

# SPRÁVA Z V. SYMPÓZIA „ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA: SÚČASNÉ KLINICKÉ TRENDY“, 3. APRÍL 2007, PRAHA (1. časť)

Marian Sninčák

Klinika geriatrickej a ošetrovateľskej LF UPJŠ, Košice

Via pract., 2007, roč. 4 (6): 316–317

## Artériová hypertenzia / diabetes mellitus / metabolické faktory

Problematikou hypertenzie a obezity sa zaoberal prof. Š. Svačina (Praha): „Vieme, prečo vzniká hypertenzia pri obezite?“ Hypertenzia a obezita patria k najčastejším ochoreniam a zároveň je nielen u jedinca, ale i v celej populácii typický ich spoločný výskyt. Lekár sa preto musí sústrediť na liečbu oboch týchto ochorení. Esenciálna hypertenzia (EH) je dnes celkom oprávnené považovaná za ochorenie s metabolickým pôvodom (vyšší tonus sympatika – asi centrálné podmienený, hyperinzulinémia a efekt inzulínu na cievnú stenu resp. obličku, stres a hyperkortizolizmus, hormóny produkované tukovým tkanivom, metabolicky podmienený systémový zápal s endotelálnou dysfunkciou). Prakticky všetky tieto javy sa vyskytujú pri hypertenzii i obezite, ktoré sú súčasťou moderných definícií metabolického syndrómu. Vzťahy obezity a hypertenzie môžu byť priame (hypertenzia môže súvisieť s kumuláciou tuku a produktmi tukového tkaniva), nepriamo potom môžu obe ochorenia mať len spoločnú väzbu na metabolický syndróm, inzulínorezistenciu, či iný tretí faktor. Tukové tkanivo je nepochybne najväčší endokrinný aktívny orgán tela. Je to aktívny sekrétny orgán produkujúci rad látok, ktoré majú zaujímavé vzťahy k hypertenzii. Otázka, prečo majú obeziti často hypertenziu je patogeneticky nejasná. Celkom nepochybný je vzťah syndrómu spánkového apnoe k obezite a hypertenzii. Okrem mechanických faktorov je možný i celý rad humorálnych mechanizmov vrátane úlohy leptínu a ďalších produktov tukového tkaniva, tieto však majú nepochybne väčší vzťah k diabetu než k hypertenzii. Vo vzťahu k esenciálnej hypertenzii je najviac preskúmaným efektom leptínu jeho pôsobenie na zvýšenie tónusu sympatika. Vzťah leptínu k hypertenzii možno dokázať skôr u mladších osôb. Leptín je signifikantne vyšší u obéznych pacientov s hypertenziou než u obéznych bez hypertenzie. V antagonizme s leptínom sa na sympatikovom napätí centrálného nervového systému (CNS) podieľa tzv. ghrelin, ktorý je najmä žalúdočného pôvodu. Vyššia hladina leptínu sa spája s 3-násobným zvýšením rizika cievnej mozgovej príhody (CMP). Pokles leptínu je pri zníženej hmotnosti určujúci pre pokles tlaku krvi

(TK). Adiponektín je proteín, ktorý negatívne koreluje s inzulínovou rezistenciou a aterosklerózou a je pokladaný za významný protektívny faktor v patogenéze metabolického syndrómu (MS), obezity a ich komplikácií. Adiponektín sekretuje zdravé tukové tkanivo štíhleho jedinca, u obéznych je produkovaný menej. Angiotenzinogén je produkovaný najmä v pečeni, ale jeho produkcia v tukovom tkanive môže byť tiež rovnako vysoká. Tento hormón je vo vzťahu obezity – hypertenzia spomínaný najčastejšie, práve angiotenzinogén produkovaný tukovými bunkami v nadobličke a pôsobiaci lokálne môže mať v patogenéze EH význam. Adipocyty tiež produkujú prozápalový cytokinín TNF-alfa (tumor necrosis factor-alfa). V súvislosti s hypertenziou je treba spomenúť i vzťahy kortizolu a tukového tkaniva (hladina kortizolu je významne vyššia v tukovom tkanive). Ďalším produktom tukového tkaniva je tzv. PAI-1 inhibitor, v tuku je dokázateľný aj aldosterón a v poslednej dobe je skúmaný i vzťah atrálneho natriuretického faktora k obezite (je to jeden z najsilnejších lipolytických faktorov a súčasne významne inhibuje sekreciu adipokínov). Vzťahy hormónov tukového tkaniva sú mnohopočetné a často i kontroverzné. Tukové tkanivo a jeho produkty pravdepodobne vznik hypertenzie podporujú, ale nie sú schopné EH u každého obézneho pacienta vyvolať. Redukcia telesnej hmotnosti znižuje TK spravidla len dočasne. Nedávno bol dokázaný i pokles hmotnosti pri liečbe hypertenzie moxonidínom (štúdia CAMUS), teda antihypertenzívom, ktoré významne znižuje inzulínorezistenciu. Tiež sympatikotónna látka sibutramín (antiobezitikum) dokáže znižovať TK. Hypertenzia tak asi nesúvisí len s obezitou, ale pravdepodobne s nalađením tukového tkaniva. Dnes teda čiastočne vieme, prečo majú obeziti hypertenziu, avšak dokážeme to málo liečebne využiť.

Prof. J. Škrha (Praha) sa venoval retrospektívnej analýze vzorky pacientov s diabetes mellitus v prednáške: „Artériová hypertenzia u diabetikov v Českej republike: výsledky štúdie“. Chronické komplikácie cukrovky podmieniajú zvýšenú morbiditu týchto pacientov a podieľajú sa na kratšej dobe ich života v porovnaní s nediabetickou populáciou. Artériová hypertenzia sa často asocjuje s diabetes

mellitus (DM), čo potom zosilňuje rozvoj cievnych zmien. Znalosť aktuálneho výskytu hypertenzie, podobne ako ďalších rizikových kardiovaskulárnych faktorov ochorenia je nevyhnutná pre voľbu liečených i preventívnych opatrení. Z iniciatívy výboru Českej diabetologickej spoločnosti preto vznikla retrospektívna štúdia, ktorá analyzuje vo vzorke populácie pacientov s DM v Českej republike niektoré klinické a laboratórne parametre, ktoré považuje za dôležité pre ďalšie opatrenia. Štúdia využila výsledky získané v roku 2002 od 3 443 pacientov s DM (237 z nich malo DM 1. typu a 3 206 diabetes 2. typu). U chorých s DM 1. typu bola evidovaná artériová hypertenzia (AH) v 58 % osôb, z ktorých 17 % nebolo liečených antihypertenzívmi. V skupine pacientov s diagnózou DM 2. typu bola AH častejšia (76 %) a z nich asi 7 % farmakoterapiu nedostávalo. Výsledky epidemiologického prieskumu podali informáciu o aktuálnom stave DM a jeho liečbe v reprezentatívnej vzorke populácie chorých s DM a súčasne dokladajú pri porovnaní s niektorými doterajšími nálezmi, že v posledných desiatich rokoch došlo k zmenám liečby ako aj niektorých komplikácií. Bude potrebné ich zobrať do úvahy pri stanovení danej taktiky starostlivosti o pacientov s DM, aby výsledky jednotlivých parametrov dosahovali cieľové hodnoty s vyššou frekvenciou ako doteraz.

Prof. H. Rosolová (Plzeň): „Glykémia a perorálne antidiabetiká z pohľadu kardiovaskulárneho rizika“. DM, ktorý je diagnostikovaný na základe hyperglykémie sa stáva neinfekčnou epidémiou tohto storočia v populáciách rozvinutého sveta, ale očakáva sa aj jeho prudký nárast predovšetkým v rozvíjajúcich sa krajinách (Ázia, Afrika, Južná Amerika). V roku 2000 bolo na našej planéte približne 155 miliónov pacientov s DM a v roku 2030 sa očakáva nárast na 330 – 500 miliónov takto chorých! V českej populácii vo veku 24 – 65 rokov sa vyskytuje DM u 9 % mužov a 8 % žien a vo veku 65 rokov sa prevalencia odhaduje na 19 – 20 %. Väčšinu diabetu činí DM 2. typu (90 – 95 %) alebo diabetes dospelého veku, ktorý sa vyskytuje viac než 10-krát častejšie ako DM 1. typu. Na diagnostiku DM odporúča WHO použiť kritériá glykémie nalačno i 2-hodinového orálneho glukózového tolerančného testu (o-GTT), zatiaľčo ADA (*American*

*Diabetes Association*) odporúča stanovenie diagnózy DM len z glykémie nalačno. Štúdia DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe*) porovnala obe tieto kritériá pre diagnostiku DM na súbore chorých s cukrovkou a zistila, že obe kritériá spĺňalo súčasne len 28 % pacientov s DM, 40 % z nich spĺňalo len kritériá glykémie nalačno a 31 % len kritériá pre glykémiu v 2-hodinovom o-GIT. V súčasnej dobe obe spomínané odborné organizácie odporúčajú rozdielne kritériá pre normálne hodnoty glykémie nalačno i pre porušenú glykémiu nalačno (porušená glykémia nalačno a porucha glukózovej tolerancie sú nazývané porušená glukózová homeostáza). Obe spoločnosti sa ale zhodujú v tom, že glykémia nalačno  $\geq 7$  mmol/l je hlavným kritériom pre diagnózu DM, zatiaľ čo glykozylovaný hemoglobín (HbA1c) je vhodným parametrom na dlhodobú kontrolu glykémie, nie však pre diagnostiku DM.

DM a kardiovaskulárne ochorenia (KVO) sú dnes označované za dve strany jednej mince a preto sa odporúča vyhľadávať osoby s vysokým rizikom pre KVO a DM spoločne. Kardiológ i diabetológovia by mali vyvíjať spoločné úsilie v prevencii a liečbe chorých s KVO a s metabolickými poruchami podľa súčasných znalostí na základe EBM (*evidence based medicine*).

Aký je vzťah medzi glykémiou a kardiovaskulárnym rizikom? Medzi hyperglykémiou a KVO existuje kontinuálny vzťah, pre každé 1 % zvýšenia HbA1c existuje zvýšené riziko KVO. Riziko KVO je zvýšené u jedincov s DM 2 – 3-krát a žien s DM 3 – 5-krát v porovnaní s osobami bez diabetu. Postprandiálna glykémia poskytuje lepšie informácie o budúcom riziku KVO než glykémia nalačno, zvýšená postprandiálna glykémia tiež predpovedá zvýšené KV riziko u jedincov s normálnou lačnou glykémiou. Metabolické poruchy glukózy u žien nesú zvlášť vysoké riziko pre KV chorobnosť a úmrtnosť u žien, ktoré potrebujú zvláštnu pozornosť.

#### Perorálne antidiabetiká a KV riziko

V posledných 5 rokoch sa reviduje vplyv perorálnych antidiabetík (POAD) na KV riziko. Staršie POAD totiž toto riziko zvyšovali (staršie deriváty sulfonylurey-SU- mechanizmom zablokovania draslíkových kanálov senzitivných na ATP, ktoré sú nielen v beta-bunkách pankreasu, ale i v myokarde). Najpoužívanejšie POAD, deriváty SU prešli svojím vývojom a zdá sa, že už neznižujú tento „*ischemic preconditioning*“. Najlepšie postavenie v tomto smere má v súčasnosti glimepirid (3. generácia týchto derivátov), u ťažších pacientov je možná ich kombinácia s inzulíni. Metformin patrí medzi biguanidy a je veľmi vhodným liekom prvej voľby v monoterapii pre pacientov s DM 2. typu s inzulínovou rezistenciou alebo obezitou, je ale vhodný i do kombinácie s preparátmi SU alebo s inzulínom. Štúdia UKPDS ukázala, že ani metfor-

min, ani inzulín nezvyšujú KV mortalitu (a zvl. metformin je vhodný pre pacientov s DM 2. typu s obezitou, u ktorých významne redukuje KV riziko). Inzulínové senzitivizéry thiazolidindióny (glitazóny) sú lieky, ktoré selektívne modulujú PPAR-y a zlepšujú nielen glykémiu, ale i lipidový profil. Ako ovplyvňujú KV riziko tieto lieky nie je ešte celkom jasné (štúdia DREAM-rosglitazón, Proactiv-pioglitazón). Nevýhodou glitazónov je zvyšovanie adipogenézy, retencia tekutín, zvýšenie hmotnosti a rizika vzniku zlyhávania srdca. Je potrebné vyčakať ďalšie štúdie, ktoré prebiehajú a sledujú tento vzťah. Podobný účinok, t. j. selektívnu moduláciu PPAR-y receptorov bol dokázaný u telmisartanu, ktorý je preto nazývaný kardio-metabolickým sartánom a je preto veľmi vhodným k liečbe hypertenzie pri metabolickom syndróme alebo DM 2. typu. Má priaznivý účinok na redukciiu hladín glykémie a non HDL-cholesterolu. A veľmi nádejnou skupinou liekov sa zdá rimonabant (selektívny inhibítor CB1 receptorov endokanabinoidného systému, ktorý redukuje hmotnosť, pomáha pri odvykaní fajčenia, znižuje glykémiu a hladinu lipidov v plazme (štúdie Rio-Diabetes, SERENADE).

**Doc. R. Cífková (Praha): „Prevencia diabetes mellitus 2. typu antihypertenznou liečbou: súčasný dôkaz“** uviedla, že prevalencia DM 2. typu stúpa lineárne vekom až do 7. – 8. vekovej dekády u mužov i žien. Podľa štúdie DECODE, ktorá uvádza údaje o prevalencii diabetu v 13 európskych populáciách, postihuje DM vo veku 60 rokov menej než 10 % populácie, vo veku 60 – 69 rokov 10 – 20 %. Vo veku 70 – 89 rokov 15 – 20 % populácie vie o diabete a ďalších 15 – 20 % osôb je asymptomatických a sú zachytení v skríningu. Odhaduje sa, že riziko ochorenia DM je v Európe 30 – 40 %. Veľká intervenčná štúdia SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) dokázala, že liečba hypertenzie postavená na tiazidových diuretikách je spojená so znížením KV príhod, ale súčasne bola zaznamenaná i vyššia incidencia novo zachyteného diabetu. Je dôležité vedieť, či rôzne antihypertenzíva rozdielnym spôsobom zasahujú do glukózového metabolizmu a prispievajú k rozvoju diabetu. Z analýzy viacerých systematických **prehľadov účinkov antihypertenzív na riziko incidencie diabetes mellitus** je možné urobiť závery:

- rozvoj hyperglykémie u pacientov s hypertenziou môže odrážať metabolické odchýlky, ktoré spravidzajú vyššie hodnoty TK per se, alebo môže byť vyvolaná niektorými antihypertenzívami;
- hyperglykémia je dokázaný rizikový faktor pre rozvoj makro- i mikrovaskulárnych komplikácií a nemali by byť podceňované;
- niektoré antihypertenzíva ďalej zvyšujú riziko hyperglykémie zhoršením inzulínovej senzitivity alebo ovplyvňujú sekréciu inzulínu. To platí zvlášť pre betablokátor (BB) alebo vysoké dávky tia-

zidových diuretik (TZD), najmä ak sú podávané v kombinácii. Blokátory vstupu kalcia do bunky (BKK) sú väčšinou neutrálne;

- inhibítory ACE (ACEi) alebo AT1-blokátory (ARB, AIIA, sartány) väčšinou zlepšujú inzulínovú rezistenciu a môžu znížiť riziko manifestácie nového diabetu u pacientov s hypertenziou;
- riziko spojené s hyperglykémiou bude pravdepodobne narastať s dĺžkou liečby. Preto výber antihypertenzíva z tohto pohľadu bude dôležitejší u osôb v strednom veku, než u starších osôb s kratšou očakávanou dĺžkou života;
- blokáda systému RAAS sa zdá byť správnou voľbou pri návrhu kombinačnej liečby u pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja diabetu.

#### Liečebné aspekty

**Prof. V. Tesař (Praha): „Nové možnosti farmakoterapie hypertenzie a edémových stavov na úrovni obličiek“.** Liečba hypertenzie zostáva stále závažným problémom. Odporúčané cieľové hodnoty TK sa darí dosiahnuť len u menej než tretiny pacientov a cca 50 % pacientov s hypertenziou preruší do pol roka liečbu začatú *de novo* buď pre nedostatočný účinok, alebo pre intoleranciu. Okrem toho, pacienti liečení súčasnými antihypertenzívami majú stále vyššie KV riziko než normotonici. Pokračuje preto snaha o nájdenie nových antihypertenzív s výhodnejším terapeutickým profilom s cieľom lepšie ovplyvniť mechanizmy, ktoré hrajú úlohu vo vývoji a udržiavaní vysokého TK, dosiahnuť lepšiu kontrolu TK v priebehu 24 hodín, ďalej znížiť riziko hypertenzného poškodenia orgánov, priaznivo ovplyvniť ďalšie KV rizikové faktory a znížiť riziko KV komplikácií hypertenzie pri súčasne ďalej zlepšenej bezpečnosti a tolerancii liečby.

Novo vyvíjané antihypertenzíva (resp. lieky interferujúce s mechanizmami ovplyvňujúcimi cievný tonus a vylučovanie sodíka a vody obličkami) možno zaradiť do niekoľkých skupín: inhibítory renínu, lieky interferujúce s tvorbou alebo účinkom endotelínu, natriuretické peptidy, inhibítory vazopeptidázy a ďalšie lieky s niekoľkými mechanizmami účinku, inhibítory Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy, agonisti dopamínu, lieky ovplyvňujúce WNK-kinázy, antagonisti vazopresínu. V najbližších rokoch môžu byť do liečby hypertenzie zavedené niektoré nové lieky, ktoré znižujú tlak krvi aspoň čiastočne renálnym účinkom. Okrem zlepšenia kontroly TK by tieto lieky mali mať i dobrú toleranciu a priaznivý vplyv na vývoj poškodenia cieľových orgánov vyvolaného hypertenziou.

*Pokračovanie vo Via Practica 7–8/07.*

**doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.**  
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ  
Strojárskejšká 13, 040 01 Košice  
e-mail: msninca@lf.upjs.sk