

Prevence vzniku diabetu 2. typu při léčbě antihypertenzivy ovlivňujícími systém renin-angiotenzin

P. Bouček

Centrum diabetologie IKEM, Praha, přednostka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Souhrn: Hypertenze se často sdružuje s poruchami glukózové tolerance a představuje rizikový faktor vzniku diabetu 2. typu. Riziko rozvoje diabetu může být významně ovlivněno i volbou typu antihypertenzní léčby. Zatímco u diuretik a betablokátorů byl minulosti potvrzen diabetogenní efekt, vykazují novější antihypertenziva inhibující systém renin-angiotenzin na glukózovou toleranci příznivý vliv. V řadě rozsáhlých klinických studií provedených v nedávné době bylo u ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů zaznamenáno snížení rizika vzniku diabetu v porovnání s placebem či klasickými antihypertenzivy. Mechanismy odpovědné za antidiabetogenní efekt těchto antihypertenziv dosud nebyly definitivně objasněny. Nepochybně je ovlivněna inzulinová rezistence, která může být zlepšena například změnami mikrocirkulace nebo přímým účinkem na inzulinovou signalizaci a transport glukózy v buňkách cílových tkání. Výsledky studií u experimentálních modelů diabetu 2. typu však ukazují i na další možnosti, například lokální pankreatický účinek inhibitorů systému renin-angiotenzin s příznivým vlivem na zachování dostatečné inzulinové sekrece. Definitivní potvrzení účinnosti inhibitorů systému renin-angiotenzin by měly přinést aktuálně probíhající klinické studie, v nichž je snížení rizika vzniku diabetu primárně sledovaným ukazatelem. Vzhledem k chybění přímých srovnávacích studií dosavadní údaje zatím neposkytují podklady pro preferenci některé z obou tříd inhibitorů systému renin-angiotenzin či konkrétního klinického přípravku. Na základě současných informací lze však již dnes jednoznačně doporučit ACE-inhibitory či AT₁-blokátory jako antihypertenziva první volby pro osoby s dalšími rizikovými faktory pro vznik diabetu, jako rodinná zátěž, obezita či porucha glukózové tolerance.

Klíčová slova: hypertenze – ACE-inhibitory – AT₁-blokátory – systém renin-angiotenzin – diabetes mellitus – inzulinová rezistence – rizikové faktory

Prevention of type 2 diabetes mellitus due to antihypertensive treatment affecting renin-angiotensin system

Summary: Hypertension is often associated with an impairment of glucose tolerance and is a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. The occurrence of diabetes may be also influenced by the selection of the type of antihypertensive treatment. While it has been shown that the use of older type antihypertensives – diuretics and beta-blockers – may precipitate diabetes, newer drugs which inhibit the renin-angiotensin system have a positive effect on glucose tolerance. Several recent clinical trials of ACE-inhibitors and AT₁-blockers have demonstrated a decreased risk of the occurrence of diabetes in comparison with placebo or conventional antihypertensive drugs. The mechanisms responsible for the antidiabetic effect of these newer antihypertensive agents remain largely speculative. Insulin resistance may be improved in several ways, e.g. by changes in microcirculation or direct effects on insulin response and glucose transport in target organ cells. However, as shown in experimental studies, improved islet function and insulin secretion may also have role due to an inhibitory effect on the local renin-angiotensin system in the pancreas. Ongoing prospective clinical trials having the occurrence of diabetes as a primary specified endpoint should confirm the preventive potential of the inhibitors of the renin-angiotensin system. Since direct comparisons are lacking, current data are inconclusive as to the superiority of one of the two classes of these inhibitors or of any single drug. Nevertheless, inhibitors of the renin-angiotensin system should definitely represent first choice antihypertensive agents for persons with additional risk factors such as family history of diabetes, obesity or impaired glucose tolerance.

Key words: hypertension – ACE-inhibitors – AT₁-blockers – renin-angiotensin system – diabetes mellitus – insulin resistance – risk factors

Úvod: inzulinová rezistence – riziko antihypertenzní léčby

Zvýšení krevního tlaku se u nemocných s hypertenzí neřídka kombinuje s poruchami glukózové tole-

rance a spolu s dalšími rizikovými faktory sdružuje v metabolickém syndromu, v jehož etiopatogenezi hraje významnou roli inzulinová rezistence. Inzulinová rezistence má

úzkou vazbu na hypertenzi a lze ji prokázat u většiny takto postižených osob. Okolo 50 % hypertenzních nemocných má hyperinzulinemii a tyto osoby mají rovněž zvýšený

Tab. Hypotetické mechanismy antidiabetogenního efektu ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů (upraveno podle [12,24]).**Vliv na účinnost inzulínu v cílových tkáních**

- zlepšení krevního průtoku v kosterním svalu
- snížení aktivity sympatiku
- zlepšení inzulínové signalizace a transportu glukózy
- snížení hladiny volných mastných kyselin a podpora diferenciacie adipocytů
- aktivace hormonálního receptoru PPAR γ v buněčném jádru
- zvýšení počtu k inzulínu citlivých vláken a snížení podílu tuku rozptýleného v kosterním svalu

PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor γ

Vliv na produkci inzulínu v pankreatu

- úprava iontové bilance (kalium)
- zlepšení krevního průtoku v Langerhansových ostrůvcích
- snížení oxidačního stresu
- snížení fibrotizace Langerhansových ostrůvků

sklon ke vzniku diabetu 2. typu [9,27].

Vzhledem k riziku častého spon-tánního rozvoje poruch glukózového metabolismu u osob s hypertenzí je nanejvýš žádoucí, aby se i nezbytná antihypertenzní léčba opírala o pre-paráty s nízkým diabetogenním po-tenciálem. Je již po delší dobu známo, že klasická antihypertenzní terapie s použitím diuretik či betablokátorů zhoršuje glukózovou toleranci nebo přímo vede ke vzniku diabetu. Ačkoli zvýšení četnosti nově vzniklého dia-betu nebylo v rámci některých studií provázáno i zvýšením výskytu vasku-lárních komplikací, má se dnes za to, že důvodem byla především nedosta-tečná délka období sledování. Potvr-zují to i výsledky dlouhodobé italské studie z Perugie [32], v níž byl vznik diabetu de novo při léčbě diuretiky spojen se stejným – trojnásobně vyš-ším než u nediabetických pacientů – rizikem kardiovaskulárních a renál-ních komplikací jako diabetes již pří-tomný na počátku studie.

Údaje z řady velkých prospektiv-ních studií ukazují, že použití anti-hypertenziv některých jiných tříd je z hlediska vlivu na vznik diabetu ne-utrální, nebo dokonce riziko rozvoje diabetu snižuje. Taková data jsou k dispozici pro některé blokátory kal-ciového kanálu, ale zejména pro obě skupiny antihypertenziv, které zasa-

hují do systému renin-angiotenzin-aldosteron, tedy ACE-inhibitory a blo-kátory receptoru 1 pro angiotenzin (AT₁-blokátory).

Studie léčby antihypertenziv ovlivňujícími systém renin-angiotenzin a vznik diabetu

ACE-inhibitory

CAPP (Captopril Prevention Project) byl první kontrolovanou klinickou studií prokazující snížení rizika vzniku diabetu 2. typu de novo při léčbě hypertenze ACE-inhibitorem. V rámci studie byl porovnáván efekt podá-vání kaptoprilu s konvenční terapií (beta-blokátor, diuretikum nebo je-jich kombinace). V kaptoprilové sku-pině byl počet osob s nově zjištěným diabetem o 14 % nižší než ve skupině léčené konvenčně a riziko vzniku diabetu de novo bylo sníženo o 21 % [11].

S podobným výsledkem skončila studie HOPE (Heart Outcomes Pre-vention Evaluation), v níž byla u osob s cévním postižením porovnávána léčba ramipilem (v dávce 10 mg) a placebem, které byly podávány v monoterapii nebo přidány k dosa-vadní antihypertenzní léčbě prováděné beta-blokátory, kalciovými blo-kátory a diuretiky. V průběhu studie došlo ke vzniku diabetu u 3,6 % osob léčených ramipilem oproti 5,4 % osob, kterým bylo podáváno placebo (snížení o 34 %) [34].

Ve známé, mimořádně rozsáhlé studii ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [2], která porovnávala účinek ACE-inhibitoru lisinoprilu s kalciovým blokátorem amlodipinem nebo diuretikem chlortalidonem u osob s hypertenzí a mi-nimálně jedním dalším rizikovým faktorem, byl při podávání lisinopri-lu vznik diabetu významně méně čas-tý (u 8,1 % nemocných oproti 9,8 % u amlodipinu a 11,6 % u chlortalido-nu; riziko vzniku diabetu bylo opro-ti amlodipinu sníženo o 17 %, oproti chlortalidonu o 30 %).

K snížení rizika vzniku diabetu do-šlo i při užití ACE-inhibitoru ena-laprilu k léčbě hypertenze u starších nemocných ve studii ANBP-2 (The second Australian National Blood Pressure Study; snížení rizika o 31 % v porovnání s diuretikem) [21] nebo při přidání ACE-inhibitoru trando-laprilu k dosavadní terapii u nemoc-ných se stabilní formou ischemické choroby srdeční ve studii PEACE (Prevention of Events with Angio-tensin Converting Enzyme Inhibi-tion; snížení rizika v porovnání s pla-cebem o 17 %) [4]. Analýza výsledků malé podskupiny nemocných ze stu-die SOLVD (Studies Of Left Ventri-cular Dysfunction) [33] prokázala, že podávání enalaprilu v porovnání s placebem významně snižuje inci-denci diabetu (o 74 %!), a to i u pa-

cientů s poruchami funkce levé komory srdeční. V tomto případě byl antidiabetogenní efekt enalaprilu ještě mnohem průkaznější u nemocných s hraniční glykemií nalačno při vstupu do studie; v průběhu následných 3 let jejího trvání tak došlo ke vzniku diabetu u 1 nemocného léčeného enalapilem (3,3 %) oproti 12 nemocným v placebové skupině (48 %). Konečně k významnému snížení rizika vzniku diabetu (o 15 %, resp. 30 %) vedla v porovnání s kombinací beta-blokátor a diuretikum i antihypertenzní léčba založená na kombinaci nondihydropyridinového kalciového blokátoru verapamilu a trandolaprilu ve studii INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) [19], resp. dihydropyridinového kalciového blokátoru amlodipinu a perindoprilu ve studii ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [6].

Antidiabetogenní efekt ACE-inhibitorů však nebyl zcela přesvědčivě doložen ve všech studiích. Rozdíl mezi skupinami tak nedosáhl statistické významnosti ve studii STOP-Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) [10] porovnávající ACE-inhibitory s konvenčními antihypertenzivy u nemocných starších 70 let.

Je nutno vzít v úvahu i skutečnost, že ve studiích CAPP, ALLHAT, ANBP-2 a INVEST byl srovnáván účinek ACE-inhibitoru s diuretiky nebo beta-blokátory, a rozdíly ve výskytu diabetu by tak mohly být spíše dány již dlouho známým diabetogenním efektem těchto antihypertenziv. Na druhou stranu ve studiích HOPE, PEACE a SOLVD bylo k srovnání použito placebo a v ALLHATU i amlodipin, u nějž nebyly diabetogenní účinky v minulosti popsány. Tyto skutečnosti by proto spíše svědčily pro skutečný protektivní účinek ACE-inhibitorů.

AT₁-blokátory

Ve studii LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hy-

pertension) byl u nemocných s hypertenzí a hypertrofií levé komory srdeční randomizovaných k léčbě AT₁-blokátorem losartanem snížen vznik diabetu de novo o 25 % v porovnání s nemocnými zařazenými do skupiny léčené beta-blokátorem atenololem [15].

Ve studii VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [14], do které byli zahrnuti nemocní s hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem, byl porovnáván účinek kalciového blokátoru amlodipinu a AT₁-blokátoru valsartanu, ke kterým mohlo být dle potřeby přidáno thiazidové diuretikum. V průběhu sledování došlo ke vzniku diabetu u 13 % osob léčených valsartanem a 16 % osob léčených amlodipinem (snížení rizika o 23 %). Závěry studie VALUE jsou mimořádně cenné i proto, že výhodnost podávání látky inhibující systém renin-angiotenzin z hlediska prevence vzniku diabetu byla v této studii (obdobně jako ve studii ALLHAT) prokázána i ve srovnání s metabolicky neutrálním kalciovým blokátorem.

V malé studii ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy Evaluation) [16] byli nemocní s hypertenzí randomizováni k léčbě AT₁-blokátorem kandesartanem (případně v kombinaci s kalciovým blokátorem felodipinem) nebo diuretikem hydrochlorothiazidem (ev. v kombinaci s beta-blokátorem atenololem). Diabetes byl nově zjištěn u 8 nemocných (4 %) při léčbě hydrochlorothiazid/atenolol oproti 1 nemocnému (0,5 %) ve skupině kandesartan/felodipin. Efekt kandesartanu u nemocných s chronickou kardiální insuficiencí byl porovnáván s placebem v rámci studie CHARM (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Mortality and Morbidity) [20]. Ve skupině, v níž byl podáván kandesartan, bylo zaznamenáno statisticky významné snížení (o 22 %) rizika vzniku diabetu oproti skupině place-

bové. Podobně byl zaznamenán i trend k statistické významnosti rozdílu (20 %) v riziku vzniku diabetu ve studii SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [17], v níž byl porovnáván účinek kandesartanu a placebo u starších nemocných s lehkou až středně závažnou hypertenzí.

Souhrnnou metaanalýzu 13 kontrolovaných randomizovaných studií s ACE-inhibitory (6 studií) nebo AT₁-blokátory (7 studií) z hlediska efektu na prevenci diabetu nedávno publikovali badatelé z Mid America Heart Institute v Kansas City [1]. Z celkového počtu více než 125 tisíc nemocných nemělo diabetes při vstupu do studií více než 90 tisíc. V rámci zahrnutých studií byl efekt léčby ACE-inhibitory nebo AT₁-blokátory porovnáván s podáváním placebo, diuretik, beta-blokátorů nebo kalciových blokátorů a kritériem pro vznik diabetu byl opakovaný průkaz lačné hladiny glykémie $\geq 7,0$ mmol/l. Riziko vzniku diabetu bylo při léčbě preparáty ovlivňujícími systém renin-angiotenzin sníženo o 23 % (při léčbě ACE-inhibitory o 24 %, AT₁-blokátory o 23 %).

Mechanismy zvyšující inzulinovou senzitivitu při léčbě ACE-inhibitory, případně AT₁-blokátory

Mechanismy zvyšující senzitivitu k účinku inzulinu při léčbě ACE-inhibitory, případně AT₁-blokátory zatím nebyly bezpečně objasněny. K předpokládaným mechanismům inzulinové rezistence v kosterním svalstvu u osob s hypertenzí patří snížení neoxidativního metabolismu glukózy, zejména postreceptorový defekt inzulinové signalizace a snížení přísunu inzulinu a glukózy v důsledku vazokonstrikce, hypertrofie cévní stěny a prořídnutí cévního řečiště v kosterním svalstvu. Předpokládají se i změny v tkáňové struktuře s úbytkem „pomalých“, k účinku inzulinu citlivých svalových vláken a zvýšení množství tuku rozptýleného mezi vláknky.

V minulosti bylo prokázáno, že ACE-inhibitory u osob s hypertenzí bez diabetu i s diabetem zvyšují efekt inzulinu na utilizaci glukózy v celém těle i specificky v kosterním svalu. ACE-inhibitory příznivě ovlivňují krevní průtok mikrocirkulací [7,12], což zvyšuje dostupnost glukózy a inzulinu pro cílové tkáně. Některé z příznivých účinků ACE-inhibice jsou ovšem na působení na mikrocirkulaci nezávislé, neboť zlepšení citlivosti k inzulinu bylo pozorováno i při přidání ACE-inhibitoru do tkáňových kultur.

Možným vysvětlením preventivního efektu ACE-inhibitorů, resp. AT₁-blokátorů může být i jejich působení na tukovou tkáň. Sharma et al [23] prokázali, že angiotenzin II prostřednictvím AT₁-receptoru inhibuje diferenciaci preadipocytů a že exprese enzymů účastnících se tvorby angiotenzinu II v tukové tkáni je v nepřímé korelaci s inzulinovou senzitivitou. Autoři vyslovili hypotézu, podle které porušená diferenciac a vyzrávání adipocytů vede k ukládání nadbytečných kalorií v podobě lipidů v játrech, svazech, pankreatu a dalších tkáních, což přispívá k rozvoji inzulinové rezistence a následně i selhání funkce B-buněk. Léčebnou bloádou systému renin-angiotenzin by mohla být podpořena diferenciac tukových buněk na malé, k inzulinu citlivé adipocyty a došlo by k redistribuci lipidů od svalů a jiných tkání zpět k tukové tkáni. Finálním důsledkem popsaného děje by podle uvedené teorie mělo být zvýšení inzulinové senzitivity.

V případě ACE-inhibitorů by jejich antidiabetogenní efekt na adipocyty a kosterní sval mohl být zprostředkován bradykininem, který působením na B₂-receptory podporuje fosforylaci inzulinového receptoru a na inzulinu závislý transmembránový transport glukózy. Léčbou ACE-inhibitory, které blokují jeho proteolytickou degradaci, je dostupnost bradykininu zvyšována [18,31].

U některých blokátorů receptoru pro angiotenzin II byl popsán i další možný mechanismus efektu na účinek inzulinu v cílových tkáních. Po interakci s nukleárním receptorem PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), dochází k specifickému profilu exprese genů s metabolickými účinky, což vede k zvýšení inzulinové senzitivity [3,25,26].

Jiné možné mechanismy účinku v prevenci diabetu

V posledních letech byly také získány informace ukazující na možnost, že léčba ovlivňující systém renin-angiotenzin by mohla prospívat nejen v oblasti účinku inzulinu, ale i vlivem na inzulinovou sekreci. Je známou skutečností, že k diabetogennímu efektu diuretik přispívá kaliová deplece, která snižuje sekreční odpověď inzulinu na glukózový podnět. Kalium-retenční efekt inhibitorů systému renin-angiotenzin by tak mohl být jedním z příznivě působících mechanismů.

Značný význam je v současné době přisuzován i aktivitě lokálního systému renin-angiotenzin v pankreatu, která je u zvířecích modelů diabetu 2. typu zvýšena. Podáváním ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů by mohl být tlumen efekt angiotenzinu II vedoucí k vazokonstrikci, fibróze, apoptóze a konečně zániku B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu [13].

Tento předpoklad byl potvrzen u 2 krysích modelů diabetu 2. typu. U ZDF (Zucker Diabetic Fatty)-krys vedlo podávání ACE-inhibitoru perindoprilu a AT₁-blokátoru irbesartanu k snížení fibrózy v Langerhansových ostrůvcích pankreatu spolu se snížením exprese proteinů extracelulární matrix (kolagenu I a IV) a prosklerotických růstových faktorů (TGF β (Transforming Growth Factor β) a CTGF – Connective Tissue Growth Factor) [30]. Tyto strukturální změny byly prováděny i zlepšením 1. fáze inzulinové sekrece. Obdobné výsledky publikovali korejští autoři

při použití ACE-inhibitoru ramiprilu u OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty)-krys. Inhibice lokálního systému renin-angiotenzin se podílí i na snížení oxidačního stresu jako jednoho z nejvýznamnějších činitelů vedoucích ke změnám struktury a funkce ostrůvků. Finálním efektem této léčby by tak mohl být reparační účinek s udržením dostatečné populace B-buněk na úrovni nezbytné k prevenci vzniku diabetu.

Přepokládané mechanismy antidiabetogenního účinku ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů shrnuje tabulka.

Nedostatky dosavadních studií a další perspektivy

U všech dosud publikovaných studií s léky ovlivňujícími systém renin-angiotenzin s výjimkou studií VALUE a ALPINE byl pozorovaný efekt na prevenci diabetu pouze druhotným ukazatelem v dodatečných (post hoc) analýzách, a nikoli ukazatelem primárně sledovaným. Šlo tedy spíše o tvorbu hypotézy než skutečný definitivní průkaz, že blokáda renin-angiotenzinového systému vede k prevenci vzniku diabetu.

Významným metodickým problémem dosavadních studií byla i velmi rozdílná kritéria, která byla pro definici nově vzniklého diabetu použita. K diagnóze tak někdy postačovala anamnestická informace od nemocných o vzniku diabetu v mezidobí mezi studijními návštěvami (hlavní definice ze studie HOPE), jindy byla naopak respektována kritéria WHO z let 1985 (CAPP, LIFE) a 1999 (VALUE). U části studií byla navíc komparátorem antihypertenziva se známým diabetogenním efektem a dosud také nebyla provedena přímá srovnání efektu ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů.

K definitivnímu ověření předpokladu, že inhibice systému renin-angiotenzin snižuje riziko vzniku onemocnění diabetem, již byly zahájeny studie, u nichž je prevence diabetu primárně sledovaným ukazatelem. Ve studii DREAM (Diabetes

Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medications) byly osoby s poruchou glukózové tolerance nebo hraniční glykemií nalačno zařazeny k léčbě dvojicemi tvořenými kombinacemi ramiprilu (15 mg/den), antidiabetika ze skupiny thiazolidin-dionů rosiglitazonu (8 mg/den) a placebo [8]. Celkem tak bylo v 21 zemích k léčbě randomizováno více než 5 000 osob, které budou v půlročních intervalech sledovány po dobu 5,5 roku. K diagnóze diabetu budou použita současná diagnostická kritéria WHO (opakovaný průkaz lačné glykemie $\geq 7,0$ nebo glykemie po 2 hodinách OGTT $\geq 11,1$ mmol/l). V rámci studie NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) [28] je podobným způsobem posuzován efekt podávání valsartanu (80–160 mg/den) a/nebo nesulfonyureového inzulínového sekretagoga nateglinidu (90–180 mg/den) na vznik diabetu u osob s poruchou glukózové tolerance a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Zvláště významná je i skutečnost, že bude v rámci extenze studie nad základní 3leté období hodnocen i možný protektivní efekt prevence diabetu na vznik vaskulárních komplikací. Mohl by tak být potvrzen již výše zmíněný předpoklad, že chybění nárůstu počtu těchto komplikací u osob s nově vzniklým diabetem v rámci dosavadních studií (ALLHAT) je pouhým důsledkem jejich nedostatečné doby trvání.

Porovnání efektu ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů i z hlediska vlivu na vznik diabetu je jedním z předem definovaných druhotných ukazatelů programu ONTARGET/TRANSCEND u osob s vysokým vaskulárním rizikem [29]. Studie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial), do které bylo zahrnuto více než 25 tisíc nemocných, porovnává z tohoto hlediska AT₁-blokátor telmisartan a ramipril, případně jejich kombinaci. Paralelně probíha-

jící studie TRANSCEND u téměř 6 tisíc osob (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) zkoumá stejné cílové ukazatele u osob s intolerancí ACE-inhibitorů.

Závěry pro aktuální praxi

U velkého počtu osob s hypertenzí, zejména je-li tato součástí metabolického syndromu, je nutno předpokládat možnost rozvoje diabetu, který povede k dalšímu zvýšení jejich zdravotních rizik. Ačkoli celosvětově dosud nebyl pro prevenci vzniku diabetu oficiálně registrován preparát z žádné lékové skupiny, je již v současné době nutno brát v praxi do úvahy závěry vyplývající z dosavadních výsledků hypertenzních studií. Pozitivní výsledky z hlediska prevence rozvoje diabetu získané u jednotlivých preparátů lze pravděpodobně vztáhnout na celou skupinu inhibitorů systému renin-angiotenzin. Léčiva z této skupiny by měla být přednostně využívána k zahájení antihypertenzní terapie u osob s přídatnými rizikovými faktory pro rozvoj diabetu, zejména s pozitivní rodinnou anamnézou, obezitou nebo již přítomnou poruchou glukózové tolerance [5]. Studie prokazující jejich příznivý vliv na ukazatele glukózového metabolismu, například hladinu glykemie nalačno, byly v minulosti publikovány i v časopise Vnitřní lékařství [22].

Přestože je možné, že se v antidiabetogenním působení jednotlivých preparátů mohou uplatňovat rozličné mechanismy, přímá srovnání účinnosti jednotlivých léčiv z uvedených skupin dosud nejsou k dispozici. Závěry z experimentálních a malých humánních studií vlivu na inzulínovou senzitivitu nepředstavují postačující vodítko pro volbu v běžné léčbě praxi. Například dosavadní výsledky studií prováděných pomocí metody hyperinzulinového euglykemického clampu z tohoto hlediska svědčí pro poněkud nižší efektivitu AT₁-blokátorů než ACE-inhibitorů

[24]. Ve svém rozhodování bychom se však měli spíše opírat o faktory s větší klinickou významností, především o výsledky již proběhlých velkých kontrolovaných studií bezpečně prokazující účinnost konkrétního léčebného přípravku.

Literatura

1. Abuissa H, Jones PG, Marso SP et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821–826.
2. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002; 288: 2981–2997.
3. Benson S, Pershadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
4. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068.
5. Cífkova R, Býma S, Česka R et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1021–1036.
6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
7. Dietze GJ, Wicklmayr M, Rett K et al. Potential role of bradykinin in forearm muscle metabolism in humans. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 1): S110–S114.
8. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R et al. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1519–1527.

9. 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.
10. Hansson L. Results of the STOP-hypertension-2 trial. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 17–20.
11. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
12. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR et al. ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1999; 277: R332–R336.
13. Jandeleit-Dahm K, Tikellis C, Reid CM et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463–473.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
15. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–1886.
16. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–1574.
17. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.
18. McCarty MF. ACE inhibition may decrease diabetes risk by boosting the impact of bradykinin on adipocytes. *Med Hypotheses* 2003; 60: 779–783.
19. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist versus a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
20. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
21. Reid CM, Jonston CI, Ryan P et al. Diabetes and cardiovascular outcomes in elderly subjects treated with ACE-inhibitors or diuretics: findings from the 2nd Australian National Blood Pressure Study. *Am J Hypertens* 2003; 16: A11.
22. Rosolová H, Čech J, Šefrna F. Účinnost a snášenlivost fosinoprilu v léčbě mírné a středně těžké arteriální hypertenze (Multicentrická prospektivní otevřená klinická studie). *Vnitř Lék* 2001; 47: 834–839.
23. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609–611.
24. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537–2565.
25. Schupp M, Clemenz M, Gineste R et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005; 54: 3442–3452.
26. Schupp M, Janke J, Classen R et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–2057.
27. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969–970.
28. The NAVIGATOR Trial Steering Committee. Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research, rationale and design of the NAVIGATOR trial. *Diabetes* 2002; 51 Suppl. 2: A116.
29. The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61.
30. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R et al. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes* 2004; 53: 989–997.
31. Uehara M, Kishikawa H, Isami S et al. Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994; 37: 300–307.
32. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963–969.
33. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107: 1291–1296.
34. Yusuf S, Gerstein HC, Hoogwerf B et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882–1885.

MUDr. Petr Bouček

www.ikem.cz

e-mail: petr.boucek@medicon.cz

Doručeno do redakce: 2. 3. 2006

Přijato po recenzi: 13. 4. 2006