

Превенция на диабета при болни с хипертония: роля на РААС-блокадата и резултати от проучването VALUE

Д-р Борислав Георгиев, д-р Вера Байчева, доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Все повече резултати от експериментални и клинични проучвания потвърждават, че фармакологичната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин-рецепторни блокери редуцира случаите на новопоявил се диабет тип 2 при пациенти с хипертония и/или сърдечно-съдова болест независимо от антихипертензивните и сърдечно-съдовите ефекти на терапията. Благоприятният ефект на инхибиторите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система върху развитието на диабета се дължи на подобрение на периферната инсулинова чувствителност и глюкозния метаболизъм.

По данни на Световната здравна организация (СЗО) повече от 19 милиона души в САЩ и 150 милиона души по света страдат от диабет тип 2. Прогнозите сочат, че през 2025 г. 300 милиона души ще бъдат засегнати от болестта.¹ Наличието на диабет повишава двукратно риска за развитие на сърдечно-съдова болест.² Разпространението на хипертонията – установен рисков фактор за развитие и прогресия на сърдечно-съдова болест, се повишава в САЩ и Европа.^{3, 4} Хипертонията засяга 20% от възрастните хора, а повече от 20 милиона души в САЩ са на антихипертензивна терапия⁵ и над 1 милион българи получават лечение по повод хипертония.

Хипертонията е асоциирана с повишен риск за развитие на захарен диабет тип 2. Около 50% от хипертониците имат хиперинсулинемия или нарушен въглероден толеранс, а 80% от пациентите с диабет тип 2 имат

хипертония.⁶ Асоциацията на хипертонията с диабет повишава риска за развитие на сърдечно-съдова болест. Повечето пациенти с диабет тип 2 имат инсулинова резистентност – състояние, което може да предшества диагностицирането на диабета с 20 години.⁷ Клиничните проучвания показаха, че инсулиновата резистентност и хипертонията често са свързани и са основни компоненти на метаболитния синдром – важен рисков фактор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, който засяга повече от 30 милиона души само в САЩ.⁸

Антихипертензивните медикаменти могат да имат негативни, неутрални или позитивни метаболитни ефекти.^{9, 10} Все повече данни се натрупват в подкрепа на факта, че медикаментите, които влошават глюкозния толеранс, представляват рисков фактор за развитие на диабет тип 2.^{10, 11} Следователно, терапията на хи-

пертонията при пациенти с диабет и превенцията на новопоявил се диабет тип 2 при пациентите на антихипертензивна терапия представляват две големи предизвикателства пред лекарите днес. Има всеобщо съгласие по въпроса, че терапевтичните стратегии трябва да бъдат оценени на базата на проспективни клинични проучвания на диабета.

Все повече клинични проучвания,¹²⁻¹⁵ включително Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE),^{16, 17} потвърждават, че фармакологичната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) понижава честотата на случаите на новопоява на диабет при високо-рискови пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Благоприятните ефекти на инхибицията на РААС върху развитието на диабета се дължи на подобрението на периферната инсулинова чувствителност и глюкозния метаболизъм.^{18, 19}

Превенция на диабета чрез инхибицията на РААС – данни от клинични проучвания

Много големи, проспективни проучвания съобщават за неочаквана редуция на случаите на новопоява на диабет при пациенти на терапия с някои антихипертензивни медикаменти.^{3, 12, 16, 20} Резултатите от проучвания с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-и) и ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) показват понижение на риска за новопоява на диабет в рамките на 15–35%.^{12, 13, 16, 21}

Проучването VALUE^{16, 17, 22} има дизайн, който позволява сравнението на изхода от терапевтични режими, базирани на ангиотензин-рецепторния блокер валсартан и калциевия антагонист амлодипин, в популация от пациенти с есенциална хипертония, селектирани по специфицирани критерии за възраст и рискови фактори. 15 245 пациенти са проследени за среден период от 4.2 години. Резултатите не показват разлика между двата терапевтични режима по отношение на честотата на сърдечните инциденти и общата смъртност.¹⁶ Относителният риск за новопоявил се диабет обаче е по-нисък с 2.3% в групата на терапия с валсартан в сравнение с групата на амлодипин.^{16, 17, 22} Нови случаи на диабет са съобщени при 580 (11.5%) от пациентите в групата на валсартан и при 718 (14.5%) от пациентите от групата на амлодипин.¹⁷

Резултатите от това проучване потвърждават резултатите от проучването Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).²³ В ALLHAT честотата на новопоявили се случаи на диабет при пациентите на терапия с АСЕ-инхибитора лизиноприл се е понижала с 30% в сравнение с пациентите на терапия с тиазидния диуретик хлортали-

дон и със 17% в сравнение с калциевия антагонист амлодипин. Въз основа на експерименталните и клиничните данни се приема, че инхибиторите на РААС имат позитивни метаболитни ефекти по отношение на подобрението на глюкозния толеранс и инсулиновата резистентност,⁹ калциевите антагонисти имат неутрален метаболитен ефект, а диуретиците и бета-блокери имат негативен метаболитен ефект.^{24, 25}

Проучванията ALLHAT и VALUE сравняват инхибиторите на РААС с метаболитно неутралния калциев антагонист амлодипин.^{12, 16} Тези резултати показват, че понижението на честотата на новопоявата на диабет при терапия с инхибитори на РААС вероятно се дължи на директния благоприятен ефект на РААС-блокадата, а не на негативни ефекти на сравняваните медикаменти.

Резултатите от проучването VALUE показват, че инхибицията на РААС предотвратява развитието на диабет и много други проучвания потвърждават това наблюдение.^{20, 26, 27} Нов мета-анализ на данните от 13 рандомизирани проучвания имаше за цел да определи дали терапията с АСЕ-инхибитори и/или АРБ предотвратява развитието на диабет тип 2.³ В тези проучвания са включени общо 92 408 пациенти без диабет, от които 41 950 пациенти са рандомизирани към терапия с АСЕ-инхибитор или АРБ, а останалите са служели за контрол и са получавали калциеви антагонисти, тиазидни диуретици, бета-блокери или плацебо. В 9 от тези проучвания пациентите са рандомизирани. В тази група инхибицията на РААС води до понижение на относителния риск за новопоявил се диабет с 27%. Диабет се е развил при 7.1% от пациентите на терапия с АСЕ-инхибитори или АРБ спрямо 9.0% от пациентите на друга антихипертензивна терапия или плаце-

бо. В 4 от тези проучвания са рандомизирани пациенти със съдова болест или левокамерна дисфункция. Инхибицията на РААС редуцира случаите на новопоява на диабет с 33%. Диабет се развива при 6.7% от пациентите на терапия с АСЕ-инхибитори или АРБ в сравнение с 8.5% от пациентите на други антихипертензивни медикаменти или плацебо. АСЕ-инхибиторите и АРБ имат сходни ефекти върху развитието на диабета. Тези клинични проучвания доказаха, че инхибицията на РААС с АСЕ-инхибитори или АРБ има превантивен ефект по отношение на диабета.

Резултатите от проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) показаха повишен риск за развитие на диабет при лица с хипертония и повишени плазмени кръвноразтворими липиди или повишен индекс на телесната маса.²⁸ При тези пациенти е от особена полза антихипертензивната терапия с медикаменти с позитивен метаболитен ефект – АСЕ-инхибитори и АРБ, или с медикаменти с неутрален метаболитен ефект – калциеви антагонисти.

Резултатите от проучването REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) не показаха обаче сигнификантна редуция на случаите на новопоява на диабет при пациенти с нарушен глюкозен толеранс на терапия с рамиприл (18.1%) в сравнение с плацебо (19.5%) след 3-годишно проследяване.^{29, 30} Тъй като пациентите със сърдечно-съдова болест и неконтролирана хипертония са изключени от проучването DREAM, възможно обяснение за разликите между DREAM и други клинични проучвания е различието между изследваните популации. При участниците на терапия с рамиприл е наблюдавана по-изразена тенденция за регресия до нор-

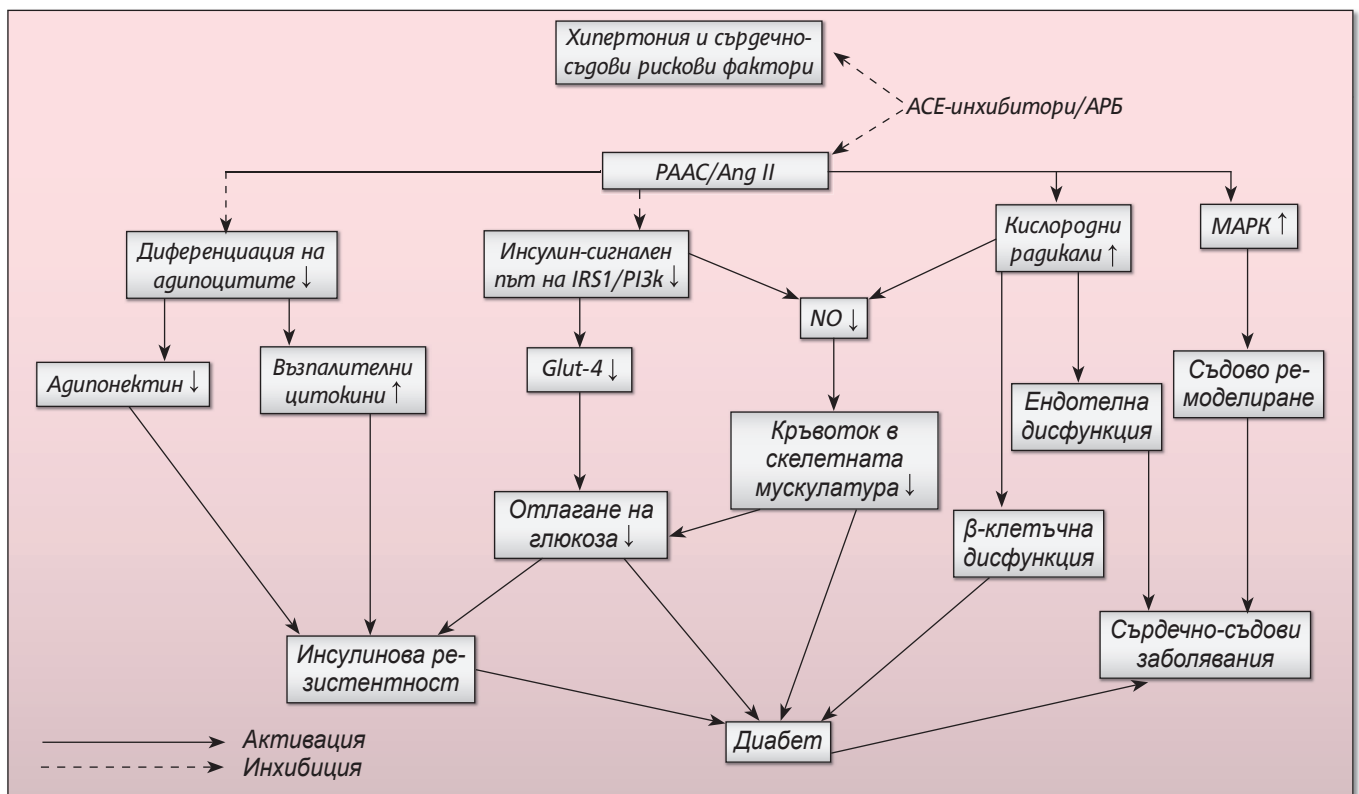
могликемия в сравнение с плацебо (честотно отношение HR 1.16; 95% доверителен интервал, 1.07-1.27; $p=0.001$). В края на проучването плазмените глюкозни нива 2 часа след перорален прием на глюкоза са сигнификантно по-ниски в групата на рамиприл (135.1 mg/dl [7.50 mmol/l] vs 140.5 mg/dl [7.80 mmol/l]; $p=0.01$). Повечето клинични проучвания, включително ALLHAT и VALUE, не успяват да потвърдят по-голяма редукция на сърдечно-съдовите инциденти при пациентите на терапия с АСЕ-инхибитори или АРБ в сравнение с други медикаменти.^{12, 13, 16, 31} Това води до въпроса дали превенцията на новопоявата на диабет чрез терапия с АСЕ-инхибитори и АРБ се транслира в подобрение на сърдечно-съдовата заболева-

емост и смъртност. Verdecchia et al. са изчислили броя на сърдечно-съдовите инциденти, асоциирани с новопоявата на диабет, които могат да бъдат предотвратени с новите (инхибитори на РААС и калциеви антагонисти) спрямо старите антихипертензивни медикаменти (диуретици и бета-блокери).³² Те съобщават, че с новите антихипертензивни медикаменти могат да бъдат предотвратени 385 от 449 сърдечно-съдови инцидента, асоциирани с новопоявата на диабет, в сравнение със старите медикаменти за 4-годишен период. Нов post-hoc анализ на данните от VALUE² показва, че пациентите с диабет в началото на проучването имат по-висока сърдечно-съдова смъртност (HR 2.2) в сравнение с паци-

ентите без диабет. Пациентите, които развиват диабет по време на антихипертензивната терапия, имат междинна сърдечно-съдова заболеваемост (HR 1.43) спрямо групите пациенти с диабет и без диабет. Тези резултати показват, че новопоявата на диабет е предиктор за повишен риск от сърдечно-съдов инцидент³³ и е важна за идентификацията на пациентите с риск за развитие на диабет с цел ранното оптимизиране на начина на живот и правилния медицински подход.

Механизми за редукция на честотата на новопоявата на диабет при блокажа на РААС

Механизмите, определящи превантивния ефект на РААС-бло-



Фиг. 1. Механизми за превенция на диабета при инхибиция на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Хипертонията и сърдечно-съдовите рискови фактори обикновено се асоциират с активация на РААС. Активацията на ангиотензин II има следните биологични ефекти: 1) инхибиция на инсулиновата активация на сигнала на фосфатидил-инозитол-3-киназата (PI3K); 2) инхибиция на пре-адипоцитната диференциация в зрели адипоцити, водеща до редукция на секрецията на адипонектин и повишение на продукцията на възпалителните цитокини; 3) повишена продукция на реактивни кислородни радикали, която води до структурно увреждане на панкреатичните острови и бета-клетъчна дисфункция; 4) активация на пътя на митоген-активираната протеин-киназа (MAPK), водеща до съдово ремоделиране и инициране на сърдечно-съдово заболяване. Всички тези биологични ефекти нарушават глюкозния метаболизъм и водят до развитие на инсулинова резистентност, а впоследствие – и на диабет. Инхибицията на РААС чрез АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери предотвратява увреждащите ефекти на ангиотензин II върху глюкозния метаболизъм и инсулиновата резистентност, предотвратявайки развитието на диабет и сърдечно-съдови усложнения. Ang II – ангиотензин II; IRS1 – инсулин-рецепторен субстрат 1.

кадата по отношение на новопоявата на диабет, са комплексни и не напълно изяснени. Смята се, че към тях се отнасят стимулацията на вътреклетъчната инсулинова сигнална система в инсулин-чувствителните и съдовите тъкани,^{34, 35} подобрението на микросъдовата ендотелна функция, водещо до повишение на кръвотока, доставката и отлагането на глюкоза в скелетните мускули,^{36, 37} подобрението на панкреатичната бета-клетъчна функция, водеща до подобрение на инсулиновата секреция в отговор към глюкозната стимулация³⁸ и модулацията на хормоналния отговор на мастната тъкан^{29, 40} (фиг. 1).

Стимулация на инсулиновата сигнална система в инсулин-чувствителните тъкани и съдовите клетки

Инсулин и ангиотензин II са хормони с важни ефекти в контрола съответно на метаболитната и хемодинамичната хомеостаза. Нови проучвания показваха, че сигналните пътища на инсулина и ангиотензин II имат много общи ефектори и кръстосани взаимодействия на много нива.⁴¹ При патологични състояния, като хипертония и диабет, активацията на РААС инхибира инсулиновата сигнална система в инсулин-чувствителните тъкани и в съдовите клетки,⁴² което води до развитие на инсулинова резистентност и прогресия на сърдечно-съдовата болест. Инхибицията на РААС чрез АСЕ-инхибитори или АРБ подобрява инсулиновия сигнален път и инсулиновата чувствителност в клинични⁴³ и експериментални проучвания.³⁵

Инсулиновата сигнална система се активира при свързването на циркулиращия инсулин към неговия рецептор, след което инсулиновият рецептор претърпява бърза автофосфорилация на един от тирозиновите си ос-

матъци, което води до активация на рецепторна киназа и преходно взаимодействие с инсулин-рецепторните субстрати (IRS). Взаимодействието на фосфорилирания IRS-1 с р85-регулаторната субединица на фосфатидил-инозитол-3-киназата (PI3K) води до активация на PI3K и фосфорилация на Akt,⁴⁴ което пък стимулира транслокацията на Glut-4 до саркоплазмената мембрана и улеснява постъпването на глюкоза в клетката. Интрацелуларната глюкоза бързо се фосфорилира от хексокиназа и се направлява към окислителни и неокислителни пътища.⁴⁵

Доказано е, че ангиотензин II оказва инхибиторен ефект върху инсулиновата стимулация на PI3K.⁴¹ В миоцитна култура ангиотензин II стимулира фосфорилирането на серинов остатък на IRS-1.⁴⁶ IRS-1 е един от основните субстрати на инсулин-рецепторната киназа и съдържа множество тирозинови остатъци, които могат да свържат SH2-домейните, медуирани метаболитните и растежните ефекти на инсулина. IRS-1 съдържа и повече от 30 серин/треонинови места с потенциал за фосфорилация. Фосфорилирането на IRS-1 в серин/треонинова област инхибира инсулиновата стимулация на тирозиновата фосфорилация, което води до инхибиция на инсулиновия сигнален път.⁴⁷ Бе доказано, че фосфорилирането на IRS-1 в областта на Ser612 (при човека Ser616) и Ser307 (при човека Ser312) инхибира инсулин/PI3K-сигналния път.⁴⁷ Фосфорилирането на IRS-1 в областта на Ser612 предизвиква дисоциация на р85-субединицата на PI3K, което води до инхибиция на сигналния път, а фосфорилирането на IRS-1 в областта на Ser307 води до неговата дисоциация от инсулиновия рецептор. Бе доказано, че ангиотензин II индуцира сериново фосфорилиране и на двете места и инхибира сигналния път,

включително фосфорилирането на Akt и транслокацията на Glut-4 към саркоплазмената мембрана, инхибирайки постъпването на глюкоза в клетката. Това може да се дължи на стимулацията на ангиотензин II от реактивни кислородни радикали.^{35, 46, 48}

В съвовете инсулинът стимулира фосфорилирането на ендотелната синтаза на азотен оксид (NOS) в областта на Ser1179 чрез активацията на пътя на PI3K, което води до азотен оксид (NO)-медирана вазорелаксация, повишение на кръвотока и повишена доставка на глюкоза до скелетните мускули.^{37, 49} NO има важни вазопротективни ефекти в сърдечно-съдовата система. Конститутивната стимулация на продукцията на NO от инсулина може да играе важна роля за поддържането на съдовото здраве и регулацията на глюкозния метаболизъм.⁴⁹ Бе доказано, че ангиотензин II чрез взаимодействието си с PI3K-сигналния път влошава инсулиновата стимулация на продукцията на NO в ендотелните клетки.⁴⁹ Освен това, инсулинът стимулира и пътя на митоген-активираната протеин-киназа (MAPK) и стимулира клетъчния растеж и миграция.⁴⁹ При състояния, свързани с инсулинова резистентност (хипертония, диабет), инсулиновата стимулация на пътя на PI3K е селективно нарушена и свръхактивацията на РААС и хиперинсулинемията могат да стимулират синергично пътя на MAPK, което да доведе до развитие на сърдечно-съдови усложнения. Инхибицията на ангиотензин II чрез инхибиция на АСЕ или на ангиотензин-рецепторна блокада подобрява инсулиновата активация на пътя на PI3K, улеснявайки транслокацията на Glut-4 и глюкозното постъпване в инсулин-чувствителните тъкани и подобрявайки NO-зависимата вазорелаксация. Повишеният капиларен кръвоток и повишеното

отлагане на глюкоза в скелетните мускули подобрява системната инсулинова чувствителност и може да редуцира сърдечно-съдовите усложнения.

Подобрене на глюкозния метаболизъм

Както вече бе споменато, ангиотензин II инхибира инсулин-медираната активация на PI3K, основно чрез активацията на ангиотензин II-рецепторите тип 1 (AT1). Експериментални проучвания доказаха, че хроничното приложение на APB сигнификантно подобрява системния глюкозен метаболизъм при различни животински модели на инсулинова резистентност.^{50, 51} Чувствителните на сол плъхове на Dahl са животински модел на солево-индуцирана хипертония и сърдечно-съдова болест. Бе доказано, че хипертензивните плъхове на Dahl представляват модел на метаболитна инсулинова резистентност, определена от хиперинсулинемична еугликемия, нарушена ендотел-зависима вазорелаксация към ацетилхолин и инсулин и повишена съдова продукция на супероксидни радикали.^{35, 52} Терапията с ангиотензин-рецепторния блокер кандесартан и антиоксиданта темпол подобрява системната инсулинова чувствителност и ацетилхолин- и инсулин-медираната вазорелаксация, което показва, че ангиотензин II-медираната свръхпродукция на кислородни радикали си взаимодейства с инсулиновите сигнални пътища в метаболитните и сърдечно-съдовите тъкани при този антихипертензивен животински модел.³⁵

Скелетната мускулатура е най-обемната инсулин-чувствителна тъкан в тялото и основна локализация на инсулин-стимулирания глюкозен метаболизъм. Скелетната мускулатура определя 40–50% от масата на тялото и отговоря за около 75% от от-

лагането на глюкозата по инсулин-зависим механизъм.^{45, 53} Проучвания при гризачи показаха, че ангиотензин II играе важна роля в етиологията на инсулиновата резистентност в скелетната мускулатура. Така например, системната или локалната инфузия на ангиотензин II води до развитие на инсулинова резистентност в скелетната мускулатура, независимо от хемодинамичните ефекти.^{42, 54} Проучвания при плъхове с повишение на системното и локалното ниво (в скелетната мускулатура) на ангиотензин II^{53, 55} показаха наличие на системна и локална скелетно-мускулна инсулинова резистентност, асоциирана с повишена продукция на супероксидни радикали и нарушение на механизма на активация на IRS-1/PI3K/Akt.^{53, 56} Темпол подобрява инсулиновата чувствителност и инсулин-медираното постъпване на глюкоза в скелетните мускули, което потвърждава, че ангиотензин II нарушава инсулиновото действие върху глюкозния метаболизъм в скелетните мускули поне отчасти чрез продукцията на супероксидни радикали.

Протекция на панкреатичната бета-клетъчна функция

Бе доказано, че панкреасът експресира всички компоненти на РААС, които модулират множество процеси, включително локалния кръвоток, освобождаването на хормони и синтеза на простагландини. Активацията на локалната РААС (в панкреатичните острови) може да повиши окислителния стрес, възпалението и нивата на свободните мастни киселини, което да доведе до бета-клетъчна дисфункция и диабет.⁵⁷ Експериментални проучвания доказаха, че блокадата на РААС подобрява структурата и функцията на панкреатичните острови чрез повишение на кръвотока и парциалното кислородно налягане и ин-

хибиция на окислителните процеси.^{39, 58, 59} Tikellis et al.⁵⁸ доказаха, че блокадата на РААС чрез ACE-инхибитор или APB води до регресия на островната фиброза, апоптоза и понижение на оксидативния стрес при плъхове с диабет и затлъстяване на Zucker – животински модел на диабет тип 2. При мишки db/db хроничната AT1-рецепторна блокада повишава индуцирания от НАДФН-оксидазата окислителен стрес и понижава експресията на митохондриален декуплиращ протеин 2, което води до подобрене на бета-клетъчната инсулинова секреция и понижение на апоптозо-индуцираната загуба на бета-клетъчна маса.⁶⁰ Интересен е фактът, че и нови проучвания потвърдиха, че хипергликемията може да активира РААС в панкреатичните острови и звездовидните клетки.⁵⁷ Следователно, блокадата на РААС може да подобри индуцираното от ангиотензин II панкреатично възпаление и фиброза, влошаващо се при хронична експозиция на високи глюкозни нива.

Модуляция на адипоцитокините

Затлъстяването е обичайна причина за инсулинова резистентност и един от най-силните рискови фактори за развитие на захарен диабет тип 2.⁶¹ Все по-нарастващото разпространение на затлъстяването е причина за повишение на честотата на захарния диабет тип 2 и сърдечно-съдовите заболявания.⁶¹ Мастната тъкан не само складира енергия, но и понастоящем се смята за активен ендокринен и паракринен орган, продуциращ и освобождаващ голям брой цитокини и биоактивни медиатори, означавани общо като адипоцитокини.^{62, 63} Някои адипоцитокини, като тумор-некротичен фактор α (TNF- α) и ядрен фактор κ B (NF κ B), могат да инхибират инсулиновите сигнални пътища и да се изъ-

вят с диабетогенен ефект, докато други,^{64, 65} като адипонектин, имат антидиабетен ефект. Адипонектин се секретира в повишена концентрация от малките (диференцираните) адипоцити и се установява в понижени серумни нива при есенциална хипертония и диабет тип 2.⁶⁶ Големите адипоцити продуцират диабетогенни адипоцитокени, като TNF- α и инхибитора на плазминогеновия активатор 1 (PAI-1), а така също секретират адипонектин в по-ниска концентрация и водят до развитие на инсулинова резистентност. Имайки предвид, че инхибицията на ангиотензин II редуцира новопоявата на диабет тип 2 и че адипоцитите експресират всички компоненти на РАС, включително ангиотензиноген, АСЕ, АТ1- и АТ2-рецептори, се предполага, че блокадата на РААС може да активира натрупването и диференциацията на пре-адипоцити и да стимулира образуването на малки инсулин-чувствителни адипоцити, подобрявайки по този начин инсулиновата чувствителност.⁶⁶ Няколко нови проучвания доказаха, че ангиотензин II инхибира адипогенната диференциация на човешките адипоцити по пътя на АТ1-рецепторите.⁶⁷ АСЕ-инхибиторите и АРБ повишават дела на малките, диференцирани инсулин-чувствителни адипоцити и понижават дела на големите адипоцити.^{38, 40, 67} При модел на диабет 2 при плъхове OLETF Lee et al.³⁸ доказаха, че терапията с АРБ подобрява диференциацията на адипоцитите и инхибира активацията на възпалителните процеси в мастната тъкан, което е съпроводено с повишение на нивото на адипонектин и понижаване на нивото на NF κ B, PAI-1 и моноцит-хемоатрактантен протеин 1. Следователно, модулацията на продукцията на адипоцитокени чрез блокада на РААС може да бъде още един механизъм за превенция на диабета.

Заклучение

Експерименталните данни показват, че РААС играе важна роля в развитието на инсулинова резистентност, глюкозен интолеранс и захарен диабет тип 2.^{19, 41} Въпреки необходимостта от клинични проучвания, които да потвърдят тези експериментални данни, все повече клинични про-

учвания подкрепят антидиабетните ефекти на РААС-блокадата при пациенти с хипертония и сърдечно-съдова болест.^{18, 68} Допълнителни проучвания са необходими и за идентифициране на пациентите с риск за развитие на диабет и други сърдечно-съдови усложнения и пациентите, които биха имали най-голяма полза от РААС-блокадата.

Литература

1. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of child-bearing age. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B9-B13.
2. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Omvik P, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial population. *Hypertension* 2007; 50:467-473.
3. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007; 100:1254-1262.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
5. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52:818-827.
6. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Zenere MB, Saggiani F, Muggeo M. Intracellular partition of plasma glucose disposal in hypertensive and normotensive subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2073-2079.
7. Paton RC. The natural history of type II diabetes. *Practical Diabetes* 1989; 6:10-13.
8. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H1597-H602.
9. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006; 24:3-10.
10. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000; 342:905-912.
11. Mason JM, Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Ford GA, Williams B. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23:1777-1781.
12. 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.
13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. 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.
14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759-766.
15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. 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.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. 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.
17. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48:385-391.
18. McGuire DK, Winterfield JR, Rytlewski JA, Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5:59-66.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.