

**АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ  
И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ****Йото Йотов***Втора клиника по кардиология - неинвазивна,  
УМБАЛ „Св. Марина”, Варна,  
Медицински университет  
„Проф. д-р П. Стоянов”, Варна***ARTERIAL HYPERTENSION  
AND DIABETES MELLITUS****Yoto Yotov***Second Cardiology Clinic - Noninvasive,  
St. Marina University Hospital, Varna,  
Medical University of Varna***РЕЗЮМЕ**

Патогенезата на хипертония при пациенти с диабет е сложен процес и включва комплекс от биологични и екологични фактори, както и генетична предразположеност; като резултат, високото артериално налягане (АН) при хората със захарен диабет (ЗД) създава по-висок риск от нежелани събития. Смъртността и заболяемостта се увеличават при пациенти със ЗД, които не постигат контрол на АН, целева стойност по-малка от 140/90 (130/80) mm Hg. Големи рандомизирани контролирани проучвания и мета-анализи на големи рандомизирани контролирани проучвания са показали, че фармакологичното намаляване на АН е най-ефективния самостоятелен начин за намаляване на смъртността и на уврежданията на целевите органи при пациенти с диабет, по-специално свързаните с тях сърдечно-съдови рискове. Често са необходими комбинации от две или повече лекарства (диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим,  $\beta$ -блокери, ангиотензин рецепторни блокери, блокери на калциевите канали, спиронолактон, и т.н.) за ефективна фармакотерапия, по-специално за пациенти, при които е трудно да се контролира АН. Въпреки това, разходите за здравните грижи, свързани с интензивно понижаване на АН са значително по-малки от разходите, свързани с лечението на усложненията, като последните могат да бъдат и предотвратени при понижаване на АН.

**Ключови думи:** *артериална хипертония, захарен диабет, лечение, сърдечно-съдови заболявания*

**Артериална хипертония в присъствието на захарен диабет**

Повишеното артериално налягане (АН) е водещ рисков фактор за смърт и инвалидност, особено при хора със захарен диабет (ЗД). През последните няколко години случаите на артериална хипертония (АХ) и ЗД при възрастни са се увеличили значително (1). Близко 6 милиона възрастни лица в Канада са диагностицирани с АХ през 2007 г. (увеличение с 52% спрямо 1997-1998), а около 2 милиона са били диагностицирани със ЗД тип 2 през 2006-2007 (увеличение с 25% спрямо 2002-2003) (1,2). Между 2007 г. и 2008 г., повече от 1 милион канадци са имали едновременно поста-

**ABSTRACT**

The pathogenesis of arterial hypertension in patients with diabetes is a complicated process and involves a complex of biological and ecological factors, as well as genetic predisposition; as a result, the elevated blood pressure (BP) in patients with diabetes mellitus (DM) creates a higher risk of adverse events. Morbidity and mortality increase in diabetic patients who do not effectively control their BP to the targeted values of less than 140/90 (130/80) mm Hg. Large randomized trials and meta-analyses of large randomized controlled studies showed that the pharmacological reduction of BP is the most effective single way for reduction of mortality and of target organs damage in patients with DM, especially the related cardiovascular risk. Frequently, a combination of two or more medications (diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, spironolactone, etc.) is needed for effective pharmacotherapy, mostly in patients with difficult BP control. However, the costs of the health care to intensively lower BP are significantly lower than the expenditures to treat the hypertension complications, and the latter may be even prevented with BP reduction.

**Keywords:** *arterial hypertension, diabetes mellitus, pharmacological treatment, cardiovascular diseases*

**Arterial Hypertension in the Presence of Diabetes Mellitus**

Elevated blood pressure (BP) is a leading risk factor for mortality and disability, especially in people with diabetes mellitus (DM). In the last few years, the cases of arterial hypertension (AH) and DM in adults have increased significantly (1). Nearly 6 million adults in Canada were diagnosed with AH in 2007 (a 52% increase compared to 1997-1998) and about 2 million were diagnosed with type 2 DM in 2006-2007 (a 25% increase in comparison to 2002-2003) (1,2). Between 2007 and 2008, more than 1 million people have had simultaneously established diagnoses of AH and DM, which represents 1 out of 4 individuals with AH and two-thirds of those with DM (1). The distribution of hypertension in patients with type 1 DM is higher than in the general population (up to 49% in DCCT/EDIC) (3,4), and over 60% of the patients with type 2 DM are also hypertensive (5). In the epidemiological Hong

вена диагноза АХ и ЗД, което представлява 1 от 4 лица с АХ и две трети от тези със ЗД (1). Разпространението на хипертонията при пациентите със ЗД тип 1 е по-високо отколкото сред общата популация (до 49% в DCCT/EDIC) (3,4), а над 60% от пациентите със ЗД тип 2 са и хипертоници (5). В епидемиологичното проучване Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study сред хора с предимно азиатски произход, само 42% от участниците със ЗД са имали нормално АН и само 56% от хипертониците са имали нормална глюкозна толерантност (6). В САЩ АХ се среща при около 30% от болните със ЗД тип 1 и при 50% до 80% от тези със ЗД тип 2 (7). Проспективно кохортно проучване отчита, че рискът от развитие на ЗД тип 2 е бил почти 2.5 пъти по-голям при лица с АХ отколкото при тези с нормално АН (8). Смъртността при тези с диагноза АХ и ЗД е 2.5 пъти по-висока от при хората без тези състояния (1).

Повечето (60% до 80%) хора със ЗД тип 2 умират от сърдечно-съдови усложнения и до 75% от сърдечно-съдовите усложнения са свързани с високото АН (Таблица 1) (9,10). АХ е основен фактор, допринасящ за бъбречна недостатъчност и засягане на очите при хора със ЗД (11,12). Скорошно проучване в Онтарио, Канада, демонстрира значително подобрение в контрола на АН при хипертоници със и без ЗД тип 2 (13,14); подобреното лечение на АХ е било свързано със значително намаляване на смъртността и хоспитализациите от сърдечно-съдови заболявания (15,16). Все пак, около две трети от хората с диабет не достигат препоръчаните целеви стойности на АН (т.е. според по-старите норми по-малко от 130/80 mm Hg), много по-висок процент в сравнение с пациентите без ЗД (14).

**АХ се дефинира като АН > 160/95 mm Hg или АН > 140/90 mm Hg според проучването.**

**Механизъм на по-високия риск за повишено АН при хора със ЗД**

Патогенезата на АХ при диабет е сложна, с взаимодействие между генетична предразположеност, различни екологични и биологични фактори като нездравословно хранене, заседнал начин на живот, задръжка на натрий, абдоминално затлъстяване, вегетативни разстройства, преждевременна артериална скованост (arterial stiffness) и ендотелна дисфункция. Според сегашните патофизиологични разбирания това е свързано с: 1) хиперинсулинемията, която е свързана с бъбречната реабсорбция на натрий; 2) повишен симпатиков тонус; 3) повишена активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (17,18). Затлъстяването, напредването на възрастта и

Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study among people of predominantly Asian origin, only 42% of the participants with DM had normal BP and only 56% of the patients with hypertension had a normal glucose tolerance (6). In the USA, AH is found in about 30% of the patients with type 1 DM and in 50% to 80% of those with type 2 DM (7). A prospective cohort study established that the risk of developing type 2 DM was almost 2.5 times higher in individuals with AH than in people with normal BP (8). The mortality rate in patients with a diagnosis AH and DM is 2.5 times higher than in people without these conditions (1).

Most of the individuals (60% to 80%) with type 2 DM die of cardiovascular complications and up to 75% of the cardiovascular complications are related to the high BP (Table 1) (9,10). AH is a major factor contributing to renal failure and eye damage in patients with DM (11,12). A recent study in Ontario, Canada demonstrated a significant improvement in the BP control in hypertensive patients with and without type 2 DM (13,14); the improved AH treatment was related to a significant decrease in the mortality rate and the number of hospitalized patients due to cardiovascular diseases (15,16). However, about two-thirds of the diabetics do not reach the recommended target BP values (i.e. according to the older norms, less than 130/80 mm Hg), a much higher percentage compared to the patients without DM (14).

*Table 1. Frequency of diabetes complications due to arterial hypertension*

Complication	Attributable risk %
Cerebral stroke	75
Coronary heart disease	35
End-stage renal disease	50
Eye complications (retinopathy)	35
Limb amputation	35

**АН is defined as BP > 160/95 mm Hg or BP >140/90 mm Hg according to the study.**

**Mechanism of the Higher Risk of Elevated BP in Patients with DM**

The pathogenesis of AH in diabetes is complicated with an interaction between the genetic predisposition, different ecological and biological factors such as unhealthy diet, sedentary lifestyle, sodium retention, abdominal obesity, vegetative disorders, premature arterial stiffness, and endothelial dysfunction. According to the current pathophysiological views this is related to: 1) hyperinsulinemia, which is connected

появата на бъбречно заболяване допълнително увеличават болестността от хипертония. Значение имат и оксидативният стрес върху съдовете, редица адипокини, инсулиновата резистентност и активатори на peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs). Тези общи пътища си взаимодействат и влияят взаимно и дори могат да причинят порочен кръг (19). АХ и ЗД са краен резултат на метаболитния синдром. Те могат, следователно, да се развият едно след друго при един и същи индивид. При пациенти със ЗД тип 2 е по-вероятно да има съпътстваща хипертония и дадена стойност на систоличното АН при тях е свързана с повече от 2-кратно увеличение на коригираната за възрастта сърдечно-съдова смъртност (20). Например, пациент със ЗД и систолно АН между 120 и 139 mm Hg има подобна честота на сърдечно-съдовата смъртност като пациент без диабет, чието систолично АН е 160-179 mm Hg. Точната причина за повишената заболеваемост и смъртност, която се дължи на високото артериално налягане при хора с диабет, независимо от другите рискови фактори, не е ясна. Но честата липса на обичайното нощно спадане на АН (non-dippers) при пациенти със ЗД вероятно е съучастващ фактор. Въпреки сходното дневно офисно и домашно АН, non-dippers имат по-високи 24-часови и нощни стойности на АН, като последните по-специално са мощен предиктор за сърдечно-съдова смъртност (21).

#### **Доказателства в подкрепа на намаляване на АН при лица със ЗД тип 2**

Фармакологичното понижаване на АН при хора с диабет е едно от най-ефективните налични медицински интервенции за предотвратяване на смърт и инвалидност. Рандомизирани контролирани проучвания за понижаване на АН лечение при хора със ЗД показват значително намаляване на смъртността, сърдечно-съдовите заболявания, честотата на очните усложнения и на бъбречните заболявания и ползите се натрупват за кратък период от време (11,12,22-26). Например, в проучването Систолна хипертония в Европа (Syst-Eur), в което изолирана систолна хипертония е била клинично определена като систолично АН повече от 160 mm Hg и на диастолно АН по-малко от 90 mm Hg, активно лечение с калциев антагонист (Nitrendipine), ангиотензин конвертиращ ензим инхибитор (АСЕ-И, Enalapril) и диуретик (Hydrochlorothiazide) намалява сърдечно-съдовата смъртност със 76% (необходим брой за лечение [NNT] е 21 за 2 години) и всички сърдечно-съдови инциденти с 67% (NNT около 13 за 2 години), с намаляване на АН средно с 9.8/3.8 mm Hg (27). В подгрупата с диабет на клиничното изпитване

with renal sodium reabsorption; 2) increased sympathetic tone; 3) increased activity in the renin-angiotensin-aldosterone system (17,18). Obesity, aging and renal disorders additionally increase the hypertension morbidity. Oxidative stress on the vessels, a number of adipokines, insulin resistance, and the activators of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs) play an important role as well. These common pathways interact, have a joint influence and can even lead to a vicious cycle (19). AH and DM are end results of the metabolic syndrome. Therefore, they can develop consequently in the same individual. Patients with type 2 DM are more likely to have concomitant hypertension and a given value of their systolic BP is related to more than 2-fold increase of the age-adjusted cardiovascular mortality (20). For example, a patient with DM and systolic BP between 120 and 139 mm Hg has a similar cardiovascular mortality rate to a patient without diabetes whose systolic BP is 160-179 mm Hg. The exact reason for the increased morbidity and mortality, a result of the elevated blood pressure in people with diabetes, regardless of the other risk factors, is unknown. However, the frequent lack of the usual BP decrease at night (non-dippers) in people with DM is probably a contributing factor. Despite the similar work and home BP levels during the day, non-dippers have higher 24-hour and night BP levels with the latter being an especially potent predictor of cardiovascular mortality (21).

#### **Evidence in Support of BP Reduction in Patients with Type 2 DM**

The pharmacological BP reduction in patients with diabetes is one of the most effective available medical interventions for mortality and disability prevention. Randomized controlled studies on BP lowering in people with DM show a significant decrease in mortality, cardiovascular diseases, frequency of eye complications, and renal disorders with the benefits accumulating in a very short period of time (11,12,22-26). For example, in the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study, where isolated systolic hypertension was clinically defined as systolic BP of more than 160 mm Hg and diastolic BP of less than 90 mm Hg, a therapy with calcium antagonist (Nitrendipine), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I, Enalapril) and diuretic (Hydrochlorothiazide) reduced the cardiovascular mortality by 76% (the number needed to treat [NNT] is 21 for 2 years) and all cardiovascular accidents – by 67% (NNT – about 13 for 2 years), with an average BP decrease of 9.8/3.8 mm Hg (27). In the diabetes subgroup of the clinical trial HOT (Hypertension Optimal Treatment), those who aimed at diastolic BP of less than 80 mm Hg were compared with the patients where the target diastolic BP was less than 90 mm Hg. Although the achieved BP level difference

HOT (Hypertension Optimal Treatment) тези, които са имали за цел диастолно АН по-малко от 80 mm Hg се сравняват с болните, при които целевото диастолно АН е било по-малко от 90 mm Hg. Въпреки че постигнатата разлика в стойностите на АН между двете групи в края на проучването е била само 4 mm Hg, това намаляване на АН води все пак до значимо намаление с 66% на риска от смърт от сърдечно заболяване или от инсулт (NNT приблизително 36 за 3.8 години лечение) (28). В епидемиологичното проучване U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) всяко намаляване на систолното АН с 10 mm Hg е свързано с понижаване на риска от свързани с диабета усложнения с 12%, от смъртни случаи, свързани с диабета, с 15%, от миокарден инфаркт с 11% и от микроваскуларни усложнения с 13% (22). При мета-анализ на рандомизирани контролирани проучвания при хора с диабет и високо АН по-интензивното в сравнение с по-малко интензивно понижаване на АН води до допълнително намаляване на стойностите на АН с 6/4 mm Hg, което намалява общата смъртност с 27% (95% доверителен интервал 5% до 44%) и по-големите сърдечно-съдови инциденти с 25% (95% доверителен интервал от 6% до 39%) (29). Стриктният контрол на кръвната глюкоза намалява риска от микроваскуларни усложнения, докато стриктният контрол на АН намалява и микро- и макроаскуларните усложнения (30).

Пациентите със ЗД в посочените по-горе клинични проучвания често са имали допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори, които не са били променени така интензивно, както в момента се препоръчва от добрата клинична практика. Съществува хипотеза, че тези признаци ще увеличат абсолютната (но не относителната) полза от антихипертензивното лечение, което води до по-нисък брой за лечение (NNT) отколкото обикновено. Поспециално, очаква се по-голям брой на тези със ЗД с нисък сърдечно-съдов риск (наскоро диагностицирани или по-млади хора, тези без допълнителни сърдечно-съдови рискове и с по-ниски стойности на изходно АН) да се нуждаят от лечение, за да се предотврати изчисленият в посочените клинични изпитвания брой събития. Въпреки това, ползите от лечението на АХ са документирани в наскоро проведени изпитвания и дори в клинично изпитване, в което са включени хора с изходни нива на АН под 130/80 mm Hg (20). Освен това, много болни със ЗД все още не получават адекватно лечение на другите установени сърдечно-съдови рискови фактори, като дислипидемията (31).

#### Цели на лечението

between the two groups at the end of the trial was only 4 mm Hg, this BP reduction, nevertheless, lead to a considerable decrease, by 66%, of the cardiovascular or stroke mortality (NNT – approximately 36 for 3.8 years of treatment) (28). In the epidemiological U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), each reduction of the systolic BP by 10 mm Hg lead to a decrease of the risk of diabetes-related complications by 12%, diabetes-related mortality – by 15%, myocardial infarction – by 11%, and microvascular complications – by 13% (22). A meta-analysis of randomized controlled studies involving people with diabetes and elevated BP shows that the more intensive BP reduction compared to the less intensive one leads to an additional BP decrease by 6/4 mm Hg, which reduces the total mortality rate by 27% (95% confidence interval of 5% to 44%) and the more serious vascular accidents by 25% (95% confidence interval of 6% to 39%) (29). Strict control of the blood glucose lowers the risk of microvascular complications while the strict BP control reduces the number of both micro- and macrovascular complications (30).

The DM patients in the above-mentioned clinical studies often had additional cardiovascular risk factors, which were not altered as intensively as the good clinical practice recommends now. There is a hypothesis that these indications will increase the absolute (but not the relative) benefit from an antihypertensive therapy, which leads to a lower number needed to treat (NNT) than usual. In particular, it is expected that a higher number of DM patients with lower cardiovascular risk (recently diagnosed or younger individuals, those without additional cardiovascular risks and lower initial BP values) will need treatment as a prevention of the calculated in the aforementioned clinical trials number of accidents. However, the advantages of the AH therapy have been documented in recent trials and even in a clinical trial, which included people with initial BP levels of under 130/80 mm Hg (20). In addition, many DM patients still do not receive adequate treatment for the other established cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia (31).

#### Aim of the Treatment

It was thought, until recently, that patients with DM should have BP target values under 130/80 mm Hg. Randomized clinical trials involving type 2 DM patients have demonstrated the positive effect of lower blood pressure in regard to cardiovascular morbidity: under 140 mm Hg for systolic blood pressure and under 85 mm Hg for diastolic blood pressure (19,32). The HOT study has shown that the benefits regarding cardiovascular accidents are demonstrated when diastolic BP level of under 80 mm Hg is reached. Banga-

До скоро се приемаше, че при болните със ЗД трябва да се достигнат прицелни стойности на АН под 130/80 mm Hg. Рандомизирани клинични проучвания при ЗД тип 2 са показали положителния ефект на пониженото артериално налягане под 140 mm Hg за систолното и под 85 mm Hg за диастолното по отношение на сърдечно-съдовите заболявания (19,32). Проучването HOT показа, че ползите по отношение на СС инциденти са при спадане на диастолното АН под 80 mm Hg. Bangalore и сътр. (33) са докладвали мета-анализ на 13 рандомизирани контролирани изследвания с 37 736 пациента със захарен диабет, нарушена гликемия на гладно или нарушен глюкозен толеранс, при които интензивната група е имала систолно налягане  $\leq 135$  mm Hg, а в стандартната то е било  $\leq 140$  mm Hg. По-интензивният контрол е довел до намаление на общата смъртност с 10% (95% CI 0.83 – 0.98), намаление на инсултите със 17%, но и до 20% увеличение на сериозните странични явления. Сistolното АН  $\leq 130$  mm Hg е било свързано с по-голямо намаление на инсултите, но не е повлияло останалите сърдечно-съдови инциденти. В проучването ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) са рандомизирани 4733 лица със ЗД, които са лекувани за постигане на таргетно систолно АН или по-малко от 140 mm Hg, или по-малко от 120 mm Hg (34,35). Основният резултат (съчетание от инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт и сърдечно-съдова смърт) не се различава значимо между двете групи след средно 4.7 год. на наблюдение, въпреки постигната средно разлика в САА 14.2 mm Hg на първа година лечение. Честотата на мозъчен инсулт е намалена, като са наблюдавани абсолютно с 0.21% по-малко инсулти годишно, което е намаление на относителния риск с 41%. Но сериозните нежелани реакции са били значимо повече в групата с целево систолично АН по-малко от 120 mm Hg, с абсолютно увеличение от 1.3% до 3.3%, до голяма степен благодарение на появата на хипотония, синкоп, брадикардия и хиперкалиемия по време на 5-годишно изпитване. Тези резултати се потвърдиха от мета-анализ, който е базиран на 5 проучвания за лечение на АХ при диабетици (36). В него се сравняват ефектите на стриктен контрол на АН спрямо обичайно прицелно АН. Не се намира разлика в крайните събития: обща смъртност с релативен риск RR 1.05, 95% CI 0.84-1.30, P = 0.69, СС с RR 1.04, 95% CI 0.73-1.48, P=0.84 и не-СС смъртност с RR 1.05, 95% CI 0.79-1.40, P=0.74, общо сериозни странични събития с RR 1.01, 95% CI 0.91-1.13, P=0.81, миокарден инфаркт с RR 0.88, 95% CI 0.71-1.11, P=0.2, сърдечна недостатъчност

lore et al. (33) reported a meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 37 736 patients with DM, impaired fasting glycemia or impaired glucose tolerance, where the intensive group had systolic BP  $\leq 135$  mm Hg while in the standard one it was  $\leq 140$  mm Hg. The more intensive control lead to a decrease of the overall mortality by 10% (95% CI 0.83 – 0.98), a decrease of the stroke cases by 17% but also to an increase of the serious adverse events by 20%. Systolic BP  $\leq 130$  mm Hg was related to a more significant decrease of strokes but it did not influence the remaining cardiovascular accidents. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) trial included 4733 randomized individuals with DM who were treated with the aim of reaching target systolic BP of either less than 140 mm Hg or less than 120 mm Hg (34,35). The basic result (a combination of myocardial infarction, stroke and cardiac arrest) did not differ significantly between both groups after an average of 4.7 years of observation despite the achieved average MAP difference of 14.2 mm Hg within the first year of treatment. Stroke frequency was diminished with an absolute decrease in the annual number of stroke cases by 0.21%, which is a decrease of the relative risk by 41%. However, there were considerably more serious unwanted adverse events in the group with target systolic BP of less than 120 mm Hg, with an absolute increase by 1.3% to 3.3% largely due to the occurrence of hypotonia, syncope, bradycardia, and hyperkalemia during the 5-year trial. These results were confirmed by a meta-analysis of 5 studies on АН therapy in diabetics (36). It compared the effects of strict BP control with the usual target BP. No difference was found in the outcome: overall mortality with a relative risk (RR) 1.05, 95% CI 0.84-1.30, P=0.69, cardiovascular mortality with RR 1.04, 95% CI 0.73-1.48, P=0.84 and non-cardiovascular mortality with RR 1.05, 95% CI 0.79-1.40, P=0.74, total serious adverse events with RR 1.01, 95% CI 0.91-1.13, P=0.81, myocardial infarction with RR 0.88, 95% CI 0.71-1.11, P=0.2, heart failure with RR 0.93, 95% CI 0.69-1.24, P=0.60 and chronic kidney disease with RR 1.02, 95% CI 0.71-1.46, P=0.84. The only benefit from intensive antihypertensive control was in regard to stroke prevention where the risk was considerably decreased by 42% - RR 0.58, 95% CI 0.39-0.88, P=0.009. Better BP control was achieved with a higher number of medicaments - 3.4 on average, compared to 2.1, P<0.00001. There is, however, a significant increase, 2.5 times, in the frequency of adverse events in the group with intensive control - RR 2.58, 95% CI 1.70-3.91, P<0.00001. The effect from the ACCORD trial and the subsequent analyses lead to a change in

с RR 0.93, 95% CI 0.69-1.24, P=0.60 и хронично бъбречно заболяване с RR 1.02, 95% CI 0.71-1.46, P=0.84. Единствено полза от интензивен антихипертензивен контрол има по отношение на превенция на мозъчните инсулти, където рискът е значимо намален с 42% - RR 0.58, 95% CI 0.39-0.88, P=0.009. По-добрият контрол на АН е постигнат с повече на брой медикаменти, средно с 3.4 с/у 2.1, P<0.00001. За сметка на това нараства значимо, над 2 и половина пъти, честотата на странични реакции в групата с интензивен контрол - RR 2.58, 95% CI 1.70-3.91, P<0.00001. Ефектът от проучването ACCORD и последващите анализи доведоха до промяна в препоръките за таргетно АН при хора с диабет, което вече не е задължително по-ниско от 130/80 mm Hg (17).

В обобщение, сегашните доказателства дават основание за намаляване на артериалното налягане при пациенти със захарен диабет до <140/85 mm Hg. Трябва да се отбележи, че по-голямо понижаване може да бъде свързано с повишен риск от сериозни странични ефекти, особено при пациенти в по-напреднала възраст и с по-голяма давност на ЗД. Следователно, рисковете и ползите при интензивно лечение на артериалното налягане трябва да бъдат внимателно обсъдени при всеки индивидуален пациент.

#### **Поведение при болни със ЗД и АХ**

Лечението на диабетиците с АХ започва с промени в начина на живот (намаляване на телесното тегло, редовни физически упражнения, умерено ограничаване на солта, протеините и алкохола), както и с контрол на хипергликемията, дислипидемията и протеинурията. Проучването Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) показва, че промяната в начина на живот с физическа активност, диета, бедна на натрий, наситени мазнини и холестерол и богата на калий, калций, фибри и плодове намаляват АН (37). При този диетичен режим се препоръчва ограничаване на приема на готварска сол до по-малко от 2 300 mg дневно (1 500 mg дневно при възрастни). Това е особено важно за диабетиците, тъй като прекомерният прием на натрий при наличие на ЗД може да намали антихипертензивните ефекти на медикаментите и техния благоприятен ефект върху протеинурията. Диета като DASH също така повлиява благоприятно контрола на ЗД и превенцията на усложненията извън контрола на АН. Има доказателства, че аеробни упражнения с продължителност 20-40 мин пет пъти седмично намаляват значимо АН при диабетици (38).

#### **Първоначална фармакотерапия**

Изборът на най-подходящия терапевтичен режим

the recommendation of target BP in individuals with diabetes, which now does not need to be lower than 130/80 mm Hg (17).

In summary, current proof provides ground for lowering blood pressure in patients with diabetes mellitus to <140/85 mm Hg. It should be noted that the more significant lowering can be related to a higher risk of serious adverse effects, especially in patients at an advanced age and those suffering from DM for a longer time. Therefore, the risks and benefits from a more intensive BP therapy must be discussed carefully for each individual patient.

#### **Management of Patients with DM and AH**

The treatment of diabetics with AH starts with lifestyle changes (weight loss, regular physical exercise, moderate limiting of salt, proteins and alcohol) as well as control of hyperglycemia, dyslipidemia and proteinuria. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial demonstrated that lifestyle changes consisting of physical activity, a diet low in sodium, saturated fats and cholesterol and rich in potassium, calcium, fibers and fruits reduced BP (37). This dietary regimen recommends limiting table salt to less than 2 300 mg daily (1 500 mg daily for adults). This is especially important for diabetics because excess sodium intake in the presence of DM may reduce the antihypertensive effects of the drugs and their positive impact on the proteinuria. A diet such as DASH can also influence positively the DM control and the prevention of complications beyond BP control. There is proof that aerobic exercises with a duration of 20-40 minutes, five times per week, can significantly lower BP in diabetics (38).

#### **Initial Pharmacotherapy**

The choice of the most suitable therapy in DM patients has not been fully established yet and it must be individualized based on the patient's age, concomitant diseases such as chronic kidney diseases, coronary heart disease (CHD), the state of DM and the AH stage as well as other factors. Drugs from the group of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) are a first-line potential therapy in all patients with AH and DM (39). They reduce the micro- and macrovascular complications in DM patients. In a substudy of the HOPE clinical trial, which included hypertensive and normotensive individuals, high-risk diabetics treated with the ACE inhibitor ramipril with a target dose of 10 mg once daily experienced a significant decrease of all macrovascular complications – combined end target: myocardial infarction (MI), cerebral stroke and CVD death – by 25% and cerebral stroke alone by about 33%, compared with placebo plus conventional therapy (26). The largest ARB

при болни със ЗД все още не е напълно установен и трябва да е индивидуализиран в зависимост от възрастта на пациента, наличните придружаващи заболявания като хронични бъбречни заболявания, коронарна болест на сърцето, състоянието на ЗД и степента на АХ и други фактори. Медикаменти от групата на АСЕ инхибиторите или на ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) са потенциална терапия от първа линия при всички хора с АХ и ЗД (39). Те намаляват микро- и макроvascularните усложнения при болните със ЗД. В подпроучване на клиничното изпитване HOPE, което включва и хипертоници, и нормотоници, високорискови диабетици, лекувани с АСЕ инхибитора ramipril с прицелна доза 10 mg веднъж дневно, са имали значимо намаляване на всички макроvascularни усложнения – комбинирана крайна цел МИ, мозъчен инсулт и смърт от ССЗ с 25% и само мозъчен инсулт с около 33%, в сравнение плацебо плюс конвенционална терапия (26). Най-голямото проучване с АРБ ONTARGET е проведено сред широк спектър пациенти с висок риск от ССЗ.

trial – ONTARGET, was conducted among a wide spectrum of patients with a high risk of CVDs. The results showed that ARBs are equal to ACE inhibitors in terms of cardiovascular benefits. ONTARGET researched the effects of telmisartan in comparison to ramipril and demonstrated that the ARB was as effective as the ACE inhibitor in reducing macrovascular complications (cardiovascular mortality, MI, cerebral stroke and hospitalizations related to heart failure) (40). The study also showed that a combination of the two medicaments does not benefit any further the decrease of cardiovascular complications. In the ADVANCE trial a combined therapy with perindopril/indapamide, compared with placebo, reduced BP with 5.6/2.2 mm Hg in patients with type 2 DM after an average of 4.3 years. The relative risk of considerable micro- or macrovascular events was reduced by 9% (hazard ratio 0.91, 95% CI 0.83—1.00, p=0.04). Only the macrovascular complications were insignificantly decreased by 8% (HR 0.92; 0.81—1.04, p=0.16). Active antihypertensive treatment reduced the risk of cardiovascular mortality by 18% (HR 0.82, 0.68—

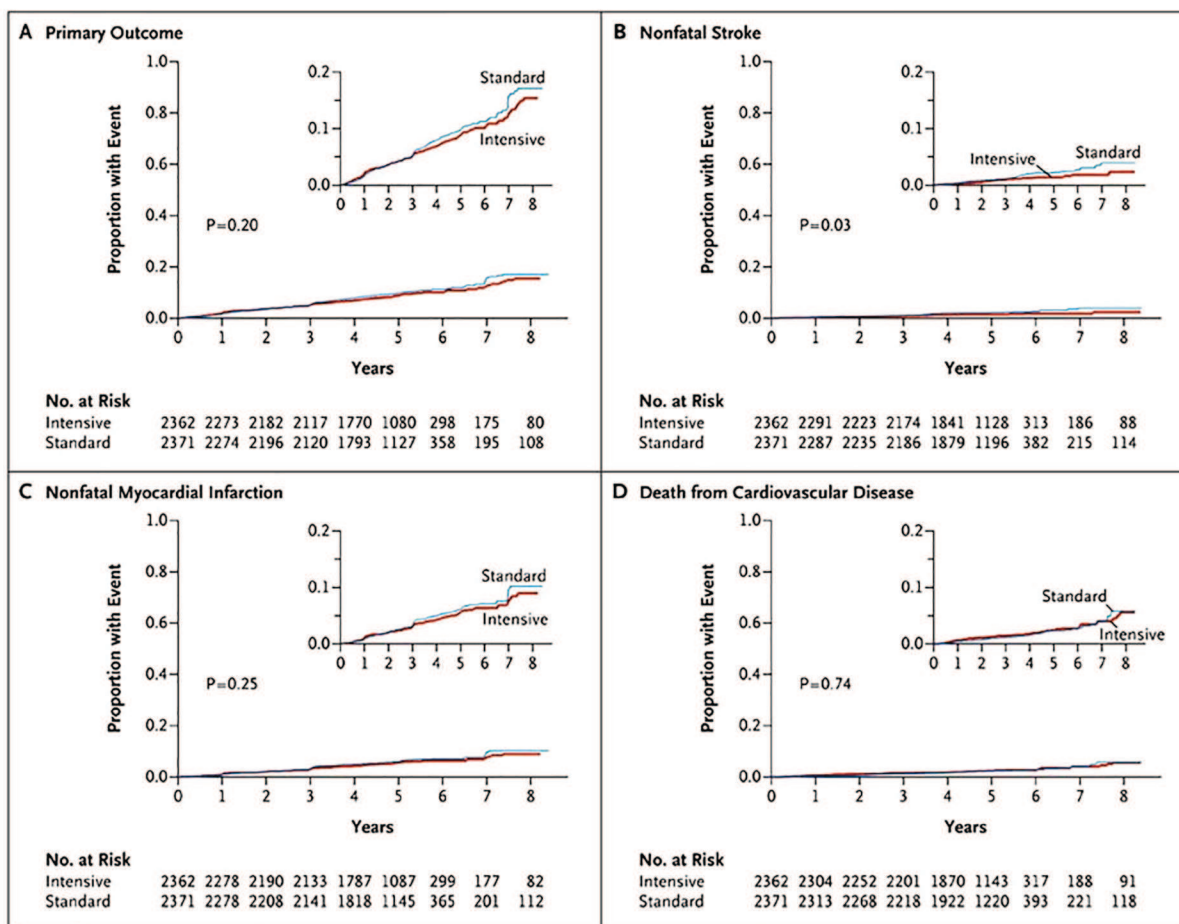


Fig.1. Basic cardiovascular results from the ACCORD trial in individuals with type 2 DM based on the intensity of the conducted anti-hypertensive treatment (34)

Резултатите показаха, че АРБ са равностойни на АСЕИ по отношение на сърдечно-съдовите ползи. ONTARGET проучи ефектите на telmisartan в сравнение с ramipril и показа, че АРБ е еднакво ефективен с АСЕИ за намаляване на макроаскуларните усложнения (СС смъртност, МИ, мозъчен инсулт и хоспитализации за сърдечна недостатъчност) (40). Проучването показва също, че комбинацията от двата медикамента не носи допълнителни ползи за намаляване на сърдечните усложнения. В проучването ADVANCE комбинираната терапия с perindopril/indapamide в сравнение с плацебо намалява АН с 5.6/2.2 mm Hg при болни със ЗД тип 2 след средно 4.3 год. Релативният риск от голямо микро- или макроаскуларно събитие е редуциран с 9% (hazard ratio 0.91, 95% CI 0.83—1.00,  $p=0.04$ ). Само макроаскуларните усложнения са намалени несигнификантно с 8% (HR 0.92; 0.81—1.04,  $p=0.16$ ). Активното антихипертензивно лечение намалява риска от СС смъртност с 18% (HR 0.82, 0.68—0.98,  $p=0.03$ ) и общата смъртност с 14% (HR 0.86, 0.75—0.98,  $p=0.03$ ) (25). В същото време, интензивният гликемичен контрол в хипогликемичното рамо на същото проучване не е променил значимо прогнозата при болните със ЗД тип 2 с изключение на микроаскуларните усложнения, които намаляват с 14%, главно за сметка на редукция на нефропатията - по-малко с 21% (41). Използването на терапевтичен режим с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) или на ангиотензин-рецепторен блокатор (АРБ) за понижаване на АН има допълнителни предимства при хора с хронично бъбречно заболяване и микроалбуминурия или макроалбуминурия (29). Комбинацията от два PAC инхибитори се препоръчва за намаляване на микроаскуларните усложнения и най-вече забавяне на бъбречното засягане и албуминурията (42,43).

Алтернативно лечение първа линия включва дългодействащи блокери на калциевите канали (БКК) и ниски дози диуретици при хора без микроалбуминурия (14). Диуретичното лечение намалява големите сърдечно-съдови инциденти при хипертоници с или в риск от ЗД до степен, подобна на тази на дългодействащ БКК или АСЕ инхибитор (44). Ниски дози тиазиден диуретик са довели до намаляване на честотата на СС инциденти с 34%, като редукцията на абсолютния риск е била двукратно по-голяма при участниците със ЗД, отколкото при недиабетици (45).

БКК намаляват значимо АН при хора със ЗД. Няколко проучвания установяват положителен ефект на този клас медикаменти за редукция на честотата

0.98,  $p=0.03$ ) and the overall mortality – by 14% (HR 0.86, 0.75—0.98,  $p=0.03$ ) (25). At the same time, the intensive glycemic control in the hypoglycemic arm of the same trial did not change significantly the prognosis in patients with type 2 DM with the exception of microvascular complications, which are reduced by 14%, mainly at the expense of a nephropathy reduction – lowered by 21% (41). The use of a therapeutic regimen with an inhibitor of the angiotensin-converting enzyme (ACE) or an angiotensin receptor blocker (ARB) for BP decrease had additional advantages for individuals with chronic kidney disease and microalbuminuria or macroalbuminuria (29). A combination of two PAC inhibitors is recommended for a reduction of macrovascular complications and especially for delaying renal impairment and albuminuria (42,43).

An alternative first-line therapy includes long-acting calcium channel blockers (CCBs) and low doses of diuretics in individuals without microalbuminuria (14). A diuretic therapy decreases acute cardiovascular accidents in hypertensive patients having or with a risk of DM to a degree similar to that of a long-acting CCB or ACE inhibitor (44). Low doses of thiazide diuretics lead to a decrease in the frequency of cardiovascular accidents by 34% with a two times higher reduction of the absolute risk in participants with DM than in non-diabetics (45).

CCBs decrease BP significantly in individuals with DM. Several studies established a positive effect of this class of medicaments for a reduction of the CVD rate in diabetics and those without any impairment of the glucose metabolism (28,46,47). At the same time a direct comparison of the CCB nitrendipine and the PAC inhibitor lisinopril in the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) study found the advantage of ACE inhibitors in reducing cardiovascular events (48).

Beta-1 selective blockers are useful in DM patients as part of the complex combined therapy, have few insignificant adverse effects such as missing hypoglycemic episodes and reduced sensitivity. However, their worth as monotherapy is unclear. They are preferred in diabetics with CHD but their benefit in stroke prevention is less than, for example, ARBs as it was demonstrated in the LIFE trial (49). Apart from this, it has been observed that the risk of new-onset DM is increased by 25% in combined therapy with a beta blocker and a diuretic. The possible mechanisms which lead to impaired glucose metabolism after the use of beta blockers are weight gain, reduced insulin secretion from the beta cells of the pancreas and decreased blood circulation in the microcirculation of the skeletal muscles, which lowers the insulin sensi-



на ССЗ при диабетици и при тези без нарушение в глюкозния метаболизъм (28,46,47). В същото време, директно сравнение на БКК nitrendipine с РАС инхибитор lisinopril в проучването Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) намира предимство за АСЕИ при намаляване на сърдечните събития (48).

Бета-1 селективните блокери са полезни при болни със ЗД като част от комплексно комбинирано лечение, имат малко незначими странични ефекти като преодоляване на хипогликемични епизоди и намалена чувствителност. Тяхната стойност, обаче, като монотерапия не е ясна. Предпочитат се при диабетици с КБС, но ползата за превенция на мозъчен инсулт от тях е по-малка, отколкото например АРБ, както бе показано в проучването LIFE (49). Освен това, има наблюдения, че рискът от развитие на нов ЗД се увеличава с 25 % при лечение с комбинирана терапия с бета-блокери и диуретик. Вероятните механизми, които водят до нарушенията в глюкозния метаболизъм след приложение на бета-блокери, са нарастването на телесното тегло, намалена секреция на инсулин от бета-клетките на панкреаса и намален кръвоток в микроциркулацията на скелетните мускули, което намалява инсулиновата чувствителност. Това ги прави неподходящи за лечение на АХ при болни с метаболитен синдром и наличие на инсулинова резистентност. Все пак, новата генерация бета-блокери със съдоразширяващ ефект, като carvedilol и nebivolol, вероятно са по-подходящи и с по-малко странични действия (50).

Проучване в Онтарио разкри, че 27% от пациентите с диабет, които са имали неконтролирано АН не са били лекувани въобще и само 45% от тези, които са приемали множество лекарства за АХ, са имали предписан диуретик (13). Настоящите данни показват, че липсата на интензифициране на фармакотерапията е основната причина за липсата на контрол на АН. По време на клиничните изпитвания понякога са необходими комбинации от четири или повече лекарства за контрол на АН (51). Лекарите, които се грижат за хора с високо АН и ЗД, трябва да използват индивидуализирани комплексни антихипертензивни режими, съобразени с клиничния профил на своите пациенти.

#### **Комбинация от две лекарства**

Комбинация от две лекарства трябва да се има предвид за начална терапия, ако АН е 150/90 mm Hg или по-високо. Като цяло, лекарствата в комбинация трябва да се избират измежду различните инициращи варианти на терапия. Единствено изключение е комбинация от АСЕ инхибитор с АРБ, който има повече странични ефекти от терапията с

тивити. Това ги прави unsuitable за АН лечение при пациенти с метаболитен синдром и инсулинова резистентност. Въпреки това, новата генерация бета блокери с вазодилаторен ефект като carvedilol и nebivolol вероятно са по-подходящи и с по-малко странични ефекти (50).

Изследване в Онтарио определило, че 27% от диабетици, които нямали контролирано АН, никога не били лекувани и само 45% от тези, които били лекувани с различни лекарства за АН, били предписани диуретик (13). Настоящите данни показват, че липсата на интензифициране на фармакотерапията е основната причина за липсата на контрол на АН. По време на клиничните изпитвания понякога са необходими комбинации от четири или повече лекарства за контрол на АН (51). Лекарите, които се грижат за хора с високо АН и ЗД, трябва да използват индивидуализирани комплексни антихипертензивни режими, съобразени с клиничния профил на своите пациенти.

#### **А Комбинация от Два Лекарства**

Комбинация от два лекарства трябва да се има предвид за начална терапия, ако АН е 150/90 mm Hg или по-високо. Обикновено, лекарствата в комбинация трябва да се избират измежду различните инициращи варианти на терапия. Единствено изключение е комбинация от АСЕ инхибитор и АРБ, която има повече странични ефекти от терапията с АСЕ инхибитор само и няма терапевтично преимущество над всяко лекарство поотделно (52,40). Следователно, комбинация от АСЕ инхибитор и АРБ е изрично не препоръчвана, освен в случаите на микроалбуминурия, за които комбинацията може да има допълнително преимущество. Изследванията показват, че индивиди с АН и висок кардиоваскуларен риск, дължащ се на диабет или други заболявания, постигнали значително намаление на риска, когато са лекувани с АСЕ инхибитор и ССБ вместо АСЕ инхибитор в комбинация с диуретик (53). Лекарите трябва да имат тази комбинация предвид за пациенти с висок риск (39).

#### **А Комбинация от Три или Четири Лекарства**

Когато няма противопоказания, диуретици са обикновено препоръчвани за пациенти, при които АН е трудно за контрол (54). Често, по-високи дози диуретици са необходими, когато има резистентна хипертензия (55). Поддържане на нормални нива на калий в сыворотката е важно, за да се намали ефектът на диуретиците на нивата на глюкоза в кръвта и да се постигне максимално намаление на кардиоваскуларни инциденти (56,57). Мощни комбинации от 3 таблетки (4 лекарства) за намаление на АН обикновено включват таблетка с диуретик и/или АСЕ инхибитор, или АРБ плюс 2 от следните: таблетка с дългодействащ ССБ; таблетка с спиронолактон; или таблетка с дългодействащ бета блокери. Регулярно наблюдение на калия в сыворотката

АСЕ инхибитор сам и няма терапевтично предимство пред всяко лекарство самостоятелно (52,40). За това комбинация от АСЕ инхибитор и АРБ изрично не се препоръчва, освен ако не е налице микроалбуминурия, за които комбинацията може да има допълнителни предимства. Проучванията показват, че хората с АХ и с висок сърдечно-съдов риск, дължащ се на диабет или други заболявания, са постигнали по-значимо намаляване на риска от сърдечно-съдови събития, когато лечението е с било провеждано с АСЕ инхибитор плюс БКК вместо с АСЕ инхибитор плюс диуретик (53); лекарите трябва да имат предвид тази комбинация при болни с висок риск (39).

#### **Комбинации от три и четири лекарства**

При липса на противопоказания, диуретици обикновено се препоръчват за пациенти, при които АН е трудно за контрол (54); често са необходими повисоки дози от диуретични медикаменти при резистентна хипертония (55). Поддържането на нормално ниво на серумния калий е важно, за да се намали ефектът на диуретиците върху нивата на кръвната захар и да се постигне максимално снижаване на сърдечно-съдовите инциденти (56,57). Мощни комбинации с 3-таблетки (4-лекарства) за понижаване на АН обикновено включват таблетка, съдържаща диуретик и/или АСЕ инхибитор, или АРВ, плюс 2 от следните: таблетка, съдържаща дългодействащ БКК; таблетка, съдържаща спиронолактон; или таблетка, съдържаща дългодействащ  $\beta$ -блокатор. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий, ако е предписан спиронолактон, особено ако изходните нива на серумния калий са в горния край на нормалния диапазон и ако скоростта на гломерулна филтрация се намалява, или ако има едновременната употреба на други лекарства, които причиняват задръжка на калий.

Въпреки че са необходими няколко лекарства за контрол на АН, значителното понижаване на АН при хора с диабет е една от много малкото медицински интервенции с намаляване на разходите (т.е. цената на понижаване на АН е по-малка от цената на предотвратените усложнения) (58). Освен това, качеството на живот може да се подобри с по-интензивно понижаване на АН (59).

#### **Хората със ЗД и АХ обикновено имат и други сърдечно-съдови рискови фактори**

Въпреки че хипертонията е водещ рисков фактор при хора със ЗД, други рискове за здравето са също много важни. Експертите препоръчват хората с високо АН и диабет да бъдат оценени и лекувани по подходящ начин за дислипидемия, прекратяване

sium is recommended if spironolactone is prescribed, especially if the initial serum potassium levels are in the upper end of the normal range and if the glomerular filtration rate decreases, or if there is a simultaneous intake of other drugs which cause potassium retention.

Despite the need of several drugs for BP control, the significant BP reduction in individuals with diabetes is one of the very few medical interventions with decreasing cost (i.e. the cost of BP reduction is lower than the cost of the prevented complications) (58). Apart from this the quality of life may be improved with more intensive BP reduction (59).

#### **Individuals with DM and AH Usually Have Additional Cardiovascular Risk Factors**

Although hypertension is a leading risk factor in individuals with DM, other health risks are also very important. Experts recommend that patients with high BP and diabetes should be evaluated and treated in a suitable way for dyslipidemia, smoking cessation, lowering blood glucose levels, abdominal obesity, sedentary lifestyle and have their unhealthy eating habits corrected. Lifestyle changes and maintaining medicinal regimens are still the cornerstone of achieving and preserving the target BP levels. Currently, proof of the role of acetylsalicylic acid (ASA) in individuals with diabetes and hypertension is insufficient. In the HOT study, patients with AH benefited from taking ASA in achieving a reduction of cardiovascular accidents (28). Despite this, there is lack of advantage of the ASA therapy in primary prevention of cardiovascular diseases in DM patients (60-62). Finally, a complex and detailed regimen, which includes lifestyle changes and pharmacotherapy to influence numerous risk factors, was linked to a decrease by more than 40% of the overall mortality after 8 years of therapy (number needed to treat, NNT=5, for the prevention of one lethal outcome), which highlights the importance of integrated regimens, which can evaluate and influence all cardiovascular risk factors (63).

#### **CONCLUSION**

The discovery and treatment of AH in DM patients is one of the most effective means for the prevention of adverse events. All healthcare specialists must double their efforts to improve the level of AH control in diabetes patients. The effects of the improved AH control over the mortality rate and the rate of cardiovascular accidents are significant and will lead to cost savings in the healthcare system. There is a need for the development of programs for knowledge building and translation of scientific proof, which will be

на тютюнопушенето, за намаляване на повишените нива на кръвната глюкоза, на абдоминално затлъстяване, заседнал начин на живот и коригиране на нездравословните хранителни навици. Промени в начина на живот и спазване на лечебните режими си остават крайъгълен камък за постигането и поддържането на прицелните стойности на АН. Понастоящем доказателствата за ролята на ацетилсалицилова киселина (АСК) при хора с диабет и хипертония са недостатъчни. В НОТ проучването болните с АХ са имали полза от прием на АСК за намаляване на сърдечно-съдовите инциденти (28). Въпреки това, налице е липса на полза от лечението с АСК при първичната превенция на сърдечно-съдови заболявания при проучвания на хора със ЗД (60-62). Накрая, комплексна и задълбочена програма, която включва промени в начина на живот и фармакотерапия за повлияване на множество рискови фактори, е била свързана с намаление с повече от 40% на общата смъртност след 8 години лечение (брой нужни за лечение, NNT=5, за предотвратяване на един смъртен изход), което подчертава значението на интегрирани програми, които да оценяват и повлияват върху всички сърдечно-съдови рискови фактори (63).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Откриването и лечението на АХ при пациенти със ЗД е едно от най-ефективните средства за предотвратяване на нежелани събития. Всички специалисти по здравни грижи трябва да удвоят усилията си за подобряване на равнището на контрола на АХ при пациенти с диабет. Ефектите от подобряване на АХ контрол върху смъртността и честотата на сърдечно-съдовите събития са значителни и ще доведат до икономии на разходи за системата на здравеопазването. Трябва да се разработват програми за изграждане на познания и за превод на научните доказателства, които да са насочени към професионалистите по здравни грижи и към хората със ЗД. Това ще подпомага лекари, медицински сестри, фармацевти и други медицински специалисти в решаването на проблема с непоследователно лечение на АХ при пациенти със захарен диабет.

### Адрес за кореспонденция:

доц. д-р Йото Йотов, дм  
Втора клиника по кардиология - неинвазивна  
УМБАЛ „Св. Марина“  
Катедра по вътрешни болести  
Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“  
бул. „Христо Смирненски“ 1  
9010 Варна  
тел/факс: 052 302 933, 0887 308 138  
е-поща: y\_yotov@yahoo.com

directed to healthcare professionals and DM patients. This will help doctors, nurses, pharmacists and other health professionals with the solution of the problem of inconsistent AH treatment in patients with diabetes mellitus.

### Address for correspondence:

Assoc. Prof. Yoto Yotov, MD, PhD  
Second Cardiology Clinic – Noninvasive  
St. Marina University Hospital  
Department of Internal Medicine  
Medical University of Varna  
1 Hristo Smimenski Blvd  
9010 Varna, Bulgaria  
Tel., fax: +359 52 302 933, +359 887 308 138  
e-mail: y\_yotov@yahoo.com

## REFERENCES

1. Public Health Agency of Canada. Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: hypertension in Canada, 2010. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2010.
2. Public Health Agency of Canada. Report from the National Diabetes Surveillance System: diabetes in Canada, 2009. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2009.
3. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006;55:3556 – 3565
4. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, Chan NN, Mangili R, Reboldi GP, Fuller JH. Trends in hypertension management in Type I diabetes across Europe, 1989/1990 – 1997/1999. *Diabetologia* 2002;45:1362 – 1371
5. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011;20: 348 – 354
6. Cheung BM. The hypertension-diabetes continuum. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010; 55: 333–339
7. Landsberg L, Molitch M. Diabetes and hypertension: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26:621–628
8. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000;342:905–912
9. Bild D, Teutsch SM. The control of hypertension in persons with diabetes: a public health approach. *Public Health Rep* 1987;102(5):522-529
10. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update.

- Hypertension 2001;37(4):1053-1059
11. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869
  12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, 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(12):851-860
  13. McInnis NH, Fodor G, Lum-Kwong MM, Leenen FH. Antihypertensive medication use and BP control: a community-based cross-sectional survey (ONBP). *Am J Hypertens* 2008;21(11):1210-1215. Epub 2008 Sep 4
  14. Leenen FH, Dumais J, McInnis NH, Turton P, Stratyckuk L, Nemeth K, et al. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ* 2008;178(11):1441-1449
  15. Campbell NR, Brant R, Johansen H, Walker RL, Wielgosz A, Onysko J, et al. Increases in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. *Hypertension* 2009;53(2):128-134. Epub 2008 Dec 29
  16. McAlister FA, Feldman RD, Wyard K, Brant R, Campbell NR, CHEP Outcomes Research Task Force. The impact of the Canadian Hypertension Education Programme in its first decade. *Eur Heart J* 2009;30(12):1434-1439. Epub 2009 May 19
  17. Rydén L, Grant P, Anker SD, Berne C, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087
  18. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 27: 441-451
  19. Cheung BMY, Li C. Diabetes and Hypertension: Is There a Common Metabolic Pathway? *Current Atherosclerosis Reports* 2012;14(2):160-166
  20. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-444
  21. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46(1):156-161. Epub 2005 Jun 6
  22. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK-PDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-713
  23. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-1097
  24. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54-B64
  25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-840
  26. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355(9200):253-259
  27. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340(9):677-684
  28. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755-1762
  29. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;5(12):1410-1419
  30. Ganesh J, Viswanathan V. Management of diabetic hypertensives. *Indian J Endocrd Metab* 2011;15(Suppl4): S374-S379
  31. Neutel CI, Morrison H, Campbell NR, de Groh M. Statin use in Canadians: trends, determinants and persistence. *Can J Public Health* 2007;98(5):412-416
  32. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575 – 1585
  33. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123: 2799 – 2810
  34. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr., et al., ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585. Epub 2010 Mar 14

35. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85
36. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 30;10:CD008277. doi: 10.1002/14651858.CD008277.pub2
37. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001;38:155-158
38. Wallace JP. Exercise in hypertension. *Sports Med.* 2003;33:585-598
39. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2—therapy. *Can J Cardiol* 2010;26(5):249-258
40. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559
41. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560- 2572
42. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotension system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444
43. Joshi SR, Yeolekar ME, Tripathi KK, Giri J, Maity AK, Chopda M, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of Losartan and Ramipril combination in the management of hypertensive patients with associated diabetes mellitus in India (LORD Trial) *J Assoc Physicians India* 2004;52:189-195
44. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165(12):1401-1409
45. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892
46. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment of older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764
47. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082
48. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. 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
49. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010
50. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292: 2004; 2227-2236
51. Pool JL. Is it time to move to multidrug combinations? *Am J Hypertens* 2003;16(11 Pt 2):36S-40S
52. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-553
53. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-2428
54. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):646-661
55. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39(5):982-988
56. Agarwal R. Hypertension, hypokalemia, and thiazide-induced diabetes: a 3-way connection. *Hypertension* 2008;52(6):1012-1013. Epub 2008 Nov 3
57. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35(5):1025-1030
58. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, in-

- tensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287(19):2542-2551
59. Wiklund I, Halling K, Rydén-Bergsten T, Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood Press* 1997;6(6):357-364
  60. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86. Erratum in: *BMJ* 2002; 324(7330): 141
  61. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-2141. Epub 2008 Nov 9
  62. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840
  63. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-591