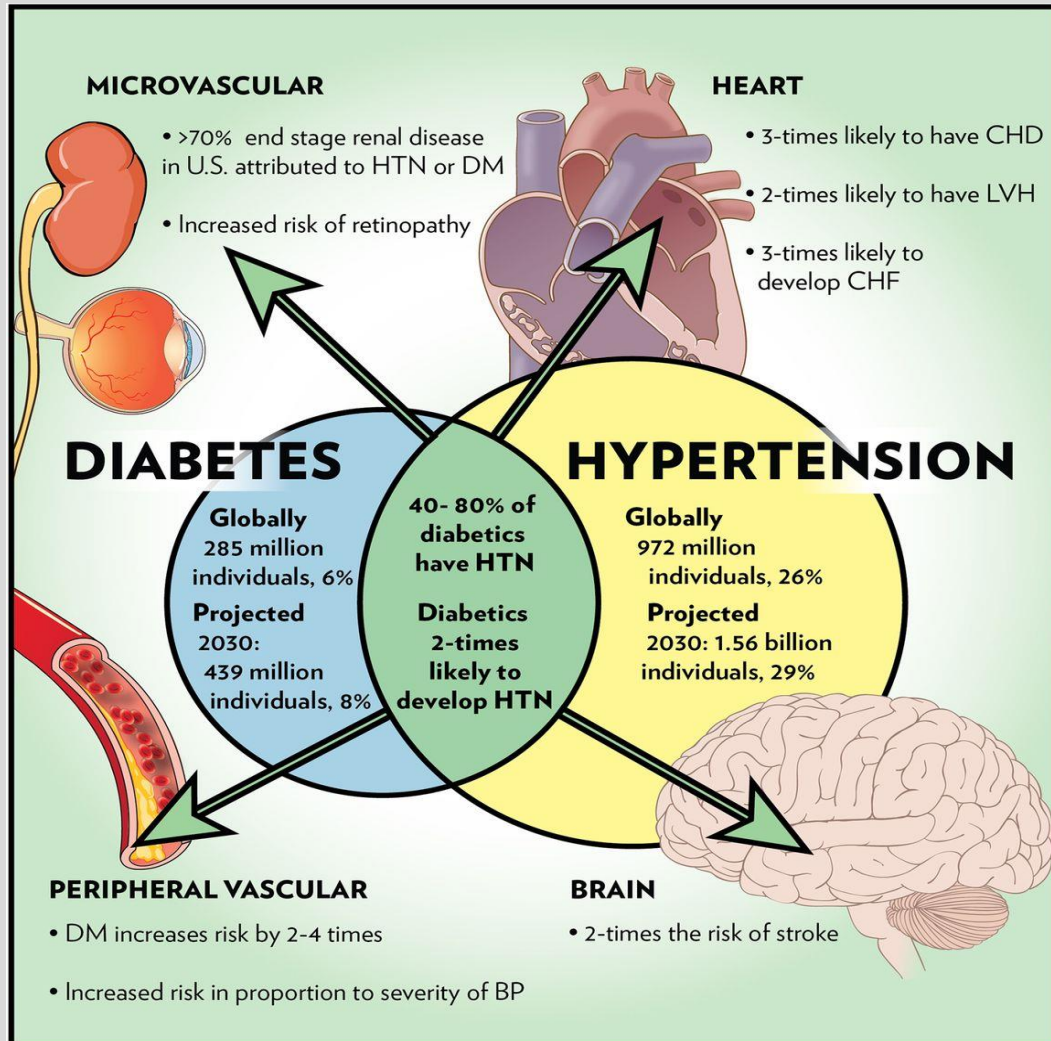




# ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Σ.Ζιάκκα  
Ν.Ε.Ε.Σ Αθήνα

## ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΥΠΕΡΤΑΣΗ : ‘Η επιδημία των τελευταίων δεκαετιών’



➤ 200.000.000 παγκοσμίως με ΣΔ και ΑΥ

➤ 34.200.000 πληθυσμού ΗΠΑ (10.5%)

➤ 73,6% των ενηλίκων διαβητικών έχουν υπέρταση

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Υπέρταση εμφανίζει το 50-80% των διαβητικών τύπου 2 και το 30% των διαβητικών τύπου 1 ( 80-90% του ολικού πληθυσμού των διαβητικών)
- Οι υπέρτασικοί έχουν 2,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 2 , αλλά και οι διαβητικοί έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν υπέρταση
- ARIC, CARDIA, Framingham study : Η υπέρταση είναι παράγοντας κινδύνου και προβλέπει την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2

*Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? Curr Atheroscler Rep. 2012;14:160–166. doi: 10.1007/ s11883-012-0227-2*

*Wei GS, Coady SA, Goff DC Jr, Brancati FL, Levy D, Selvin E, Vasan RS, Fox CS. Blood pressure and the risk of developing diabetes in African Americans and whites: ARIC, CARDIA, and the Framingham heart study. Diabetes Care. 2011;34:873–879. doi: 10.2337/dc10-1786*

*ARIC , CARDIA, Framingham study*

## ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ-ΔΙΑΒΗΤΗ σε ΦΥΛΑ ΚΑΙ ΦΥΛΕΣ

▪ **Women with impaired glucose tolerance (IGT) and DM** have a higher incidence of HTN than men with equivalent impairment in glucose homeostasis.

▪ *(Haffner SM, Valdez R, Morales PA, et al. Greater effect of glycemia on incidence of hypertension in women than in men. Diabetes Care 1992;15:1277–84.)*

▪ **Diabetic women** also have higher relative risk for death from CVD than diabetic men.

▪ *(Hu G, DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia 2003;46:608–17.)*

▪ Greater insulin resistance is associated with a greater risk of incident hypertension among **Black** participants

*Jackson Heart Study*

▪ **Mexican-American** populations, who have a high prevalence of DM, have a lower risk of coexistent uncontrolled HTN compared with **African** Americans and **White** participants.

*(Liu X, Song P. Is the association of diabetes with uncontrolled blood pressure stronger in Mexican Americans and Blacks than in Whites among diagnosed hypertensive patients? Am J Hypertens 2013 Nov; 26(11): 1328–1334.)*

---

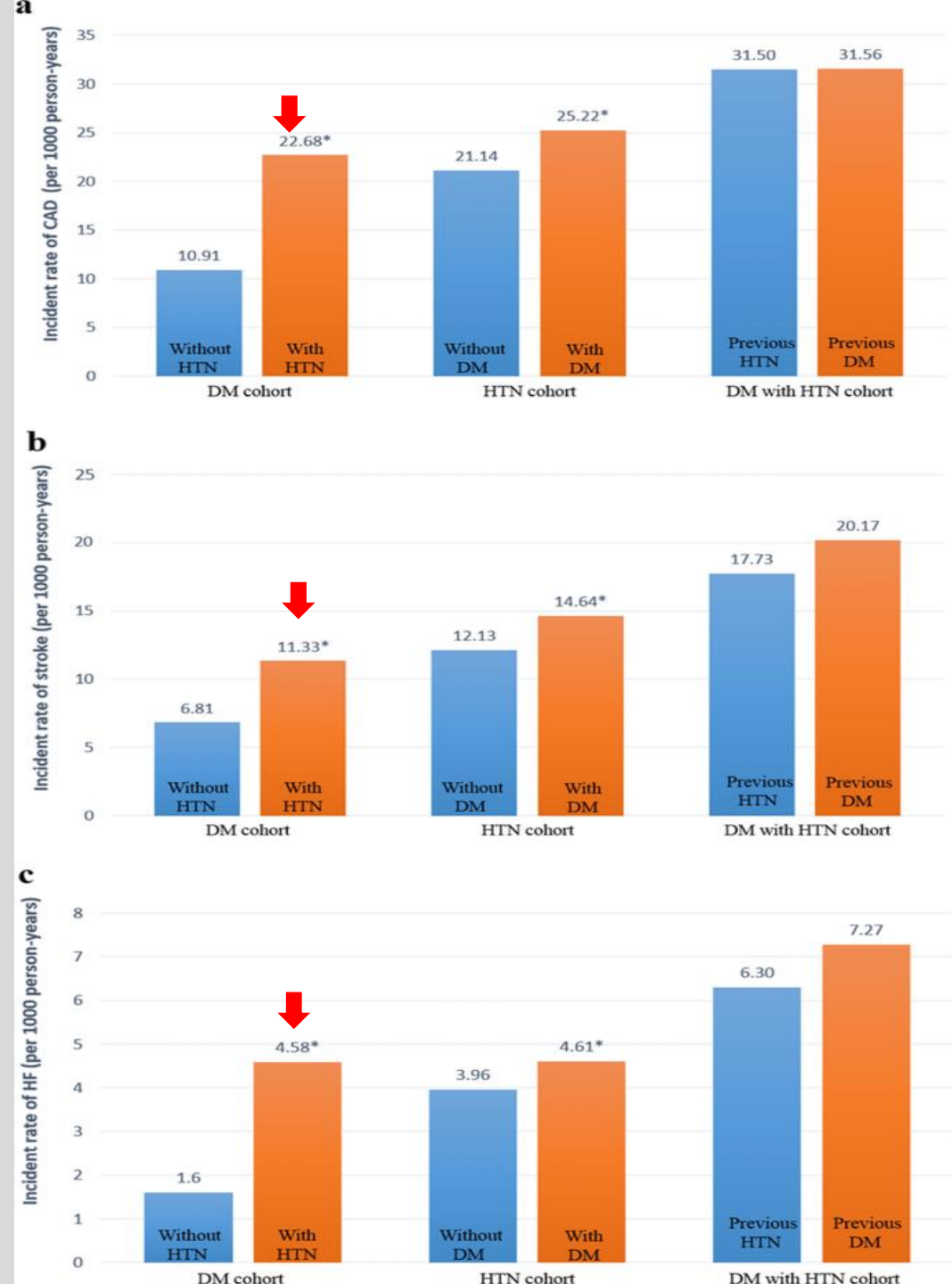
❖ *At present, limited data are available on the incidence of coexistent HTN and DM among **Asian** people in the United States*

❖ *Social and environmental disparities likely help to explain partially the poorer outcomes in different ethnicities..*

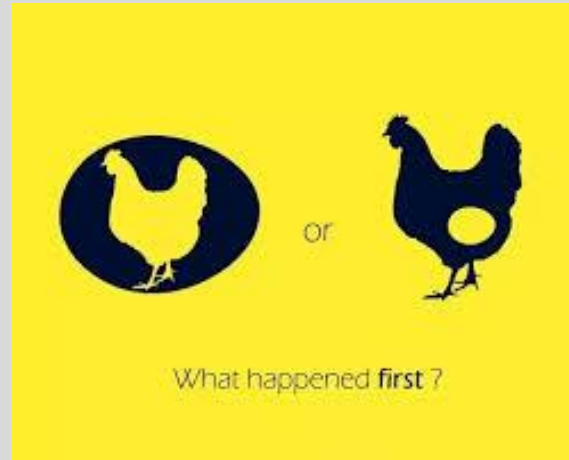
# ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΑΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

..Hypertension seemed to have a greater impact  
on CVD risk..

*Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease development  
Fu-Shun Yen et al.  
Journal of Translational Medicine volume 20, Article number: 9 (2022)*



## The Chicken-Egg Question Revisited



**ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ ΣΧΕΣΗ**

**ΣΔ ↔ ΑΥ**

## ΤΡΕΙΣ ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΕΣ ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ

- ✓ Σημαντική διαφορά ΣΔ1 – ΣΔ2 ως προς την εμφάνιση και την παθογένεια της υπέρτασης
- ✓ Διαφοροποίηση παθογένειας υπέρτασης ανάλογα με τα στάδια εξέλιξης του ΣΔ 2
- ✓ Ο ΣΔ προκαλεί υπέρταση αλλά και η υπέρταση προκαλεί ΣΔ2

✓ Σημαντική διαφορά ΣΔ1 – ΣΔ2 ως προς την εμφάνιση υπέρτασης

Υπέρταση

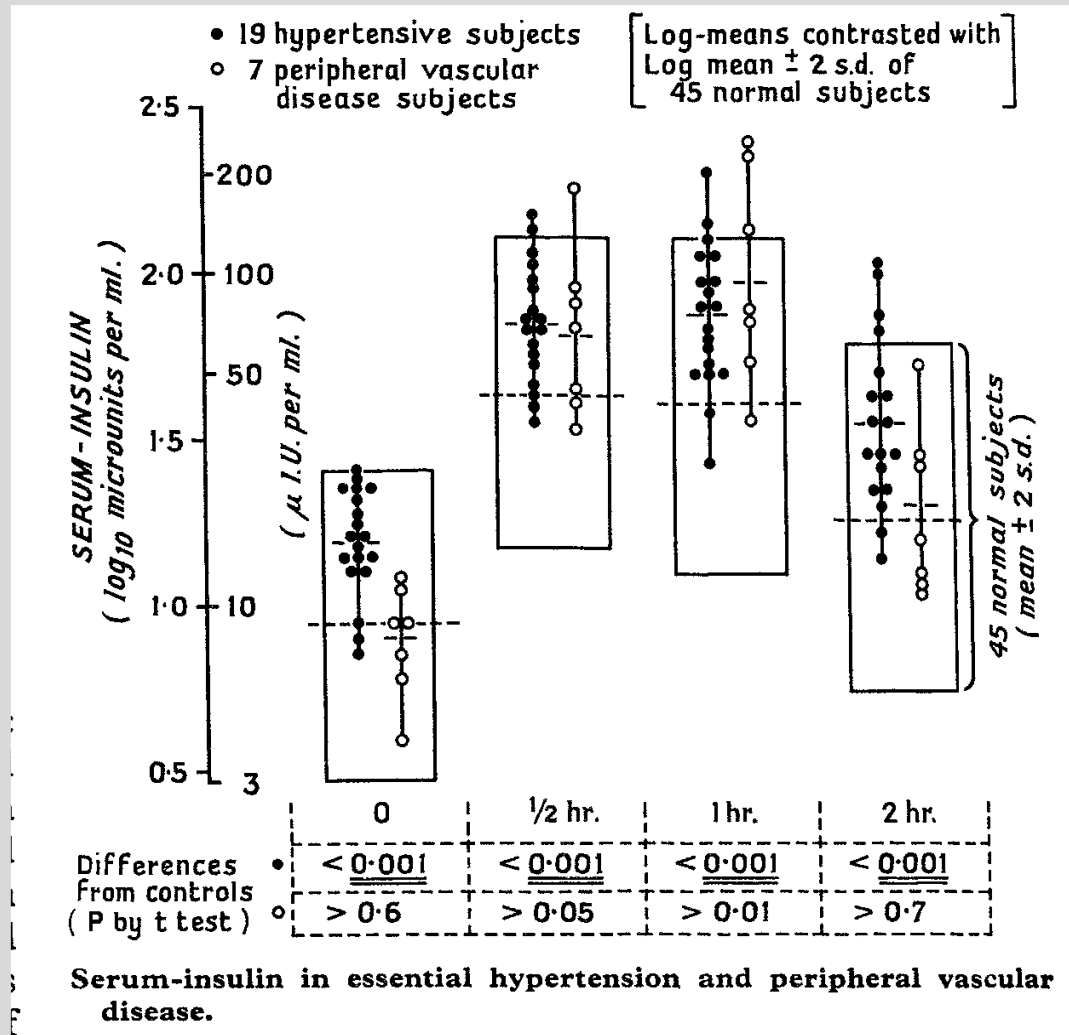
50-80% στον ΣΔ 2

<30% στον ΣΔ 1

Αντίσταση στην ινσουλίνη  
και  
υπερινσουλιαιμία



Η πρώτη μελέτη πριν από 57 χρόνια που απέδειξε ότι τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση έχουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και υπερινσουλαιμία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση



*Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease.*

*Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR.*

*Lancet 1966;1:1336-1337. doi: 10.1016/s0140-6736(66)92132-5*

## ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΔ1 ΚΑΙ ΣΔ2

### ΣΔ 2

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης υπέρτασης αρχίζουν χρόνια **πριν την εμφάνιση ανοιχτού κλινικού διαβήτη**, ακριβώς όταν αρχίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη με υπερινσουλιναίμια . **Προυπάρχει** της διαβητικής νεφροπάθειας.

### ΣΔ 1

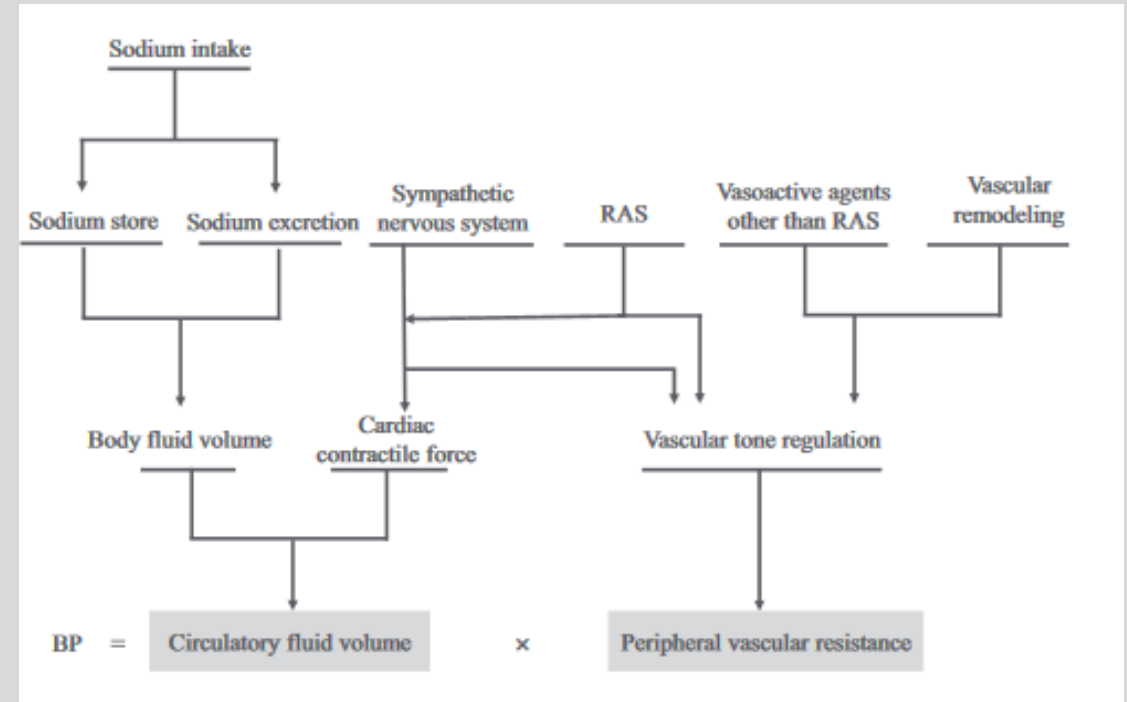
Η υπέρταση συνήθως **δεν προυπάρχει** του διαβήτη και εμφανίζεται **αφού προκληθεί διαβητική νεφρική νόσος** κυρίως ως αποτέλεσμα αυτής

✓ Διαφοροποίηση παθογένειας υπέρτασης ανάλογα με τα στάδια εξέλιξης του ΣΔ 2

## (I) Παθογένεια υπέρτασης σε ΣΔ 2 με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιαιμία

1) Υπερογκαιμία – Νατριοευαισθησία

2) Αύξηση περιφερικών αντιστάσεων



## ΥΠΕΡΟΓΚΑΙΜΙΑ-ΝΑΤΡΙΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

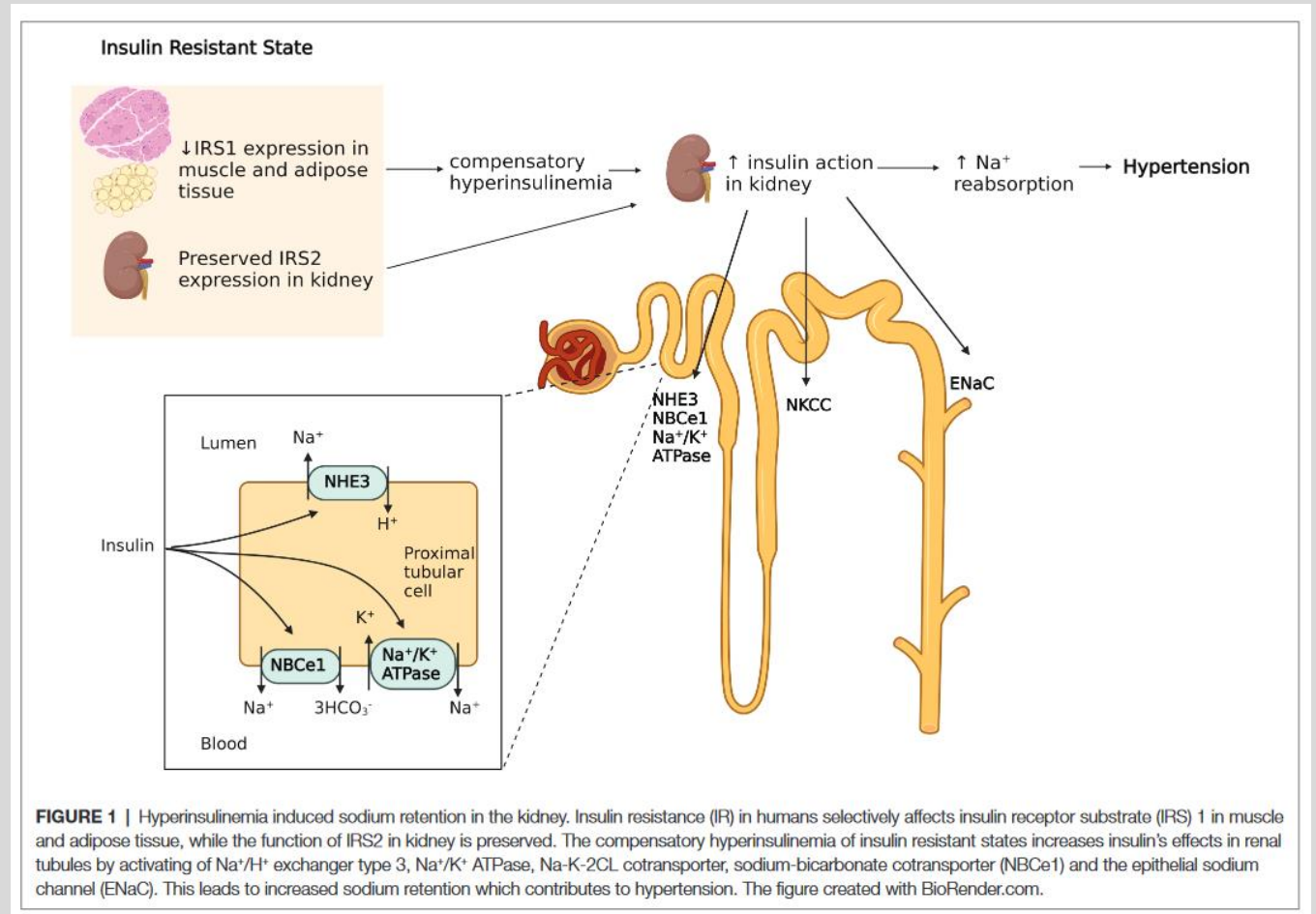
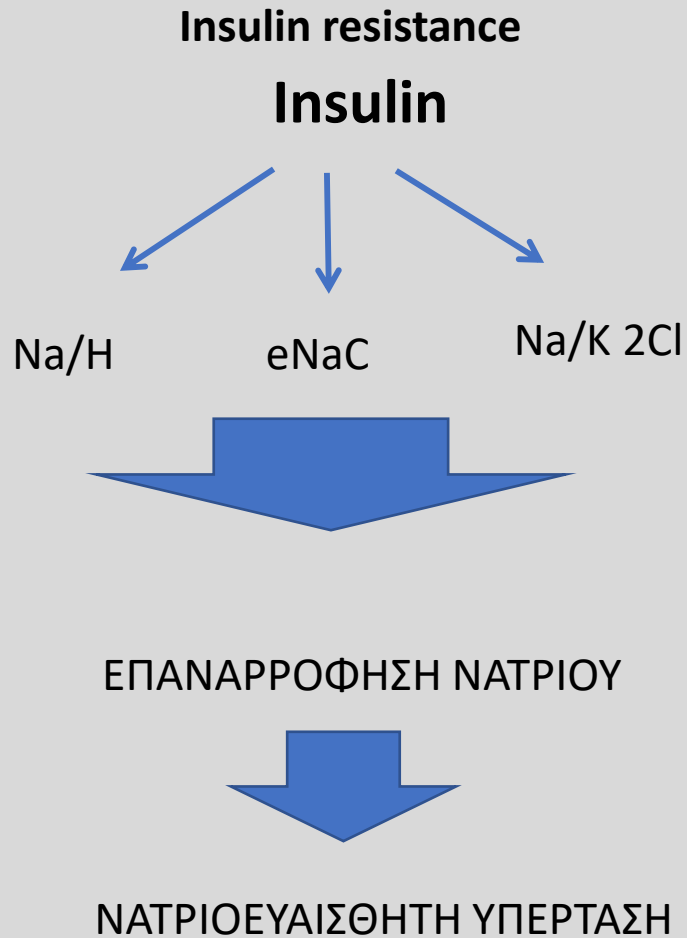
ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ  
ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ



ΥΠΕΡΤΑΣΗ (νατριοευαίσθητη)

- eNaC, Na/H, Na/K<sub>2</sub>Cl
- SGLT2
- Na/K ATPase
- RAAS
- SNS
- VEGF και νατριοευαίσθησία
- GLU

# Αντίσταση στην ινσουλίνη, Υπερινσουλιναιμία και κανάλια νατρίου του νεφρού



*Salt-Sensitivity of Blood Pressure and Insulin Resistance*

Lal eA. Ertuglu et al *Front. Physiol.* 12:793924.  
doi: 10.3389/fphys.2021.793924

## Ινσουλίνη και Na/K ATP ase

Ινσουλίνη



Translocation of Na/K ATP ase



Na/H διεγερση



Είσοδος Na στο κύτταρο από τον αυλό



Επαναρρόφηση Na



Υπερογκαμία-  
Νατριοευαισθησία



Υπέρταση

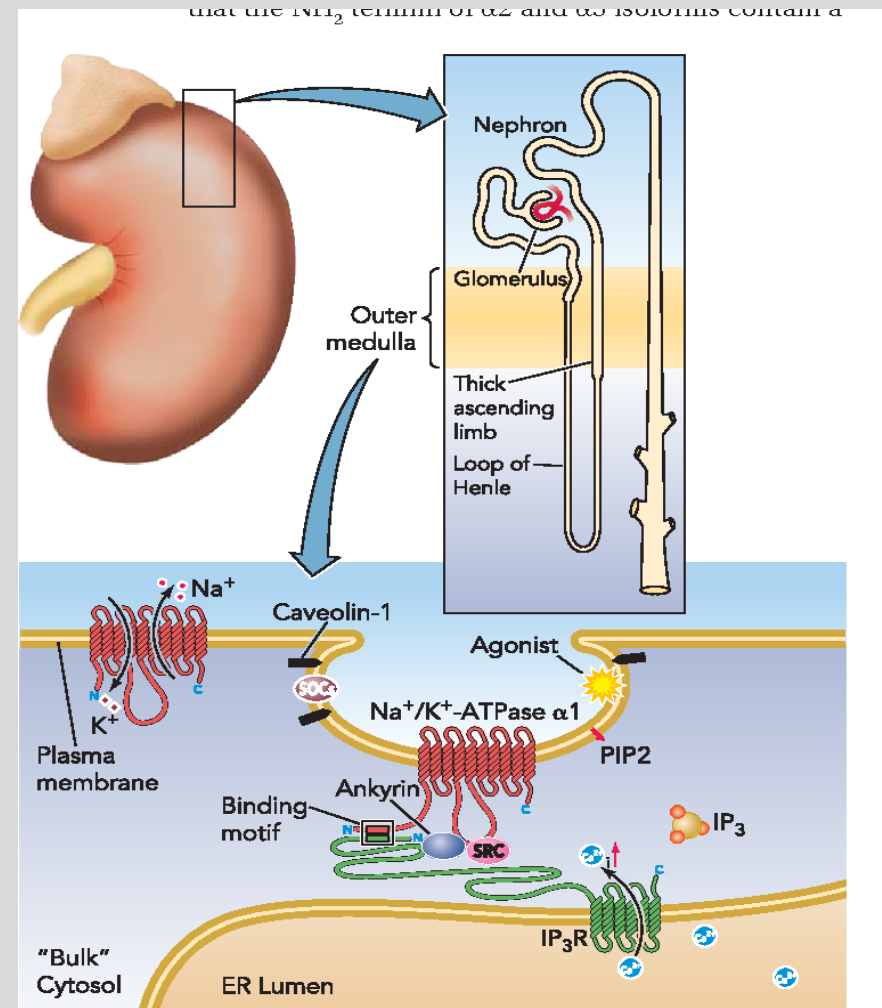


FIGURE 1. The potential role of Na-K-ATPase in the formation of a junctional calcium-signaling microdomain in renal epithelial cells

## Αντίσταση στην ινσουλίνη και SGLT2

INSULINE RESISTANCE



Up-regulation SGLT2



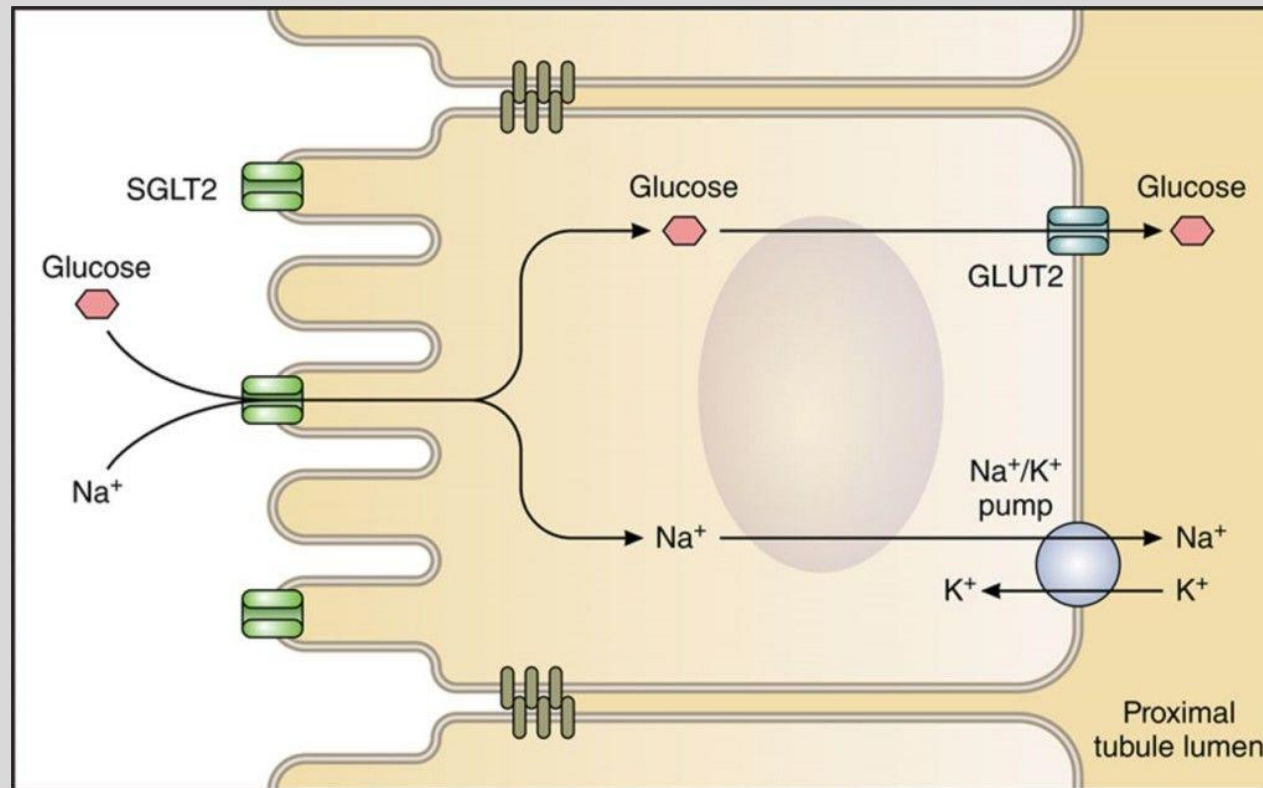
Αύξηση ουδού επαναρρόφησης Na, Glu



Υπερογκαιμία-νατριοσυγκράτηση

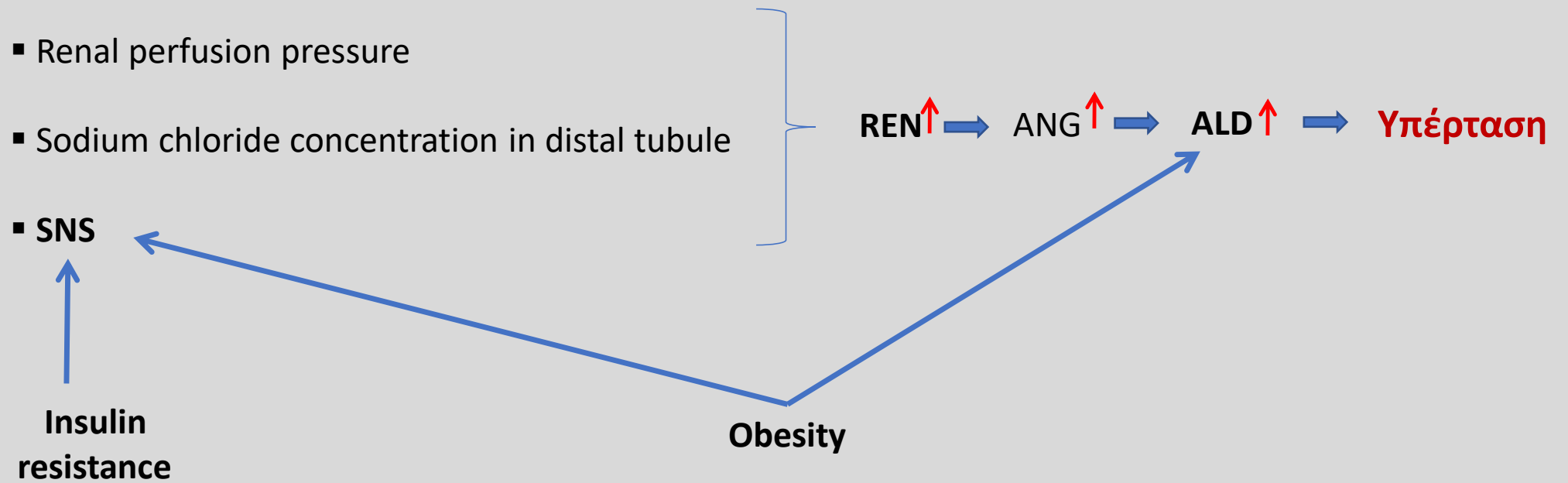


Υπέρταση



*Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease*  
Guanghong Jia, James R Sowers  
*Hypertension* 2021:1197-1205

## ΣΔ2, Αντίσταση ινσουλίνης και SNS-RAAS





## SD, Obesity, salt



Gut microbiome



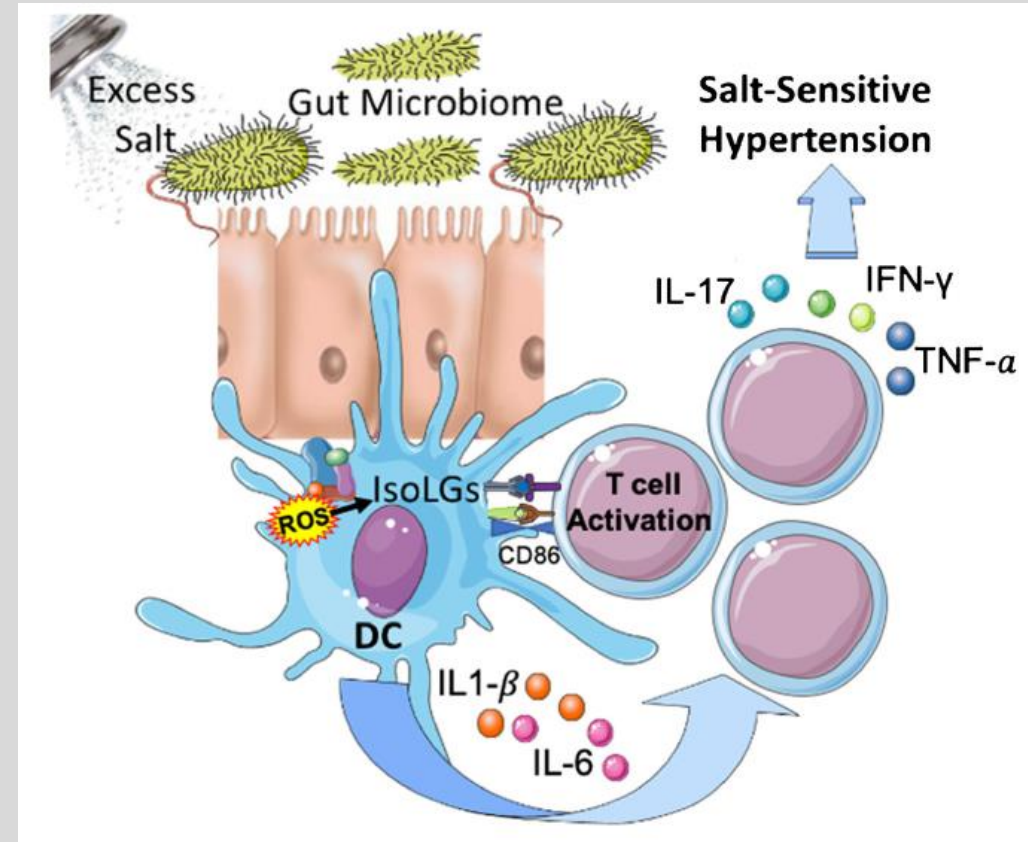
Increase in bad bacteria  
Reduce good bacteria



Norepinephrine, IL-17, TNF- $\alpha$



Salt sensitive  
hypertension

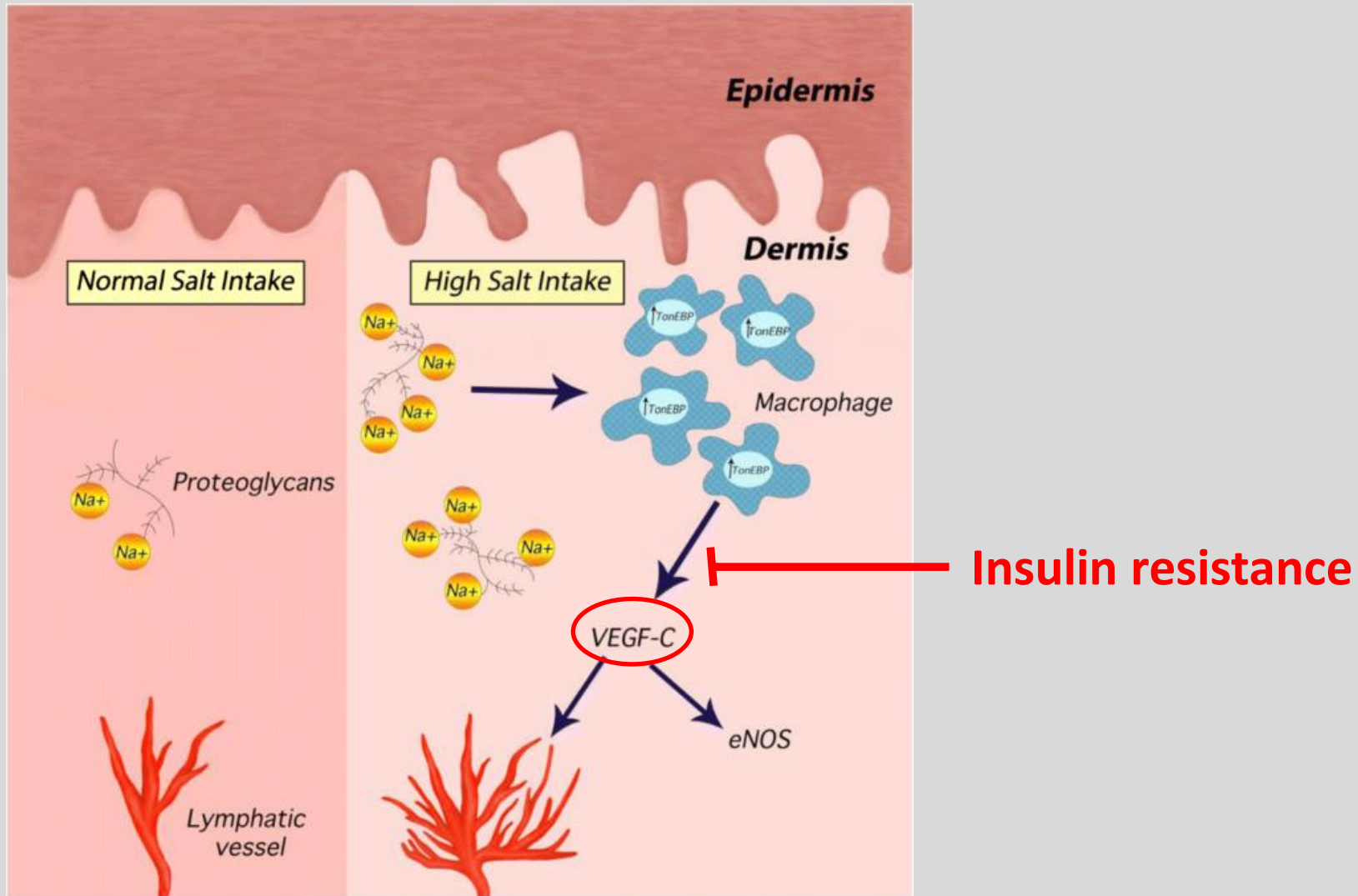


*The Gut Microbiome, Inflammation, and Salt-Sensitive Hypertension*  
Fernando. Eljovich et al.

*Current Hypertension Reports (2020) 22: 79*

*Gut hormones and gut bacteria. Afsar B et al. J Am Hypertens 2016;954-961*

## Αντίσταση στην Ινσουλίνη και Νατριοευαισθησία



*Skin Sodium and Hypertension: a Paradigm Shift?*

*Viknesh Selvarajah & Kathleen Connolly & Carmel McEniery & Ian Wilkinson*

*Current Hypertension Reports (2018) 20: 94*

**GLU**



Αύξηση ενδο-εξωκυττάριας ωσμωτικής πίεσης

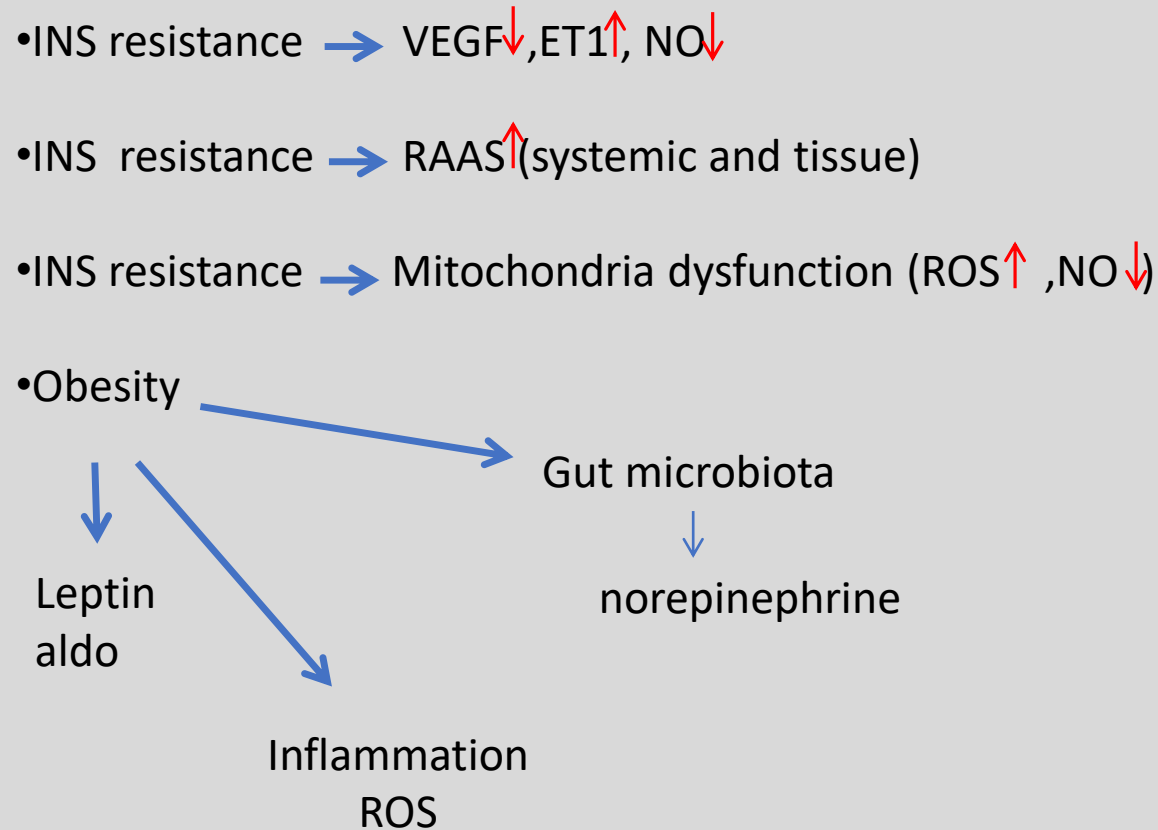


Κατακράτηση όγκου



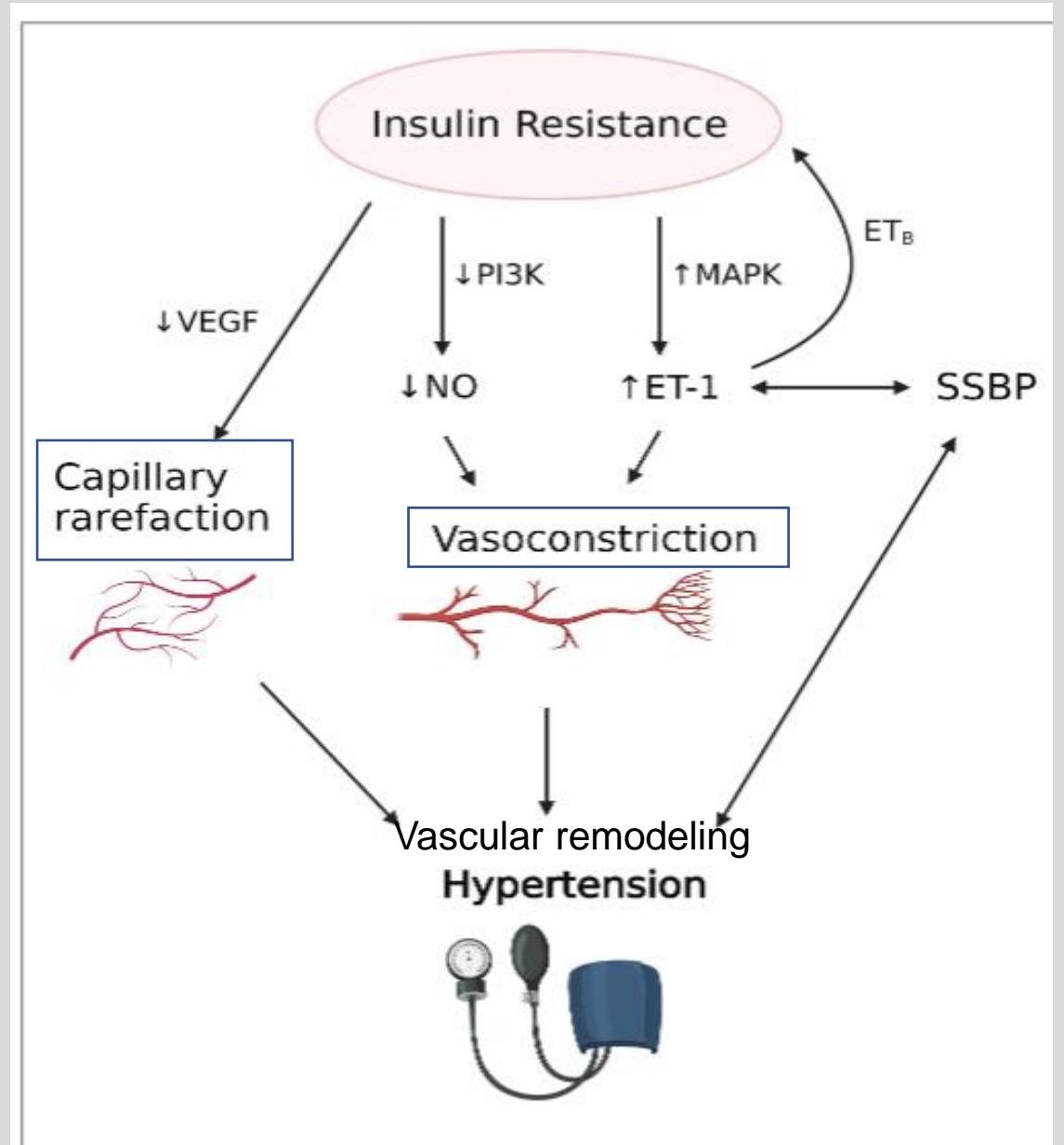
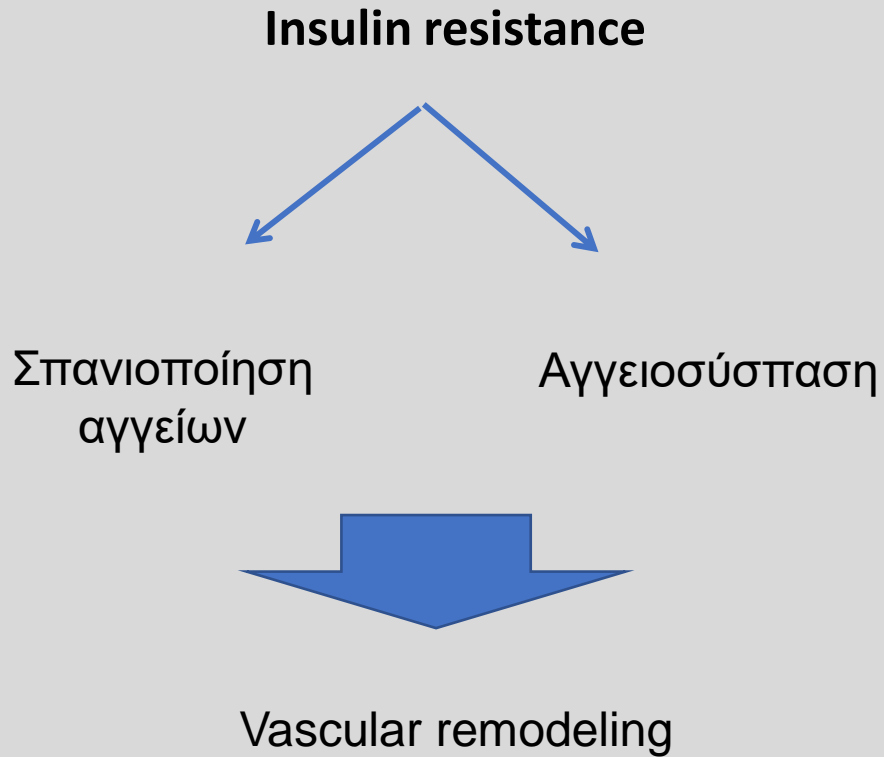
Υπέρταση

## 2) Αύξηση περιφερικών αντιστάσεων

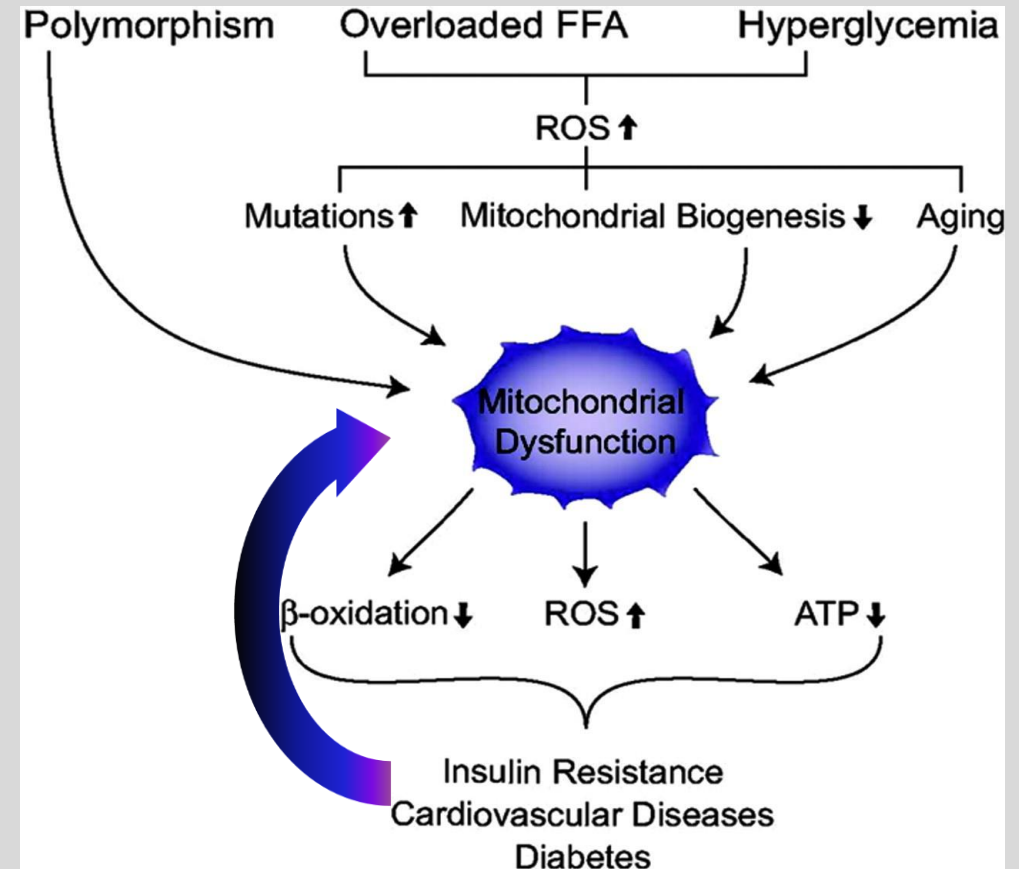
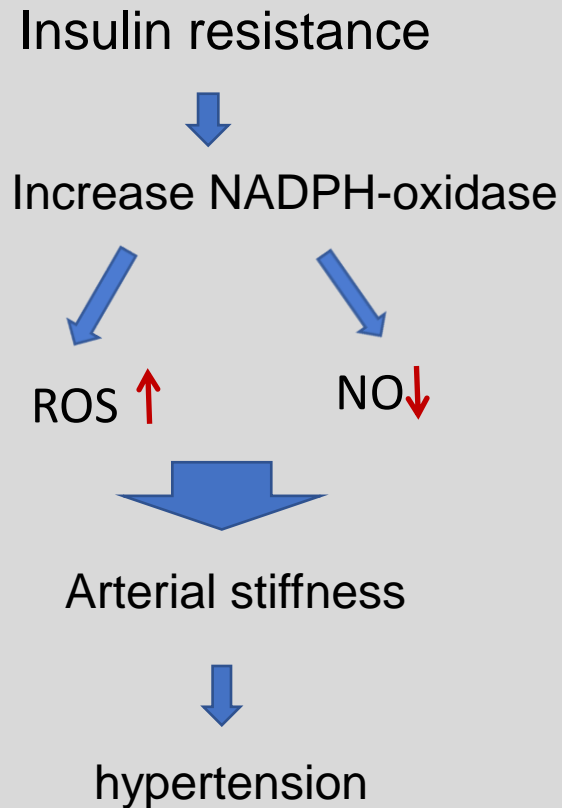


**VASCULAR STIFNESS**

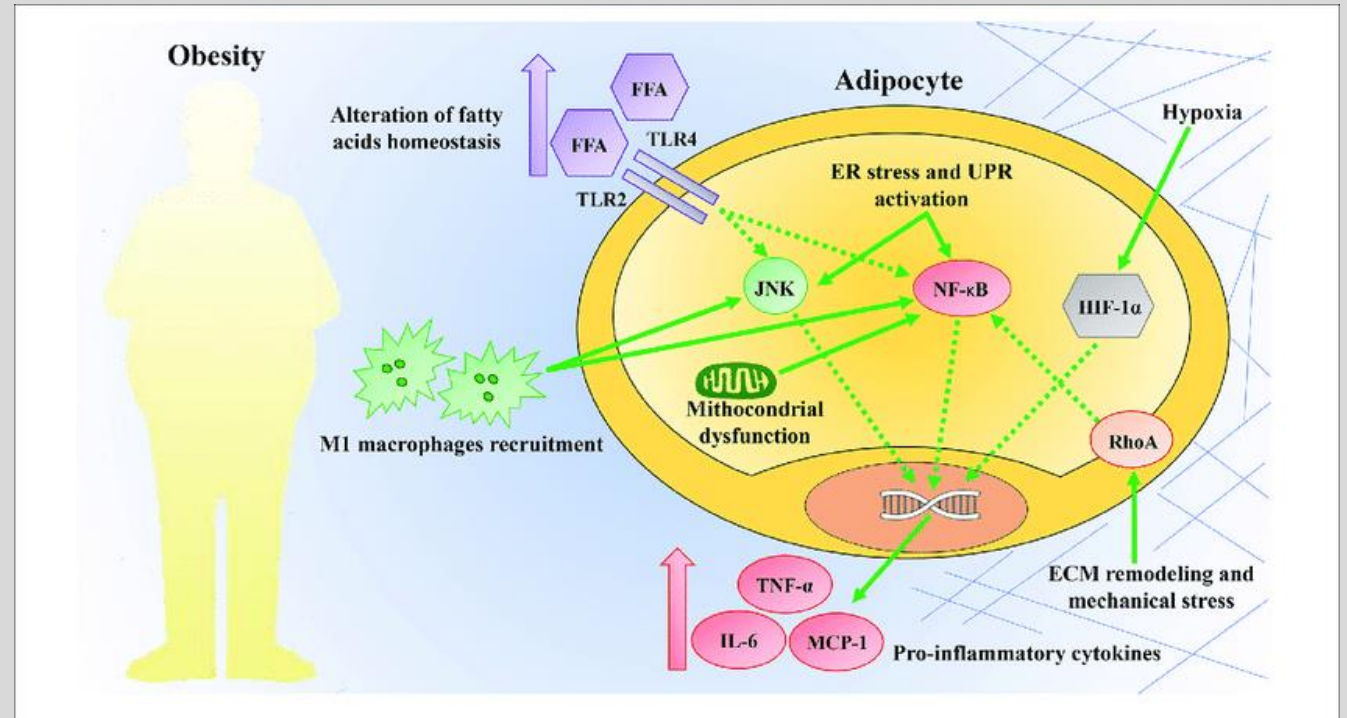
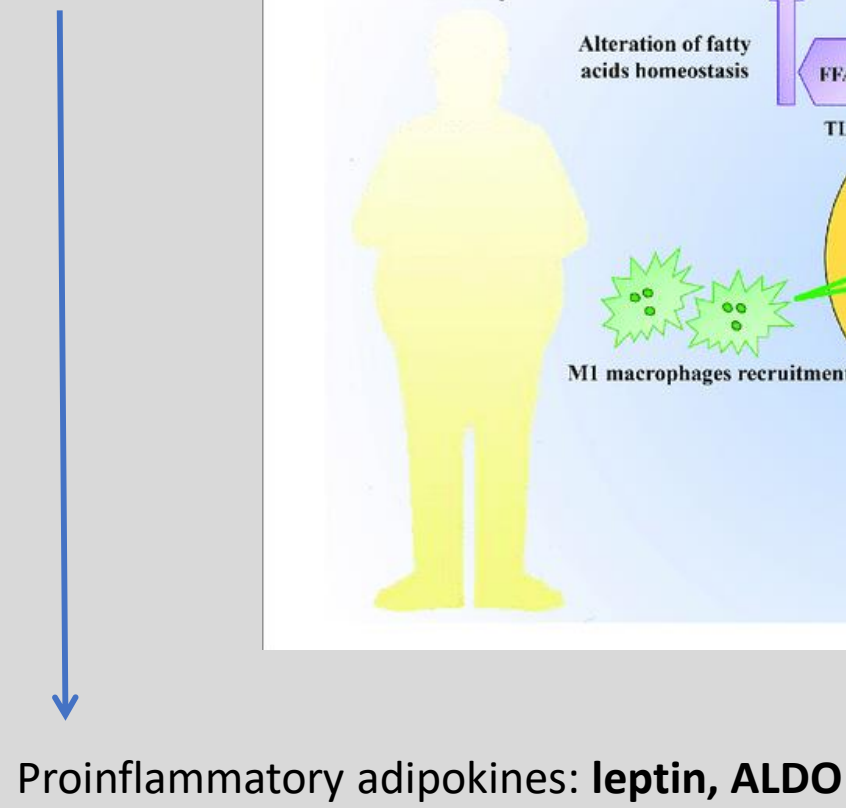
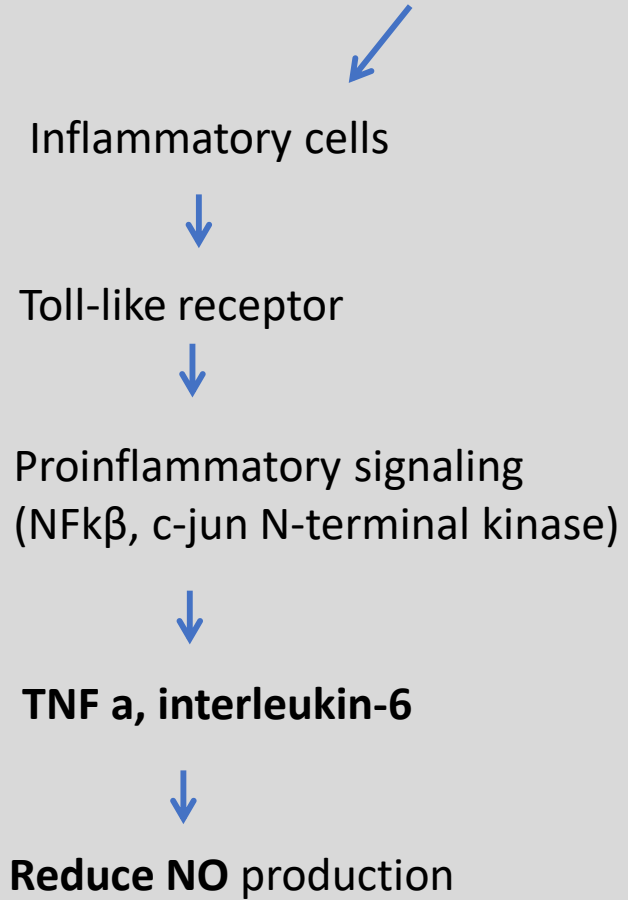
# Αντίσταση στην ινσουλίνη και αύξηση περιφερικών αντιστάσεων



## Αντίσταση στην ινσουλίνη και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία



# Adipose tissue



**Arterial stiffness**

Πρώτο στάδιο ΣΔ2



Δεύτερο στάδιο ΣΔ2

**Vascular  
Remodeling**



**Αντίσταση στην ινσουλίνη  
Εξάντληση των παγκρατικών β-κυττάρων**



**INS↓**



✓ Διαφοροποίηση παθογένειας υπέρτασης ανάλογα με τα στάδια εξέλιξης του ΣΔ 2

**(II) ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΣΔ2 ΣΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΕΞΑΝΤΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**



**ΑΥΞΗΣΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ**



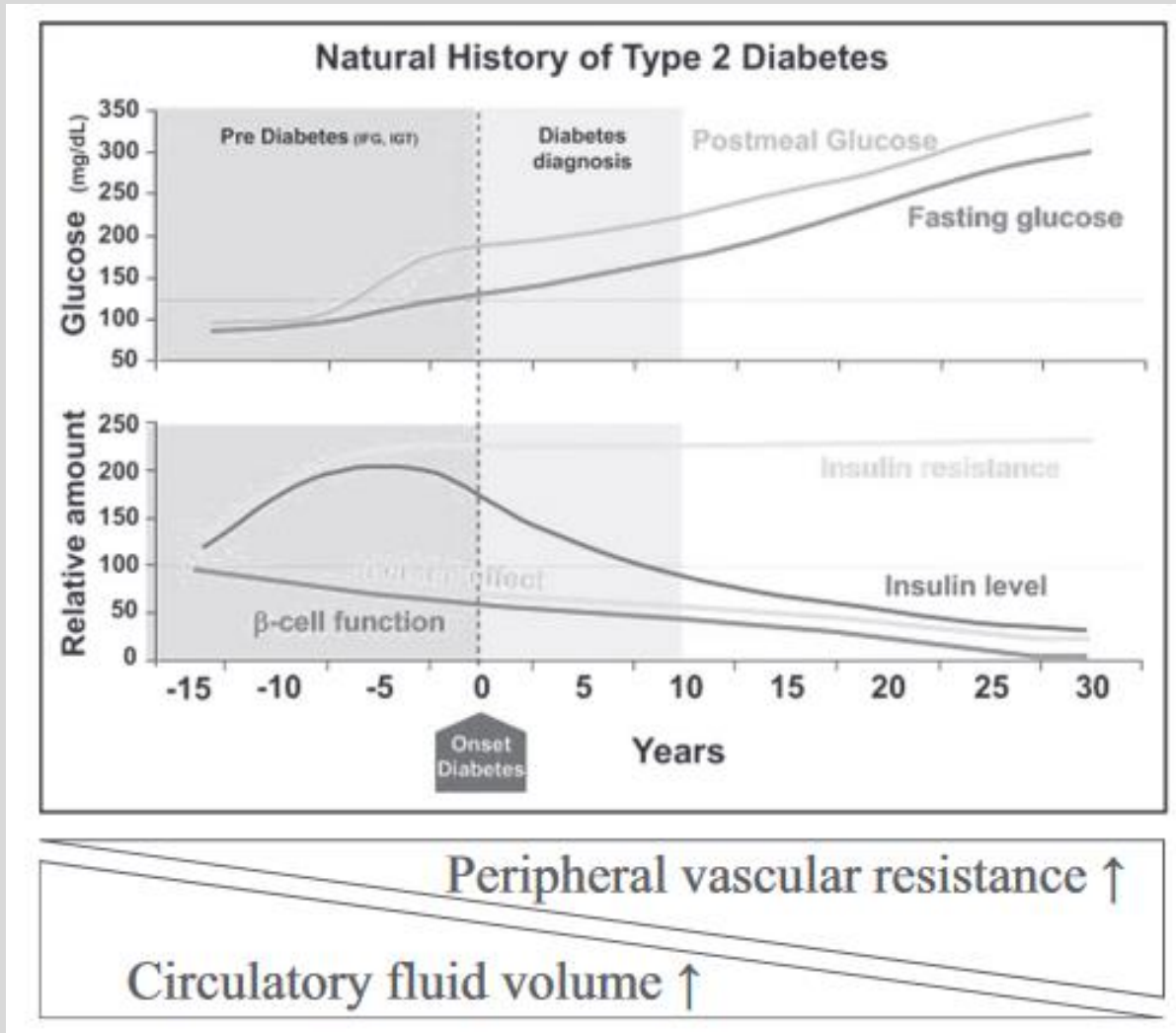
- Remodeling αγγείων
  - Σπανιοποίηση
- } Σε όλα τα στάδια ΣΔ



**ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ**



- GFR↓, proteinuria
  - RAAS
  - SNS
  - ROS
- } ΥΠΕΡΤΑΣΗ



✓ Ο ΣΔ προκαλεί υπέρταση αλλά και η υπέρταση προκαλεί ΣΔ 2

ΥΠΕΡΤΑΣΗ → ΣΔ 2

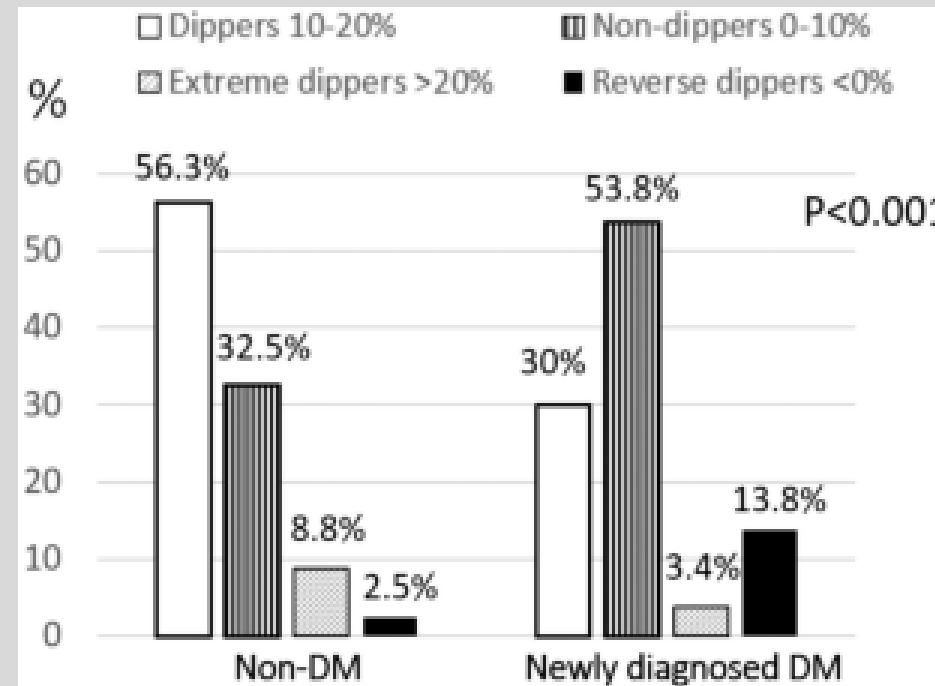
• Remodeling, Rarefunction → Αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη , Εξάντληση των β-κυττάρων

• Επιτείνει τις βλάβες στη διαβητική νεφροπάθεια

- Remodeling αγγείων του νεφρού (πάχυνση προσαγωγού)
- Υπερπλασία μεσαγγειακού κ διάμεσου χώρου
- Αύξηση GP, σπειραματοσκλήρυνση

Υπέρταση

## Non-dipping pattern in early-stage diabetes: association with glycemic profile and hemodynamic parameters



**Comparison of the distribution of dipping patterns between newly diagnosed DM-2 and normoglycemic controls**

*'Patients diagnosed with T2DM concurrently present impaired circadian BP rhythm, which appears to be directly associated with impaired glycemic profile. The observed association with myocardial contractility might represent an additional mechanism for the aggravated cardiovascular risk in these patients...'*

## Υπέρταση στον ΣΔ1

- ❖ Μόνο σε 30%
- ❖ Δεν προϋπάρχει του ΣΔ
- ❖ Εμφανίζεται με την διαβητική νόσο

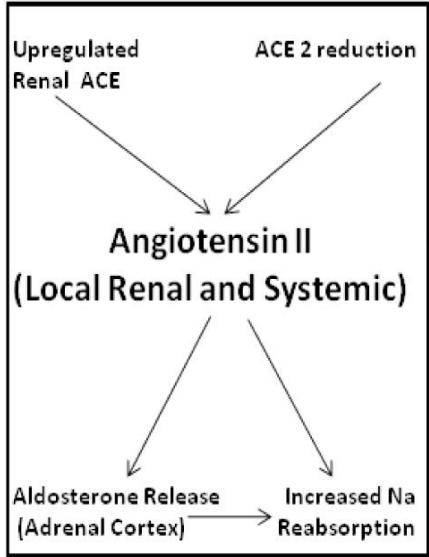
Διαβητική νεφροπάθεια  Υπέρταση

*Outcomes in framingham participants with diabetes:  
the importance of blood pressure.*

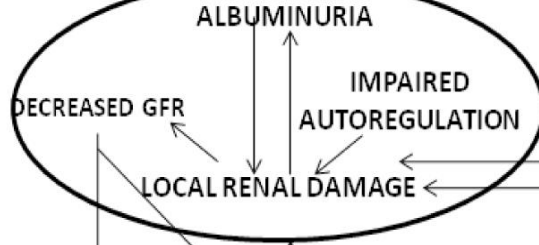
*Chen G et al Hypertension. 2011;57:891–897*

# DIABETIC NEPHROPATHY

## RAAS



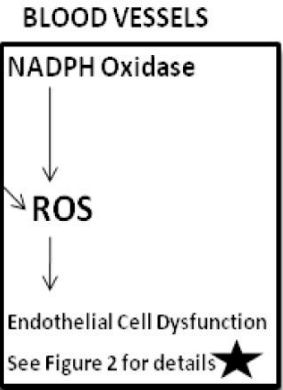
RAAS not appropriately suppressed



HYPERGLYCEMIA (Type 1 and 2)

GENETIC SUSCEPTIBILITY

Insulin Resistance/ Hyperinsulinemia (Type 2)



SNS Activity (Type 1 & 2)

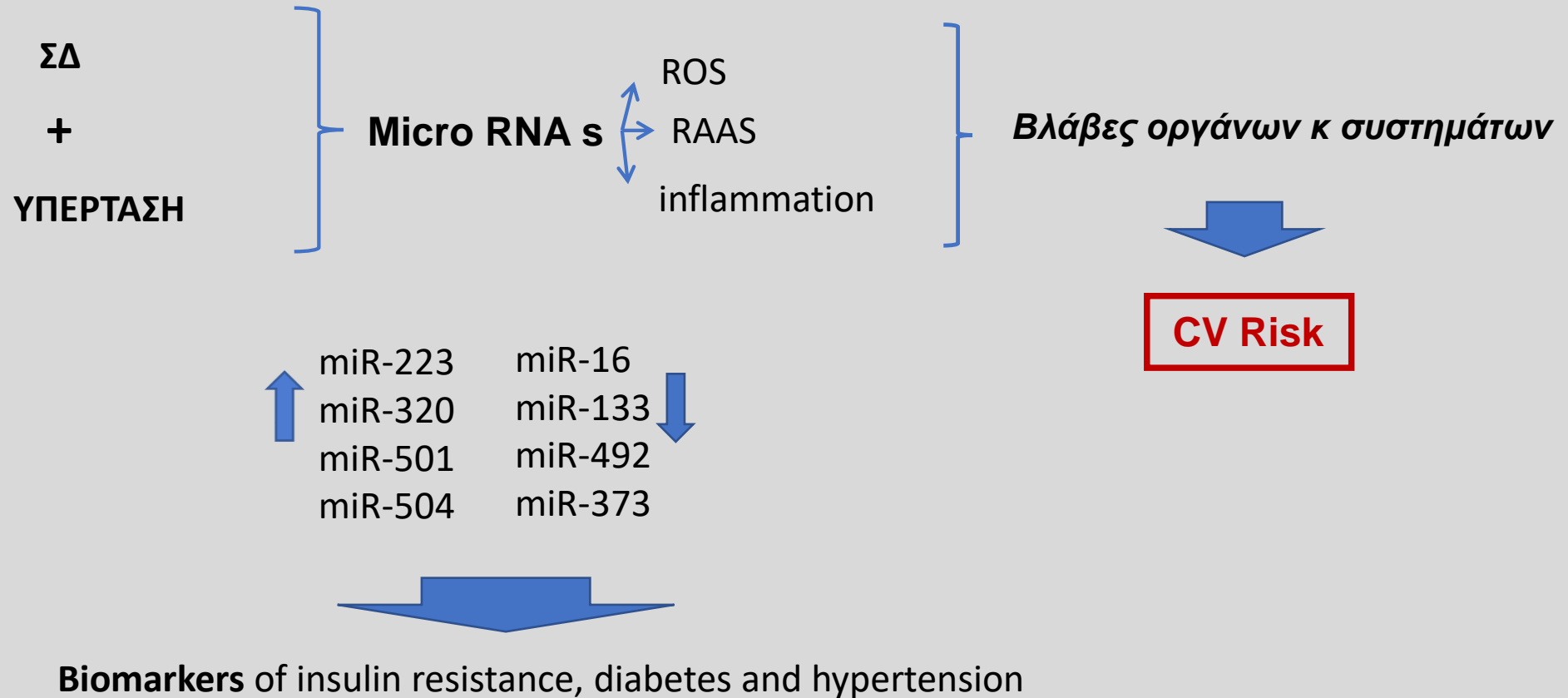
INCREASED EXTRACELLULAR VOLUME

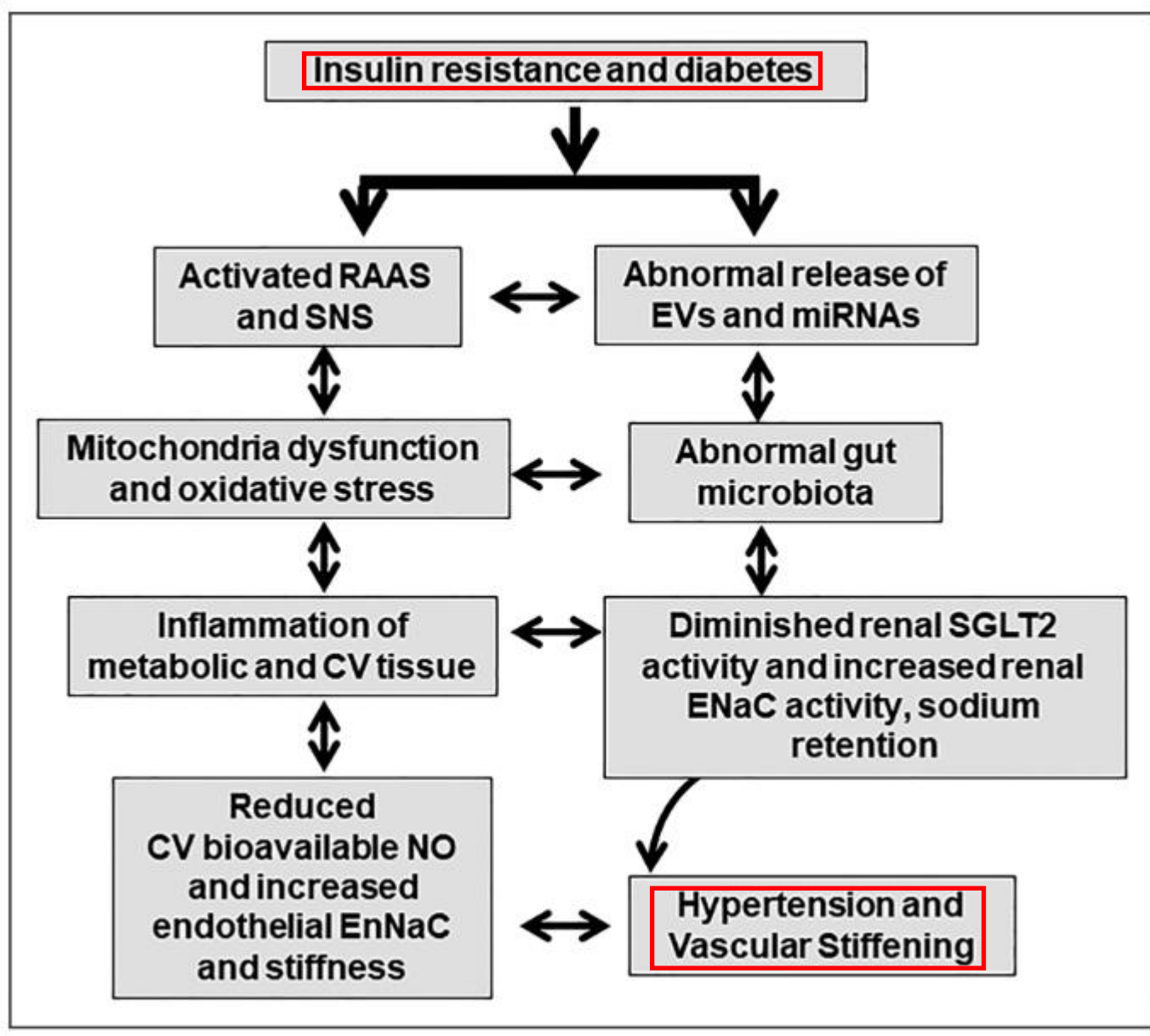
VASOCONSTRICTION

HYPERTENSION

Hypertension is twice as prevalent in patients with diabetes compared to the general population with mean blood pressure rising by 5-8% a year in those with overt nephropathy, a condition affecting 35% of type 1 individuals and 25% of type 2 patients

## Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΑ microRNAs









*Ευχαριστώ πολύ !*