

HYPERTENZE A DIABETES MELLITUS

MUDr. Jindřich Olšovský

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Autor se v přehledném článku zabývá problematikou hypertenze a diabetes mellitus, jejich vztahů, významu terapie hypertenze u diabetu zejména ve vztahu k makro- i mikrovaskulárním komplikacím. Článek podává návod k terapii hypertenze u diabetika.

Klíčová slova: hypertenze, diabetes mellitus, inzulinová rezistence, mikroalbuminurie.

HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

The article is concerned with the problems of hypertension and diabetes mellitus, individually and in combination, and with the importance of the treatment of hypertension in diabetic patients, especially with regards to the micro and macrovascular complications. The article gives the global recommendations for the treatment of hypertension in diabetic patients.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, insulin resistance, microalbuminuria.

Arteriální hypertenze se vyskytuje jak u diabetiků 1. typu, tak i u pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu. Současná přítomnost obou poruch je velmi častá. V populaci diabetiků 1. i 2. typu je prevalence hypertenze 2–3× vyšší než v populaci nediabetické. Podle různých pramenů se vyskytuje hypertenze u 40–80 % nemocných cukrovkou, přičemž výskyt stoupá s věkem. Nejčastější příčinou hypertenze u DM 1. typu je diabetická nefropatie, zatímco u DM 2. typu má dominantní postavení esenciální hypertenze. Hypertenze urychluje rozvoj mikrovaskulárních komplikací, zejména diabetické nefropatie, ale i retinopatie. Zvyšuje také morbiditu a mortalitu na makrovaskulární komplikace. Uvádí se, že 30–75 % komplikací diabetu je způsobeno hypertenzí.

V patogeneze hypertenze u DM 1. i 2. typu se uplatňuje řada faktorů. Mezi ně patří obezita, hyperinzulinemie, rezistence sodíku, nepřiměřená suprese RAS (renin-angiotenzin-aldosteronový systém), zvýšená kardiovaskulární reaktivita na katecholaminy a angiotenzin II a vzestup periferní cévní rezistence. Uvedená hyperinzulinemie bývá kompenzatorním projevem inzulinové rezistence, která je příčinou mnohočetného metabolického syndromu (MMS). Každý z atributů MMS (obezita, hypertenze, hyperlipoproteinemie, diabetes mellitus, hyperkoagulační stav) je přitom současně rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění.

Výskyt hypertenze se zvyšuje s rostoucí výší albuminurie. Od normoalbuminurie, kde představuje asi 19 %, přes mikroalbuminurii, kde je již 30 %, až k makroalbuminurii, kde je již 65 %. Mikroalbuminurie je dnes považována za jeden z dostupných ukazatelů přítomné endoteliální dysfunkce, který má předpovědní hodnotu nejen ve vztahu k ledvinovému poškození u diabetiků, ale i k riziku výskytu kardiovaskulárních komplikací.

Antihypertenzní léčba zlepšuje výrazně prognózu hypertoniků s diabetes mellitus. Bylo to již v minulosti opakovaně prokázáno pro diabetickou nefropatii, kde antihypertenzní terapie má rovnocenný význam, jako metabolická kompenzace diabetu, ale také jako přiměřený přísun bílkovin v dietě. Ve fázi mikroalbuminurie může tento přístup ještě rozvoj diabetické nefropatie zvrátit, v pozdějších stádiích potom zpomalit. Zvláštní postavení v této situaci mají z antihyper-

tenziv právě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), které způsobují pokles proteinurie nejen cestou snížení krevního tlaku, ale i nezávisle na něm cestou snížení filtračního tlaku v ledvině. Arteriální hypertenze se podílí také na rozvoji diabetické retinopatie, kde se zdá být nejškodlivější porušení autoregulace krevního průtoku sítnicí, které má za následek střídání hypo- a hyperperfuze, což postižení sítnice zhoršuje. V současnosti je ověřováno, zda i ve vztahu k diabetické retinopatii existuje některá skupina antihypertenziv, která by měla před ostatními přednost. Kromě významu terapie hypertenze u uvedených mikrovaskulárních komplikací byl jednoznačně prokázán i význam takové léčby ve vztahu k makrovaskulárním komplikacím. Bylo by možné uvést celý výčet studií, které výše uvedená fakta potvrzují, za všechny však uvádím pro přehlednost jen výsledky studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) – prospektivní anglické studie u DM 2. typu, zveřejněné v roce 1998. Podle této studie intenzivní snížení krevního tlaku snižuje veškeré komplikace diabetu o 24 %, úmrtí v důsledku diabetu o 32 %, cévní mozkové příhody o 44 %, srdeční selhání o 56 % a mikrovaskulární komplikace diabetu o 37 %.

Pro diabetickou populaci je práh (hodnota tlaku krve) pro zavedení antihypertenzní léčby nižší než u nediabetické populace. Za cílovou hodnotu tlaku krve (TK) u diabetika je dnes dle Joint National Committee VI považována hodnota 120/130/80–85 mmHg. Kromě hodnoty TK je nutno pro zavedení antihypertenzní léčby zhodnotit postižení cílových orgánů.

Mezi nejčastější postižení cílových orgánů u diabetika s hypertenzí patří:

- ischemická choroba srdeční, hypertrofie levé komory, srdeční selhání
- cerebrovaskulární onemocnění
- postižení tepen dolních končetin
- postižení ledvin
- postižení sítnice.

Za přítomnosti postižení cílových orgánů je antihypertenzní terapie zahajována časněji. U diabetiků by měl být mě-

řen TK nejen standardně vsedě, ale také vestoje, protože se často setkáváme s ortostatickou hypotenzí při postižení autonomní neuropatií. Za takových okolností jsou rozdíly v hodnotách měřených oběma zmíněnými způsoby podstatné. Terapie hypertenze u diabetes mellitus je jednak nefarmakologická, jednak farmakologická, tedy medikamentózní.

Nefarmakologická léčba představuje změnu životního stylu. Obecně jde o redukci tělesné hmotnosti, a to zejména u nemocných s obezitou či nadváhou. Dále se jedná o úpravu dietních zvyklostí se zvýšením podílu vlákniny, omezením tuků a snížením sodíku (NaCl pod 6 g/den). Další neméně důležitou složkou nefarmakologické léčby je fyzická aktivita. Doporučuje se středně namáhavá aerobní zátěž nejlépe 3–4× týdně po dobu nejméně 30–40 minut. Změna životního stylu spočívá také v omezení spotřeby alkoholu pod 30 g etanolu za den a v nekuřáctví.

Na farmakologickou terapii hypertenze u diabetiků jsou kladeny zvláštní požadavky. Mezi ně patří požadavek, aby hlavně u diabetiků 2. typu nezhoršovala inzulinovou rezistenci (tabulka 1), aby u všech diabetiků měla co nejmenší negativní metabolický účinek a aby zejména u diabetiků 1. typu nezvyšovala riziko hypoglykemií, a to jednak cestou sníženého rozpoznávání hypoglykemie, a jednak cestou porušení reakce na hypoglykémii. Farmakoterapie hypertenze u diabetika by neměla negativně ovlivňovat rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, zejména lipidový metabolismus, ale neměla by také negativně působit na přidružená onemocnění (postižení periferních tepen, chronickou obstrukční plicní nemoc, dnu apod.). Z uvedeného vyplývá, že ideální lék pro všechny diabetiky neexistuje, ale naopak musíme hledat pro každého nemocného individuálně nejvhodnější medikaci, a to na základě komplexního zhodnocení jeho konkrétní situace. Velmi často nevystačíme s monoterapií, ale často je také vhodnější kombinace menších dávek více antihypertenziv, kdy se využije jejich, pro daného jedince, výhodných vlastností a účinků, a zvolenou nižší dávkou se předejde např. jejich negativnímu metabolickému účinku. Pro kombinaci antihypertenziv platí obecně stejná pravidla jak pro diabetickou, tak i nediabetickou populaci.

Jednoznačně byl prokázán profit diabetiků z terapie hypertenze. Nejpodstatnější z tohoto pohledu je dosažení cílové hodnoty TK, bez ohledu na prostředek, který k tomu zvolíme. Přesto pro některé skupiny nemocných můžeme doporučit určitou skupinu antihypertenziv přednostně (tabulka 2).

V léčbě hypertenze u diabetiků používáme stejné lékové skupiny jako v terapii hypertenze obecně. Musíme však vedle jejich předností zvažovat i rizika a nevýhody pro kompenzaci diabetu.

Diuretika

Thiazidy pozitivně ovlivňují hypervolemii u DM 2. typu. Velké populační studie prokázaly, že thiazidová diuretika snižují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Tento fakt nesmí být opominut, přestože mají i řadu negativních metabolických účinků, jako je dyslipidemie, hyperglykemie, hyperin-

zulinemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyperurikemie a sexuální dysfunkce. U diabetika je proto nepodáváme v monoterapii a volíme raději menší dávky, kde se negativní metabolický účinek výrazněji neuplatňuje. Kličková diuretika mají slabší antihypertenzní účinek, ale je možné je podávat i u těžšího postižení ledvin. Méně negativně ovlivňují glykémii a krevní lipidy. Indapamid patří do skupiny diuretik s malým diuretickým účinkem. Má výraznější antihypertenzní účinek než thiazidy, ale méně negativně ovlivňuje sacharidový a lipidový metabolismus. Má zanedbatelný diuretický účinek, ale je kaliuretický, což lze s výhodou využít v kombinaci s ACEI, kde naopak často bývá kalemie elevována.

Betablokátory

Betablokátory mají i řadu dalších indikací vedle terapie hypertenze, kde mohou být přednostně využity. Jsou vhodné u anginy pectoris, u stavů po infarktu myokardu, u některých poruch srdečního rytmu a nebo v profylaxi migrény. Naproti tomu mohou být u diabetika i zdrojem řady problémů. Z těchto jsou časté erektilní dysfunkce, únava, poruchy spánku. Z hlediska metabolických vedlejších účinků je známo zhoršení kompenzace diabetu (hyperglykemie) u DM 2. typu při léčbě neselektivními beta-blokátory, protože sekrece inzulínu je beta 2 dependentní. U DM 1. typu mohou zase způsobit těžkou a protražovanou hypoglykémii. Jednak tím, že blokují glykogenolýzu, a to jak v játrech, tak ve svalové tkáni, jednak tím, že blokují sekreci kontraregulačních hormonů. Hypoglykemie může přitom vyvolat hypertenzní krizi, když při beta 2 blokádě pokračuje alfa stimulace. Navíc mohou betablokátory ještě maskovat některé příznaky hypoglykemie, zejména tachykardii a třes. Negativní je rovněž riziko hyperkalemie. Větší riziko uvedených negativních účinků skýtají neselektivní betablokátory. Kardioselektivita betablokátorů je však relativní, se zvyšováním dávky klesá. Proto v terapii u diabetiků použití betablokátorů v indikovaných případech nezavrhujeme, ale doporučujeme používat menší dávky. Jak neselektivní,

Tabulka 1. Vliv antihypertenziv na inzulinovou rezistenci

pozitivní	žádný	negativní
blokátory alfa-1-receptorů	dihydropyridiny II. gen.	nifedipin
ACE inhibitory	verapamil	betablokátory
agonisté imidazolinových rp.		thiazidová diuretika

Tabulka 2. Doporučení pro léčbu hypertenze u diabetiků

kombinace poruch	vhodná terapie
hypertenze + DM se známkami nefropatie	ACE inhibitory
hypertenze + DM + stav po IM	kardioselektivní betablokátory + ACEI
hypertenze + DM + srdeční selhání	ACE inhibitory + diuretika
hypertenze + DM + stav po IM + asymptomatická dysfunkce LK	ACE inhibitory + betablokátory
hypertenze + DM + ICHDK	blokátory vápníkových kanálů
hypertenze + DM bez poruchy ledvin	ACEI nebo blokátory vápníkových kanálů nebo diuretika nebo betablokátory

vysvětlivky zkratk : IM – infarkt myokardu, LK – levá komora, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin

tak kardioselektivní betablokátory zhoršují lipidový metabolismus. Minimální vliv na metabolismus sacharidový i lipidový mají betablokátory s ISA (vnitřní sympatomimetickou aktivitou) a betablokátory s vazodilatační aktivitou (carvedilol).

Blokátory kalciových kanálů

Stále více se uplatňují moderní přípravky s protrahovacím účinkem a vazoselektivitou (dihydropyridiny II. generace). Některé z blokátorů vápníkových kanálů snižovaly při různých pozorováních mikroalbuminurii (MAU), např. nicardipin, diltiazem, ale jiné (nifedipin) vedly k nárůstu MAU. Nifedipin navíc zhoršuje citlivost na inzulin.

ACE inhibitory

Snižují mikroalbuminurii a proteinurii, zpomalují vývoj diabetické nefropatie u normo i hypertenzních diabetiků. Jsou plně indikovány také u diabetiků po infarktu myokardu a u srdečního selhání. Zlepšují citlivost na inzulin, nemají negativní účinek ani na sacharidový, ani na lipidový metabolismus. Existuje u nich riziko hyperkalemie, nebezpečné jsou u nemocných se stenózou renální arterie.

Blokátory receptoru I pro angiotenzin II

Účinek je mimo jiné i cestou snížení sekrece aldosteronu, snížení vazokonstrikce i snížení aktivace sympatiku. Mají minimální metabolické účinky. Prakticky jsou využívány jen u nemocných, kteří nemohou pro kašel jako nežádoucí účinek užívat ACEI, a to z cenového důvodu.

Selektivní agonisté imidazolinových receptorů

Snižují TK poklesem plazmatické koncentrace noradrenalinu snížením periferní cévní rezistence a snížením centrálního sympatického tonusu. Zlepšují citlivost na inzulin. Protože

u nich převažuje centrální účinek, jsou vhodné pro kombinovanou terapii s periferně působícími antihypertenzivy.

Blokátory alfa-1-receptorů

Mají příznivý vliv na senzitivitu tkání na inzulin i na lipidový metabolismus. Nepříznivý je sklon k ortostatické hypotenzi, a to zejména u nemocných s autonomní srdeční neuropatií.

Centrální alfa-2-agonisté

V terapeutických dávkách neovlivňují hladiny glykemie ani lipidů. Jen metyldopa má negativní vliv na lipidový metabolismus. Nepříznivými vedlejšími účinky jsou impotence, ortostatická hypotenze, ospalost, sucho v ústech. Jsou rezervovány zejména pro ty situace, kdy jiná antihypertenziva jsou neúčinná.

Farmakologický postup v terapii hypertenze u diabetika bez poruchy renálních funkcí

Začínáme obvykle ACEI, případně blokátory vápníkových kanálů, či jejich kombinací, při nedostatečné kompenzaci přidáváme diuretika, při nadále nedostatečné kompenzaci přidáváme adrenergní inhibitory (betablokátory, či alfa-1-blokátory) nebo centrální adrenergní agonisty (alfa metyldopu či agonisty imidazolových receptorů). Nakonec si necháváme přímá vazodilancia (endralazin).

Farmakologický postup v terapii hypertenze u diabetika s poruchou renálních funkcí

Začínáme kombinací ACEI s kličkovým diuretikem, či blokátorem vápníkových kanálů s kličkovým diuretikem, při nedostatečné kompenzaci přidáváme adrenergní inhibitory či centrální adrenergní agonisty, nakonec při nadále nedostatečné kompenzaci přidáváme přímá vazodilancia.

Literatura

1. Messerli FH. The ABCs of Antihypertensive Therapy. Authors Publishing House New York 2000: 276–278.
2. Rosolová H. Patogeneze a léčba hypertenze u osob s diabetem. Cor et Vasa 1995; 37: 44–51.

3. Špinar J, Vitovec J, Zicha J. a kol. Hypertenze diagnostika a léčba. Grada 1999: 121–128.