

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Hypertonia – infertilitás. Lehetséges kapcsolat?

KAPOCSI Judit

West Health Kft., Prima Medica KardioKözpont, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Általánosan elfogadott, hogy a hypertonia és az infertilitás kialakulásának és fenntartásának hátterében azonosítható patofiziológiai történések, rizikófaktorok, egyes társbetegségek, környezeti ártalmak, toxikus hatások, egészségtelen életmódbeli szokások jelentős átfedést mutatnak. Felmerülhet a kérdés, van-e szerepe a magasvérnyomás-betegségnek az infertilitás kialakulásában. Jelen összefoglaló célja a hypertonia és az infertilitás lehetséges kapcsolatának áttekintése.

Kulcsszavak: hypertonia, infertilitás, metabolikus szindróma, polycystás ovarium szindróma, fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás

Hypertension-infertility. Can be any connection between them?
Kapocsi J.

Summary – Considering the pathomechanism, the risk factors, as well as the environmental and toxic effects, some associated illnesses, unhealthy life-style habits in the background of hypertension and infertility, significant overlapping can be found. The question arises; does play any role the hypertension in the development of infertility? In this article the author review the connection between the hypertension and infertility.

Keywords: hypertension, infertility, metabolic syndrome, polycystic ovarian syndrome, increased sympathetic nervous system activity

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

AGP = advanced glycation products
DNS = dezoxiribonukleinsav
ICSI = intracytoplasmic sperm injection
IGF-1 = inzulin-like growth factor-1
IUI = intra uterine insemination
IVF = in vitro fertilization
OSAS = obstructive sleep apnoe syndrome
PCOS = polycystic ovarian syndrome
RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron system
ROS = reactiv oxygen species

Hypertonia, metabolikus szindróma

Amennyiben a vérnyomás értéke eléri/meghaladja a 140/90 Hgmm-es értéket, hypertóniáról beszélünk. Előfordulási gyakorisága az átlagnépességben 15-35% között van. Etiológiája az esetek 90-95%-ában nem ismert.

A ritkán azonosítható, multiplex genetikai okok mellett az elsődleges (essentialis) hypertonia patomechanizmusában meghatározó tényezők a fokozott szimpatikus idegi aktivitás, a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer hiperaktivitása, a folyadékháztartás egyensúlyának felborulása (hypervolaemia), a kalciumcsatornák működési zavara, az endothel által termelt vazóaktív anyagok (vasopressor-vasodilatator) egyensúlyának megbomlása, az endothelsérülés indukálta érfalkárosodás.

Az esetek 5-10%-ában a háttérben jól körvonalazható betegség áll (másodlagos hypertóniák). A leggyakoribb okok a vese megbetegedései, a belső elválasztású mirigyek működési zavara (endokrin hypertóniák), a veseartériák, illetve az aorta szűkülete (coarctatio aortae), az OSAS, hypertóniát provokáló gyógyszerek tartós szedése, genetikai betegségek.

Az elsődleges hypertonia meghatározó rizikófaktorai az életkor, a pozitív családi anamnézis (örökletes hajlam), a nem, az elhízás, a cukor-zsír-húgysav anyagcsere zavarai, az érlemezesezés, a dohányzás, a túlzott sófogyasztás, az alkoholizmus, a mozgásszegény életmód. A környezeti tényezők közül kiemelhető a rosszabb szociális státusz, alacsonyabb iskolázottság, stressz.

A hypertonia és az arteriosclerosis kapcsolata szoros, a tartósan fennálló magasvérnyomás-betegség arteriosclerosisához ve-

Levelezési cím:

Dr. Kapocsi Judit,
1015 Budapest, Ostrom u. 16.
E-mail: juditkapocsi04@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.014>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):160-6.

zet, illetve az arteriosclerosis fokozza a hypertonia kialakulásának kockázatát. A hypertoniás betegek több mint 80%-ában igazolható arteriosclerosis fennállása.

Összegezve: A magas vérnyomás egy multifaktoriális eredetű komplex szabályozási zavarral, súlyos következményes szervkárosodásokkal járó megbetegedés, amelyet a metabolikus szindróma egy önálló elemének tarthatunk (1, 2).

A metabolikus szindróma az ATP III kritériumok alapján történő megfogalmazás szerint a hypertonia, az abdominalis obesitas, az alacsony HDL-koleszterin-, az emelkedett triglicerid- és a kóros éhgyomri vércukorszint együttes fennállását jelenti.

A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) adatai alapján a metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága átlagosan 22%, a korral növekvő tendenciát mutat (20–29 évig 6,7%, 60–69 évig 43,5%, 70 év felett 42%) (3), egyéb forrásokból származó adatok szerint 10-46% között mozog (4).

Iráni szerzők (5) közlése szerint nőknél (elsősorban 60 év felett) magasabb (23%) az előfordulása, mint férfiakban (18%). A metabolikus szindróma rizikófaktorai az emelkedett testsúly, a csípőkörfogató-növekedés, a kor, a rassz, a menopausa, dohányzás, rossz szociális státusz, magas szénhidrát-tartalmú étrend, mozgásszegény életmód, magas cukortartalmú italok fogyasztása, egyes antipszichotikus gyógyszerek használata.

A metabolikus szindróma elemei jelentős átfedést mutatnak a hypertonia rizikófaktoraiival, a kapcsolat oda-vissza irányú, komplex. A vérnyomás minden paraméter közül legszorosabb korrelációban a testsúllyal van. Az ok-okozati összefüggés nem mindig tisztázott.

A San Antonio tanulmány adatai szerint az essentialis hypertoniás betegekben 80%-os a testsúlyemelkedés, 25-35%-os a cukoranyagcsere-zavar (glükózintolerancia vagy 2-es típusú diabetes), 25-30%-os a dyslipidaemia előfordulása (6). Hazai szerzők vizsgálataikban hasonló arányokat találtak (7).

A metabolikus szindrómához gyakran társuló súlyos, az obesitással összefüggő betegségek a zsírmáj, cirrhosis hepatitis, hepatocellularis és cholangiocarcinoma, a krónikus veseelégtelenség, az obstruktív alvási apnoe, a hyperurikaemia, a köszvény, valamint a polycystás ovarium szindróma, továbbá a férfi és női infertilitás (3).

Infertilitás

Infertilitásról (terméketlenség) beszélünk abban az esetben, ha egy kívánt terhesség 12 hónapon belül nem valósul meg, annak ellenére, hogy a pár, amelynek nő tagja 35 éves kor alatt van, rendszeresen él szexuális életet, és nem védekezik a fogamzás ellen. Amennyiben a pár nő tagja 35 év felett van, akkor hat hónap sikertelen próbálkozás után mondjuk ki az infertilitás diagnózisát.

A National Survey of Family Growth felmérése szerint (8) az Egyesült Államokban az infertilitás előfordulási gyakorisága átlagosan 12-18% között van, a nők korának előrehaladtával növekszik, 15–35 év között 7-9%, 35–39 év között 25%, 40–44 év között 30%. Az infertilitás hátterében szerepet játszó okok a partnerek életkora, környezeti, toxikus ártalmak, drogok, gyógyszerek, sugárterápia (irradiáció), veleszületett és/vagy szerzett endokrinológiai és egyéb szisztémás megbetegedések

(például thrombophilia), a gonádok és ivarszervek sérülései, funkciózavarai, coitusproblémák (pszichés okok), életmódbeli faktorok, különös tekintettel a metabolikus szindróma néven összefoglalható kóros állapotra. A WHO felmérése szerint az infertilitás 20%-a kapcsolható a férfi partnerhez, 38%-a a női partnerhez, 27%-ában mindkét partner problémája szerepet játszik és 15%-ban nem ismert az ok. Adatok sokasága igazolja, hogy a metabolikus szindróma definíció alatt összefoglalt kóros tényezők oki szerepet játszhatnak mind a férfi, mind a női infertilitásban (9).

Tekintettel a hypertonia és a metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságára, a gyermeket kívánó párok életkorának emelkedésére, a nagy átfedést mutató rizikófaktorok, életmódbeli tényezők patogén voltára, felmerül a lehetősége a magas vérnyomás és infertilitás közötti kapcsolatnak (10–12).

A fokozott szimpatikus idegi aktivitás szerepe a hypertonia, a metabolikus zavarok, valamint az infertilitás hátterében

A vizsgálómódszerek fejlődése sok új, meggyőző adatot szolgáltatott arra, hogy a cardiovascularis megbetegedések kialakulásában és fenntartásában meghatározó szerepet játszik a fokozott szimpatikus tónus. A szimpatikus idegrendszer a szív- és érrendszeri működések mellett szabályozza a só-víz háztartást, az anyagcsere-folyamatokat, az optimális energiabevitel és felhasználás egyensúlyát, a hőtermelést, valamint a reprodukciós folyamatokat.

Általánosan elfogadott, hogy a fokozott szimpatikus idegi aktivitás kulcsszerepet játszik a hypertonia, az obesitas, az inzulinrezisztencia, a zsíryanycsere-zavarok, az arteriosclerosis kialakulásában és/vagy fenntartásában, az érfal és a szív-izom struktúrájának megváltozásában (remodelling), valamint a következményes kórképek (coronariasclerosis, bal kamrai hypertrophia, arrhythmia, hirtelen halál, szívelégtelenség, szívizominfarktus, thrombosis, veseelégtelenség) és az infertilitás patomechanizmusában (13).

A metabolikus szindróma meghatározó eleme az inzulinrezisztencia. A szimpatikus idegrendszer és az inzulinrezisztencia kapcsolatára nincs egységesen elfogadott álláspont. Landsberg teóriája szerint a genetikai és környezeti hatásokra kialakuló speciális elhízás inzulinrezisztenciához, hyperglykaemiához, hyperinsulinaemiához vezet. Az inzulinszint emelkedése a hipotalamus stimulálásán keresztül, kompenzáló mechanizmusként provokálja a szimpatikus aktivitást (14). Ezzel szemben Julius úgy véli, hogy a különböző környezeti faktorok, a stressz, a genetikai tényezők, valamint a hormonális diszfunkció hatására kialakuló fokozott szimpatikus idegi aktivitás az elsődleges történés. A szimpatikus tónus tartós fokozódása, a béta-receptorok stimulálása útján inzulinrezisztenciát, következményes hyperinsulinaemiát okoz. Az alfa-receptorok stimulálása útján kiváltott vasoconstrictio gátolja a glükózfelvételt az izmokba. A hyperglykaemia és a hyperinsulinaemia a zsíryanycserét befolyásolva dyslipidaemiához vezet (15). Mindkét elképzelés mellett és ellen szólnak érvek. Ami nem vitatható, az a felsorolt esetekben kimutatható fokozott szimpatikus idegi aktivitás.

A Tecumseh-vizsgálatban azt találták, hogy a határérték-hypertoniás, illetve magas-normális vérnyomásértéket mutató

tó betegekben az arteriosclerosis rizikófaktorainak tekintett eltérések (túlsúly, plazmakoleszterin-, triglicerid-, inzulin-, vércukorszint, inzulin/glükóz arány, derék/csipő arány) szignifikánsan magasabbak voltak, a HDL-koleszterin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a normotenzív kontrollcsoportban. Pozitív korrelációt találtak az obesitas, az inzulinrezisztencia és a fokozott szimpatikus idegi aktivitás között (15).

Hypertoniás elhízott betegekben mikroneurográfias módszerrel igazolták, hogy a vázizmok ereihez futó posztganglionáris szimpatikus idegrost aktivitása megnövekedett. Ugyanezekben a betegekben a regionális noradrenalin-spillover-méréssel a szív és a vese noradrenalin-spilloverének szignifikáns növekedését találták. Hasonló eredményt adtak normotenzív elhízott betegekben végzett vizsgálatok, kivéve, hogy ezekben az esetekben a szív noradrenalin-spilloverére inkább szupprimálnak bizonyult. A vesében talált fokozott szimpatikus aktivitás felelős lehet a fokozott reninszekrécióért, aminek következtében fokozódik az angiotenzin-II- és aldosteronprodukción. Az angiotenzin-II fokozza a szimpatikus idegi aktivitást, szerepet játszik a hipertonia kialakulásában, a balkamra-hypertrophia, az érfalkárosodás, a remodelling, az arteriosclerosis kialakulásában. A fokozott RAAS-aktivitás szerepet játszhat az inzulinrezisztencia kialakulásában, az inzulinrezisztencia pedig stimulálhatja az angiotenzin-II-produkciót (16).

Adatok vannak arra, hogy a korrall és az elhízással mindkét nemből növekszik a szimpatikus idegi aktivitás és ez a növekedés nőkben kifejezettebb, mint férfiakban (16).

Az elhízás a korrall nő, patomechanizmus nem ismert. Genetikai és környezeti faktorok egyaránt felelőssé tehetőek a kialakulásában. Középkorú nők testsúlya átlag 0,55 kg-mal nő évente. Az utóbbi évek kutatásai alapján a háttérben egyes receptor génpolimorfizmusai (adrenoreceptor, rezisztin, ösztrogénreceptor, peroxiszóma proliferációját aktiváló gamma-receptor), az éhség-jóllakottság érzését szabályozó peptidok (leptin, galanin, kolekisztokinin, neuropeptid Y), a fokozott szimpatikus idegi aktivitás, a szexszteroidok szintjének változása a korrall, a gyulladási folyamatok szerepe tételezhető fel. A visceralis zsírszövet (fehér zsírszövet) maga is endokrin és immunszervként viselkedik, immunmodulátorokat, többek között TNF- α -t, IL-6-ot, rezisztint, adiponektint termel. Ismert, hogy ezek az anyagok jelentős szerepet játszanak a testsúly szabályozásában, az inzulinrezisztencia kialakulásában, és az arteriosclerosis-hoz vezető gyulladási folyamatokban. A hipertóniához gyakran társulnak metabolikus zavarok, egyéb rizikótényezők és szövődmények. A metabolikus szindróma háttérben is kimutatható a fokozott szimpatikus idegi aktivitás szerepe. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a hipertonia és a metabolikus zavarok kialakulásában közös tényező lehet a fokozott szimpatikus tónus, amely a sokszoros, bonyolult összefüggések útján befolyásolja a fogamzóképeséget is (10, 11).

Infertilitás és metabolikus szindróma

A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) adatai alapján a metabolikus szindróma (ATP III kritériumok szerint) előfordulási gyakorisága átlagosan 22%, a korrall növekvő tendenciát mutat (4, 5). Epidemiológiai vizsgálatok (elsősorban megfigyeléses tanulmányok) alapján valószínű-

síthető, hogy az életmódbeli tényezők kicsi, de szummálódó hatással bírnak a fertilitásra. A közölt adatokban számos bizonytalanság, ellentmondás lelhető fel.

Az elhízás és a dohányzás megnehezíthetik a teherbe esést, például hosszabb próbálkozási idő után jön létre a fogamzás (5). Ezzel szemben a testsúly csökkentése, a dohányzás elhagyása (legalább egy évig) javítja a fogamzóképeséget (5). Ezt a megfigyelést, feltételezést egyelőre nagy, randomizált klinikai vizsgálatok nem támasztják alá a dohányzás, BMI, stressz, alkohol- és koffeinfogyasztás, illetve annak változtatása esetén. Metaanalízisből származó adat van arra, hogy a sikeres in vitro fertilizáció esélye csökkent dohányzó nőkben, nemdohányzókkal összehasonlítva. Ugyanakkor nincs evidencia arra, hogy a dohányzás befolyásolja a férfiak fertilitását (17, 18).

Metabolikus szindróma-infertilitás férfiakban

A metabolikus szindróma meghatározó elemeinek hatásait vizsgálva a férfi infertilitásra megállapítható, hogy kevés és ellentmondásos adat áll rendelkezésre.

Az elhízás és infertilitás kapcsolatát elemezve azt találjuk, hogy az obesitas negatív korrelációt mutat a normálmotilitású spermiumok számával, és pozitív korreláció észlelhető a spermiumok DNS-ének a károsodásával. Az oxidatív stressz a spermiumok membránjának lipidperoxidációján keresztül csökkentheti a spermatogenezist (17). A ROS-t a férfi infertilitás független markerének tekintik (18).

Feltételezések szerint a zsírsanyagcsere zavara által indukált oxidatív stressznek ugyancsak lehet hatása az ejakulátum minőségére. 106 pár férfi tagját vizsgálva (17, 18) azt találták, hogy a dyslipidaemia előfordulása 65%-ban volt jelen, ehhez társult az obesitas+túlsúly (48%), a hipertonia (26%), a glükóztolerancia (15%), valamint a 2-es típusú diabetes mellitus (4,75%). Nem világos a pontos patomechanizmus.

Nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a magas vérnyomás befolyásolja a szérumandrogénszintet, indirekt módon viszont a hipertonia is befolyásolhatja a férfiak fertilitását. Adatok vannak arra, hogy a hipertonia az erectilis diszfunkció rizikófaktora (19). A vasculáris károsodás miatt kialakuló közösülési nehézség befolyásolhatja a fertilitást. A hipertóniával járó (kialakulásában oki szerepet játszó), elhízással és anyagcserezavarokkal társult OSAS befolyásolja a hypothalamohypophisealis rendszer működését, gonadális diszfunkciót idéz elő (19, 20).

Elhízott férfiakban kimutatható a here hőmérsékletének emelkedése, ami gátolja a spermatogenezist, csökkenti a spermiumok koncentrációját és motilitását, növeli a DNS-károsodás esélyét és a hipogonadizmus előfordulását. Az inzulinrezisztencia és/vagy 2-es típusú diabetes mellitus hasonló módon vezethet ehhez az eredményhez, a zsírsanyagcsere-zavar indukálta oxidatív stressz a here mikrokörnyezetében tovább csökkenti a fertilitást (19).

A hipertonia kezelésére használt gyógyszerek hatása a fertilitásra

Tartós ACE-gátló, béta-receptor-blokkoló, spironolaktonkezelés csökkentheti férfiakban a fertilitást, amely 35 éves kor felett kifejezettebb, mint fiatalabb betegekben. Férfiakban spironolaktonkezelés mellett megfigyelték a spermiumter-

melés csökkenését (18, 19). ACE-gátlók alkalmazásánál előfordulhat a spermiumok mozgásának gátlása (18, 19). A béta-receptor-blokkolók csökkenthetik az ejakulátum mennyiségét, valamint a spermiumok számát és mobilitását is (18, 19). Béta-receptor-blokkolók mellékhatásaként előfordulhat alvászavar, libidócsökkenés, erectilis diszfunkció is (18, 19). A kalciumcsatorna-gátlóknál nem észlelték az infertilitás rizikójának növekedését (18, 19). A Stanford Infertility data vizsgálata alapján (18, 19) felvethető, hogy a hypertoniában szenvedő férfiak ejakulátumának minősége csökkent, összehasonlítva normotenzív férfiak adatával, de nem különíthető el világosan, hogy ezt a hypertonia vagy annak kezelésére használt gyógyszerek idézik elő (18, 19).

A fellelhető adatok alapján az mondható, hogy mai tudásunk szerint nincs meggyőző adat arra, hogy a magas vérnyomás előfordulása direkt módon csökkente a férfiak reprodukciós potenciálját. Megjegyzendő, hogy a probléma alaposabb vizsgálata még várat magára (18).

Metabolikus szindróma-infertilitás nőkben

Elfogadott feltételezés szerint a nőkben az elhízás okozta csökkent fertilitás hátterében az elsődleges ok az inzulinrezisztencia. A következményes hyperinsulinaemia csökkenti a szexhormonkötő protein szintézisét, stimulálja az ovarium androgénhormon-termelését, ami a szabadtesztoszteronszint emelkedéséhez, androgéntúlsúlyhoz vezet. Az emelkedett androgénhormon-szint a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely működésének befolyásolásán keresztül vezet anovulációhoz. Hozzájárul ehhez az obesitas során kialakuló leptinszint-emelkedés hatása, részben az inzulinrezisztencia indukálása, részben az ovarium működésének direkt gátlása útján.

Az abdominalis obesitashoz gyakran társuló inzulinrezisztencia a perifériás cukor- és zsírsavfelhasználás zavarához vezet, aminek hyperglykaemia, inzulinszint-emelkedés, gyakran diabetes mellitus a következménye. A zsírsejtek által termelt citokinek (adipokinek) endotheldiszfunkciót, zsírsavszint-emelkedést, hypertoniát, gyulladásos folyamatokat indítanak el, amely elváltozások az arterioscleroticus eredetű szív- és érrendszeri betegségekhez vezetnek.

A metabolikus szindróma elemei – a diabetes, obesitas, hyperlipidaemia – csökkentik a nők fertilitását, a hypothalamo-hypophysis rendszer, valamint az ovarium működésének direkt és indirekt módon való befolyásolása útján. Metabolikus szindrómában szenvedő nőknél gyakori a primer és szekunder amenorrhoea, aminek hátterében kimutatták a GnRH hormon elválasztás/működés abnormalitását, a csökkent FSH-, LH- és ösztrogénszintet, valamint az ösztrogén/androgén egyensúly megbomlását. A kialakuló hipogonadizmus patomechanizmusa nem egyértelműen tisztázott. Az utóbbi kutatások eredménye alapján feltételezhető, hogy egyik lehetséges út a hypothalamicus KISS/kisspeptin expressziójának gátlása (szuppressziója) (5, 10, 11).

A metabolikus szindróma egyik meghatározó eleme az obesitas. Számos vizsgálat igazolta, hogy az obesitas szignifikánsan csökkenti a fertilitást nőkben, és az infertilis populációban magas az obesitas előfordulási gyakorisága. Elhízott nőkben többnyire megfigyelhető az inzulinérzékenység csökkenése.

Az inzulinrezisztencia, a következményes hyperinsulinaemia stimulálja a PCOS kialakulását. Obes nőkben csökkent az aszisztált reprodukciós technikák sikeres kimenetele, magasabb hormonadagok, hosszabb kezelés válik szükségessé. Obesitas esetén 10-15%-kal megnő a praeclampsia előfordulási gyakorisága. Obes nőkben még normális menstruációs ciklus megléte esetén is alacsonyabb a keringő gonadotropin, ösztradiol és inhibin hormonok szintje a follicularis fázisban, ami felveti, hogy az obesitas önmagában gátolja ezen hormonok termelődését. Megjegyzendő, hogy léteznek normális testsúlyú PCO-s betegek, valamint elhízott, de anyagcsere szempontból egészséges nők is. A stimulációs kezelések általában az aktuális anyagcsere- és hormonháttérhez igazodnak. Bonyolítja a képet, hogy a PCOS-betegeknél nem egyértelműen a gonadotropin hormonok szintjének csökkenése áll fenn, hanem speciálisan változik a hormonpanel, a GnRH-pulzus amplitúdója és frekvenciája nő, következményként az LH/FSH arány nő, az LH-szint markánsan emelkedik, az FSH mérsékelten csökken a normálpopulációhoz képest.

Szerepe lehet az infertilitásban a hyperglykaemia toxikus hatásának (1-es típusú diabeteses nőkben), amely csökkenti a GnRH stimulálta LH-termelődést. Emellett a hyperglykaemia direkt módon is képes károsítani az ovariumok működését AGP-szint növelése útján 1-es típusú diabeteses nőkben (9–11).

Feltételezések szerint a zsírsavszint-emelkedés által indukált oxidatív stressznek ugyancsak lehet hatása a női infertilitásra (5, 10). Nem világos a pontos patomechanizmus.

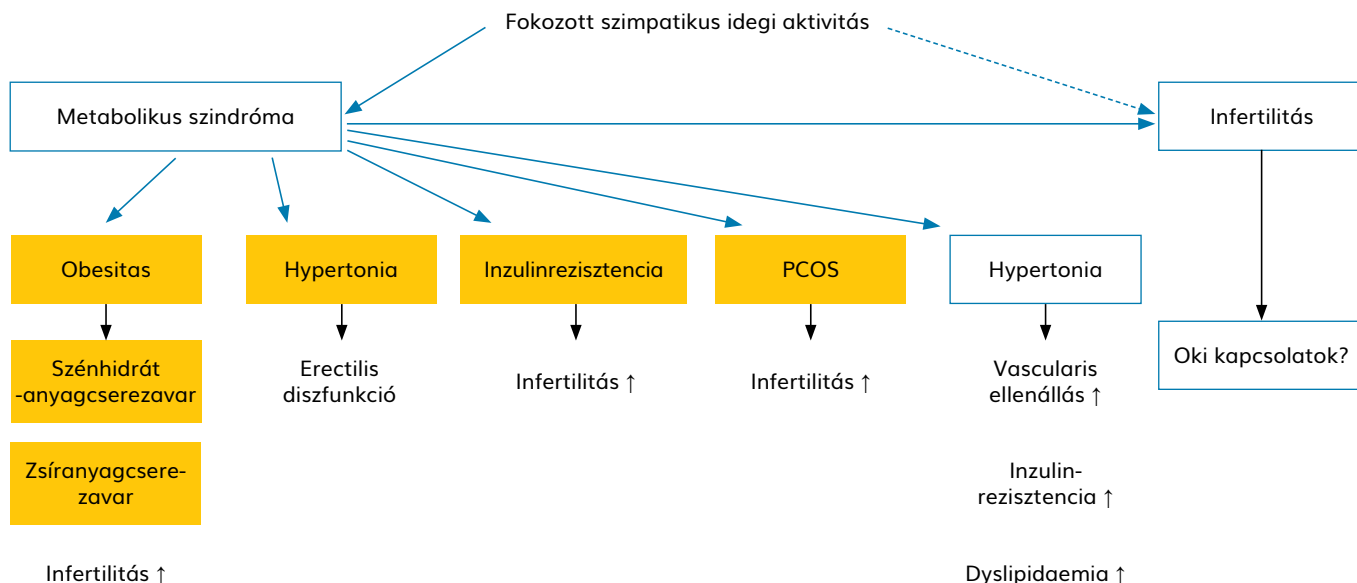
A háttérben a fehér zsírszövet által termelt hormonok, immunológiailag aktív anyagok, immunmodulátorok, többek között TNF-alfa, IL-6, rezisztin, adiponektin, az éhség-jóllakottság érzését szabályozó peptidok (leptin, galanin, kolecisztokinin, neuropeptid Y) szerepe tételezhető fel (10). A visceralis zsírszövet tehát maga is endokrin és immunszervként viselkedik. Az általa termelt anyagok jelentős szerepet játszanak a testsúly szabályozásában, az inzulinrezisztencia kialakulásában és az arteriosclerosishoz vezető gyulladáshoz vezető folyamatokban. A megemelkedett trigliceridszint növeli az endometriumcarcinoma előfordulását, segíti a carcinomasejtek proliferációját, gátolva az antiapoptotikus aktivitást, oxidatív stressz útján károsítja a DNS-t (10).

A hypertoniához gyakran társulnak metabolikus zavarok, egyéb rizikótényezők és szövődmények. A hypertonia, a metabolikus szindróma, valamint az infertilitás (PCOS) hátterében is kimutatható a fokozott szimpatikus idegi aktivitás szerepe. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a hypertonia és a metabolikus zavarok, valamint az infertilitás kialakulásában közös tényező, egyik meghatározó ok lehet a fokozott szimpatikus tónus (12) (1. ábra).

A metabolikus szindrómához gyakran társul az endothel károsodása, a gyulladáshoz vezető folyamatok megnövekedett rizikója, az arteriosclerosis korai tüneteinek megjelenése, az anyagcsere egyensúlyjának megbomlása, és a hypertonia előfordulása a terhesség során. Metabolikus zavarok esetén gyakoribb az endometriumcarcinoma, valamint az emlő- és méhnyakrák előfordulása. A háttérben az egyik faktor a megnövekedett IGF-1-szint lehet (10).

A fokozott szimpatikus idegi aktivitás hatására megnövekszik az ovariumokban az androgének szekréciója, amely PCOS-hoz vezet. PCOS-ben gyakori az endothel sérülése, amely a vasoconstrictor és vasodilatator anyagok termelődésének

1. ábra. A fokozott szimpatikus idegi aktivitás, mint lehetséges ok, az infertilitás hátterében



egyensúlyát felborítja, az arteriosclerosis folyamatát stimulálja, elindítva ezzel a cardiovascularis megbetegedések kialakulását. A folyamatos stressz lehet az a stimulus, amely a fokozott szimpatikus idegi aktivitást idézi elő.

Korreláció lehet a korfüggő infertilitás és a szimpatikus idegrendszer túlstimulálása között. Menopausában is igazolt a szimpatikus idegi aktivitás fokozódása, hasonlóan, mint PCOS-ben (12).

Tanulmányok sorában igazolták, hogy a stressz okozta tartós szorongás befolyásolhatja a petesejtek fiziológiás érését. Ugyancsak a stressz lehetséges szerepére utal egy nagy létszámmal dolgozó kohorszvizsgálat eredménye, miszerint a nem apnoe okozta alvászavarban szenvedő nők körében megemelkedett az infertilitás előfordulásának rizikója (20).

A metabolikus szindróma elemei közötti bonyolult összefüggésre utal az a terápiás tapasztalat, hogy az inzulínrezisztencia kezelésére is alkalmazott, első vonalbeli per os antidiabetikum, a metformin csökkenti a vérnyomást hypertoniás betegekben (21, 22). A hatásmechanizmus nem ismert. Állatkísérletekből származó adatok szerint részben a centrális szimpatikus idegi aktivitás csökkentése, részben a perifériás alfa-adrenoceptorok blokkolása játszhat szerepet a hipotenzív hatásban (21, 22).

Hypertonia-infertilitás

A magas vérnyomás krónikus betegség, amelynek számos rizikófaktora és súlyos szövődménye ismert, jelen tudásunk szerint önmagában nem nehezíti meg a teherbe esést. Az infertilitás önmagában nem bizonyult a hypertonia érdemi rizikófaktornak. Az infertilitás kezelése egyes szerzők adatai alapján fokozta a hypertonia kialakulásának kockázatát. Ezzel ellentétes adatokat közöltek a több mint 100 000 páciens adatait elemző Nurses Health Study II eredménye alapján. A nyert adatok azt mutatták, hogy infertilis nőkben nem nagyobb a hypertonia kialakulásának rizikója, mint normál fertilitás esetén, kivéve, ha az infertilitás mögött a tuba uterina elzáródása állt. A háttérben

okként a szexuálisan átvihető, gyulladást okozó betegségek oki szerepe tételezhető fel. Az ellentmondás talán a követési idő különbsége alapján oldható fel. Utóbbi tanulmány hosszú távú követés eredményére támaszkodott (23).

A hypertoniához gyakran társulnak a fertilitást is befolyásoló állapotok, rizikótényezők, mint az elhízás, idősebb kor, dohányzás. A PCOS is egy olyan állapot, amely gyakran jár együtt elhízással, infertilitással és hypertoniával (1. táblázat). A hypertonia a metabolikus szindróma egyik meghatározó eleme. A metabolikus szindrómában szenvedő nőkben magasabb az infertilitás előfordulási gyakorisága. Epidemiológiai vizsgálatokban igazolták, hogy pozitív korreláció volt a hypertonia és az endometriumcarcinoma előfordulása között, amely a fogamzóképeség csökkenését, lehetetlenségét eredményezheti.

1. táblázat. A hypertonia és az infertilitás közös rizikófaktorai

Fokozott szimpatikus idegi aktivitás
Elhízás
Metabolikus szindróma
Időskor
Dohányzás
OSAs

Nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a magas vérnyomás befolyásolja a szérumösztrogénszintet, viszont a szérumösztrogénszint csökkenése a hypertonia kialakulásának rizikófaktora menopausában. A hypertonia okaként és/vagy szövődményeként előfordul vascularis károsodás, a hypertonia kialakulásában oki szerepet játszó, gyakran elhízással és anyagcsere-zavarokkal társult

OSAS befolyásolják a hypothalamo-hypophysealis rendszer működését, gonadalis diszfunkciót idézve elő, amely infertilitáshoz vezethet.

Ismert, hogy a nőkben alkalmazott hormonkezelés, anti-konciptensek adása, hormonpótló terápia menopausa esetén (ösztrogén-, progeszterontartalmú szerek), szignifikánsan növeli a hypertonia előfordulását, illetve a meglévő hypertoniát súlyosbítja (24). Az infertilis nőknél alkalmazott kezelés IVF, IUI (gonadotropinok és/vagy klomifen adásával együtt) során nem emelkedett szignifikánsan a hypertonia előfordulási gyakorisága (25). Arra sincs meggyőző adat, hogy az infertilitás kezelése hosszabb távon növelné a cardiovascularis betegségek előfordulásának kockázatát. Orálisan szedett fogamzásgátlók elhagyása után hónapokba telhet, mire a normál ovarialis ciklus visszatér, de nem nőtt az infertilitás rizikója (26).

A soktényezős rendszeren belül létező bonyolult összefüggések, lehetséges ok-okozati kapcsolatok létezése szinte lehetetlenné teszi egy-egy tényező önálló hatásának vizsgálatát. Az ismert adatokat együtt értékelve nem zárható ki a hypertonia indirekt hatása a fertilitásra (5).

Másodlagos hypertonia-infertilitás

A hypertoniás betegek 5-10%-ában a háttérben jól körülírt betegség diagnosztizálható, amelynek a hypertonia az egyik tünete (másodlagos hypertoniák). Idetartoznak (a teljesség igénye nélkül) az akut és krónikus vesebetegségek, a polycystás vese, a veseartéria szűkülete, a coarctatio aortae, a hypercorticismus (Cushing-betegség), a hypermineralo-corticismus (Conn-szindróma), a congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH), hyperchatecholaminaemia (pheochromocytoma), hyperthyreosis, hypothyreosis, gyógyszerek és egyéb toxikus anyagok által indukált hypertonia, acromegalia, alvási apnoe szindróma. A következményként kialakuló krónikus veseelégtelenség, az alvási apnoe szindróma növeli az infertilitás kockázatát, az egyik lehetséges ok a primer és/vagy szekunder hypogonadismus kialakulása.

A hormonháztartás egyensúlyának felborulásához vezető endokrin kórképek gyakran együtt járnak diabetes mellitusszal, elhízással, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer fokozott aktivitásával, illetve a hypothalamo-hypophysealis rendszer működési zavarával (27). Ilyen módon több szálon is kapcsolódhatnak az infertilitás kialakulásához. Külön megemlítendő az infertilitással járó genetikai háttérű Turner-szindróma (28), amelyben számos egyéb betegség mellett a hypertonia előfordulása gyakori, gyermekekben 30%, felnőttekben 60%. A háttérben érfejlődési rendellenesség, coarctatio aortae is jelen lehet. A társuló súlyos hypertonia veszélye miatt, a betegek vérnyomásának szoros kontrollja, az alsó végtag vérnyomásának különös gondossággal történő mérése, részletes kardiológiai kivizsgálás végzése szükséges. Amennyiben a diagnózis igazolódik, műtéti korrekció indokolt (28).

Terhesség és hypertonia

Nem célja a tanulmánynak a terhesség és hypertonia kapcsolatának tárgyalása. Megemlítendő azonban, hogy míg a hypertonia és a fertilitás között egyértelműen nem igazolható direkt kapcsolat, a terhesség során észlelhető hypertonia bizonyítottan

komoly rizikótényező mind az anya, mind a magzat szempontjából. A terhes nők 5-10%-ában fordul elő magasvérnyomás-betegség a terhesség valamelyik szakaszában.

A terhesség alatt észlelt hypertonia háttere, kimenetele nem egységes, kezelése, gondozása speciális figyelmet kíván. A gestatiós hypertonia és különösen a praeclampsia a nők későbbi életszakaszaiban független rizikófaktorként jelentősen fokozzák a hypertonia és a cardiovascularis események kockázatát (9).

Összefoglalás

Jelen tudásunk szerint a hypertonia direkt módon nem befolyásolja a termékenységet sem férfiakban, sem nőkben. A hypertonia kialakulásának háttérében azonosítható patofiziológiai történések, rizikófaktorok, a gyakran társuló szövődmények, társbetegségek, környezeti ártalmak, toxikus hatások, egészségtelen életmódbeli szokások jelentős átfedést mutatnak a metabolikus szindróma, a PCOS és az infertilitás esetén is leírtakkal. Emiatt a hypertonia indirekt hatása a fertilitásra nem zárható ki.

A probléma összetettsége a részletek minél alaposabb megismerését, a felderített abnormalitások külön-külön és együttes kezelését igénylik.

„Kritikai gondolkodás és ítéloképesség az, amire az orvosnak legnagyobb szüksége van. Ez képesíti őt egyedül arra, hogy új eszméket kritikusan megvizsgálhasson, kiválaszthassa belőlük azokat, amik arra érdemesek, és beépítse őket meglévő tudásába.” (Hetényi Géza: „Használati utasítás”, 1959. Gyógy- és Gyógyítás. Szerk. id. Issekutz Béla).

Irodalom

1. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Szerk: Farsang Csaba és Járai Zoltán. Összeállította: Ábrahám György, Alföldi Sándor, Barna István, Farsang Csaba, Járai Zoltán, Kékes Ede, Kolossváry Endre, Nagy Judit, Nemcsik János, Páll Dénes, Szegedi János, Várbiro Szabolcs. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(S5):1-36.
2. Williams B, Mancia G, Fagard R, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH) can be found in: *ESC Cardiomed Chapter 44.9 and 44.10*
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
4. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis* 2017;14:E24. <https://doi.org/10.5888/pcd14.160287>
5. Awlaqi AA, Alkhayat K, Hammadeh ME. Metabolic syndrome and infertility in women. *Int J of women's health and reproduction*. *Sciences* 2016;4(3):89-85. <https://doi.org/10.15296/ijwhr.2016.23>
6. Ferrannini G, et al. San Antonio Heart Study. *J Hypertens* 1990;8(Suppl7):169-73.
7. Pados Gy. A táplálkozással összefüggő legjelentősebb rizikófaktorok ischaemiás szívbetegségben: dyslipidemia, obesitas, hypertonia és cukorintolerancia. *Orv Hetilap* 1999;140:1563-72.
8. Chandra A, Copen CE, Hervey Stephen E. Infertility service use in the United States: data from National Family Growth. *Natl Health Stat Report* 1982-2010, 2014;73:1-21.
9. Kapocsi J, Deák Gy. Hypertonia, fertilitás, infertilitás, terhesség. Szerk.: Fülöp Vilmos. Anyagcserezavarok hatása a fertilitásra. Miskolc: Miskolci Egyetemi Kiadó; 2019. p. 248-67.

10. *Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G.* Obesity as disruptor of female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018;16:22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
11. *Greiner M, Parades A, Araya V, et al.* Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2005;28:319-24. (PubMed) <https://doi.org/10.1385/ENDO:28:3:319>
12. *Jedel E, Waern M, Gustafson D, Landén M, Eriksson E, Holm G, Nilsson L, Lind AK, Janson PO, Stener-Victorin E.* Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Human Reproduction* 2010;25:450-56. (PubMed) <https://doi.org/10.1093/humrep/dep384>
13. *Kapocsi J, Deák Gy.* A nők hipertóniájának speciális kérdései. *LAM* 2010;20(1):11-9.
14. *Landsberg L.* Diet, obesity, and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-90.
15. *Julius S, Krause L, Schork N, et al.* Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9:77-84. <https://doi.org/10.1097/00004872-199101000-00012>
16. *Kapocsi J.* A szimpatikus idegi aktivitás mérési módszerei. *Cardiol Hung* 2007;37(2):135-43.
17. *Kumar S, Agrawal D, Sharma K, et al.* Association of male fertility to metabolic syndrome and other related disorders. *J Integr Nephrol Androl* 2015;2:107-16. <https://doi.org/10.4103/2225-1243.168524>
18. *Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg M.* Hypertension and male fertility. *World J Mens health* 2017;35(2):59-64. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2017.35.2.59>
19. *Morrison CD, Branniga RE.* Metabolic syndrome and infertility in men. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(4):507-15. Epub 2014 Oct 24. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.006>
20. *Wang ID, et al.* Non-Apnea Sleep Disorder increases the risk of subsequent female infertility. A Nationwide-Population-Based Cohort Study 2018; Sleep. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA426>
21. *Landin K, Tengborm L, Smith U.* Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduce both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991;229:181-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00328.x>
22. *He H, Zao Z, Chen J, et al.* Metformin based treatment for obesity related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens*
23. *Farland LV, Grodstein F, et al.* Infertility, fertility treatment, and risk of hypertension. *Fertil Steril* 2015;104(2):397-7. Epub. 2015. jun.11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.043>
24. *Chasan-Taber L, Willet WC, Manson JE, et al.* Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in United States. *Circulation* 1996;94:483. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.3.483>
25. *Zanchetti A, Facchetti R, et al.* Menopause related blood pressure increase and its relationship to age, and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269-76. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000194118.35098.43>
26. *Barekat M, Ahmadi S.* Hypertensive disorders in pregnant women receiving fertility treatment. *Int J Fertil Steril* 2018;12(2):92-8. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5232>
27. *Tóke J, Tóth M.* Egyes endokrinológiai megbetegedések hatása a fertilitásra és terhességre. Szerk.: Fülöp Vilmos. *Anyagcserezavarok hatása a fertilitásra.* Miskolc: Miskolci Egyetemi Kiadó; 2019. p. 224-35.
28. *Groote K, Demulier L, De Backer J, et al.* Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2015;33:1342. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000599>

REFERÁTUM

Az idős, gyenge egészségi állapotú páciensek vérnyomáscsökkentő kezelése: bizonyítékok egy nagy olaszországi adatbázisból

A tanulmány célja az antihipertenzív gyógyszeres kezelés pontos betartása és a halálzási kockázat közötti összefüggés vizsgálata volt gyenge egészségi állapotú és az életkornak megfelelő egészségi állapotú idős betegekben. Az olaszországi Lombardia-régió adatbázisa alapján 1 283 602 olyan ≥ 65 éves (átlagéletkor 76 év) lakost azonosítottak, akiknek 2011 és 2012 között háromszor vagy többször írtak fel vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. Csoportosított eset-kontroll modellt alkalmaztak, az eseteket azok a kohorsztagok képezték, akik a megfigyelési időszak (7 év) alatt meghaltak. A vizsgált összefüggést logisztikus regressziós modell alapján vizsgálták, figyelembe véve az esetleges befolyásoló tényezőket. A kezelési előírás betartását a követési időszak alatti gyógyszerfelírás aránya alapján határozták meg, külön-külön elemezve a jó, a közepes, a rossz és az igen rossz egészségi állapotú betegeket egy olyan pontrendszer alapján, amelyről korábban már bebizonyították, hogy a halálzási érzékeny prognosztikai mutatója az olaszor-

szági népességben. A hétéves halálzási valószínűség 16%-ról (a jó egészségi állapotú személyek között) 64%-ra (igen rossz egészségi állapot esetén) nőtt. Az antihipertenzív kezelési előírásokat a legkevésbé betartó személyekkel (a követési idő alatti gyógyszerfelírás gyakorisága $< 25\%$) összehasonlítva a jól együttműködő páciensek (a követési idő alatt a gyógyszerfelírás gyakorisága $> 75\%$) között kisebb volt az összhálzási kockázata mindegyik betegcsoportban, a jó egészségi állapottól az igen rossz egészségi állapotig progresszív módon csökkenve (-44% , -43% , -40% és -33%). Az antihipertenzív gyógyszerek iránti terápiás hűség a cardiovascularis mortalitás kisebb kockázatával is együtt járt. A tanulmány eredményei alapján, a vérnyomáscsökkentő kezelési javaslatok betartása védőhatású az idős, gyengébb egészségi állapotú betegekben is, de a kedvező hatás kisebb, mint jó klinikai állapot esetén.

Dr. Vályi Péter