

DIABETES MELLITUS A HYPERTENZE

MUDr. Erik Hollay, MUDr. Pavlína Piřhová, doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Diabetologické centrum, Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

Arteriální hypertenze je vzhledem k vysoké prevalenci ve vyspělých zemích stále aktuálním problémem. Je považována za jednu ze součástí metabolického syndromu a patří k nejzávažnějším rizikovým faktorům kardiovaskulární morbidity a mortality. V tomto článku se autoři pokoušejí o shrnutí postupů k léčbě arteriální hypertenze u diabetiků v souvislosti s výstupy provedených studií.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. a 2. typu, hypertenze, léčba nefarmakologická, antihypertenziva, inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotenzin II, betablokátory, blokátory kalciových kanálů.

Med. Pro Praxi 2006; 4: 169–171

Arteriální hypertenze se vyskytuje u 20–60% diabetiků v závislosti na věku, etniku nebo přítomnosti obezity, typu diabetu a délce jeho průběhu. U pacientů s diabetem 1. typu je hypertenze většinou důsledkem postižení ledvin. Proti tomu arteriální hypertenze a diabetes 2. typu jsou nyní považovány za různé klinické projevy metabolického syndromu v souvislosti s inzulínovou rezistencí. Až v 80% případů předchází esenciální hypertenze manifestaci diabetu 2. typu. Pacienti s hypertenzí mají 2,5x větší pravděpodobnost rozvoje diabetu mellitu 2. typu než normotenzní populace, u nemocných s diabetem 2. typu je hypertenze více než 2x častější než u nediatetiků. Dle studie UKPDS je hypertenze přítomná u 39% případů nově zjištěného diabetu mellitu 2. typu a u těchto nemocných je častěji asociována s dalšími složkami metabolického syndromu: obezitou, hyperlipidemií a hyperinzulinizmem. Arteriální hypertenze je u diabetiků prokazatelně spojena s časným rozvojem makrovaskulárních komplikací a s rozvojem a progresí mikroangiopatických komplikací, zejména diabetické nefropatie a retinopatie. Současná přítomnost hypertenze a diabetu 2. typu má závažné důsledky pro prognózu nemocného, mortalita na kardiovaskulární nemoci při současném výskytu nedůsledně léčené hypertenze a diabetu stoupá až 6x, při současně přítomné proteinurii až 35x. Důsledná léčba hypertenze významně snižuje riziko vzniku diabetické retinopatie, resp. její progresy (podle UKPDS o 37–47% u diabetiků 2. typu). Ve vztahu k diabetické retinopatii údaje, které jsou v současnosti k dispozici, nasvědčují, že důležitější než výběr antihypertenziv je absolutní hodnota poklesu krevního tlaku.

Významným, ale samozřejmě ne jediným, patofyziologickým podkladem rozvoje hypertenze u osob s diabetem 2. typu, resp. s inzulínovou rezistencí, jsou změny, které jsou přímým důsledkem inzulínové rezistence. Hyperinzulinémie zvyšuje aktivitu sympatiku, způsobuje retenci sodíku a zvyšuje systémový krevní tlak. Zvýšená reabsorpce glukózy v proximálních tubulech ledvin je zprostředkována sodíko-glukózovým transportem, který společně

s reabsorpací glukózy vede i k paralelnímu zvýšení reabsorpce sodíku.

Cílem léčby hypertenze u nemocných s diabetes mellitus je snížení morbidity a mortality spojené s hypertenzí (tj. mortalita a morbidita spojená se srdečním selháním, ischemickou chorobou srdeční a s cévními mozkovými příhodami), redukce hypertrofie levé komory, dále zpomalení progresy renálních chorob včetně diabetické nefropatie a také diabetické retinopatie. Dalším cílem je zlepšení kvality života diabetiků s hypertenzí za použití medikace a léčby s co nejmenšími vedlejšími účinky. Důsledná léčba hypertenze v celé populaci snižuje zejména incidenci kardiální insuficience, při větším snížení TK byla prokázána redukce rizika vzniku cévních mozkových příhod. U pacientů s diabetem 1. typu je jednoznačně doloženo, že léčba zvýšeného krevního tlaku působí preventivně proti vzniku diabetické nefropatie a zpomaluje její progresi. U diabetu 2. typu přináší redukce krevního tlaku výrazný pokles celkové morbidity i mortality související s diabetem. U diabetiků 2. typu dle studie UKPDS intenzivní snížení krevního tlaku pod 140/82 mmHg významně snížilo výskyt veškerých komplikací diabetu (o 24%), úmrtí v důsledku diabetu (o 32%), cévní mozkové příhody (o 44%), srdečního selhání (o 56%) a makrovaskulárních komplikací diabetu mellitu (o 37%).

Základem léčby hypertenze je **léčba nefarmakologická**, tj. změna životního stylu. Prvořadý význam má dodržování vhodné diety, restrikce příjmu kuchyňské soli, redukce hmotnosti, vhodná aerobní pohybová aktivita, nekouření a omezení nadměrné konzumace alkoholu. Restrikce příjmu kuchyňské soli nebyla testována v diabetické populaci, ale závěry kontrolovaných studií s esenciální hypertenzí ukazují redukci systolického tlaku o přibližně 5 mmHg a diastolického tlaku o 2–3 mmHg již při mírné restrikci příjmu soli o 50% (na 2–3 g denně). Za vhodnou námahu se považuje mírná intenzivní fyzická aktivita odpovídající 30–45 minut trvající rychlé chůzi 3–4x týdně. Redukce hmotnosti pomáhá snížit krevní tlak nezávisle na dietě redukující příjem kuchyňské soli a rovněž příznivě ovlivňuje hladinu glukózy a lipidové spektrum. Uvádá se, že redukce tělesné

hmotnosti o 1 kg snižuje střední arteriální tlak přibližně o 1 mmHg. Dodržování těchto režimových opatření příznivě ovlivňuje rovněž inzulínovou rezistenci, glykemii a lipidový profil. Cvičení a redukce hmotnosti rovněž snižují pravděpodobnost rozvoje diabetu u nemocných s poruchou glukózové tolerance.

Hranice pro **farmakologickou léčbu** jsou u pacientů s diabetem mellitem oproti ostatní populaci přísnější. Všechna současná doporučení radí zahájit farmakoterapii při opakovaném zjištění krevního tlaku > 130/80 po vyčerpání možností režimových opatření. Cílem léčby je dosažení krevního tlaku pod 130/80 mmHg, u pacientů s diabetickou nefropatií pod 125/75 mmHg. Většina diabetických pacientů vyžaduje k dostatečné kontrole krevního tlaku kombinaci antihypertenziv, zahájení farmakologické terapie kombinací antihypertenziv je možné zvážit u nemocných, u kterých je TK > 20/10 mmHg nad cílovou hranici. Při volbě léčebné strategie samotné musíme mít na paměti případný vliv zvoleného antihypertenziva na přítomnou metabolickou poruchu. Již dlouhou dobu je známa skutečnost, že tzv. esenciální hypertenze často předchází manifestaci diabetu. Jak bylo úvodem řečeno, v současnosti na diabetes 2. typu a hypertenzi pohlížíme jako na jednotlivé projevy metabolického syndromu, resp. syndromu inzulínové rezistence. Namísto je tedy otázka, zdali výběr antihypertenziv v léčbě arteriální hypertenze u osob bez doposud manifestované poruchy glukózové tolerance může ovlivnit incidenci diabetu. Všechna data získaná ve sledování ohromných souborů pacientů (tabulka 3) jednoznačně prokazují, že vhodným výběrem antihypertenziva u osob s vysokým rizikem diabetu lze jeho manifestaci oddálit (nebo alespoň neurychlit). Ochranný vliv lze dokázat u ACE inhibitorů, sartanů a blokátorů kalciových kanálů, prodiabetogenní efekt lze naopak pozorovat u betablokátorů (zejména to platí pro atenolol, nejsou údaje a proto se nelze vyjádřit k těm betablokátorům, které mají pozitivní vliv na inzulínovou senzitivitu, avšak všechny betablokátory snižují inzulínovou sekreci) a thiazidových diuretik (tabulka 1).

Tabulka 1. Vlastnosti antihypertenziv významné ve vztahu k přítomné hyperglykémii

Lék	vliv na metabolickou kontrolu	další vlastnosti, možné nežádoucí účinky
ACE inhibitory	- zlepšení inzulinové senzitivity - možnost hypoglykemie	- riziko akutního zhoršení renálních funkcí - riziko hyperkalémie - CAVE u nemocných se stenózou renální arterie - kontraindikované v graviditě - kašel, angioedém - hypotenze po 1. dávce
antagonisté receptoru pro angiotenzin II (AT₁ blokátory)	- pravděpodobně metabolicky neutrální	- mohou způsobit zhoršení renálních funkcí - riziko hyperkalémie - kontraindikované v graviditě
antagonisté kalciových kanálů dihydropyridinového typu	- metabolicky neutrální	- periferní otoky - bolest hlavy, flush
verapamil	- metabolicky neutrální	- bradykardie, AV blokády, zhoršení příznaků srdeční slabosti - únava
thiazidová diuretika	- zhoršení dyslipidemie - zhoršení tolerance glukózy ve vyšších dávkách	- riziko hypokalémie, hypomagnezémie - posturální hypotenze
nethiazidová diuretika	- metabolicky neutrální	- riziko hypokalémie, hypomagnezémie - posturální hypotenze u kličkových diuretik - hyperkalémie u amiloridu a spironolaktonu
betablokátory	- zhoršení dyslipidemie - zhoršení inzulinové rezistence zejména u neselektivních betablokátorů - blokátory s ISA mají minimální vliv na lipidový i sacharidový metabolismus - porucha sekrece inzulinu - zvýšení hmotnosti	- únava - zhoršení periferní cévní choroby, bronchiální obstrukce a městnavého srdečního selhání - erektilní dysfunkce - porucha vnímání hypoglykemie
alfa₁-blokátory	- metabolicky neutrální - riziko hypoglykemie - mohou zlepšit lipidový profil	- posturální hypotenze
vazodilatační látky	- metabolicky neutrální	- problematické nežádoucí účinky, málo užívané u pacientů s diabetem
centrálně působící látky	- novější (rilmenidin, moxonidin) významně zlepšují inzulinovou rezistenci	- minimální nežádoucí účinky

Tabulka 2. Antihypertenziva, která by měla být součástí léčby u pacienta s metabolickým syndromem, s poruchou glukozové tolerance popř. s diabetes mellitus 2. typu v konkrétních situacích

dosažení primárního cíle léčby hypertenze u nekomplikovaných pacientů s diabetem	kombinace ACE inhibitor, dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, diuretikum
izolovaná systolická hypertenze	dlouhodobě působící dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, thiazidová diuretika, ACE inhibitor
snížení rizika diabetické nefropatie u DM 1. typu nebo DM 1. typu s prokázanou diabetickou nefropatií	ACE inhibitory, AT ₁ blokátory
snížení rizika diabetické nefropatie u DM 2. typu nebo DM 2. typu s prokázanou diabetickou nefropatií	AT ₁ blokátory, ACE inhibitory
hypertrofie levé komory srdeční	betablokátory a AT ₁ blokátory resp. ACE inhibitory
diabetik 2. typu s anginou pectoris	betablokátory (event. verapamil) a ACE inhibitory
diabetik 2. typu po infarktu myokardu	betablokátory (event. verapamil) a ACE inhibitory
diabetik 2. typu se srdečním selháním	ACE inhibitory (+ betablokátory event. carvedilol a furosemid, verospiron v rámci léčby kardiální insuficience)
diabetik 2. typu s ICHDK	ACE inhibitory event. sartany, verapamil
diabetik 2. typu stav po iktu	ACE inhibitory event. sartany

V poslední době bylo potvrzeno, že **ACE inhibitory** významně snižují riziko vzniku incipientní diabetické nefropatie (popřípadě manifestace pozitivní mikroalbuminurie) u pacientů s diabetem 2. typu a hypertenzí (studie BENEDICT). Je prokázán pre-

ventivní účinek terapie ACE inhibitory na vznik diabetu mellitu. V roce 2005 byly publikovány dlouho očekávané závěry studie ASCOT, která prokázala, že antihypertenzivní terapie kombinací ACE inhibitoru (perindopril) a blokátoru kalciových kanálů (amlo-

dipin) vedla k nižší incidenci nefatálního srdečního infarktu a fatální ischemické choroby srdeční než terapie kombinací betablokátoru (atenolol) a thiazidového diuretika (bendroflumethiazid). Z hlediska terapie je důležitý pokles nového výskytu diabetu 2. typu až o 30 % při kombinaci perindopril a amlodipin. Poklesla celková mortalita o 21 %, došlo ke snížení relativního rizika mozkové mrtvice a snížení počtu kardiovaskulárních příhod. Součástí léčby hypertenze u pacientů s diabetem by měly být vždy ACE inhibitory, jsou-li přítomny nežádoucí účinky (v 5–10 % suchý kašel) lze použít **sartany (AT₁ blokátory)**. U pacientů s diabetickou nefropatií ve stadiu proteinurie se zdá být výhodná kombinace zástupců obou skupin. Příznivý vliv na mortalitu u pacientů s přítomnou hypertrofií levé komory srdeční byl prokázán pro losartan. Je třeba zdůraznit, že (zejména u pacientů s diabetem 1. typu) v případě manifestace incipientní diabetické nefropatie (prokázána přítomnost pozitivní mikroalbuminurie) jsou antihypertenziva (ACE inhibitory) jednoznačně indikována i u těch nemocných, kteří nesplňují kritéria pro stanovení diagnózy hypertenze. ACE inhibitory, zejména komplexním ovlivněním hemodynamiky glomerulu, zastavují či alespoň zpomalují progresi nefropatie. Nutno zdůraznit absolutní kontraindikaci ACE-I a sartanů v graviditě.

Z blokátorů kalciového kanálu se uplatňují metabolicky neutrální preparáty dihydropyridinového typu s protrahovaným účinkem a verapamil. Požití těchto preparátů je výhodné u při terapii hypertenze u diabetiků s ischemickou chorobou dolních končetin. Jak je výše uvedeno, studie ASCOT potvrdila významnou efektivitu kombinace amlodipinu s perindopilem při terapii hypertenze. Ve studii INVEST snížil verapamil proti betablokátoru incidenci nově zjištěného diabetu o 15 %.

Z diuretik jsou doporučovány spíše metabolicky neutrální preparáty, např. indapamid nebo metipamid, jako méně vhodné léky pro primoterapii se jeví thiazidová diuretika, která způsobují poruchy lipidového spektra a působí „diabetogenně“. Pokud je třeba doplnit léčbu thiazidy, pak v relativně malé dávce (12,5–25 mg hydrochlorothiazidu). Jsou však většinou nezbytnou součástí kombinované léčby právě s ohledem na tendenci k retenci tekutin a sodíku. Furosemid nasazujeme u nemocných s kardiálním nebo renálním selháním.

Ve světle výsledků studie ASCOT bylo zpochybněno užití **betablokátorů** jako v monoterapii hypertenze nebo jako základu antihypertenzivní léčby. Betablokátory nejsou metabolicky neutrální, u neselektivních betablokátorů musíme počítat s maskováním příznaků hypoglykemie, nepříznivými změnami v lipidovém spektru a negativním ovlivněním inzulinorezistence. Naopak pacienti po přestálém in-

farktu myokardu by měli mít vždy v léčebném schématu betablokátory (nebo verapamil při intoleranci) v kombinaci s ACE inhibitory (perindopril, studie EUROPA/PERSUADE). Ze skupiny betablokátorů se za vhodné považují betablokátory kardioselektivní nebo s ISA.

Z dalších metabolicky neutrálních antihypertenziv s výhodou užíváme v kombinační léčbě **antihypertenziva s centrálním mechanismem účinku**, zejména ze skupiny agonistů imidazolinových receptorů, monoxidin a rilmenidin. Některé recentně provedené studie uvádějí, že u obézních diabetiků došlo nejen k poklesu krevního tlaku, ale i k poklesu hmotnosti a ke zlepšení inzulinové rezistence a ke zlepšení inzulinového spektra. Další skupina léků vhodná do kombinační antihypertenzivní medikace jsou pří-
mě vazodilatancia.

Návrh vhodné antihypertenzivní medikace u diabetiků nastiňuje tabulka 2.

Závěr

Kontrola krevního tlaku a léčba hypertenze u diabetiků často vyžaduje kombinační léčbu. Pokud nejsou přítomné kontraindikace, měla by léčba arteriální hypertenze u diabetika zahrnovat ACE inhibitory nebo sartany, v dalším sledu kalciový blokátor, poté diuretikum. Tento základní algoritmus je nutný u jednotlivého nemocného s ohledem na komorbididy nebo kontraindikace jednotlivých preparátů.

Převzato z Interní Med. 2006; 5: 219–222.

MUDr. Erik Hollay

Diabetologické centrum, Interní klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 - Motol
e-mail: erik.hollay@volny.cz

Tabulka 3. Přehled studií věnujících se vztahu antihypertenzivní medikace a manifestaci diabetu mellitu

Studie ASCOT: V souboru 19 257 osob s nekomplikovanou hypertenzí a s nejméně 3 kardiovaskulárními rizikovými faktory byl prokázán pokles četnosti nově vzniklého diabetu mellitu o 30 % ve skupině léčené kombinací blokátoru kalciového kanálu a ACE inhibitoru (amlodipin + perindopril) proti skupině léčené kombinací betablokátoru a thiazidového diuretika (atenolol + bendroflumethiazid).
Studie HOPE: Ramipril snížil riziko vzniku diabetu, nově manifestovaných diabetiků bylo ve skupině léčených ramipilem (n = 2 837) 102 proti 155 ve skupině placebové (n = 2 883) (relativní riziko 0,66, p < 0,001).
Studie LIFE: Srovnání léčby losartanem a atenololem ve skupině 9 193 pacientů (z toho 7 998 nediabetiků). Ve skupině léčené losartanem byl diagnostikován diabetes u 242 pacientů (13 případů ročně na 1 000 osob) proti 320 (17,5 případů ročně na 1 000 pacientů) v kontrolní skupině léčené atenololem (relativní riziko 0,75, p < 0,001).
Studie ALLHAT: V souboru 33 357 pacientů byly porovnány tři strategie v léčbě hypertenze, první založena na léčbě diuretikem (chlortalidon), druhá na léčbě amlodipinem a třetí na léčbě lisinopilem. Po 4 letech sledování byla incidence nově zjištěného diabetu ve skupinách 11,6 % (chlortalidon), 9,8 % (amlodipin) a 8,1 % (lisinopril).
Studie INVEST: V rozsáhlém souboru pacientů s hypertenzí a prokázanou ischemickou chorobou srdeční byly porovnány efekty léčby betablokátozem (atenolol) a blokátorem kalciových kanálů (verapamil). U osob léčených verapamilem byla incidence diabetu snížena o 15 %.
Studie CAPP: Skupina léčená kaptoprilem měla na konci sledování incidenci nově zjištěného diabetu o 22 % nižší proti skupině léčené betablokátozem či diuretiky.

Literatura

1. Cífková R et al. za Českou společnost pro hypertenzi: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lék 2004; 9: 709–722.
2. Deedwania PC. Hypertension and diabetes: New therapeutic options. Arch Intern Med 2000; 160: 1585–1594.
3. Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without previous myocardial infarction implications treatment of hyperlipidemia in diabetic subjects without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229–234.
4. Hansson L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular mortality and morbidity in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP). Lancet 1999; 353: 611–616.
5. Charvát J et al. Diabetes mellitus a makrovaskulární komplikace. Praha: Triton 2001: 203.
6. Lindholm LH et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. J Hypertens 2002; 20: 1879–1886.
7. Ruggenenti P et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941–1951.
8. The Antihypertensive and Lipid – Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 1981–1997.
9. The Seventh Report of the JNC on prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713–720.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.
12. Widimský J et al. Hypertenze. 2. vydání, Praha: Triton 2004.
13. Working Party of the International Diabetes Federation. Hypertension in people with Type 2 Diabetes: knowledge-based diabetes-specific guidelines. Diabetic Medicine 2003; 20: 972–987.