

Léčba hypertenze při diabetu a diuretika

P. Bouček

Centrum diabetologie IKEM, Praha, přednosta prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Souhrn: Zvýšení krevního tlaku se u osob s diabetem vyskytuje častěji než v ostatní populaci a představuje jednu z hlavních příčin jejich vysokého kardiovaskulárního rizika. K významným patogenetickým mechanismům vzniku hypertenze u diabetických nemocných patří i retence natria. Účinné snížení krevního tlaku je u diabetických pacientů prognosticky mimořádně efektivním opatřením, k jehož prosazení je prakticky vždy nezbytná kombinační terapie. V důsledku možných nežádoucích metabolických efektů nejsou při diabetu thiazidová diuretika výhodná jako léky první volby. Vzhledem ke svému saluretickému efektu jsou však mimořádně vhodná do kombinací s ACE inhibitory nebo AT₁-blokátory, které umožňují v praxi dosáhnout nových, nízkých cílových hodnot zejména systolického krevního tlaku. Pokročilá stadia diabetické nefropatie jsou indikací k účinné diuretické terapii vyžadující užití kličkových diuretik v dostatečných dávkách.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypertenze – diuretika

Antihypertensive treatment in diabetes and diuretics

Summary: Blood pressure elevation occurs more commonly among diabetic patients than in non-diabetic subjects and represents one of the main reasons for their high cardiovascular risk. Sodium retention is an important pathogenic factor contributing to the genesis of hypertension in diabetes. Effective blood pressure reduction in diabetic patients, for which combination drug therapy is generally needed from the outset, confers an exceptionally high benefit with regard to vascular and renal outcomes. Thiazide diuretics are not recommended as optimal first-line treatment in hypertensive diabetic patients since they may be associated with adverse metabolic effects. However, due to their effect on sodium excretion they represent a very useful component of drug combination therapy. When used with ACE inhibitors or AT₁-blockers, thiazide diuretics may help to attain the low target levels of current treatment guidelines, especially with regard to systolic blood pressure. Adequate doses of loop diuretics are needed for the maintenance of a balanced sodium and water metabolism in advanced stages of diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus – hypertension – diuretics

Diuretika, především thiazidy, jsou jako účinná antihypertenziva používána již více než 40 let. Za tuto dlouhou dobu byly ovšem také zmapovány jejich nedostatky a možné nežádoucí účinky. V povědomí široké odborné veřejnosti jsou tak zejména informace o nežádoucích metabolických účincích thiazidů, mimo jiné vlivu na glukózovou toleranci a lipidové spektrum. V praxi se tak lze při jejich užití u osob s poruchami glukózové tolerance a diabetem setkat s nejistotou a rozpaky. Hlavním záměrem následujícího širšího přehledu je proto definovat současné postavení diuretik v antihypertenzivní léčbě u diabetických nemocných.

Výskyt a etiopatogeneza hypertenze u diabetu

Hypertenze se u nemocných s oběma hlavními typy diabetu vyskytuje častěji než v ostatní populaci. Většina dostupných studií prevalence hypertenze u diabetických pacientů navíc pochází ještě z období, kdy byla hranice zvýšené úrovně krevního tlaku definována hodnotami 160/90 mm Hg. Například ve známé studii United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sledující pacienty s nově zjištěným diabetem 2. typu se hypertenze vyskytovala u 32 % mužů a 45 % žen [38]. Pokud by ovšem byla užitá současná kritéria (140/90 mm Hg), pak lze předpokládat, že by skutečná prevalence hypertenze u nemocných

s diabetem dosahovala 50–70 % [7, 10, 35]. Vysoká prevalence hypertenze se řadí k hlavním faktorům, které způsobují, že je přítomnost diabetu provázena významně vyšším rizikem vzniku vaskulárních komplikací.

Etiologie hypertenze se liší u obou hlavních typů diabetu. Zatímco u diabetu 1. typu vzniká hypertenze převážně jako sekundární důsledek rozvoje diabetické nefropatie, má zvýšený krevní tlak při diabetu 2. typu spíše charakter hypertenze esenciální, která je u čtvrtiny nemocných přítomna již při zjištění diabetu. Hypertenze, velmi často izolované systolické [28], se zde sdružuje s dalšími rizikovými faktory (inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, cent-

rální typ obezity, charakteristické lipidové abnormality) v rámci Reavenova metabolického syndromu X.

Při posuzování vhodnosti diuretik pro antihypertenzivní léčbu diabetických pacientů jsou nepochybně významné informace o retenci sodíku a volumu jako důležitých patogene- netických mechanismech podílejících se na vzniku hypertenze provázející diabetes. Tyto informace shrnul v nedávné práci Stenvinkel [25]. Množství celkového směnitelného sodíku je u nemocných s oběma hlavními typy diabetu zvýšeno až o 10 % [15] a v řadě studií byla u diabetických pacientů prokázána snížená schopnost vyloučit sodíkovou nálož [30,32].

V této souvislosti byla zkoumána role intrarenálně působícího dopaminergního systému, který reguluje natriurezu omezením aktivity Na⁺-K⁺-ATPázy v proximálním tubulu a v tlustém ascendentním raménku Henleovy kličky. Porucha tohoto systému byla zjištěna u diabetických krys krmených vysokonatriovou dietou [37] a její výskyt byl rovněž zaznamenán již v časném údobí u nemocných s diabetem 1. typu [31]. Retence sodíku při diabetu může být zprostředkována i tumour necrosis faktorem (TNF), který svými chronickými a akutními účinky mění sodíkový transport v distálním tubulu u diabetických krys [13].

Je známo, že prostřednictvím svého protinatriuretického účinku v distálním tubulu snižuje močové vylučování sodíku také inzulin [37]. U zdravých osob je tento efekt u postprandiální hyperinzulinemie nejspíše vyrovnáván snížením reabsorpce sodíku v proximálním tubulu, ke kterému dochází pravděpodobně v důsledku inzulinem zprostředkované renální vazodilatace se zvýšením průtoku plazmy ledvinami [33]. U nemocných s inzulinovou rezistencí byla po euglykemickém inzulinovém clampu zjištěna porucha renální vazodilatace a nedostatečné

snížení proximální tubulární reabsorpce sodíku [34]. Jelikož je ovšem distální antinatriuretický efekt inzulínu zachován i u inzulinorezistentních nemocných, mohou mít tak tyto osoby sklon k retenci sodíku a vzniku hypertenze.

Poruchy renálního sodíkového metabolismu při diabetu jsou vysvětlitelné i teoriemi předpokládajícími primárně tubulární mechanismy retence sodíku a uplatnění tubulo-glomerulární zpětné vazby. Podle této koncepce je časná fáze diabetu charakterizována renální hyperplazií a hypertrofií zejména v oblasti proximálního tubulu. To podmiňuje zvýšenou proximální reabsorpci natria, a proto se dostává snížené množství glomerulárního filtrátu do oblasti macula densa na konci Henleovy kličky. V důsledku potlačení negativní tubulo-glomerulární zpětné vazby tak dochází k vzestupu glomerulární filtrace. Pro tuto hypotézu svědčí nálezy zvýšené frakční reabsorpce v proximálních segmentech nefronu u nemocných s diabetem 1. typu a hyperfiltrací [18] a rovněž u hyperfiltrujících streptozotocinových diabetických krys [39].

Účinky antihypertenzivní terapie při diabetu a současná doporučení

V současné době jsou u nemocných s diabetem k dispozici data z rozsáhlých studií potvrzující mimořádně příznivý efekt antihypertenzivní terapie z hlediska snížení mortality a vzniku či progresu makro- i mikrovaskulárních komplikací. Snížení rychlosti progresu diabetické nefropatie při intenzivní léčbě antihypertenzivy různého typu bylo dokumentováno již před více než 20 lety [12,26,29]. Tyto studie byly později doplněny řadou dalších prokazujících v různých fázích diabetické nefropatie specifickou výhodnost použití antihypertenziv zasahujících do systému renin-angiotenyn-aldosteron, tedy ACE inhibitorů nebo AT₁-blokátorů.

Ve studii Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) [11] bylo při antihypertenzivní léčbě systolické hypertenze založené na nízké dávce thiazidového diuretika chlortalidonu versus placebo absolutní snížení 5letého rizika kardiovaskulárních příhod v rámci diabetické podskupiny dvakrát větší než u ostatních účastníků. V již zmíněné studii UKPDS byla u nemocných s diabetem 2. typu kromě jiného srovnávána i účinnost těsného a méně těsného vyrovnání krevního tlaku. Při průměrném rozdílu systolického, resp. diastolického tlaku 10, resp. 5 mm Hg došlo po 9 letech sledování v podskupině s těsným vyrovnáním krevního tlaku ke snížení výskytu makrovaskulárních, resp. mikrovaskulárních komplikací o 34, resp. 37 % [4]. Zvláště přesvědčivé důkazy o výhodnosti nízkých cílových hodnot krevního tlaku u diabetických nemocných přinesla studie Hypertension Optimal Treatment (HOT) [17]. V podskupině s cílovou hodnotou diastolického tlaku ≤ 80 mm Hg byl výskyt kardiovaskulárních příhod o 51 % nižší než v podskupině s cílovou hodnotou ≥ 90 mm Hg.

Je nutné zdůraznit, že k dosažení cílových hodnot byla zvláště u nemocných s diabetem 2. typu a systolickou hypertenzí a u pacientů s hypertenzí podmíněnou diabetickou nefropatií prakticky vždy nezbytná kombinační léčba. V rámci UKPDS (cílový krevní tlak < 150/85 mm Hg) tak více než 60 % pacientů vyžadovalo použití dvou nebo více antihypertenziv. Ve studii RENAAL (cílový krevní tlak < 140/90 mm Hg) sledující vliv AT₁-blokátoru losartanu na progresi diabetické nefropatie u diabetu 2. typu užívali nemocní v průměru 3,5 různých antihypertenziv [8].

Na základě výsledků těchto a dalších studií vznikla i mezinárodní a domácí doporučení týkající se cílové úrovně krevního tlaku a vhodnosti jednotlivých tříd antihypertenziv pro léčbu hypertenze u diabetických

pacientů. Evropská hypertenzní společnost a Evropská kardiologická společnost společně doporučují pro nemocné s diabetem a hypertenzí cílové hodnoty krevního tlaku pod 130/80 mm Hg [1], tedy významně nižší než 140/90 mm Hg u ostatních nemocných s hypertenzí. K jejich dosažení bude obvykle nutná kombinovaná terapie, při které mohou být použita všechna účinná a dobře tolerovaná antihypertenziva včetně diuretik. Pro nemocné s diabetickou nefropatií jsou doporučovány jako léky první volby ACE inhibitory (diabetes mellitus 1. typu) nebo AT₁-blokátory (diabetes mellitus 2. typu). Stejná doporučení platí pro léčbu hypertenze u diabetických nemocných i v České republice [9] (tab. 1).

Diuretika v léčbě hypertenze a současný pohled na možné nežádoucí metabolické účinky

Nejdéle a nejčastěji jsou z diuretik používány k léčbě hypertenze thiazidy, jejichž primárním mechanismem účinku je blokáda reabsorpce natria a chloridů v iniciální části distálního stočeného kanálku. Jsou dostatečně účinné již při nižších dávkách, kdy je léčba navíc obvykle dobře tolerována. K možným nežádoucím účinkům, které by měly být zmíněny v souvislosti s léčbou hypertenze při diabetu patří iontové abnormality, zejména hyponatremie a hypokalemie, a dále metabolické odchylky, především porucha glukózové tolerance s hyperglykemií a hyperlipidemie.

Dlouhodobé podávání thiazidů může být spojeno se zhoršováním metabolické kompenzace nebo vznikem diabetu u osob s poruchou glukózové tolerance nebo i dosud zdravých [5,24]. Studie s obdobnými závěry byly v minulosti publikovány i ve Vnitřním lékařství [21,22]. Uvažované mechanismy těchto nežádoucích účinků zahrnují jak vliv na odsun a tkáňovou utilizaci glukózy, tak i ovlivnění sekrece inzulinu B-buňkami pankreatu. Velmi pravděpodobný

Tab. 1. Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2004 pro léčbu hypertenze u nemocných s diabetem [26].

Léčba hypertenze u diabetiků

- U všech pacientů s diabetem 2. typu je nutno doporučit režimová opatření (zejména omezení tělesné hmotnosti a snížení příjmu soli)
- Cílovými hodnotami, jichž je třeba dosáhnout ať už režimovými opatřeními nebo farmakologickou léčbou, jsou hodnoty nižší než 130/80 mm Hg
- K dosažení těchto cílových hodnot je obvykle nutná kombinace antihypertenziv
- Existují důkazy pro renoprotektivní účinky léčby, jsou-li do kombinace pravidelně zařazeny ACE inhibitory u diabetiků 1. typu a blokátory AT₁-receptorů u diabetiků 2. typu
- U pacientů s diabetem 2. typu s vysokým normálním tlakem, u nichž lze v některých případech dosáhnout normalizace krevního tlaku monoterapií, je třeba jako lék první volby podat blokátor renin-angiotensinového systému
- Nález mikroalbuminurie u diabetiků 1. a 2. typu je indikací k zahájení antihypertenzivní léčby, především blokátorem renin-angiotensinového systému, a to bez ohledu na hodnotu krevního tlaku

je jejich vztah ke kaliové a magneziové depleci a lze jim bránit suplementací kalia [20]. Nežádoucí efekt thiazidů na glukózovou toleranci může být potencován současným podáváním neselektivních beta-blokátorů [14].

U thiazidů byla rovněž prokázána možnost nežádoucího vlivu na lipidové spektrum se zvyšováním celkového, LDL a VLDL cholesterolu společně s nárůstem hladiny triacylglycerolů [6]. Hlavním faktorem zde může být zhoršení inzulinové rezistence se vzestupem glykemie a hyperinzulinemií.

Přese všechno, co bylo právě uvedeno, je současný pohled na tyto nežádoucí metabolické účinky diuretik poněkud méně kritický. Především je nutno zdůraznit, že jejich výskyt v minulosti byl spojen s podáváním podstatně vyšších denních dávek, například 50 mg v případě hydrochlorothiazidu [21,22]. Současné nižší dávky mají prakticky stejnou antihypertenzivní účinnost a pravděpodobnost nežádoucích účinků je při tom podstatně snížena. Novější typy diuretik (indapamid a metipamid) navíc metabolismus sacharidů a tuků prakticky neovlivňují.

K dispozici jsou i výsledky významných studií, které do jisté míry

relativizují význam uvedených poruch z hlediska případného zvýšení kardiovaskulárního rizika. Na prvním místě je nutno uvést v nedávné době publikované závěry velmi rozsáhlé studie ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [3]. U celkového počtu více než 33 tisíc pacientů starších 55 let s hypertenzí a minimálně jedním dalším rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční tu po téměř 5 letech sledování nebyl zjištěn významný rozdíl v celkové úmrtnosti ani v počtu kardiovaskulárních příhod mezi skupinami léčenými diuretikem chlortalidonem, kalciovým blokátorem amlodipinem nebo ACE inhibitorem lisinoprilem. Stejně byly i výsledky v rámci podskupiny více než 12 tisíc nemocných s diabetem 2. typu. Přestože byla proti studii byla vznesena řada kritických výhrad, vedly její závěry minimálně ve Spojených státech k doporučení používat diuretika jako iniciální léčbu u většiny nemocných s hypertenzí [2].

Zcela recentně byly zveřejněny i výsledky dlouhodobého (v průměru 14,3 roku) sledování starších nemocných se systolickou hypertenzí v již zmíněné studii SHEP [23]. I při této analýze se v porovnání s placebem

potvrdily příznivé účinky léčby chlortalidonem na kardiovaskulární mortalitu. Ačkoli antihypertenzivní léčba chlortalidonem vedla k vyššímu riziku vzniku diabetu de novo než podávání placebo (13 % vs. 8,7 %), byla zvláště u diabetických pacientů spojena se snížením kardiovaskulární, resp. celkové mortality (o 32 %, resp. 20 %). Jako na příliš odvážné spekulace je však třeba pohlížet na závěry autorů, že diabetes vzniklý v důsledku thiazidové léčby představuje méně závažný rizikový faktor než primárně vzniklý diabetes 2. typu. S tím jsou v rozporu i výsledky dlouhodobé italské studie z Perugie [40], v níž byl vznik diabetu de novo při léčbě diuretiky spojen se stejným – 3násobně vyšším než u nediabetických pacientů – rizikem kardiovaskulárních a renálních komplikací jako diabetes již přítomný na počátku studie. Závěry studie SHEP se navíc – jak ostatně upozorňují i sami autoři – vztahují jen na část hypertenzních pacientů, a to na starší osoby (≥ 60 let věku) se systolickou hypertenzí.

Z uvedených skutečností vyplývá, že u diabetických nemocných (nebo osob s poruchou glukózové tolerance) mají před thiazidovými diuretiky jako antihypertenziva první volby přednost metabolicky neutrální léky ovlivňující systém renin-angiotensin-aldosteron, to jest ACE inhibitory či antagonisté AT_1 receptoru. Na druhou stranu je pravděpodobné, že ve většině případů nedostatečného účinku primární léčby je nejvhodnějším dalším krokem k dosažení cílových hodnot přidání antihypertenziva, které koriguje pro diabetes charakteristický sklon k retenci natria a vody, tedy diuretika. Americká [2] a česká [9] doporučení klasifikují diabetické nemocné s hypertenzí jako osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem, u kterých je proto dosažení cílových hodnot krevního tlaku mimořádně žádoucí a kombinační léčba je indikována od samého počát-

ku. V minulosti byl opakovaně prokázán i velmi dobrý efekt fixní kombinace ACE inhibitoru, případně AT_1 -blokátoru s thiazidovými diuretikem, jejíž antihypertenzivní účinnost může být dále posílena zvýšením dávky thiazidu, konkrétně u hydrochlorothiazidu z 12,5 na 25 mg za den [16,19,36].

V pokročilých stádiích diabetické nefropatie s již přítomnou renální insuficiencí (orientačně s hladinou kreatininu nad 200 $\mu\text{mol/l}$) [9], kde má optimální léčba hypertenze kritický význam pro udržení renální funkce, je ovšem efekt thiazidových diuretik ke zvládnutí retence sodíku a vody nedostatečný. Za těchto okolností musí být nedílnou součástí léčby dostatečné dávky účinnějších diuretik blokujících $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2 Cl}$ kotransport v tlustém ascendentním raménku Henleovy kličky, v našich podmínkách obvykle furosemidu. Ilustrovat to lze příkladem nemocných s diabetem 2. typu, diabetickou nefropatií a počínající renální insuficiencí ze studie RENAAL, z nichž bylo při vstupu do studie léčeno kličkovým diuretikem 58 %. Na konci studie po průměrné době sledování 3,4 let však k splnění cílových hodnot krevního tlaku užívalo kličkové diuretikum již plných 84 % pacientů.

Důležitou zásadou je v těchto případech i rozdělení denní dávky kličkového diuretika na dvě části, které brání zvýšené reabsorpci sodíku a vody ve zbytku dne po eliminaci ranní dávky léku („rebound fenomén“). Ke zlepšení akceptace ze strany nemocných, které by večerní dávka mohla obtěžovat noční potřebou mikce, je výhodné první dávku podat ráno ihned po probuzení a druhou v časných odpoledních hodinách. Kompenzatorně zvýšené reabsorpci natria v distálnějších partiích nefronu při léčbě kličkovým diuretikem může také zabránit současné podávání thiazidu. V praxi se však lze u nemocných s diabetickou nefropa-

tií bohužel stále setkat s případy nezvládnuté sodíkové a vodní bilance, která vede až k nutnosti předčasného zahájení dialyzační léčby pro postupňování edémů a hrozící oběhové přetížení. Přidáním dostatečných dávek thiazidu nebo kličkového diuretika je také řešitelná většina případů hyperkalemie vzniklé při léčbě ACE-inhibitorem nebo AT_1 -blokátorem; tato pro léčbu diabetické nefropatie klíčová léčiva tak často nemusí být vysazována ani ve fázi renální insuficience.

Diuretika ostatních skupin (kalium šetřící diuretika, antagonisté aldosteronu) jsou používána v léčbě hypertenze u diabetu v omezené míře. Jejich kalium retenční efekt může být rizikem zejména u nemocných s diabetem 1. typu, kde jenutno počítat s možností výskytu renální tubulární acidózy typu 4 a vzniku hyperkalemie při metabolické dekompenzaci. Podrobnosti o specifických indikacích jejich použití (mj. antagonistů aldosteronu u městnaného srdečního selhání) přesahují rámec tohoto textu.

Závěr

Zvýšení krevního tlaku se u osob s diabetem vyskytuje častěji než v ostatní populaci a patří k hlavním příčinám jejich vysokého kardiovaskulárního rizika. K významným patogenetickým mechanismům vzniku hypertenze u diabetických nemocných patří i retence natria. Účinné snížení krevního tlaku je u diabetických pacientů prognosticky mimořádně efektivním opatřením, k jehož prosazení je prakticky vždy nezbytná kombinační terapie.

V důsledku možných nežádoucích metabolických efektů nejsou při diabetu thiazidová diuretika výhodná jako léky první volby. Vzhledem ke svému saluretickému efektu jsou však mimořádně vhodná do kombinací s ACE inhibitory nebo AT_1 -blokátory, které umožňují v praxi dosáhnout nových, nízkých cílových

hodnot zejména systolického krevního tlaku. Pokročilá stadia diabetické nefropatie jsou indikací k účinné diuretické terapii vyžadující užití kličkových diuretik v dostatečných dávkách.

Literatura

1. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
3. ALLHATT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
4. UKPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes. *Brit Med J* 1998; 317: 703–713.
5. Amery A, Berthouix P, Bulpitt CJ et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1978; 1: 681–683.
6. Ames RP. The effect of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. I. Diuretics. *Drugs* 1986; 32: 260–278.
7. Barnett A, Dodson PM. Hypertension and diabetes. 3. ed. London: Science Press 2000.
8. 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.
9. Cífková R, Horký K, Widimský J sr et al. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. <http://www.hypertension.cz>
10. Colhoun HM, Dong W, Barakatt MT et al. The scope for cardiovascular disease risk factor intervention among people with diabetes mellitus in England: A population-based analysis from the Health Surveys for England 1991–94. *Diabet Med* 1999; 16: 35–40.
11. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
12. Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 798–802.
13. DiPetrillo K, Coutermarsh B, Soucy N et al. Tumor necrosis factor induces sodium retention in diabetic rats through sequential effects on distal tubule cells. *Kidney Int* 2004; 65: 1676–1683.
14. Dornhorst A, Powell SH, Pensky J. Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics without alteration of insulin secretion. *Lancet* 1985; 1: 123–126.
15. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T et al. Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in Type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 610–617.
16. Fox JC, Leight K, Sutradhar SC et al. The JNC 7 approach compared to conventional treatment in diabetic patients with hypertension: a double-blind trial of initial monotherapy vs. combination therapy. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 437–444.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
18. Hannedouche TP, Delgado AG, Gnoinsae DA et al. Renal hemodynamics and segmental tubular sodium reabsorption in early type 1 diabetes. *Kidney Int* 1990; 37: 1126–1133.
19. Heidbreder D, Froer KL, Bauer B et al. Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension – Part 2: An open long-term study of efficacy and safety. *Clin Cardiology* 1993; 16: 47–52.
20. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106–111.
21. Kmoch J, Svoboda Z. Thiazidová saluretika a glukózová tolerance u nemocných s hypertenzí. *Vnitř Lék* 1974; 20: 967–973.
22. Kmoch J, Svoboda Z. Vliv dlouhodobého podávání hydrochlorothiazidu na glycidovou toleranci diabetiků. *Vnitř Lék* 1975; 21: 980–985.
23. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al. 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.
24. Lewis PJ, Kohnen EM, Petrie A et al. Deterioration of glucose tolerance in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment. *Lancet* 1976; 1: 564–566.
25. Locatelli F, Canaud B, Eckhardt H et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1716–1725.
26. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Brit Med J* 1982; 285: 685–688.
27. Molinari C, Battaglia A, Bona G et al. Mechanisms of the renal vasodilation caused by insulin in anesthetized pigs. *Life Sci* 2001; 69: 1699–1708.
28. Pacy P, Dodson PM, Beevers M et al. Prevalence of hypertension in white, black and Asian diabetics in a district hospital diabetic clinic. *Diabetic Med* 1985; 2: 125–130.
29. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 1: 1175–1179.
30. Roland JM, O'Hare JP, Walters G et al. Sodium retention in response to saline infusion in uncomplicated diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1986; 3: 213–215.
31. Rudberg S, Lemne C, Persson B et al. The dopaminergic response to high salt diet in insulin-dependent diabetes mellitus and in family history of hypertension. *Pediatric Nephrol* 1997; 11: 169–173.
32. Stenvinkel P, Saggar-Malik AK, Wahrenberg H et al. Impaired intrarenal dopamine production following intravenous sodium chloride infusion in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 114–118.
33. Stenvinkel P, Bolinder J, Alvestrand A. Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35: 1042–1048.
34. Stenvinkel P, Ottosson-Seeberger A, Alvestrand A. Renal haemodynamics

and sodium handling in moderate renal insufficiency: the role of insulin resistance and dyslipidaemia. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1–10.

35. Tarnow L, Rossing P, Gall MA et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247–1251.

36. Trenkwalder P, Ulmer HJ, Weidinger G et al. Efficacy and safety of valsartan 160mg/hydrochlorothiazide 25 mg combination in patients with hypertension not adequately controlled by valsartan 160 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 593–602.

37. Tsuchida H, Imai G, Shima Y et al. Mechanisms of sodium load-induced hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus model rats: defective dopaminergic system to inhibit Na-K-ATPase activity in renal epithelial cells. *Hypertens Res* 2001; 24: 127–135.

38. Turner R, Millns H, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Brit Med J* 1998; 316: 823–828.

39. Vallon V, Huang DY, Deng A et al. Salt-sensitivity of proximal reabsorption alters macula densa salt and explains the paradoxical effect of dietary salt on

glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1865–1871.

40. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963–969.

MUDr. Petr Bouček

www.ikem.cz

e-mail: petr.boucek@medicon.cz

Doručeno do redakce: 23. 5. 2005

Přijato po recenzi: 31. 5. 2005

www.currentjournals.cz