

# Nutrifocus

VALIO Oy 1/2007

## Verenpaine



# Nutrifocus

Toimituskunta  
Tiina Jauhiainen  
Tutkija, TtM  
Valio Oy, T&K,  
Ravitsemusinnovaatiot,  
Ravitsemus & Terveys  
Puh. 050 384 1178  
tiina.jauhiainen@valio.fi

Leena Seppo  
Projektitutkija, ETM  
Valio Oy, T&K,  
Ravitsemusinnovaatiot,  
Ravitsemus & Terveys  
Puh. 050 384 2535  
leena.seppo@valio.fi

Tuula Tuure  
Johtava ravitsemusasiantuntija, FT  
Valio Oy, T&K,  
Ravitsemusinnovaatiot,  
Ravitsemus & Terveys  
Puh. 050 384 0306  
tuula.tuure@valio.fi

Julkaisija  
Valio Oy  
T&K  
PL 30, 00039 VALIO  
puh. 010381 121  
fax 010381 3019  
www.valio.fi

Lehden tilaukset  
Valio Oy  
T&K  
Ravitsemus ja Terveys  
PL 30, 00039 VALIO  
puh. 010 381 3030  
fax 010 381 3019

Ulkoasu ja taitto  
Heidi Litchenius  
Valio Oy

Painopaikka  
Edita Prima Oy, 2007

Kannen kuva:  
Nina Dodd



# Hyvä lukija,

*Riitta Korpela*  
Tutkimusjohtaja, dosentti, FT  
Valio Oy, T&K

Puolella suomalaisista keski-ikäisistä miehistä ja kolmasosalla naisista on kohonnut verenpaine, kun ylärajana käytetään WHO:n suositusta 140/90 mmHg. Normaalin verenpaineen yläraja on sopimusperäinen ja todellisuudessa sydän- ja verisuonisairauksien riski kasvaa tasaisesti verenpaineen noustessa jo suhteellisen pienistä luvuista.

Kohonneelle verenpaineelle ei tavallimmin ole osoitettavissa mitään tiettyä syytä. Se on sydämen minuuttitilavuuden ja valtimoverenkierron vastuksen tulo, ja kohonnut verenpaine voi siten aiheutua joko toisen tai kummankin noususta.

Kuten muutkin elimet, verisuonistokin rappeutuu iän myötä. Ikääntymisen myötä valtimot menettävät kimmoisuutensa ja jäykistyvät. Systolisen ja diastolisen verenpaineen ero, pulssipaine, joka kuvastaa valtimoiden jäykkyyttä, nousee tästä syystä iän myötä. Uudet menetelmät mahdollistavat entistä yksityiskohtaisempia verenkierron tilan määrittämiä.

Kohonneen verenpaineen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa on elintapamuutoksilla keskeinen merkitys. Ravitsemukselliset



tekijät ovat aina hoidon perusta, johon tarvittaessa liitetään verenpaineen lääkehoito.

Tässä Nutrifocusin numerossa kerromme verenpaineen taustatekijöistä, mekanismeista ja hoidoista. Maidon bioaktiiviset peptidit ovat uusi ravitsemuksellinen keino verenpaineen hallintaan ja niillä on todettu edullisia vaikutuksia myös verisuonivasteeseen. Ne ovat siis hyvä ravitsemuksellinen lisä verisuoniterveydestä kiinnostuneille.

A handwritten signature in blue ink that reads 'Riitta Korpela'.

Riitta Korpela

# Sisältö

## Yleistä verenpaineesta

Kohonnut verenpaine on sydän- ja verisuonitautien merkittävä riskitekijä. Verenpainetta aiheuttaviin geneettisiin tekijöihin emme voi vaikuttaa, mutta muutettavissa olevia riskitekijöitä ovat liikapaino, natriumin runsas saanti, runsas alkoholin käyttö ja vähäinen fyysinen aktiivisuus. Korkeata verenpainetta voidaan hoitaa sekä lääkkein että lääkkeitä.

Sivu ..... 4

## Geenit ja verenpaine

Verenpainetaudilla on myös geneettinen tausta. Tutkimusten perusteella verenpaineen vaihtelusta selittyy geneettisillä tekijöillä 30-60%. Yhtään varmaa ja merkittävää essentiellää verenpainetaudin aiheuttavaa geeniä ei ole toistaiseksi löydetty. Sen sijaan ns. yksigeenisistä verenpainetaudin muotoja aiheuttavia geenejä on tunnistettu useita.

Sivu ..... 6

## Bioaktiiviset peptidit ja verenpaine

Epidemiologisten ja interventiotutkimusten perusteella runsaasti maitotuotteita käyttävillä verenpainetasot ovat matalampia kuin niillä, jotka eivät käytä maitotuotteita. Maidon heraproteiinit ja kaseiini hydrolysoituvat, pilkkoutuvat mm. maitohappoa tuottavien bakteerien, laktobasillien aikaansaamassa fermentaatioissa eri kokoisiksi peptideiksi, joista ainakin di- ja tripeptidit voivat imeytyä ruoansulatuskanavasta. Koska peptideilla on lukuisia biologisia vaikutuksia, niitä on ruvettu kutsumaan bioaktiivisiksi peptideiksi.

Sivu ..... 15

## Ravitseminen ja verenpaine

Kohonneen verenpaineen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa ravitsemuksella on keskeinen asema. Runsas suolan käyttö kohottaa annosriippuvaisesti verenpainetta kaikilla henkilöillä. Laihduttaminen ja kaliumin saannin lisääminen ovat myös tehokkaita keinoja alentaa kohonnutta verenpainetta. Verenpaineen hallinnassa DASH-dieetti (runsaasti hedelmiä, vihannuksia, vähärasvaisia maitotuotteita, kokoviljatuotteita, kanaa, kalaa ja pähkinöitä; vähän rasvoja, punaista lihaa, makeisia ja sokeroituja juomia) ja sen yhdistäminen suolarajoitukseen on osoittautunut erittäin tehokkaaksi.



Sivu ..... 8

## Kliiniset tutkimukset Evolus® juomalla

Bioaktiivisia peptidejä sisältänyt maitojuoma on kliinisissä tutkimuksissa laskenut kohonnutta verenpainetta. Lisäksi kahdessa tutkimuksessa on tutkittu bioaktiivisia peptidejä sisältävän maitojuoman vaikutusta verisuonen kimmoisuuteen. Vuorokausiverenpainemittaukseen perustuvalla verisuonten kimmoisuus indeksistä havaittiin, että peptidiryhmässä verisuonten kimmoisuus indeksi parani merkitsevästi alkutilanteeseen nähden. Seuraavassa tutkimuksessa verisuonten jäykkyyttä mitattiin pulssiaaltoanalyysillä. Tutkimuksessa verisuonten jäykkyyttä kuvaava augmentaatio indeksi parani Ile-Pro-Pro ja Val-Pro-Pro tripeptidejä sisältävää maitovalmistetta saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna placebo ryhmään.

Sivu ..... 18

## Hypertension lääkehoito tänään: Enemmän kuin verenpaineen hallinta

Kohonneen verenpaineen hoidossa elintapohjauksen tulisi olla sekä suullista että kirjallista, toistuvaa, tukevaa eikä moittivaa, ja pätevän henkilön antamaa. Pienikin elintapojen parantaminen mahdollisimman monessa asiassa vähentää riskiä huomattavasti. Lääkehoitoon ryhdytään kun kriteerit täyttyvät eikä elintapohjaus ole osoittautunut riittäväksi.

Sivu ..... 11

## Verisuonivaste

Ihmiskehon suurilla verisuonilla on tärkeä verenpainetta tasaava vaikutus. Sydämen supistuessa valtimoiden seinämät venyvät ja varastoivat energiaa. Sydämen supistuksen välillä tämä energia vapautuu ja ylläpitää diastolista verenpainetta. Ikääntymisen myötä elimistön suuret valtimot menettävät kimmoisuuttansa ja jäykistyvät.

Sivu ..... 14





# Yleistä verenpaineesta

Tuomo Nieminen, LT, DI  
TAYS/Sisätautien klinikka

## Kohonneen verenpaineen yleisyys

Maailman terveysjärjestön suosituksissa on normaalin systolisen ja diastolisen verenpaineen yläraja 140/90 mmHg. Näillä kriteereillä peräti puolella 35-64-vuotiaista suomalaisista miehistä ja kolmasosalla naisista on kohonnut verenpaine. On kuitenkin huomattava, että tämä ”normaalin” verenpaineen yläraja on sopimusperäinen. Todellisuudessa sydän- ja verisuonisairauksien riski kasvaa tasaisesti verenpaineen noustessa jo suhteellisen pienistä arvoista alkaen.

## Miksi verenpaine nousee?

Tahdosta riippumaton hermosto ja munuaiset ovat keskeisimmät elinjärjestelmät, jotka pyrkivät pitämään verenpaineen tarkoituksenmukaisena kaikissa tilanteissa. Tällöin verenpaine on riittävä – mutta ei tarpeettoman suuri – jotta kudoksiin virtaa hapekasta verta.

Verenpainetaudiksi kutsutaan tilaa, jossa verenpaine on jatkuvasti koholla. Kohonneelle verenpaineelle ei tavallisimmin ole osoitettavissa mitään tiettyä taustasyitä; tällöin verenpainetauti on ns. essentiaalinen. Vain n. 5 %:lla potilaista verenpainetaudin on aiheuttanut jokin selvä syy, kuten munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtautuma, primaarinen aldosteronismi, Cushingin oireyhtymä, feokromosytooma tai aortan koarktaatio<sup>1</sup>. Tällöin verenpainetauti on sekundäärinen, ja taustasyyn hoitaminen saattaa korjata verenpaineen pysyvästi.

Koska verenpaine määritetään sydämen minuuttitulavuuden ja valtimoverenkierron vastuksen tulona, voi kohonnut verenpaine eli hypertensio aiheutua joko toisen tai kummankin noususta. Varhaisessa essentiaalisessa hypertensiossa taustalla on monesti sympaattisen hermoston aktivaation suurentama sydämen minuuttitulavuus. Myös verenkierron vastus pyrkii tosin jo tällöin nousemaan.

Verenpainetta voivat nostaa myös verisuonien lihaskerroksen supistuvuuteen vaikuttavien aineiden muuttunut erityyppisyys tai elimistön poikkeava herkkyys näille aineille. Näin sympaattisen hermoston lisäksi esim. reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä (angiotensiini II, aldosteroni), sydän (natriureettiset peptidit) ja verisuonten sisäkerros (endoteliini, typpioksidi) voivat myötävaikuttaa verenpaineen kohoamiseen.

Kohonnut verenpaine aiheuttaa painekuormituksen verisuonen seinämään, joka vähitellen mukautuu tilanteeseen lihassolujen koon kasvulla<sup>2</sup>. Pienien valtimoiden seinämäpaksuuden lisääntymisessä pienenee näiden ns. vastussuonten sisämitta, ja vastus verenvirtaukselle kasvaa. Tämä on verisuonen rakenteellinen muutos, johon ei välttämättä liity sileän lihaksen poikkeavaa supistusta. Tällöin verisuonen anatomiset muutokset ylläpitävät normaalia korkeampaa verenpainetta riippumatta siitä, mikä tai mitkä tekijät ovat alkuaan johtaneet verenpaineen kohoamiseen.

Pidempään jatkuneessa verenpainetaudissa verenkierron vastuksen suureneminen on sydämen minuuttitulavuutta keskeisempi hemodynaaminen muutos, mutta näiden tekijöiden suhteellinen merkitys vaihtelee yksilöstä toiseen.

## Hypertension diagnostiikasta

Kohonneen verenpaineen diagnoosi ja hoitoratkaisut perustuvat vähintään neljällä erillisellä mittauskerralla huolellisesti määritettyihin verenpainearvoihin<sup>3</sup>. Tarvittaessa arkielämän verenpainetasoja voidaan määrittää myös kotimittauksilla ja 24 tunnin rekisteröinnillä, jotka myös kytkeytyvät vastaanottomittauksia paremmin verenpaineen aiheuttamiin elinmuutoksiin eli kohde-elinvaurioihin<sup>4</sup>.

Tulevaisuudessa hyödynnettäneen aiempaa yksityiskohtaisempaa verenkierron tilan määrittystä tarkemman diagnostiikan mahdollistamiseksi. Aortan verenpaineen, sydämen minuuttitulavuuden ja ääreisverenkierronvastuksen mittaamiseksi on myös menetelmiä, jotka suoritetaan noninvasiivisesti eli ihon pinnalta.

Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisyssä ja hoidossa korostetaan potilaan kokonaisriskiä kuolla näihin sairauksiin. Siksi myös verenpainetaudin diagnostiikan yhteydessä on kartoitettava potilaan kokonaistilannetta: oheissairaudet, verenpaineen jo aiheuttamat kohde-elinvauriot, lääkkeiden käyttö, elämäntavat sekä muut sydän- ja verisuonitautien vaaratekijät (tupakointi, korkea ikä, huono kolesterolitasapaino ja diabetes).

## Mitä korkea verenpaine aiheuttaa?

Pitkäkestoinen korkea verenpaine johtaa valtimoiden vaurioitumiseen ja valtimonkovettumataudin kehittymiseen. Valtimonkovettumataudin ilmentymiä ovat mm. aivoinfarkti ja sepelvaltimotauti. Niiden riski kasvaa selvästi, jos potilas tupakoi, kolesterolitai sokeripitoisuudet ovat korkeat, tai jokin muu kohde-elinvaurio on jo kehittynyt. Lisäksi painekuormitus ja sydämen lihassolujen liikkasvu voivat heikentää pumppaustoimintaa ja aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa.

Monet munuaissairaudet voivat aiheuttaa verenpainetauti, mutta ne voivat toisaalta olla myös korkean verenpaineen seuraus. Verenpainetauti on riskitekijä myös dementian ja silmän verkkokalvon rappeuman kehittymiselle<sup>5</sup>.

Verenpainetaudin hoidossa etenkin systolisen paineen alentaminen on ennusteellisesti tärkeitä, vaikka myös diastolisella paineella on merkitystä<sup>6</sup>. Myös vanhuksat hyötyvät kohonneen verenpaineen tehokkaasta alentamisesta.

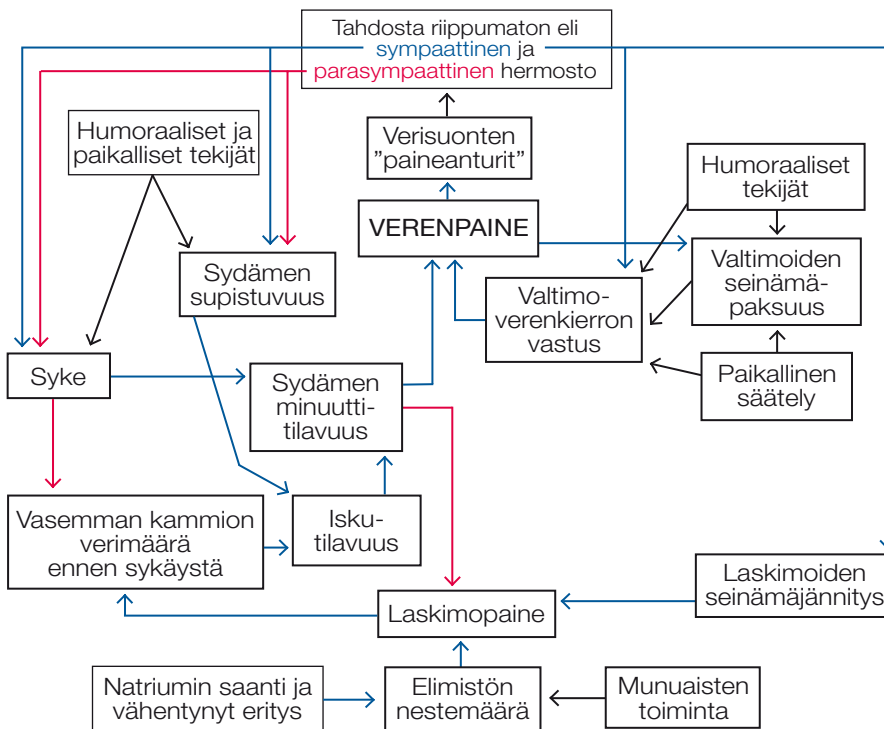
## Yhteenveto

- Useimmiten verenpainetaudin kehittymiselle ei ole löydettyä mitään tiettyä tekijää.
- Jopa puolella keski-ikäisistä suomalaisista miehistä ja kolmasosalla naisista on kohonnut verenpaine, jos kriteereinä käytetään tavanomaista rajaa RR 140/90.
- Verenpaineelle ei ole osoitettavissa mitään tiettyä raja-arvoa, jonka ylittyessä sairauden riski lisääntyisi olennaisesti.
- Kohonnut verenpaine on erityisesti iäkkäillä vakavien sydän- ja verisuonisairauksien – varsinkin aivoinfarktin ja sydämen vajaatoiminnan – taustatekijä.
- Tehokas verenpaineen hoito on tärkeitä ja kannattavaa sekä potilaan että yhteiskunnan näkökulmasta.
- Lääkehoitoa edeltävästi ja lääkehoidon rinnalla myös lääkkeetön hoito on tärkeitä: verenpainetta voi alentaa ruokavaliolla, liikunnalla ja laihtutuksella.

## Lopuksi

Sydän- ja verisuonitaudit liittämissä ilmiöihin ovat keskeinen sairausryhmä ja kuolinsyy. Tupakoinnin ohella kohonnut verenpaine, sukurasitus, diabetes ja dyslipidemia ovat sydän- ja verisuonitautien merkittävimmät riskitekijät. Niinpä myös essentiaalinen verenpainetauti on merkittävä kansanterveydellinen ongelma, jonka riskitekijöihin olisi puututtava laajoilla interventio-ohjelmilla. Geneettisiin tekijöihin emme voi vaikuttaa, mutta muutettavissa olevia verenpainetaudin riskitekijöitä ovat liikapaino, natriumin runsas saanti, runsas alkoholin käyttö ja vähäinen fyysinen aktiivisuus.

Korkeata verenpainetta voidaan hoitaa sekä lääkkein että lääkkeittä. Hoidon tavoitteena on kohde-elinvaurioiden välttäminen, niistä aiheutuvien toiminnallisten haittojen lykkääminen ja ennenaikaisen kuoleman riskin pienentäminen. Etenkin iäkkäillä toimintakyvyn säilyttäminen on tärkeä tavoite. Tällöin myös kalliin laitoshoidon tarve vähenee, joten verenpaineen tehokas hoito voi olla myös yhteiskunnallisesti erittäin kannattavaa.



Keskeisiä verenpaineen säätelyn tekijöitä. Siniset viivat kuvaavat lisäävää, punaiset vähentävää ja mustat tilanteen mukaan joko lisäävää tai vähentävää vaikutusta. Humoraaliset tekijät ovat mm. eräitä hormoneja ja tekstissä eriteltyjä muita veressä kiertäviä yhdisteitä.

## Viitteet

1. Ruskoaho H. Essentiaalinen verenpainetauti – tiedämmekö vielä sen syyt? Duodecim 1999;115:923-926.
2. Staessen JA, Wang J, Bianchi G ym. Essential hypertension. Lancet 2003;361:1629-1641
3. Käypä Hoito-suositus: Kohonnut verenpaine. <http://www.kaypahoito.fi/kh/kaypahoito?suositus=s=hoi04010>
4. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 2006;354:2368-2374.
5. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. Pharmacol Ther 2006;111:81-98.
6. Strandberg TE, Pitkälä K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:293-297.

# Geenit ja verenpaine

Timo Hiltunen  
LT, HYKS,  
sisätautien klinikka

Ympäristötekijöiden, lähinnä ei-ihanteellisten elintapojen, lisäksi verenpainetaudilla (VPT) on myös geneettinen tausta. Kaksos-, adoptio- ja perhetutkimusten perusteella verenpaineen vaihtelusta selittyy geneettisillä tekijöillä 30-60%. VPT:n geneettisen taustan selvittäminen on tärkeää, koska se voi auttaa entistä tarkempien lääkkeiden (tehokkaampia, vähemmän sivuvaikutuksia) kehittämisessä ja jopa nykyisten lääkkeiden käytön suuntaamisessa oikeisiin potilaisiin. Tavallisen, essentiellin VPT:n taustalla olevien geenien määräksi on katsausartikkeissa arvioitu 5-10, mikä voi kuitenkin olla huomattavastikin liian matala

lukema. Yhtään varmaa ja merkittävää essentiellää VPT:a aiheuttavaa geeniä ei ole toistaiseksi löydetty. Sen sijaan ns. yksigeenisiiä VPT-muotoja aiheuttavia geenejä on tunnistettu useita. Niiden kaikkien vaikutus välittyy munuaisten suurentuneen natriumin (Na) takaisinimeytymisen kautta. Tämän lisäksi sekä essentiellin että yksigeenisen VPT:n syytä on etsitty lähinnä verenkierron perifeeriseen vastukseen vaikuttavista geeneistä.

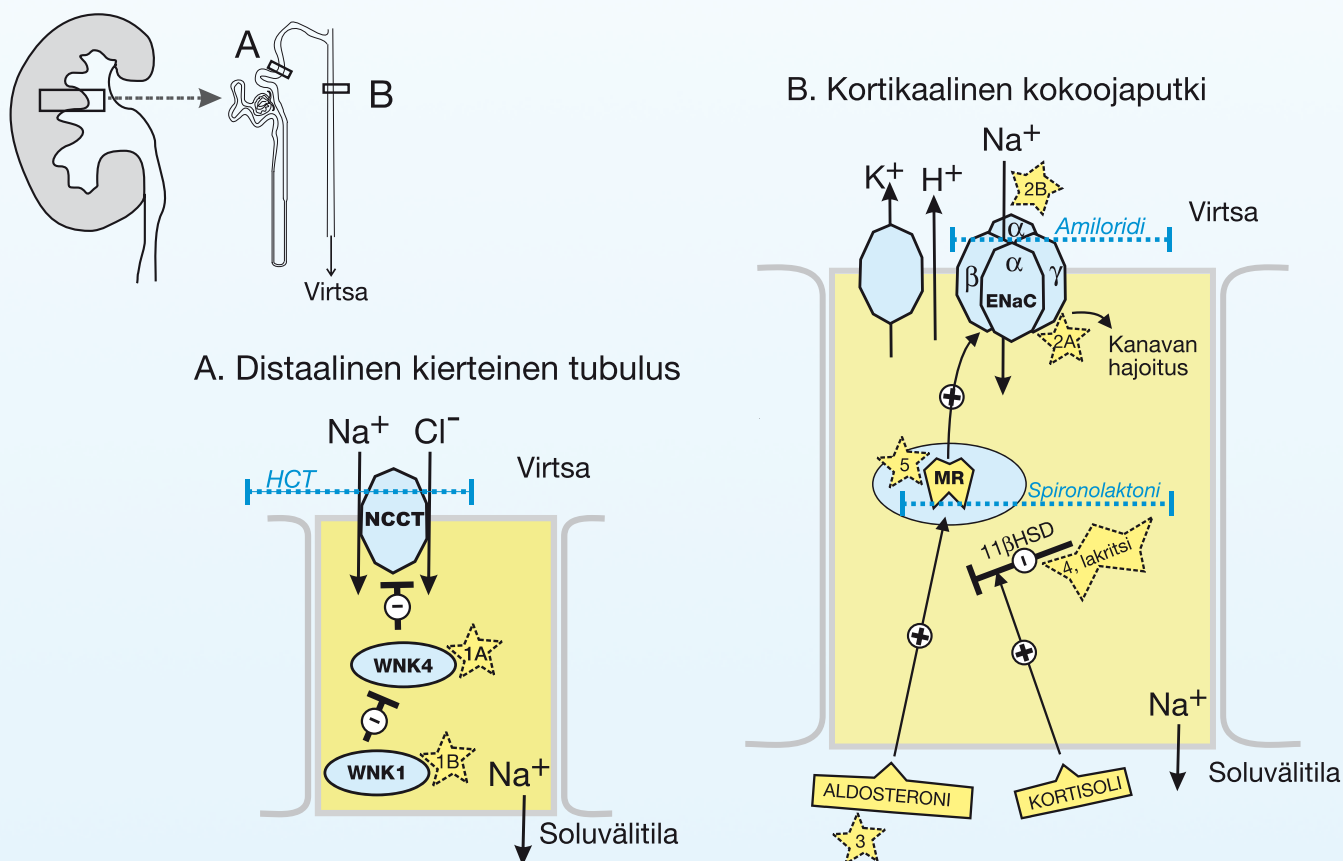
## Yksigeeniset verenpainetauti muodot

Yhden geenivirheen aiheuttamia VPT-muotoja arvioidaan olevan alle 1 %:lla VPT-potilaista. Ne ovat mahdollisesta vähäisyydestään huolimatta mielenkiintoisia, koska löydettyjen geenivirheiden

avulla on saatu tietoa verenpaineen säätelymekanismeista. Lisäksi on mahdollista, ehkä jopa todennäköistä, että tunnistetuissa VPT-geeneissä on myös lievempiä ja yleisempiä vaihteluita (polymorfioita), jotka yhdessä epäsuotuisien ympäristötekijöiden kanssa voivat aiheuttaa essentiellin VPT:n.

Kuvassa 1 on esitetty kaksi munuaisten natriumin takaisinimeytymisessä toimivaa kanavaa, Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> kotransportteri (NCCT) ja epiteliaalinen Na-kanava (ENaC), joiden kautta välittyy kaikkien tunnettujen yksigeenisten VPT-muotojen geenivirheiden pääasiallinen vaikutus.

NCCT vastaa normaalisti 5-10%:sta Na:n takaisinimeytymisestä. Sen yliaktiivisuuden on todettu olevan dominantisti



Kuva 1

Kaavakuva yksigeenisiiä verenpainetauti muotoja aiheuttavien geenivirheiden vaikutusmekanismeista. Kuvassa on esitettyä normaali- en tubulussolujen toiminta. Kuvan numerointi viittaa allaolevaan listaan.

1. Gordonin oireyhtymän voi aiheuttaa (A) WNK4-geenin inaktivoiva mutaatio tai (B) WNK1-geenin aktivoiva mutaatio.
2. Liddlen taudissa  $\beta$ - tai  $\gamma$ ENaC-geenin mutaatio aiheuttaa (A) kanavan määrän lisääntymisen solukalvolla poistosignaalin puuttumisen vuoksi tai (B) kanavan avoimuuden kasvamisen Na<sup>+</sup>-ioneille.
3. GRA:ssa aldosteronin tuotanto on suurentunut.
4. AME-oireyhtymässä 11 $\beta$ HSD:n aktiivisuus on mutaatioiden vuoksi alentunut ja kortisoli pääsee aktivoimaan MR:n. Lakritsin verenpainetta nostava vaikutus perustuu sen aiheuttamaan 11 $\beta$ HSD:n inhibitioon.
5. MR:n mutaation vuoksi myös muut steroidit kuin aldosteroni voivat aktivoida sen.

Lyhenteet kuten tekstissä; HCT, hydroklooriatsidi.

periytyvän **Gordonin oireyhtymän** syynä. Aiheuttavat mutaatiot eivät kuitenkaan sijaitse NCCT:n geenissä vaan NCCT:tä säätelevien WNK-kinaasien (eivät sisällä lysiniaminohappoa: with no lysine, K) geneeissä<sup>1</sup>. Gordonin oireyhtymän erityispiirteinä VPT:n lisäksi ovat hyperkloremia, matala plasman reniinipitoisuus sekä hyperkalemia ja metabolinen asidoosi; viimeiset johtuvat tehokkaan NCCT:n toiminnan vuoksi vähäisestä distaaliseen tubulukseen päätyvästä Na:n määrästä ja siten vähäisestä K<sup>+</sup>:n ja H<sup>+</sup>:n erittymisestä (kuva 1). Gordonin oireyhtymän täsmälääke on NCCT:hen sitoutuva ja sitä estävä tiatsididiureetti. Gordonin oireyhtymä lienee Suomessa erittäin harvinainen, ainakin vahvana yksigeenisena muotona, koska suomalaisilla VPT-potilailla on vain harvoin hyperkalemia ilman munuaissairautta.

Munuaisten distaaliossa toimiva ENaC vastaa normaalisti vain n. 2%:sta Na:n takaisinimeytymisestä mutta on sen fysiologisen säätelyn tärkein kohde (kuva 1). Dominantisti periytyvä **Liddlen tauti** johtuu suurentuneesta ENaC-aktiivisuudesta. Sen erityispiirteitä ovat hypokalemia, metabolinen alkaloosi ja matalat plasman reniini- ja aldosteronipitoisuudet. ENaC koostuu kolmesta alayksiköstä, joita koodaavat  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ ENaC-geenit. Tunnetut Liddlen tautia aiheuttavat mutaatiot sijaitsevat  $\beta$ - ja  $\gamma$ ENaC-geenien loppuosissa, joissa ne poistavat ENaC-kanavan solukalvolta poistamisessa tarvittavan osan<sup>2</sup> tai suurentavat kanavan avoimuutta Na<sup>+</sup>:lle<sup>3</sup>. Liddlen taudin täsmälääkkeitä ovat ENaC:n toimintaa suoraan estävät amiloridi ja triamtereni. Liddlen tautia aiheuttavia mutaatioita on suomalaisilta potilailta tunnistettu kaksi, joista kumpaakaan ei ole kuvattu muualla maailmassa<sup>3</sup>. Liddlen tauti saattaa olla yleisin yksigeeninen VPT-muoto, mutta on todennäköistä, että suurin osa sitä aiheuttavista mutaatioista sijaitsee muualla kuin em. geenialueilla.

Munuaisten ENaC-aktiivisuuden tärkein, positiivinen säätelijä on mineralokortikoidihormoneihin kuuluva aldosteroni (kuva 1). Suurentunut aldosteronipitoisuus (hyperaldosteronismi) on kohtalaisen yleinen VPT:n syy, arviolta n. 1-3 %:lla VPT-potilaista, ja sen aiheuttajana on yleensä lisämunuaisten kuorikerroksen solujen liikkasvu. Tilan hoitona on joko kasvaimen kirurginen poisto tai spirono-

laktoni. On myös kuvattu dominantisti periytyvä hyperaldosteronismi, **GRA** (glucocorticoid-remediable aldosteronism), jonka syynä on aldosteronisyntaasigeenin säätelyalueen uudelleenjärjestyminen siten, että normaalisti kortisolisynteesiä lisäävä ACTH (adrenokortikotrooppinen hormoni) lisääkin myös aldosteronin synteesiä. Taudin nimi johtuu siitä, että tablettinakin otettava glukokortikoidi vähentää negatiivisen takaisinsäätelyn kautta aivolisäkkeen ACTH:n eritystä ja siten GRA:ssa myös aldosteronin tuotantoa, mikä toimii myös taudin diagnostiikassa ja hoidossa. Suomalaisilta potilailta ei ole löydetty GRA-mutaatioita ja tauti lienee muutenkin varsin harvinainen.

Koeputkessa mineralokortikoidireseptoria pystyy aktivoimaan myös glukokortikoidihormoni kortisoli, jonka pitoisuus elimistössä on n. satakertainen verrattuna aldosteroniin. Tämän vuoksi aldosteronin säätelyn kohteena olevien solujen suojana toimii 11 $\beta$ -hydroksisteroididehydrogenaasi-entsyymi (11 $\beta$ HSD, kuva 1), joka inaktivoi kortisolin kortisoniksi. 11 $\beta$ HSD:n toiminta on puutteellista resessiivisesti periytyvässä **AME** (apparent mineralocorticoid excess)-oireyhtymässä ja lakritsioireyhtymässä, jossa lakritsin glykyrretiinihappo toimii 11 $\beta$ HSD:n inhibiittorina. Näissä tiloissa kortisoli pääsee sitoutumaan tubulussolujen mineralokortikoidireseptoreihin ja aiheuttamaan tiloihin liittyvän verenpaineen nousun ja hypokalemian. Suomalaisilta potilailta ei ole löydetty geneettisesti varmennettua AME-oireyhtymää.

**Mineralokortikoidireseptorissa (MR)** on todettu mutaatio, joka johtaa MR:n aktivoitumiseen myös muiden steroidien kuin fysiologisen aldosteronin vaikutuksesta. MR-mutaatioista ei ole alkuperäisjulkaisun suvun lisäksi muita positiivisia julkaisuja.

#### Essentielli verenpainetauti

Essentiellin VPT:n mahdollisista aiheuttajista tutkituimpia ovat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAS) geenit angiotensinogeeni (AGT), angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE), angiotensiini II:n tyyppi 1 -reseptori (AGTR1). Lukuisten positiivisten assosiaatiojulkaisujen lisäksi on lähes yhtä suuri määrä negatiivisia julkaisuja. Mm. meta-analyyseiden perusteella vallitsevana käsityksenä on, että RAS:n geenien tunnettujen

yleisten vaihteluiden osuus essentiellin VPT:n synnyssä on korkeintaan vähäinen. Muita runsaasti tutkittuja essentiellin VPT:n geenejä ovat  $\alpha$ -addusiini-,  $\beta$ -adrenoseptori- ja muut, kymmenet G-proteiinien kautta välittyvän signaalivälityksen geenit sekä em. yksigeenisiiä VPT-muotoja aiheuttavien geenien yleisemmät geenivaihtelut. Näidenkin osalta vakaasti toistetut positiiviset tulokset puuttuvat, vaikka lupaavia löydöksiä on olemassa. Essentiellin VPT:n genetiikan ristiriitaiset tutkimustulokset saattavat johtua ympäristötekijöiden, muun geenitaustan, VPT:n diagnostisten kriteerien ja verenpaineen mittaustekniikoiden vaihtelusta sekä yksittäisten geenivaihteluiden vähäisestä vaikutuksesta ja positiivisesta julkaisuharhasta. On myös mahdollista, että kohtalaisten yleisten verenpainetta alentavien geenivaihteluiden puuttuminen voi altistaa VPT:lle.

#### Yhteenveto

- Essentiellin VPT:n geneettinen tausta on lähes täysin selvittämättä.
- Käytännön potilastyössä verenpaineen geenitaustan selvittely on tällä hetkellä aiheellista vain epäiltäessä yksigeenisiiä verenpainetauti-muotoja.
- Laajan tutkimustyön vuoksi on mahdollista, että tulevaisuudessa esimerkiksi verenpainelääkitystä aloitettaessa määritetään potilaan geneettinen profiili, jonka perusteella valitaan käytettävä lääke ja arvioidaan taudin komplikaatioiden riski.

#### Viitteet

1. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA ym. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001;293:1107-1112.
2. Snyder PM, Price MP, McDonald FJ ym. Mechanism by which Liddle's syndrome mutations increase activity of a human epithelial Na<sup>+</sup> channel. *Cell* 1995;83:969-978.
3. Hiltunen TP, Hannila-Handelberg T, Petajaniemi N ym. Liddle's syndrome associated with a point mutation in the extracellular domain of the epithelial sodium channel gamma subunit. *J Hypertens* 2002;20:2383-2390.



taa munuaisten veden ja suolan erityistä ns. painenatriureesi-mekanismiin avulla<sup>9</sup>. Elimistömme on geneettisesti ohjelmoitu ravinnolle, jossa on vähän natriumia eikä lainkaan lisättyä suolaa sekä paljon kasviksista, marjoista ja hedelmistä saatavaa kaliumia<sup>10,11</sup>. Verenpaineen kohoamista ja painenatriureesi-mekanismiin tehostamista voidaan näin ollen pitää elimistön keinona puolustautua länsimaiselle ravinnolle tyypilliseltä liialliselta suolalta ja sen aiheuttamalta suola- ja nesteretenttiolta<sup>8</sup>. Tätä käsitystä tukevat vahvasti myös uusimmat havainnot verenpainetaudin genetiikasta; tähän mennessä on löydetty kymmenkunta yhden geenivirheen aiheuttamaa verenpainetauti-muotoa. Näille geneettisille verenpainetauti-muodoille on yhteistä se, että geneettinen virhe lokalisoituu munuaisiin ja aiheuttaa munuaisissa natriumin erityksen heikkenemistä<sup>12</sup>.

Suolan verenpainetta kohottavalle vaikutukselle ovat erityisen herkkiä vanhuksset, henkilöt joilla verenpaine on korkea, diabeetikot sekä kroonisia munuaistauteja sairastavat potilaat<sup>1,2,6</sup>. Suola kohottaa kuitenkin verenpainetta lievästi ja annosriippuvaisesti myös normaalipaineisilla henkilöillä, ja näin ollen potilaiden jako suola-herkkiin ja suola-sensitiivisiin on itse asiassa hyvin keinotekoinen<sup>3-5,6</sup>. On myös muistettava, että runsaaseen suolan käyttöön liittyy terveyshaittoja, jotka välittyvät verenpaineesta riippumattomien mekanismien kautta. Runsas suolan käyttö aiheuttaa verenpaineesta riippumatta sydämen sairaalloista paksuuntumista (vasemman kammion hypertrofiaa) neste-kuormituksen ja sympaattisen hermoston aktivaation kautta<sup>13</sup> ja aiheuttaa elimistössä myös kalsiumhukkaa lisäämällä annosriippuvaisesti kalsiumin erittymistä virtsaan<sup>14</sup>.

Runsas suolan käyttö aiheuttaa janontunteen. Janon tunnetta lievitetään veden lisäksi nykyään usein myös sokeroituilla virvoitusjuomilla sekä tuoremehuilla. Tämän mekanismin kautta runsas suolan käyttö lisää päivittäistä energian saantia ja altistaa liikalihavuuden kehittymiselle. Suomessa suolan päivittäinen saanti on vähentynyt viimeisten 30 vuoden aikana tasaisesti noin 14-15 grammasta 10 grammaan miehillä ja noin 7-8 grammaan naisilla<sup>8</sup>. Samaan aikaan suomalaisten työikäisten aikuisten keskimääräinen verenpaine on laskenut yli 10 mmHg ja kuolleisuus aivohalvauksiin ja sepe-

valtimotautiin vähentynyt jopa 75 %<sup>8</sup>. Suolan saannin väheneminen tapahtuu kuitenkin valitettavan hitaasti. Nykyisellä muutosvauhdilla tulee kestämaan hyvin pitkään, ennen kuin Suomessa saavutetaan kansallisten hoitosuosituksen ja WHO:n asettama tavoitetaso (5 grammaa/vrk). Tavoitetason saavuttaminen edellyttää elintarviketeollisuuden kykyä vähentää entisestään suolaa tuotteissaan, sillä nykyisin kotikäytön osuus suolan kokonaissaannista on enää alle 20 %<sup>8</sup>. Tavallisen ruokasuolan korvaaminen teollisissa prosesseissa kaliumia ja magnesiumia sisältävillä mineraalisuoloilla on yksinkertainen ja tehokas keino vähentää ruokasuolaan liittyviä terveyshaittoja.

### Kaliumin saannin lisääminen ja verenpaine

Epidemiologisista ja satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saatujen tulosten perusteella runsas kaliumin saanti korreloittuu käänteisesti verenpaineeseen. Meta-analyysien perusteella noin 2 gramman kaliumlisä laskee verenpainetautia sairastavilla potilailla systolista verenpainetta 4,4 mm Hg ja diastolista verenpainetta 2,5 mmHg<sup>15</sup>. Verenpainetautia sairastamattomilla henkilöillä kaliumin verenpainetta alentava vaikutus on puolet

pienempi. Kaliumilla on osoitettu munuaisissa natriureettisia vaikutuksia ja tämän takia kaliumin verenpainetta alentava vaikutus onkin voimakkainta tilanteissa joissa suolan saanti on runsasta<sup>15</sup>.

DASH dieetti - useiden tekijöiden samanaikainen muuttaminen tuottaa parhaimman tuloksen

DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension)-dieetissä pyritään käyttämään runsaasti hedelmiä, vihanneksia, vähärasvaisia maitotuotteita, kokoviljatuotteita, kanaa, kalaa ja pähkinöitä, ja välttämään rasvoja, punaista lihaa, makeisia ja sokeroituja juomia. DASH-dieetin koostumukselle on tyypillistä normaalia korkeampi kalium-, magnesium-, kalsium- ja kuitupitoisuus. Kokonaisrasvan, tyydyttyneiden rasvojen ja kolesterolin pitoisuudet ovat sen sijaan DASH-dieetissä matalia. DASH-dieetin verenpaine-vaikutuksia on tutkittu kolmessa suuressa ravitsemustutkimuksessa<sup>16-18</sup>. DASH-dieetin avulla on mahdollisuus saavuttaa erittäin merkittävä verenpaineen lasku (keskimääräinen verenpaineen lasku koko tutkimusaineistossa 5,5/3 mmHg). DASH-dieetin verenpainetta alentava vaikutus tehostuu huomattavasti kun siihen liitetään suolarajoitus<sup>16-18</sup>.

Taulukko 1. Ravintotekijöiden ja erikoisdieettien vaikutus verenpaineeseen ja tutkimusnäytön vahvuus American Heart Associationin mukaan<sup>6</sup>.

Ravintotekijä	Vaikutus verenpaineeseen	Näytön vahvuus
Paino	suora	++
Natrium kloridi (suola)	suora	++
Kalium	käänteinen	++
Magnesium	käänteinen	+/-
Kalsium	käänteinen	+/-
Alkoholi	suora	++
Rasva		
Tyydyttyneet rasvat	suora	+/-
Omega-3 rasvahapot	käänteinen	++
Omega-6 rasvahapot	käänteinen	+/-
Kertatyydyttämättömät rasvahapot	käänteinen	+
Proteiini		
Kokonaisproteiini	epäselvä	+
Kasvipärisäinen proteiini	käänteinen	+
Eläinperäinen proteiini	epäselvä	+/-
Hiilihydraatit	suora	+
Kuitu	käänteinen	+
Kolesteroli	suora	+/-
Erikoisdieetit		
Vegaanidieetti	epäsuora	++
DASH-dieetti	epäsuora	++

## Muita verenpaineen hallintaan osallistuvia ravitsemustekijöitä

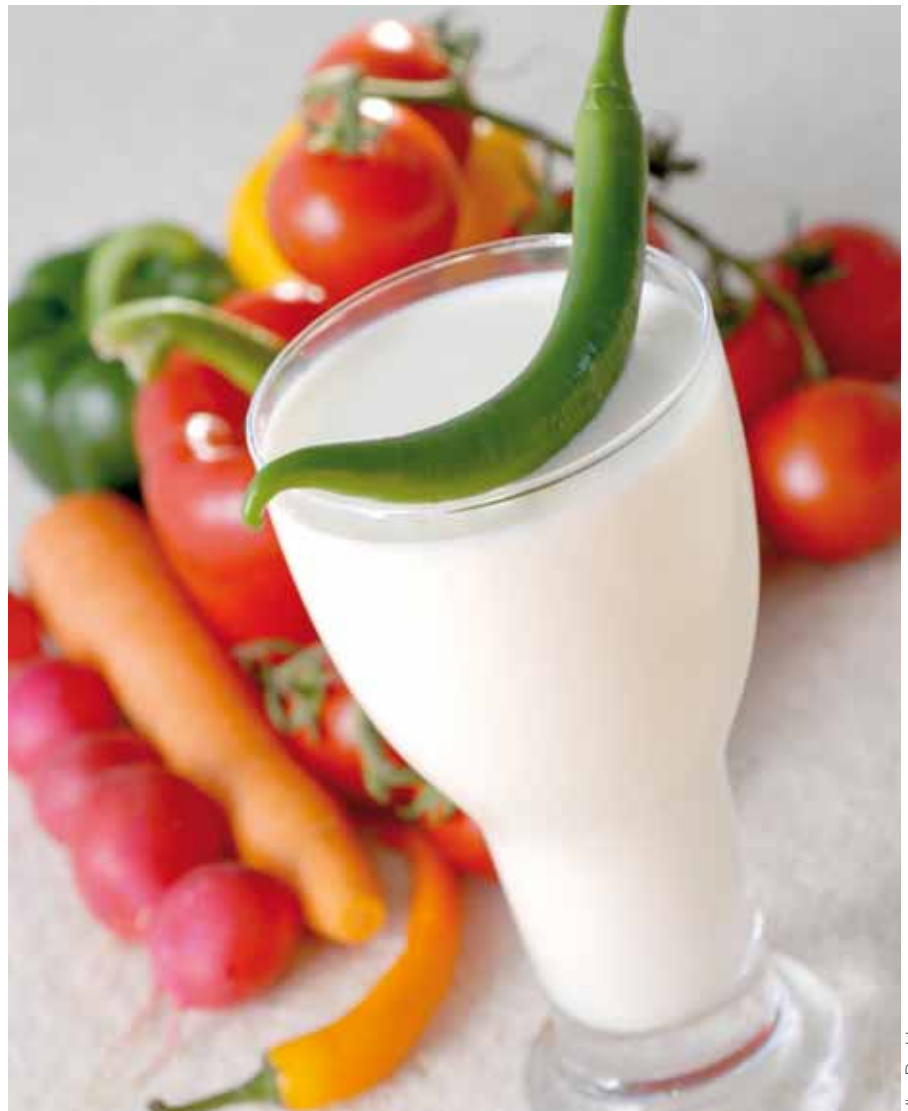
Runsaalla kalsiumin samoin kuin runsaalla magnesiumin saannilla on todettu lievä, annosriippuvainen verenpainetta alentava vaikutus<sup>1,2,6</sup>. Tämän takia onkin tärkeää, että verenpaineen hallinnassa turvataan riittävä kalsiumin ja magnesiumin saanti. Myös runsaalla kalaöljyjen saannilla (>3 grammaa/vrk) on havaittu verenpainetta alentava vaikutus<sup>1,2,6</sup>. Pitkäaikaiskäytössä ongelmaksi muodostuu kuitenkin usein potilaiden huono hoitomyötyvyys kalaöljy-supplementaatiolle. Alkoholin kulutuksen ja verenpaineen välillä on havaittu annosriippuvainen yhteys tilanteissa, joissa alkoholin käyttö ylittää 2 ravintola-annosta vuorokaudessa<sup>6</sup>. Alkoholin käytön kohtuullistamisen on myös todettu alentavan verenpainetta<sup>1,2,6</sup>. Tämän takia onkin tärkeää että verenpaineen hallinnassa huomioidaan myös potilaan/yksilön alkoholin kulutus ja pyritään rajoittamaan se miehillä korkeintaan kahteen annokseen päivässä ja naisilla vastaavasti korkeintaan yhteen annokseen<sup>1</sup>.

### Yhteenveto

- Runsaat suolan käyttö kohottaa annosriippuvaisesti verenpainetta kaikilla henkilöillä. Suolan verenpainetta kohottava vaikutus on erityisen voimakas vanhuksilla ja niillä henkilöillä joilla verenpaine on korkea.
- Tavoite vähentää suolan käyttöä väestötasolla alle 5 grammaan päivässä on perusteltu. Tavoitteeseen pääseminen edellyttää elintarviketeollisuuden kykyä vähentää entisestään suolaa tuotteissaan, sillä nykyisin kotikäytön osuus suolan kokonaissaannista on enää alle 20 %.
- Laihduttaminen ja kaliumin saannin lisääminen ovat myös tehokkaita keinoja alentaa kohonnutta verenpainetta.
- Verenpaineen hallinnassa DASH-dieetti (runsaasti hedelmiä, vihanneksia, vähärasvaisia maitotuotteita, kokoviljatuotteita, kanaa, kalaa ja pähkinöitä; vähän rasvoja, punaista lihaa, makeisia ja soke-roituja juomia) ja sen yhdistäminen suolarajoitukseen on osoittautunut erittäin tehokkaaksi.

### Viitteet

1. Jula A, Fyhrquist F, Kantola I ym. (Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä). Kohonnut verenpaine. Käypä Hoito-suosituksen verkkoversio, päivitys 26.9.2005 sekä Käypä Hoito-suosituksen tiivistelmä. Duodecim 2006;122:339-340
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR ym. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-2572
3. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I - Analysis of observational data among populations. Br Med J 1991;302:811-815
4. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III - Analysis of data from trials of salt reduction. Br Med J 1991;302:819-824
5. Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II - Analysis of observational data within populations. Br Med J 1991;302:815-818
6. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR ym. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006; 47:296-308
7. Neter JE, Stam BE, Kok FJ ym. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878 - 884
8. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. Prog Cardiovasc Dis 2006;49:59-75
9. Guyton A. Blood pressure control - special role of the kidneys and body fluids. Science 1991;252:1813-1816
10. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. N Engl J Med 1985;312:283-289
11. Eaton SB, Eaton III SB. Paleolithic vs. modern diets - selected pathophysiological implications. Eur J Nutr 2000;39:67-70
12. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS ym. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104: 545-556
13. Kupari M, Koskinen P, Virolainen J ym. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36 to 37 years. Focus on lifestyle and salt intake. Circulation 1994;89:1041-1050
14. deWardener HE, MacGregor GA. Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. J Hum Hypertens 2002;16:212-223
15. Whelton PK, He J, Cutler JA ym. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997;277:1624-1632
16. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM ym. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3-10
17. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E ym. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997; 336:1117-1124
18. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ ym. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. JAMA 2005;294:2455-2464



Nina Dodd

# Hypertension lääkehoito tänään: Enemmän kuin verenpaineen hallinta

Frej Fyhrquist  
LKT, professori, sisätautien erikoislääkäri  
Lääketieteellinen Tutkimuslaitos Minerva  
Biomedicum Helsinki

## Kohonnut verenpaine riskitekijänä

Kohonnut verenpaine eli hypertensio on tärkein aivohalvauksen riskitekijä, ja se lisää myös sairastavuutta ja kuolleisuutta muihin sydän- ja verisuonitauteihin. Mitä korkeampi on verenpaine, sitä suurempi on riski. Systolinen verenpaine ilmaisee riskin paremmin kuin diastolinen, varsinkin 50 ikävuoden jälkeen. Pulssipaine, systolisen ja diastolisen paineen erotus, kasvaa iän ja valtimoseinämän jäykistymisen myötä. Pulssipaine on paras riskin ennustaja 50-60 ikävuoden jälkeen.

## Kokonaisriski on aina arvioitava

Muut sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijät voivat moninkertaistaa hypertensiopotilaan riskiä (taulukko 1). *Kokonaisriski* tulee arvioida ja mahdolliset *liitännäistaudit* huomioida.

## Diagnoosi ja hoidon aiheet

Verenpaineen mittaus tulee suorittaa vähintään 3-4 erillisellä käynnillä kelvollisella

mittarilla rauhallisissa olosuhteissa. Epävarmoissa tapauksissa, esim. "valko-takkihypertensiota" epäiltäessä, suoritetaan 24 tunnin *ambulatorinen mittaus* kannettavalla mittarilla. Kotimittauksista on selvää hyötyä. Lisäksi selvitetään kaikki potilaan edellä mainitut vaaratekijät ja mahdolliset elinvauriot. Elintapaohjaus on aina hoidon "pohjana". Lääkehoito aloitetaan aina, kun verenpaine on toistuvasti 160/100 mmHg tai enemmän<sup>1</sup>. Lääkehoito aloitetaan kuitenkin jo verenpaineen ylittäessä 140/90 mmHg, jos potilaalla on diabetes tai munuaissairaus tai muu sydän- ja verisuonisairaus.

## Hoidon tavoitteet

Tavoitteena on laskea systolinen verenpaine alle 140 mmHg ja diastolinen verenpaine alle 85 mmHg, diabetespotilailla diastolisen verenpaineen tulee kuitenkin olla alle 80 mmHg. Vielä tiukempi on tavoite, alle 130/80 mmHg, jos potilaalla on diabetes ja munuaissairaus tai mikroalbuminuria (virtsaan erittyy 30-300 mg albumiinia/vrk) tai munuaissairaus ja valkuaisvirtsaus (virtsan albumiinieritys yli 300 mg vrk)<sup>1</sup>.

## Elintapaohjaus

Elintapaohjauksen tulisi olla sekä suullista että kirjallista, toistuvaa, tukevaa eikä moittivaa, ja pätevän henkilön antamaa.

Pienikin elintapojen parantaminen mahdollisimman monessa asiassa vähentää riskiä huomattavasti, sillä muutokset vahvistavat toisiaan ja parantavat myös vastetta lääkehoitoon. Suolan (natriumin) saantia vähennetään alle 2 grammaan päivässä (87 mmol/vrk). Kaliumia tulisi yleensä lisätä. Hyviä kaliumlähteitä ovat hedelmät, marjat, kasvikset ja täysjyvävalmisteet. Jos potilaalla on munuaissairaus, tai hän käyttää kaliumin erityistä vähentäviä lääkkeitä, veren kaliuminpitoisuutta tulee seurata. Liikuntaa tulisi harrastaa vähintään 30 min päivittäin. Vähäinenkin laihtuminen laskee verenpainetta ja edistää verisuoniterveyttä. Alkoholien käyttö ei saisi naisilla ylittää 14 annosta (160 g) viikossa eikä miehillä 21 annosta (240 g) viikossa. Tupakoinnista tulisi mieluiten luopua kokonaan<sup>2</sup>.

## Lääkehoito

Lääkehoitoon ryhdytään kun edellä mainitut kriteerit täyttyvät eikä elintapaohjaus ole osoittautunut riittäväksi. Lääkehoidon valintaan vaikuttavat kohonneen verenpaineen vaikeusaste, mahdolliset elinvauriot, samanaikaiset sairaudet ja muut lääkehoidot. Valintaan vaikuttavat myös lääkehoitoon liittyvät *haittavaikutukset* sekä tieteellisesti osoitettu *hyöty*. Valinnan tulee tapahtua yksilöllisesti räätälöiden<sup>1,2</sup>.

Taulukko 1

## Valtimotaudin riskitekijöitä

### A. Elintavat

- a. Ruokavalio
  - i. Liiallinen suolan (NaCl) käyttö
  - ii. Runsas tyydyttyjen rasvojen, kolesterolin ja energian saanti
  - iii. Vähäinen vihannesten ja hedelmien käyttö
- b. Alkoholien liikakäyttö
- c. Tupakointi
- d. Vähäinen liikunta

### B. Fysiologian häiriöt, liitännäistaudit ja kohde-elinvauriot

- a. Kohonnut verenpaine
- b. Dyslipidemia
- c. Ylipaino
- d. Diabetes
- e. Munuaistauti
- f. Kohde-elinvaurio
  - i. Sydämen vasemman kammion hypertrofia
  - ii. Sairastettu sydäninfarkti
  - iii. Sairastettu aivoinfarkti

### C. Riskitekijöitä, joihin ei voi vaikuttaa

- a. Ikä
- b. Perimä
- c. Sukupuoli (mies)

Hypertensiossa, johon ei liity sydämen tai verisuonten vaurioita, diabetesta tai munuaistautia (*ns. komplisoitumaton essentiaalinen hypertensio*) voidaan hoito aloittaa angiotensiiniä konvertoivan entsyymin(ACE) estäjällä, angiotensiini-reseptorin (ATR) salpaajalla, diureetilla tai kalsiuminestäjällä. Beetasalpaajiin on syytä suhtautua varauksella<sup>3</sup>, koska näihin (atenololi) on osoitettu liittyvän suurentunut riski sairastua diabetekseen verrattaessa ATR-salpaajaan<sup>4</sup> tai kalsiuminestäjään<sup>5</sup>. *Sepelvaltimotaudissa* beetasalpaajat ovat kuitenkin ensisijaisia verenpainelääkkeitä<sup>1</sup>. Jos verenpaine on huomattavan korkea tai potilaan riski arvioidaan suureksi voidaan ryhtyä *suoraan yhdistelmähoitoon*<sup>1,2</sup>.

*Diabetespotilailla*, joilla on munuaissairaus ja/tai albuminuria ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat ovat ensisijaislääkkeitä. ACE:n estäjät ovat ensisijaisia *munuais-sairauksissa*, joihin ei liity diabetesta. Nämä lääkkeet hidastavat munuaistaudin etenemistä ja vähentävät virtsan valkuaisainemääriä<sup>1,2</sup>.

*Yhdistelmähoito* on tavoitteeseen pääsemiseksi useimmiten tarpeellinen, sillä yhdellä lääkkeellä (*monoterapia*) päästään hoitotavoitteeseen vain 25-30%:lla potilaista. Toisena verenpainelääkkeenä on yleensä edullista käyttää diureettia. Erittäin hyviä yhdistelmähoitoja ovat diureetti ja ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja. Kalsiuminestäjä kombinoituna ACE:n estäjään on myös hyvä yhdistelmä (taulukko 2). Vaikeissa tapauksissa joudutaan käyttämään kolmea tai jopa neljää eri lääketta. Yhdistelmähoidolla päästään paremmin hoitotavoitteeseen ja voidaan käyttää pienempiä annoksia eri lääkkeistä, mistä seuraa vähemmän haittavaikutuksia ja parempi hoitomyöntyvyys.

*Seuranta* on tärkeää. Elintapamuutosten ja lääkehoidon toteutumista seurataan alussa useammin, jatkossa tapauskohtaisesti. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumin pitoisuutta on alussa hyvä seurata. Komplisoitumattomassa hypertensiossa riittää yleensä 3-4 kuukauden välein tapahtuva seuranta, näistä joka toinen tai joka kolmas lääkärin suorittamana. Lääkehoito on yleensä elinikäinen ja sen mahdollisesta lopettamisesta tulisi sopia lääkärin kanssa.

## Verenpainelääkkeiden yhdistelmät

Muunneltu Käypä Hoito suosituksen pohjalta<sup>2</sup>

	Diureetti	Beeta-salpaaja	ACE:n estäjät	ATR-salpaaja	Kalsiuminestäjä
Kalsiuminestäjä	±	+***	++	++	0
ATR-salpaaja	+++	±	0	0	
ACE:n estäjä	+++	±	0		
Beeta-salpaaja	±*	0			
Diureetti	+++				

+++ erittäin hyvä; ++ hyvä; + mahdollinen; ± erityistilanteissa; 0 sopimaton

\*) voi lisätä diabeteksen puhkeamista<sup>4,5,6,13</sup>

\*\*) jos toinen on kaliumia säästävä

\*\*\*) ei sykettä hidastavaa kalsiuminestäjää (diltiatseemi, verapamiili)

Taulukko 2

Tavoitteena enemmän kuin pelkkä verenpaineen hallinta

Eri koulukuntien ja tutkijaryhmien välillä käydään edelleen kiivasta keskustelua siitä, riittääkö hoitotavoitteeseen pelkkä verenpaineen lasku, vai tarjoavatko eri verenpainelääkkeet niille ominaisia muita etuja verenpaineen laskun lisäksi<sup>6,7,8</sup>. Tuntuu selvältä, että lääkärin tulee valita potilaalleen verenpainelääke tai lääkeyhdistelmä, josta hän arvioi olevan suurimman hyödyn ja vähäisimmän haitan (mieluummin ei haittaa lainkaan) juuri kyseiselle potilaalle. Perimällä, iällä, sukupuolella, potilaan riskiprofiililla ja liitännäistaudeilla on kaikilla oma merkityksensä. Lääkärin tulee käyttää tervettä kliinistä järkeä tuota arviota suorittaessaan. Pelkkä verenpainetavoitteeseen pääseminen ei riitä. On myös huomioitava, mitä etuja ja haittoja tietty verenpainelääke tai niiden yhdistelmä saattaa tuoda.

Vaikka verenpaineen riittävä lasku on tärkein asia kohonneen verenpaineen hoidossa ei ole samantekevää millä lääkkeellä päästään tavoitteeseen. LIFE-tutkimus<sup>4</sup>, johon osallistui 9193 korkean riskin hypertensiopotilasta viidestä maasta, osoitti ensimmäisenä, että uudentyypiseen ATR-salpaajaan (losartaani) pohjautuva hoito suoja *aivohalvaukselta* 25% paremmin (kuva 1) ja *uuden diabeteksen puhkeamiselta* 25% paremmin (kuva 2) kuin 'vanhanaikaiseen' beetasalpaajaan (atenololi) pohjautuva hoito<sup>4,9</sup>. Pelkkä

verenpaine ei voinut selittää eroa, sillä potilaiden *verenpaineet olivat tutkimuksen aikana lähes samat molemmissa hoitoryhmissä*<sup>10</sup>. LIFE-tutkimuksen tärkeydestä ja korkeasta laadusta kertoo yli 100 julkaisua, joita edelleen tulee lisää. Losartaani-pohjaisen hoidon ryhmässä ei esiintynyt sivuvaikutuksia toisin kuin atenololipohjaisen hoidon ryhmässä, jossa esiintyi mm. bradykardiaa ja hengenahdistusta, molemmat beetasalpaajien tunnettuja sivuvaikutuksia.

*Verenpainetta laskeva teho* on tärkeimpien verenpainelääkkeiden kohdalla samaa luokkaa. Tämä koskee käsivarresta mitattua verenpainetta. Äskettäin on kuitenkin todettu, että beetasalpaaja (atenololi) laskee aivojen ja suurten valtimoiden verenpainetta (*sentraalinen verenpaine*) heikommin kuin ACE:n estäjät tai kalsiumkanavan salpaajat<sup>11</sup>, vaikka käsivarresta mitattu verenpaine on näillä lääkkeillä hoidettaessa sama. On esitetty, että ATR-salpaajan 25 % parempi aivohalvauksilta suojaava teho beetasalpaajaan verrattuna LIFE-tutkimuksessa voisi selittyä ATR-salpaajan edullisemmalla vaikutuksella "sentraaliseen" verenpaineeseen. ASCOT-tutkimuksen mielenkiintoinen osatutkimus oli CAFÉ<sup>12</sup>, jossa seurattiin yli 2000 ASCOT-potilasta. Tutkimus osoitti, että 'sentraalinen' verenpaine oli 3-4 mmHg alaisempi potilailla, joita hoidettiin kalsiuminestäjän (amlodipiini) ja ACE:n estäjän (perindopriili) yhdistelmällä verrattuna beetasalpaaja-diureetti-yhdistelmähoitoon. Alaisempi sentraa-

linen verenpaine amlodipiini-pohjaisella hoidolla saattaisi selittää alhaisemman aivohalvausten riskin atenololi-pohjaiseen hoitoon verrattuna.

Oikea lääkeyhdistelmä suojaa aivohalvaukselta ja diabeteksen puhkeamiselta

*Yhdistelemällä verenpainelääkkeitä voidaan aikaansaada edullisia, mutta myös haitallisia vaikutuksia. Kun suurin osa (yli 60-70%) hypertensiopotilaista tarvitsee vähintään kahden lääkkeen yhdistelmähoitoa, pitäisi myös arvioida lääkeyhdistelmiä eikä vain yksittäisiä lääkkeitä. LIFE-tutkimuksessa itse asiassa vertailun kohteena oli kaksi yhdistelmähoitoa: ATR-salpaaja + diureetti ja beetasalpaaja + diureetti. Miksi ensin mainitussa ryhmässä puhkesi 25% vähemmän uusia diabetestapauksia? Verenpainevaikutus ei selitä tulosta.*

Beetasalpaajan ja diureetin yhdistelmä edistää uuden diabeteksen puhkeamista<sup>4,5,6,13</sup>. Beetasalpaajat yleensä lisäävät insuliiniresistenssiä ja heikentävät lihasten verenkiertoa, mistä seuraa heikentynyt glukoosin otto lihaksiin. ATR-salpaajat suojaavat diureetin haitallisilta sivuvaikutuksilta ja niillä, toisin kuin useimmilla beetasalpaajilla, on edullisia vaikutuksia endoteelitoimintaan, verenkiertoon ja insuliiniresistenssiin.

Suuressa ASCOT-tutkimuksessa<sup>5</sup>, jossa oli 19257 potilasta, oli myös kyseessä kahden lääkeyhdistelmän vertailu, nimittäin kalsiuminestäjän (amlodipiini), johon lisättiin ACE:n estäjä (perindopriili) ja beetasalpaajan (atenololi), johon

lisättiin tiatsididiureetti. Ensin mainittu yhdistelmä oli selvästi parempi. Sillä hoidetuilla potilailla todettiin 23% vähemmän aivohalvauksia, ja uusia diabetestapauksia puhkesi 30% vähemmän.

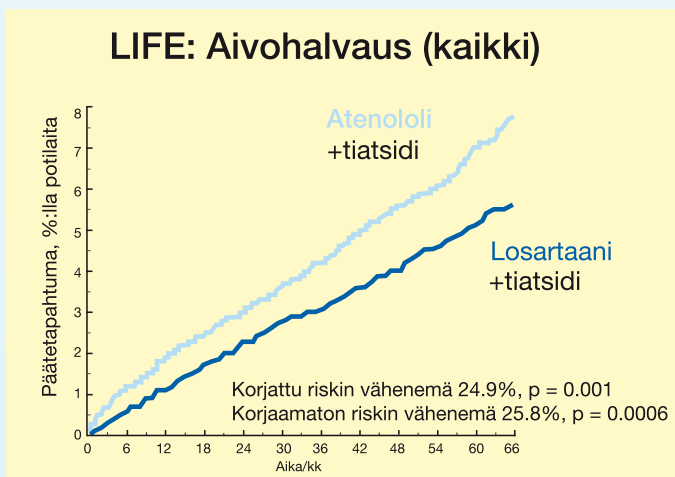
Hypertension lääkehoidon mottona on siis *oikein valittu lääke tai lääkeyhdistelmä oikealle potilaalle, oikeana ajankohtana.*

#### Yhteenveto

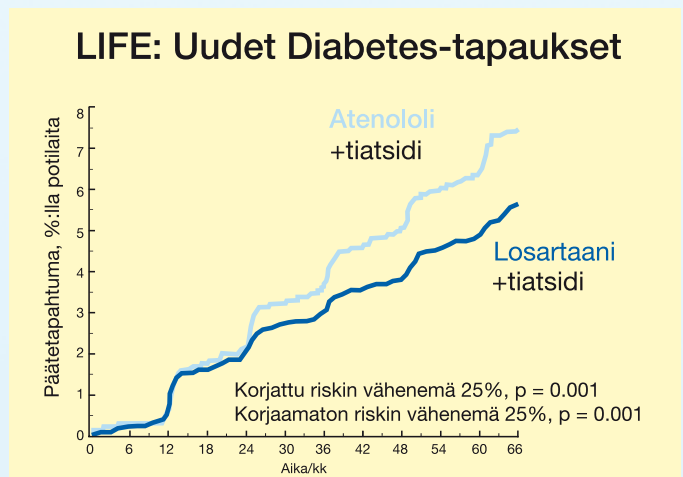
- Kohonnut verenpaine eli hypertensio on tärkein aivohalvauksien riskitekijä, ja se lisää myös muiden sydän- ja verisuonisairauksien riskiä.
- Kohonneen verenpaineen hoitoon kuuluu aina elintapaohjaus, joka tähtää terveelliseen ruokavalioon, riittävään liikuntaan, painon hallintaan ja tupakoinnin lopettamiseen, ja näin edistää yleistä verisuoniterveyttä. Elintapaohjaus riittää kuitenkin harvoin ainoana hoitona.
- Lääkehoidon valinnassa, mikä tapahtuu yksilöllisesti räätälöiden, huomioidaan potilaan omat toivomukset, riskiprofiili, ja mahdolliset liitännäistaudit.
- Useimmat potilaat tarvitsevat kahden tai useammankin lääkkeen yhdistelmähoitoa, joten järkeviä verenpainelääkkeiden yhdistelmiä tulisi käyttää.

#### Viitteet

1. Käypä Hoito toimitus. Kohonnut verenpaine. Duodecim 2006;122:39-340.
2. Käypä Hoito –suositus. Verenpaine. Duodecim 2002;118:110-126.
3. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–1553
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE ym. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359 :995–1003.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR ym. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial, Lancet 2005;366: 895–906.
6. Sever PS, Poulter NR, Elliot WJ ym. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. Circulation 2006;113:2754-2774.
7. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 2003; 21: 1055–1076.
8. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F ym. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005; 46: 386–392.
9. Lindholm L, Ibsen H, Dahlöf B ym. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:1004-1010.
10. Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F ym. Blood Pressure Reduction and Antihypertensive Medication Use in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. Curr Med Res Opin 2007;23:259-270.
11. Morgan T, Lauri J, Betram D ym. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am J Hypertens 2004;17:118-123.
12. Williams B, Lacy PS, Thom SM ym. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Circulation 2006;113:1213-1225.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A ym. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–372



Kuva 1



Kuva 2

# Valtimojäykkyys kuvaa verisuonten ikää

Mats Rönnback, LL  
Genetiikan laitos,  
Folkhälsanin tutkimuskeskus,  
Helsingin yliopisto

Ihmiskehon suurilla verisuonilla on tärkeä verenvainetta tasaava vaikutus. Sydämen supistuessa valtimoiden seinämät venyvät ja varastoivat energiaa. Sydämen supistuksien välillä tämä energia vapautuu ja ylläpitää diastolista verenvainetta.

Kuten muutkin elimet, verisuonisto rappeutuu iän myötä. Ikääntymisen myötä elimistön suuret valtimot menettävät kimmoisuutensa ja jäykistyvät. Seurauksena tästä systolinen verenvainetta nousee lähes lineaarisesti iän myötä, mutta diastolinen verenvainetta kääntyy yleensä laskuun noin 60 ikävuoden jälkeen<sup>1,2</sup>. Systolisen ja diastolisen verenvainetta ero, pulssipainetta, joka kuvastaa valtimoiden jäykkyyttä nousee tästä syystä jyrkästi keski-ikäen jälkeen (kuva 1).

Valtimoiden jäykistymisellä on monta tärkeää seurausta. Kun systolinen verenvainetta nousee, niin sydämen kuormitus ja hapenkulutus nousevat. Toisaalta laskeva diastolinen painetta vähentää sydämen sepevaltimoiden verenvirtausta ja hapensaantia. Näin ollen valtimoiden jäykistyminen lisää sydämen riskiä joutua tilanteeseen, jossa sydänlihaks käärsii hapenpuutteesta.

Viime vuosikymmenen tutkimukset ovat osoittaneet, että pulssipainetta ja valtimojäykkyys ovat tärkeitä iäkkään väestön sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä.<sup>3</sup> Tämän lisäksi monet klassiset sydän- ja verisuonitautien riskitekijät kuten kohonnut verenvainetta, korkea kolesteroli, tupakointi ja diabetes on todettu liittyvän jäykkiin verisuoniin<sup>4,5,6,7</sup>. Tärkein valtimojäykkyyteen vaikuttava tekijä on kuitenkin ikä.

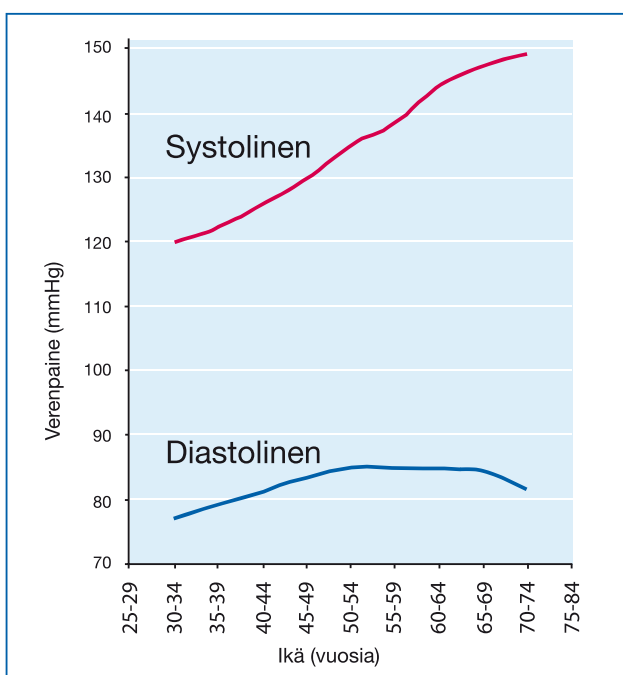
Yksinkertaistettuna voidaan siis sanoa, että valtimoiden jäykkyys kuvaa verisuoniston biologista ikää.

## Pulssiaaltoanalyysi

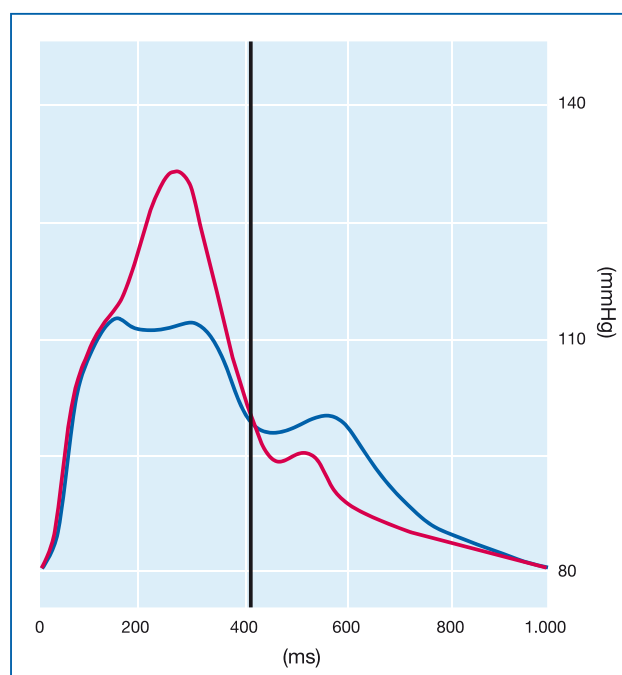
Helppo ja kätevä tapa mitata verisuonten jäykkyyttä on pulssiaaltoanalyysi. Kun sydämen vasen kammio supistuu, muodostuu kohonneesta paineesta koostuva pulssiaalto, joka etenee valtimoissa noin 7 metrin sekuntivauhdilla. Pulssiaalto osuu vastukseen pienissä kapillaareissa ja heijastuu takaisin sydämen suuntaan<sup>8,9</sup>. Valtimoiden jäykistyminen lisää heijastetun pulssiaallon amplitudia ja nopeutta verisuonissa (kuva 2).

Pulssiaallon muotoa voi helposti rekisteröidä painemittarilla ranteesta, missä valtimo kulkee pinnallisesti värttinäluun päällä. Tietokoneohjelman avulla voidaan laskea augmentaatioindeksi, joka perustuu heijastetun pulssiaallon korkeuteen ja joka kuvaa koko valtimopuuston kimmoisuutta.

Monessa tutkimuksessa on osoitettu, että augmentaatioindeksi liittyy sydän- ja verisuonitautien sairastavuuteen ja kuolleisuuteen.<sup>10,11,12,13</sup>



Kuva 1. Systolinen ja diastolinen verenvainetta eri ikäryhmissä Suomessa.



Kuva 2. Pulssiaaltoanalyysistä saadut sentraaliset verenvainettakäyrät henkilöllä, jolla on kimmoiset valtimot (sininen) ja henkilöllä, jolla on jäykät valtimot (punainen).

Valitettavasti on vain vähän keinoja lisätä valtimoiden kimmoisuutta ja tällä tavalla ”nuorentaa” valtimoita. Tupakoinnin lopettamisella ja laihduttamisella on positiivinen, mutta aika marginaalinen vaikutus verisuonten kimmoisuusominaisuuksiin. Verenpainelääkkeillä voidaan jonkin verran lisätä valtimoiden toiminnallista kimmoisuutta relaxoimalla valtimoiden sileitä lihaksia, mutta ne eivät vaikuta suonten mekaanisiin ominaisuuksiin. Parhaillaan tutkitaan kuitenkin useita substansseja, jotka vaikuttamalla suoraan valtimoiden seinämiin proteiineihin vähentävät valtimoiden jäykkyyttä. Jos nämä potentiaaliset lääkkeet läpäisevät kliiniset testit, meillä saattaa muutaman vuoden kuluttua olla uusi ase sydän- ja verisuonisairauksia vastaan.

## Viitteet

1. Burt VL, Cutler JA, Higgins M ym. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. *Hypertension* 1995;26:60-69.
2. Franklin SS, Gustin W, Wong ND ym. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation* 1997;96:308-315.
3. Khattar RS, Swales JD, Dore C ym. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:783-789.
4. Bouthier JD, DeLuca N, Safar ME ym. Cardiac, Simon AC: Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985;109:1345-1352.
5. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR ym. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1005-1011.
6. Liang YL, Shiel LM, Teede H ym. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension* 2001;37:6-11.
7. Rönneback M, Fagerudd J, Forsblom C ym. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation* 2004;110:1076-1082.
8. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P ym. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 72:1257-1269, 1985
9. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Edward Arnold, London, 2005.
10. Weber T, Auer J, O'Rourke MF ym. Aortic stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-189.
11. London GM, Blacher J, Pannier B ym. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.
12. Weber T, Auer J, O'Rourke MF ym. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657-2663.
13. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S ym. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005;45:980-985.

# Bioaktiiviset peptidit ja verenpaine

Heikki Vapaatalo, professori (emeritus), LKT, Helsingin yliopisto  
Biolääketieteen laitos, farmakologia

## Yleistä

Kuten tässä lehdessä muissa artikkeleissa on esitetty, pitkään koholla oleva verenpaine on merkittävä sydän- ja verisuonisairauksien (sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti, aivohalvaus) riskitekijä. Noin puoli miljoonaa suomalaista saa siihen sairastumisen korvaamia lääkkeitä. Kun sairaus alkuvaiheessa on oireeton, hoitomyöntyvyys on puutteellinen. Ehkä vain puolet potilaista noudattaa lääkitysohjeita ja/tai on hyvässä hoitotasapainossa.

Kaikissa vaikeusasteissa verenpainetaudin hoidon kulmakivenä ovat ravitsemukselliset suositukset, joista tunnetuin on suolan (natrium kloridi) käytön vähentäminen. Huonommin on tunnettu, että muiden mineraalien lisääminen ravinnossa (kalium, kalsium ja ehkä magnesium) vaikuttaa edullisesti lievästi kohonneeseen verenpaineeseen.

Muita yleisesti suositeltuja elämäntapamuutoksia, joiden hyödyistä on tieteellistä näyttöä, ovat alkoholin käytön kohtuullistaminen, tupakoinnin lopettaminen, liikunnan lisääminen ja painon pudotus<sup>1,2,3</sup>.

Jo yli 20 vuotta sitten saatiin epidemiologista näyttöä, joka sittemmin on vahvistanut, että maidon käytöllä ja maitoproteiinin saannilla ja verenpaineella oli käänteinen yhteys, eli runsaasti maitotuotteita käyttävillä verenpainetasot olivat matalampia kuin niillä, jotka eivät juuri käyttäneet maitotuotteita<sup>4,5,6</sup>. Lisänäyttöä on saatu maitotuotteilla tehdyistä interventiotutkimuksista<sup>7,8</sup>.

Maidon heraproteiinit ja kaseiini hydrolysoituvat, pilkkoutuvat mm. maitohappo tuottavien bakteerien, laktobasillien aikaansaamassa fermentaatiossa eri kokoisiksi peptideiksi, joista ainakin di- ja tri-

peptidit voivat imeytyä ruoansulatuskanavasta. Koska peptideillä on lukuisia biologisia vaikutuksia, niitä on ruvettu kutsuaan bioaktiivisiksi peptideiksi. Ehkä eniten on tutkittu niiden verenpainetta alentavaa ominaisuutta, jonka kokeellisissa, kliinisissä ja mekanistisissa tutkimuksissa japanilaisten<sup>9,10</sup> ohella suomalaiset tutkimusryhmät ovat ansioituneet<sup>11,12,13,14</sup>. Bioaktiivisilla peptideillä on myös opioidein kaltaisia vaikutuksia<sup>15,16</sup>, ja jotkut niistä ovat antitromboottisia (verihituleiden aggregaation esto). Peptidit voivat lisätä myös immuunisolujen toimintaa. Lisäksi ne voivat parantaa kalsiumin liukoisuutta ja lisätä sen imeytymistä<sup>17,18</sup>.

## Peptidit ja verenpaine

Bioaktiivisia peptideitä voi muodostua maidon proteiineista ruoansulatuskanavan entsyymien toimesta, fermentoitaessa maitoa proteolyttisillä hapatteilla tai mikro-organismien entsyymien aikaansaaman proteolyysin kautta<sup>19</sup>. Maitohappobakteereista *Lactococcus lactis* ja *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* ovat erityisen tehokkaita tuottamaan bioaktiivisia peptideitä, ja lisäksi niiden perinteinen käyttö on osoituksena turvallisuudesta<sup>20,21</sup>.

Eniten verenpainetta alentavista bioaktiivisista peptideistä on tutkittu tripeptideitä isoleusiini-proliini-proliini (IPP) ja valiini-proliini-proliini (VPP), jotka ovat keskeisiä verenpainetta alentavia komponentteja kahdessa maailmalla laajasti rekisteröidyssä hapanmaitotuotteessa japanilaisessa Calpis®- ja suomalaisessa Evolus®-tuotteessa.

Tarkastelen seuraavassa lähemmin Evolus®-tuotteella tai sen sisältämällä peptideillä tehtyjä kokeellisia tai mekanistisia tutkimuksia. Näistä tutkimuksista on valmistunut kaksi väitöskirjatyötä<sup>22,23</sup>. Niissä on lähemmin viitattu aikaisempiin kansainvälisiin tutkimuksiin, joissa ihmisen verenpainetaudin mallina on yleensä ollut geneettisesti hypertensiivinen rottakanta, spontaneously hypertensive rat (SHR), jolla systolinen verenpaine saavuttaa viik-

kojen kuluessa yli 200 mmHg –tason. Lyhytkestoisissa 8-24 tuntia kestäneissä kokeissa milligrammojen suuruisilla annoksilla painokiloa kohti saatiin muuttamassa tunnissa yleensä 20–30 mmHg:n suuruinen systolisen verenpaineen aleneminen (yhteensä 8 tutkimusta). Pitkäkestoisissa 4-14 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa annosteltaessa jatkuvasti juomassa muutaman mg:n määrää peptideitä verenpaineen nousun esto verrokkiin nähden hoidon lopussa oli 12–20 mmHg (3 tutkimusta)<sup>23</sup>. Yhdessä niistä hoidon lopettamisen jälkeen eläinten painetaso palautui ”normaalille nousukäyrälle”, mikä sekkin puhuu peptidien antihypertensiivisen vaikutuksen puolesta. Verenpaineen laskun ohella nähtiin edullisia sydän- ja verisuonivaikutuksia. Kliiniset tutkimukset, joita referoidaan

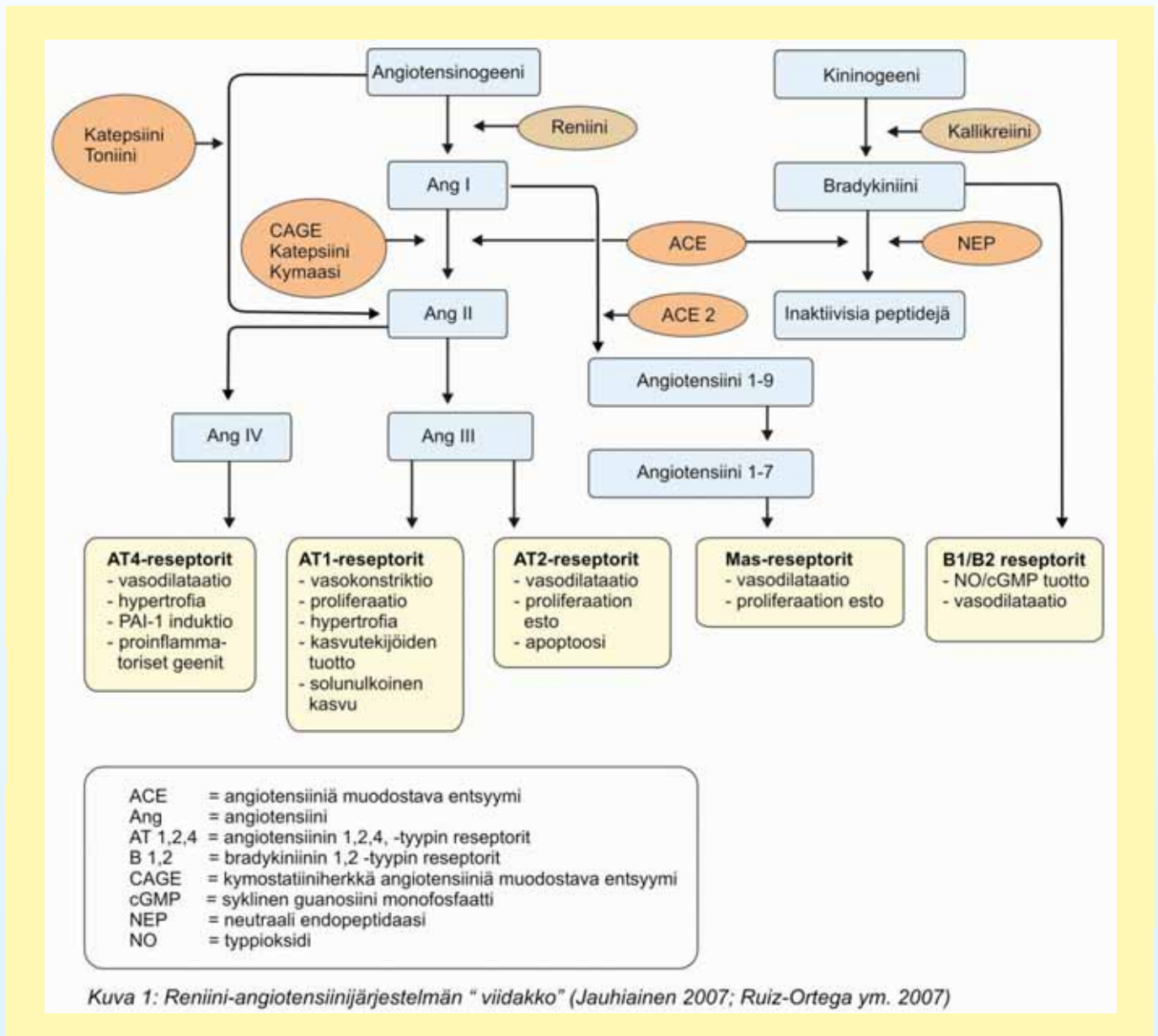
toisaalla tässä lehdessä (Jauhiainen), ovat osoittaneet samansuuntaisia vaikutuksia ihmisillä.

### Verenpainetta alentavan vaikutuksen mekanismit

Ennen kuin suun kautta nautittu tuote/lääke voi vaikuttaa, sen on imeydyttävä vaikuttavassa muodossa muuttumattomana tai muunnuttava (metaboloiduttava) aihiolääkkeestä (prodrug) aktiiviseksi suolen seinässä tai maksassa. Japanilaisista tutkimuksista oli saatu viitteitä tripeptidien imeytymisestä muuttumattomina. Näin osoitettiin koe-eläimillä tekemässämme tutkimuksessa IPP:n kyseessä ollen<sup>24</sup>. Samalla osoitettiin IPP:n pitkään kestävä säilyminen elimistössä eri kudoksissa kerta-annoksen jälkeen.

Verenpainetaudin hoidossa ehkä tärkeimmät lääkeaineryhmät ovat angiotensiinijärjestelmää estävät. Ne joko estävät deka-peptidi angiotensiini I:n pilkkoutumista oktapeptidi angiotensiini II:ksi angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) avulla tai salpaavat verisuonia supistavia angiotensiini tyyppi-1 reseptoreja (kuva 1). Edellisiä voidaan kutsua ”-priileiksi” (kaptopriili, enalapriili) jälkimmäisiä ”-sartaaneiksi” (losartaani, kandesartaani).

Monilla maitoproteiinien pilkkoutumistuotteina syntyvillä peptideillä on kuvattu ACE-estovaikutus<sup>9,20,25</sup>. IPP:llä ja VPP:llä 50 % esto *in vitro* on saavutettu mikromolaarina pitoisuuksina, kun taas varsinaiset ACE-estäjälääkkeet tehoavat vielä selkeästi pienempinä pitoisuuksina. *In vitro* ACE-esto havaintojen lisäksi näyttöä tästä vaikutuksesta on eläinko-



keissa ”verenpainetauisilla” SHR-rotilla pitkäaikaiskäytön jälkeen mitattaessa plasman reniiniaktiivisuutta<sup>26</sup> samoin kuin aortakudoksessa ACE-aktiivisuusmittauksessa<sup>25</sup>. Nämä havainnot johtivat ajattelemaan, että ACE-esto olisi hapatettujen maitotuotteiden verenpainetta alentava mekanismi. Tämän kanssa ristiriidassa on kliininen havainto, jossa seerumin angiotensiini I ja II tasot eivät muuttuneet intervention aikana<sup>27</sup>. Myös oma tutkimusryhmämme on päättynyt siihen, että ACE-eston lisäksi muitakin mekanismeja on mukana Evolus®-tuotteiden verenpainetta alentavassa vaikutuksessa. Maitotuotteiden käyttäjillä epidemiologisesti havaitut matalammat verenpainetasot ei-käyttäjiin verrattuna on katsottu liittyvän lisääntyneeseen kalsiumin ja mahdollisesti kaliumin saantiin. Näillä elektrolyyteillä lienee osansa Evoluksen® vaikutuksessa.

Myös muut entsyymit saattavat ACE-entsyymin lisäksi osallistua angiotensiini II:n tuottoon (kuva 1). Olemme selvittäneet näiden entsyymien estoa IPP:n ja VPP:n vaikutuksesta lupaavin tuloksin. Maidon proteiineista pilkkoutuvilla peptidillä on kuvattu kuten edellä esitettiin myös opioidien kaltaisia ominaisuuksia<sup>15,16</sup>. Näillä ominaisuuksilla voisi olla merkitystä peptidien verenpainetta alentavissa vaikutuksissa, koska alfa-laktorfiinin aikaansaama verenpaineen lasku kerta-anoksen jälkeen estyi opioidiantagonistilla naloksonilla<sup>11</sup>.

Koska verenpaine (BP) voidaan määrittellä sydämen minuuttitilavuuden (CO) ja kokonaisperifeerisen vastuksen (TPR) tuloksi eli  $CO \times TPR = BP$ , eikä ole tietoa maidon peptidien vaikutuksesta sydämen toimintaan, on loogista ajatella, että peptidien vaikutuskohtana olisivat verisuonet ja niiden toiminta. Tämän puolesta puhuvat tutkimustuloksemme. Eläinkokeiden perusteella voidaan arvella IPP:n jonkinasteista kertymistä verisuonten seinämään<sup>24</sup>, missä voitaisiin näin ollen saavuttaa riittävät pitoisuudet angiotensiinin tuoton vähentämiseksi sitä muodostavien entsyymien eston kautta. ACE-eston kautta myös vasodilatoivan bradykiniinin hajoaminen vähenee. Edelleen näyttää siltä, että peptidien avulla voidaan sekä koe-eläintöissä verenpainerotilla<sup>26,28</sup> että ihmisillä<sup>23</sup> parantaa verisuonten toimintaa. SHR-rotilla se oli endoteelista riippumaton vaikutus.

## Yhteenveto

Voidaan sanoa, että Evolus®-tuote ja siinä aktiivisina komponentteina olevat tripeptidit estävät pitkäaikaiskäytössä verenpaineen nousua hypertensiivisissä eläinmalleissa ja alentavat lievästi koholla olevaa verenpainetta vähentämällä perifeeristä verisuonivastusta. Tässä puolestaan mukana voivat olla aikaisemmin kuvattun ACE-eston lisäksi muidenkin solutason entsyymien esto peptidien vaikutuksesta ja tuotteen sisältämistä elektrolyyteistä kalium ja kalsium.

## Viitteet:

- Karppanen H. Minerals and blood pressure. *Ann Med* 1991;23:299-305.
- Nurminen M-L, Korpela R, Vapaatalo H. Dietary factors in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Ann Med* 1998;30:143-150.
- Myers VH, Champagne CM. Nutritional effects on blood pressure. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:20-24.
- McCarron DA, Morris CD, Henry HJ ym. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984;224:1392-1398.
- He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:785-96.
- Ruidavets JB, Bongard V, Simon C ym. Independent contribution of dairy products and calcium intake to blood pressure variations at a population level. *J Hypertens* 2006;24:671-681.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E ym. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
- Burke V, Hodgson JM, Beilin LJ ym. Dietary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treated hypertensives. *Hypertension* 2001;38:821-826.
- Karaki H, Doi K, Sugano S ym. Antihypertensive effect of tryptic hydrolysate of milk casein in spontaneously hypertensive rats. *Comp Biochem Physiol C* 1990;96:367-371.
- Yamamoto N, Akino A, Takano T. Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *J Dairy Sci* 1994;77:917-922.
- Nurminen M-L, Sipola M, Kaarto H ym. Alpha-lactorphan lowers blood pressure measured by radiotelemetry in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2000;66:1535-1543.
- Sipola M, Finckenberg P, Santisteban J ym. Long-term intake of milk peptides attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol* 2001;52:745-754.
- Seppo L, Kerojoki O, Suomalainen T ym. The effect of a *Lactobacillus helveticus* LBK-16H fermented milk on hypertension – a pilot study on humans. *Milchwissenschaft* 2002;57:124-127.
- Jauhiainen T, Vapaatalo H, Poussa T ym. *Lactobacillus helveticus* fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-hour ambulatory blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 2005;18:1600-1605.
- Antila P, Paakkari I, Järvinen A ym. Opioid peptides derived from *in-vitro* proteolysis of bovine whey proteins. *Int Dairy J* 1991;1:215-229.
- Teschemacher H, Koch G, Brantl V. Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopoly* 1997;43:99-117.
- Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionality. *Int Dairy J* 2005;16:945-960.
- Jauhiainen T, Korpela R. Milk peptides and blood pressure. *J Nutr* 2007;137:825S-829S.
- Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: Novel applications for milk proteins. *App Biotechnology Food Sci Pol* 2003;1:133-144.
- Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K ym. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci* 1995a;78:777-783.
- Christensen JE, Dudley EG, Pederson JA ym. Peptidases and amino acid catabolism in lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1999;76:217-246.
- Sipola M. Effects of milk products and milk protein-derived peptides on blood pressure and arterial function in rats. PhD-thesis. University of Helsinki, 2002.
- Jauhiainen T. Blood pressure lowering effects of bioactive peptides Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro: mechanistic, kinetic and clinical studies. PhD-thesis (tiedekuntakäsittelyssä). University of Helsinki, 2007.
- Jauhiainen T, Wuolle K, Vapaatalo H ym. Oral absorption, tissue distribution and excretion of a radiolabelled analog of a milk derived antihypertensive peptide, Ile-Pro-Pro, in rats. *Int Dairy J* 2007;17:1216-1223.
- Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K ym. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *J Dairy Sci* 1995b;78:1253-1257.
- Sipola M, Finckenberg P, Korpela R ym. Effect of long-term intake of milk products on blood pressure in hypertensive rats. *J Dairy Res* 2002a;69:103-111.
- Mizushima S, Ohshige K, Watanabe J ym. Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men. *Am J Hypertens* 2004;17:701-706.
- Sipola M, Finckenberg P, Vapaatalo H ym. Alpha-lactorphan and beta-lactorphan improve arterial function in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2002b;71:1245-1253.

# Kliiniset tutkimukset Evolus<sup>®</sup> juomalla

Tiina Jauhiainen  
tutkija, TtM  
Valio Oy, T&K, Ravitsemusinnovaatiot,  
Ravitsemus ja terveys  
Helsingin yliopisto, Biolääketieteen  
laitos, Farmakologia

Maidon proteiinit pilkkoutuvat hapatusprosessissa maitohappobakteerien tuottamalla entsyymeillä tai ruoansulatuskanavassa ruoansulatusentsyymeillä peptidifragmenteiksi. Maidon peptidien verenpainetta alentavia vaikutusmekanismeja on tutkittu vielä suhteellisen vähän, mutta eniten on tutkittu niiden angiotensiinia konvertoivan entsyymin (ACE) estoaktiivisuutta<sup>1-4</sup> sekä opioidireseptorien kautta välittyvää vaikutusta. Tripeptideillä isoleusiini-proliini-proliini (Ile-Pro-Pro) ja valiini-proliini-proliini (Val-Pro-Pro), on osoitettu olevan ACE estoaktiivisuutta ja maitovalmisteella, joka sisältää Ile-Pro-Pro ja Val-Pro-Pro tripeptidejä sekä runsaasti kalsiumia ja kaliumia (Evolus<sup>®</sup>, Valio Oy) on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa olevan edullisia vaikutuksia verenpaineeseen sekä verisuonten kimmoisuuteen.

## VERENPAINEN

*Lactobacillus helveticus* LBK-16 H -bakteerilla hapatetun maitovalmiste, joka sisälsi Ile-Pro-Pro ja Val-Pro-Pro tripeptidejä (Evolus<sup>®</sup>, Valio Oy), vaikutuksia verenpaineeseen tutkittiin 17 henkilöllä, joiden verenpaine oli lievästi koholla. Henkilöt satunnaistettiin tutkimus- ja verrokkiryhmään (kaksoissokkoutettu, rinnakkaiset ryhmät). Tutkimusjuomia nautittiin koko tutkimuksen ajan 1,5 dl päivässä. Systolinen ja diastolinen verenpaine laskivat kahdeksanviikkoisen tutkimuksen aikana peptidiryhmässä placeboryhmää enemmän (systolinen  $p=0,05$  ja diastolinen  $p<0,05$ ). Interventiotutkimusta seuranneen 4 viikon seurantajakson aikana verenpaine palasi peptidiryhmässä lähes aloitustasolle<sup>5</sup>.

Kuopion yliopiston ja Kansanterveyslaitoksen kaksiosaiseen kaksoissokkoutettuun rinnakkaisten ryhmien tutkimukseen osallistui 60 lievästi hypertensiivistä

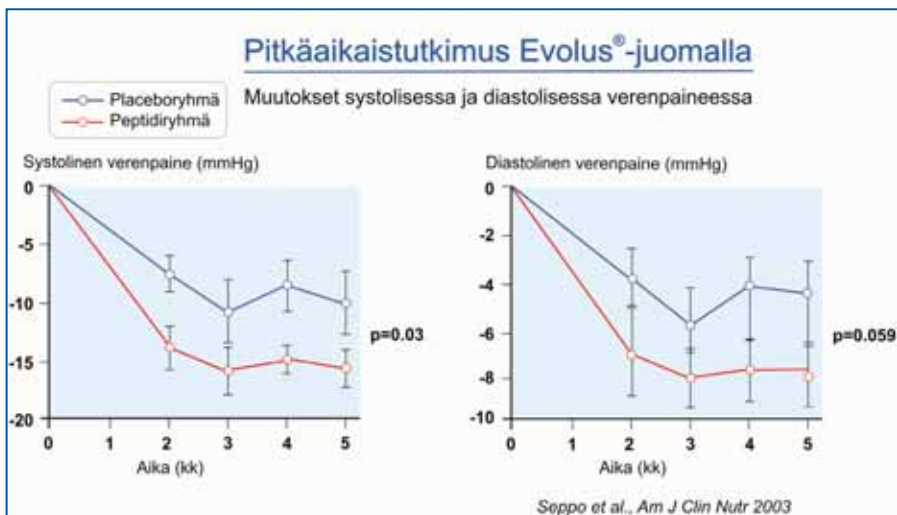
tutkimushenkilöä, jotka satunnaistettiin tutkimus- ja verrokkiryhmään. Ensimmäinen koejakso kesti yhdeksän ja toinen viisi viikkoa. Näiden kahden interventiojakson välissä oli neljän viikon tauko, jolloin henkilöt eivät nauttineet tutkimusjuomia. Koejaksoilla henkilöt saivat päivittäin 1,5 dl joko *Lactobacillus helveticus* LBK-16 H -bakteerilla hapatettua Ile-Pro-Pro ja Val-Pro-Pro peptidejä sisältävää maitovalmistetta tai placebojuomaa, joka ei sisältänyt kyseisiä peptidejä. Ensimmäisen interventiojakson jälkeen systolinen ja diastolinen verenpaine laskivat molemmissa ryhmissä, mutta ryhmien välillä ei ollut eroa. Tutkimuksen toiselle jaksolle osallistui ensimmäisen jakson henkilöistä yhteensä 39. Toisen jakson aikana systolinen ja diastolinen verenpaine laskivat enemmän peptidijuomaa saaneessa ryhmässä kuin placeboryhmässä, mutta ero oli merkitsevä vain systolisen verenpaineen osalta (systolinen  $p=0,012$ , diastolinen  $p=0,140$ )<sup>6</sup>.

Kolmannessa placebokontrolloidussa 21 viikon tutkimuksessa 39 lievästi hypertensiivistä henkilöä nautti päivittäin *Lactobacillus helveticus* LBK-16 H -bakteerilla hapatettua maitovalmistetta, joka sisälsi

Ile-Pro-Pro ja Val-Pro-Pro peptidejä tai placebojuomaa. Tutkimusjuomia nautittiin koko tutkimuksen ajan 1,5 dl päivässä. Tutkimuksen aikana henkilöt mittasivat verenpaineensa kotona viikoittain samaan vuorokauden aikaan automaattisella Omron M4 verenpainemittarilla. Systolinen ja diastolinen verenpaine lasivat enemmän peptidijuomaa saaneessa ryhmässä kuin placeboryhmässä (systolinen  $-6,7\pm 3,0$ ,  $p=0,030$  ja diastolinen  $-3,6\pm 1,9$ ,  $p=0,059$ ) (kuva 1). Tutkimustuotteen mahdollisia haittavaikutuksia selvitettiin kyselylomakkeella koko tutkimuksen ajan. Lieviä haittavaikutuksia raportoi vain kaksi tutkimushenkilöä, molemmat placebojuomaryhmästä<sup>7</sup>.

Neljännessä kaksoissokkoutetussa placebokontrolloidussa rinnakkaisryhmien tutkimuksessa selvitettiin *Lactobacillus helveticus* LBK-16 H -bakteerilla hapatetun maitovalmiste, joka sisälsi Ile-Pro-Pro ja Val-Pro-Pro tripeptidejä (Evolus<sup>®</sup>, Valio Oy), vaikutuksia verenpaineeseen lääkitsemättömillä hypertensiivisillä henkilöillä (n=94) kymmenen viikon interventiojakson aikana. Maitovalmiste sisälsi tripeptidejä (Ile-Pro-Pro ja Val-Pro-Pro) kymmenkertaisen määrän aikaisemmissa tutkimuksissa käytettyyn juomaan verrattuna. Verenpaine mitattiin





Kuva 1

tutkimuksessa 24-h vuorokausiverenpainemittarilla tutkimuksen alussa ja lopussa. Kuten edellisessä tutkimuksessa, seurattiin tässäkin tutkimuksessa verenpainevaikutuksen lisäksi tripeptidiannoksen mahdollisia haittavaikutuksia. Systolinen ja diastolinen verenpaine laskivat tutkimuksessa merkitsevästi enemmän peptidijuomaryhmässä kuin placeboryhmässä (systolinen,  $-4,1 \pm 0,9$   $p=0,001$  ja diastolinen  $-1,8 \pm 0,7$ ,  $p=0,048$ ) (kuva 2). Suuremmalla tripeptidipitoisuudella ei kuitenkaan saatu merkittävää lisähyötyä verenpaineen alenemiseen. Tutkimusjuoman nauttiminen ei aiheuttanut haittavaikutuksia placeboryhmään verrattuna ( $p=0,820$ )<sup>8</sup>.

## VERISUONTEN KIMMOISUUS

Edellä mainitun tutkimuksen vuorokausiverenpainemittaus aineistoa analysoitiin uudella vuorokausiverenpainemittaukseen perustuvalla verisuonten kimmoisuus indeksillä (Ambulatory arterial stiffness in-

dex, AASI)<sup>9</sup>. Vuorokausiverenpainemittaukseen perustuva verisuonten kimmoisuus indeksi on uusi tapa arvioida verisuonten kimmoisuutta ja indeksin tulosten on osoitettu korreloivan hyvin luotettavana pidetyn pulssiaaltoanalyysin tulosten kanssa. Tutkimuksessa havaittiin, että peptidiryhmässä verisuonten kimmoisuus indeksi parani 10 viikon tutkimusjakson aikana merkitsevästi alkutilanteeseen nähden ( $p=0,043$ ). Placeboryhmässä vaikutusta ei nähty ( $p=0,47$ ). Tutkimustuloksen perusteella näyttäisi siltä, että Evolus<sup>®</sup> saattaisi vaikuttaa edullisesti verisuonten kimmoisuuteen edullisten verenpainevai-  
kutuksien lisäksi<sup>10</sup>.

Juuri valmistuneessa tutkimuksessa, joka esiteltiin Milanon verenpainekongressissa kesällä 2007 (Seventeenth European Meeting on Hypertension 2007), mitattiin verisuonten jäykkyyttä pulssiaaltoanalyysillä. Kaksoissoikkoutetussa placebo-kontrolloidussa rinnakkaisryhmien tutkimuksessa selvitettiin Ile-Pro-Pro ja

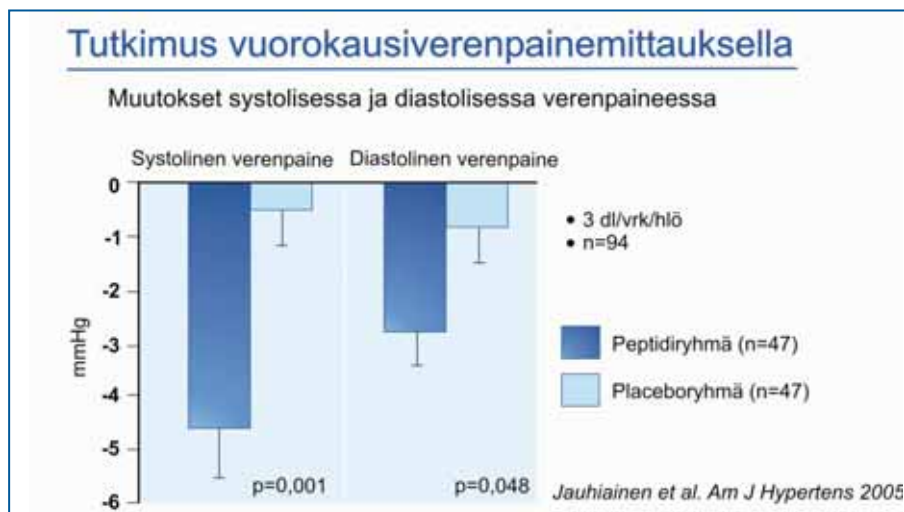
Val-Pro-Pro tripeptidejä sisältävän peptidimaitovalmisteen vaikutusta verisuonten kimmoisuuteen lääkitsemättömillä hypertensiivisillä henkilöillä ( $n=89$ ) 24 viikon interventiojakson aikana. Tutkimuksessa havaittiin, että verisuonten jäykkyyttä kuvaava augmentaatio indeksi parani tripeptidejä saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna placebo ryhmään [peptidi ryhmä  $-1,53\%$  (95%CI  $-2,95$  to  $-0,12$ ), placebo ryhmä  $+1,20\%$  (95%CI  $0,09$  to  $2,32$ ),  $p=0,013$ ].

## Yhteenveto

Kokonaisuutena tutkimustulokset osoittavat, että tripeptidejä, kaliumia ja kaliumia sisältävä maitovalmiste alentaa verenpainetta ilman haittavaikutuksia. Lisäksi viimeaikaiset tutkimustulokset osoittavat, että tuote myös parantaa verisuonten kimmoisuutta ja se soveltuu siten osaksi kohonneen verenpaineen elämäntapahoitoa, tukemaan muita verenpaineen kannalta edullisia elämäntapoja.

## Viitteet:

1. Maeno M, Yamamoto N, Takano T. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *J Dairy Sci* 1996;79:1316-1321.
2. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K ym. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci* 1995;78:777-783.
3. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K ym. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *J Dairy Sci* 1995;78:1253-1257.
4. Takano T. Milk derived peptides and hypertension reduction. *Int. Dairy Journal* 1998;8:375-381.
5. Seppo L, Kerojoki O, Suomalainen T ym. The effect of a *Lactobacillus helveticus* LBK-16H fermented milk on hypertension - a pilot study on humans. *Milchwissenschaft* 2002;57:124-127.
6. Tuomilehto J, Lindström J, Hyrynen J ym. Effect of ingesting sour milk fermented by *Lactobacillus helveticus* bacteria on blood pressure in subjects with mild hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2004;18:795-802.
7. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T ym. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 2003;77:326-330.
8. Jauhiainen T, Vapaatalo H, Poussa T ym. *Lactobacillus helveticus* fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-h ambulatory blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 2005;1600-1605.
9. Li Y, Wang JG, Dolan E ym. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006;47:359-64.
10. Jauhiainen T, Rönneck M, Vapaatalo H ym. *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces arterial stiffness in hypertensive subjects. *Int Dairy J* 2007;17:1209-11.



Kuva 2

