

# Czy inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora dla angiotensyny zapobiegają wystąpieniu cukrzycy? Metaanaliza

Mouaz Al-Mallah<sup>1,2</sup>, Owais Khawaja<sup>2,3</sup>, Mohamad Sinno<sup>1</sup>,  
Opada Alzohaili<sup>2</sup>, Abdul B. Abou Samra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Henry Ford Health System, Detroit, Stany Zjednoczone

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Stany Zjednoczone

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Providence Hospital, Southfield, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2010; 17, 5: 448–456

## Streszczenie

**Wstęp:** Zapadalność na cukrzycę w ciągu ostatnich lat gwałtownie wzrosła, przy czym szacuje się, że w ciągu kolejnych 15 lat choroba ta rozwinie się u 100 milionów osób. Wpływ leczenia na rozwój cukrzycy de novo nie jest jasny. Autorzy badania przeprowadzili systematyczny przegląd i metaanalizę w celu zbadania wpływu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokerów receptora dla angiotensyny (ARB) na wystąpienie cukrzycy de novo.

**Materiał i metody:** Przeszukano bazy danych MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane od dnia ich powstania aż do lutego 2009 roku. Poszukiwano badań z randomizacją dotyczących świeżych zachorowań na cukrzycę w grupie pacjentów leczonych ACEI lub ARB. Do metaanalizy włączono 18 badań. Zastosowano model efektów losowych i różnice między badaniami oszacowano za pomocą  $I^2$ .

**Wyniki:** Losowo wybrano 50 451 pacjentów leczonych ACEI lub ARB i 50 397 osób poddanych terapii innymi preparatami. Stosowanie ACEI lub ARB wiązało się ze zmniejszeniem liczby nowych przypadków cukrzycy (RR 0,78, 95% CI 0,70–0,88,  $p = 0,003$  dla ACEI i RR 0,8, 95% CI 0,75–0,86,  $p < 0,0001$  dla ARB). Liczba osób, które należało leczyć, aby zapobiec jednemu nowemu przypadkowi cukrzycy, wyniosła 100 w przypadku ACEI i 50 w przypadku ARB.

**Wnioski:** Zgromadzone dowody wskazują, że stosowanie ACEI/ARB zapobiega rozwojowi cukrzycy. Może to przynieść szczególne korzyści kliniczne pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i stanem przedcukrzycowym lub zespołem metabolicznym. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 5: 247–256)

**Słowa kluczowe:** inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora dla angiotensyny, cukrzyca

**Adres do korespondencji:** Mouaz Al-Mallah, MD, MSc, FACC, FAHA, Associate Professor of Medicine, Wayne State University, Co-Director, Advanced Cardiovascular Imaging, Henry Ford Hospital, 2799 West Grand Boulevard, K14, Detroit, MI 48202, USA, tel.: 313 916 2721, faks: 313 916 1249, e-mail: malmall1@hfhs.org

Tłumaczenie: lek. Justyna Trelewicz

## Wstęp

W Stanach Zjednoczonych w 2007 roku zapadalność na cukrzycę wyniosła 23,6 miliona osób, czyli 7,8% populacji (17,9 milionów z rozpoznąną i 5,7 miliona z nierozpoznąną cukrzycą) [1]. W 2006 roku cukrzyca była siódmą przyczyną śmiertelności w tym kraju [2]. U chorych na cukrzycę ryzyko zgonu jest prawie 2-krotnie większe niż u ich zdrowych rówieśników [1]. Ryzyko zawału serca i udaru mózgu jest większe już u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (upośledzona tolerancja glukozy i/lub nieprawidłowa glikemia na czczo) [3]. W ramach Programu Zapobiegania Cukrzycy wykazano, że zmiana stylu życia u osób ze stanem przedcukrzycowym zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy o 58% w ciągu 3 lat [4, 5].

We wcześniejszych badaniach wykazano związek między zwiększoną insulinoopornością i układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin angiotensin aldosterone system*) [6, 7]. Zaburzenia metaboliczne występujące u chorych na cukrzycę prowadzą do pobudzenia tego układu i przez to zwiększenia stężenia angiotensyny II i aldosteronu [8]. Zablokowanie działania angiotensyny II zmniejsza ilość mediatorów prozapalnych i stres oksydacyjny, co z kolei może zapobiegać wystąpieniu cukrzycy, czy opóźniać je, jak również zapobiegać zdarzeniom sercowym i nerkowym [9].

Przeprowadzono różnorodnie randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo dotyczące rozwoju cukrzycy u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny/blokery receptora dla angiotensyny [ACEI (*angiotensin converting enzyme inhibitor*)/ARB (*angiotensin receptor blockers*)]. Większość z tych badań nie miała jednak wystarczającej mocy statystycznej, aby potwierdzić korzystne działanie tych grup leków w zapobieganiu wystąpieniu cukrzycy *de novo* [10, 11]. Z tego względu autorzy niniejszej pracy przeprowadzili przegląd systematyczny z metaanalizą wszystkich dotychczasowych randomizowanych badań kontrolowanych z zastosowaniem ACEI lub ARB, których punktem końcowym był rozwój cukrzycy *de novo*.

## Metody

### Sposób badania

Przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (od 1948 r. do 2. tygodnia lipca 2009 r.), EMBASE (od 1988 r. do 29. tygodnia 2009 r.), COCHRANE (od początku powstania aż do drugiego kwartału 2009 r.) i BIOSIS, pod kątem randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących stosowania

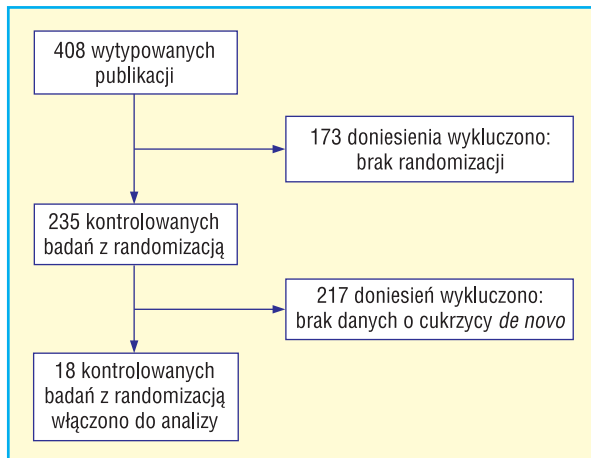
ACEI lub ARB i wystąpienia cukrzycy *de novo*. Podczas przeszukiwania korzystano z następujących słów kluczowych: cukrzyca *de novo*, zapobieganie cukrzycy, ACEI lub ARB, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora dla angiotensyny i inne. Nie stosowano ograniczeń językowych. Dokonano przeglądu badań przeprowadzonych wyłącznie u ludzi. W przypadku dostępności abstraktów i pełnej wersji artykułu do analizy włączano tylko pełną wersję, a przy dostępności kilku doniesień dotyczących tego samego badania do analizy włączano najbardziej kompletne i/lub najnowsze.

### Kryteria włączania i wyłączenia

Wszystkie badania oceniano pod kątem: randomizacji, czasu trwania obserwacji — przynajmniej 1 rok, doniesień o wystąpieniu cukrzycy *de novo* jako pierwotnie przewidywanego punktu końcowego lub części analizy *post-hoc*. Randomizowane badanie kontrolowane przeprowadzono zgodnie z kryteriami *National Library of Medicine* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/pubtypes2001.html>). W większości badań cukrzycę rozpoznawano na podstawie kryteriów *American Diabetes Association* (ADA) (stężenie glukozy na czczo  $\geq 126$  mg/dl w dwóch różnych pomiarach) [12]. Dane z każdego badania zostały podsumowane przez pierwszego badacza (MA) i potwierdzone przez drugiego (AO). Badania, które nie spełniały powyższych kryteriów, wykluczono z metaanalizy.

### Analiza statystyczna

Metaanalizę przeprowadzono przez obliczenie ryzyka względnego (RR, *relative risk*) z wykorzystaniem modelu efektów losowych. Przeprowadzono analizę ilościową w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Ryzyko względne cukrzycy *de novo* wyliczono w 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*). Liczbę osób, które należy leczyć, aby zapobiec wystąpieniu jednego zdarzenia, wyliczono jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka. Różnice między badaniami obliczono za pomocą wzoru  $I^2 = [(Qdf)/Q] \times 100\%$ , gdzie Q to wartość statystyki testu  $\chi^2$ , a df — liczba stopni swobody. Wynik oznacza zmienność oszacowanego rezultatu wyrażoną w procentach, będącą raczej następstwem różnorodności/niejednorodności niż błędu losowego (szansa). *Publication bias* (skłonność do publikowania prac w zależności od wyników) oszacowano graficznie za pomocą *funnel plot*. Wszystkie analizy przeprowadzono, używając programu RevMan Analyses Version 5.0.20 (©Nordic Cochrane Centre, Ringshopitalet 2008).



Rycina 1. Strategia badania

## Wyniki

Podczas pierwszego przeszukiwania znaleziono 408 artykułów, spośród których wykluczono 173, niebędące randomizowanymi badaniami kontrolowanymi (ryc. 1). Z pozostałych 235 artykułów włączono 18 w całości (ryc. 1), przy czym 10 dotyczyło ACEI (tab. 1) i 8 ARB (tab. 2).

Badania dotyczące ACEI, czyli *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)* [13], *The second Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-2)* [14], *African American Study of Kidney disease and hypertension (AASK)* [15], *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)* [16], *Ischemia Management with Accupril post-by-pass graf via Inhibition of the converting Enzyme (IMAGINE)* [17], *Diabetes Reduction Approaches with ramipril and rosiglitazone (DREAM)* [18], *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALHAT)* [19], *Captopril Prevention Project (CAPP)* [20], *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial (PEACE)* [21] i *The second Australian National Blood Pressure study (ANBP2)* [22], obejmowały 49 318 pacjentów. Jedynie w badaniu DREAM [18] zaplanowano punkt końcowy w postaci rozwoju cukrzycy *de novo* u osób z grupy przyjmującej ACEI, w innych zastosowano analizę *post-hoc*. Badanie ALLHAT [19] obejmowało największą liczbę pacjentów, podczas gdy badanie AASK [15] najmniejszą w tej podgrupie. W 4 badaniach — STOP2 [14], DREAM [18], CAPP [20] i IMAGINE [17] — nie osiągnięto istotności statystycznej. Jednak wyniki wskazywały na przewagę ACEI w zapobieganiu cukrzycy. Całkowita liczba pacjentów, u których rozwinęła się cukrzyca w tej podgrupie, wyniosła 3675 (1665 w grupie

Tabela 1. Podsumowanie badań klinicznych z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI)

Badania z ACEI	ACEI	Całkowita liczba pacjentów	Okres obserwacji (lata)	Średni wiek (lata)	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Zdarzenia w grupie ACEI (%)	Liczba pacjentów w grupie ACEI	Zdarzenia w grupie kontrolnej (%)	Liczba pacjentów w grupie kontrolnej	Wskaźnik ryzyka (95% CI)*
SOLVD [13]	Enalapril	4228	3,4	56,45	–	9 (5,8)	153	31 (22)	138	0,26 (0,13–0,53)
AASK [15]	Ramipril	1094	4,1	55	31	45 (10,9)	410	70 (17,2)	405	0,64 (0,45–0,90)
HOPE [16]	Ramipril	9297	5	66	28	102 (3,59)	2837	155 (5,3)	2883	0,67 (0,52–0,85)
ANBP2 [22]	Enalapril	6083	4,1	71,9	27	138 (4,92)	2800	200 (7,0)	2826	0,70 (0,56–0,86)
ALLHAT [19]	Lisinopril	33 357	4,9	66,9	29,76	119 (2,9)	4096	154 (3,8)	3954	0,75 (0,59–0,94)
IMAGINE [17]	Chinapril	2553	2,95	61	–	28 (2,4)	1159	35 (3,0)	1141	0,79 (0,48–1,29)
PEACE [21]	Trandolapril	8290	4,8	64	–	335 (9,7)	3432	399 (11,4)	3472	0,85 (0,74–0,97)
CAPP [20]	Kaptopril	10 985	6,1	52,55	27,95	337 (6,5)	5183	380 (7,2)	5230	0,89 (0,78–1,03)
DREAM [18]	Ramipril	5269	3	54,7	30,9	449 (17,1)	2623	489 (18,4)	2646	0,93 (0,82–1,04)
STOP-2 [14]	Enalapril/ /Lisinopril	6614	5	76	27,8	93 (4,7)	1970	97 (4,9)	1960	0,95 (0,72–1,26)

\*Wskaźniki ryzyka mogły zostać wyliczone z analizy podgrup i niekoniecznie odpowiadają rzeczywistym wskaźnikom zapadalności. BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela 2. Podsumowanie badań klinicznych z blokerami receptora dla angiotensyny (ARB)

Badania z ARB	ARB	Całkowita liczba pacjentów	Okres obserwacji (lata)	Średni wiek (lata)	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Zdarzenia w grupie ARB (%)	Liczba pacjentów w grupie ARB	Zdarzenia w grupie kontrolnej (%)	Liczba pacjentów w grupie kontrolnej	Wskaźnik ryzyka (95% CI)*
ALPINE [23]	Kandesartan	392	1	54,95	27,95	1 (0,5)	196	8 (4,0)	196	0,13 (0,02–0,99)
CASE-J [27]	Kandesartan	4703	3,2	63,85	24,55	38 (2,8)	1343	58 (4,3)	1342	0,65 (0,44–0,98)
LIFE [25]	Losartan	9193	4,8	66,9	28	242 (6,0)	4020	320 (8,0)	3979	0,75 (0,64–0,88)
CHARM [24]	Kandesartan	7599	3,2	64,5	27,85	163 (6,0)	2715	202 (7,4)	2721	0,81 (0,66–0,99)
SCOPE [29]	Kandesartan	4937	3,7	76,4	26,95	93 (4,2)	2167	115 (5,2)	2175	0,81 (0,62–1,06)
VALUE [30]	Walsartan	15 245	4,2	67,25	28,65	690 (13,5)	5087	845 (16,6)	5074	0,81 (0,74–0,89)
PROFESS [28]	Telmisartan	20 332	2,5	66,15	26,8	125 (1,7)	7306	151 (2,0)	7283	0,83 (0,65–1,04)
TRANSCEND [26]	Telmisartan	5926	4,6	66,9	28,15	209 (7,0)	2954	245 (8,2)	2972	0,86 (0,72–1,02)

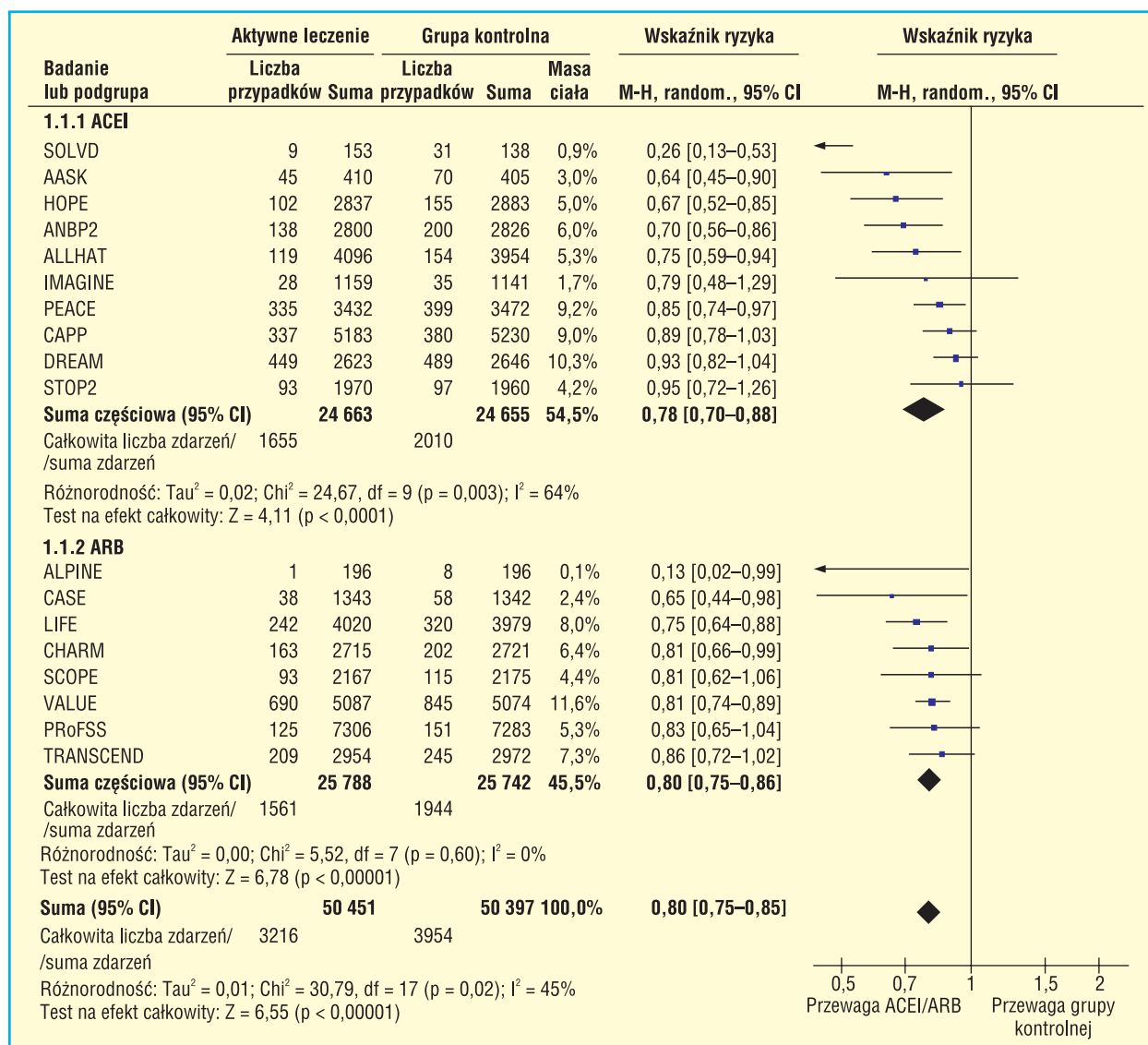
\*Wskaźniki ryzyka mogły zostać wyliczone z analizy podgrup i niekoniecznie odpowiadają rzeczywistym wskaźnikom zapadalności. BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; CI (confidence interval) — przedział ufności

przyjmującej ACEI i 2010 w grupie stosującej placebo/innej grupie). Ryzyko względne wyniosło 0,78, 95% CI 0,70–0,88 i  $p < 0,0001$  (ryc. 2).

Badania dotyczące ARB, takie jak *Anti-hypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation* (ALPINE) [23], *Candesartan in Heart Failure — Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) [24], *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study* (LIFE) [25], *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease* (TRANSCEND) [26], *Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan* (CASE-J) [27], *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS) [28], *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) [29] i *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) [30], obejmowały 51 530 pacjentów. W 4 badaniach w grupie otrzymującej ARB — ALPINE [23], CASE [27], VALUE [30] i PROFESS [28] — zaplanowano punkt końcowy w postaci rozwoju cukrzycy *de novo* u osób, w innych zastosowano analizę *post-hoc*. Badanie PROFESS [28] obejmowało największą liczbę pacjentów, a ALPINE [23] najmniejszą w tej podgrupie. W 3 badaniach — SCOPE [29], PROFESS [28] i TRANSCEND [26] — nie osiągnięto istotności statystycznej. Jednak wyniki wskazywały na przewagę ARB w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy. Całkowita liczba pacjentów, u których rozwinęła się cukrzyca w tej podgrupie, wyniosła 3505 (1561 w grupie stosującej ARB i 1944 w grupie otrzymującej placebo/innej grupie). Ryzyko względne wyniosło 0,80, 95% CI 0,75–0,86 i  $p < 0,00001$  (ryc. 2).

Średni czas trwania obserwacji wyniósł od 1 roku do 6,1 roku. W metaanalizie ACEI i ARB porównywano z innymi grupami leków hipotensyjnych, w tym beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego i diuretykami, oraz placebo. Łączne dane z obydwu podgrup dotyczyły 100 848 pacjentów. Cukrzyca *de novo* rozwinęła się u 7170 (7,1%) osób, w tym u 3216 w grupie stosującej ACEI/ARB (6,37%) i u 3954 pacjentów w grupie otrzymującej placebo/innej grupie (7,84%). Ryzyko względne wyniosło 0,80, 95% CI 0,75–0,86 (ryc. 2). Ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo* zmniejszyło się o 22% w grupie leczonej ACEI, o 20% w grupie otrzymującej ARB i o około 20% w grupie stosującej ACEI/ARB. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka zdarzenia w przypadku stosowania ACEI wyniosło 0,01 (1%), a ARB 0,02 (2%). Tak więc, aby zapobiec wystąpieniu jednego przypadku cukrzycy, należy leczyć 100 pacjentów ACEI lub 50 pacjentów ARB.





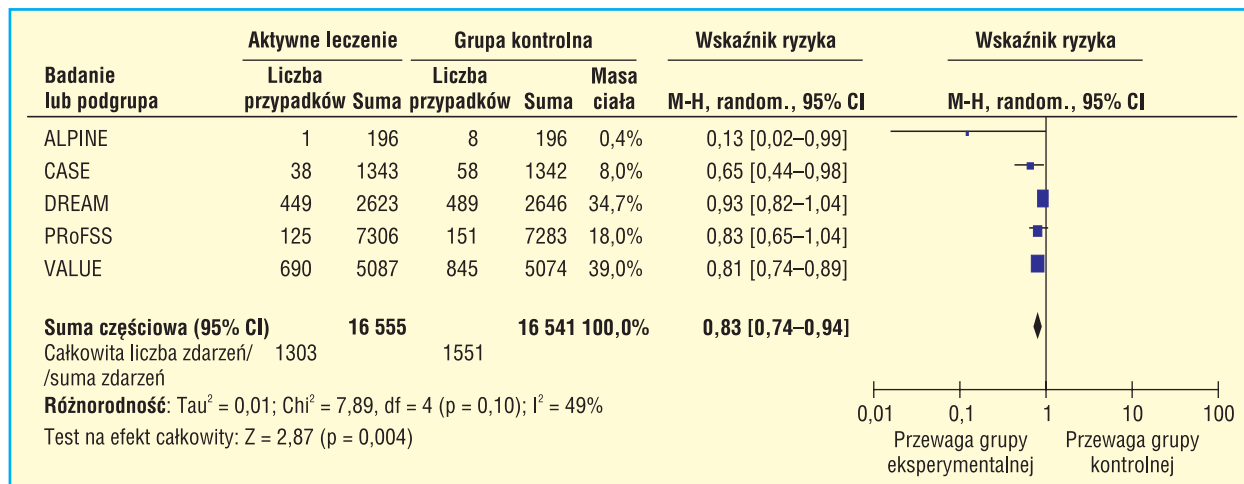
**Rycina 2.** Graficzne przedstawienie metaanalizy. Stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokera receptora dla angiotensyny (ARB) wiązało się ze zmniejszeniem liczby nowych przypadków cukrzycy. M-H — test Mantela-Haenszela; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

W analizie cząstkowej danych z badań dotyczących terapii ACEI/ARB donoszących o wystąpieniu cukrzycy *de novo* jako przewidywanego punktu końcowego całkowita liczba pacjentów wyniosła 33 096. Cukrzycę *de novo* wykryto u 2854 (8,6%) osób, w tym u 1303 (7,87%) w grupie leczonej ACEI/ARB i u 1551 (9,37%) w grupie stosującej placebo/innej grupie. Ryzyko względne w przypadku terapii ACEI/ARB wyniosło 0,83, 95% CI 0,74–0,94 (ryc. 3).

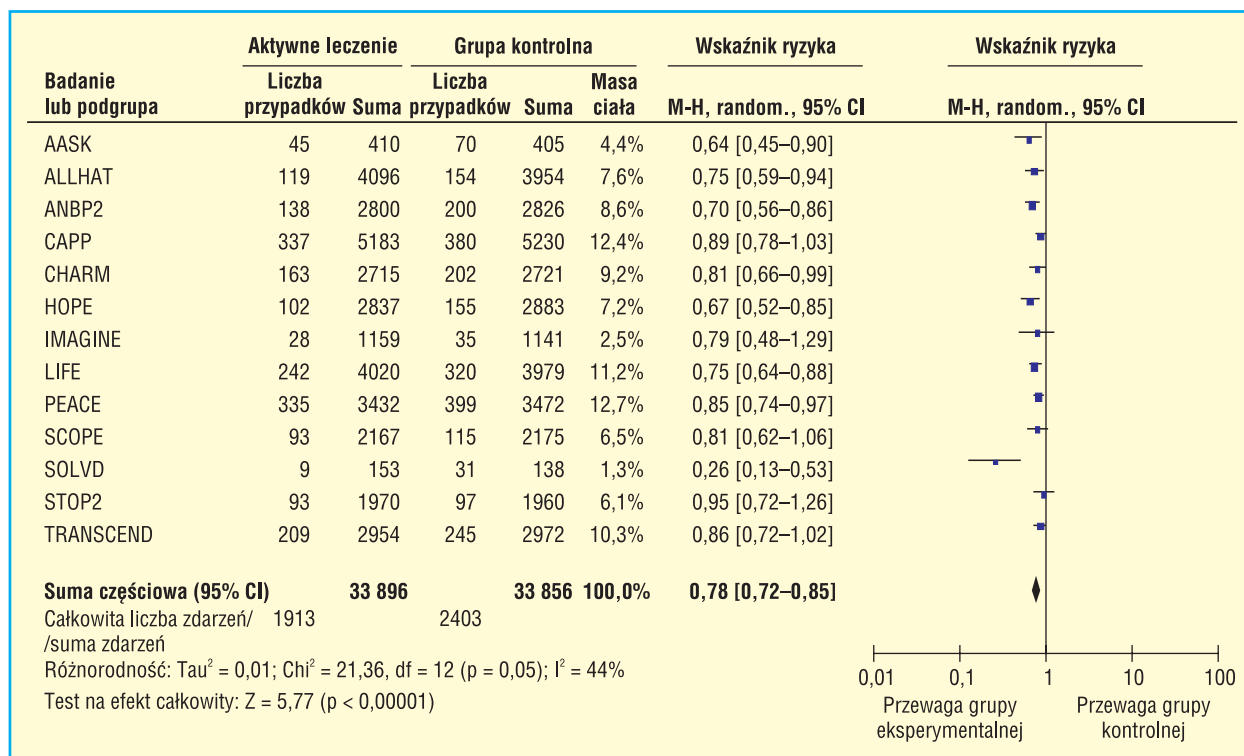
W dalszej analizie danych z badań dotyczących cukrzycy *de novo* jako części analizy *post-hoc* liczba pacjentów wyniosła 67 752. Całkowita liczba osób ze świeżo wykrytą cukrzycą wyniosła 4316 (6,3%), w tym 1913 (5,6%) w grupie leczonej ACEI/ARB

i 2403 (7,0%) w grupie stosującej placebo/innej grupie. Ryzyko względne w przypadku terapii ACEI/ARB wyniosło 0,78, 95% CI 0,72–0,85 (ryc. 4).

Testy na różnorodność/niejednorodność wykazały pewne różnice w wynikach między badaniami, których miarą były wartości  $I^2$  dla różnych wyników ( $I^2 > 50\%$ ), jednak nie stwierdzono ich w przypadku podgrupy ARB ( $I^2 < 50\%$ ). Analizę czułości przeprowadzono w odniesieniu do stosowania ACEI *v.* ARB, czasu trwania obserwacji do 4 lat *v.* od 4 lat, wieku do 65 lat *v.* od 65 lat, stosowania tkankowo swoistego inhibitora *v.* innego, wcześniej przewidywanego punktu końcowego lub analizy *post-hoc* i stosowania kandesartanu *v.* innych leków z grupy ACEI/ARB.



**Rycina 3.** Cukrzyca jako przewidywalny punkt końcowy — graficzne przedstawienie (*forest plot*) porównania grupy poddanej terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny/blokerem receptora dla angiotensyny (ACEI/ARB) z grupą kontrolną. CI (*confidence interval*) — przedział ufności; M-H — test Mantela-Haenszela



**Rycina 4.** Cukrzyca w analizie *post-hoc* — graficznie przedstawienie porównania grupy poddanej terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny/blokerem receptora dla angiotensyny (ACEI/ARB) z grupą kontrolną. CI (*confidence interval*) — przedział ufności; M-H — test Mantela-Haenszela

Nie uzyskano różnic istotnych statystycznie z wartością  $p > 0,05$  (tab. 3). W analizie graficznej wykazano asymetryczne rozmieszczenie wartości RR z obecnością *publication bias* (ryc. 5).

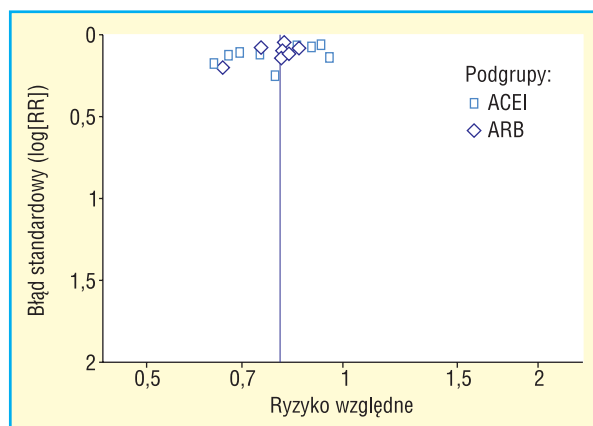
## Dyskusja

Powyższa metaanaliza obejmująca 100 848 pacjentów wykazała znaczące statystycznie 20-pro-

**Tabela 3.** Analiza czułości

Zmienne	Tak RR, M-H, randomizacja (95% CI)	Nie RR, M-H, randomizacja (95% CI)	p
ACEI v. ARB (tak v. nie)	0,78 (0,70–0,88)	0,80 (0,75–0,86)	0,710
Okres obserwacji ≤ 4 lata (tak v. nie)	0,76 (0,64–0,91)	0,80 (0,75–0,86)	0,590
Wiek ≤ 65 lat (tak v. nie)	0,75 (0,62–0,90)	0,80 (0,76–0,85)	0,505
Swoisty tkankowo ACEI (tak v. nie)	0,80 (0,70–0,92)	0,79 (0,73–0,86)	0,878
Stosowanie kandesartanu (tak v. nie)	0,77 (0,63–0,93)	0,80 (0,75–0,86)	0,712
Przewidywany punkt końcowy v. analiza <i>post-hoc</i>	0,83 (0,74–0,94)	0,78 (0,72–0,85)	0,431

ACEI (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blockers*) — blokery receptora dla angiotensyny; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; M-H — test Mantela-Haenszela; CI (*confidence interval*) — przedział ufności



**Rycina 5.** Obecność *publication bias* (skłonność do publikowania prac w zależności od wyników) wykazana za pomocą analizy graficznej (*funnel plot*)

centowe bezwzględne zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* w grupie pacjentów otrzymujących ACEI lub ARB. Wyniki te są zgodne z rezultatami wcześniejszych analiz mniejszych grup osób, które wykazały korzystne działanie ACEI i ARB w prewencji cukrzycy *de novo* [10, 11].

Wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe w wyniku działania insuliny jest istotny w regulacji stężenia glukozy we krwi. Wykazano, że ACEI poprzez hamowanie działania angiotensyny II i/lub zwiększania stężenia bradykinin powodują wzrost wrażliwości mięśni szkieletowych na insulinę [31]. Inhibitory ACE zwiększają stężenie bradykinin przez ograniczanie ich degradacji, hamując kininazę II [32]. Prowadzi to do wzrostu produkcji prostaglandyn i tlenku azotu, co poprawia metabolizm glukozy indukowany wysiłkiem oraz zwiększa wrażliwość mięśni na insulinę, w wyniku czego zwiększa się wychwyt glukozy [33, 34]. Istnieją doniesie-

nia, że ACEI i wysiłek fizyczny mają korzystny wpływ na zmniejszenie stężenia insuliny we krwi i ograniczenie insulinooporności (HOMA-R), co wskazuje, że ACEI mogą zwiększać insulino-wrażliwość u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i insulinoopornością.

Wykazano, że ARB, będące częściowymi agonistami receptorów PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), zwiększają również insulino-wrażliwość u pacjentów z nadciśnieniem sodowrażliwym. W przeciwieństwie do osób z nadciśnieniem sodoniewrażliwym, które prawidłowo tolerują dużą podaż sodu, u pacjentów z nadciśnieniem sodowrażliwym spożycie sodu powoduje rozwój insulinooporności oraz stres oksydacyjny [35, 36].

Wykazano, że ACEI mają korzystne działanie w prewencji wtórnej uszkodzeń drobnych naczyń. Ramipril już w małej dawce znacząco zwiększa szybkość perfuzji obwodowej w czasie reaktywnego przekrwienia (po okluzji) u osób z hiperglikemią bez udowodnionych powikłań [37]. Wskazuje to na fakt, że ACEI poprawiają mikrokrążenie oraz są korzystne w prewencji uszkodzeń drobnych naczyń u chorych na cukrzycę.

Po badaniu obu grup leków dowiedziono, że ACEI i ARB są równie skuteczne w leczeniu nadciśnienia u chorych na cukrzycę. Porównywano losartan (ARB) i fosinopril (ACEI) w odniesieniu do ciśnienia tętniczego, klirensu kreatyniny i dobowego wydalania albumin z moczem oraz parametrów metabolicznych. Klirens kreatyniny był podobny w obu grupach. Dobowe wydalanie białka z moczem było mniejsze w obu grupach w 1. i 6. miesiącu badania, chociaż stopień zmniejszania białkomoczu w przypadku losartanu był nieco niższy w 6. miesiącu [38]. Wykazano, że wraz ze zwiększeniem wydalania białka z moczem u chorych na cukrzycę pojawia

się marker uszkodzenia śródbłonna, jakim jest trombomodulina. W wyniku terapii ACEI zmniejszają się zarówno białkomocz, jak i stężenie trombomoduliny [39].

U 10–15% chorych na cukrzycę stwierdza się niewydolność serca, która jest niezależnym czynnikiem rozwoju cukrzycy i na odwrót. Wykazano, że insulinooporność jest bezpośrednio odpowiedzialna za wystąpienie rozkurczowej niewydolności serca [40]. Niewydolność serca u chorych na cukrzycę wiąże się ze złym rokowaniem, które poprawia prawidłowa kontrola glikemii [41]. Terapia ACEI i ARB dostarcza dodatkowych korzyści u chorych z niewydolnością serca, zapobiegając rozwojowi cukrzycy.

Prawdopodobnie jeszcze w tym roku zostaną opublikowane wyniki badania *Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) [42]. Jest to międzynarodowe, podwójnie ślepe badanie z randomizacją, obejmujące pacjentów przyjmowanych od stycznia 2002 do stycznia 2004 roku. Jednym z trzech pierwotnych punktów końcowych tego badania było zmniejszenie liczby przypadków cukrzycy typu 2 *de novo* ze zmniejszeniem glikemii poposiłkowej, zablokowanie układu RAAS lub jedno i drugie. Wyniki tego badania będą miały istotne znaczenie.

Powyższa metaanaliza wyraźnie wskazuje na znaczące korzyści płynące z terapii ACEI i ARB w zapobieganiu cukrzycy. Jednak, aby zapobiec rozwojowi jednego przypadku tej choroby, należałoby leczyć 50–100 pacjentów. Z tego względu nie jest uzasadnione stosowanie leków z tej grupy w prewencji pierwotnej. Natomiast bardzo zaleca się ich wykorzystanie w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca zagrożonych rozwojem cukrzycy ze względu na korzyści z takiej terapii w postaci zapobiegania rozwojowi cukrzycy. Do określenia opłacalności leczenia ACEI i ARB w celu zapobiegania cukrzycy w szczególnej grupie pacjentów, w tym chorych ze stanem przedcukrzycowym lub nadciśnieniem, konieczne są dalsze analizy kosztów.

### Ograniczenia badania

Metaanaliza ma pewne ograniczenia. Cztery z 10 badań dotyczących grupy otrzymującej ACEI — STOP2 [12], AASK [11], ANBP2 [20] i CAPP [14] — to badania otwarte, a pozostałe 6 to podwójnie ślepe, kontrolowane badania z randomizacją. Podobnie 2 z 8 badań przeprowadzonych w grupie stosującej ARB — CASE [21] i PRoFESS [16] — to ba-

dania otwarte, a pozostałe to podwójnie ślepe, kontrolowane badania z randomizacją. Jak wspomniano, tylko w badaniu DREAM [13] w grupie leczonej ACEI obserwowano wystąpienie cukrzycy *de novo* jako zaplanowany punkt końcowy, podczas gdy w pozostałych badaniach przeprowadzono analizę *post-hoc*.

Podobnie tylko w 4 badaniach dotyczących grupy leczonej ARB — ALPINE [17], CASE [21], VALUE [22] i PRoFESS [16] — odnotowano cukrzycę jako zaplanowany wcześniej punkt końcowy, podczas gdy w pozostałych badaniach przeprowadzono analizę *post-hoc*. Inne potencjalne ograniczenia dotyczyły różnic między lekami w tej samej grupie, które zignorowano w tej metodzie. Znaczącym ograniczeniem badania jest stosowanie w grupie placebo różnych leków hipotensyjnych, szczególnie diuretyków tiazydowych i klasycznych beta-adrenolityków, które upośledzają metabolizm glukozy i mogły znacznie zafałszować wyniki badania.

### Wnioski

Podsumowując, metaanaliza obejmująca ponad 100 000 pacjentów wyraźnie wskazuje na korzystne działanie ACEI i ARB w zapobieganiu cukrzycy *de novo*. Aby potwierdzić znaczenie tych grup leków w prewencji cukrzycy, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych prospektywnych podwójnie ślepych, kontrolowanych badań z randomizacją.

### Oświadczenie

Autorzy oświadczają, że nie ma konfliktu interesów w związku z tą pracą.

### Piśmiennictwo

1. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31: 596–615.
2. Heron M.P., Hoyert D.L., Xu J., Scott Ch., Tejada-Vera B. Division of Vital Statistics, Deaths: Preliminary Data for 2006. *Nat. Vital Stat. Rep.* 2008; 56 (16).
3. Lipscomb E.R., Finch E.A., Brizendine E., Saha C.K., Hays L.M., Ackermann R.T. Reduced 10-year risk of coronary heart disease in patients who participated in a community-based diabetes prevention program: The DEPLOY pilot study. *Diabetes Care* 2009; 32: 394–396.
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
5. Perreault L., Kahn S., Christophi C.A., Knowler W.C., Hamman R.F.; for the Diabetes Prevention Program Research Group. Regres-



- sion from pre-diabetes to normal glucose regulation in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2009; 32: S141–S147.
6. Lastra-Lastra G., Sowers, J.R., Restrepo-Eraza K. i wsp. The role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: An update. *Clin. Endocrinol.* 2009; 71: 1–6.
  7. McGuire D.K., Winterfield J., Rytlewski J.A., Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5: 59–66.
  8. Hayashi T., Tsumura S., Yamashita C. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone-system on cardiovascular and renal complications in diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8: 189–197.
  9. Cooper M. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (11 cz. 2): 16S–20S.
  10. Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O’Keefe J.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 821–826.
  11. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
  12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: S37–S42.
  13. Vermes E., Ducharme A., Bourassa M.G., Lessard M., White M., Tardif J.C. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107: 1291–1296.
  14. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Press. Suppl.* 2000; 2: 17–20.
  15. Norris K., Bougoinne J., Gassman J. i wsp. Cardiovascular Outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 739–751.
  16. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects 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: 145–153.
  17. Jean L., Wayne J., Richard B. i wsp. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Low-Risk Patients Early After Coronary Artery Bypass Surgery (IMAGINE). *Circulation* 2008; 117: 24–31.
  18. The ONTARGET Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 55: 1551–1562.
  19. 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: 2981–2997.
  20. Hansson L., Lindholm L., Niskanen L. i wsp. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
  21. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058–2068.
  22. Nelson M.R., Reid Ch.M., Ryan P., Willson K., Yelland L.; on behalf of the ANBP2 Management Committee Self Reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *MJA* 2006; 185: 487–489.
  23. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., Carlberg B., Svensson A., Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: Results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE) study. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1563–1574.
  24. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
  25. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S.E. i wsp. 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.
  26. TRANSCEND Investigators. Effects of angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
  27. Toshio O., Kazuwa N., Tsuguya F. i wsp. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial. *J. Hypertens.* 2008; 51: 393–398.
  28. Yusuf S., Diener H., Sacco R.L. i wsp. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events (PROFESS). *Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
  29. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
  30. Julius S., Kjeldsen S., Weber M. i wsp. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
  31. Kaihara M., Nakamura Y., Makino H. Effect of angiotensin II receptor blocker on insulin signaling in skeletal muscle cells. *Nippon Rinsho* 2002; 60: 1945–1948.
  32. Uehara M., Kishikawa H., Isami S. i wsp. Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994; 37: 300–307.
  33. Henriksen E.J., Jacob S., Kinnick T.R., Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: Roles of bradykinin and nitric oxide. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: R332–R336.
  34. Balon T.W., Thomas W., Nadler J.L. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 359–363.
  35. Ferri C., Bellini C., Desideri G. i wsp. Relationship between insulin resistance and nonmodulating hypertension: linkage of metabolic abnormalities and cardiovascular risk. *Diabetes* 1999; 48: 1623–1630.
  36. Sanchez R., Gimenez M.I., Ramos F., Baglivo H., Ramírez A.J. Vascular oxidative stress is associated with insulin resistance in hyper-reninemic nonmodulating essential hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 2434–2440.
  37. Haak E., Haak T., Kusterer K., Reschke B., Faust H., Usadel K.H. Microcirculation in hyperglycemic patients with IDDM without diabetic complications. Effect of low-dose angiotensin-converting enzyme inhibition. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1998; 106: 45–50.

38. Kavgaci H., Sahin A., Onder Ersoz H., Erem C., Ozdemir F. The effects of losartan and fosinopril in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58: 19–25.
39. Borcea V., Marcos M., Isermann B. i wsp. Influence of ramipril on the course of plasma thrombomodulin in patients with diabetes mellitus. *VASA* 1999; 28: 172–180.
40. Füchtenbusch M., Standl E., Otter W., Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure [Article in German]. *MMW Fortschr. Med.* 2007; 149: 41–44.
41. Füchtenbusch M., Standl E., Otter W., Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure. *MMW Fortschr. Med.* 2007; 149: 41–44.
42. Califf R.M., Boolell M., Haffner S.M. i wsp. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: Rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am. Heart J.* 2008; 156: 623–632.