

Prof. Dr. Jermendy György

A cukorbetegséghez társuló hypertonia klinikuma

A családorvosi praxisban előforduló idült megbetegedések között a gyakoriságot tekintve egyaránt előkelő helyen szerepel a hypertonia és a diabetes mellitus. A hypertonia előfordulásának világméretű megoszlását az 1. ábra szemlélteti, jelezvén, hogy egyes országokban az előfordulási gyakoriság a 10-30 % közötti tartományban mozog. A cukorbetegség jelenlegi prevalenciáját és annak várható alakulását a 2. ábra tünteti fel. Látható, hogy robbanásszerű növekedést jósolnak a szakemberek a harmadik évezred első évtizedeiben, elsősorban Ázsiában, Amerikában és a Csendes-óceán menti területeken, de a növekedés várhatóan Európát sem fogja elkerülni.

A hypertonia és a diabetes együttes előfordulása is meglehetősen gyakori, hiszen hypertoniát észlelünk 1-es és 2-es típusú diabetesben is. Míg 1-es típusú diabetesben a hypertonia általában a nephropathia diabetica egyik jellemző tüneteént van jelen, addig 2-es típusú diabetesben a hypertonia kialakulását ma a metabolicus syndroma koncepciója szerint értelmezzük. Tudni kell azonban, hogy nephropathia diabetica 2-es típusú diabetesben is előfordulhat, bár klinikai jellegzetességeit tekintve némi különbség mutatkozik az 1-es és a 2-es típusú diabetesben észlelhető nephropathia diabetica között. A háziorvosi praxisban leggyakrabban 2-es típusú diabetesben kialakuló hypertoniával találkozhatunk, hiszen ennek előfordulási gyakorisága 70-80 % között van, az albuminuria stádiumával összefüggésben (3. ábra). Saját, korábbi felmérésünk szerint a háziorvosi praxisban nyilvántartott 2-es típusú cukorbeteg 72 %-a részesült antihypertensív kezelésben, egyidejűleg fennálló hypertonia miatt.

Nephropathia diabetica

A nephropathia diabetica klinikai fogalom, amely a perzisztáló albuminuria jelenlétét, fokozatosan növekvő vérnyomást és egyre csökkenő glomerularis filtrációs rátát foglalja magában. 1-es típusú diabetesben a betegek kb. 30%-ában alakul ki, sohasem észlelhető a betegség kezdetekor, előfordulási gyakorisága a betegség tartam 10-15. événél van. Férfiak körében valamelyest gyakoribb. Hyperfiltrációs stádiummal indul a szövődmény, később transiens, majd perzisztáló albuminuria mutatkozik, az albuminuria kellően specifikus laboratóriumi jellemző. A szérum kreatinin növekedése viszonylag későn következik be, a vérnyomás emelkedése markáns tünete a szövődménynek. A kórlefolyás során öt stádiumot szokás elkülöníteni (1. táblázat), látható, hogy igen könnyen megvalósítható vizsgálatok (albuminuria-mérés, vérnyomás-ellenőrzés, szérum kreatinin meghatározás) révén a stádium-beosztás könnyen kivitelezhető. 2-es típusú diabetesben a nephropathia a betegek 15-20 %-ában fordulhat elő. Bár az előfordulási arány valamelyest alacsonyabb az 1-es típusú diabetesben észleltekhöz viszonyítva, mégis, a 2-es típusú cukorbeteg magas abszolút száma miatt a nephrológiai osztályokon döntően 2-es típusú betegek szorulnak előbb utóbb dialízis-kezelésre. E diabetes-típusban az albuminuria specifikitása elmarad az 1-es típusú diabetesben észlelttől, biopsiás tanulmányokból tudjuk ugyanis, hogy ilyenkor az esetek egy részében társuló, idült belgyógyászati vesemegbetegedés (s nem nephropathia diabetica) áll az adott cukorbeteg albuminuriájának hátterében. Jellemző, hogy nephropathia diabetica gyakran már a 2-es típusú cukorbetegség felismerésekor azonosítható, ezt a körülményt e diabetes-típus jól ismert, hosszú, lappangó előfázisa magyarázza. Utóbbi körülményből adódóan e diabetes-típusban a hyperfiltrációs

stádium nehezebben azonosítható. A kórfejlődés során az albuminuria három stádiuma (normo-, micro- és macroalbuminuria) különböztethető meg. Napjainkban kiemelt jelentősége van a microalbuminuria (albuminürítés: 30-300 mg/die vagy 20-200 µg/min) felismerésének, mert a microalbuminuria nemcsak a macroalbuminuria (a veseszövődmény progressziója), hanem a macrovascularis szövődményekből eredő mortalitás vonatkozásában is prediktív értékű, mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben.

Hypertonia metabolicus syndromában

A hypertonia jelenlétét 2-es típusú diabetesben, csökkent glukóztoleranciában a metabolicus syndroma koncepciója magyarázza meg. Reaven 1988-ban publikálta először elméletét, amely szerint a korábban is ismert cardiovascularis kockázati tényezők (hypertonia, atherogen dyslipidaemia, glukóz-intolerancia) között oksági kapcsolatot tételezett fel úgy, hogy végső magyarázatként a háttérben meghúzódó inzulinrezisztencia-hyperinsulinismus oki szerepét írta le. Bár Reaven eredetileg a syndromát normális testsúlyú egyénekben figyelte meg, később az elhízás, különösen annak abdominalis vagy visceralis típusa a syndroma szerves részévé vált. Az elmélet rendkívüli módon megtermékenyítette az elméleti és a klinikai kutatást, s számos újabb adat vált ismertté. Napjainkban a metabolicus syndroma egyre bővül, miután vannak, akik a syndroma körébe sorolják a hyperuricaemiát, a microalbuminuriát és egyes haemostaseológiai eltéréseket is. Jellemző következményként megemlíthető, hogy az eredetileg x-syndromaként leírt tünetegyüttesből mára az „x” eltűnt, jelezvén ismereteink bővülését. Mindazonáltal, az összes részlet távolról sem tekinthető tisztázottnak. Ennek

Prof. Dr. Jermendy György
Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház,
III. Belgyógyászati Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

egyik jele, hogy a WHO 1999-ben kiadott közleményének metabolikus syndroma fejezetének első mondata az alábbi: „Jelenleg nincs nemzetközileg elfogadott definíció a metabolikus syndroma meghatározására”. Ennek ellenére a syndroma létét senki sem vonja kétségbe, az érintett betegek, egyének itt élnek közöttünk. A metabolikus syndroma gyakorlati haszna, hogy holisztikus szemléletet ad: ne csak a syndroma egyes tagjaira (egyes „jéghegy-csúcsokra”) figyeljünk, hanem adott beteg esetén mindig gondoljunk a syndroma többi tagjára (az összes „jéghegy-csúcsra”), hiszen azok időbeni felismerése és megfelelő kezelés-indítás révén remélhető csak az accelerált atherosclerosis klinikai következményeinek megelőzése. E ténykedésre pedig hazánkban igen nagy szükség van, ismervén a cardiovascularis eredetű morbiditási és mortalitási mutatók rendkívül aggasztó mérvű trendjét.

Hogyan okoz az inzulinrezisztencia-hyperinsulinismus hypertóniát? Elsősorban a hyperinsulinismus kap szerepet a társuló hypertonia kialakulásában. A hyperinsulinismus ugyanis a nátrium-reabszorpció fokozódásához vezet a vesetubulusokban. Ezen túlmenően azonban a hyperinsulinismus a sympathicus idegrendszer aktivitását fokozza, ez a periférián vasoconstrictiot, következményes vérnyomás-emelkedést eredményez. A sympathicus tónus-fokozódás következtében nő a perctérfogatot is. Az egyes pathomechanizmusbeli mozzanatok nem vitatottak, mégis vannak szerzők, akik az oki összefüggés gyenge láncszemeire rámutatva vitatják a magyarázat helyességét.

1. táblázat. A diabeteses nephropathia stádiumai

	Glomerularis filtrációs ráta	Albuminuria	Szérum kreatinin	Vérnyomás
I. stádium	nagyobb	nincs	normális	normális
II. stádium	normalizálódik	intermittáló lehet	normális	normális
III. stádium	csökkenni kezd	perzisztáló	normális	emelkedik
IV. stádium	tovább csökken	macroalbuminuria	emelkedik	egyértelmű hypertonia
V. stádium	végstádiumú veseelégtelenség	macroalbuminuria	egyértelműen kóros és tovább emelkedik	kifejezett hypertonia

A hypertonia kezelésének célja diabetes mellitusban

Az antihypertensiv kezelés célja a vérnyomás normalizálása révén a célszerv-károsodások megelőzése. A hypertonia új stádiumbeosztását (2. táblázat) világszerte elfogadják. A nemzetközi szakértői grémium külön kitér a diabetesben kívánatosnak tartott vérnyomásértékek taglalására. Az irányelvek hazai adaptációja is a $\leq 130/85$ Hgmm-es vérnyomás elérését (idősebb betegekben legalább $\leq 140/90$ Hgmm biztosítását) említi a kezelési törekvések céljaként. Renalis szövödmény esetén még szigorúbb vérnyomás (125/75 Hgmm) elérése és tartós biztosítása a kívánatos. A diabeteshez társuló hypertonia kezelési célértékeinek tárgyalásakor érdemes megemlíteni a HOT-tanulmány eredményeit. E prospektív vizsgálatban a randomizációkor már ismert diabeteses betegek csoportjában ugyanis – az össz-betegcsoporttól eltérően – értékelhető kockázatsökkenést lehetett megfigyelni a legfontosabb végpontok tekintetében. A ≤ 80 Hgmm-es diastolés vérnyomású csoportban a súlyos cardiovascularis szövödmény 51 %-kal csökkent ($p=0,005$) a ≤ 90 Hgmm-es diastolés vérnyomású csoporthoz viszonyítva, a kockázatsökkenés statisztikailag értékelhető volt a cardiovascularis mortalitás ($p=0,016$) és az össz-mortalitás ($p=0,068$) tekintetében is. Feltétlen említést érdemel a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), egy 1998-ban ismertté vált nagy klinikai tanulmány, amelynek Hypertension In Diabetes csatlakozó része igazolta, hogy korrekt antihypertensiv kezeléssel a 2-es típusú cukorbeteg halálozása (el-

sősorban a stroke visszaszorítása révén) jelentősen csökkenthető. Ugyanakkor az is kiderült, hogy megfelelően vezetett antihypertensiv kezeléssel a microangiopathiás szövödmények (döntően a nephropathia diabetica) progressziója is lassítható. Az előzőek alapján nem vitatható, hogy cukorbeteg esetében az antihypertensiv kezelés kiemelt jelentőségű.

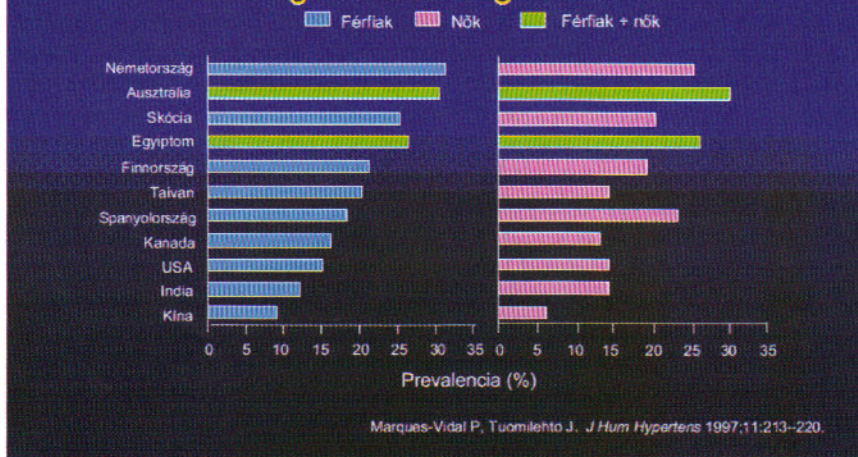
Az antihypertensiv kezelés elve és gyakorlata diabeteshez társuló hypertonia esetén

A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt mindenképpen ki kell térni az életmódbeli és étrendi előírások betartásának szükségességére. A rendszeres mozgás, fizikai aktivitás igen előnyös metabolikus syndroma jelei esetén, több vonatkozásban (testsúly, vérnyomás, lipid- és vércukor-értékek) kedvező hatás várható, ha az adott beteg életkorának, társuló betegségeinek megfelelően kivitelezett, de rendszeres mozgást iktat be mindennapi életébe. A dohányzás kerülendő, a sóbevitel megszorítása kívánatos. Renalis szövödmény esetén a napi fehérje-bevitel ne haladja meg a 0,8-1,0 g/ ideális testsúlykg értéket.

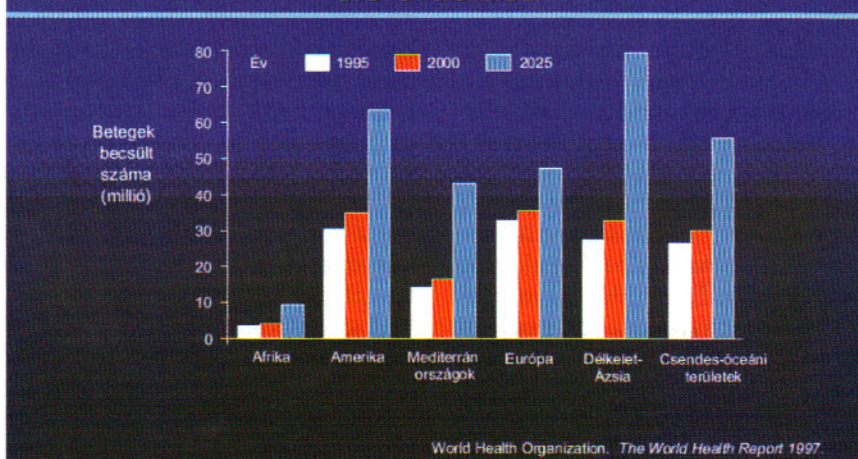
A gyógyszeres kezelés terén számos hatástani csoport áll rendelkezésünkre. Általános gyakorlat szerint monoterápiával történő indítás ajánlott, kellő hatás hiányában dózis-növelés, majd kombinált kezelésre való áttérés jön szóba. Tisztában kell lennünk azzal, hogy cukorbetegséghez társuló hypertonia esetén a kórlefolyás során általában kombinált kezelés válik szükségesé a célvérnyomás elérése érdekében. Több prospektív vizsgálat igazolta, hogy antihypertensiv kezelés során nem számít ritkaságnak a hármas vagy négyes kombináció sem. Az azonos hatástani csoporton belüli kombinálás célszerűtlen, az eltérő hatástani csoportok kombinációi között viszont vannak preferálandók. Manapság csak tartós hatású, napi egyszeri bevételi lehetőséget biztosító antihypertensiv szert indokolt betegeinknek ajánlani.

A számításba veendő hatástani

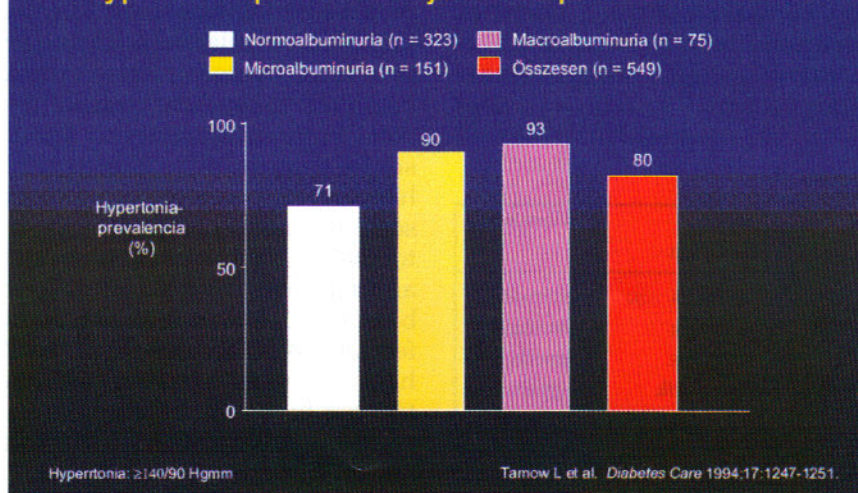
A hypertonia előfordulásának világméretű megoszlása



A diabetes mellitus világméretű előfordulása



A hypertonia prevalenciája 2-es típusú diabetesben



csoportok között a választás alapszempontja, hogy diabetes és hypertonia esetén olyan szert célszerű indikálni, amely megbízható vérnyomás-csökkenést hoz létre, anyagcsere-semleges, az insulin-érzékenységet növeli, mellékhatás-profilja és hozzáférhetősége (ára) kedvező.

Az ACE-gátlók ma nem vitatott módon az elsőként választandó szerek élén állnak. Egységes irodalmi állásfoglalás szerint e szerek hatékonyan csökkentik a vérnyomást, nephroprotektívek, anyagcsere-hatás szempontjából semlegesnek minősülnek. Egyes képviselőikről az insulinérzékenységet növelő hatást is kimutatták. Bár a legtöbb tapasztalat captoprillel kapcsolatos, ma elsősorban a tartós hatású szerek (enalapril, lisinopril, ramipril, tran dokolt. Az újabb szerek több klinikai vizsgálatban igazolták előnyös hatásukat diabetes mellitusban. Ismert mellékhatásai (elsősorban köhögés) figyelemmel kell lennünk, ezek jelentkezése esetén inkább angiotensin AT_1 -receptor-antagonista szert (losartan, valsartan) célszerű használnunk. Az utóbbi hatástani csoportba tartozó szerekkel jelenleg zajlanak az olyan jellegű, nagy klinikai vizsgálatok, amelyek ACE-gátlókkal már évekkkel ezelőtt befejeződtek. Az előzetes adatok szerint azonban az angiotensin AT_1 -receptorantagonista szerek is megbízható és előnyös vérnyomás-csökkentők, s diabeteshez társuló hypertonia kezelésében növekvő alkalmazásukra lehet világszerte számítani.

Az α_1 adrenerg-receptor antagonist doxaszin újabban került a figyelem középpontjába. Előnyösen hatnak a metabolikus paraméterekre, csökkentik az insulinrezisztenciát, kedvező hatásuk van a diabetesben gyakrabban előforduló erectilis diszfunkcióra. Egy jelenleg zajló nagy klinikai tanulmányban viszont a bal kamra systolés funkciójának romlását figyelték meg. A nem kívánatos mellékhatás inkább az adott tanulmány speciális randomizációjának, semmint a gyógyszer jellegzetességének volt betudható. Nem vitás ugyanakkor, hogy diabeteses autonóm neuropathia talaján jelentkező

2. táblázat A vérnyomásértékek definíciója és osztályozása

Kategória	Systolés vérnyomás (Hgmm)	Diastolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	<120	<80
Normális vérnyomás	<130	<85
Magas-normális vérnyomás	130-139	85-89
Enyhe hypertonia	140-159	90-99
Középsúlyos hypertonia	160-179	100-109
Súlyos hypertonia	≥180	≥110
Izolált systolés hypertonia	≥140	<90

Ha a beteg systolés és diastolés vérnyomása alapján különböző kategóriába esik, akkor a magasabb kategória alkalmazandó

orthostaticus hypotonia esetén a dioxasozin alkalmazása kerülendő.

A moxonidin, rilmenidin a legújabb hatástani csoport, az imidazolin I_1 -receptor-agonista szerek képviselői. Centrális hatásból eredően csökkentik a sympathicus tónust, a systolés és diastolés vérnyomás-csökkenés döntően a perifériás vascularis rezisztencia csökkenéséből ered. A gyógyszer mellékhatás-profilja kedvező.

A calcium-antagonista szereket nem helyes egységes csoportként kezelni. A rövid hatástartamú, dihidropiridinek alcsoportba tartozó nifedipin kiszorult a terápiás palettáról, miután cardiovascularis mortalitást növelő hatása mellett szóló adatok váltak ismertté. A hosszú hatástartamú dihidropiridinek és a fenilalkilamin-alcsoport tagjai jól hasznosíthatók a diabeteshez társuló hypertonia kezelésében. Mellékhatásairól (kipirulás, alsó végtagi oedema, obstipáció) tudni kell. ACE-gátló szerekkel való kombinálása előnyösnek bizonyult.

A diuretikumok a legrégibben használt hatástani csoportot alkotják. Használatuk kissé háttérbe szorult napjainkban, pedig meggyőző tanulmányok szólnak előnyös, a cardio-

vascularis mortalitást csökkentő hatásuk mellett. Bal kamra elégtelenség esetén adásuk kombinációban gyakran indokolt. A kacs-diuretikumok (furosemid) használata nem nélkülözhető az azotaemiás cukorbeteg kezelésében. Új szer (indapamid) fogja rövidesen bővíteni a hazánkban rendelkezésre álló diuretikumok csoportját.

A béta-blokkoló szerek kissé háttérbe szorultak, ennek ellenére alkalmazásuknak megfelelő esetben helye van. Elsősorban cardioselectiv szert kell választani. A myocardialis infarctus secunder preventiójában kiemelt szerepe van, ilyen esetben mellőzése szakmai hibának minősül. A lipid-profil elrontó irányba tolhatja el, egyes esetekben a hypoglykaemiát kísérő tünetek „gyengülhetnek” béta-blokkoló kezelés kapcsán. Kombinációs kezelésben is helye lehet.

A kívánatos vérnyomás-célérték elérése, ill. a célszerv-védelem szempontjából gyakran indokolt cukorbeteg hypertoniáját kombinált kezeléssel befolyásolni. Az elvi lehetséges kombinációk közül kiemelt jelentőségűek az alábbiak: ACE-gátló + calcium-antagonista szer, ACE-gátló + cardioselectiv

béta-blokkoló, calcium-antagonista + cardioselectiv béta-blokkoló. Szövődmények, társuló betegségek esetén azonban más kombinációknak is helye lehet.

Irodalomjegyzék:

1. de Châtel R: Hypertonia és diabetes mellitus. In: Diabetes mellitus. A cukorbetegség klinikai vonatkozásai (szerk.: Halmos T, Jermendy Gy). Medicina Kiadó, Budapest, 1998.
2. Farkas K, Noll É, Jermendy Gy: Alapellátásban nyilvántartott cukorbeteg micro-albuminuria szűrése. Orv Hetil 138: 459-465, 1997.
3. Jermendy Gy, Ferenczi J, Farkas K, Nadas J, Noll É: Az antihypertensio kezelés jellegzetességei alapellátásban nyilvántartott nem-insulin-dependens cukorbeteg körében. Diab Hung 5: 21-26, 1997.
4. Farkas K, Noll É, Jermendy Gy: Szív és érrendszeri megbetegedések kockázati tényezői alapellátásban nyilvántartott nem-insulin-dependens cukorbeteg körében. Magyar Belorv Arch 50: 293-298, 1997.
5. Jermendy Gy, Farkas K, Ferenczi J, Nadas J, Noll É: A hypertonia kezelésének jellegzetességei és eredményessége háziorvosi praxisban nyilvántartott nem-insulin-dependens cukorbeteg körében. Orvostovábbképző Szemle őszi különszám 15-22, 1997.
6. Jermendy Gy: Az antihyperglykaemiás és antihypertensio kezelés jelentősége nem-inzulin-dependens diabetes mellitusban – a UKPDS főbb eredményei. Diabetol Hung 6 Suppl 3: 9-18, 1998.
7. Jermendy Gy: Antihypertensio kezelés diabetes mellitusban. Medicus Anonymus 6 (10): 8-9, 1998.
8. Halmos T: A metabolikus szindróma legújabb vonatkozásai. LAM 8: 84-95, 1998.
9. Nagy J, Molnár M, Wittmann I: A microalbuminuria jelentősége a diabeteses nephropathia diagnózisában és kezelésében. Diab Hung 4: 5-11, 1996.
10. Jermendy Gy: Új lehetőség a metabolikus x-szindrómához társuló hypertonia kezelésében. Cardiol. Hung. 2000/2 Suppl: 13-17, 2000.

ÚJSÁGÍRÁS ÉS KÖNYVKIADÁS AZ ORVOSTUDOMÁNYBAN I. NEMZETKÖZI KONGRESSZUS

2000. szeptember 15-16.

Helyszín:
Danubius Hotel Gellért
(1111 Budapest, Szent Gellért tér 1.)

Információ: MOTESZ 1051 Budapest, Nádor u. 36. Telefon: 311-6687, Fax: 383-7918 E-mail: motesz@elender.hu Internet: <http://www.motesz.hu>

Magyar Atherosclerosis Társaság XIII. Kongresszusa

Időpontja: 2000. október 12-14.

Helyszín: Sopron – Hotel Szieszta

Tervezett szekciók: Az atherosclerosis új és klasszikus rizikótényezői
Az antilipidaemiás kezeléssel szerzett tapasztalatok

A secunder preventio területei

Országos Alapellátási Kongresszus 2000.

Időpontja: 2000. október 26-28.

Helyszín: Budapest – Semmelweis Egyetem