

PARAGH GYÖRGY DR., KATONA ÉVA DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

POTENCIÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK DIABÉTESZBEN

DIABETOLÓGIA

A DIABETES MELLITUS INCIDENCIÁJA A FEJLETT NYUGATI ORSZÁGOKBAN AZ UTÓBBI ÉVTIZEDBEN JELENTŐSEN NŐ. A DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ EGYÉNEK ÉLETKILÁTÁSAIT KARDIOVASZKULÁRIS KOMPLIKÁCIÓIK HATÁROZZÁK MEG. JELEN ÖSSZEFOGLALÓBAN A DIABETES MELLITUSBAN GYAKRAN ELŐFORDULÓ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK KÖZÜL A LIPIDABNORMALITÁST, A HIPERTÓNIA-T ÉS AZ OBESITÁST RÉSZLETEZZÜK. EGYÉB, AZ UTÓBBI IDŐBEN KÜLÖNÖSEN ELŐTÉRBE KERÜLŐ RIZIKÓTÉNYEZŐKKEL, MINT PL. GYULLADÁSOS MARKEREK, HOMOCISZTEIN, FIBRINOGÉN, PAI-1, TROMBOCITAFUNKCIÓ VÁLTOZÁSOKKAL A LIMITÁLT TERJEDELEM MIATT NEM FOGLALKOZUNK. AZ ÖSSZEFOGLALÓ VÉGÉN RÖVID ÁTTEKINTÉST ADUNK A FŐBB RIZIKÓTÉNYEZŐK LEGFONTOSABB KEZELÉSI IRÁNYELVEIRŐL.

KULCSSZAVAK: HIPERTÓNIA, METABOLIKUS SZINDRÓMA, DYSLIPIDAEMIA, OBESITAS

POTENCIAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN DIABETES MELLITUS. THE INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS IN THE WESTERN EUROPEAN COUNTRIES IS SIGNIFICANTLY INCREASING IN THE LAST DECADE. LIFE EXPECTANCIES OF THE INDIVIDUALS WITH DIABETES MELLITUS ARE DETERMINED BY CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS. IN THIS PAPER THE MOST FREQUENT CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ARE SUMMARIZED, ESPECIALLY DIABETES MELLITUS, LIPID ABNORMALITIES, HYPERTENSION AND OBESITY. OTHER RISK FACTORS, HIGHLIGHTED RECENTLY SUCH AS INFLAMMATORY MARKERS, HOMOCISTEIN, FIBRINOGEN, PAI-1, ALTERATIONS OF THE PLATELET FUNCTION ARE NOT DESCRIBED BECAUSE OF THE LIMITED EXTENSION. FINALLY WE BRIEFLY SUMMARIZE THE MOST IMPORTANT TREATMENT GUIDELINES OF THE RISK FACTORS.

KEYWORDS: HYPERTENSION, METABOLIC SYNDROME, DYSLIPIDEMIA, OBESITY

A szívkoroszorúér-megbetegedés a fejlett nyugati országokban a vezető halálok. A kardiovaszkuláris megbetegedéseket illetően az elmúlt 30 évben jelentős csökkenés volt megfigyelhető. Az amerikai populációban 1972-1994 között a kardiovaszkuláris mortalitás 40-50%-kal csökkent (1). Ennek a csökkenésnek a hátterében az ateroszklerózis patomechanizmusának jobb megértése és a rizikófaktorok szerepének felismerése áll. Ezen kívül az új, hatékony gyógyszerek mindennapi gyakorlatban történő széleskörű alkalmazása is szerepet játszik. A kardiovaszkuláris betegségek elleni küzdelmet nehezíti az a tény, hogy az utóbbi időben a diabetes mellitus incidenciája ugrás-szerűen nő a fejlett nyugati országok-

ban. Az ateroszklerózis a diabetes mellitus leggyakoribb szövődménye. A koronária és a cerebrovaszkuláris ér-betegségek 2-3-szor, a perifériás ér-betegségek 4-szer gyakrabban fordulnak elő diabéteszes betegekben, mint az egészséges populációban. A 2-es típusú cukorbetegség 75%-a az ateroszklerózis, a makrovaszkuláris szövődmények következtében hal meg. A fejlett nyugati országokban az egészségügyi költség 6-12%-át a diabéteszre fordított kiadás jelenti (2). Az utóbbi évtized vizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus megjelenése előtt már kialakulnak olyan anyagcsere változások, amelyek fokozzák az érlemezsedésre való hajlamot. Az érlemezsedés kialakulásában igen jelentős szerepe

van az endothelnek. Az endothelium egy dinamikusan változó több funkció-szerv, amely a vaszkuláris tónus és a hemosztázis szabályozásában jelentős szerepet játszik. Az erek falát bélelő sejtréteg kapcsolatba kerül a keringésben lévő komponensekkel, és a szervezet különböző szöveteivel. Az endothelsejtek ezen kapcsolat során olyan mediátorokat termelnek, amelyek közvetlenül hatnak a környező sejtekre és visszahatnak az endothelfunkciójára is. Ily módon képesek szabályozni a vaszkuláris tónust, a hemosztázist, a fibrinolízist és a gyulladást, valamint képesek fenntartani a megfelelő permeabilitást annak érdekében, hogy az artéria falba szállítódjanak az életfontos alkotóelemek (3).

LIPIDELTÉRÉSEK ÉS AZ ENDOTHELVÁLTOZÁSOK

A 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában igen jelentős tényező az inzulinrezisztencia. A perifériás sejtek felszínén elhelyezkedő inzulinreceptorok jelátviteli folyamata összetett, az abban résztvevő fehérjék többszörös foszforilációján át megvalósuló reakciósorozat. Első lépésként az inzulin kötődik az inzulinreceptor extracellulárisan elhelyezkedő alfa alegységéhez, amelyet követően a béta egység autofoszforilációja jön létre (4). Az ezt követő inozitol-foszfát felszabadulást követően a glükóz transzporter-4 aktiválása lehetővé teszi a glükóz felvételét. A perifériás sejtek receptorai érzéketlenek az inzulin iránt. Ennek következtében a sejtek az inzulinhatás hiányában nem tudják felvenni a glükózt. Mindez a vércukorszint emelkedéséhez és következményes hyperinsulinaemiához vezet. Az emelkedett vércukorszint, szabad zsírsav- és inzulinszint együttesen a májban fokozza a VLDL képződését. Ezen kívül megfigyelhető a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért felelős lipoprotein-lipáz aktivitásának csökkenése. Ennek eredményeként megemelkedik a triglicerid-, csökken a HDL-szint, amelyet mérsékelt koleszterinszint emelkedés kísér. A lipoprotein anyagcsere változása a lipoprotein partikulák minőségi összetételének módosulását hozza létre. Az intracelluláris koleszterin szintézist meghatározó enzim, a HMG-CoA redukáz aktivitás fokozódik 2-es típusú diabeteses betegekben, amely a fokozott koleszterin szintézisre utal. A hypertriglyceridaemia visszahat az alapbetegségre azáltal, hogy fokozza az inzulinrezisztenciát. A magas trigliceridszint az atherogén small dense LDL szintjének a növekedéséhez és a védő hatású lipoprotein frakció, a HDL szintjének csökkenéséhez vezet.

A hyperlipidaemia eredményeként csökkenhet a nitrogén-monoxid (NO) koncentrációja, endothel-diszfunkció alakulhat ki, amely elősegítheti az ateroszklerózis progresszióját (5). A nitrogén-monoxid vazodilatátor hatású, gátolja a monocyták adhéziónak, a simaizomsejt-proliferációt és a trombocita-aggregációt. Az NO termelés csökkenése az előbb említett funkciók károsodását eredményezi és endothe-

lialis-diszfunkciót hozhat létre. Más endothel eredetű, relaxáló faktorok (pl. PGI_2 és EDHF) termelése is módosul, amely hozzájárulhat az endothel-diszfunkció kialakulásához. Az NO termelés csökkenésében a szubsztát L-arginin, illetve a ko-faktor, a tetrahidrobiopterin hiánya, valamint a nitricoxid-szintáz enzim polimorf mutáció következtében kialakuló kóros működése játszhat szerepet (6). Az NO csökkent termelésén kívül megfigyelhető a fokozott felhasználódás, amelyet a reaktív oxigén gyökök felszaporodása, mint a szuperoxid-anion elősegíthet (7, 8). A nitricoxid-szintáz fokozhatja a szuperoxid-anion termelést abban az esetben, amennyiben hiányzik az enzim ko-faktora, a tetrahidrobiopterin (BH4). Diabetes mellitusban mind a fokozott oxidáció, mind a ko-faktor hiány elősegítheti az NO fokozott felhasználódását, és ezáltal szintjének csökkenését. Másrészt a lipidanyagcsere változása is elősegíti a subendotheliális térben lévő makrofágok koleszterin felvételét.

A koleszterin a keringésből a szomatikus sejtek felszínén elhelyezkedő ún. natív LDL-receptoron keresztül kerül a sejtekbe. A sejtek felszínén elhelyezkedő LDL-receptorok a ligand kötődését követően lefűződnek, majd ezt követően enzimeket tartalmazó vezikulákkal kapcsolódnak és lebomlanak. A lebontás során felszabaduló koleszterin gátolja az intracelluláris koleszterin szintézis kulcsenzimét, a HMG CoA redukáz és ezáltal a sejt koleszterin szintézisét, gátolja az LDL-receptorok képződését, és így védi a sejtet a nagy mennyiségű koleszterin felhalmozódásától. Ha az LDL módosul, akkor a metabolizmusa az ún. scavenger receptoron keresztül történik, amely receptorokat makrofágok, makrofág-szerű sejtek, valamint módosult érfa-li simaizomsejtek tartalmaznak. Az így felvételre kerülő LDL nem váltja ki az előbb említett negatív feedback mechanizmust. Így ezen sejtekben felhalmozódik a koleszterin, és belőlük ún. habos sejtek jönnek létre, amely az atherogenezis kezdeti lépése. Az előbbiekből is következik az, hogy az érelmeszesedés folyamatában igen jelentős szerepe van a monocyták-makrofágoknak és az oxidált LDL-nek. Az oxidációs folyamatok a keringő monocyták szubintimális térbe kerülését is elősegítik, ugyanis az oxidált LDL az en-

dothelsejteken a vaszkuláris adhéziónak molekulák expresszióját fokozva a monocyták lokális felhalmozódását hozza létre (9). A szubintimális térbe került monocyták aktiválódnak, makrofágokká alakulnak. Felszínükön megjelennek a scavenger receptorok, amelyek már képesek az oxidált LDL felvételére (10). Az így felvett LDL nem indítja be a feedback mechanizmust, így a sejtek koleszterin tartalma nagymértékben megnő, ún. habos sejtekké válnak, amely az ateroszklerózis kezdeti lépése. A HDL képes gátolni az LDL oxidációját, az endothel felszínén az adhéziónak molekulák megjelenését, és így képes megakadályozni az ateroszklerotikus plakk kialakulását (11). Tehát a HDL csökkenése az ateroszklerózis elősegítő tényezője lehet. A dyslipidaemia mellett gyakran észlelhető az ateroszklerózis másik fontos rizikófaktor, a hipertónia.

AZ INZULIN VÉRNYOMÁS-EMELŐ HATÁSA

Manicard és mtsai. elhízott hipertóniás és nem hipertóniás betegeket vizsgáltak. Azt nézték, hogyan változik a két betegcsoportban a glükózterhelést követően a szérumszint. Vizsgálataik szerint az elhízott hipertóniás csoport szérumszintje a nem hipertóniás csoport háromszorosának adódott. Arra a következtetésre jutottak, hogy a vérnyomás emelkedéséért az inzulinrezisztencia önmagában, vagy az inzulinrezisztencia következtében kialakult hyperinsulinaemián keresztül felelős (12). Ferrannini és mtsai. normális testsúlyú, nem-cukorbeteg, valamint normális testsúlyú, esszenciális hipertóniás, nem cukorbeteg egyéneket vizsgáltak. Hyperinsulinaemiás-normoglykaemiás clamp technikával nézték az egésztest inzulin mediatált cukorfelvételét. Azt találták, hogy esszenciális hipertóniában 30-40%-kal csökkent az egésztest glükózfelvétel, amelynek hátterében az inzulinrezisztencia állt. Az inzulinrezisztencia mértéke a vérnyomás emelkedésével szorosan összefüggött (13). Laakso és mtsai. azt találták, hogy esszenciális hipertóniában az inzulinrezisztencia előfordulása 50-60% között van (14). Esszenciális hipertónia esetén az izmokban lévő glikogén szintézisét befolyásolja az inzulinrezisztencia. Ebből a szempontból nagyon hasonlít a 2-es

típusú diabetes mellitusra és az elhízásra, ezért a hipertóniát metabolikus betegségnek kell tekinteni. Az inzulinrezisztencia az energia szükségletek megváltoztatásán, vagy a glükóz metabolizmus lipid irányba történő eltolásán keresztül fejtheti ki hatását.

A HYPERINSULINAEMIA VESEFUNKCIÓKRA GYAKOROLT HATÁSA

DeFronzo és *mt sai.* vizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a hyperinsulinaemia normális vércukorszint fenntartása mellett is 30-40%-kal csökkenti a vese nátrium kiválasztását (15). Az inzulinnak ez az antinatriuretikus hatása a disztális és proximális tubulusokra lokalizálódik. Ezen inzulinhatás következtében Weidmann és *mt sai.* szerint növekedik a teljes test nátriumtartalma, az intracelluláris nátriumkoncentráció. Mindez fokozza az érfali simaizomsejtek angiotenzin II és noradrenalin iránti érzékenységet, és így módon elősegíti a hipertónia kialakulását (16). Mindezek mellett az inzulin-hatással van a különböző ionszintű csatornákra. Fokozza a Na^+ - H^+ pumpa aktivitását, amely az intracelluláris Na^+ -szint emelkedéséhez és a H^+ -ion koncentráció csökkenéséhez vezet. Az intracelluláris Na^+ koncentráció emelkedése a Na^+ - Ca^{++} -csatorna nyitását eredményezi, amelynek következtében fokozódik a Ca^{++} intracelluláris beáramlása. Ez az intracelluláris Ca^{++} -szint növekedésén keresztül az aktomiozin komplex aktiválásán keresztül fokozott artériás simaizomsejt kontrakciót okoz, amelyet az angiotenzin II és a noradrenalin iránti érzékenység is fokoz. DeFronzo és *mt sai.* szerint az inzulin fokozza a Na^+ - K^+ -ATP-áz aktivitását. Amennyiben ez az enzim rezisztens az inzulinnal szemben, akkor az intracelluláris Na^+ felhalmozódása figyelhető meg, amely az előbb leírtakhoz hasonló elváltozást hoz létre (17). Az inzulin a Ca^{++} -ATP-áz működését is befolyásolja. Ezzel magyarázzák azt, hogy az inzulin lokális hatásaaként vazodilatáció alakul ki, ugyanis – a fenti enzim aktiválásával – csökkenti az intracelluláris Ca^{++} koncentrációt.

Az ionszintű csatornákra és a vesére gyakorolt hatás révén megnövekedett intracelluláris Na^+ és Ca^{++} tartalom fokozza a katekolaminok iránti érzé-

kenységet, ezért felvetődött az a kérdés, hogy vajon cukorbetegségben hogyan változik a noradrenalin metabolizmusa (18). *Daly* vizsgálatai alapján ismert, hogy mind a szénhidrát bevitel indukálta inzulinszint-emelkedés, mind az exogén inzulin bevitel a máj-, vázizom-, és zsírszövetben a noradrenalin anyagcsere fokozódását hozta létre (19). *Koev* és *mt sai.* azt találták, hogy emberben a plazma inzulinszint és a noradrenalin-szint között pozitív korreláció volt (20). Felvetődött az a kérdés, hogy a noradrenalin fokozott termelődése esetleg nem a vérvétel okozta szimpatikus izgalom eredménye-e és esetleg ez független lehet az inzulin hatástól. Ezért *Kurose* és *mt sai.* megvizsgálták, hogy a szomatosztatin képes-e gátolni a hyperglykaemia szimpatikus idegrendszerre kifejtett hatását. Azt találták, hogy a szomatosztatin gátló hatást fejtett ki. Ezzel indirekt módon bizonyították, hogy ez a hatás az inzulin hatásával magyarázható (21).

A HYPERINSULINAEMIA DIREKT ÉRHATÁSA

Az inzulin fent említett vesére, ionszintű csatornákra, és szimpatikus idegrendszerre gyakorolt hatásán kívül megfigyelhető az artéria falra gyakorolt közvetlen hatása, amelynek eredményeként a növekedési faktorokon keresztül fokozódik az érfali simaizomsejtek proliferációja, a kötőszövet szintézise, a lipid plakkok képződése, amelyet azok csökkent felszívódása kísér. Ez az érfalra gyakorolt direkt hatás is elősegíti a hipertónia kialakulását a diabéteszes betegekben (22).

OBESITAS

Az obesitas és a kardiovaszkuláris halálozás között ún. J alakú görbével jellemezhető összefüggés figyelhető meg. Az alacsony testsúly mellett és az optimális testsúlyt meghaladó súlynövekedés mellett fokozatosan nő a halálozás. A testsúly növekedése és a diabétesz kialakulása lineáris összefüggést mutat. *Knowler* és *mt sai.* kimutatták, hogy már a 20-25 kg/m² BMI mellett is jelentősen nő a diabétesz incidencia aránya. A testsúly további növekedése még kifejezettebb emelkedést okoz, 40 kg/m² feletti BMI-nél 60-szorosára nő az új diabétesz elő-

fordulási gyakorisága (23). Després és *mt sai.* arra hívták fel a figyelmet, hogy a viscerális obesitas az, ami elsősorban felelős az obesitasban kialakult kedvezőtlen metabolikus állapotokért (24). Mások azt mutatták ki, hogy azonos teljes testzsír tartalom mellett abban az esetben, ha a viscerális zsírtartalom nőtt, akkor hypertriglyceridaemia, HDL csökkenés, glükóztolerancia, hyperinsulinaemia és a gyulladásos markerek emelkedése figyelhető meg (25, 26, 27). *Lemieux*, *Després* és *mt sai.* beszámoltak arról, hogy férfiaknál 90 cm feletti derékkörfogot és 2 mM feletti trigliceridszint alapján az inzulinrezisztencia szindrómában szenvedő egyének 80%-át ki lehet szűrni (28). A 2-es típusú diabéteszben észlelhető centrális obesitas és inzulinrezisztencia miatt a viscerális zsírszövet fokozott mértékben termel plazminogén aktivátor inhibitor (PAI)-1-et (29). A PAI-1 szintjének emelkedése a fibrinolitikus rendszer aktivitásának csökkentése révén szerepet játszhat az aterotrombózis és a koszorúér-betegség kialakulásában. Az obesitas, a hypertiglyceridaemia és az interleukin-6 szintjének növekedése a májban a fibrinogén termelés fokozódását eredményezi, amely hyperfibrinogenaemiát hoz létre. Ez a reológiai viszonyok megváltozását, a trombocita-aktiváció és a thrombusképződés fokozódását eredményezi. A trombocita-aktiváció fokozódásához a membrán lipidösszetevőinek dyslipidaemia miatti megváltozása, és az oxidatív folyamatok fokozódása, és a glükációs végtermékek felszaporodása is hozzájárul. Fenti eltérések egyéb, az aterogenezisben szerepet játszó sejtek, mint pl. az endothel, makrofág, simaizomsejt működését is módosítják. Diabéteszben csökken a monocyta-makrofág funkciója, amely az infekcióra való fokozott hajlam miatt a gyulladásos markerek, IL-2, CRP, szérum amiloid-A szintjének emelkedését hozzák létre. Ezen gyulladásos markerek emelkedéséhez a diabéteszben észlelhető egyéb metabolikus tényezők, így pl. a TNF-alfa szintjének emelkedése is hozzájárulnak. A gyulladásos markerek nemcsak az ateroszklerózis kialakulásában, hanem a plakk instabilitása révén az akut kardiovaszkuláris események létrejöttében is jelentős szereppel bírnak. A diabéteszben észlelhető hyperurikaemia

1. TÁBLÁZAT: DIABETES MELLITUSBAN ÉSZLELHETŐ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK

- ▶ INZULINREZISZTENCIA
- ▶ HYPERGLYKAEMIA
- ▶ DYSLIPIDAEMIA
- ▶ HIPERTÓNIA
- ▶ OBESITAS
- ▶ PAI-1 NÖVEKEDÉS
- ▶ FIBRINOGENSZINT-NÖVEKEDÉS
- ▶ TROMBOCITA-AKTIVÁCIÓ FOKOZÓDÁS
- ▶ HEMOGLOBIN, HEMATOKRIT NÖVEKEDÉS
- ▶ HYPERURIKAEMIA
- ▶ TNF-ALFA, CRP, SAA, IL-6, IL-2 NŐ
- ▶ OXIDÁCIÓ, GLIKÁCIÓ FOKOZÓDÁS

és csökkent növekedési hormontermelés tovább rontja a helyzetet (1. táblázat).

Ezek a kedvezőtlen metabolikus állapotok már a diabetes megjelenése előtt is gyakran kimutathatók és ezzel magyarázható Haffner és mtsainak az a megfigyelése, amely szerint a klinikai diabetes megjelenésekor már gyakran súlyos, előrehaladott érmezsenedésre utaló tünetek észlelhetők (30). Ez azt eredményezi, hogy az akut kardiovaszkuláris halálozást kedvezően befolyásoló invazív beavatkozások (PTCA, CABG) eredményei is szerényebbek a nem diabeteses betegekhez viszonyítva.

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A 2-es típusú diabeteses betegek 75%-a elhízott, ezért arra kell törekedni, hogy 25 kg/m² BMI felett, valamint nőknél 88, férfiaknál 102 cm feletti háskőfogot esetén részletes rizikófelmérés történjen, és életmódbeli változtatásokkal, a napi összkalória-bevitel optimalizálásával, a fizikai aktivitás növelésével csökkenteni lehessen a viscerális obesitást. Abban az esetben, amennyiben a BMI 30 kg/m² fe-

lett van és a háskőfogot meghaladja nőknél a 88, férfiaknál a 102 cm-t, valamint a betegnél 2 vagy több rizikófaktor áll fenn, azonnali intenzív fizikai aktivitást és fogyókúrát kell kezdeni annak érdekében, hogy a kedvezőtlen metabolikus állapotokat megszüntessük. A korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a testsúly 5-10%-os csökkenése is jelentősen javítja az előbb említett metabolikus paramétereket.

Korábbi nagy prospektív tanulmányokba bevont diabeteses betegek adatai arra hívták fel a figyelmet, hogy a lipidcsökkentő kezelés nagyobb haszonnal járt a diabeteses betegekben, mint a nem-diabeteses populációban. Ezek az adatok is szükségessé teszik a diabetes mellitusban és a metabolikus szindrómában szenvedő egyénekben a vércukorértéken kívül a lipidszintek normalizálását. A National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III alapján a diabeteses és a metabolikus szindrómában szenvedő betegek a magas rizikójú csoportba tartoznak. Az LDL-koleszterinszint célértéke ebben a populációban 2,6 mM (31). Ezen kívül törekedni kell arra, hogy a trigliceridszint 1,7 mM-nál kisebb, a HDL-koleszterinszint férfiaknál 1,0 mM-nál, nőknél 1,2 mM-nál nagyobb legyen. Ezen célértékeket a megfelelő diétával, életmóddal és a vércukorérték rendezésén kívül a megfelelő lipidcsökkentő kezeléssel tudjuk elérni. Triglicerid-szaporulatnál és HDL csökkenésnél elsősorban fibrátkészítmények, koleszterinemelkedésnél elsősorban statinok adása javasolt. Amennyiben a koleszterin és a triglicerid szintje is magas, először statin adása javasolt. A kezelés eredménytelensége esetén a statin + fibrát kombináció javasolt. A lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazása mellett figyelemmel kell lenni

azok metabolizmusára, annak érdekében, hogy a nemkívánt mellékhatásokat kiküszöböljük.

A diabetes mellitusban szenvedő egyéneknél 130/80 Hgmm-es vérnyomásérték az elfogadható, ami azal magyarázható, hogy diabetes mellitusban gyakran 3 vagy több rizikófaktor együttes jelenléte fordul elő, és ez alacsonyabb vérnyomásértéknél is jelentős mértékben fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot. A veseérintettségben szenvedő albuminuriás betegeknek a célérték 125/75 Hgmm. A mikro- és makroalbuminuria általános prevalenciája 30-35% mindkét diabeteses típusban. A mikroalbuminuria érkárosodást jelez, amely egyértelmű patológiai összefüggést mutat a célszervkárosodással a vesékben és az érrendszerben. A vérnyomás megfelelő célértékének elérése érdekében a randomizált kontrollált vizsgálatok eredményei alapján diuretikumok, bétareceptor-blokkolók, ACE-gátlók, kalciumcsatorna-blokkolók és angiotenzin-receptor-blokkolók alkalmazása a kívánatos (32, 33, 34, 35). A diuretikumoknál a metabolikusan semleges indapamid, mint nem tiazid típusú diuretikum alkalmazása javasolt, míg a bétareceptor-blokkolóknál szintén a kedvezőbb metabolikus hatással rendelkező alfa-blokkoló és antioxidáns hatású carvedilol adása preferálandó. Az első választandó szerek közé az ACE-inhibitorokat és az angiotenzin-receptor-blokkolókat kell tenni a diabetes mellitusban észlelt hipertóniába. A kalciumantagonisták alkalmazásánál fel kell hívni a figyelmet arra, hogy metabolikusan neutrálisak, de a rövid hatástartamú szerek fokozhatják a proteinuriát. A hosszú hatástartamú készítmények jótékony hatása az ALLHAT vizsgálatban is igazolódott (36).

IRODALOM

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
2. American Heart Association. 2001 heart and stroke statistical update. Available from <http://www.americanheart.org/statistics>. Accessed March 5, 2001.
3. Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, et al. Nitric oxide and

prostacyclin: divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscl Thromb* 1991; 11: 254-260.

4. Kellerer M, Lammers R, Häring HU. Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 97-106.
5. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; 87: 682-685.

6. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.

7. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 2000; 18: 363-374.
8. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844.

9. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, et al. Modification of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3883–3887.
10. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: A new chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2805–2809.
11. Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, et al. The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993; 294: 829–835.
12. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, et al. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62 (6): 1302–1304.
13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 317 (6): 350–357.
14. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 1989; 19 (6): 518–526.
15. DeFranzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35 (4): 389–397.
16. Weidmann P, Saxenhofer H, Shaw-SG, et al. Atrial natriuretic peptide in man. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 229–241.
17. DeFranzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 173–194.
18. DeChatel R: Hipertónia és diabetes mellitus. In: Halmos T, Jermendy Gy, editors. *Diabetes mellitus*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt; 1997. p. 495–511.
19. Daly PA, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM. Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 240–248.
20. Koev D, Ovtcharova N, Kamenova P, et al. Catecholamine excretion in insulin-treated diabetic patients. *Z. Gesamte Inn Med* 1990; 45 (22): 687–688.
21. Kurose T, Tsuda K, Ishida H, et al. Glucagon, insulin and somatostatin secretion in response to sympathetic neural activation in streptozotocin-induced diabetic rats. A study with the isolated perfused rat pancreas in vitro. *Diabetologia* 1992; 35 (11): 1035–1041.
22. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87 (6): 2246–2252.
23. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, et al. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144–156.
24. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33: 534–541.
25. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826–834.
26. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497–511.
27. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961–967.
28. Lemieux I, Pascot A, Couillard C. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179–184.
29. Alessi MC, Peiretti F, Morange P. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue. Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860–867.
30. Haffner SM, Stern MP. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893–2892.
31. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 286: 2486–2497.
32. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: S 310–316.
33. Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 3): S 82–85.
34. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. The Captopril Prevention Project (CAPP) Study Group. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1: 466–467.
35. Jonsson B, Hansson L, Stalhmar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med* 2003; 253: 472–480.
36. 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.