

CZU: 616.12-008.331.1+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.16>

INTERRELAȚIA DINTRE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT TIP 2. IMPLICAȚII FARMACOLOGICE ȘI INSTRUMENTALE

Maria COCIU, doctorand, cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

email: dr.cociumaria@gmail.com

Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a revistei de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul *DIAFEREZIS*.

Hipertensiunea arterială (HTA) și diabetul zaharat de tip 2 (DZ2) sunt două dintre cele mai comune afecțiuni cronice cu un impact semnificativ asupra sănătății globale. Prevalența acestor condiții a crescut alarmant în ultimele decenii, fiind strâns legate între ele prin mecanisme fiziopatologice comune. Această lucrare își propune să analizeze corelația dintre HTA și DZ2, să examineze efectele denervării renale asupra acestor afecțiuni și să prezinte date din literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, fiziopatologie, desimpatizarea arterelor renale.

Summary. The Interrelation Between Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus: Pharmacological and Instrumental Implications.

The presented data are part of the literature review/results obtained within the institutional project with the acronym *DIAFEREZIS*.

Hypertension and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are among the most common chronic diseases with a significant impact on global health. The prevalence of these conditions has alarmingly increased in recent decades, being closely linked through common pathophysiological mechanisms. This paper aims to analyze the correlation between hypertension and T2DM, examine the effects of renal denervation on these conditions, and present data from specialized literature.

Keywords: hypertension, type 2 diabetes mellitus, pathophysiology, renal artery denervation.

Резюме. Взаимосвязь между артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: фармакологические и инструментальные аспекты.

Представленные данные являются частью обзора литературы/результатов, полученных в рамках институционального проекта с акронимом *DIAFEREZIS*.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) – одни из самых распространённых хронических заболеваний, оказывающих значительное влияние на глобальное здоровье. За последние десятилетия их распространённость значительно возросла, и они тесно связаны между собой через общие патофизиологические механизмы. Настоящая работа направлена на анализ корреляции между АГ и СД2, изучение эффектов ренальной денервации при этих заболеваниях, а также представление данных из литературы по специальности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, патофизиология, денервация почечных артерий.

Introducere.

Prevalența HTA și DZ2 este încă în creștere la nivel mondial. *Federația Internațională de Diabet* a raportat că numărul cazurilor de diabet a fost estimat la 463 de milioane în 2019 și va crește la 700 de milioane până în 2045 [1]. În 2010, au fost diagnosticate aproximativ 1,13 miliarde de cazuri de hipertensiune arterială. O analiză globală a ponderii efectuată în 2015 a indicat că prevalența tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 140 mmHg a crescut de la 17,3% la 20,5% între 1990 și 2015, iar conform Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ 1,39

miliarde de oameni suferă de HTA la nivel global (World Health Organization, 2021). [3].

Hipertensiunea arterială influențează diabetul și, concomitent, diabetul – hipertensiunea arterială. S-a demonstrat că pacienții cu tensiune arterială necontrolată, în ciuda tratamentului hipotensiv prezintă un risc crescut de dezvoltare a diabetului [4]. Tensiunea arterială sistolică (TAS) poate fi un predictor al dezvoltării DZ2, în special la grupa de vârstă de la 40 până la 49 de ani, independent de obezitate sau de prezența patologiei vasculare periferice. Pe de altă parte, persoanele cu DZ2 au un risc de trei ori mai

mare de a dezvolta HTA în comparație cu omologii lor sănătoși [4].

Hipertensiunea și diabetul sunt componente ale sindromului metabolic, ele coexistă și își afectează reciproc direcțiile. Tensiunea arterială crescută în mod constant apare la 50-80% dintre pacienții care suferă de DZ2 și la 30% dintre persoanele cu diabet zaharat de tip 1 [4]. Coexistența acestor două boli este asociată cu un risc de șase ori mai mare de evenimente cardiovasculare în comparație cu indivizii sănătoși [5]. Hipertensiunea arterială la pacienții cu diabet zaharat este asociată cu un risc crescut cu aproximativ 57% – de apariție a oricărui eveniment de boală cardiovasculară și cu un risc crescut cu 72% de deces din toate cauzele după ajustarea pentru variabilele demografice și clinice [6]. La persoanele cu DZ2 și HTA, complicațiile micro- și macrovasculare sunt semnificativ mai frecvente decât la cei fără hipertensiune arterială [6]. Descoperirea verigii patologice dintre aceste două boli este esențială pentru a proteja acest grup de pacienți, constant în creștere, de evenimentele cardiovasculare nefavorabile. De asemenea, poate ajuta la căutarea de noi terapii care să vizeze cauza exactă a eșecului homeostatic.

Fiziopatologia HTA în DZ2

Principalele mecanisme care controlează tensiunea arterială sunt rezistența vasculară periferică (RVP) și debitul cardiac (DC). RVP rezultă din tensiunea vasculară, care la rândul său este afectată de către sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), substanțele vasoconstrictoare și vasodilatatoare, activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) și remodelarea vasculară [7]. Supraexprimarea SRAA în țesuturile sensibile la insulină are ca rezultat afectarea răspunsurilor de semnalizare metabolică la insulină, cum ar fi un nivel crescut de angiotensină II care reduce semnalizarea prin fosfoinozitol-3-kinaza/protein kinaza C [4]. Remodelarea vasculară și disfuncția endotelială sunt asociate de arterele cu rezistență mică, care contribuie în mare măsură la scăderea tensiunii arteriale precapilare și, prin urmare, sunt în mare măsură responsabile pentru rezistența vasculară [8]. Disfuncția endotelială se manifestă prin creșterea producției de specii reactive de oxigen și, implicit, prin scăderea biodisponibilității oxidului nitric. Acest lucru reduce relaxarea dependentă de endoteliu în prezența agonistilor endoteliali, cum ar fi acetilcolina [9]. Mai mult, vasodilatația redusă cauzată de disfuncția endotelială împiedică insulina și glucoza să ajungă la țesuturile periferice și slăbește absorbția de glucoză stimulată de insulină [10]. Studiul Framingham Offspring a arătat că antigenul factorului von Willebrand și antigenul inhibitor-1 al

activatorului plasminogenului – markeri plasmatici ai disfuncției endoteliale – sunt corelate cu un risc mai mare de apariție a diabetului de tip 2 [11]. Această asociere a fost independentă de alți factori de risc pentru dezvoltarea diabetului, precum inflamația, rezistența la insulină și obezitatea [11]. S-a observat că creșterea TA amplifică nivelul markerilor de inflamație legați de calea de semnalizare a insulinei și funcția celulelor β pancreatice, participând la dezvoltarea diabetului în acest fel [12]. Pe de altă parte, volumul lichidului circulant este reglat de volumul total al lichidelor corporale, care este afectat în principal de echilibrul sodiului și forța contractilă cardiacă, la rândul său influențat de funcția inimii și activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) și SRAA [7]. Un dezechilibru în orice etapă a acestui sistem homeostatic poate duce la hipertensiune arterială. Figura 1 prezintă un scurt rezumat al patogenzei hipertensiunii arteriale și al țintelor medicamentelor hipotensive tipice [7].

Aceste modificări ale echilibrului duc la creșterea rezistenței vasculare periferice și a volumului de lichid circulant, favorizând astfel dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Medicamentele hipotensive tipice sunt direcționate către aceste dezechilibre, modificând cursul hipertensiunii. Blocanții α și β -adrenoreceptori inhibă activitatea sistemului nervos simpatic, iar inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei influențează activitatea SRAA. Blocanții canalelor de calciu influențează canalele de calciu din sistemul vascular, favorizând relaxarea mușchilor netezi vasculari. Diureticele intensifică natriureza, ceea ce scade concentrația de sodiu.

DZ2 rezultă din insuficiența funcțională a celulelor β pancreatice, care este declanșată de rezistența la insulină [13]. Se caracterizează prin hiperinsulinemie și hiperglicemie. S-a observat că persoanele non-obeze, fără deficiențe de toleranță la glucoză și cu hipertensiune arterială, care nu sunt pe terapie antihipertensivă, prezintă hiperinsulinemie și rezistență la insulină [14]. Această observație sugerează că rezistența la insulină poate juca un rol important în cazul pacienților hipertensivi. Studiile ulterioare au confirmat o relație semnificativă între concentrația de insulină și TA [14]. Un nivel crescut de glucoză duce la creșterea osmolarității plasmei și la scăparea apei din celule în sistemul vascular, ceea ce duce la creșterea volumului fluidului circulator [15]. Mai mult, hiperglicemia duce, de asemenea, la creșterea cantității de glucoză filtrate în glomeruli, ceea ce sporește reabsorbția sodiului [14]. În condițiile hiperinsulinemiei, reabsorbția sodiului este accelerată în tubii renali, ducând astfel la hiperosmolaritate. În

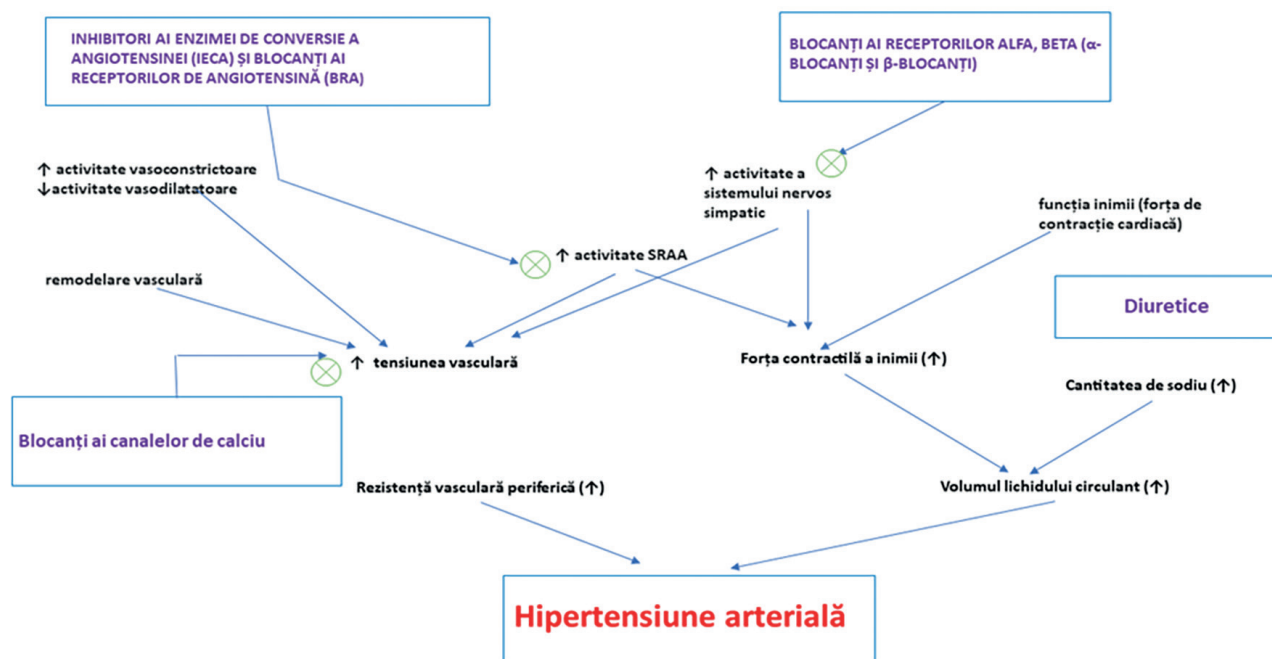


Figura 1. Modificările echilibrului dintre sistemul nervos simpatic, SRAA, tensiunea vasculară, funcția cardiacă și nivelul de sodiu.

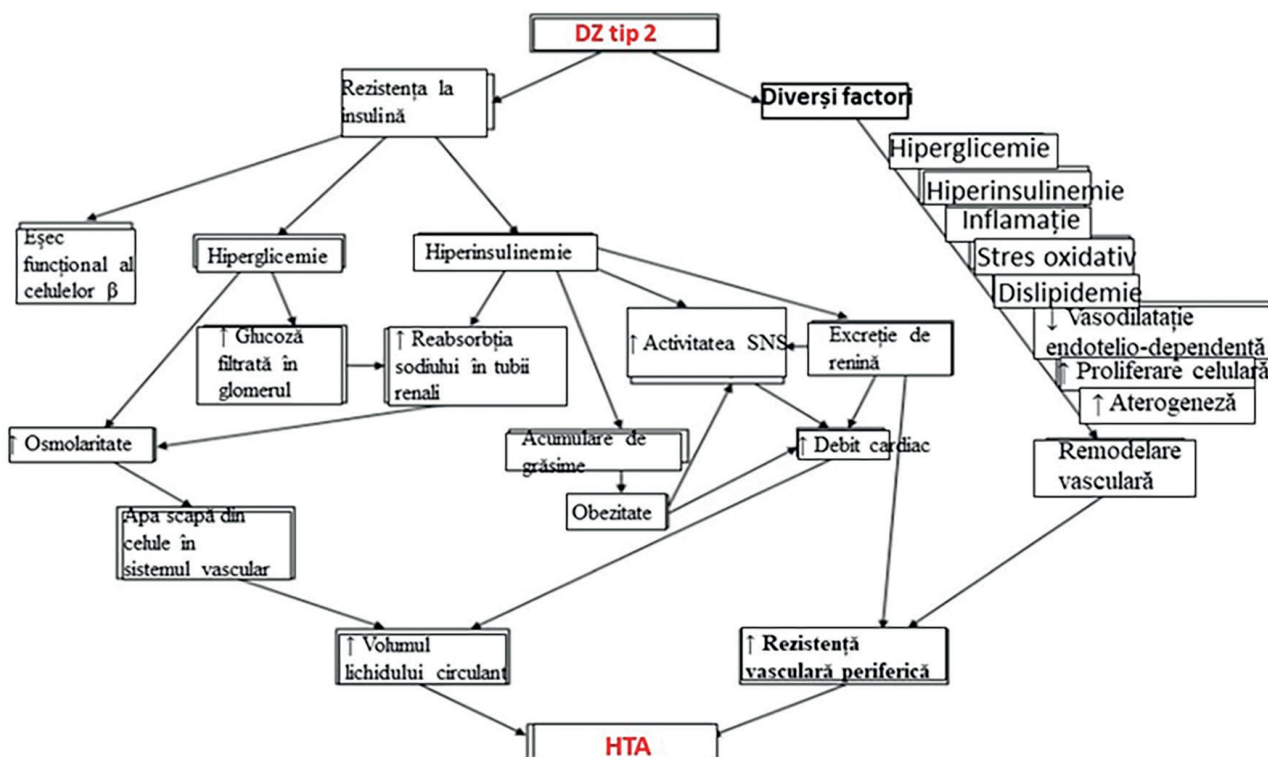


Figura 2. Influența DZ2 asupra dezvoltării HTA

plus, hiperinsulinemia activează sistemul nervos simpatic, printre alte procese, prin activarea mediată de leptină a căii pro-opiomelanocortinei și stimularea excreției de renină, ceea ce duce, în cele din urmă, la o creștere a debitului cardiac și a rezistenței vasculare periferice [15]. Insulina promovează, de asemenea, acumularea de grăsime și dezvoltarea obezității, ceea ce provoacă activarea sistemului nervos simpatic, creșterea DC și a frecvenței contracțiilor cardiace [16,17]. DC crește proporțional cu nivelul necesar de oxigen și perfuzie în obezitate [17].

Amilina este o peptidă care este cosecretată cu insulina de către celulele β pancreatice și participă la metabolismul carbohidraților, inhibând incorporarea glucozei în glicogenul muscular și scăzând secreția de insulină [18]. În condițiile rezistenței la insulină și hiperinsulinemiei, concentrația acestei peptide este ulterior crescută. S-a indicat că amilina crește concentrația de renină activă și poate fi responsabilă pentru activarea SRAA, participând astfel la dezvoltarea hipertensiunii arteriale în condițiile rezistenței la insulină. Mai mult, SRAA poate fi supraactivat de factorii secretați de țesutul adipos care promovează eliberarea de angiotensinogen și aldosteron [18,19].

Hiperglicemia, hiperinsulinemia, inflamația și dezvoltarea stresului oxidativ, alături de dislipidemia asociată cu DZ2, contribuie la remodelarea vasculară. Aceasta, la rândul său, determină rigiditate arterială și o creștere a rezistenței vasculare periferice, ducând la pierderea autoreglării tensiunii arteriale [10]. În condiții fiziologice, insulina mărește eliberarea de oxid nitric și favorizează vasodilatația indusă de acetilcolină, dar în condițiile rezistenței la insulină, vasodilatația dependentă de endoteliu este redusă [11]. Mai mult, insulina stimulează cascada de semnalizare a creșterii prin protein kinaza activată de mitogen și promovează proliferarea celulară, iar hiperinsulinemia poate promova remodelarea vasculară în acest fel [12]. Rezistența la insulină și hiperinsulinemia pot accelera, de asemenea, procesul de aterogeneză [20]. Această combinație de modificări care apar în diabet poate afecta principalele fenomene implicate în dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Influența DZ2 asupra dezvoltării hipertensiunii este prezentată în Figura 2.

Atât HTA, cât și DZ2 sunt factori de risc pentru bolile cardiovasculare, ducând la o creștere a mortalității din cauza bolii coronariene, insuficienței cardiace sau accidentului vascular cerebral [3]. Prin urmare, se presupune că o reducere a TA ar trebui să aducă beneficii pentru pacienții cu DZ2.

Primul studiu care s-a concentrat asupra acestei probleme a fost Studiul Prospectiv al Diabetului

din Marea Britanie (UKPDS). Lotul în care a fost implementat controlul strict al tensiunii arteriale ($<130/80$ mmHg) a fost asociat cu o reducere de 24% a obiectivelor finale legate de diabet, o reducere de 32% a deceselor asociate cu DZ2 și o reducere de 44% a accidentelor vasculare cerebrale, comparativ cu controlul mai puțin strict al tensiunii arteriale ($<150/85$ mmHg) [21].

O meta-analiză a 19 studii, inclusiv cinci studii care au înrolat pacienți cu diabet, a sugerat că tratamentul intensiv antihipertensiv a redus riscul de evenimente cardiovasculare cu 14%. Reducerile progresiei accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic și albuminuriei au fost semnificative din punct de vedere statistic [22]. O altă meta-analiză, care a inclus 40 de studii cu pacienți diabetici, a arătat că o reducere a tensiunii arteriale sistolice sub 130 mmHg a fost asociată cu un risc mai scăzut de retinopatie, accident vascular cerebral și albuminurie [23].

Tratamentul medicamentos antihipertensiv în terapia pacienților cu DZ2

Inhibitorii enzimei de conversie (IEAC) și antagoniștii al receptorilor angiotensinei II (ARA) reduc în mod constant și semnificativ incidența DZ2 atunci când sunt utilizate la pacienții cu hipertensiune arterială, datorită îmbunătățirii secreției de insulină și a sensibilității la insulină [24]. Acestea sunt recomandate cu siguranță ca terapii de primă linie la pacienții cu hipertensiune arterială, diabet și boală coronariană, deoarece s-a demonstrat că reduc evenimentele cardiovasculare la pacienții diabetici [23,24].

Este recomandată adăugarea acestora în terapie cât mai devreme, pentru a preveni remodelarea vasculară. Mai mult, ele ar trebui să fie prima opțiune pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat și albuminurie severă coexistentă (raport albumină-creatinină, RAC >300 mg/g) și ar trebui luate în considerare atunci când RAC este între 30 și 299 mg/g, deoarece reduc riscul de progresie a bolii renale [25]. Studiul Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) a indicat că adăugarea perindoprilului și indapamidei la terapie reduce mortalitatea de toate cauzele și incidența bolilor cardiovasculare, precum și scade riscul de complicații macro- și microvasculare, în comparație cu placebo [26].

Blocanții receptorilor de aldosteron (BRA), spironolactona și eplerenona, sunt alte medicamente care influențează SRAA. Sa constatat că adăugarea de spironolactone la tratamentul hipotensiv standard

reduce nivelul de albuminurie la pacienții cu diabet zaharat complicat de nefropatie diabetică [23]. Mai mult, adăugarea de spironolactonă la o doză maximă de lisinopril a dus la efecte nefroprotectoare mai mari la pacienții cu nefropatie diabetică, versus completarea cu losartan la aceeași doză de IEAC [24].

Blocantele canalelor de calciu (BCC) sunt recomandate ca tratament de primă linie la pacienții diabetici, în special la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Studiile anterioare au sugerat că BCC ar putea preveni diabetul prin inhibarea apoptozei celulelor β pancreatice și îmbunătățirea funcției acestora [27].

Tratamentul cu diuretice tiazidice, cum ar fi clortalidona, poate duce la hiperglicemie datorită efectului lor asupra rezistenței la insulină [28]. Mai mult, majoritatea beta-blocantelor nu sunt recomandate ca tratament de primă linie la pacienții cu diabet zaharat din cauza efectelor lor cardiometabolice negative, precum creșterea nivelului de trigliceride, scăderea nivelului de colesterol HDL, mascarea simptomelor hipoglicemiei și afectarea sensibilității la insulină. De asemenea, se presupune că acestea pot crește riscul de dezvoltare a diabetului zaharat, în special atunci când sunt utilizate la persoane cu greutate corporală mare, comparativ cu alte clase de medicamente antihipertensive [29]. Totuși, nu toate beta-blocantele prezintă astfel de efecte adverse asupra homeostaziei glucozei. Carvedilolul, nebivololul, labetalolul nu doar că blochează receptorii β -adrenergici, ci au și proprietăți suplimentare de promovare a vasodilatației, determinând astfel mai puține efecte adverse asupra metabolismului [30].

Într-un studiu încrucișat dublu-orb, influența bisoprololului și a placebo a fost testată la 20 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, insulino-independent, și hipertensiune arterială esențială concomitentă. După o perioadă de eliminare cu placebo de două săptămâni, pacienții au fost supuși la două perioade de tratament de câte două săptămâni fiecare, primind fie 10 mg bisoprolol, fie placebo. Comparativ cu placebo, bisoprololul nu a modificat glicemia, hemoglobina A1c (HbA1c) și glucozuria. Nu au fost observate episoade de hipoglicemie, iar nivelurile serice de colesterol și trigliceride au rămas constante. În schimb, TAS, tensiunea arterială diastolică (TAD) și FCC au fost semnificativ reduse ($p < 0,01$) după două săptămâni de tratament cu bisoprolol, comparativ cu placebo [30].

S-a concluzionat că bisoprololul, administrat într-o doză terapeutică eficientă pentru hipertensiunea arterială esențială, nu influențează metabolismul glucidic și lipidic la pacienții cu diabet zaharat de tip

2 insulino-independent. De asemenea, o doză de 10 mg bisoprolol s-a dovedit eficientă în normalizarea TAS și TAD la pacienții diabetici cu HTA. Deoarece bisoprololul a fost bine tolerat în doza studiată, acesta poate fi recomandat pacienților diabetici insulino-independenți cu hipertensiune arterială.

Studiul Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) a inclus pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială. Acesta a comparat efectele metabolice și glicemice ale tratamentului cu metoprolol tartat versus carvedilol. Utilizarea carvedilolului nu a afectat controlul glicemic și a îmbunătățit sensibilitatea la insulină [31].

Prin urmare, inhibitorii enzimei de conversie, antagoniștii receptorilor de angiotensină II, blocanții canalelor de calciu, derivatele tiazidice și betablocantele cardioselective sunt toate opțiuni acceptabile ca tratament hipotensiv inițial la pacienții diabetici și au o probabilitate cea mai scăzută de declanșare a diabetului zaharat. Este crucial să se ia în considerare și efectele adverse ale medicamentelor antihipertensive, în special cele asociate cu consecințe cardiometabolice.

În afară de medicamentele hipotensive standard, există multe posibilități terapeutice noi, care au proprietăți suplimentare benefice, fiind deosebit de avantajoase pentru pacienții cu DZ2.

Finerenona este un nou antagonist al receptorilor mineralocorticoizi nesteroidieni, cu o activitate mai selectivă decât spironolactona și eplerenona. Blochează activarea receptorului de mineralocorticoizi și contribuie astfel la reducerea proceselor de remodelare, fibroză și inflamație în special la nivelul inimii, rinichilor și vascularizației periferice. Finerenona este utilizată în principal în tratamentul insuficienței cardiace, dar se utilizează, de asemenea, în tratamentul HTA rezistente și nefropatiei diabetice datorită capacității sale de a reduce albuminuria.

Studiul FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) a inclus 7.347 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și a demonstrat că finerenona încetinește progresia bolii renale cronice și reduce cu 13% riscul evenimentelor cardiovasculare la acești pacienți [32].

Inhibitorii co-transportatorului de sodiu-glucoză-2 (SGLT-2) și analogii peptidei-1 de tip glucagon (GLP-1) reprezintă clase moderne de medicamente antidiabetice. Pe lângă efectul hipoglicemiant, acestea au și acțiuni benefice suplimentare, cum ar fi protecția cardiovasculară, renală, precum și reducerea greutății corporale și a tensiunii arteriale. SGLT-2 funcționează prin

inhibarea reabsorbției glucozei și sodiului în tubii renali proximali, determinând glicozurie. Creșterea diurezei osmotice și a natriurezei contribuie la scăderea volumului plasmatic și, implicit, la reducerea tensiunii arteriale. Printre medicamentele din această clasă se numără canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin și ertugliflozin. SGLT-2 joacă un rol important în mecanismele implicate în hipertensiunea arterială la pacienții diabetici, îmbunătățind rigiditatea arterială, funcția endotelială și reducând stresul oxidativ, menținând totodată ritmicitatea circadiană a tensiunii arteriale [33].

Desimpatizarea arterelor renale la pacienții hipertensivi și diabet zaharat tip 2

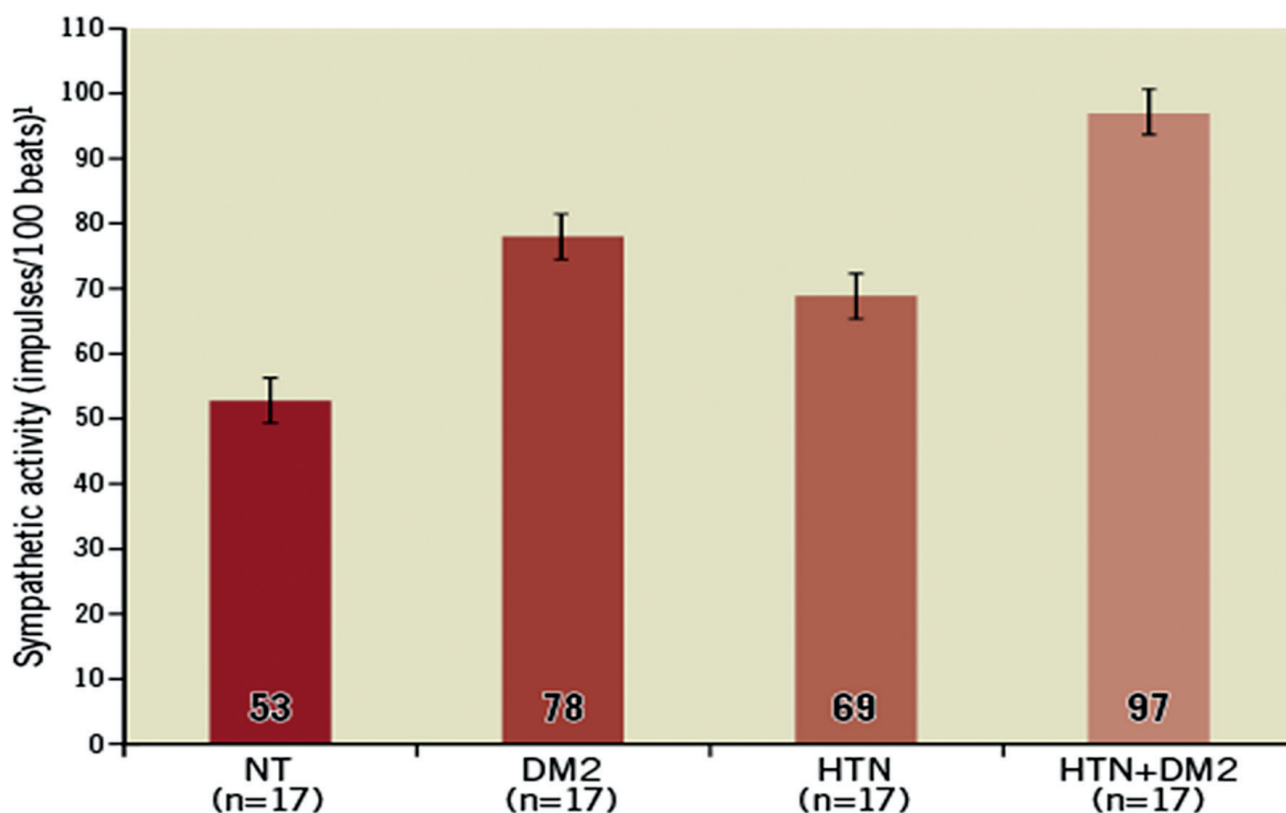
Creșterea activității simpatice centrale reprezintă un factor principal ce contribuie la fiziopatologia mai multor boli cardiovasculare cronice importante, inclusiv diabetul și sindromul metabolic. Combinația dintre HTA și DZ2 a fost asociată cu cea mai mare hiperactivitate simpatică măsurată prin activitatea nervilor simpatici musculari în repaus (MSNA) în comparație cu fiecare afecțiune în sine [34]. (Figura 3).

Datele evidențiază o relație bidirecțională, în care intensificarea activității simpatice centrale favorizează apariția rezistenței la insulină, a sindromului metabolic și a riscului de diabet. În

același timp, aceste afecțiuni contribuie, la rândul lor, la creșterea activității simpatice centrale, inițiind astfel un cerc vicios [5]. (Figura 4).

Principalul mecanism care corelează activitatea sistemului nervos simpatic cu rezistența la insulină pare să implice redistribuirea fluxului sanguin, determinată de stimularea simpatică, din mușchiul striat sensibil la insulină către țesutul adipos, care are o sensibilitate redusă la insulină.

Desimpatizarea arterelor renale (DSAR) prezintă un profil de siguranță favorabil și reduce semnificativ activitatea simpatică, conform măsurătorilor MSNA [35]. Acest lucru sugerează că beneficiile procedurii ar putea depăși tratamentul medicamentos al hipertensiunii arteriale rezistente. Un studiu pilot recent a analizat impactul denervației renale asupra metabolismului glucozei și rezistenței la insulină la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă [36]. În cadrul studiului, au fost incluși 50 de pacienți (37 supuși denervării renale și 13 în grupul de control), dintre care 40% aveau diabet. După trei luni, pacienții din grupul de tratament au înregistrat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale ($-32/-12$ mmHg; $p<0,001$), precum și îmbunătățiri ale parametrilor metabolici: glicemia a jeun a scăzut de la $118\pm3,4$ mg/dl la $108\pm3,8$ mg/dl ($p=0,039$), nivelul insulinei



NT: normotensive controls; DM: diabetes; HTN: hypertension; HTN+DM: hypertension+diabetes

Figura 3. Activitatea nervilor simpatici musculari în repaus la diferiți pacienți.

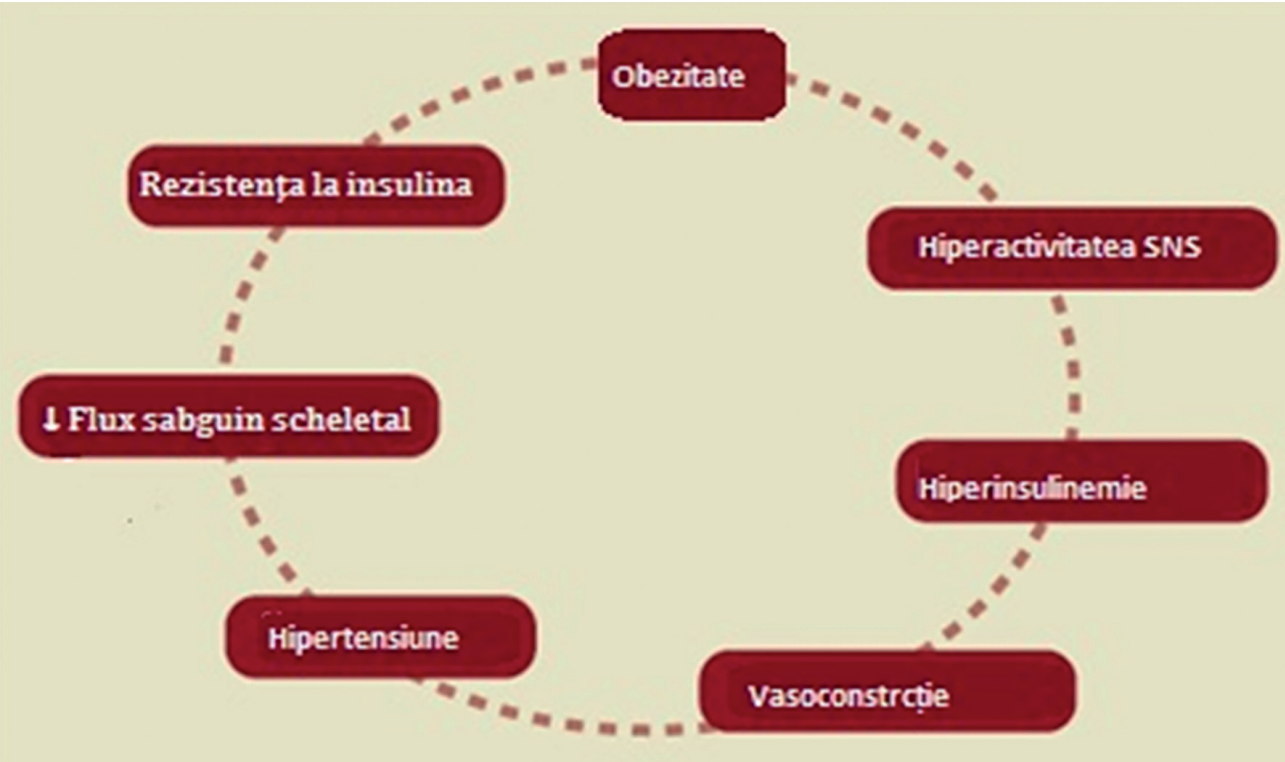


Figura 4. Cercul vicios inițiat de creșterea activității simpatice.

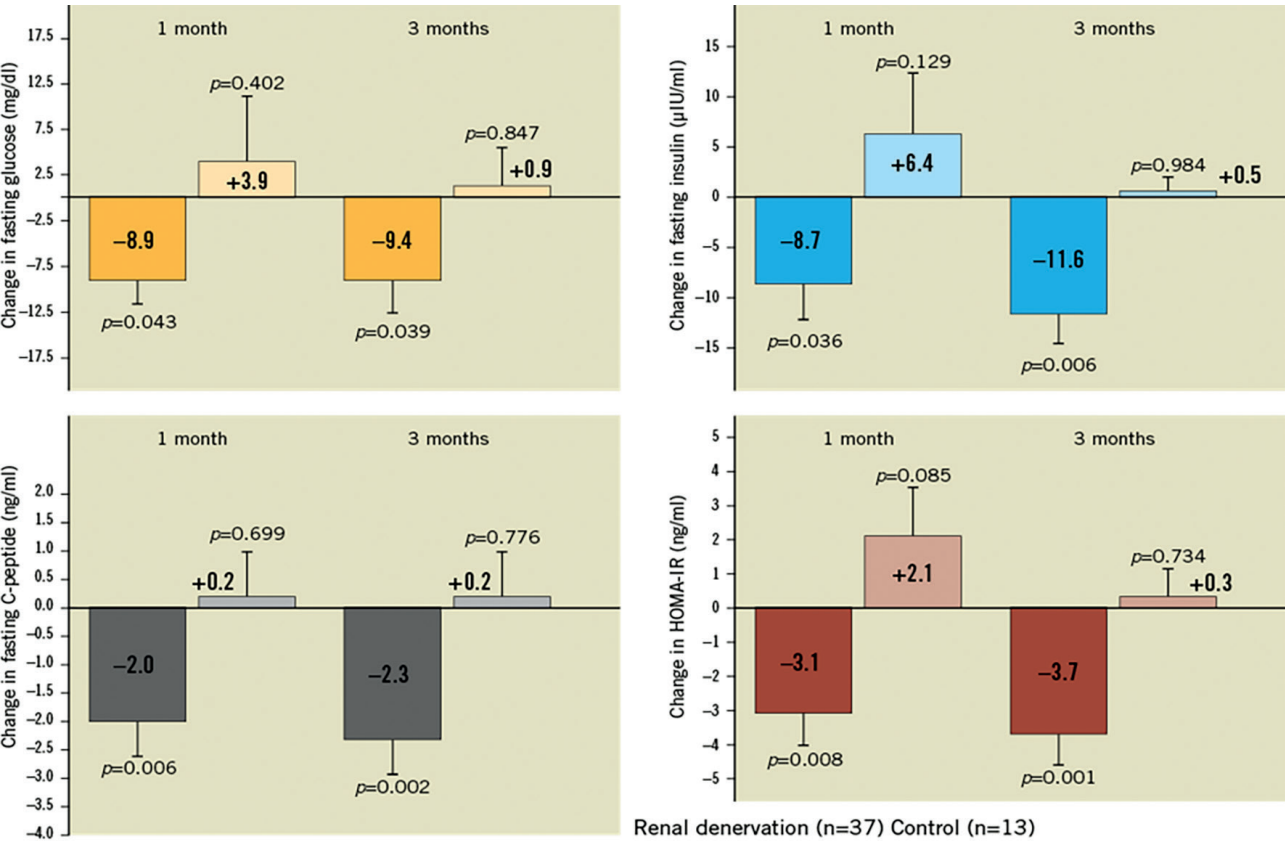


Figura 5. Schimbările metabolismului glicemic la pacienții care au suportat DSAR comparativ cu cei din grupul de control.

s-a redus de la $20,8 \pm 3,0$ $\mu\text{UI/ml}$ la $9,3 \pm 2,5$ $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0,006$), nivelul peptidei C a scăzut de la $5,3 \pm 0,6$ ng/ml la $3,0 \pm 0,9$ ng/ml ($p=0,002$), iar indicele HOMA-IR s-a îmbunătățit de la $6,0 \pm 0,9$ la $2,4 \pm 0,8$ ($p=0,001$) (Figura 5).

Aceste efecte sugerează posibilitatea ca DSAR să încetinească sau chiar să prevină progresia DZ2 și a complicațiilor cardiovasculare asociate. Impactul benefic asupra riscului cardiovascular, datorită scăderii tensiunii arteriale și ameliorării stării diabetice, pare să fie mai mare decât suma efectelor individuale. Datele preclinice indică un efect protector asupra rinichilor împotriva sclerozei glomerulare diabetice, iar observațiile umane sugerează că denervarea renală îmbunătățește sensibilitatea la insulină și reduce albuminuria, justificând astfel cercetări suplimentare.

Concluzie.

Hipertensiunea arterială asociată cu diabetul zaharat tip 2 reprezintă un factor de risc major pentru complicații cardiovasculare și renale, necesitând o abordare terapeutică integrată. Controlul tensiunii arteriale la acești pacienți trebuie să includă atât modificări ale stilului de viață, cât și tratament farmacologic optimizat, ținând valori tensionale mai stricte pentru prevenirea complicațiilor. Intervențiile moderne, precum denervarea renală, au demonstrat potențial în reducerea tensiunii arteriale și îmbunătățirea metabolismului glucozei, oferind noi perspective terapeutice. Managementul pacientului trebuie individualizat, luând în considerare comorbiditățile și răspunsul la tratament pentru a maximiza beneficiile și a minimiza riscurile. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe termen lung a noilor terapii, precum și pentru a înțelege mai bine mecanismele fiziopatologice implicate. Continuarea cercetărilor va contribui la dezvoltarea unor strategii mai eficiente pentru prevenirea și controlul acestei afecțiuni complexe.

Bibliografie.

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., et al. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition*. Diabetes Res. Clin. Pract., 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10.
2. Mills K.T., Stefanescu A., He J. *The global epidemiology of hypertension*. Nat. Rev. Nephrol., 2020;16(4):223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2. Epub 2020 Feb 5.
3. Izzo R., de Simone G., Chinali M., Iaccarino G., Trimarco V., Rozza F., Giudice R., Trimarco B., De Luca N. *Insufficient control of blood pressure and incident diabetes*. Diabetes Care., 2009;32(5):845-50. doi: 10.2337/dc08-1881. Epub 2009 Feb 17.
4. Cheung B.M., Li C. *Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway?* Curr. Atheroscler. Rep., 2022; 14:160–166.
5. Wei G.S., Coady S.A., Goff D.C., Jr., Brancati F.L., Levy D., Selvin E., Vasan R.S., Fox C.S. *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.
6. Chen G., McAlister F.A., Walker R.L., Hemmelgarn B.R., Campbell N.R. *Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: The importance of blood pressure*. Hypertension., 2011;57(5):891-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446. Epub 2011 Mar 14.
7. Ohishi M. *Hypertension with diabetes mellitus: Physiology and pathology*. Hypertens. Res., 2018; 41:389–393.
8. Schiffrin E.L. *Reactivity of small blood vessels in hypertension: Relation with structural changes. State of the art lecture*. Hypertension., 2022;19(2):II1-9. doi: 10.1161/01.hyp.19.2_suppl.ii1-a.
9. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., et al. *The assessment of endothelial function: From research into clinical practice*. Circulation., 2012;126(6):753-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
10. Moreno B., de Faria A.P., Ritter A.M.V., Yugar L.B.T., et al. *Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus*. J. Clin. Hypertens., 2018;20(5):910-917.
11. Meigs J.B., O'Donnell C.J., Tofler G.H., Benjamin E.J., Fox C.S., Lipinska I., Nathan D.M., Sullivan L.M., D'Agostino R.B., Wilson P.W. *Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: The Framingham Offspring Study*. Diabetes., 2006;55(2):530-7. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041.
12. Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y., Rifai N., Manson J.E. *Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women*. Diabetes., 2024;53(3):693-700. doi: 10.2337/diabetes.53.3.693.
13. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future*. Lancet., 2021;22;383(9922):1068-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
14. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M.A., Oleggini M., Graziadei L., Pedrinelli R., Brandi L., Bevilacqua S. *Insulin resistance in essential hypertension*. N. Engl. J. Med., 2019;317(6):350-7. doi: 10.1056/NEJM198708063170605.
15. Shen D.C., Shieh S.M., Fuh M.M., Wu D.A., Chen Y.D., Reaven G.M. *Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010;66(3):580-3. doi: 10.1210/jcem-66-3-580.

16. Seravalle G., Grassi G. *Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome*. High Blood Press Cardiovasc. Prev., 2016;23(3):175-9.
17. Emdin M., Gastaldelli A., Muscelli E., Macerata A., Natali A., Camastra S., Ferrannini E. *Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss*. Circulation., 2011;103(4):513-9. doi: 10.1161/01.cir.103.4.513.
18. Dégano P., Silvestre R.A., Salas M., Peiró E., Marco J. *Amylin inhibits glucose-induced insulin secretion in a dose-dependent manner. Study in the perfused rat pancreas*. Regul. Pept., 1993;43(1-2):91-96
19. Cooper M.E., McNally P.G., Phillips P.A., Johnston C.I. *Amylin stimulates plasma renin concentration in humans*. Hypertension., 1995;26(3):460-4. doi: 10.1161/01.hyp.26.3.460.
20. Rask-Madsen C., Buonomo E., Li Q., Park K., Clermont A.C., Yerokun O., Rekhter M., King G.L. *Hyperinsulinemia does not change atherosclerosis development in apolipoprotein E null mice*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2022;32(5):1124-31.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. BMJ., 1998;317(7160):703-13.
22. Bress A.P., King J.B., Kreider K.E., Beddhu S., et al. *Effect of intensive versus standard blood pressure treatment according to baseline prediabetes status: A post hoc analysis of a randomized trial*. Diabetes Care., 2020;40(10):1401-1408. doi: 10.2337/dc17-0885.
23. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., Callender T., Perkovic V., Patel A. *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. JAMA., 2025;313(6):603-615. doi:10.1001/jama.2014.18574
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. Diabetes Care., 2022;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010.
25. de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., Rossing P., Zoungas S., Bakris G. *Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care., 2017;40(9):1273-1284
26. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., 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):829-40.
27. Xu G., Chen J., Jing G., Shalev A. *Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers*. Diabetes., 2012;61(4):848-56.
28. Zhang X., Zhao Q. *Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. J. Clin. Hypertens., 2016;18(4):342-51
29. Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. *A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus*. Am. J. Cardiol., 2017;100(8):1254-62.
30. Fisker F.Y., Grimm D., Wehland M. *Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure*. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2015;117(1):5-14.
31. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., McGill J.B., Messerli F.H., Phillips R.A., Raskin P., Wright J.T., Jr., Oakes R., Lukas M.A., et al. *Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial*. JAMA., 2014;292(18):2227-36.
32. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R., Anker S.D., Bakris G.L., Rossing P., Joseph A., Kolkhof P., Nowack C., Schloemer P., et al. *Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2021;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
33. Berra C., Manfrini R., Regazzoli D., Radaelli M.G., Disoteo O., Sommesse C., Fiorina P., Ambrosio G., Folli F. *Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists*. Pharmacol. Res., 2020;160:105052. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105052.
34. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., et al. *Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension*. Circulation., 2003;108(25):3097-101
35. Hering D., Lambert E.A., Marusic P., et al. *Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension*. Hypertension., 2018;61(2):457-64.
36. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., et al. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study*. Circulation., 2021;123(18):1940-6.