

Anyagcserebetegségek

A carvedilol helye a hipertóniás, metabolikus eltéréssel is rendelkező betegek kezelésében

Paragh György dr., Balogh Zoltán dr.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A 2-es típusú diabetesz prevalenciája növekedésének hátterében döntően a fizikai inaktivitás és a zsírban-kalóriában gazdag étrend által kiváltott elhízás áll. Az inzulinrezisztenciához, a 2-es típusú diabeteszhez és a metabolikus szindróma egyéb megjelenési formájához gyakran társul a hipertónia. Az inzulinrezisztencia az inzulin vazodilatátor hatásának elvesztése, a fokozott Na⁺- és vízretenció révén az érfa simaizomsejtek fokozott aktivitásához és a szimpatikus idegrendszer túlzott működéséhez vezetve okoz hipertóniát. A nem-szelektív, járulékos vazodilatátor és antioxidáns tulajdonságú carvedilol az inzulinérzékenység javításával előnyös anyagcsere-hatásokkal rendelkezik.

A WHO elemzése szerint a világon a felnőtt lakosok között átlagosan 4% a cukorbeteg aránya, ez az arány 2025-re várhatóan 5,4%-ra emelkedik majd. Ennek hátterében a mozgásszegény életmód, az energiadús étkezés, a lakosság elöregedése és az obesitas pandémiája állhat (1). Hazánkban kb. 500 ezerre tehető az ismert cukorbeteg becsült száma. A cukorbeteg 90%-át a 2-es típusú diabeteszesek alkotják, akik gyakran magukban hordozzák a metabolikus szindróma egyéb jeleit is (hipertónia, atherogen dyslipidaemia, visceralis elhízás, hyperuricaemia, inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, csökkent fibrinolízis, stb.). A 2-es típusú cukorbeteg 75%-a valamely makrovaszkuláris szövődmény (koronáriabetegség, stroke) következtében hal meg. A csökkent glükóztoleranciájú (IGT) egyének átlagos prevalenciája 5-10% közötti, az ő kardiovaszkuláris morbiditásuk és mortalitásuk is jelentősen fokozott. A 2-es típusú cukorbetegség felismerésekor már több mint 50%-ban észlelhető hipertónia, illetve egyéb, a diabéteszrel összefüggő vaszkuláris betegség (2). Nincs éles határvonal a metabolikus szindróma és a túlsúlyos 2-es típusú cukorbetegség között, ezen kívül a metabolikus szindróma diagnosztikai kritériumai is többször változtak.

A metabolikus szindróma tényleges prevalenciájának meghatározását a fenti tényezők nagymértékben nehezítik, de az európai eredetű felnőtt népességben kb. 20-25%-ra tehető az előfordulása (3). Az IR/HI jelentősen fokozza a szimpatikus idegrendszer aktivitását, fokozódik az erek simaizomzatának keringő katecholaminok és angiotenzin-II iránti érzékenysége, az alfa-adrenerg receptorok izgalma a vázizmokat

ellátó arteriolák spazmusát okozva rontja a vázizmok glükózfelvételét, azaz circulus vitiosusként tovább rontják az inzulinrezisztenciát (4, 5).

A metabolikus szindróma jelentősége

A diabetes mellitusban szenvedő betegek száma a fejlett nyugati országokban fokozatosan nő (6). Ez elsősorban a 2-es típusú diabetes mellitus számának emelkedésével magyarázható. Ismert az is, hogy a diabetes mellitusban szenvedő betegek koszorúérmegbetegedése és cerebrovaszkuláris betegsége 2-3-szor gyakoribb, mint az egészséges populációban, 4-szer gyakrabban fordul elő perifériás érbetegség a cukorbetegben és a diabeteszes betegek mintegy 75%-a az ateroszklerózis szövődménye miatt hal meg (7). Ezek az adatok a kutatók figyelmét a diabetes mellitusban észlelhető rizikótényezők felé irányították.

A metabolikus szindróma kialakulása

Inzulinrezisztencia a metabolikus szindrómában

A 2-es típusú diabeteszes betegek jelentős részénél megfigyelhető az inzulinrezisztencia, amelyhez fokozott inzulinszekréció társul, hyperinsulinaemia alakul ki. A hyperinsulinaemia az inzulin lipogenetikus hatása révén kedvez az elhízásnak, obesitas jön létre, amely tovább növeli az inzulinrezisztenciát (8, 9). Számos szerző beszámolt az ún. atherogen dyslipidaemia gyakori előfordulásáról is (10, 11, 12, 13). A fenti tényezők együttesen eredményezik azt, hogy ezen metabolikus szindrómában szenvedő betegek-

ben az érelmeszesedés fiatalabb korban és súlyosabb formában alakul ki. Ennek része a koronáriák érintettsége, és ezért a szív-érrendszeri megbetegedés is gyakrabban fordul elő (12, 14, 15, 16, 17, 18).

Dyslipidaemia metabolikus szindrómában

Mivel magyarázható a metabolikus szindrómában észlelhető ún. atherogen dyslipidaemia? Az inzulinrezisztencia miatt a vázizomzat és a zsírszövet nem tudja felvenni a glükózt. Az ennek eredményeként kialakuló hyperglykaemia a pancreas béta-sejtjeit fokozott inzulintermelésre készíti. A zsírszövetben fokozódik a lipolízis, amelynek eredményeként szabad zsírsavak (FFA) szabadulnak fel. Az emelkedett inzulin-, glükóz- és szabadzsírsav-szint fokozza a máj VLDL képződését, ezen kívül csökken a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása is, amely azzal magyarázható, hogy a lebontásban kulcsszerepet játszó lipoprotein-lipáz aktivitása az inzulinhatás hiányában csökkent. Ennek eredményeként megemelkedik a trigliceridszint és a szérum koleszterinszint. A lipoproteinek összetétele megváltozik. Növekszik a kicsi, denz LDL mennyisége, amely oxidációra hajlamosabb (19). A trigliceridben gazdagabb VLDL-1 és -2 aránya megnő a VLDL-3-mal szemben, fokozódik az apo-B-szekréció a májban, megnő a remnant (IDL) partikulumok mennyisége (20). Ezen kívül csökken az aterogenezis szempontjából védőhatással rendelkező HDL mennyisége, és a HDL glikációja csökkenti a HDL-hez kötött antioxidáns paraoxonáz enzim LDL-oxidációt gátló hatását (21).

Hipertónia metabolikus szindrómában

A másik kérdés az, hogy miért fordul elő fokozott mértékben hipertónia a metabolikus szindrómás diabéteszes betegekben? *Manicard és mtsai.* elhízott hipertóniás és nem hipertóniás betegeket vizsgáltak. Azt nézték, hogy hogyan változik a két betegcsoportban a glükósterhelést követően a szérum inzulin-szint. Vizsgálataik szerint az elhízott hipertóniás csoportban 3-szor magasabb volt a szérum inzulinszint, mint a nem hipertóniás csoportban. Ők arra a következtetésre jutottak, hogy a vérnyomás emelkedéséért az inzulinrezisztencia önmagában vagy az inzulinrezisztencia következtében kialakult hyperinsulinaemián keresztül felelős (22). *Ferrannini és mtsai.* normális testsúlyú, nem-cukorbeteg, valamint normális testsúlyú, esszenciális hipertóniás, nem-cukorbeteg egyéneket vizsgáltak. Hyperinsulinaemiás-euglykaemiás clamp technikával mérték az inzulin mediálta egésztest cukorfelvételét. Azt találták, hogy esszenciális hipertóniában 30-40%-kal csökkent az egésztest glükózfelvétel, amely az inzulinrezisztenciával volt magyarázható. Az inzulinrezisztencia mértéke a vérnyomás-emelkedéssel szorosan összefüggött (23). *Laakso és munkatársainak* adatai szerint az esszenciális hipertóniában az inzulinrezisztencia előfordulása 50-60% között van (24). Esszenciális hipertóniában az izmokban lévő glikogén szintézisét érinti az inzulinrezisztencia. Ebből a szempontból nagyon hasonlít a 2-es típusú diabetes mellitusra és az elhízásra, ezért

a hipertóniát részben metabolikus betegségnek kell tekinteni. Az inzulinrezisztencia az energiaszükségletek megváltoztatásán, vagy a glükózmétabolizmus lipid irányba történő eltolásán keresztül fejtheti ki hatását.

Az inzulin vérnyomásemelő hatása

Hyperinsulinaemia hatása a vesefunkciókra

DeFronzo és mtsai. vizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a hyperinsulinaemia normális vércukorszint fenntartása mellett is a vese nátrium kiválasztását 30-40%-kal csökkenti (25). Az inzulinnak ez az antinatriuretikus hatása a disztális és proximális tubulusokon érvényesül. Ezen inzulinhatás következtében *Weidmann és mtsai.* szerint nő a teljesebb nátriumtartalma, az intracelluláris nátriumkoncentráció. Mindez fokozza az érfali simaizomsejtek angiotenzin-II és noradrenalin iránti érzékenységet és így módon elősegíti a hipertónia kialakulását (26). Ezen kívül az inzulin hatással van a különböző ioncsatornákra. Fokozza a $\text{Na}^+\text{-H}^+$ pumpa aktivitását, amely az intracelluláris Na^+ -szint emelkedéséhez és a H^+ -ionkoncentráció csökkenéséhez vezet. Az intracelluláris Na^+ -koncentráció emelkedése a $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$ -csatorna nyitását hozza létre, amelynek eredményeként fokozódik a Ca^{++} intracelluláris beáramlása. Ez az intracelluláris Ca^{++} -szint növekedése által az actomyosin komplex aktiválásán keresztül fokozott artériás simaizomsejt-kontrakciót okoz, amelyet az angiotenzin-II és noradrenalin iránti érzékenység is fokoz. *DeFronzo és mtsai.* szerint az inzulin fokozza a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 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 (27). Az inzulinnak a Ca^{++} ATP-áz működésére is van hatása, ezzel magyarázzák azt, hogy az inzulin lokális hatásaként vazodilatáció alakul ki, ugyanis fokozva a fenti enzim működését, az intracelluláris Ca^{++} -szint csökkenéséhez vezet. Valószínűsíthető, hogy inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia esetén az inzulin presszorhatásai fokozódnak (a szimpatikus aktivitás fokozódása, renális Na^+ -retenció), míg vazodilatatív hatásai csökkennek.

Hyperinsulinaemia hatása a szimpatikus idegrendszerre

Az ioncsatornákra és a vesére gyakorolt hatás révén megnövekedett intracelluláris Na^+ és Ca^{++} -tartalom fokozza a katecholaminok iránti érzékenységet, ezért felvetődött az a kérdés, hogy vajon cukorbetegben hogyan változik a noradrenalin métabolizmusa (28). *Daly* vizsgálatai alapján ismert, hogy mind a szénhidrát-bevitel indukálta inzulinszint-emelkedés, mind az exogén inzulinbevitel a máj-, vázizom-, és zsírszövetben a noradrenalin-anyagszere fokozódását hozta létre (29).

Koev és mtsai. azt találták, hogy emberben a plazma inzulinszint és a noradrenalin-szint között pozitív korreláció volt (30). Felvetődött az a kérdés, hogy a

noradrenalin fokozott termelődése esetleg nem a vérvétel okozta szimpatikus izgalom eredménye-e és talán ez független lehet az inzulinhatástól. Ezért *Kurose és mtsai.* megvizsgálták azt, hogy a szomatoszatin képes-e gátolni a hyperglykaemia szimpatikus idegrendszerre kifejtett hatását és azt találták, hogy a szomatoszatinnak gátló hatása volt. Ezzel indirekt módon bizonyították, hogy ez a hatás az inzulin hatásával magyarázható (31).

A hyperinsulinaemia direkt érhatása

Az előbb említett, vesére, ionszatornákra, és szimpatikus idegrendszerre gyakorolt hatáson kívül megfigyelhető az inzulin az artériafalra gyakorolt közvetlen hatása, amelynek eredményeként a növekedési faktorokon keresztül fokozódik az érfa simaizomsejtek proliferációja, a kötőszövet szintézise, a lipid plakkok képződése, amelyet azok csökkent felszívódása kísér. Ez az érfa falra gyakorolt direkt hatás is elősegíti a hipertónia kialakulását a diabéteszes betegekben (32).

Antihipertenzív terápia metabolikus szindrómában

A fenti betegcsoportban a hipertónia kialakulásában szerepet játszó tényezőkből adódóan az ACE-inhibitoroknak, ARB-knek és a Ca-antagonisták alkalmazásának jelentős szerepe van a hipertónia kezelésében. A bétareceptor-blokkolók alkalmazása kedvezőtlenül befolyásolja a lipidszinteket és ezen kívül a hypoglykaemiás tüneteket is elfedi, ezért a szimpatikus aktivitás csökkentésére inkább a nem-szelektív β -blokkoló és α_1 -receptor-antagonista szerek (labetolol, carvedilol) alkalmazása jön szóba.

Béta-blokkolók és metabolikus szindróma

A béta-blokkolók hipertóniás és 2-es típusú cukorbetegségeknél egyaránt csökkentik a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást, jóllehet a metabolikus szindróma több komponensére kedvezőtlen hatást gyakorolnak (33).

A béta-blokkolók három főbb tulajdonsága a β_1 -receptor szelektivitás mértéke, az intrinszik szimpatomimetikus aktivitás (ISA) és a (kinidin-szerű) membránstabilizáló hatás.

A szívfrekvencia csökkentése miatt a diasztolés idő megnyúlása a miokardiális perfúzió javulását eredményezi, valamint elvileg a csökkenő nyíróerők miatt az ateroszklerotikus plakkok rupturájának ritkábbá válásához vezethet a béta-blokkolók alkalmazása, ezenkívül vannak adatok a béta-blokkolók hatására 40%-kal csökkenő C-reaktív protein szintjéről is (34, 35). Ez utóbbiak tényleges klinikai jelentősége még nem ítéltető meg pontosan.

A szívinfarktus primer és szekunder prevenciójában bizonyítottan előnyös tulajdonságú béta-blokkolókkal (36) kapcsolatban diabetes mellitus esetén éven át az alábbi kétélyek merültek fel: a hypoglykaemia szimpatoadrenális klinikai tüneteinek elfedése, az atherogen dyslipidaemiára gyakorolt további kedvezőtlen hatások (a szérum trigliceridszintjének növekedése, a védőhatású HDL-szintjének csökkenése), az inzulinrezisztenciát potenciálisan fokozó, a testsúly növekedéséhez vezető hatások. Ebben szerepet játszhat a perctér fogat csökkenésére adott reflexes α_1 -aktiválódás miatti vazokonstrikció a harántcsíkolt izmok ereiben (következésképpen kevésbé hatékony glükózfelvétellel a GLUT-4 transzporterrel keresztül), valamint a β_2 -receptorokon keresztül a

pancreas béta-sejtek inzulinsekreciójának gátlása (37). A béta-blokkolók inzulinrezisztenciát fokozó hatása az ARIC-vizsgálatban a hipertóniás betegek között 28%-kal nagyobb arányban vezetett újonnan kialakult cukorbetegséghez (38).

Az utóbbi évek nagy tanulmányainak adatai a fenti kételyeket mára eloszlatták. Így pl. az UKPDS-ben (United Kingdom Prospective Diabetes Study) az atenolol 44%-kal csökkentette a stroke, 32%-kal a diabétesz összefüggő halálozások számát, valamint 37%-kal a diabétesz mikrovaskuláris szövődményeinek gyakoriságát. Ehhez hasonló hatást fejtett ki a captopril is, jóllehet jobb életminőséget biztosítva (39).

A CAPRICORN (Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction) vizsgálatban a carvedilol a mortalitást és a reinfarktus gyakoriságát cukorbetegben is hasonló mértékben (26, illetve 29%-kal) csökkentette (mint nem-cukorbetegben), bár a béta-blokkolók a cukorbeteg hirtelen halálozását 48%-kal csökkentették (34). A CAPRICORN-vizsgálatot később többen bírálták (40).

Egy 15, randomizált-, kontrollált vizsgálat adatait összegző metaanalízis során *Neal és mtsai.* azt találták, hogy a cukorbetegben és a nem-cukorbeteg hipertóniás személyekben béta-blokkoló adása a vérnyomáscsökkentő hatást tekintve azonosnak bizonyult, a stroke gyakoriságát, illetve a koronáriaesemények számát is hasonló mértékben csökkentette (41).

Carvedilol szerepe a metabolikus szindróma kezelésében

Az 1990-es években fejlesztették ki az ún. harmadik generációs bétareceptor-blokkolókat, amelyek direkt vazodilatátor tulajdonsággal is rendelkeznek (a labetalol és a carvedilol az alfa₂-receptorok gátlásával, míg a celiprolol parciális béta₂-receptor izgató effektus révén fejtik ki a perifériás értágító hatásukat). Carvedilol hatására – *Giugliano és munkatársainak* adatai szerint, hyperinsulinaemiás-euglykaemiás clamp-vizsgálat során – igazoltan javult az inzulinérzékenység, ellentétben az atenolollal (42).

A COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) vizsgálatban NYHA II-IV stádiumú szívelégtelen betegek átlag 58 hónapos követése során a carvedilol a túlélést tekintve szignifikánsan kedvezőbb hatású volt, mint a metoprolol (43), ennek egyik oka az NO-függő vazodilatációt javító, az endothelfunkcióra gyakorolt kedvezőbb hatása is lehet (44, 45), valamint apoptózist gátló, antioxidáns és kifejezettebb antiiszkémiás, valamint kedvezőbb szívelektrofiziológiai hatása is valószínűsíthető a fenti eredmény hátterében (43). *Sanderson és mtsai.* a COMET-vizsgálatban észlelt, a carvedilol számára kedvezőbb eredményt 54 krónikus szívelégtelen betegükön – az 1 éves követés alatt ismételt elvégzett Holter-monitorozás során észlelt hasonló szívfrekvencia-hatás alapján – a béta₁-blokkolástól független, egyéb hatással magyarázták (46).

A carvedilol a nem-szelektív béta-blokkoló effektus mellett meglevő alfa₁-gátló hatása miatt a vázizmok arterioláinak kitágulásához, következményesen a vázizmok jobb vérellátásához, illetve a GLUT-4 transzporterén keresztül fokozott glükózfelvételhez vezet, javítva a perifériás inzulinérzékenységet. Fontos ezen kívül az antioxidáns hatása, illetve szívelégtelenségben energetikailag előnyös a carvedilolnak a myocardium szabadzsírsav-felhasználásra (FFA) gyakorolt 57%-os csökkentő hatása is, a glükózfelhasználás lényeges változása nélkül (szívizom PET-vizsgálattal igazoltan) (47). Újabb vizsgálatok is megerősítették a carvedilol inzulinérzékenységet javító hatását (48), miközben a lipidértékekre neutrális hatást mutattak ki (33). *Jacob és mtsai.* hipertóniás, nem-cukorbetegben azt találták, hogy a 12 hetes kezelési periódus alatt a carvedilol javította, a metoprolol rontotta az inzulinérzékenységet (37). A GEMINI-vizsgálatban 2-es típusú cukorbeteg, ACE-gátlót – vagy angiotenzin-II-receptor-blokkolót szedő hipertóniás személyekben hasonlították össze a carvedilol és a metoprolol anyagszere-hatásait. A carvedilolt szedők körében 9,1%-kal javult a HOMA-IR-értékkel jellemzett inzulinrezisztencia, illetve a mikroalbuminuria kialakulásának esélye szignifikánsan, 40%-kal csökkent, ellentétben a metoprolollal (49).

A béta-blokkolókkal (metoprolol, bisoprolol) végzett szívelégtelenség-vizsgálatokban (MERIT, CIBIS-II) az inzulinérzékenységet rontó kardioszelektív béta₁-blokkolók összmortalitást csökkentő hatása kb. 50%-a volt a cukorbetegben, mint nem-cukorbetegben, és cukorbetegben nem ért el szignifikáns mértéket. Ezzel szemben a COPERNICUS-vizsgálatban a szénhidrát-anyagszerét javító carvedilol a diabétesz fennállásától függetlenül egyaránt szignifikánsan csökkentette a halálozást (51).

Következtetések

A fentiek alapján a béta-blokkolók, különösen a kedvező vaszkuláris- és anyagszere-hatású carvedilol kombinációban részét képezik a metabolikus szindrómás betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének.

Irodalom: 1. King H, Antea RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431. – 2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000; 321: 405-421. – 3. Halmos T, Kautzky L, Suba J. *Metabolic syndrome*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2005. p. 19-24. – 4. Anderson EA, Hofmann RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinaemia produced both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-2252. – 5. Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 220-232. – 6. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in

- US population age 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-534. – 7. Bryfolge JW, Bradley RF. The vascular complications of diabetes mellitus a clinical study. *Diabetes* 1957; 6: 159-167. – 8. Halmos T. A metabolikus syndroma legújabb vonatkozásai. *LAM* 1998; 8: 84-95. – 9. Korányi L. Insulin rezisztencia. Cukorbetegség-e a diabetes? *Magy Belorv Arch* 1997; 50: 257-262. – 10. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817. – 11. Halmos T, Kautzky L. Hyperlipoproteinaemia és insulin rezisztens diabetes mellitus. *Magy Belorv Arch* 1984; 37: 191-196. – 12. Reaven GM. The fourth musketeer – from Alexander Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995; 38: 3-13. – 13. Steiner G. The dyslipoproteinemias of diabetes. *Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl): S27-33. – 14. Ducimetiere P, Eschwege R, Papaz L, et al. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-210. – 15. Fontbonne A. Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease? *Diabetologia* 1994; 37: 953-955. – 16. McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 443-453. – 17. Sowers JR, Lester MA. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 3): C14-20. – 18. Pados Gy. Az ischaemiás szívbetegség táplálkozással összefüggő fő rizikófaktorai: dyslipoproteinaemia, elhízás, hypertonia, glükóz-intolerancia. *Orvosi Hetilap* 1999; 140: 1563-72. – 19. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autooxidative glycolisation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diab* 1990; 39: 1420-1424. – 20. Romics L. Lipidanyagcsere-zavar és atherosclerosis diabetes mellitusban. In: Halmos T, Jermendy Gy, editors. *Diabetes mellitus*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 1997. p. 480-494. – 21. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia* 2000; 43 (3): 312-20. – 22. 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. – 23. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 317 (6): 350-357. – 24. 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. – 25. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35 (4): 389-397. – 26. Weidmann P, Saxenhofer H, Shaw-SG, et al. Atrial natriuretic peptide in man. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 229-241. – 27. DeFronzo 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. – 28. DeChatel R. Hypertonia és diabetes mellitus. In: Halmos T, Jermendy Gy, editors. *Diabetes mellitus*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 1997. p. 495-511. – 29. Daly PA, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM. Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 240-248. – 30. Koev D, Ovtsharova N, Kamenova P, et al. Catecholamine excretion in insulin-treated diabetic patients. *Z. Gesamte. Inn Med* 1990; 45 (22): 687-688. – 31. 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): 1035-41. – 32. 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. – 33. Bell DS. Optimizing treatment of diabetes and cardiovascular diseases with combined alpha, beta-blockade. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1191-1200. – 34. Bell DS. Use of beta blockers in the patient with diabetes. *Endocrinologist* 2003; 13: 116-123. – 35. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, et al. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002; 112: 269-274. – 36. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men Main results from the HAPPY (Heart Attack Primary Prevention Hypertension) Trial. *J Hypertens* 1984; 5: 561-572. – 37. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-494. – 38. Gress TW, Nieto EJ, Shahar E, et al. 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. – 39. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720. – 40. Sachner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 3): S25-29. – 41. Neal B, McMahon S, Chapman N. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews randomized trials. *Blood-Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration*. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964. – 42. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-959. – 43. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Claland JGF, et al. 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. – 44. Nagy L, Fábrián E, Kovács I. Carvedilol és metoprolol vérnyomáscsökkentő és endothelfunkcióra kifejtett hatásának

összehasonlítása hipertóniás, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben. *Cardiol Hung* 2004; 34: 178–183. – 45. Farsang Cs. Béta-blokkoló kezelés metabolikus szindrómában, a carvedilol előnyei. *Metabolizmus* 2005; 3: 170–4. – 46. Sanderson JE, Leung LY, Chan SK, et al. Do metoprolol and carvedilol have equivalent effects on diurnal heart rate in patients with chronic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 874–877. – 47. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441–2446. – 48. Ferrua S, Bobbio M, Catalano E, et al. Does carvedilol impair

insulin sensitivity in heart failure patients without diabetes? *J Card Fail* 2005; 11: 590–594. – 49. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236. – 50. Mohácsi P, Fowler B, Krum H, et al. Should physicians avoid the use of beta-blockers in patients with heart failure who have diabetes? Results of COPERNICUS study. *Circulation* 2001; 104: 754.

A cikk eredeti megjelenése: *Metabolizmus* (2005; 3 (4): 251–255.).