēji attīstītās zemēs, tas ir liels ekonomisks slogs šīm valstīm [2].

Cukura diabēta un arteriālās hipertensijas kombinācijas izplatība ir atkarīga no etniskās piederības, rases, sociālā stāvokļa. Diabēts kombinācijā ar hipertensiju ievērojami palielina vaskulāras komplikācijas: makrovaskulāras – miokarda infarktu, kreisā kambara hipertrofiju, stenokardiju, insultu, sirds mazspēju, amputācijas un mirstību no kardiovaskulārām slimībām; mikrovaskulāras – lielāks redzes zuduma risks sakarā ar retinopātiju, paātrinās diabētiskās nefropātijas attīstība un palielinās autonomās neiropātijas risks [5]. Hipertensija 2. tipa cukura diabēta gadījumā bieži vien attīstās, esot normālai nieru funkcijai, un to skaidro ar to, ka slimniekiem ar cukura diabētu bieži ir centrāla tipa adipozitāte un insulīna rezistence, kas, savukārt, stimulē simpātisko nervu sistēmu, renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (RAAS) un veicina sāls aizturi [3].

Asinsspiediena regulācija un mērķa asinsspiediens pacientiem ar cukura diabētu un arteriālo hipertensiju

Asinsspiediena augstums ir atkarīgs no sirds minūtes tilpuma un kopējās perifērās asinsvadu pretestības. Daudzi patofizioloģiskie faktori iespaido šos asinsspiedienu regulējošos rādītājus – paaugstināta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte; pastiprināta atbilde uz psihoemocionālu stresu; neadekvāts ar uzturu uzņemtais kālija un kalcija daudzums; nātriju aizturošo hormonu pastiprināta izstrāde; pastiprināta renīna vai prorenīna produkcija, kā rezultātā palielinās angiotensīna II un aldosterona sintēze; vazodilatējošo faktoru (NO un prostaciklīna) izmaiņas; nātrija urētiskā peptīda svārstības; kalikreīna-kinīna sistēmas ietekme uz asinsvadu tonusu un nātrija izvadi caur nierēm; mikrovaskulāras izmaiņas

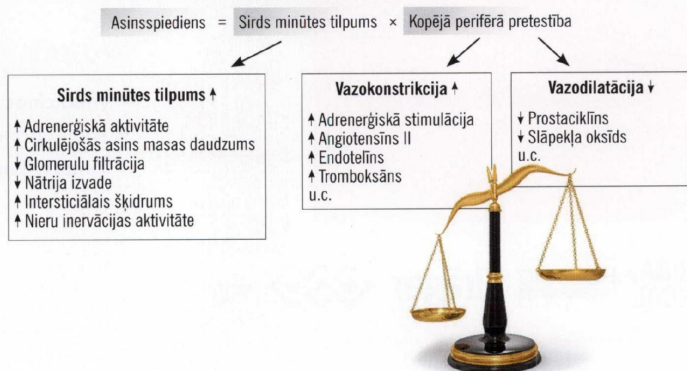
nierēs; adipozitāte; insulīna rezistence; cukura diabēts. Liela ietekme asinsspiediena regulācijā ir asinsvadu strukturālām un funkcionālām izmaiņām, tostarp arī endotēlija disfunkcijai (zūd vazodilatējošās īpašības, pastiprinās trombocītu agregācija, asinsvadu remodelācija, iekaisums un gludo muskuļšūnu augšana) un oksidatīvām stresam.

1. shēmā parādīti tie iemesli, kas ietekmē gan sirds minūtes tilpumu, gan kopējo perifēro pretestību. Normāla asinsspiediena gadījumā saglabājas līdzsvars starp vazokonstrikciju, vazodilatāciju un sirds minūtes tilpumu.

Asinsspiediena regulācijā nozīmīga loma ir taukšūnām kā endokrīnam orgānam, jo ~40% pacientu ar hipertensiju ir adipozitāte un ~50% – insulīna rezistence [6]. **Taukšūnas jeb adipocīti** ietekmē asinsspiedienu, izstrādājot un izdalot fizioloģiski aktīvas vielas:

■ leptīnu – asinsspiediena paaugstināšanos leptīna ietekmē skaidro ar tā stimulējošo ietekmi uz simpātisko nervu sistēmu (SNS) un sāls aizturi nierēs, sirds darbības frekvences paātrināšanos, mainās asinsvadu elastība, tiek nomākta insulīna sekrēcija, palielinās insulīna rezistence insulīna atkarīgajos audos;

1. shēma | Hemodinamikas izmaiņu iemesli arteriālās hipertensijas pacientiem



- prostaglandīnus – tie ir fizioloģiski aktīvi lipīdi, kas atrodami gandrīz visos cilvēka un dzīvnieka audos un fermentatīvi tiek iegūti no taukskābēm un pieskaitīti pie eikozanoīdu grupas, tos iedala prostaciklīnos (spēcīgi vazodilatatori un antiagreganti) un tromboksānos (spēcīgi vazokonstriktori);
- iekaisuma citokīnus TNF- α , IL-1, IL-6, kas veicina brīvo radikāļu izstrādi, pastiprina oksidatīvo stresu, un notiek asinsvada strukturālas izmaiņas, palielinās asinsvada reaktivitāte un pretestība – būtiski hipertensiju sekmējoši faktori [7].

Arteriālās hipertensijas patoģenēzē cukura diabēta gadījumā svarīga loma ir insulīna rezistencei. Insulīna rezistence ir stāvoklis, kad ir traucēta insulīna darbība (ietekme) aknās, muskuļos un taukaudos. Insulīna rezistence ir svarīgs riska faktors hipertensijai, sirds un asinsvadu slimībām, cukura diabētam un hroniskai nieru slimībai. Insulīna rezistence ir sastopama: 90% pacientu ar cukura diabētu, 60% slimnieku

ar sirds un asinsvadu slimībām, 50% pacientu ar apstiprinātu koronāro sirds slimību bez cukura diabēta, 85% slimnieku ar augstu zema blīvuma holesterīna un augstu triglicerīdu līmeni un ~ 50% pacientu ar arteriālu hipertensiju [8, 9]. Rezistences iemesli – ģenētiska predispozīcija, pārmērīgs svars (centrāla aptaukošanās) un fiziskas slodzes trūkums [10]. Aktivētā RAAS arī var būt iemesls insulīna rezistencei. Stimulējot angiotensīna II 1. tipa receptorus, palielinās superoksīda radikāļu produkcija adipocītos, skeleta muskuļaudos un kardiovaskulāros audos, adipocītiem cilvēkiem radot oksidatīvu stresu, kad zūd līdzsvars starp radikāļu produkciju un to neitralizāciju – palielinās brīvo radikāļu daudzums [4]. Domājams, ka brīvās taukskābes arī palielina insulīna rezistenci, pastiprina oksidatīvo stresu, veicinot endotēlija disfunkciju un aterosklerozes attīstību.

Insulīna rezistence parasti asociējas ar hiperinsulinēmiju, kas pastiprināti stimulē šūnu signālu augšanas kaskādi (mitogēnaktivēto proteīna kināzi), veicinot šūnu proli-

ferāciju [11]. Asinsvada sienā šūnu proliferācija veicina remodelāciju – samazinās asinsvada elastība, zūd asinsspiediena autoregulācijas iespējas [12]. Pastiprinot nātrija un ūdens reabsorbciju distālās nefrona kanāliņos, palielinās cirkulējošo asinū tilpums, tādējādi arī asinsspiediens [13]. Tā kā nātrijs un urīnskābe parasti caur nierēm izdalās kopā, tad radusies hiperurikēmija var veicināt hipertensiju pacientiem ar diabētu [14].

Hiperglikēmija maina poliolu, heksozāminu un proteīnkināzes aktivitāti – tiek bojāti audi pacientiem ar cukura diabētu [15, 16]. Papildus hiperglikēmija veicina toksisko dzīlās glikācijas gala produktu veidošanos, pastiprina hiperfiltrāciju glomerulos, maina augšanas faktoru ekspresiju un brīvo radikāļu pastiprinātu veidošanos [17, 18].

Hipertensijas veicinošs faktors pacientiem ar diabētu ir oksidētā zema blīvuma holesterīna izgulsnēšanās asinsvadu sienā, mazinot tās elastību un paaugstinot perifēro pretestību [10].

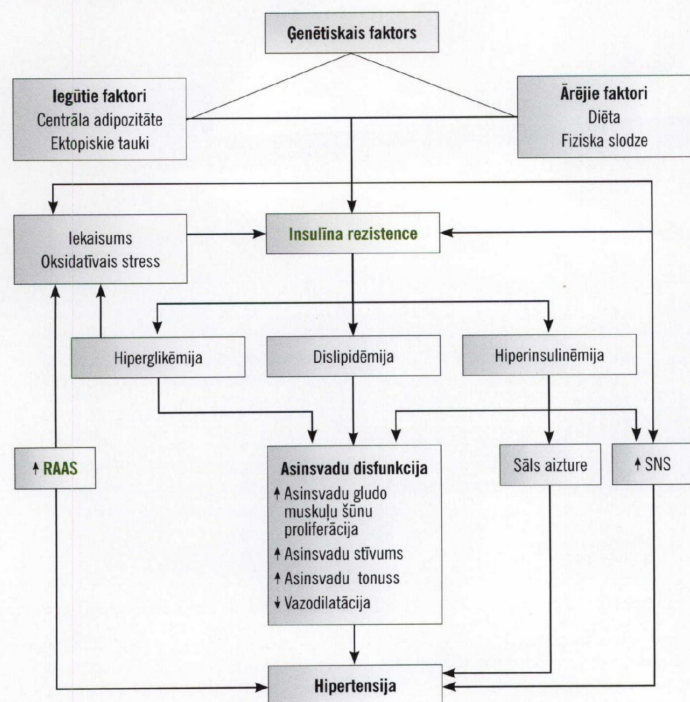
RAAS aktivācija un angiotensīna II un aldosterona līmeņa paaugstināšanās aktivē nikotinamīda adenīndinukleotīda fosfāta (NADPH) oksidāzi, kas veicina superoksīda radikāļu produkciju un uzkrāšanos asinsvados, nierēs un skeleta muskuļos, tā veicinot oksidatīvo stresu un endotēlija disfunkciju. Angiotensīna II aktivētā NADPH oksidāze pasliktina insulīna signāla pārneši [19]. RAAS aktivācija ietekmē ne tikai asinsspiedienu, bet arī insulīna rezistenci, veicinot vazokonstrikciju, veicinot nātrija reabsorbciju nierēs un stimulējot aldosterona sekrēciju. Aldosterona ietekmē mazinās insulīna signāla pārnešu receptoru blīvums. Aldosteronam ir nozīmīga loma ne tikai sirds un asinsvadu sistēmas un nieru bojājumu veicināšanā, bet arī insulīna rezistences stimulācijā rezistentas hipertensijas gadījumā [19, 20].

Visi iepriekš minētie faktori veicina oksidatīvo stresu, iekaisumu asinsvadu sienā un endotēlija disfunkciju, veicinot arteriālās hipertensijas attīstību un progresiju.

2. shēmā parādīts, kādi faktori ietekmē veicina arteriālās hipertensijas attīstību pacientiem ar cukura diabētu. Šīs shēmas skaidrojums aprakstīts iepriekš.

Mērķa asinsspiediena lielumus pacientiem ar hipertensiju un diabētu dažādu valstu vadlīnijās ir atšķirīgs. Vēl nesen ārstiem tika ieteikts sasniegt mērķa asinsspiedienu

2. shēma | Iespējamais patofizioloģiskais hipertensijas attīstības mehānisms pacientiem ar cukura diabētu [4]



1. tabula Mērķa asinsspiediens pacientiem ar cukura diabētu un arteriālo hipertensiju dažādu valstu un organizāciju vadlīnijās

Vadlīnijas	ESH/ESC	ASH/ISH	JNC 8	ADA	CHEP	IDF
Publikācijas gads	2013	2014	2014	2016	2016	2012
Asinsspiediens (mm Hg)	< 140/85	< 140/90	< 140/90	< 140/90	< 130/80	< 130/80

ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology;

ASH – American Society of Hypertension;

ISH – International Society of Hypertension;

JNC – Joint National Committee;

ADA – American Diabetes Association;

CHEP – Canadian Hypertension Education Program;

IDF – International Diabetes Federation

pacientiem ar cukura diabētu < 130/80 mm Hg. Šī norāde pamatojās uz vairāku lielu pētījumu (*Hypertension Optimal Treatment – HOT, Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation – ADVANCE, United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS*) rezultātiem. Tomēr vairākos, arī nejaudinātos pētījumos (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End point Trial (ONTARGET); Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure (ACCORD-BP); International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST DM); Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND)*) nekonstatēja labumu (kardiovaskulāro notikumu mazināšanos), ja asinsspiediens bija < 130/80 mm Hg. Tas pat varēja būt kaitīgi. ACCORD un ONTARGET pētījumos šāds asinsspiediens labāk mazināja tikai insultu biežumu [10, 21].

Kā redzams 1. tabulā, mērķa asinsspiediens dažādu organizāciju izstrādātajās vadlīnijās atšķiras, īpaši IDF un CHP publicētajās – tajās joprojām sistoliskais asinsspiediens ir < 130 mm Hg, kura "labums" tika aprakstīts iepriekš.

Asinsspiediena diennakts svārstības pacientiem ar diabētu un hipertensiju

24 stundu asinsspiediena monitorēšana ir būtiska pacientiem ar diabētu un hipertensiju, jo iegūtie rezultāti palīdzētu diagnosticēt radušās slimības komplikācijas, parakstīt spiediena diennakts svārstībām atbilstošus hipotensīvus medikamentus un to ieņemšanas laiku. Ir zināms, ka hipertensija šiem pacientiem ir lielais kardiovaskulārais risks. Nereti diabēta pa-

cientiem nenovēro asinsspiediena samazināšanos nakts stundās (*nondippers*), tāpēc kabinetā mērītais asinsspiediens neuzrāda reālo kardiovaskulāro risku. Baltā virsvalka hipertensija ir retāk, bet maskēta hipertensija ir biežāk satopama diabēta pacientiem [22]. Kabinetā mērītais asinsspiediens neuzrāda arī nieru bojājuma risku. Ir vairāki pētījumi, kuros nakts hipertensija ir noteicošais faktors albuminūrijas palielinājumam abiem cukura diabēta tipiem. 2. tipa cukura diabēta pacientiem nakts un 24 stundu hipertensija ir labs mikroalbuminūrijas sākuma rādītājs, kā arī norāda uz nefropātijas progresiju. Nefropātijas risks palielinās, ja ir liels pulsa spiediens (> 60 mm Hg), jo asinsvadi kļūvuši stīvāki, tā paugstinot nieru un kardiovaskulāro risku [23].

Diabēta pacientiem nediagnosticēta hipertensija ir nopietna problēma, jo mērķa orgānu bojājums progresē ātrāk nekā cilvēkiem bez diabēta. Maskētās hipertensijas definīcija – normāla asinsspiediena (< 140/85 mm Hg), kas mērīts klīnikā, kombinācija ar paaugstinātu spiedienu ārpus klīnikas. Maskētās hipertensijas sastopamība ir no 30% līdz 47%, to izpilda dažādi faktori: vecums, rase, ķermeņa masas indekss un saņemtās antihipertensīvās terapijas ilgums [24]. Diabēta pacientiem ar maskētu hipertensiju mērķa orgānu bojājumu konstatē smadzenēs, nierēs, bet kreisā kambara masas indekss nemainās [24]. Pamatojoties uz iepriekš minēto, pacientiem ar cukura diabētu, kuriem asinsspiediens klīnikā ir normāls, iesaka 24 stundu asinsspiediena monitorēšanu.

Dažādos epidemioloģiskos novērojumos tika konstatēta, ka asinsspiediens var variēt atkarībā no sezonalitāte. Augstāks asinsspiediens gada aukstajos mēnešos vērojams cilvēkiem arī ar normālu asinsspiedie-

nu. Novērojot vairāk nekā 160 000 pacientu ar 1. tipa CD un 2. tipa CD, konstatēja augstākus asinsspiediena rādītājus ziemas mēnešos un zemākus – vasaras mēnešos abiem cukura diabēta tipiem, abiem dzimumiem, bet 1. tipa cukura diabēta gadījumā asinsspiediena sezonālitate bija vairāk izteikta sievietēm. Vidēji sistoliskais asinsspiediens ir par 2–2,5 mm Hg augstāks ziemas mēnešos. Pacientiem vecumā no 50 līdz 70 gadiem abu spiedienu sezonālās svārstības bija vairāk izteiktas, salīdzinot ar citām vecuma grupām, izņemot pacientus, kas jaunāki par 40 gadiem, kuriem diabēta ilgums neiespaidoja asinsspiediena svārstību amplitūdu [5]. Diastoliskā asinsspiediena sezonālās svārstības bija mazāk izteiktas [5]. Mazākas asinsspiediena sezonālās svārstības bija pacientiem, kas saņēma antihipertensīvo terapiju. Iespējams skaidrojums – šie slimnieki biežāk apmeklēja ārstu. Potenciālie iemesli asinsspiediena sezonālajām svārstībām varētu būt: āra temperatūras svārstības un asinsvadu perifērās pretestības izmaiņas, D₃ vitamīna samazināšanās ziemas mēnešos, ķermeņa masas indeksa samazināšanās vasarā, lipīdu samazināšanās vasarā, vasarā palielinās fiziskā slodze un samazinās uzņemtais tauku daudzums. Tiek diskutēti par iespējamo putekšņu ietekmi uz asinsspiedienu pavasarā un vasaras mēnešos. Sezonāla asinsspiediena variabilitāte biežāk konstatēta siltākās zemēs. Kādas ir asinsspiediena izmaiņas zemēs ar aukstām ziemām (Norvēģija, Krievija, ASV ziemeļi), nav zināms [25].

Kā sasniegt mērķa asinsspiedienu pacientiem ar diabētu

Nefarmakoloģiskā ārstēšana

Nefarmakoloģiskā antihipertensīvā terapija ietver svara mazināšanu, uzturu ar bagātīgu kālija daudzumu, samazinātu vārmā sāls daudzumu (~4,0 - < 6,0 g/d), regulāru fizisku aktivitāti un mērenu alkohola patēriņu, smēķēšanas atmešanu. Uzturā iekļaut pilngraudu produktus, dārzeņus, pākšaugus, vājiņa produktus un mērenā daudzumā arī svaigus augļus [26]. Pacientiem, kas injicē insulīnu vai saņem sulfonilurīnvielu/glinīdus, kuriem ir diabētiska poli-neuropātija, alkohola patēriņš jāsamazina līdz minimumam. Ieteicama fiziskā aktivitāte 150 min./nedēļā (30 min. 5 reizes nedē-

jā vai 50 min. 3 reizes nedēļā). Vidējās fiziskās aktivitātes laikā vēlams sasniegt 50–75% no maksimālā pulsa. Fiziskās aktivitātes uzlabo glikēmijas kontroli, samazina sirds un asinsvadu slimību risku un palīdz samazināt ķermeņa svaru. Smēķēšana palielina kardiovaskulāras nāves risku pacientiem ar diabētu četras reizes, palielina dislipidēmijas un insulīna rezistences risku [26]. 2013. gada ESH/ESC vadlīnijās alkohola patēriņš vīriešiem norādīts ne vairāk par 20–30 g un sievietēm ar hipertensiju 10–20 g etanola dienā. Kopējām alkohola patēriņam nevajadzētu pārsniegt 140 g nedēļā vīriešiem un 80 g nedēļā sievietēm. Neskaidrības rada ieteikums – alkohola samazināšana līdz minimumam. Domāju, ka šādiem (skatīt iepriekš) pacientiem ar diabētu un hipertensiju vispār jāatsakās no alkohola.

Farmakoloģiskā ārstēšana

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokatori. Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI) un angiotensīna receptora blokatori (ARB) ir pamatmedikamenti, ārstējot arteriālo hipertensiju pacientiem ar cukura diabētu. AKEI samazina angiotensīna II sintēzi, bet ARB kavē tā ietekmi uz šūnu. 3. shēmā parādīti angiotensīna II daudzpusīgie patofizioloģiskie efekti, dodot skaidrojumu, kāpēc tik plaši tiek izmantoti AKEI un ARB.

Labums no RAAS inhibīcijas: mazina asinsspiedienu, aizkavē kardiovaskulāro

notikumus, palēnina diabētiskās nefropātijas progresēšanu, aizkavē jauna diabēta attīstību. RAAS inhibīcijas metabolie efekti ir:

- uzlabo jutību pret insulīnu: palielina skeleta muskulatūrā asins plūsmu, samazina glikozes produkciju aknās, veicina adipocītu diferenciāciju, uzlabo insulīna signāla pārvadi, maina lēno un ātro muskuļšķiedru attiecību;
- uzlabo bēta šūnu funkciju aizkuņģa dziedzērī: palielina asins apgādi aizkuņģa dziedzērī, paaugstina kāliju serumā (uzlabo K⁺-ATF funkciju), atjauno insulīna sekrēcijas pirmo fāzi [28].

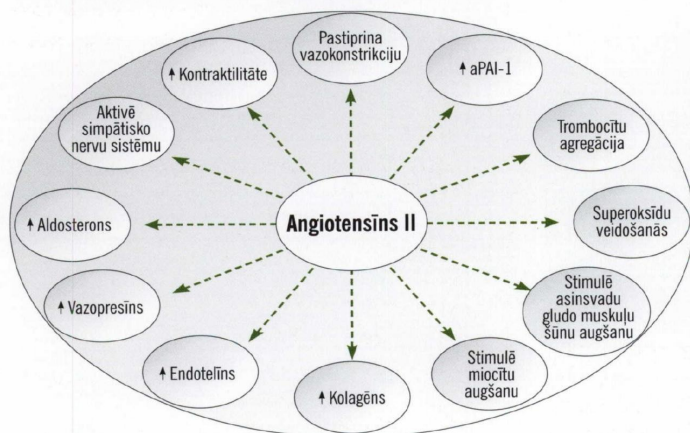
Ir pētījumi [29], kas parāda, ka, ārstējot ar RAAS blokatoriem pacientus ar arteriālo hipertensiju, tika aizkavēta jauna diabēta attīstība, it īpaši pacientiem ar albuminūriju (skat. 3. shēmu). Lai gan divās metaanalīzēs [30, 31] AKEI bija pārāki par ARB, jo vairāk mazināja kopējo mirstību, kardiovaskulāro saslimstību un mirstību, ONTARGET pētījumā neatrada būtisku atšķirību starp abām šīm zāļu grupām. Ir pētījums [32], ka ARB daudz efektīvāk salīdzinājumā ar AKEI aizkavē insultus. Liekas, ka būtiskas atšķirības kardiovaskulāro notikumu mazināšanā starp šīm abām medikamentu grupām, ārstējot hipertensiju pacientiem ar diabētu, nav. AKEI un ARB vienlīdz efektīvi aizkavē diabētiskās nefropātijas progresiju jau sākuma stadijās. AKEI paplašina glomerulā eferento asinsvadu, tāpēc samazinās spiediens glomerulā un mazinās proteinūrija. AKEI uzlabo

asinsriti proksimālās kanāliņos, tā papildus mazinot proteinūriju. Asinsspiedienu mazināšanā līdzvērtīgi abu šo grupu medikamenti, bet ARB ir mazāk blakņu. Veicot metaanalīzi 19 nejaušinātiem kontrolētiem pētījumiem ar 25 000 pacientu, secināja, ka, lietojot AKEI un ARB, visu notikumu – nāves risks, kardiovaskulāra nāve, miokarda infarkts, stenokardija, insults, sirds mazspēja, revaskularizācijas un nieru slimība terminālā stadijā – biežums bija līdzvērtīgs tam, kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus. Pamatojoties uz *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal End-points* (ALTITUDE) un ONTARGET pētījuma rezultātiem, kombinēt abus RAAS blokatorus neiesaka. Jāatgādina, ka, sākot ārstēt ar AKEI vai ARB, var paaugstināties kreatinīns, jo abi šie RAAS blokatori pārejoši mazina glomerulārās filtrācijas ātrumu. Pieļaujama kreatinīna paaugstināšanās, salīdzinot ar sākuma līmeni, ir mazāk par 30%. Paaugstinoties kreatinīnam vairāk par 30% vai attīstoties hiperkaliēmijai, medikamenta deva ir jāsamazina vai jāpārtrauc to lietot [33].

RAAS blokādei ir liela problēma – *bēgšanas (escape)* fenomēns. Lielai daļai diabēta pacientu asinsspiediens un proteinūrija mazinās, izmantojot AKEI vai ARB. Diemžēl daļai slimnieku proteinūrija pēc samazināšanās sāk atkal paaugstināties, izpaužoties *bēgšanas* fenomenam. Šāda sekundāri paaugstināta proteinūrija ļoti labi reaģē uz spironolaktonu, kas liecina, ka ir aktivēti minerālkortikoidu receptori – paaugstinās cirkulējošais aldosterons, kas, iespējams, lokāli sintezējies nierēs [23]. Ja gadījumā spironolaktons efektu nedod, jāsamazina uzņemtais sāls daudzums, var pievienot diurētisko līdzekli. Otra iespēja ir paaugstināt AKEI vai ARB devu virs instrukcijā noteiktās.

Kalcija kanālu blokatori. Kalcija kanālu blokatori (KKB) arī varētu būt kā pirmās izvēles medikamenti, ārstējot hipertensiju diabēta pacientiem, īpaši vecākiem ar izolētu sistolisku hipertensiju. KKB efektīvi mazina insultus, bet mazāk efektīvi kā RAAS blokatori aizkavē sirds mazspēju. Neddihidropiridīni mazina olbaltumu izdalīšanos ar urīnu, un tos varētu parakstīt pacientiem, kas slikti panes RAAS inhibitorus. Tomēr pēdējos gadus lielāku uzmanību pievērš dihidropiridīniem (amlodipīnam), jo, pamatojoties uz *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT BPLA) pētīju-

3. shēma | Angiotensīna II patofizioloģiskie efekti [27]



aPAI-1 – aktivēts plazminogēna aktivētāja inhibitors-1

mu, kur tika salīdzināti atenolols un amlodipīns, amlodipīns daudz efektīvāk nekā atenolols mazināja insultus, kardiovaskulāros notikumus un dažādu cēloņu mirstību [34]. KKB nemazina diabēta attīstību nediabēta pacientiem [35]. Secinājums – KKB var izmantot kā pirmās izvēles medikamentus, ārstējot hipertensiju pacientiem ar diabētu, īpaši vecākiem cilvēkiem ar izolētu sistolisku hipertensiju [21].

Diurētiskie līdzekļi. Kaut gan uzskata, ka diurētiskie līdzekļi var palielināt cukura diabēta attīstības risku, jo negatīvi iespaido insulīna rezistenci, tomēr tos joprojām plaši izmanto hipertensijas ārstēšanai cukura diabēta pacientiem. *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) pētījums konstatēja, ka nav ievērojamas atšķirības fatālas vainagartērijas slimības, nefatāla miokarda infarkta biežumā vai kopējā mirstībā pacientiem ar diabētu, kuri tika ārstēti ar hlortalidonu bāzes režīmā, salīdzinot ar tiem, kas ārstēti ar lizinoprilu vai amlodipīnu. Labums no diurētiskajiem līdzekļiem tika konstatēts arī *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) pētījumā ar hlortalidonu. Tiazīda diurētiskie līdzekļi savu hipotensīvo efektu zaudē, ja glomerulu filtrācijas ātrums ir mazāks par 50 ml/min uz 1,73 m², tad terapijā jāizmanto cilpas diurētiskie līdzekļi. Augstākas devas (> 25 mg hidrohlortiazīdu dienā) var izraisīt holesterīna, triglicerīdu un cukura līmeņa paaugstināšanos [19]. Tomēr daudz svarīgāk, ka tiazīda diurētiskie līdzekļi mazina kardiovaskulāros notikumus un kopējo mirstību. Sākot ārstēšanu ar šīs grupas medikamentiem, rūpīgi jākontrolē cukura un elektrolītu līmenis. [33]

Bēta blokatori. Bēta blokatori (BB) nebūtu ieteicami pacientiem ar diabētu un hipertensiju to negatīvo metabolo efektu dēļ – paaugstinās triglicerīdu līmenis, samazinās augsta blīvuma holesterīna līmenis, pieaug svars, tiek maskēta hipoglikēmija un mazinās jutība pret insulīnu. Ir zināms, ka, parakstot BB personām bez diabēta, īpaši tām, kam ir liekais svars vai aptaukošanās, palielinās diabēta attīstības risks, salīdzinot ar alternatīviem līdzekļiem. Iespējams, ka daži tradicionālie BB ierobežojumi nepiemīt dažiem vazodilatējošiem BB, kā celiprololam, karvedilolam un nebivololam, kas labāk samazina centrālo pulsa spiedienu un aortas stīvumu nekā atenolols vai metoprolols, kā arī mazāk ietekmē insulīna jutīgumu kā metoprolols [36]. Ir konstatēts, ka nebivolols nepasliktina glikozes toleranci salīdzinājumā ar placebo vai pievienots hidrohlortiazīdam [34]. Pašreiz uzskata, ka tradicionālos BB hipertensijas ārstēšanai diabēta pacientiem izmanto kā papildu līdzekli (kā 3. izvēles līdzekli) un tiem, kam ir tahikardija, sirds mazspēja, koronārā sirds slimība [21].

Alfa blokatori. Nav tiešu pētījumu par alfa blokatoru izmantošanu hipertensijas ārstēšanai pacientiem ar diabētu. Alfa blokatori tieši neietekmē glikozes metabolismu vai lipīdu profilu, bet ir zināms, ka tie ir mazāk efektīvi nekā hlortalidons insultu un sirds mazspējas profilaksē. Ņemot vērā iepriekš teikto, alfa blokatorus paraksta pacientiem ar hipertensiju un labdabīgu prostatas hiperplāziju un kā trešo vai ceturto medikamentu arteriālās hipertensijas pacientiem [21].

Aldosterona antagonisti. Nelielas spironolaktona devas efektīvi samazina asinsspiedienu pacientiem ar diabētu [37]. Spironolaktona lietošana ir efektīva pacientiem, kam kālijs ir < 4,5 mmol/L. Lai novērstu hiperkaliēmiju, vēlams turpināt vai pievienot tiazīda tipa diurētiskos līdzekļus. Pievienojot spironolaktonu konvencionālai antihipertensīvai terapijai, pacientiem ar diabētu mazinās albuminūri-

ja, un, ja diabēta pacientam ar albuminūriju, kurš jau lieto AKEI, terapijai pievieno aldosterona antagonistu, mazinās proteinūrija pat labāk, nekā pievienojot ARB, lai gan asinsspiediens bija vienādi samazināts. Perspektīvs, ar mazāk blaknēm (ginekomaistija, impotence, hiperkaliēmija) varētu būt jaunais nesteroidais antinierārkortikoīdu medikaments finerenons, kas kombinācijā ar AKEI vai ARB uzlabo albumīna-kreatinīna attiecību salīdzinājumā ar placebo [21]. Liekas, ka aldosterona antagonistiem renoprotektīvais efekts nav atkarīgs no sistēmiskām asinsspiediena svārstībām [38].

Kombinēta terapija. Vairāk nekā divām trešdaļām hipertensijas pacientu, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu, nepieciešami divi vai vairāki hipotensīvie līdzekļi. Liekā daļa pacientu ar diabētu un hipertensiju ārstēšanu sāk ar RAAS inhibitoriem. Kurš ir labāks diurētiskais līdzeklis vai kalcija kanālu blokators kombinācijā ar RAAS inhibitoriem? ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Event through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) pētījumā kombinēta terapija ar benazeprilu plus amlodipīnu efektīvi mazināja kardiovaskulāras nāves, nefātālu miokarda infarktu, nefātālu insultu biežumu, hospitalizāciju ar stenokardiju, atdzīvināšanu pēc pēkšņas sirds apstāšanās un koronāru revaskularizāciju salīdzinājumā ar benazeprilu plus hidrohlortiazīdu. RAAS blokatora un KKB kombinācijai bija labāka renoprotektīva darbība un mazāk perifēru tūsku, salīdzinot ar tikai KKB lietošanu [39]. ARB un KKB kombinācija labāk uzlaboja jutību pret insulīnu salīdzinājumā ar ARB kombināciju ar diurētisko līdzekli [40]. Pamatojoties uz šiem pētījumiem, RAAS inhibitoru kombinācija ar KKB ir pārāk par kombināciju ar diurētiskajiem līdzekļiem. Šāds pats secinājums tika izdarīts, veicot metaanalīzi 20 451 pacientam ar hipertensiju bez cukura diabēta [41]. GEMINI (*Glycemic Effect in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensive*) liels nejaušināts, kontrolēts, dubultakls klīniskais pētījums parādīja, ka AKEI un bēta blokatora kombinācija efektīvi mazina asinsspiedienu un ieteicama pacientiem ar hipertensiju un diabētu [42]. Šajā pētījumā tika konstatēts, ka karvedilols nepalielina glikozes līmeni asinīs, salīdzinot ar metoprololu. Pacientiem ar rezistentu hipertensiju un zemu kālija līmeni

asinīs ir pamatoti kā trešo medikamentu pievienot aldosterona antagonistu, šādas kombinācijas gadījumā rūpīgi jāseko kālija līmenim asinīs.

No perorāliem antiabētiskiem līdzekļiem, kas mazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, jāmin nātrija-glikozes kotransportvielas 2 inhibitori [21].

Ja mērķa asinsspiediens ir sasniegts, saņemto terapiju nepieciešams turpināt, jo, kā tika konstatēts ADVANCE pētījumā, terapijas pārtraukšana vai mazināšana paātrina makrovaskulāru un mikrovaskulāru komplikāciju attīstību [43].

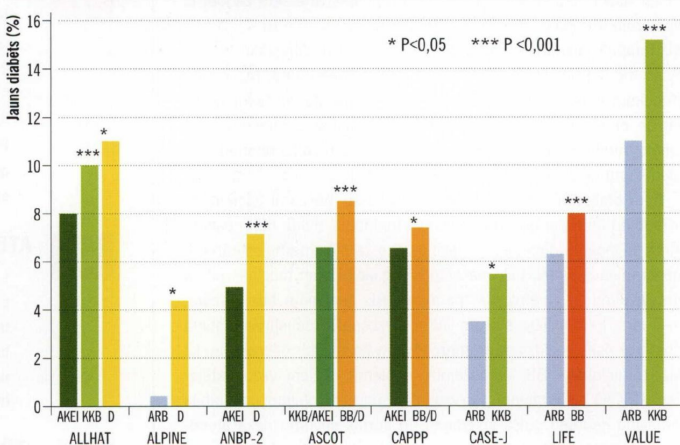
Ar kādu hipotensīvās grupas medikamentu būtu jāārstē pacientu ar hiper-

tensiju un diabētu? Atbildes uz šo jautājumu ir 2. tabulā. Atbildes var atšķirties, jo dažādās vadlīnijās terapijas sākšanai izmanto atšķirīgas hipotensīvo medikamentu grupas. Eiropas 2013. gada vadlīnijās nav strikti noteikts, ar kādu hipotensīvo medikamentu grupu sākt ārstēšanu, būtiskākais medikamentu grupas izvēlē: ir vai nav proteinūrija. Izņēmums ir Amerikas Diabēta asociācijas (ADA) 2016. gada vadlīnijas, kurās norādīts, ka pacientus ar arteriālo hipertensiju un cukura diabētu jāārstē ar AKEI vai ARB.

Ieskatu par AKEI un ARB ārstēšanas efekta pārākumu var gūt 1. attēlā.

Statistiski ticami jauna diabēta attīstību

1. attēls Pētījumi: hipertensija un diabēts [44]



AKEI – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori;
KKB – kalcija kanālu blokatori;
ARB – angiotensīna II receptoru blokatori;
D – diurētiskais līdzeklis;
BB – bēta blokatori.

ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) – jauns diabēts biežāk bija hlortalidona grupā, salīdzinot ar lizinoprilu grupu.

ALPINE (*Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation*) – neliels hidrohlortiazīda devas pasliktināja glikozes metabolismu. Jauna diabēta attīstība mazinājās kandesartāna grupā. Kombinācija ar kalcija kanālu blokatoriem bija labāka nekā atenolola un hidrohlortiazīda kombinācija.

ANBP-2 (*Australian National Blood Pressure*) – par 33% mazinājās jauna diabēta attīstība enalaprilu grupā, salīdzinot ar tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem.

ASCOT BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) – salīdzināja atenololu ar amlodipīnu un konstatēja, ka amlodipīns daudz efektīvāk mazina insultu, kardiovaskulārus notikumus un kopējo mirstību.

CAPPP (*Captopril Prevention Project*) – kaptoprilu grupā jaunu diabēta gadījumu bija par 30% mazāk nekā bēta blokatoru un diurētisko līdzekļu grupās.

CASE-J (*Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan*) – kandesartāns efektīvāk mazina kreisā kambara hipertrofiju pacientiem ar hipertensiju un diabētu, salīdzinot ar amlodipīnu.

LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) – diabēts retāk (25%) attīstījās grupā ar hipertensiju un kreisā kambara hipertrofiju, ārstētiem ar losartānu, salīdzinot ar atenololu grupu.

VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*) – par 23% mazinājās jauna diabēta attīstība valsartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīnu.

2. tabula Mērķa asinsspiediens un ieteikumi ārstēšanas sākšanai pacientiem ar diabētu dažādu organizāciju izstrādātajās vadlīnijās [21]

Vadlīnijas	Publ. gads	Asins- spiediens (mm Hg)	Ieteikumi ārstēšanas sākšanai
ESH/ESC	2013	< 140/85	Visi hipotensīvie līdzekļi ir ieteicami, bet RAAS blokatoriem dot priekšroku, īpaši, ja ir proteinūrija vai mikroalbuminūrija
ASH/ISH	2014	< 140/90	ARB vai ACEI. Melnādainiem iesaka sākt ar KKB vai tiazīdiem
JNC 8	2014	< 140/90	Tiazīda tipa diurētiskie līdzekļi, KKB, ACEI vai ARB
ADA	2016	< 140/90	ACEI, ARB
CHEP	2016	< 130/80	ACEI, ARB pacientiem ar sirds un asinsvadu slimību vai nieru slimību, ietverot arī mikroalbuminūriju un/vai sirds un asinsvadu slimību riska faktorus
IDF	2012	< 130/80	Pacientiem bez albuminūrijas – tiazīda tipa diurētiskos līdzekļus, KKB, ACEI vai ARB

RAAS – renīna-angiotensīna-alдостерona sistēma
ARB – angiotensīna II receptoru blokators
ACEI – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitors
KKB – kalcija kanālu blokators.

ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology;
ASH/ISH – American Society of Hypertension, ISH – International Society of Hypertension;
JNC – Joint National Committee; ADA – American Diabetes Association;
CHEP – Canadian Hypertension Education Program;
IDF – International Diabetes Federation

mazināja ACEI un ARB. R. Padvals (*Raj Padwal* u.c.) 2015. gadā publicēja rakstu [45], kurā tika analizēta ACEI un ARB efektivitāte lielā (87 472 pacienti) diabēta registrā, un secināja, ka, aizvietojojot ACEI ar ARB diabēta pacientiem ar hipertensiju (toleranti pret ACEI), ARB aizkavēja sirds asinsvadu slimību attīstību un nāvi.

Nobeigumā gribētu vēlreiz atgādināt, ka tikai multifaktoriāla risku – hiperglikēmijas, hipertensijas, mikroalbuminūrijas, dislipidēmijas, liekā svara, mazkustīguma, trombožu, smēķēšanas – samazināšana efektīvi mazinās kardiovaskulāro slimību, nefropātiju, neiropātiju un retinopātiju attīstību un progresēšanu.

Literatūra

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
- Arun Chockalingam, Norman R.Campbell, J. George Fodor. Worldwide epidemic of Hypertension. *Can J Cardiol* 2006 May;22(7):553-556.
- Rodrigo M Lago, Premranjan P Singh, Richard W Nesto. Diabetes and hypertension. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* (2007) 3, 667.
- Bernard M.Y. Cheung, Chao Li. Diabetes and Hypertension: Is There a Common Metabolic Pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:160-166.
- Julia M Herrmann, Joachim Rosenbauer et al. Seasonal Variation in Blood Pressure in 162,135 Patients With Type or Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2016;18:270-278.
- Willo A. Haeu, Kathleen Wynne. Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetes and Hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2011;13:224-237.
- J.Raibarts. Cukura diabēts un sirds slimības. *Latvijas Ārsti*, 2016; Decembris: 4-13.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000;101:975-980.
- Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2001;24:897-901.
- Mariana Garcia-Tousa, James R.Sowers. Evidence-Based Hypertension Treatment in Patients With Diabetes. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2012;14:97-102.
- Ele Ferrannini, William C Cushman. Hypertension 2. Diabetes and hypertension: the bad companions. *The Lancet*, 2012, August 11;v380:601-608.

Daži praktiski ieteikumi hipertensijas ārstēšanā pacientiem ar cukura diabētu

- Vai mērķa asinsspiedienam pacientam ar diabētu vienmēr jābūt < 140/85 mm Hg? Mazinot asinsspiedienu, nedrīkst pasliktināties dzīves kvalitāte – tāpat ārstēšana ir personalizēta.
- Pacientam ir arteriālā hipertensija, cukura diabēts bez proteinūrijas. Kuras hipotensīvās grupas medikaments ir indicēts terapijas sākšanai? Pēc pašreizējām Eiropas Hipertensijas biedrības vadlīnijām (2013. gads) – visi hipotensīvie līdzekļi ir ieteicami, **bet RAAS blokatoriem jādod priekšroka.**
- Pacientam ir hipertensija, cukura diabēts, proteinūrija (mikroproteinūrija vai makroproteinūrija). Ar kuru hipotensīvo medikamentu grupu sākt ārstēšanu? Atbilde – ar ACEI (kā alternatīva – ARB).
- Pacientam asinsspiediens ir 135/80 mm Hg (bez ārstēšanas) un cukura diabēts ar proteinūriju (mikroproteinūrija, makroproteinūrija). Vai terapijā obligāti jāpievieno RAAS blokatori? Atbilde – jā. RAAS blokatori mazina nefropātijas attīstības risku.
- GFā ir 40 ml/min uz 1,73 m². Kuri no diurētiskajiem līdzekļiem ir jāparaksta pacientam, lai mazinātu hipertensiju, – tiazīda tipa vai cilpas diurētiskie līdzekļi? Atbilde – cilpas.

12. Heagerty AM, Heerikens EH, Izzard AS. Small artery structure and function in hypertension. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1037-43.
13. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 639-43.
14. Muscilli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 746-52.
15. Pettitt DJ, Sand MR, Bennett PM, et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990;33:438.
16. Brownlee M. Banting Lecture 2004: the pathobiology of diabetic complications - a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005;54:1615.
17. Ayerden EF, Haksun E, Ulver DB, Ulver DB. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Intern Med*. 2008;47(17):1511-1516.
18. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:921-930.
19. Adam Wgoley-Connell, I. Romoyne Kurukulasuriyo, James R. Sowners. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition and Improvement in Glucose Tolerance. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009;11:S40-S47.
20. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A, et al. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 2007;50:750-755.
21. Alon Grossman, Ehud Grossman. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 2017;6 January: 1-16.
22. Ehud Grossman. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Diabetes Care* 2013 Aug; 36(Supplement 2): S307-S311.
23. Eberhard Rit. Drug of Choice in the Management of Hypertension in Diabetes and Diabetic Nephropathy: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011;13:285-289.
24. Kazuo Eguchi, Joji Ishikawa, et al. Masked Hypertension in Diabetes Mellitus: A Potential Risk. *J Clin Hypertens*. 2007;9:601-607.
25. Yonit Marcus, Nattali Stern. Blood Pressure Seasonality in Diabetic Patients: A Call for Attention. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2016;18(4):267-269.
26. Amanda N. Long, DO; Samuel Dagogo-Jack. Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011;13:244-251.
27. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355:637-645.
28. Kames JH; Cooper-DeHoff RM. Antihypertensive medications: benefits of blood pressure lowering and hazards of metabolic effects. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 June; 7(6):689-702.
29. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevent type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabete Metab*. 2004;30(6):498-505.
30. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):773-85.
31. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088-97.
32. Pai Py, Muo CH, Sung FO, Ho HC, Lee YT. Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes-a real-world population study in Taiwan. *Int J Cardiol*. 2016;215:114-9.
33. Karen L. Whalen, Robert D. Stewart. Pharmacologic Management of Hypertension in Patients with Diabetes, *Am Fam Physician*. 2008 Dec 1;78(11):1277-1282.
34. Dahlöf B, Sever PS, Poultier NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
35. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:257-61.
36. 2013. gada Eiropas Hipertensijas biedrības (ESH) un Eiropas Kardiologu biedrības (ESC) izstrādātās arteriālās hipertensijas vadlīnijas. 72 lpp.
37. Oxlund CS, Henriksen JE, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2013;31(10):2094-102.
38. Kato S, Maruyama S, et al. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(6):1098-106.
39. Rebaldi G, Gentile G, Angeli F, Verdaccia P. Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):411-27.
40. Derosa G, Querci F, Franzetti I, et al. Comparison of the effects of barmidipine + losartan compared with telmisartan + hydrochlorothiazide on several parameters of insulin sensitivity in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res*. 2015;38(10):690-4.
41. Chen Chi MD, Chenhui Tai MD, Shikai Yu MD et al. Angiotensin System Blockade Combined With Calcium Channel Blockers Is Superior to Other Combination in Cardiovascular Protection With Similar Blood Pressure Reduction: A Meta-Analysis in 20,451 Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension* 2016;18(8):801-808.
42. Jackson T, Wright Jr, George I, Bakris et al. Lowering Blood Pressure With β -Blockers in Combination With Other Renin-Angiotensin System Blockers in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes: Results From the Gemini Trial. *J Clin Hypertens*. 2007;9:842-649.
43. Hirakawa Y, Arima H, Webster R, Zoungas S, Li Q, Harrap S, Lisheng L, Hamet P, Mancía G, Poultier N, et al. Risks associated with permanent discontinuation of blood pressure-lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2016;34(4):781-7.
44. Tonje A Aksnes; Sigrid N Skårn; Sverre E Kjeldsen. What is the Best Therapeutic Option? DISCLOSURES Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012;10(6):727-734.
45. Raj Padwal; Mu Lin; Dean T. Eurich. The Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Diabetes. *The Journal of Clinical Hypertension* 2016;18(3):200-206.