

Léčbou inhibitory ACE lze u pacientů s diabetem 2. typu předejít vývoji mikroalbuminurie

Ruggenenti P, Fassi A, Parvano Ilieva A, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.

Diabetická nefropatie je dnes v ekonomicky vyspělých zemích nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin. Diabetická nefropatie se vyvíjí zhruba u jedné třetiny pacientů s diabetem 2. typu. Mikroalbuminurie jako nejčasnější známka renálního postižení je každoročně diagnostikována u 2–5 % dalších pacientů s diabetem. Mikroalbuminurie progreduje do manifestní (klinické) proteinurie asi u 20–40 % diabetiků 2. typu. Do stadia terminální renální insuficience progreduje 10–50 % nemocných s manifestní proteinurií. Diabetici 2. typu s mikroalbuminurií jsou ale více než progresí do manifestní diabetické nefropatie a renálního selhání ohroženi kardiovaskulárními komplikacemi. Polovina diabetiků s mikroalbuminurií umírá na kardiovaskulární onemocnění, mikroalbuminuričtí diabetici 2. typu mají třikrát vyšší kardiovaskulární mortalitu než diabetici 2. typu bez známek renálního postižení. Značná část diabetiků s mikroalbuminurií tak umírá na kardiovaskulární onemocnění dříve, než se dožije vývoje terminálního selhání ledvin.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (Ravid et al., 1996) a antagonisté angiotensinu (Parving et al., 2001) snižují u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu riziko vývoje manifestní (klinické) proteinurie. Malé studie naznačily, že antagonisté kalcia non-dihydropyridinového typu (Bakris et al., 1996) snižují mikroalbuminurii srovnatelně jako inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a že kombinace inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonistů kalcia non-dihydropyridinového typu (verapamil, diltiazem) je dokonce ještě účinnější než monoterapie inhibitory ACE či antagonisty kalcia (Bakris et al., 1998). V malé studii snížil enalapril u normotenzních normoalbuminurických diabetiků 2. typu riziko vývoje mikroalbuminurie (Ravid et al., 1998).

Cílem velké multicentrické dvojité slepé, placebem kontrolované prospektivní randomizované studie BENEDICT (The Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial) bylo zjistit, zda se u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu léčených inhibitorem ACE trandolaprilem, non-dihydropyridinovým antagonistou kalcia verapamilem, nebo kombinací trandolaprilu a verapamilu vyvine mikroalbuminurie méně často než u pacientů léčených placebem.

Do studie bylo zařazeno celkem 1 204 pacientů starších než 40 let s hypertenzí (u neléčených pacientů s krevním tlakem vyšším než 130/85 mm Hg nebo s antihypertenzní léčbou nutnou k dosažení těchto cílových hodnot), diabetem 2. typu (dle kritérií WHO, trvajícím ne déle než 25 let), albuminurií nižší než 20 µg/min ve dvou ze tří po sobě jdoucích sterilních

nočních vzorcích a sérovou koncentrací kreatininu nižší než 133 µmol/l. Do studie nebyli zařazeni pacienti s glykovaným hemoglobinem vyšším než 11 %, s ne-diabetickým onemocněním ledvin nebo specifickými indikacemi či kontraindikacemi inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu. Po vymývacím období, během něhož byly vysazeny léky interferující se systémem renin-angiotensin-aldosteron a blokátory kalciového kanálu non-dihydropyridinového typu, byli pacienti randomizováni k léčbě verapamilem (240 mg SR jednou denně), trandolaprilem (2 mg denně), kombinací trandolaprilu (2 mg denně) a verapamilu (180 mg SR jednou denně), nebo k užívání placeba. Cílový krevní tlak byl 120/80 mm Hg. K dosažení tohoto tlaku bylo možno k léčbě přidat postupně diuretikum, α -blokátor, centrální sympatolytikum, či β -blokátor, minoxidil a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu s dlouhodobým účinkem. Cílový glykovaný hemoglobin byl 7 %, pacienti neomezovali v dietě ani sůl, ani bílkoviny. Střední doba sledování byla 3,6 roku. Primárním sledovaným parametrem byl čas do vývoje mikroalbuminurie.

Průměrný věk pacientů byl cca 62 let, průměrný BMI cca 29, vstupní krevní tlak cca 150/87 mm Hg, průměrná vstupní albuminurie byla 5 µg/min, průměrný glykovaný Hb byl asi 5,8 %. Většina (asi 60 %) pacientů byla léčena perorálními antidiabetiky, asi 6 % pacientů bylo vstupně léčeno inzulinem, zbytek pacientů byl pouze na dietě, statiny užívalo méně než 10 % pacientů.

Perzistující mikroalbuminurie se vyvinula u 10 % pacientů na placebo, 11,9 % pacientů léčených samotným verapamilem, ale jen u 5,7 % pacientů léčených kombinací trandolapril/verapamil a 6 % pacientů léčených samotným trandolaprilem. Rozdíl mezi trandolaprilem (a kombinací trandolapril/verapamil) a placebem (a verapamilem) byl patrný již po třech měsících. U pacientů léčených trandolaprilem se tak vyvinula mikroalbuminurie ve srovnání s pacienty léčenými placebem (či verapamilem) po více než dvojnásobné době. Krevní tlak dosažený léčbou byl u pacientů léčených trandolaprilem a kombinací trandolapril/verapamil srovnatelný (cca 139/80 mm Hg) a byl statisticky významně nižší než u pacientů na placebo či léčených verapamilem (142/83, resp. 141/82 mm Hg). Léčba byla dobře tolerována. Během sledování zemřelo celkem 12 lidí, nefatální kardiovaskulární příhody se vyvinuly přibližně u 4 % nemocných ve všech skupinách. Kašel se vyvinul u pěti pacientů léčených kombinací trandolapril/verapamil, u čtyř pacientů léčených trandolaprilem a u dvou pacientů léčených placebem. Všichni tito pacienti přerušili léčbu a byli ze studie vyřazeni.

KOMENTÁŘ
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii tedy kombinace trandolapril/verapamil a trandolapril samotný významně snížily u hypertenzních normoalbuminurických diabetiků

2. typu riziko vývoje mikroalbuminurie, verapamil samotný byl bez účinku. Vliv trandolaprilu byl výraznější než by odpovídalo malému rozdílu v krevním tlaku mezi sledovanými skupinami.

U hypertenzních normoalbuminurických diabetiků 2. typu jsou tedy inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu v léčbě hypertenze lékem volby, protože na rozdíl od blokátorů kalciového kanálu a jiných anti-hypertenziv významně snižují riziko vývoje mikroalbuminurie (a prodlužují čas do vývoje albuminurie), a tím snižují i riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod i riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie a terminálního selhání ledvin.

Významné studie publikované v roce 2001 prokázaly, že blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II zpomalují u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu a manifestní (klinickou) proteinurií riziko progresivní renální insuficience jak ve srovnání s placebem (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001), tak ve srovnání s antagonistou kalcia amlodipinem (Lewis et al., 2001). Riziko vývoje proteinurie u hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu výrazně snížil také antagonist angiotensinu irbesartan (Parving et al., 2001). Rovněž inhibitory ACE snižují u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem riziko vývoje proteinurie (Ravid et al., 1996), u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií nemáme s inhibitory ACE studie srovnatelného rozsahu jako studie s antagonisty angiotensinu. Ve stejném čísle *New England Journal of Medicine* jako komentovaná práce byla ale publikována studie Barnetta et al. (2004), ve které bylo 250 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií randomizováno k léčbě telmisartanem (80 mg) nebo enalaprilem (20 mg) a sledováno pět let. Rychlost poklesu glomerulární filtrace se u pacientů léčených telmisartanem a enalaprilem významně nelišila. Lze tedy předpokládat, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu je u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií srovnatelný.

Komentovaná studie Ruggentho et al. je průlomová v tom, že u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu prokazuje preventivní účinek inhibitorů ACE na vývoj mikroalbuminurie. Dosavadní léčebné doporučení: u diabetiků 2. typu zabývat léčbu antagonisty angiotensinu či inhibitory ACE nejpozději ve fázi mikroalbuminurie, a to i když jsou normotenzní, bude nutno změnit – hypertenzní diabetiky 2. typu je třeba léčit inhibitory ACE či antagonisty angiotensinu, i když jsou normoalbuminurici.

Literatura

Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641–1650.

Bakris GL, Weir MR, De Quattro V, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium channel antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283–1289.

Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.

Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286–289.

Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982–988.

Zpomaluje progresi renální insuficience snížení sérových lipidů jakýmkoli hypolipidemikem, nebo jde o specifický účinek statinů?

Tonelli M, Collins D, Robins S, et al. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:832–839.

Léčba hypertenze s dosažením cílových hodnot krevního tlaku pod 130/85 mm Hg a použití inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II u pacientů s chronickou renální insuficiencí progresivní ztrátu glomerulární filtrace významně zpomalilo, ale nezastavilo. Jedním z faktorů přispívajících k progresi renální insuficience může být dyslipidémie. Retrospektivní post hoc analýza studie CARE (Tonelli et al., 2003) a malá prospektivní studie (Bianchi et al., 2003) naznačují možnost, že rychlost ztráty glomerulární filtrace mohou zpomalovat statiny. Fibráty snižují sérové koncentrace triglyceridů a zvyšují HDL cholesterol. Tento efekt by mohl být významný i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, na druhé straně je však u pacientů s chronickou renální insuficiencí zvýšená toxicita fibrátů. Studie MDRD ukázala, že nízká koncentrace HDL cholesterolu je jedním z rizikových faktorů přispívajících k rychlejší ztrátě renální funkce (Hunsicker et al., 1997). Informace o možném vlivu fibrátů na progresi chronické renální insuficience však zatím chybí.

V komentované autoři provedli post hoc analýzu studie VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial – Rubins et al., 1993), ve které bylo celkem 2 531 mužů mladších než 74 let s pozitivní anamnézou ischemické choroby srdeční (prodělaný akutní infarkt myokardu, angina pectoris s objektivně dokumentovanou koronární ischemií, koronární revaskularizace, angiografický průkaz více než 50% stenózy v alespoň jedné hlavní koronární tepně), koncentracemi HDL cholesterolu < 1 mmol/l, LDL cholesterolu < 3,4 mmol/l, triglyceridů < 3,4 mmol/l