

A prediabéteszhez társult hipertonia kezelése

BARNA ISTVÁN DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A prediabétesz a diabéteszt megelőző állapot megnevezése, használata abban az esetben ajánlott, ha a vércukorérték eltér az élettani értéktől, de nem éri el a cukorbetegségekre jellemző mértéket. A prediabéteszt gyakran visceralis obesitas, a glükóz- és lipidmetabolizmus, valamint a vérnyomás változásának különböző kombinációjával lehet jellemezni. A prediabéteszhez társuló hipertonia kezelése során az életmódváltás még nagyobb jelentőségű, mint az egyéb hipertoniák esetén. A gyógyszeres kezelés kiválasztása során a metabolikusan neutrális antihipertenzív kezelés alapvető jelentőségű. A prediabéteszhez társuló hipertonia népegészségügyi jelentőségét az elhízás járványszerű terjedése jelenti. A felnőtt lakosság több mint 25%-át érintő prediabéteszes hipertonia társulása esetén mind a betegek és az orvosok, mind a finanszírozók számára együttesen kell megtalálni az optimális megoldást.

Kulcsszavak: prediabétesz, hipertonia terápiája

Treatment of hypertension associated with prediabetes

Condition prior to diabetes is designated as prediabetes. The use of this term is recommended if fasting plasma glucose exceeds normal level but does not reach the characteristic result of real diabetes. Prediabetes is often characterized by combination of visceral obesity, glucose and lipid metabolism disorders and changes in blood pressure. Change of life style is more important in the treatment of prediabetes associated hypertension than in other hypertensive diseases. In this case, metabolically neutral antihypertensive medication is the treatment of choice. The growing obesity epidemic underlines the significance of prediabetes associated hypertension in public health. While 25 % of the adult population suffering from this kind of hypertensive disease, the optimal solution has to be found together with patients, physicians and the moneylenders of the social security system.

Keywords: prediabetes, hypertension treatment

(Beérkezett: 2009. március 23.; elfogadva: 2009. április 6.)

A jubileumi, 150. évfolyamba, a szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések

ACE-gátló = angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ADA = Amerikai Diabétes Társaság; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; BMI = (body mass index) testtömegindex; CAA = kalciumcsatorna-blokkoló; IDF = (International Diabetes Federation) Nemzetközi Diabétes Társaság; IFG = impaired fasting glycaemia; IGR = impaired glucose regulation; IGT = impaired glucose tolerance; GI = glycaemic index; LVMi = (left ventricular mass index) bal kamrai izomtömegindex, a szív szisztolés funkcióját jelző indexérték; MAU = mikroalbuminuria; OGTT = orális cukorterhelés; VLCD = very low calorie diet; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

cukorérték eltér az élettani értéktől, de nem éri el a cukorbetegségekre jellemző mértéket. Prediabétesz során károsodott a glükóz szabályozása (IGR), ezért az anyagcsere-zavar köztes (átmeneti) állapota áll fenn, a normális glükózhomeosztázis és a diabétesz között. Két formáját különböztetjük meg; az IFG (impaired fasting glycaemia) az emelkedett éhomi vércukorral jellemezhető, és az IGT (impaired glucose tolerance), amely az emelkedett étkezés utáni (postprandialis, pp) vércukorszinttel meghatározható állapot.

IFG esetén az ismételt éhomi vénás vércukor értéke 6,1–6,9 mmol/l, és az orális cukorterhelés (OGTT) 120. percében a vénás vércukor értéke kevesebb, mint 7,8 mmol/l. IGT során az ismételt éhomi vénás vércukor értéke 7,0 mmol/l alatt van, és az OGTT 120. percében a vénás vércukor értéke meghaladja a 7,8 mmol/l-t, de kevesebb, mint 11,1 mmol/l. Tünetmentes

A prediabétesz fogalma

A prediabétesz a diabéteszt megelőző állapot megnevezése, használata abban az esetben ajánlott, ha a vér-

állapotban bármely időpontban ismételt 7,0 mmol/l feletti éhomi vércukorszint ugyancsak diabetes mellitust jelent (1. táblázat).

A WHO és az IDF szakértői testületének 2006. novemberi értekezletén módosult a diabeteszt megelőző szénhidrát-anyagcsere zavarok elnevezése. Korábban károsodott glükoregulációról vagy glükoregulációs zavarról beszéltek. Sokan vitatták a bazális inzulintermelési zavar „regulációs” elnevezésének jogosságát is. Az új elnevezés e formákra az „intermediate hyperglycemia” jelölést alkalmazza. Használjuk a „prediabetesz” fogalmat is, ez azonban jelenleg nem elfogadott, s értelmezése sem egységes [1, 2].

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlásában a prediabetesz fokozott cardiovascularis rizikót jelent, amelynek során a beteg évenkénti követő vizsgálata szükséges (éhomi vénás vércukor mérése, OGTT-teszt) („A” szintű ajánlás).

Prediabeteszhez társult hypertonia kezelése

A magasvérnyomás-betegség egy olyan multikauzális betegség, amelynek keletkezésében többek között az életmóddal összefüggő tényezőknek is jelentős szerepe van.

A terápiás stratégia első lépése az *életmódváltás*, amelybe a dohányzás abbahagyása, az alkoholfogyasztás csökkentése, a nátriumbevitel optimalizálása mellett a testsúlycsökkentés és az elért súly megtartása(!), valamint a dinamikus aerob fizikai tevékenység növelése tartozik. A gyümölcs- és zöldségfogyasztás növelése, a telített zsírok bevitelének mérséklése, a korszerű táplálkozási ismeretek megvalósulása ugyancsak az ajánlás fontos részei. A nem gyógyszeres kezelés a terápia alapja, ezért fenntartása a gyógyszeres kezelés mellett is meghatározó jelentőségű, betartásának hosszú távú szoros követése ajánlott. A hosszú távú compliance és az életmód változtatása sajnálatosan keveseknél valósul meg, a vérnyomás-csökkenés különböző mértékű, ezért a betegek nem

gyógyszeres kezelését szorosabban kell követni annak érdekében, hogy szükség esetén azonnal gyógyszeres kezelést lehessen indítani.

A prediabeteszt gyakran a visceralis obesitas, a glükóz-metabolizmus, lipidmetabolizmus és a vérnyomás változásának különböző kombinációjával lehet jellemezni, amely nagy számban fordul elő a középkorú és idős populációban. Prediabeteszben gyakoribb a microalbuminuria, balkamra-hypertrophia, károsodott artériás stiffness. Ha az anyagcsere-eltérések következtében a rizikó nagy, a diabetesz kialakulásának valószínűsége szignifikánsan növekszik. A betegekben a diagnosztikus eljárásoknak sokkal részletesebben kell felmérni a szervkárosodás esélyét.

Az antihypertenzív terápiát olyan szerrel kell megkezdeni, majd folytatni, amely kevésbé hajlamosít diabeteszre. Gátolni kell a renin-angiotenzin rendszert, és ha a célvérnyomás elérése érdekében szükséges, kalcium-antagonistával és/vagy kis dózisu(!) tiazid diuretikummal kell kiegészíteni a kezelést. Kívánatos a vérnyomást a normáltartományba (130/80 Hgmm alá) csökkenteni. Statinokat és antidiabetikumokat kell adni dyslipidaemia és diabetesz esetén. Az inzulinszenzitivitást növelő szerek jelentősen csökkentik az új diabetesz kialakulását, de a metabolikus szindrómára jellemző emelkedett éhomi vércukorszint és glükóztoleranciára kifejtett előnyeit és hátrányait még további kutatásoknak kell megerősíteni.

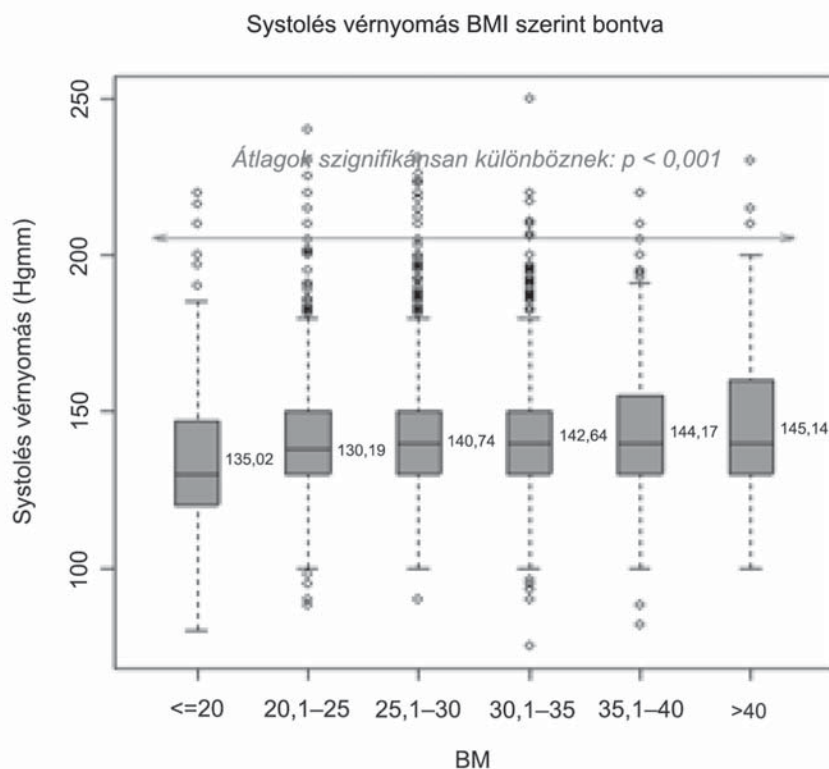
A hypertoniához kapcsolódó rizikófaktorok kezelése során a primer és szekunder prevenció vizsgálatok eredményeit be kell építeni a terápiaiba. Minden olyan hypertoniás betegnél, akinél cardiovascularis betegség áll fenn, statinterápia javasolt a szérumszinteknél <4,5 mmol/L, valamint LDL-C <2,5 mmol/L értékre való csökkentése érdekében. Azon hypertoniás betegeknél, akiknél korábban nem volt cardiovascularis esemény, de nagy cardiovascularis rizikóval rendelkeznek (≥20% a rizikó a következő 10 évben), szintén javasolt a statin-kezelés akkor is, ha a szérumszinteknél és LDL-C-szint nem emelkedett. Kis dózisu (75–100 mg) aszpirin adása javasolt a cardiovascularis eseményen át nem esett hypertoniás betegek részére is, ha >50 év, szérumszinteknél emelkedett vagy nagy a cardiovascularis kockázatuk. Az összes fenti esetben a nyereség-kockázati hányados szempontjából a beavatkozás kedvező hatása (myocardialis infarctus, illetve a stroke kockázatának csökkenése nagyobb, mint a vérzés kockázata). Antitrombotikus terápia, elsősorban kis dózisu aszpirin javasolt cardiovascularis eseményen átesett hypertoniás betegek részére, ha jelentős vérvesztés veszélye nem áll fenn. A haemorrhagiás stroke kockázatának minimalizálása érdekében csak a megfelelő vérnyomásérték elérése után (140/90 Hgmm) javasolt a véralvadás-csökkentő terápia megkezdése. Hypertoniás és prediabeteszes betegekben a megfelelő szénhidrát-anyagcsere (glykaemiás) kontrollja nagyon fontos. Diéta és gyógyszeres kezelés szükséges, az éhomi vércukor-

1. táblázat | A diabetes mellitus és az orális glükóztolerancia diagnosztikus értékei

	Glükózkoncentráció (vénás vér)	Glükózkoncentráció (ujjbegy)
Diabetes mellitus		
Éhgyomri	≥6,1 mmol/l	≥6,7 mmol/l
vércukorterhelés	≥10,0 mmol/l	≥11,1 mmol/l
IGT		
Éhgyomri	<6,1 mmol/l	<7,0 mmol/l
vércukorterhelés	≥6,7–10,0 mmol/l	7,8–11,1 mmol/l
IFG		
Éhgyomri	≥5,6–6,1 mmol/l	≥6,1–6,9 mmol/l
Terhelés után	<6,7 mmol/l	<7,8 mmol/l

MHT: Éljen 140/90 alatt program

N = 38 372 hypertóniás beteg



1. ábra | A szisztolés vérnyomás és testtömeg összefüggése a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) regisztere alapján (N = cetszám)

szintet $\leq 6,5$ mmol/l, HbA_{1c} $< 6,5\%$ érték alá kell csökkenteni [3].

A túlsúly és hypertonia összefüggése

Túlsúlyosság (BMI = 25–29 kg/m², derékfősség férfiakban több mint 94 cm, nőkben több mint 80 cm) és a magasvérnyomás-betegség szoros kapcsolatát a Framingham, az Intersalt study és számos egyéb vizsgálat is egyértelművé tette.

A Magyar Hypertonia Társaság által gondozott Hypertonia Regiszter 18 000 betegének adatát elemző, 2007-ben elkészült vizsgálat eredménye hazai adatokkal ugyancsak megerősítette a túlsúly és hypertonia együttes jelentkezését. Az összes beteg 42%-ában volt észlelhető túlsúly (BMI 25–30 között), és 34%-ában volt a BMI 30–40 kg/m² (elhízott). A haskőfogat több mint 70%-ban haladta meg a normálértéket. Természetesen nagyobb haskőfogat esetén nagyobb koleszterin- és trigliceridérték volt megfigyelhető. A 2005-ben végzett felméréssel összehasonlítva Magyarországon a túlsúlyos, csökkent szénhidrát-toleranciájú hypertóniás

betegek aránya szignifikánsan emelkedett. Magyarországi vizsgálatok alapján az elhízás a férfi hypertóniások 68,52%-ában, a hypertóniás nők 78%-ában észlelhető. A Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszterének adatai alapján szignifikáns pozitív korreláció észlelhető a testtömeg, a testmagasság, a BMI, illetve a vérnyomás között [4] (1. ábra).

A túlsúly és hypertonia kezelése

A szív- és érrendszeri betegségek elterjedtsége miatt a fejlett országokban széles körű zsírfogyasztás-ellenes kampány zajlott az elmúlt évtizedekben. Ennek hatására az átlag-koleszterinszint csökkent (az Egyesült Államokban 5,7-ről 5,2 mmol/l-re), de ugyanakkor az elhízás gyakorisága nőtt. Az Egyesült Államokban például 1971 és 2000 között a zsírfogyasztás 4%-kal csökkent, de a szénhidrát-fogyasztás 7%-kal, az összes energiabevitel pedig 2–300 kcal-val nőtt. Ezzel összefüggésben az 1971-ben 14,5%-os elhízás (BMI = 30–35 kg/m²) gyakorisága 2000-re 30,9%-ra nőtt. Így a XXI. századra

az elhízás – és a következményes 2-es típusú diabétesz – vált a legfőbb egészségügyi kihívássá.

A Nurses Health Studyban [5] azok híztak legjobban, akik a legtöbb finomított szénhidrátot ették. A vizsgálat igazolta, hogy a telített zsírokat nem szénhidrátokra, hanem telítetlen zsírokat kell cserélni. A szénhidrát-fogyasztás – különösen a gyorsan felszívódó szénhidrátoké – ugyanis gyors vércukor-emelkedést hoz létre, elősegíti a hyperinsulinaemiát, szabadzsírsav-felszaporodást, a hypertrigliceridaemiát, a HDL-koleszterin-szint csökkenését, az LDL-koncentráció növekedését. Az elhízásban a szénhidrát-korlátozás szerepét (Atkins-diéta) hangsúlyozó vélemények megjelentek a legkülönbözőbb orvosi ajánlásokban is. A különböző étrendek összehasonlítása során a szénhidrát-fogyasztás-korlátozással érték el a legnagyobb mértékű testsúly-, vérzsír- és vérnyomáscsökkenést. A csökkentett zsírtartalmú étrenddel a legnagyobb fokú koleszterinérték-csökkenés volt megfigyelhető [6, 7].

A glykaemiás index (GI) azt fejezi ki, hogy 100%-nak véve a glükóz által kiváltott vércukor-emelkedést, a különböző ételekben lévő szénhidrátok vércukornövelő hatása ennek hány százaléka. Soknak a 70–100% körüli GI-értéket tekintjük. A natív cukor fogyasztása gyors vércukor-emelkedést vált ki párhuzamos inzulinválasszal, annak jelzett következményeivel. A GI-t befolyásolja az étel zsír-, fehérje-, rost-, tannin-, amiláz- és amilopektintartalma, valamint a feldolgozás mértéke is. Számos vizsgálat igazolta, hogy az ételek GI-értéke szoros korrelációban van a metabolikus paraméterekkel, azonban arra még nincs döntő bizonyíték, hogy kis GI-ételekkel nemcsak a testsúly és a metabolikus paraméterek, hanem a cardiovascularis kockázat is csökkenthető. A nagy glykaemiás indexű élelmiszerek (szénhidrátok, cukor, fehér kenyér, pékáruk, krumpli, rizs, tészta, valamint méz, cukros üdítő italok, pelyhek, szőlő, banán, illetve édes-ség, sütemény) fogyasztása helyett a zöldségek és gyümölcsök (alma, körte, narancs stb.) és a kis GI-tartalmú élelmiszerek (a teljes kiőrlésű gabonából készült barna-, rozs- vagy korpás kenyér, korpás müzlik, szükség esetén mértékkel a durumtészta, barna rizs) fogyasztása javasolt.

Az elmúlt évtizedek ajánlásaiban megjelent az 5–800 kcal-ás, úgynevezett igen kis kalóriatartalmú étrend (very low calorie diet – VLCD) is. Ez összeállítható ételekből vagy előre elkészített tápanyagokat és kiegészítőket tartalmazó porokból és italokból, amelyekkel garantálják az Európai Unió tápanyag-beviteli minimumait (fehérje >50 g, szénhidrát >55 g, zsír >7 g.). Napi 2,5 liter folyadékbevitel, vitamin- és ásványianyag-pótlás is szükséges. A nagy fehérjetartalmú, kevés szénhidrátot tartalmazó [high protein, low-carb (low-GI)] diéta a telítettségérzést és a termogenezist is fokozza. A diéta során a tápanyag összetétele (30% zsír, 45% szénhidrát, 25% fehérje) teljesen azonos a sokak által és általunk is favorizált low-carb diétával, csak az egyikben a proteinbevitel előnyeit, a másikban a szénhidrát-korlátozást hangsúlyozzák lé-

nyegében ugyanazon diétán belül. A *Nurses Health Study* 82 000 nőben 20 éven belül azt mutatta ki, hogy akik low-carb-high proteinétrendet fogyasztottak és a növényi eredetű zsírokat preferálták, azoknak a cardiovascularis rizikója 30%-kal csökkent. A legnagyobb jelentősége azonban – minden elemzés alapján – az energiabevitel korlátozásának van [8].

A prediabéteszesekben végzett Diabetes Prevention Study során életmód-változtatással (testsúlycsökkentéssel és aktív testmozgással) szignifikánsan kevesebb diabéteszt észleltek a közel hároméves vizsgálat végén, mint placebokezelés vagy metformin alkalmazása során. A vizsgálat „A” szintű evidenciát szolgáltatott az életmód-változtatás kedvező hatásáról a prediabétesz–diabétesz átalakulás vonatkozásában [9].

Jelenleg hazánkban két gyógyszer áll rendelkezésre az elhízás kezelésére, a sibutramin és az orlistat. A sibutramin (Reductil) a szerotonin és a noradrenalin re-uptake gátolja. Növeli a telítettségérzést és a termogenezist. Szokásos adagja napi 1×10 mg, ami szükség esetén 15 mg-os dózissal növelhető. Jelentős vizsgálatok bizonyították hatékonyságát, több mint 10 000 betegben. A STORM vizsgálat első fél évében a betegek sibutraminnal 11,3 kg-ot fogytak, majd másfél éves kezelés után is 10,2 kg fogyást fenntartottak, míg a placebót kapók 6 kg-ot visszahíztak [10]. Mellékhatásként a pulzus és vérnyomás esetenkénti emelkedése fordulhat elő az idegrendszer perifériás stimulációjának hatására. Sibutraminkezelést kiegészítve életmód-tanácsadó programmal, az egyéves kezelés során igen kedvező hatást észleltek [11].

Végül a hypertonia esetén alkalmazott sibutramin-kezelés során felmerült kezdeti kétségeket az újabb vizsgálatok eredményei eloszlatták [12]. A kezelt betegekben sem a rendelői, sem a 24 órás vérnyomás-monitorozással mért vérnyomásérték nem volt több, mint a placebóval kezelt betegek közt.

Az orlistat (Xenical) egy szelektív lipázgátló, amely a táplálékkal elfogyasztott zsírok felszívódását gátolja, így azok 30%-a kiürül a széklettel. Számos vizsgálat igazolta hatékonyságát, egyéves időtartamban 6–10%-os testsúlycsökkenést lehetett vele elérni [13]. Mellékhatások főleg akkor fordulnak elő, ha nem tartják be a zsírszegény diétát, s így a bevitt zsírok egy részének távozása igen kellemetlen, gastrointestinalis panaszokat okozhat.

Prediabétesz és dohányzás

A dohányzás oxidatív stressz (8-isoprostan), amely az endothelfunkció károsodása révén vezet korai atherosclerosisra. Már 30 percig tartó passzív dohányzás is káros hatású, amit bizonyít, hogy az arteria brachialis áramlás okozta tágulékenységét (tágulékenységi kapacitást) 10,9%-ról 5%-ra csökkenti [14]. Krónikus dohányosokban az erek endothelsejtjei duzzadtak, gyakori a subendothelialis ödéma, és gyakori az érfal atherosclerosis. A leghatékonyabb endogén vasodilatator, és a nit-

rogén-monoxid gátlását ekkor már csak kis fokban lehet mérsékelni antioxidánsokkal [15]. A dohányzás lipid-eltéréseket, hemostatikus zavarokat, endotheldiszfunkciót okozó hatással fejt ki kedvezőtlen hatását. A CRP, a fehérvérsejtszám, hematokrit, a vér- és plazmaviszkózitás, a fibrinogén emelkedettsége és egyéb gyulladásos markerek dohányosokban nagyobbak, mint nemdohányzóknál, ami jól mutatja a korai atherosclerosisban szerepet játszó dohányzás jelentőségét. A dohányfüst direkt módon károsítja az érfalat, átjárhatóvá válik a védőhatású HDL-koleszterin számára. Mindezek hatására csökken a HDL-koleszterin és nő az LDL-koleszterin mennyisége. A dohányzás abbahagyását követően 5 évvel még mindig nagyobb a gyulladásra utaló markerek szintje, és csak 20 év múlva válik olyan szintűvé, mint aki soha nem dohányzott [16]. Mind az aktív, mind a passzív dohányzás a vérlemezkék (thrombocyták) funkcióját is károsítja, ami az érlemezéshez vezető első lépés. A nikotin a vegetatív idegrendszer kóros változásai mellett olyan trombogén mechanizmusokon keresztül fejt ki hatását, mint a fibrinogén- és thrombocytadhézió gátlása, és ezek mind az érkárosodásban, a trombózis kialakulásában játszanak szerepet. A dohányzás során a szabad nikotin a tüdőbe kerül, csökken az oxigénzállítás, emellett fokozódik a vérlemezkék (thrombocyták) összecsapódása.

Egy Svédországban végzett keresztmetszeti vizsgálatban 4424 hypertóniás beteg adatát értékelték számos szempontból, így a dohányzás felől megközelítve is. A balkamra-hypertrophia, a microalbuminuria (hypertonia okozta szív- és veseszövődmények érzékeny markerei) szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek dohányzóknál, mint nemdohányzók körében (LVMi 25,7% vs. 20,1%; MAU 26,2% vs. 20,5%), ezzel egy időben a célvérnyomást elérők aránya is különbözött (32,7% vs. 25%). A különbség felveti a dohányosok kisebb fokú compliance-ét, illetve a dohányzás és az antihipertenzív szerek interakciójának lehetőségét [17].

A dohányzás abbahagyása után a szív- és érrendszeri betegségek kockázata azonnal csökken, azonban a kockázat teljes megszűnése csak 8–10 évvel a dohányzás abbahagyása után várható. Sajnos a dohányzást abbahagyók aránya még hypertonia esetén is igen alacsony (5–10%). A dohányzás az egyik legfontosabb befolyásolható cardiovascularis kockázati tényező, amelynek aktív befolyásolása, vagyis a betegek leszoktatása vagy a dohányzás csökkentésére való felhívás minden orvos számára elsőrendű feladat, ami még nagyobb jelentőségű prediabéteszhez társult magasvérnyomás-betegség esetén. A cél könnyen megfogalmazható, a dohányzás teljes abbahagyása vagy a lehető legkevesebbre csökkentése.

Prediabéteszes betegek gyógyszeres antihipertenzív kezelése

Diabétesz esetén az irányelvek egyértelműen fogalmaznak. A hypertóniás (többszöri méréssel $\geq 140/90$

Hgmm) cukorbetegéknél antihipertenzív kezelést kell alkalmazni. Az antihipertenzív kombináció (kontraindikáció hiányában) a cardiovascularis események előfordulását csökkentő szereket tartalmazzon: elsőként választva (különösen microalbuminuria esetén) ACE-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB), vagy diuretikum, CAA, esetleg béta-blokkoló. Diabéteszhez társuló hypertonia beállításának ajánlott célértéke: 130/80 Hgmm, proteinuria (>1 g/nap) esetén $<125/75$ Hgmm. A kombinációt úgy kell beállítani, hogy abban vagy ACE-gátló, vagy ARB legyen, ha egyiket nem tolerálja a beteg, a másikat válasszuk. Microalbuminuria és hypertensio együttes előfordulása esetén mindkét szer egyértelműen bizonyított módon lassítja a microalbuminuria macroalbuminuriává történő progresszióját.

Prediabéteszes állapot antihipertenzív terápiájára ez ideig nem született sem irányelv, sem konszenzusos megegyezés. Ezért csak körvonalazódni látszik a gyógyszeres ajánlás.

Az orális antidiabetikus kezelés során alkalmazott egyes tiazolidindionok közt épp prediabéteszben találtak különbséget a szívinfarktushoz kapcsolódó mortalitás vonatkozásában, amikor pioglitazon és a roziglitazon hatását értékelték [18].

ACE-gátlók és ARB-k helye prediabéteszben

ACE-gátlók kardioprotektív hatása a nagy nemzetközi vizsgálatok alapján (SOLVD, SAVE, TRACE, AIRE, HOPE, EUROPA, PEACE) napjainkban egyértelművé vált. A stroke prevencióját a PROGRESS, HOPE, EUROPA vizsgálatok egyaránt megerősítették. Az ARB-k kardioprotektív hatását az OPTIMAAL, VALIANT, ONTARGET bizonyította [19]. Túlsúlyos betegek antihipertenzív kezelése során az angiotenzin rendszer gátlása egyértelmű előnyökkel jár. A TROPHY (Treatment in Obese Patients with Hypertension) vizsgálat során az ACE-gátlóval kezelték körében többen érték el a kitűzött vérnyomásértéket, mint a hydrochlorothiaziddal kezelték [20].

The LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) vizsgálatban az ARB hatású losartan, testtömegtől függetlenül kedvezőbb hatású volt, mint az atenolol a cardiovascularis halálozás, stroke és szívinfarktus vonatkozásában [21].

Mind az ACE-gátlók, mind az ARB-k kedvező anyagcserehatásúak, és a hypertonia okozta szövődeményeket nagymértékben csökkentik [22]. ACE-gátló kezelés során szignifikánsan javult az inzulinérzékenység, és csökkent a szimpatikus aktivitás [23].

Azok a tanulmányok, amelyek során az ACE-gátlók, illetve ARB-k kedvező hatását igazolták, meghatározzák döntésünket. Egységesen jellemző, hiszen valamennyi RAS-gátló esetén igazolt, hogy a hasnyálmirigy és a vázizmok véráramlását javítják, a glükóztranszportot és glükózfelvételt fokozzák (Glut-4-indukció, NO-szint-

emelés), az inzulinérzékenységet növelik (PPAR-gamma-agonista, adipocytákra kedvező, adiponektint növeli).

Ha a klinikai tanulmányokat végignézzük, akkor az ACE-gátlókkal (DREAM, HOPE) és az ARB-kel (LIFE, VALUE) egyaránt elegendő bizonyítékkal rendelkezünk ezek optimális alkalmazásához. Ezek a vizsgálatok persze nem prediabéteszes hipertóniás betegekben történtek, mégis az ezekből levonható következtetések biztonsággal alkalmazhatók erre a betegcsoportra is. A nagy klinikai tanulmányok azt igazolták, hogy a vérnyomáscsökkentők közül a glükózanyagcserét legkevésbé az ARB-k rontják, bizonyos esetekben a szénhidrát-tolerancia javulását is észlelték [24]. A lezárult vizsgálatok nem elemezték külön a prediabéteszes állapotot. A telmisartannal zajló Protection vizsgálatban számos elemzés történt. A TRENDY, a DETAIL, VIVALDI, AMADEO vizsgálatban 2-es típusú diabéteszes betegek és nem prediabéteszesek voltak, mégis igen jó tájékoztatást adnak [25, 26, 27].

A túlsúlyosság során alkalmazandó vérnyomáscsökkentők közül a diuretikumok és béta-blokkolók kedvezőtlen anyagcsere-hatásúak. Számos nagy nemzetközi vizsgálatban átlagosan 25%-kal kisebb arányban alakult ki diabétesz azokban a csoportokban, ahol nem diuretikummal vagy béta-blokkolóval történt a vérnyomás csökkentése. Nem felejthetjük el azonban, hogy nem minden diuretikum, illetve béta-blokkoló azonos. A diuretikumok közt az indapamid metabolikusan neutrális.

A tiazid diuretikumok, különösen béta-blokkolóval együttesen alkalmazva, kedvezőtlenek a szénhidrát- és lipidanyagcserére. Az inzulinkiválasztás csökkentése és a hypokalaemia miatt észlelt kedvezőtlen hatások (SHEP, ALLHAT, ALPINE, INVEST, INSIGHT) különösen megfontolandók. A diabéteszben észlelhető nátrium- és folyadék-visszatartás miatt azonban gyakran indokolt alkalmazásuk. Az indapamid nem okoz inzulinrezisztenciát, és a szénhidrát-, illetve lipidanyagcserét nem módosítja kedvezőtlenül. A 2-es típusú diabéteszesekben indapamiddal végzett vizsgálat során nemcsak a vérnyomásváltozást, hanem az anyagcsere-eltéréseket is külön értékelték [28, 29]. A fix kombinációban alkalmazott perindopril- és indapamidkezeléssel (n = 5569) elért erőteljes vérnyomáscsökkentés a cardiovascularis mortalitás (14%) és renalis (21%) szövődmények csökkentéséhez, és a placebohoz képest a HbA_{1c} (6,5 vs. 7,3%) és éhomi vércukorérték (6,6 vs. 7,7 mmol/l) csökkenéséhez vezetett. A vérnyomás csökkentése (perindopril és indapamid kombinációval) a cardiovascularis morbiditást, a cardiovascularis halálozást (18%-kal) és az összmortalitást (14%-kal) egyaránt csökkentette [30]. A vizsgálat természetesen nem a prediabéteszesek hipertóniájának kezelésére adott választ, azonban egyértelművé tette, hogy a kisebb vérnyomásérték minden esetben kedvezőbb eredményeket okoz.

Amennyiben béta-blokkoló adása szükséges, mert a betegnél korábban szívinfarktus zajlott le, vagy ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség miatt szükséges al-

kalmazása, akkor vasodilatator hatású készítmény választandó. Az alfa-, béta-blokkoló hatású carvedilol a COMET vizsgálatban 22%-kal kevesebb friss diabéteszhez vezetett, mint a metoprolol [31]. Az endothelialis nitrogén-monoxid-függő, értágító és antioxidáns hatású nebivololkezelés során (például SENIORS-study) ugyancsak kisebb mértékű a metabolikus eltérés, mint az egyéb béta-blokkolók hatására. A béta-blokkolók közt tehát az alfa-, béta-blokkoló carvedilol és a nitrogén-monoxid-felszabadulást elősegítő nebivolol prediabéteszben biztonsággal alkalmazható.

A magyarországi konszenzuskonferencia a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége interdiszciplináris fóruma keretében került megrendezésre, az e területen mértékadó 15 tudományos társaság, illetve 4 szervezet közreműködésével [32]. A konferencia részletesen foglalkozott a kockázati tényezők szerepével, a metabolikus szindróma egyes elemeivel, majd a népesség számára ajánlást fogalmazott meg, azonban a prediabéteszről nem foglalt állást.

Prediabéteszhez társult hipertonia kezelése

A prediabéteszhez társuló hipertonia kezelése során az életmódváltás még nagyobb jelentőségű, mint az egyéb hipertóniák esetén. Azok az előírások, amelyek betartásával, betartatásával a folyamat lelassítható, megállítható, egyértelműen a beteg-együttműködés alapvető kérdéseit is érinti. Az egyénre igazított munkával el kell érni, hogy a beteg életminősége, munkaképessége a legkedvezőbbben alakuljon. Hiába veszünk figyelembe bármilyen terápiás alapelvet, rizikótényezőt, társbetegséget, ha nem vagyunk tekintettel az adott beteg szociális helyzetére és a választott gyógyszer költségére. Ha azt gondoljuk, hogy a nem gyógyszeres kezelés alapja a megfelelő étrend betartása, akkor ez prediabéteszes, hipertóniás beteg esetén hatványozottan jelentkezik. Különös jelentőséggel bír, hogy a vérnyomást a kezdeti időszakban egy jóformán tünet- és panaszmentes állapotban kell kezelni, azzal a meggyőződéssel és abban a hitben, hogy a kezelés remélt haszna „csupán” annyi, hogy nem változik semmi az évek során, vagyis nincs szövődmény. Természetesen a szövődmények megjelenése (agy-, szív-, vese-, szembetegségek) esetén már mindenki számára egyértelmű, hogy valahol mulasztás történt. A prediabétesz ebből a szempontból különösen nagy kihívást jelent, hiszen a nem gyógyszeres kezelés időszakában a hipertóniás beteg nem csupán egy gyógyszert kap, hanem ennél sokkal többet kérünk, az életét változtassa meg!

A gyógyszeres kezelés kiválasztása során tehát a metabolikusan neutrális antihipertenzív kezelés alapvető jelentőségű.

A prediabéteszhez társuló hipertonia népegészségügyi jelentőségét az elhízás járványos terjedése jelenti. A felnőtt lakosság több mint 25%-át érintő predia-

béteszes hypertonia társulása esetén mind a betegek és az orvosok, mind a finanszírozók számára együttesen kell megtalálnunk az optimális megoldást.

Irodalom

- [1] *The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society for Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary.* Eur. Heart J., 2007, 28, 88–136.
- [2] *Winkler G.: Kezelési célértékek cukorbetegségben és a terápia fő vonalai.* Metabolizmus, 2008, 6, A67–A73.
- [3] 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. of Hypertension, 2007, 25, 1105–1187.
- [4] *Kékes E., Schanberg Zs., Pál L. és mtsai:* Kardiovaszkuláris rizikó a Magyarországi hypertoniás betegekben. Az MHT Éljen 140/90 Hgmm alatt mozgalom első eredményei. Háziorvos Továbbképző Szemle, 2006, 11, 27–33.
- [5] *Lin, S., Stampfer, M. J., Hu, F. B. és mtsai:* Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. Am. J. Clin. Nutr., 1999, 70, 412–419.
- [6] *Gardner, C. D., Kiazand, A., Alhassan, S. és mtsai:* Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. JAMA, 2007, 297, 969–977.
- [7] *Normann, A. J.:* Effects of weight-reduction on blood-lipids and lipoproteins – a metaanalysis. Arch. Intern. Med., 2006, 166, 285–293.
- [8] *Császár A.:* Obezitás – nincs megoldás? Orvostovábbképző Szemle, 2009, 16, 12–16.
- [9] *Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E. és mtsai:* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med., 2002, 346, 393–403.
- [10] *James, W. P. T., Astrup, A., Finer, N. és mtsai:* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet, 2000, 356, 2119–2125.
- [11] *Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., Womble, L. G. és mtsai:* Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity. N. Eng. J. Med., 2005, 353, 2111–2120.
- [12] *Scholze, J., Grimm, E., Herrmann, D. és mtsai:* Optimal Treatment of Obesity-Related Hypertension. The Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) Study. Circulation, 2007, 115, 1991–1998.
- [13] *Davidson, M. H., Hauptman, J., DiGirolamo, M. és mtsai:* Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA, 1999, 281, 253–252.
- [14] *Kato, T., Inoue, T., Morooka, T. és mtsai:* Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. Can. J. Physiol. Pharmacol., 2006, 84, 523–529.
- [15] *Michaud, S. E.:* Endothelial dysfunction in chronic smokers. J. Mol. Cell. Cardiol., 2006, 41, 275–284.
- [16] *Wannamethee, S. G., Lowe, G. D. O., Shaper, G. és mtsai:* Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. Eur. Heart Journal, 2005, 26, 1765–1773.
- [17] *Journath, G., Nilsson, P. M., Petersson, U. és mtsai:* Hypertensive smokers have a worse risk profile than smokers in spite of treatment – A national study in Sweden Blood Pressure, 2005, 14, 144–150.
- [18] *Lago, R. M., Singh, P. P., Nesto, R. W.:* Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet, 2007, 370, 1129–1136.
- [19] *Alföldi S.:* Hypertonia és kardiometabolikus kockázat. Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció, 2009, 1, 21–29.
- [20] *Reisin, E., Weir, M. R., Falkner, B. és mtsai:* Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Hypertension, 1997, 30, 140–145.
- [21] *De Simone, G., Wachtell, K., Palmieri, V. és mtsai:* Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy: the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study. Circulation, 2005, 111, 1924–1931.
- [22] *Ruilope, L. M., Rosei, E. A., Bakris, G. L. és mtsai:* Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. Blood Press., 2005, 14, 196–209.
- [23] *Jordan, J., Engeli, S., Boschmann, M. és mtsai:* Hemodynamic and metabolic responses to valsartan and atenolol in obese hypertensive patients. J. Hypertens., 2005, 23, 2313–2318.
- [24] *Elliott, W. J., Meyer, P. M.:* Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet, 2007, 369, 201–208.
- [25] *Weber, M.:* The telmisartan Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) programme. J. Hypertens., 2003, 21, S37–S46.
- [26] *Schmieder, R. E., Delles, C., Mimran, A. és mtsai:* Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care, 2007, 30, 1351–1356.
- [27] *Barnett, A. H.:* Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. Acta Diabetol., 2005, 42, S42–S49.
- [28] *Collaborative Group:* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamid on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet, 2007, 370, 829–840.
- [29] *ADVANCE Collaborative Group:* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New Engl. J. Med., 2008, 358, 2560–2572.
- [30] *Jermendy Gy.:* A 2-es típusú cukorbetegség antihypertenzív és antidiabetikus kezelése – az ADVANCE vizsgálat eredményei Metabolizmus, 2009, 7, 26–32.
- [31] *Poole-Wilson, P. A., Swedberg, K., Cleland, J. G. F. és mtsai:* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet, 2003, 362, 7–13.
- [32] *Szollár L.:* III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzuskonferencia – ajánlás az elmúlt két év új nemzetközi irányelveinek tükrében. Metabolizmus, 2008, 6, 7–13.

(Barna István dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: istvan.barna@hypertension.hu)