Diuretika v léčbě hypertenze a riziko nově vzniklého diabetu

Jiří Widimský

*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny,
Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika*

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika). **Diuretika v léčbě hypertenze a riziko nově vzniklého diabetu.** *Cor Vasa* 2007;49(10):362–367.

Nedávno uveřejněná metaanalýza studií léčby hypertenze demonstrovala, že nejméně často vzniká nový diabetes při léčbě blokátory AT1 a inhibitory ACE. Z těchto údajů však není jasné, zda látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém mají přímý antidiabetogenní účinek nebo zda pouze postrádají diabetogenní účinek betablokátorů a diuretik. Studie DREAM však neprokázala, že by bylo možné vysokou dávkou inhibitoru ACE ramiprilu oproti placebu bránit účinně vzniku diabetu.

Relativní snížení kardiovaskulárních příhod je při léčbě hypertenze thiazidovými diuretiky stejně vyjádřeno u pacientů s normální glykemií nalačno, u pacientů s porušenou glykemií nalačno i u pacientů s diabetes mellitus.

Panují rozpory o tom, zda diabetes vzniklý při léčbě thiazidovými diuretiky má negativní dlouhodobý účinek na kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Některé dlouhodobé studie tomu nenasvědčují. Porucha glukózové tolerance vznikající při léčbě diuretiky souvisí se vznikem hypokalemie. Metaanalýza 59 studií léčby hypertenze diuretiky prokázala významný negativní vztah mezi nižší sérovou koncentrací kalía a vyššími hodnotami glykemie. Vztah bylo možné vyjádřit zvýšením glykemie o 0,56 mmol/l při poklesu sérového kalía o 1 mmol/l. Změny kalía a glykemie byly o 50 % menší v podskupinách studií, které používaly prevenci vzniku hypokalemie.

Deplece kalía, vyvolaná různým způsobem, zhoršuje glukózovou toleranci a náhrada kalía vede ke zvratu změn glykemie v krátké době. U pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem fixní kombinace inhibitoru ACE trandolaprilu a blokátoru kalciových kanálů verapamilu snižuje riziko nově vzniklého diabetu oproti fixní kombinaci blokátoru AT1 losartanu a hydrochlorothiazidu.

Porucha glycidového metabolismu vyvolaná fixní kombinací blokátoru AT1 a hydrochlorothiazidu je však reverzibilní a mizí po přerušení této léčby a nasazení fixní kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů.

Neznáme dlouhodobý vliv kombinací různých diuretik v různých dávkách a inhibitorů ACE nebo blokátorů AT1 na glykémii a glukózovou toleranci.

Lze však jasně doporučit již nyní, že v léčbě nemocných s metabolickým syndromem, s porušenou glykemií nalačno nebo porušenou glukózovou tolerancí, dáme přednost inhibitorům ACE nebo blokátorům AT1 jako lékům první volby, blokátorům kalciových kanálů jako lékům druhé volby a malé dávce thiazidového diuretika nebo indapamidu jako léku třetí volby. Nebudeme u těchto nemocných používat dvojkombinaci diuretika a betablokátoru, která je z hlediska vzniku nového diabetu nejvíce nevhodná.

Klíčová slova: Diuretika – Nově vzniklý diabetes – Léčba hypertenze

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Postgraduate Medical School, Division of Cardiology, Prague, Czech Republic). **Diuretics in the treatment of hypertension and the risk of new-onset diabetes.** *Cor Vasa* 2007;49(10):362–367.

A recent meta-analysis of studies of treatment of hypertension has demonstrated that new-onset diabetes develops least often during therapy with angiotensin II receptor type 1 blockers (ARBs) and ACE inhibitors. However, these data do not make it clear whether the agents modulating the renin-angiotensin system exert a direct antidiabetogenic effect or whether they are only devoid of the diabetogenic action of beta-blockers and diuretics. The DREAM study, however, failed to show whether high doses of the ACE inhibitor ramipril, as compared with placebo, would effectively prevent the development of diabetes.

The relative reduction in cardiovascular events seen during antihypertensive therapy using thiazide diuretics is identical in patients with normal fasting glucose, those with impaired fasting glucose as well as in patients with diabetes mellitus.

There has not been unanimity as to whether the diabetes developing during treatment with thiazide diuretics has a long-term adverse effect on cardiovascular and overall mortality. Some long-term studies do not seem to suggest such an effect. The impaired glucose tolerance occurring during diuretic-based therapy is due to the development of hypokalemia. A meta-analysis of 59 studies of diuretic-based antihypertensive therapy has documented a significant inverse correlation between decreased serum potassium levels and increased blood glucose levels. Each increment by 0.56 mmol/L in glucose levels was associated with a decrease in serum potassium levels by 1 mmol/L. The changes in potassium and glucose levels were 50% smaller in the subgroups of studies designed to prevent the development of hypokalemia.

Potassium depletion, whatever its cause, aggravates glucose tolerance whereas potassium repletion results in reversal of changes in glycemia within a short period of time. In hypertensive patients with the metabolic syndrome, a fixed combination of the ACE inhibitor trandolapril and calcium-channel blocker verapamil reduces the risk for new-onset diabetes as compared with the fixed combination of the ARB losartan and hydrochlorothiazide. However, the impaired glucose metabolism caused of the fixed ARB-hydrochlorothiazide combination is reversible and resolves upon therapy discontinuation and institution of the fixed combination of an ACE inhibitor and a calcium-channel blocker.

The long-term effect of combinations of various diuretics at different doses with ACE inhibitors or ARBs on glucose levels and glucose tolerance is unknown.

Still, a clear recommendation for the time being is that, when treating patients with the metabolic syndrome, impaired fasting glucose, or with impaired glucose tolerance, preference should be given to ACE inhibitors or ARBs as the drug of first choice, calcium-channel blockers as second-line therapy, and a low-dose diuretic or indapamide as the drugs of third choice. A combination of a diuretic and a beta-blocker should not be used in these patients, as it is the most inappropriate one given the risk of new-onset diabetes.

Key words: Diuretic – New-onset diabetes – Treatment of hypertension

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

Velká americká studie léčby hypertenze ALLHAT⁽¹⁾ u 40 000 hypertoniků ukázala častější výskyt nově vzniklého diabetu u pacientů léčených chlorthalidonem oproti léčbě amlodipinem i lisinopriem. Výskyt nově vzniklého diabetu činil po čtyřech letech léčby 11,6 % u hypertoniků léčených chlorthalidonem, 9,8 % u hypertoniků léčených amlodipinem a 8,1 % u pacientů léčených lisinopriem.⁽¹⁾ Z těchto údajů vyplývá: 1. nově se diabetes objevil i u pacientů léčených inhibitory ACE, 2. poměr incidence nově vzniklého diabetu při léčbě „metabolicky neutrálním“ amlodipinem a při léčbě chlorthalidonem ukazuje, že 83 % vzniku nového diabetu při léčbě chlorthalidonem nemohlo být způsobeno diuretikem.

Ne všechny studie ukazují vyšší riziko vzniku diabetu při léčbě diuretiky. Diabetes mellitus vzniká častěji i u neléčených hypertoniků než u normotoniků.⁽²⁾ Observační studie ARIC 2000 nenalezla zvýšení výskytu nově vznikajícího diabetu u hypertoniků léčených thiazidovými diuretiky. Léčba betablokátory však ve studii ARIC zvyšovala riziko diabetu významně o 28 %.⁽²⁾ Studie Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP studie)⁽³⁾ také nezjistila významné změny glykemie a kalia ve skupině hypertoniků léčených hydrochlorothiazidem v kombinaci s kalium šetřícím diuretikem amiloridem ve srovnání s placebem.

Elliot a Meyer⁽⁴⁾ však provedli metaanalýzu porovnávací různá antihypertenziva z hlediska rizika vzniku diabetu. Výsledky ukazuje *tabulka I*.

Z této metaanalýzy vyplývá, že nejméně často vzniká nový diabetes při léčbě blokátory AT1 a inhibitory ACE.⁽⁴⁾

Z těchto údajů však není jasné, zda látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém mají přímý anti-diabetogenní účinek nebo zda pouze postrádají diabetogenní účinek betablokátorů a diuretik. S velkou nadějí byly proto očekávány výsledky prospektivní, dvojité slepé studie DREAM, která porovnávala možný anti-diabetogenní účinek inhibitoru ACE ramiprilu s placebem. Léčba vysokou dávkou inhibitoru ACE ramiprilu ve studii DREAM však nedokázala oproti placebo bránit účinně vzniku diabetu.⁽⁵⁾ Mírně se jen zvýšil počet pacientů s normálními hodnotami glykemie⁽⁵⁾ (*tabulka II*).

Je třeba však také uvést, že relativní snížení kardiovaskulárních příhod je při léčbě hypertenze thiazidovými diuretiky stejně vyjádřeno u pacientů s normální glykemií nalačno, u pacientů s porušenou glykemií nalačno i u pacientů s diabetes mellitus.⁽⁶⁾

Lze si položit několik otázek:

1. Jaké jsou dlouhodobé důsledky nově vzniklého diabetu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu?
2. Jaké jsou mechanismy nově vzniklého diabetu?
3. Lze změnám glycidového metabolismu při léčbě thiazidovými diuretiky zabránit a/nebo jsou reverzibilní?

Jaké je riziko nově vzniklého diabetu vzniklého při léčbě thiazidovými diuretiky?

Existují tři klinickoepidemiologické studie,^(7–9) které porovnály riziko diabetu přítomného již před

Tabulka I
Metaanalýza porovnávací různá antihypertenziva z hlediska rizika vzniku diabetu (diuretika byla v této metaanalýze považována za referenční skupinu)⁽⁴⁾

Léky	Poměr šancí pro vznik DM	95% CI	p
Blokátory AT1	0,57	0,45–0,72	< 0,0001
Inhibitory ACE	0,67	0,56–0,60	< 0,0001
Blokátory kalciových kanálů	0,75	0,62–0,90	< 0,002
Placebo	0,77	0,63–0,94	< 0,009
Betablokátory	0,90	0,75–1,09	nevýznamné
Diuretika – reference	1,00		

Tabulka II
Výsledky studie DREAM

Cíle	Ramipril	Placebo	Relativní riziko
Vznik diabetu	17,1 %	18,5 %	0,91 NS
Porušená glukózová tolerance nebo porušená glykemie nalačno	40,3 %	42,3 %	
Regrese na normální hodnoty glykemie	42,5 %	38,2 %	1,16, p = 0,001

zahájením antihypertenzní léčby buď samotnými diuretiky nebo thiazidovými diuretiky kombinovanými s jinými léky. V těchto třech studiích bylo relativní riziko diabetu přítomného před zahájením léčby diuretiky větší než riziko diabetu vzniklého během léčby thiazidovými diuretiky v jedné studii⁽⁷⁾ a ve dvou studiích nebylo riziko nově vzniklého diabetu statisticky významné, zatímco riziko diabetu přítomného před zahájením léčby významné bylo.^(8,9)

Podle autorů Verdechii a spol.⁽⁷⁾ je riziko nově vzniklého diabetu významné, ale nižší než u diabetu přítomného již od počátku sledování. Jedná se o observační studii menšího vzorku nemocných sledovaných po řadu let. Relativní riziko kardiovaskulárních komplikací bylo u pacientů s diabetem přítomným již na počátku sledování významné a činilo 3,57, $p = 0,001$ ve srovnání s pacienty bez diabetu. Relativní riziko u pacientů s nově vzniklým diabetem bylo ve studii Verdechiiho a spol.⁽⁷⁾ také významné a činilo 2,92, $p = 0,007$.

Pacienti, u nichž nově vznikl diabetes v uvedené studii,⁽⁷⁾ měli již na počátku studie vyšší glykémii nalačno a glykémie nalačno 6,1–6,9 mmol/l byla přítomna u 42 % osob s nově vzniklým diabetem ve srovnání s jen 7 % u osob, u nichž diabetes mellitus nevznikl.

Významné jsou dlouhodobé studie léčby hypertenze diuretiky Samuelssona a spol.⁽⁸⁾ a studie SHEP-X,⁽⁹⁾ jejichž doba sledování činila 15 a 14 let. Ve studii Samuelssona a spol.⁽⁸⁾ bylo sledováno 686 hypertoniků po dobu 15 let; 133 pacientů zemřelo na ICHS nebo dostalo infarkt myokardu během sledování. U 91 pacientů vznikl nově diabetes, což odpovídá roční incidenci 1,3 %.⁽⁸⁾ Diabetes přítomný na počátku studie vykazoval významné riziko vzniku ICHS, a poměr šancí (OR) činil 2,12 (1,11–4,67). Naproti tomu diabetes vzniklý v průběhu studie nevykazoval významně vyšší riziko vzniku ICHS (OR 1,46, 95% CI 0,37–6,0 statisticky nevýznamné).

Studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) porovnávala ve dvojité slepé randomizované studii vliv léčby izolované hypertenze starších osob chlorthalidonem a placebem. Studie SHEP byla zahájena v březnu 1985 a skončila v únoru 1991, průměrná doba sledování činila 4,3 roky. Vitální stav pacientů žijících na konci studie v roce 1991 byl zkoumán v roce 2000 ve studii SHEP-X.⁽⁹⁾ Medián extenze studie činil zhruba 10 let (119 měsíců). Celková doba sledování byla tedy 14,3 let.⁽⁹⁾

Riziko kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem přítomným již na počátku studie bylo významné (adjustovaný poměr šancí kardiovaskulární mortality 1,658, 95% CI 1,413–1,949). Adjustovaný poměr šancí celkové mortality u pacientů s diabetem přítomným již na počátku byl zvýšený a činil 1,510 (95% CI 1,347–1,693).

Adjustovaný poměr šancí kardiovaskulární mortality byl u pacientů s nově vzniklým diabetem v placebové skupině významně zvýšen a činil 1,562 (95% CI 1,117–2,184); podobně také adjustovaný poměr šancí celkové mortality byl u pacientů s nově vzniklým diabetem léčených placebem významný a činil 1,348 (95% CI 1,051–1,727).

Naproti tomu adjustovaný poměr šancí kardiovaskulární mortality byl u nově vzniklého diabetu

pacientů, léčených chlorthalidonem nevýznamný a činil 1,042 (95% CI 0,745–1,459). Rovněž adjustovaný poměr šancí celkové mortality nebyl významně zvýšen u pacientů s nově vzniklým diabetem léčených chlorthalidonem a činil 1,151 (95% CI 0,925–1,433).

Ve studii SHEP-X⁽⁹⁾ nově vzniklý diabetes mellitus ve skupině nemocných léčených chlorthalidonem neovlivnil následné riziko kardiovaskulární ani celkové mortality na rozdíl od nově vzniklého diabetu v placebové skupině, kde zvýšení rizika kardiovaskulární i celkové mortality bylo významné.⁽⁹⁾ Studie SHEP-X⁽⁹⁾ poskytuje rozsáhlé údaje, jednalo se o velký soubor pacientů a studie vykazovala nejmenší „kontaminaci“ jinými antihypertenzivy.

Rovněž ve studii ALLHAT⁽¹⁰⁾ nebylo pozorováno zvýšení kardiovaskulárních příhod u hypertoniků, u nichž nově vznikl diabetes v průběhu 4–6letého sledování.

Výsledky studie SHEP-X⁽⁹⁾ a studie ALLHAT⁽¹⁰⁾ komentoval výstižně Philips⁽¹¹⁾ v Archives of Internal Medicine: „New onset diabetes mellitus less deadly than elevated blood pressure? Following the evidence in the administration of thiazide diuretics“ (Nově vzniklý diabetes mellitus je při antihypertenzní léčbě diuretiky méně smrtelný než zvýšený krevní tlak?).

Existuje ale švédská studie,⁽¹²⁾ která ukazuje, že nově vzniklý diabetes byl spojen s vyšším rizikem cévních mozkových příhod (poměr šancí 1,67), infarktu myokardu (poměr šancí 1,66) a mortality (poměr šancí 1,42). Nevýhodou této studie je menší soubor hypertoniků – 754 – získaný však z randomizovaného populačního vzorku 7 500 mužů ve věkové skupině 47–54 let, sledovaný po dobu 25–28 let. Diabetes vznikl během 25 let u 148 pacientů. Mnohočetná regresní analýza prokázala následující faktory zodpovědné za vznik diabetu: tělesnou hmotnost, sérové triglyceridy a léčbu betablokátory (nikoliv však diuretiky).

Lze tedy uzavřít tuto část tím, že není vůbec jasné, zda diabetes nově vzniklý v průběhu léčby thiazidovými diuretiky je spojen s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

K mechanismu vzniku diabetu. Hlavní příčiny „přirozené“ se vyskytujícího diabetu zahrnují obezitu, sedavý způsob života a genetické faktory. O úloze draslíku se obvykle nehovoří.

Zillich a spol.⁽¹³⁾ provedli metaanalýzu vztahu mezi hypokalemií a glukózovou tolerancí v 59 studiích léčby hypertenze, proběhlých během 38 let. Metaanalýza demonstrovala významný negativní vztah mezi nižší sérovou koncentrací kaliumu a vyššími hodnotami glykémie. Vztah bylo možno vyjádřit zvýšením glykémie o 0,56 mmol/l při poklesu sérového kaliumu o 1 mmol/l. Změny kaliumu a glykémie byly o 50 % menší v podskupinách studií, které používaly prevenci vzniku hypokalemie. K této metaanalýze je třeba připojit následující upozornění: jelikož metaanalýza zahrnuje studie provedené v rozmezí 38 let nelze se divit, že při pročitání metaanalýzy se setkáme s následujícím až neuvěřitelně širokým dávkováním rozmezí – hydrochlorothiazid 12,5 až 400 mg denně, chlorthalidon 12,5 až 100 mg denně. Tyto dávky již dávno nepodáváme, ale podávaly se v 60. letech a i na počátku 70. let. Dnes víme, že vysoké dávky diuretik v léčbě hypertenze koronární mortality spíše zvyšují, naproti tomu nízké dávky ji snižují. Nízkými dávkami máme na mysli hydrochlorothiazid v dávce 6,25 mg, maximálně do 25 mg.

Chlorthalidon vede sice k většímu poklesu krevního tlaku, ale za cenu vyšších ztrát draslíku. Proto je méně oblíben v klinické praxi a v některých zemích se ani nepoužívá.

Vztah mezi hypokalemií a glukózovou intolerancí je ale znám déle než 40 let. První zprávy se objevily v 50. letech. V roce 1964 zjistili Rapaport a Hurd,⁽¹⁴⁾ že porušenou glukózovou tolerancí lze minimalizovat normalizací hypokalemie.

Observační studie Murphyho a spol. z roku 1982⁽¹⁵⁾ trvající 14 let ukázala, že pacienti, u nichž byly sérové koncentrace kalia trvale nad 3,6 mmol/l po jednom roce, po 6 letech a po 14 letech léčby thiazidovými diuretiky, vykazovali minimální zhoršení glukózové tolerance. V 10leté observační studii Andersona a spol.⁽¹⁶⁾ dostávalo 53 hypertoniků léčených thiazidovými diuretiky navíc přípravky obsahující kalium. Koncentrace sérového draslíku se u těchto pacientů udržovala mezi 4,0 až 4,2 mmol/l, nedošlo ani ke snížení celkového obsahu draslíku v těle a glukózová tolerance se nezměnila.

V paralelní nerandomizované studii nevedla léčba 100 mg hydrochlorothiazidu po dobu 10 dnů, provázená plnou náhradou ztrát draslíku, k poruše glukózové tolerance, zatímco u osob bez náhrad ztrát draslíku došlo k významné hypokalemii paralelně s poruchou glukózové tolerance a snížené reaktivitě buněk beta.⁽¹⁷⁾

Byly prováděny také studie u zdravých dobrovolníků.⁽¹⁸⁾ Vyvolání hypokalemie vedlo ke vzniku porušené tolerance glukózy, kterou bylo možno zvrátit náhradou kalia.

Také Amery a spol.⁽¹⁹⁾ potvrdili ve tříleté studii negativní korelaci mezi glykemií nalačno a koncentrací kalia v séru. Zvýšení glykemie nastalo ve studii Ameryho a spol. u pacientů se sérovou koncentrací kalia < 3,9 mmol/l.⁽¹⁹⁾

Lze shrnout, že studie zdravých dobrovolníků uveřejněné v letech 1961–1980 ukázaly, že:

1. nedostatek kalia vyvolaná různým způsobem zhoršuje glukózovou toleranci,
2. náhrada kalia vede ke zvratu změn glykemie v krátké době,
3. mechanismus zahrnuje snížené uvolňování inulinu pankreatickými buňkami a nikoliv sníženou inzulínovou senzitivitu.⁽²⁰⁾

Je možné, že hypokalemie je v průběhu léčby hypertenze thiazidovými diuretiky intermitentní jednak vlivem diety, jednak vlivem horší adherence pacientů k léčbě a především vlivem současného používání kalium šetřících diuretik.

Odhaduje se, že až u 50 % hypertoniků léčených diuretiky vznikne hypokalemie, definovaná sérovou koncentrací kalia < 3,5 mmol/l. Vznik nezávisí na délce léčby, ale závisí na dávce diuretika a na typu diuretika. Chlorthalidon vede k hypokalemií častěji než hydrochlorothiazid, a proto se přestává v některých zemích používat.

Výraznější hypokalemie přítomná při léčbě chlorthalidonem bránila ve studii SHEP příznivému účinku chlorthalidonu na ischemickou chorobu srdeční i cévní mozkové příhody (tabulka III).

Z tabulky III je vidět, že přítomnost hypokalemie ruší příznivý vliv léčby izolované systolické hypertenze ve studii SHEP chlorthalidonem. Zatímco u pacientů se sérovou koncentrací kalia ≥ 3,5 mmol/l vedla léčba k významnému snížení cévních mozkových příhod o 49 % a k významnému snížení kardiovaskulárních příhod o 39 %, u pacientů se sérovou koncentrací kalia nižší než 3,5 mmol/l byla léčba bez účinku.

Vztah mezi antihypertenzním účinkem hydrochlorothiazidu a dávkou je poměrně plochý, takže je proto nutné používat nízké dávky hydrochlorothiazidu 6,25–12,5 mg, které uspokojivě snižují krevní tlak a vedou méně často k hypokalemií.

Zajímavé jsou také údaje studie ALLHAT,⁽¹⁰⁾ které ukazují, že diabetes vzniká při léčbě chlorthalidonem jen v prvních dvou letech léčby. Tyto nálezy je nutné potvrdit dalšími studiemi.

Lze uzavřít citátem nových britských doporučení léčby hypertenze: „It is not clear that an elevated blood glucose developing as a consequence of drug treatment has the same long-term health impact as in other circumstances“ (Není jasné, zda zvýšení glykemie vzniklé důsledkem farmakologické léčby (rozuměj diuretiky) má stejné dlouhodobé negativní vlivy jako zvýšení glykemie v jiných situacích.

Bohužel chybějí údaje prospektivních randomizovaných studií, které by ověřily vliv kombinace thiazidového diuretika + různých dodatků kalia vs. diuretika + kalium šetřící diuretika. Neznáme, zda indapamid vede k hypokalemii a poruše glukózové tolerance stejně často jako thiazidová diuretika.

Dlouho se soudilo, že kombinace blokády renin-angiotenzin-aldosteronového systému blokátory AT1 nebo inhibitory ACE a thiazidovými diuretiky ruší negativní vliv diuretik na glycidový metabolismus, protože brání ztrátám draslíku. Studie STAR (Study of Trandolapril/VerapamilSR And Insulin Resistance)⁽²¹⁾ řešila tuto otázku. Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, otevřenou, jednoročnou studii u hy-

Tabulka III

Studie SHEP: relativní riziko (RR) kardiovaskulárních (KV) příhod, ischemické choroby srdeční (ICHS) a cévních mozkových příhod (CMP) ve vztahu k přítomnosti hypokalemie a jejímu chybění; za referenční skupinu je brána placebová skupina s koncentrací sérového kalia ≥ 3,5 mmol/l

Léčba	RR KV příhod	RR ICHS	RR CMP
Placebo			
Sérové K ≥ 3,5 mmol/l	1	1	1
Chlorthalidon	1,19	1,46	1,43
Sérové K < 3,5 mmol/l	(0,73–1,76)	(0,79–2,67)	(0,74–2,74)
Chlorthalidon	0,61	0,75	0,51
Sérové K ≥ 3,5 mmol/l	(0,50–0,75)	(0,56–1,01)	(0,36–0,71)

Tabulka IV
Výsledky studie STAR⁽²¹⁾

	Trandolapril + verapamil	Losartan + HCTZ
2 hod. OGTT	-0,21	+ 1,44 p < 0,001
Koncentrace inzulinu	-30,1	+ 84,9 p < 0,025
Nově vzniklý diabetes	11,0 %	26,6 % p < 0,002
HbA _{1c} > 7 %	2,6 %	9,6 % p < 0,05

HCTZ – hydrochlorothiazid, OGTT – orální glukózový toleranční test, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

pertoniků s metabolickým syndromem, která porovnávala vliv fixní kombinace 2 mg trandolaprilu a 180 mg verapamilu ve srovnání s fixní kombinací 50 mg losartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu na glukózovou toleranci (orální glukózový toleranční test), dále na inzulinovou senzitivitu a na vznik nového diabetu. Výsledky ukazuje *tabulka IV*.

Studie STAR zahrnovala menší soubor nemocných, každá sledovaná skupina měla zhruba 100 pacientů. Plán studie obsahoval zvýšení dávek antihypertenziv na dvojnásobek.

Studie STAR⁽²¹⁾ však ukázala, že u pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem fixní kombinace inhibitoru ACE trandolaprilu a blokátoru kalciových kanálů verapamilu snižuje riziko nově vzniklého diabetu oproti fixní kombinaci blokátoru AT1 losartanu a hydrochlorothiazidu.

Porucha glycidového metabolismu vyvolaná fixní kombinací blokátoru AT1 a hydrochlorothiazidu je však reverzibilní a mizí po přerušení této léčby a nasazení fixní kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů.⁽²²⁾

Neznáme dlouhodobý vliv kombinací různých diuretik v různých dávkách a inhibitorů ACE nebo blokátorů AT1 na glykemii a glukózovou toleranci.

Lze však jasně doporučit již nyní, že v léčbě nemocných s metabolickým syndromem, s porušenou glykemií nalačno nebo porušenou glukózovou tolerancí, dáme přednost inhibitorům ACE nebo blokátorům AT1 jako lékům první volby, blokátorům kalciových kanálů jako lékům druhé volby a malé dávce thiazidového diuretika nebo indapamidu jako léku třetí volby. Nebudeme u těchto nemocných používat dvojkombinaci diuretika a betablokátoru, která je z hlediska vzniku nového diabetu nejvíce nevhodná.

LITERATURA

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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;288:2981–97.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. for the Atherosclerosis risk in communities study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type-2 diabetes mellitus. New Engl J Med 2000;342:905–12.
3. Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. J Hypertens 1992;10:1525–30.
4. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369:201–7.
5. The DREAM Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. New Engl J Med 2006;355:1551–62.
6. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165:1401–9.
7. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004;43:963–9.
8. Samuelsson O, Pennert K, Berglund G, et al. Diabetes mellitus and raised triglyceride concentration in treated hypertension – are they of prognostic importance? Observational study. Br Med J 1996;313:660–3.
9. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, for the SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol 2005;95:29–35.
10. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment. A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2006;166:2191–201.
11. Phillips RA. New-onset diabetes mellitus less deadly than elevated blood pressure? Following the evidence in the administration of thiazide diuretics. Arch Intern Med 2006;166:2174–6.
12. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, et al. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. J Hypertens 2007;25:1311–7.
13. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes. A quantitative review. Hypertension 2006;48:219–24.
14. Rapaport MI, Hurd HF. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. Arch Intern Med 1964;113:405–8.
15. Murphy MB, Kohner E, Lewis PJ, et al. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics: a fourteen-year follow-up. Lancet 1982;ii:1293–5.
16. Andersson OK, Gudbransson T, Jamerson K. Metabolic adverse effects of thiazide diuretics: the importance of normokalemia. J Intern Med (Suppl) 1991;735:89–96.
17. Heldermann JH, Elahi D, Andersen DK, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. Diabetes 1983;32:106–11.
18. Gordon P, Herman BM, Simopoulos APOD. Glucose intolerance with hypokalemia: failure of short-term potassium depletion in normal subjects to reproduce the glucose and insulin abnormalities of clinical hypokalemia. Diabetes 1973;22:544–51.

19. Amery A, Birkenhaefer W, Brixko P, et al. Glucose intolerance during diuretic therapy in elderly hypertensives patients. A second report from the European Working Party on high blood pressure in the elderly. (EWPHE). Postgrad Med J 1986;62:919-24.
20. Cutler JA. Thiazide-associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention. Is potassium the key? Hypertension 2006;48:198-200.
21. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 2006;29:2592-7.
22. Bakris G, Molitch M, Sowers J, et al. Reversal of new onset diabetes by nondiuretic based fixed dose antihypertensive drug combinations? Results of the STAR 6-month extension (STAR-LET). American Society of Hypertension 2007. Scientific Sessions, May 20, 2007, Chicago.

Došlo do redakce 5. 6. 2007

Přijato k otištění 28. 6. 2007