2. *Reaven G.* All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. Diab Vasc Dis Res 2005;2:105–12.
3. *World Health Organisation.* Definition, diagnosis and classification of diabetes. Geneva: World Health Organisation; 1999.
4. *National Institute for Health.* Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486–97.
5. *International Diabetes Federation.* The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org.
6. The metabolic syndrome: an artificial and irrelevant notion. Prescrire Int 2006;140–3.
7. *Zimmet P, Alberti G.* The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand? Medscape Diabetes and Endocrinolog 2005;7(2).
8. *Reaven GM.* The metabolic syndrome: requiescat in peace. Clin Chem 2005;51:931–8.
9. *Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR.* Serum-insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease. Lancet 1966;1:1136–1137.
10. *Bonner G.* Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24 Suppl 2:S39–49.
11. *Pollare T, Lithell H, Berne C.* Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. Metabolism 1990; 39:167–174.
12. *Julius S, Valentini M, Palatini P.* Owerweight and hypertension: a 2-way street? Hypertension 2000;35(3)807–13.
13. *Reaven GM.* Insulin resistance/compensatory hyperinsulinaemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metabolism 2003;88:2399–403.
14. *Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE. Geleijnse JM.* Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878–84.
15. *Redon J.* Hypertension in obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001; 11:344–53.
16. *Opie LH, Schall R.* Old antihypertensives and new diabetes. J Hypertens 2004;22:1453–8.
17. *Narkiewicz K.* Diagnosis and management of hypertension in obesity. Obes Rev 2006;7:155–62.
18. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.* New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006;24:3–10.
19. *Lindholm LH, Persson M, Alaupović P i sur.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21:1563–74.
20. *Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM i sur*. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. J Hypertens 2005;23:463–73.
21. *Dentali F, Sharma AM, Douketis JD.* Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians. Curr Hypertens Rep 2005;7:330–6.

ANTIHIPERTENZIVNI LIJEKOVI I RIZIK OD NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI

ANTIHYPERTENSIVE AGENTS AND THE RISK OF NEW ONSET DIABETES MELLITUS

DUŠKO KUZMANIĆ, MARIO LAGANOVIĆ, ŽIVKA DIKA, JELENA KOS, IVAN PEĆIN*

Deskriptori: Antihipertenzivi – terapijska upotreba, neželjeni učinci, farmakologija; Šećerna bolest, tip 2 – kemijski izazvana, patofiziologija, komplikacije; Hipertenzija – farmakoterapija, komplikacije; Krvni šećer – metabolizam, učinci lijeka

Sažetak. Arterijska hipertenzija je često udružena sa šećernom bolesti tipa 2, a obje su bolesti glavni čimbenici rizika od kardiovaskularnih komplikacija. Posljednjih godina u nizu velikih randomiziranih kliničkih pokusa analizirana je učestalost novonastale šećerne bolesti tijekom primjene antihipertenzivnih lijekova. Primjena ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora smanjuje rizik od nastanka šećerne bolesti za 20–27%, a blokatori kalcijskih kanala za 16%. Iako u nekim stavovima postoje dvojbe, novije studije pokazuju da novonastala šećerna bolest nosi veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija. Važan je čimbenik vrijeme praćenja bolesnika, jer nastanak komplikacija vezan za šećernu bolest usko je vezan s njezinim trajanjem. Uzimajući u obzir navedene spoznaje, cilj prevencije nastanka šećerne bolesti je prepoznati bolesnike koji nose povećani rizik. U čimbenike rizika ubrajamo bazalnu glikemiju, pozitivnu obiteljsku anamnezu za šećernu bolest, debljinu, metabolički sindrom te neke etničke skupine (južna Azija, Karipsko otočje). Stoga bi bolesnike visokog rizika trebalo liječiti ACE inhibitorom, blokatorom angiotenzinskih receptora ili blokatorom kalcijskih kanala pri prvom odabiru lijeka. U njih, primjena tijazida, beta-blokatora ili njihova kombinacija nisu povoljne. Ovakvo stajalište postavlja dilemu trebaju li tijazidski diuretici biti prvi.

Descriptors: Antihypertensive agents – therapeutic use, adverse effects, pharmacology; Diabetes mellitus, type 2 – chemically induced, physiopathology, complications; Hypertension – drug therapy, complications; Blood glucose – metabolism, drug effects

Summary. Arterial hypertension is frequently associated with type 2 diabetes mellitus, and both of these diseases are the major risk factors for cardiovascular complications. During the past few years, a number of large randomized clinical trials

*** Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med; mr. sc. Mario Laganović dr. med; Živka Dika, dr. med; Jelena Kos, dr. med; Ivan Pećin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. D. Kuzmanić, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: dusko.kuzmanic@zg.htnet.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

examined the frequency of new onset diabetes mellitus during administration of antihypertensive drugs. Application of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers reduces the risk for the onset of diabetes mellitus by 20–27%, and calcium channel blockers by 16%. Despite some uncertainties, novel studies have demonstrated an increased risk for cardiovascular complications related to new onset diabetes mellitus. The duration of patient monitoring is also an important factor, as the onset of diabetes-related complications is closely associated with the duration of this disease. Considering all above, the aim of preventing the onset of diabetes is to recognize patients with an increased risk. The risk factors include basal glycemia, positive family history for diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, and some ethnic groups (South Asia, the Caribbeans). Therefore, increased-risk patients should be subjected to therapy with ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker, or calcium channel blocker as the first drug of choice. For these patients, application of thiazides and beta blockers or the combination of these two drugs is not advantageous. However, such a view poses a dilemma whether thiazide diuretics should be the first choice in the treatment of hypertension.

Liječ Vjesn 2006;128:336–341

Arterijska hipertenzija je često udružena sa šećernom bolesti tipa 2, a obje su bolesti glavni čimbenici rizika od kardiovaskularnih bolesti. Incidencija šećerne bolesti progresivno raste te se prema WHO procjenjuje da će do 2025. g. biti oko 333 milijuna dijabetičara.[1] Bolesnici s arterijskom hipertenzijom često imaju poremećenu toleranciju glukoze, a do 50% hipertoničara ima hiperinzulinemiju.[2] Postoji direktna korelacija krvnog tlaka i inzulinemije u bolesnika s esencijalnom hipertenzijeom, dok se ovaj poremećaj ne nalazi u sekundarnim oblicima hipertenzije. Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija nisu posljedica hipertenzije, već vjerojatnije znače genetsku predispoziciju koja pogoduje i povezuje ove poremećaje.[3] Ako ovoj koegzistenciji hipertenzije i šećerne bolesti dodamo termin metaboličkog sindroma, čija je prevalencija 20–25% odrasle populacije, razabire se kliničko značenje ovih promjena glede veličine rizika od kardiovaskularnih komplikacija.[4] Međutim, malo se zna o dugotrajnom ishodu u bolesnika koji imaju visok rizik od šećerne bolesti. To kliničko stanje možemo definirati kao predijabetes, a to je poremećaj bazalne glikemije natašte ili tolerancije glukoze.[5] Nedavna analiza pokazala je da tijekom 5 godina praćenja incidencija novonastale šećerne bolesti iznosi 8% u osoba s normalnom tolerancijom glukoze, a u onih s poremećajem tolerancije 33%.[6]

Navedeni podaci upućuju na povezanost hipertenzije i šećerne bolesti pa je u posljednje vrijeme dano posebno značenje učinku antihipertenzivnih lijekova na metabolizam glukoze. Više od 40 godina poznato je da dugotrajna diuretska terapija, posebice u kombinaciji s beta-blokatorom, smanjuje toleranciju glukoze i povećava rizik od novonastale šećerne bolesti.[7] Nakon prekida diuretika tolerancija glukoze se poboljša, ali u 40% bolesnika ne uspostavlja se normalno stanje.[8] Ovakav podatak ne iznenađuje kada znamo da tijazidi smanjuju sekreciju inzulina, a beta-blokatori povećavaju inzulinsku rezistenciju.

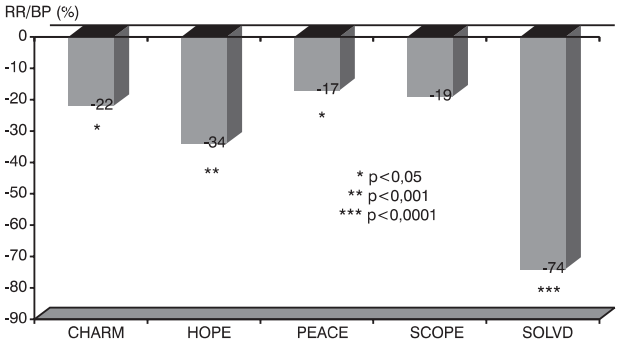
Posljednjih godina u nizu velikih randomiziranih kliničkih pokusa[9–24] pokazana je učestalost novonastale šećerne bolesti s obzirom na primjenu »starih« (diuretici, beta-blokatori), odnosno »novih« lijekova (ACE inhibitori, blokatori kalcijskih kanala, blokatori angiotenzinskih receptora). Zbirni rezultati tih kliničkih pokusa prikazani su na tablici 1.

U kliničkim pokusima ACE inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora : placebo[9–13] razabire se da je rizik od novonastale šećerne bolesti manji za 17–74%. Klinički pokusi u kojima je uspoređen učinak ACE inhibitora/blokatora angiotenzinskih receptora prema diuretiku/beta-blokatoru[14–19] učestalost šećerne bolesti je manja za 4–87% tijekom primjene »novih« lijekova. Usporedba učinka blokatora kalcijskih kanala s diuretikom/beta-blokatorom[14,18,20–23] na nastanak šećerne bolesti pokazuje da blokatori kalcijskih kanala smanjuju rizik za 3–30%. Direktna usporedba »novih« lijekova ACE inhibitor/blokator angiotenzinskih receptora prema blokatoru kalcijskih kanala[14,18,24] pokazuje smanjenje rizika u rasponu 2–23%. Svi rezultati kliničkih pokusa prikazani na tablici 1, također su grafički prezentirani na slikama 1–4.[25] Iz navedenih podataka razabire se širok raspon smanjenja rizika od nastanka šećerne bolesti koji se kreće od nesignifikantne razlike pa čak do 87% (ovo je rezultat ALPINE studije[15] koja je obuhvatila mali broj ispitanika u trajanju od 1 godine!). Međutim, u prosjeku, čini se da primjena ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora smanjuje rizik od novonastale šećerne bolesti za 20–27%, dok blokatori kalcijskih kanala smanjuju rizik za 16%. U interpretaciji kliničkih pokusa postoji niz problema koji su mogli utjecati na konačan ishod. Na primjer, davani su različiti li-

Tablica 1. *Učinak antihipertenziva na rizik od nastanka šećerne bolesti*
Table 1. *The effect of antihypertensive agents on the risk of new onset diabetes mellitus*

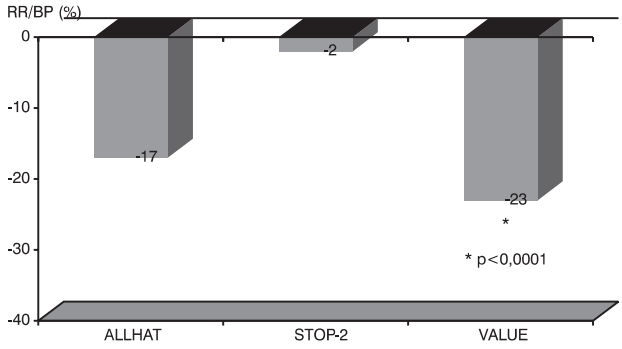
Studija/ Study	Terapija/ Treatment	Trajanje (g)/ Duration (y)	RR	p
ACEI/ARB vs placebo				
CHARM (9)	ARB vs placebo	3,1	0,78	0,02
HOPE (10)	ACEI vs placebo	4,5	0,66	<0,001
PEACE (11)	ACEI vs placebo	4,8	0,83	0,01
SCOPE (12)	ARB vs placebo	3,7	0,81	NS
SOLVC (13)	ACEI vs placebo	2,9	0,26	<0,0001
ACEI/ARB vs βB/D				
ALLHAT (14)	ACEI vs diuretik	4	0,70	<0,0001
ALPINE (15)	ARB vs diuretik	1	0,13	0,03
CAPPP (16)	ACEI vs βB/diuretik	6,1	0,86	0,039
LIFE (17)	ARB vs βB	4,8	0,75	<0,001
STOP-2 (18)	ACEI vs βB/diuretik	4	0,96	NS
ANBP-2 (19)	ACEI vs diuretik	4,1	0,69	<0,001

RR – relativni rizik/relative risk



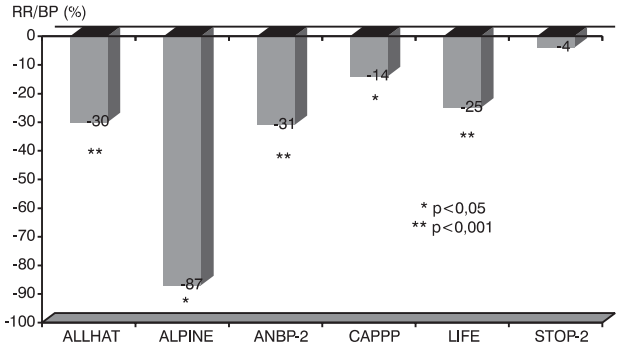
Slika 1. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima ACEI/ARB prema placebu*

Figure 1. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing ACEI/ARB vs placebo*



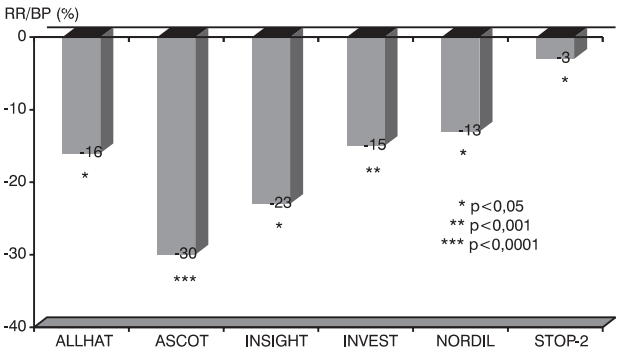
Slika 4. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima ACEI/ARB prema CaB-u*

Figure 4. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing ACEI/ARB vs CaB*



Slika 2. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima ACEI/ARB prema konvencionalnoj terapiji (β-B/diuretik)*

Figure 2. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing ACEI/ARB vs conventional therapy (β-B/diuretic)*



Slika 3. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima CaB prema konvencionalnoj terapiji (β-B/diuretik)*

Figure 3. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing CaB vs conventional therapy (β-B/diuretic)*

jekovi i doze, postoje velike razlike u dizajnu studija, veličine uzoraka (ispitanika) različite su kao i samo trajanje kliničkih pokusa. Također, primijenjeni su različiti kriteriji definicije šećerne bolesti (u CAPPP studiji rabljeni su WHO kriteriji iz 1985. g., a u VALUE iz 1999. g.), često je kao drugi lijek rabljen lijek koji utječe na kontrolu glikemije. U studijama Hope[10] i Peace[11] novonastala šećerna bolest interpretirana je u post-hoc analizama. Većina kliničkih studija (ALPINE,[15] ASCOT,[23] CHARM,[9] LIFE,[17] NORDIL,[22] VALUE,[24] SCOPE,[12] STOP-2[18]) analizirala je novonastalu šećernu bolest kao sekundaran ili tercijaran cilj. Studija DREAM[26] (ramipril, rosiglitazon) i NAVIGATOR (nateglinid, valsartan), koje su u tijeku, imaju kao primarni cilj utvrditi prevenciju novonastale šećerne bolesti primjenom lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav. Kliničke studije poput ONTARGET[27] i TRANSCEND[27] imaju incidenciju novonastale šećerne bolesti kao sekundaran cilj.

Da zaista postoji povezanost primjene tijazida i beta-blokatora s novonastalom šećernom bolesti, pokazuju rezultati nedavno publiciranih studija (NHS I, NHS II, HPFS[28]). Tijekom 8 godina praćenja starije žene iz NHS I studije imaju za 20% viši rizik od novonastale šećerne bolesti tijekom primjene tijazida, a 32% kod primjene beta-blokatora. U mlađih žena (NHS II) rizik je 45% viši ako su primale tijazidski diuretik. Treća studija, koja je tijekom 6 godina pratila samo muškarce (HPFS) pokazala je da je rizik za 36% veći tijekom primjene tijazida, a 20% kod primjene beta-blokatora. Potrebno je istaći da primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora nije povećala rizik od novonastale šećerne bolesti ni u jednoj skupini ispitanika. Rezultati ovih kliničkih studija upozorili su na neovisnu povezanost tijazida i beta-blokatora s novonastalom šećernom bolesti.

Kojim mehanizmom antihipertenzivni lijekovi utječu na homeostazu glukoze?

Postoji niz učinaka kojim antihipertenzivni lijekovi modificiraju metabolizam glukoze. Na tablici 2. prikazan je niz učinaka koji su uvjetovani djelovanjem diuretika, ponajprije tijazida. Njihov učinak ovisan je o dozi, a primarno smanjuju sekreciju inzulina i perifernu inzulinsku osjetljivost.[29] Smanjenoj perifernoj inzulinskoj osjetljivosti pridonosi povećana sekrecija kateholamina koja se također javlja tijekom primjene tijazida.[29] Poznato je da diuretici stimuliraju renin-angiotenzinski sustav, a povišena razina angiotenzina II na više načina pogoršava kontrolu glikemije. Nadalje, diuretici imaju hipokalemijski učinak, a hipokalemija suprimira lučenje inzulina, što pogoršava glikemiju.[30] Navedeni učinci pokazuju da je djelovanje diuretika multiplo, a sumira se u poremećaju ravnoteže glukoze. Također, ostali antihipertenzivni lijekovi pokazuju višeznačna djelovanja. Beta-blokatori inhibiraju sekreciju inzulina koja je posredovana beta 2-receptorima, smanjuju perifernu utilizaciju glukoze zbog hemodinamskog učinka lijeka. Naime, beta-blokatori smanjuju minutni volumen i periferni protok krvi, osobito prema muskulaturi, te je posljedica smanjena utilizacija glukoze.[31] Mogući dijabetogeni učinak beta-blokatora može se pripisati stimulaciji glikogenolize putem alfa 2-receptora te

Tablica 2. *Učinak antihipertenziva na rizik od nastanka šećerne bolesti*
Table 2. *The effect of antihypertensive agents on the risk of new onset diabetes mellitus*

Studija/Study	Terapija/Treatment	Trajanje (g)/ Duration (y)	RR	p
CaB vs βB/D				
ALLHAT (14)	CaB vs diuretik	4	0,84	0,04
INSIGHT (20)	CaB vs diuretik	3	0,77	0,02
INVEST (21)	CaB vs βB	2,7	0,85	0,004
NORDIL (22)	CaB vs βB/D	4,5	0,87	NS
STOP-2 (18)	CaB vs βB/D	4	0,97	NS
ASCOT (23)	CaB vs βB/D	5,5	0,70	0,001
ACEI/ARB vs CaB				
STOP-2 (18)	ACEI vs CaB	4	0,98	NS
VALUE (24)	ARB vs CaB	4,2	0,77	<0,0001
*ALLHAT (14)	ACEI vs CaB	4	0,83	

RR – relativni rizik/relative risk; * nije objavljeno/not published

porastu tjelesne težine. Nova generacija beta-blokatora (karvedilol, nebivolol) poboljšava inzulinsku osjetljivost.[32] Blokada alfa1-receptora, stvaranje NO, antioksidativni učinak ovih lijekova, imaju povoljan učinak na homeostazu glukoze. Blokatori kalcijskih kanala primarno povećavaju inzulinsku osjetljivost dovodeći do vazodilatacije i poboljšanoga perifernog protoka krvi. Također posjeduju antioksidativni učinak i poboljšanje transportnog sustava glukoze.[30] Učinci blokatora renin-angiotenzinskog sustava (ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora) na homeostazu glukoze su višestruki.[33] Poboljšavaju inzulinsku osjetljivost ponajprije hemodinamskim učinkom koji se očituje većim dotokom inzulina i glukoze k skeletnoj muskulaturi. Jedan od posrednika ovog učinka je stvaranje bradikinina, odnosno NO, tijekom primjene ACE inhibitora. Angiotenzin II inhibira signalne putove učinka inzulina, primarno stvarajući slobodne radikale kisika. Stoga blokada učinka angiotenzina II onemogućuje njegovo negativno djelovanje na signalni put inzulina. Blokatori renin-angiotenzinskog sustava onemogućuju nastanak hipokalemije, a time se poboljšava inzulinska osjetljivost.[30,33] Angiotenzin II utječe na maturaciju adipocita, naime, inhibira diferencijaciju preadipocita u zrele adipocite te je time onemogućena pohrana masti u masnim stanicama. Stoga se mast odlaže u jetri, pankreasu i skeletnim mišićima, što pogoršava inzulinsku rezistenciju. Blokada renin-angiotenzinskog sustava omogućuje diferencijaciju preadipocita u zrele adipocite koji služe za pohranu masti.[34] Pankreas posjeduje lokalni renin-angiotenzinski sustav koji primarno regulira perfuziju pankreasnih otočića. Blokada renin-angiotenzinskog sustava povećava protok krvi u pankreasnim otočićima, a može prevenirati fibrotske i degenerativne promjene u pankreasu.[30] Neki blokatori angiotenzinskih receptora (telmisartan) imaju agonistički učinak na PPAR-gama-receptore koji modificiraju ekspresiju gena odgovornih u metabolizmu glukoze i lipida.[35] Iz nabrojenih učinaka blokatora renin-angiotenzinskog sustava uočavamo niz mehanizama koji povoljno utječu na ravnotežu glukoze, a kojima se može objasniti povoljan učinak tih lijekova na prevenciju novonastale šećerne bolesti.

Tablica 3. *Mehanizmi kojima antihipertenzivi utječu na metabolizam glukoze*
Table 3. *Mechanisms by which antihypertensive agents affect glucose metabolism*

DIURETICI /DIURETICS
- sekrecija inzulina ↓/insulin secretion
- periferna inzulinska osjetljivost ↓/peripheral insulin sensitivity
- lučenje renina (AII) ↑/renin secretion
- lučenje kateholamina ↑/catecholamine secretion
- hipokalemija (lučenje inzulina ↓)/hypokalaemia (insulin secretion)

β-BLOKATORI/β-BLOCKERS
- sekrecija inzulina ↓ (β_2-receptori)/insulin secretion (β_2 receptors)
- periferna utilizacija glukoze ↓/peripheral glucose utilisation
- smanjen periferni protok krvi (PVR ↑)/peripheral blood flow decrease
- stimulacija glikogenolize (α2)/stimulation of glycogenolysis
- porast tjelesne težine/weight gain

Povećava li novonastala šećerna bolest rizik od kardiovaskularnih komplikacija?

Neke kliničke studije pokazale su da je rizik od kardiovaskularnih komplikacija smanjen iako je učestalost novonastale šećerne bolesti bila veća. Na primjer, ALLHAT studija[14] pokazala je sličan kardiovaskularni ishod u bolesnika liječenih klortalidonom, lizinoprilom ili amlodipinom, iako je populacija liječena klortalidonom imala najvišu incidenciju novonastale šećerne bolesti. Međutim, ovdje treba istaći da nastanak komplikacija vezanih za šećernu bolest pokazuje usku vezu s trajanjem bolesti. Većina studije traje nekoliko godina (u prosjeku 3–5), što je očito kratak interval da bi se izrazile reperkusije novonastale šećerne bolesti. Studija Dunder i sur.[36] pratila je oko 17,4 godine bolesnike liječene beta-blokatorom, diuretikom ili kombinacijom ovih dvaju lijekova te je pokazala da dolazi do signifikantnog porasta

Tablica 4. *Mehanizmi kojima antihipertenzivi utječu na metabolizam glukoze – nastavak*
Table 4. *Mechanisms by which antihypertensive agents affect glucose metabolism – cont.*

Ca-BLOKATORI/Ca-CHANNEL BLOCKERS
- vazodilatacija/vasodilatation → inzulinska osjetljivost ↑/ insulin sensitivity
- periferni protok krvi ↑/ peripheral blood flow → inzulinska osjetljivost ↑/ insulin sensitivity
- antioksidativni učinak/antioxidative effect → inzulinska osjetljivost ↑/ insulin sensitivity
- transportni sustav glukoze ↑/glucose transport system

ACEI/ARB
- hemodinamski učinak → dotok inzulina i glukoze do skeletnih mišića ↑/ haemodynamic effect → insulin and glucose delivery to skeletal muscles ↑
- učinak na transport glukoze i inzulinski signalni sustav (GLUT 4 transportni protein) effect on glucose transport and insulin signalling pathways (GLUT 4 transport protein)
- promjena strukture mišićnih vlakana (tip 1 ↑) altered skeletal muscle fiber type (type 1 ↑)
- sazrijevanje adipocita (redistribucija masti) maturation of adipocytes (redistribution of fat)
- sprečavanje hipokalemije prevention of hypokalaemia
- antioksidativni učinak (AII ↓) antioxidative effect (AII ↓)
- očuvanje funkcije β-stanica pankreasa (AI ↓ I PPAR-γ ↑) preservation of pancreatic β cell function (AII ↓ PPAR-γ ↑)
- blokada pankreasnog RAS-a (povećan protok krvi) blockade of pancreatic RAS (increase in islet blood flow)

glikemije koji korelira s incidencijom infarkta miokarda (porast rizika za 37%). Rizik od infarkta miokarda neovisan je o krvnom tlaku, lipidnom statusu ili indeksu tjelesne mase. Nedavna studija Verdecchijea i sur.[37] pratila je hipertoničare u prosjeku 6 godina (raspon 1–6 godina). Novonastala šećerna bolest pojavila se u 5,8% bolesnika, a bazalna glikemija i primjena diuretika bile su neovisni pretkazatelji novonastale šećerne bolesti. Incidencija kardiovaskularnih bolesti bila je 3x češća u bolesnika s novonastalom šećernom bolesti te podjednaka kao u onih koji su bazalno imali šećernu bolest. Verdecchia zaključuje da novonastala šećerna bolest nosi kardiovaskularni rizik koji se ne razlikuje od onog u bolesnika s ranije prisutnom šećernom bolesti. Iako su kadkad prezentirani diskordantni podaci, ipak se može zaključiti da šećerna bolest inducirana lijekovima nije bezazleno stanje.

Što se događa s homeostazom glukoze ako se diuretiku doda blokator renin-angiotenzinskog sustava?

Prije je opširno opisan učinak diuretika i blokatora renin-angiotenzinskog sustava na kontrolu glikemije. Blokatori renin-angiotenzinskog sustava pokazuju niz povoljnih učinaka te bi njihova primjena mogla korigirati i neke nepovoljne učinke diuretika na glikemiju (npr. prevencija hipokalemije). Odgovor na ovo pitanje nude nam rezultati najnovije STAR studije.[38] Studija je ispitala učinak kombinacije verapamil SR/trandolapril (180/2–240/4 mg) : losartan/hidroklorotijazid (50/12,5–100/25 mg) u hipertoničara s metaboličkom sindromom. Analizirane su promjene glikemije i inzulina u dvosatnom OGTT testu te učestalost novonastale šećerne bolesti (trajanje studije 52 tjedna). Rezultati ispitivanja pokazuju signifikantan porast glikemije i inzulinemije u bolesnika liječenih kombinacijom losartan/hidroklorotijazid. Na kraju studije novonastala šećerna bolest prisutna je u 11% bolesnika liječenih kombinacijom verapamil SR/trandolapril, a 26.6% liječenih losartanom/hidroklorotijazidom ($p<0,002$). Autori zaključuju da kombinacija losartan/hidroklorotijazid pogoršava glikemiju u hipertoničara s metaboličkim sindromom usprkos istodobnoj primjeni blokatora angiotenzinskih receptora. Potrebno je istaći da autori ne navode kretanje kaliemije koja je mogla utjecati na dobivene rezultate. Ako se ovi rezultati potvrde u drugim kliničkim pokusima, moglo bi to imati važno mjesto pri odluci o liječenju hipertenzije u pretilih osoba s metaboličkim sindromom.

Uzimajući u obzir navedene spoznaje, cilj prevencije nastanka novonastale šećerne bolesti je prepoznati bolesnike koji nose povećani rizik. U čimbenike rizika od novonastale šećerne bolesti ubrajamo: 1. bazalna glikemija (porast za 1 mmol – rizik raste za 60%), 2. pozitivna obiteljska anamneza za tip 2 šećerne bolesti, 3. debljina, 4. metabolički sindrom, 5. sistolički krvni tlak (porast za 10 mmHg povisuje rizik za 18%), 6. etničke skupine (južna Azija, Karipsko otočje). U tih bolesnika, ako ne postoji apsolutna indikacija, preporučljivo je ograničiti primjenu beta-blokatora osobito u kombinaciji s diuretikom.

Dosadašnji rezultati velikih kliničkih pokusa pokazali su da antihipertenzivni lijekovi utječu na homeostazu glukoze s posljedičnim nastankom šećerne bolesti. Iako postoje kontradiktorni rezultati, čini se da novonastala šećerna bolest nije bezazlena komplikacija, posebice ako uzmemo u obzir progresivan rast učestalosti šećerne bolesti u svijetu. Dobiveni rezultati dopuštaju nam donijeti sljedeće zaključke:

1. primjena tijazida i beta-blokatora povisuje rizik od novonastale šećerne bolesti
2. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora smanjuju rizik od novonastale šećerne bolesti za 20–27%, a blokatori kalcijskih kanala za 16%
3. treba liječiti 60–70 bolesnika 4 godine da se spriječi jedan novi slučaj šećerne bolesti tipa 2
4. treba prepoznati bolesnike koji nose povećan rizik od nastanka šećerne bolesti (pretili, metabolički sindrom)
5. bolesnike visokog rizika od šećerne bolesti treba liječiti ACE inhibitorom, blokatorom angiotenzinskih receptora ili blokatorom kalcijskih kanala pri prvom odabiru lijeka. Primjena tijazida, beta-blokatora ili njihova kombinacija nije povoljna.

Svako novo područje, posebice u terapijskom pogledu otvara niz otvorenih pitanja. Na primjer, raste li rizik od šećerne bolesti s duljom primjenom konvencionalne terapije, je li dijabetogeni učinak diuretika/beta-blokatora ovisan o dozi lijeka, imaju li novi beta-blokatori (nebivolol, karvedilol) manji dijabetogeni učinak? Također možemo postaviti pitanje preveniraju li ACE inhibitori, odnosno blokatori angiotenzinskih receptora zaista nastanak šećerne bolesti, ili diuretici, beta-blokatori pospješuju njezin nastanak. Kada dobijemo odgovore na ova pitanja, ostaje dilema treba li mijenjati smjernice u liječenju hipertenzije u kojima je tijazidski diuretik prvi lijek.

LITERATURA

1. Diabetes. International Diabetes Federation. Retrieved 29 august 2005 from http://www.catlas.idf.org.
2. *Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E i sur.* Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. J Intern Med 1992;231:235–40.
3. *Sowers JR.* Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol 2004; 286:H1597–602.
4. *Ford ES, Abbasi F, Reaven GM.* Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. Atherosclerosis 2005;181:143–8.
5. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1–8.
6. *D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Karter AJ i sur.* Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2004;27:2234–40.
7. *Cranston WI, Juel-Jensen BE, Semmence AM i sur.* Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. Lancet 1963;186:966–70.
8. Medical Research Council. Adverse reactins to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Lancet 1981;2: 543–9.
9. *Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB i sur.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – Overall programme, Lancet 2003;362:759–76.
10. *Yusuf S, Sleight P, Pogue J i sur.* Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145–53.
11. *Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE i sur.* Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058–68.
12. *Lithell H, Hansson L, Skoog I i sur.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21:875–86.
13. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302.
14. 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.
15. *Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P i sur.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensive: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21:1563–74.
16. *Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L i sur.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on car-

diovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999;353:611–6.
17. *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE i sur.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
18. *Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T i sur.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 study. Lancet 1999;354:1751–6.
19. *Wing LM, Reid CM, Ryan P i sur.* A comparison of outcomes with angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348: 583–92.
20. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A i sur.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366–72.
21. *Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM i sur.* A calcium antagnoist vs 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;290:2805–16.
22. *Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P i sur.* Randomised trial of effect of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000;356:359–65.
23. *Dahlof B, Sever P, Poulter NR i sur.* 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.
24. *Julius S, Kjeldsen SE, Weber M i sur.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022–31.
25. *Aksnes TA, Kjeldsen SE, Mancia G.* The effect of antihypertensive agents on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiovasc Drugs 2006; 6:139–1.
26. *Gerstein HC, Yusuf S, Holman R i sur.* Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. Diabetol 2004;47:1519–27.
27. *Teo K, Yusuf S, Sleight P i sur.* Rationale, design and baseline characteristics of 2 large simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril and their combination in high risk patients (ONTARGET/ TRANSCEND trials). Am Heart J 2004;148:52–61.
28. *Taylor EN, Hu FB, Curhan GC.* Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1065–70.
29. *Pollare T, Lithell H, Berne C.* A comparison of the effect of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989;321:868–73.
30. *Stump CS, Hamilton MT, Sowers JR.* Effect of antihypretensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2006; 81:796–806.
31. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.* New onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006;24:3–10.
32. *Sarafidis PA, Bakris GL.* Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. Q J Med 2006;99:431–6.
33. *Jandeleid-Dahm KAM, Tikelis C, Reid CM i sur.* Why blockade of the RAS reduces the incidence of new-onset diabetes. J Hypertens 2005; 23:463–73.
34. *Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K i sur.* Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. Hypertension 2002; 40:609–11.
35. *Benson SC, Peshadsingh HA, Ho CI i sur.* Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-gamma modulating activity. Hypertension 2004;43:993–1002.
36. *Dunder K, Lind L, Zethelius B i sur.* Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort. Br Med J 2003;326:681.
37. *Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F i sur.* Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004;43:963–9.
38. *Bakris GL, Molitch M, Sowers JR i sur.* Differences in glucose tolerance between antihypertensive combination drugs in metabolic syndrome patients. Results of the study of trandolapril/verapamil SR and insulin resistance (STAR). Diabetes care (u tisku).

PROTUATEROSKLEROTSKI UČINCI ANTIHIPERTENZIVA

ANTIATHEROSCLEROTIC EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

KREŠIMIR GALEŠIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – komplikacije, farmakoterapija; Arterioskleroza – etiologija, prevencija i kontrola; Antihipertenzivi – farmakologija, terapijska upotreba

Sažetak. Arterijska hipertenzija jedan je od vodećih uzroka ateroskleroze te je zadnjih godina velik broj istraživanja antihipertenziva bio fokusiran na prevenciju, zaustavljanje i po mogućnosti regresiju ateroskleroze. Neki antihipertenzivi koje rabimo u svakodnevnoj praksi osim smanjenja sistemskoga krvnog tlaka imaju dodatni protuaterosklerotski učinak. U patogenezi ateroskleroze u bolesnika s arterijskom hipertenzijom sudjeluju oksidativni procesi i slobodni radikali kisika čija je koncentracija povišena u arterijskoj hipertenziji. Antioksidansi su tvari koje neutraliziraju slobodne radikale kisika. Osim endogenih antioksidansa (vitamin E, vitamin C i dr.) i neki antihipertenzivi imaju svojstva antioksidansa, tj. mogu smanjiti aktivnost slobodnih radikala kisika. To su blokatori kalcija, ponajprije dihidropiridinska skupina, ACE-inhibitori, β-blokator karvedilol i blokator α-receptora doksazosin. Protuaterosklerotski učinak antihipertenziva pokazan je u pokusima na životinjama, *in vitro,* ali danas postoje i kliničke studije. Rezultati najpoznatijih kliničkih studija protuaterosklerotskog učinka antihipertenziva bit će prikazani u daljnjem tekstu.

* **Interna klinika KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. K. Galešić, Interna klinika, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška bb, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.