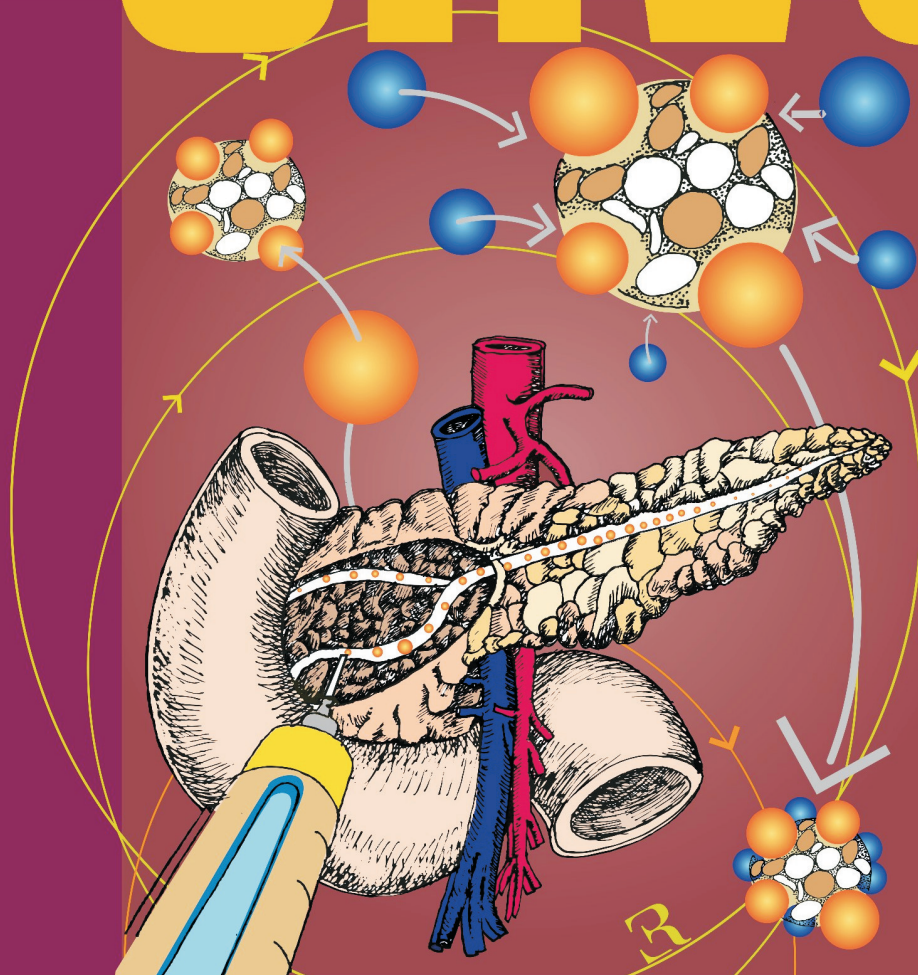


2010.
LXXXV.
évfolyam,
2. szám

A **GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS** folyóirata
Alapítva 1911-ben

ORVOS-

KÉPZÉS



- ▶ Az **1-es típusú** diabetes **autoimmun társbetegségei** gyermekkorban
- ▶ **2-es típusú** diabetes mellitus **gyermek- és serdülőkorban**
- ▶ A **felnőttkori látens autoimmun** diabetes
- ▶ **Kardiovaszkuláris kockázati** tényezők vagy **metabolikus szindróma?**
- ▶ **Inzulinkezelés** – 2010
- ▶ Az **inzulinadagoló pumpakezelés** gyakorlata a bizonyítékok tükrében
- ▶ A 2-es típusú diabetes **orális kezelése**
- ▶ A **diabetesez neuropathia** klinikai jelentősége és újabb kezelési lehetőségei
- ▶ A **Whitehall tanulmány** és diabetológiai vonatkozásai
- ▶ **Mitochondriális génmutációhoz társuló** diabetes mellitus



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sóttonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolása, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2010; LXXXV. évfolyam, 2:97-184.

Orvosképzés Szerkesztőség:

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA
Telefon: 215-1401, 06 20/ 221-5265
kovver@net.sote.hu

Nyomdai előállítás:

Avaloni Kft.

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2010; LXXXV. évfolyam, 2:97-184.

Az
ORVOSKÉPZÉS
folyóirat
megrendelésével kapcsolatos
információ:
a lap végén, valamint
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Tartalom

	Előszó	99
Körner Anna Madácsy László Arató András	Az 1-es típusú diabetes autoimmun társbetegségei gyermekkorban <i>Diabetes associated autoimmunity in children</i>	101
Madácsy László	2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és serdülőkorban <i>Type 2 diabetes mellitus in childhood and adolescence.</i>	109
Pánczél Pál Hosszúfalusi Nóra	A felnőttkori látens autoimmun diabetes (LADA) <i>Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)</i>	115
Gerő László	Kardiovaszkuláris kockázati tényezők vagy metabolikus szindróma? <i>Cardiovascular risk factors or metabolic syndrome?</i>	121
Tamás Gyula Tabák Gy. Ádám Kerényi Zsuzsa	Inzulinkezelés – 2010 <i>Insulin therapy – 2010</i>	129
Kerényi Zsuzsa Wudi Krisztina Tamás Gyula	Az inzulinadagoló pumpakezelés gyakorlata a bizonyítékok tükrében <i>Evidence based practice of insulin pump therapy</i>	137
Somogyi Anikó Nagy Géza Varga Tímea Rosta Klára	A 2-es típusú diabetes orális kezelése <i>Oral antidiabetic treatment of type 2 diabetes mellitus</i>	145
Kempler Péter Putz Zsuzsanna Istenes Ildikó Németh Nóra Keresztes Katalin Körei Anna Erzsébet Martos Tímea	A diabeteses neuropathia klinikai jelentősége és újabb kezelési lehetőségei <i>Diabetic neuropathy: clinical importance and novel therapeutic approaches</i>	155
Tabák Gy. Ádám Brunner Eric J. Witte Daniel R. Kivimäki Mika	A Whitehall tanulmány és diabetológiai vonatkozásai <i>The Whitehall studies and their relevance to diabetes research and clinical practice</i>	163
Pánczél Pál Hosszúfalusi Nóra	Mitokondriális génmutációhoz t (A3243G) társuló diabetes mellitus. Az első két magyarországi család leírása <i>Mitochondrial diabetes: analysis of the first two Hungarian families</i>	175



DR. SZATHMÁRI MIKLÓS
egyetemi tanár,
szakorvos-továbbképzésért felelős szerkesztő



DR. TAMÁS GYULA
egyetemi tanár

Kedves Olvasó!

A diabetes a világ egyik leggyakoribb betegsége, noha nem fertőző megbetegedés, már-már világjárvány. Az Egészségügyi Világszervezet 2009 novemberi adatai szerint több mint 220 millió ember szenved cukorbetegségben, és 2005-ben 1,1 millió ember halálát okozta. A cukorbeteg esetek száma 2030-ra elérheti a 340 milliót! És ez akkor is igaz lehet, ha a ma már világméretű elhízás gyakorisága nem növekszik tovább! A diabetes előfordulása a 20 év feletti népesség körében az Egyesült Államokban 10,7%, egy Kínában nemrég végzett szűrési adatai alapján 9,7%. Ezt a számot Magyarországon egy reprezentatív szűrés során 8,65%-nak találták. Ha ehhez hozzáadjuk még az emelkedett éhomi vércukor 4,88%-os szűrt gyakoriságát, nyilvánvalóan hazánkban is jelentős számú – egymillió feletti - gondozásra, kezelésre, orvosi segítségre váró egyénről beszélhetünk – nem szólva az anyagi forrás szükségletről! A betegek százalékos aránya a népességben a kor előrehaladásával egyre növekszik, így a mindennapi orvosi gyakorlatban – mind ambuláns, mind kórházi körülmények között – minden szakma képviselői szembesülnek a cukorbetegség ellátásának kérdéseivel.

Ez indokolja, hogy az Orvosképzés jelen – tematikus – száma egy csokorba gyűjti a diabetesszel kapcsolatos legújabb információkat. A Semmelweis Egyetem egyes klinikai cukorbetegséggel foglalkozó munkacsoportjainak neves szerzői sokéves tapasztalatuk beépítésével összefoglaló közleményekben segítenek eligazodni a modern diabetológia útvesztőjében.

A közlemények első csoportja diagnosztikai kérdésekkel foglalkozik. *Körner Anna és mtsai* az 1-es típusú diabetes mellitus autoimmun társbetegségeit, azok gyakoriságát, jelentőségét, kórismézési lehetőségeit ismertetik a gyermekgyógyász szemszögéből. Az elhízás járvány és a mozgásszegény életmód nemcsak felnőttkorban vezet a 2-es típusú cukorbetegség előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, hanem gyermek és serdülőkorban is. Ezzel a problémával szembesíti az olvasót *Madácsy László* egyetemi tanár, gyakorlati tanácsokkal is szolgálva. 2-es típusú diabetes formájában jelentkező, de valójában az autoimmun, 1-es típusú cukorbetegség csoportjába tartozik a felnőttkori látens autoimmun diabetes, a „LADA” (latent autoimmune diabetes in adults). Ezen betegségforma jellemzőit, jelentőségét ismerteti a *Pánczél Pál – Hosszúfalusi Nóra* szerzőpáros. A mitokondriális génmutáció következtében fiatal felnőttkorban kialakuló diabetes és családi előfordulásának igazolása és leírása az előbbi szerzőktől tovább bővíti a cukorbetegséggel kapcsolatos diagnosztikus ismereteinket.

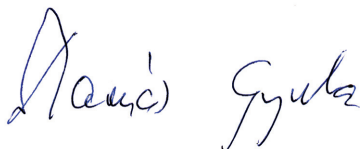
Külön kérdéskör, de a szénhidrátanyagcsere-zavarokkal való rokonsága miatt beleillik a tematikus szám tartalmába a metabolikus szindróma problémakörének elemzése: szindróma vagy kardiovaszkuláris kockázati tényezők halmaza? Ennek eldöntésében segít *Gerő László* egyetemi tanár összefoglalója.

A betegség kórismezésének ismertetését a diabetes kezelésével foglalkozó közlemények követik. *Tamás Gyula* egyetemi tanár és *munkatársai* tapasztalataik és a bizonyítékok alapján gondolatokat próbálnak ébreszteni több, az inzulinkezeléssel kapcsolatos forrongó kérdésben: mikor kell elkezdni az inzulin adását 2-es típusú diabetesben? Valóban csaknem mindenki kapjon analóg inzulint? Hasonlóan elgondolkoztató *Kerényi Zsuzsa és mtsai* bizonyítékokra alapozott áttekintése az inzulinpumpa kezelésről. Felmerül a kérdés: miért is nem használjuk ki jobban a rendelkezésünkre álló technikai lehetőségeket e terápiában? Végül *Somogyi Anikó és mtsai* vállalkoznak nehéz feladatra: megpróbálják az olvasót végigkalauzolni a diabetes neminzulin antidiabetikumokkal végzett kezelésének dzsungelében. (Orális antidiabetikus kezelésnek már nem merjük nevezni ezt a terápiaformát, hiszen több készítmény parenterális módon kerül alkalmazásra!)

Kicsit különálló, de azért a kezeléshez – is – tartozik *Kempler Péter* egyetemi tanár és *munkatársai* összefoglaló munkája, amely egy – a diabeteses retino- és nephropathia mellett – sokáig háttérbe szorult krónikus szövödmény, a neuropathia klinikai jelentőségéről és újabb kezelési lehetőségeiről szól.

Szemléletünk kiszélesítésére szolgál *Tabák Ádám és mtsai* közleménye, amely a több mint 40 éve zajló klasszikus követéses vizsgálat, a Whitehall tanulmány diabetológiai vonatkozásait ismerteti. Az évtizedek során rögzített adatok a cukorbetegség és a metabolikus szindróma kórlelettanának elemzését is elősegítették.

A közlemények klinikai jellege és hangvétele örömteli folytatása a Semmelweis Egyetem évszázados diabetológiai hagyományainak. A tematikus számot a Vendégszerkesztők korábbi két nagy nemzetközi hírű múlt századi diabetológus, a 100 éve született *Magyar Imre*, az I. Sz. Belgyógyászati Klinika korábbi igazgatója és *Barta Lajos* professzorok (I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika) emlékének ajánlják!



Dr. Tamás Gyula
egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika



Dr. Szathmári Miklós
egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika

Kiegészítés és javítás az Orvosképzés folyóirat 2010. LXXXV. Évfolyam, 1. számához

Az lapszámban megjelent alábbi négy publikáció a **Semmelweis Híd Projekt TÁMOP-4.2.2-08/1/KMR-2008-0004** támogatásával készültek el:

Szelid Zsolt László, Tóth Miklós:	A farmakogenomika szerepe a szívelégtelenség célzott terápiájának megválasztásában 2010; LXXXV. évfolyam 1:15-17.
Apor Astrid	Echokardiográfia a szívelégtelenség finomabb diagnosztikájában 2010; LXXXV. évfolyam 1:19-25.
Vágó Hajnalka	Mágneses rezonancia vizsgálat a szívelégtelenség pontosabb diagnosztikájában 2010; LXXXV. évfolyam 1:27-37.
Merkely Béla, Róka Attila	A szívelégtelenség nem gyógyszeres kezelésének lehetőségei – beültethető eszközök 2010; LXXXV. évfolyam 1:65-74.

Az 1-es típusú diabetes autoimmun társbetegségei gyermekkorban

Diabetes associated autoimmunity in children

Körner Anna
Madácsy László
Arató András

ÖSSZEFOGLALÁS Számos adat bizonyítja, hogy azok a betegek, akikben egy autoimmun betegség már kialakult, fokozottan veszélyeztetettek más autoimmun betegségek fellépése iránt. A szerzők ismertetik az 1-es típusú diabetesszel leggyakrabban társuló autoimmun betegségeket, elemzik kialakulásuk mechanizmusát. Leírják az autoimmun megbetegedések felderítésére szolgáló szűrési módszereket. Saját adataik tükrében ismertetik a gyermekkorban leggyakoribb két autoimmun betegség; a coeliakia és az autoimmun pajzsmirigy-megbetegedések prevalenciáját. Korábban a szerzők – összhangban az irodalmi adatokkal – kimutatták, hogy az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegekben a coeliakia előfordulása gyakoribb a háttér népességgel összehasonlítva. A szerzők azt is leírták, hogy diabetesben és coeliakiában szenvedő betegekben a pajzsmirigy ellenes antitestek előfordulási gyakorisága szignifikánsan nagyobb, mint a csupán diabetesben szenvedő gyermekekben. A thyreoiditis talaján kialakult hypothyreosis is gyakrabban fordult elő azokban a diabeteses betegekben, akik coeliakiások voltak. A szerzők hangsúlyozzák az autoimmun társbetegségek szűrésének fontosságát 1-es típusú diabetesben szenvedő gyermekekben.

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar,
I. Sz. Gyermekgyógyászati
Klinika, Budapest

KULCSSZAVAK 1-es típusú diabetes, coeliakia, autoimmun pajzsmirigybetegség

SUMMARY It is well known that patients suffering from an autoimmune disease, are more susceptible to develop further disorders of autoimmune origin. The authors review the different autoimmune disorders accompanying type 1 diabetes mellitus, analyse the pathomechanism of the autoimmune process and describe the different methods for screening autoimmune diseases. On the basis of their own data analyse the prevalence of the two most abundant autoimmune diseases, namely celiac disease and autoimmune disorders of the thyroid gland. In accordance with others the authors have previously shown more common occurrence of celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus compared to the background population. They also demonstrated higher frequency of thyroid autoantibodies in diabetic patients suffering from celiac disease. Hypothyroidism due to thyroiditis was also more prevalent in patients with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. Due to increased risk, the authors emphasise the need of regular screening for autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus.

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr Körner Anna
1083 Budapest,
Bókay János u. 53.
E-mail:
korner@gyer1.sote.hu

KEY WORDS type 1 diabetes, celiac disease, autoimmune thyroid disease

Rövidítések

AIB	autoimmun betegség
DCs	dendritikus sejtek
T1DM	1-es típusú diabetes
IgA	immunglobulin A
IgA EMA	endomysium ellenes antitest
IgA tTG	szöveti tirozin-foszfátáz ellenes IgA típusú ellenanyag
GMD	gluténmentes diéta
PM	pajzsmirigy
APS	autoimmun poliglanduláris szindróma
CTLA-4	citotoxikus T-lymphocyta antigén 4
PTPN22	protein tirozin-foszfátáz non-receptor típus 22
AIPB	autoimmun pajzsmirigybetegség
HT	Hashimoto thyreoiditis
GB	Graves-betegség
TPO	tiroid-peroxidáz
TSHR	tireotropinreceptor
TG	tireoglobulin
LKM-1	liver-kidney microsomal antigen-1

Bevezetés

A Nemzeti Egészségügyi Intézet Autoimmun Betegségeket Ellenőrző Bizottságának megállapítása alapján legalább 80 különböző autoimmun betegség (AIB) létezik, amelyek az Amerikai Egyesült Államokban mintegy 20 millió embert érintenek. Ezek a megbetegedések multifaktoriális folyamat eredményeként jönnek létre, amelyek során a veleszületett és szerzett immunrendszer diszregulációja olyan helyzetet teremt, hogy a test a saját sejtjeit, illetve szöveteit támadja meg (1). A veleszületett immunrendszer a támadó mikroorganizmusok elleni védekezés első vonalát képezi, míg a szerzett immunrendszer az infekcióra időben kissé késve, ugyanakkor antigénspecifikus módon reagál. A veleszületett immunrendszer speci-

fikus sejtpopulációi, az antigénprezentáló dendritikus sejtek (DCs) kulcsszerepet játszanak az elsődleges T- és B-sejt-válasz létrehozásában, hidat képezve a veeszületett és szerzett immunitás között (2).

A lymphocyták keletkezése és érése közben mindig képződnek olyan sejtek (ún. autoreaktív lymphocyták), melyek saját antigéneket (autoantigéneket) képesek felismerni. Ezért a szervezetnek olyan mechanizmusokat kell létrehoznia, amelyek megakadályozzák, hogy az autoantigének ellen immunreakció induljon be. Ilyen az immunológiai tolerancia, melynek során az immunrendszer eltűri („tolerálja”) a szervezet saját antigénjeit és nem indít ellenük immunválaszt. Az immunrendszer az immunológiai toleranciát különböző ellenőrző mechanizmusokkal biztosítja. Centrális toleranciának nevezzük azt a folyamatot, amikor az érés során bizonyos autoantigéneket felismerő lymphocyták klonális delécióval eliminálódnak. Ez a mechanizmus az elsődleges immunszervekben (a csontvelőben a T-sejtek; a thymusban a B-sejtek) történik, és csak olyan autoantigénnel szemben fejlődik ki, melyek ezekben a szervekben is megtalálhatók. Mivel a folyamat nem tökéletes, egészséges emberekben is található olyan T-sejtek, amelyek a saját antigénnel reagálnak. Ezeket az elszabadult autoreaktív lymphocytákat normális esetben a perifériás tolerancia (a klonális deléció, a klonális anergia és a domináns szuppresszió) teszi hatástalanná. A B-lymphocyták hasonló toleranciára képesek. A perifériás tolerancia mechanizmusainak károsodása autoimmunitás kialakulásához vezethet (3-5).

Mínt hogy az autoimmun reakció bármely antigén, azaz bármely szerv, szervrendszer ellen irányulhat, az AIB-k igen sokféle formában jelenhetnek meg. A klinikai gyakorlatban szisztémás és szervspecifikus AIB-ket különböztetünk meg. A szisztémás AIB-kben, mint például a szisztémás lupus erythematosusban az autoimmun reakció egyrészt a mindenütt előforduló antigének (mint pl. a sejt-mag antigének) ellen irányul, másrészt az autoantigének és autoantitestek által képzett immunkomplexek a szervezetben számos helyen kialakulva és/vagy lerakódva igen változatos tüneteket hoznak létre. A szervspecifikus AIB-kben, mint például a Hashimoto-thyreoiditisben, az autoimmun reakció általában egyetlen antigén (pontosabban egyetlen szerv, egyetlen sejttípus néhány antigénje) ellen irányul, és ennek a szervnek a betegségét, majd általában a pusztulását okozza. Az AIB-k kiváltó okai és a kórállapotok pontos kialakulási mechanizmusa még nem teljesen ismert. Számos adat bizonyítja, hogy a betegségek örökletes hajlam talaján, külső kiváltó tényezők hatására lépnek fel. Napjainkban is megválaszolatlan a kérdés, hogy mi a magyarázata annak, hogy egyes betegekben az AIB szisztémás, míg másokban szervspecifikus formában lép fel.

A humán genomon belül az MHC régió van a legszorosabb összefüggésben az AIB-ekkel. Az egyes AIB-k más-más allélvariánsokkal állnak kapcsolatban. Az autoimmunitás megjelenése specifikus HLA allélekhez kötött. Némely HLA allél bizonyos betegségek iránt stimuláló, másokkal szemben gátló hatást fejt ki. Például a HLA DR2-hez kapcsolódó DQ allél (DQA1*0102, DQB1*0602) 1-es típusú diabetesben ritka, de sclerosis multiplexben gyakori. Úgy tűnik, hogy a HLA régióon belüli allélok által kódolt fogékonyság nem globálisan hat az

autoimmunitás kialakulására, hanem az egyes betegségek kialakulásának valószínűségét növeli.

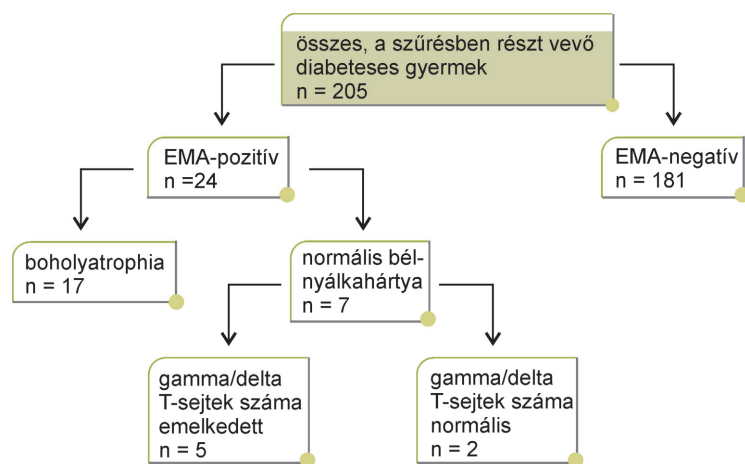
A non-HLA gének is specifikus kapcsolatot mutatnak az egyes AIB-ekkel. Például a PTPN22 a szisztémás lupus erythematosus, a rheumatoid arthritis, az 1-es típusú diabetes és az autoimmun pajzsmirigybetegekhez kötődik, de a sclerosis multiplexhez és a coeliakiához nem. Ugyanakkor a STAT4 a szisztémás lupus erythematosus és a rheumatoid arthritis, míg az IL2RA gén régió az 1-es típusú diabetes, az autoimmun pajzsmirigybetegekhez és a sclerosis multiplexhez áll összefüggésben (6, 7).

1-es típusú diabetes

Az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) a gyermekkor leggyakoribb autoimmun megbetegedése, de az élet során bármikor megjelenhet. Manifesztációját változó időtartamú prodromális szakasz előzi meg. A kialakult betegségre az inzulint termelő béta-sejtek szelektív pusztulása jellemző. Fellépését a genetikailag fogékony egyéneknél környezeti, demográfiai és etnikai tényezők (enterovírus-fertőzés, a szülők életkora, anyai praeeclampsia, a sectio caesarea alkalmazása a szüléskor, a születési súly, korai tehéntejes táplálkozás és a gyors posztnatális növekedés) segítik elő. A T1DM kialakulásának legmeghatározóbb genetikai tényezője a HLA régió, amelyben számos predisponáló és protektív allél helyezkedik el. Irodalmi adatok szerint a családon belüli halmozódó T1DM esetek 41%-áért a HLA régió a felelős. Ha az összes, napjainkban ismert nem HLA lókuszt is figyelembe vesszük, ez a szám 48%, ami a komplex betegségek körében egyedülállóan magas. Genetikai és epidemiológiai adatok bizonyítják, hogy a diabeteses gyermekek családjában az egyéb autoimmun betegségek, mint a coeliakia, az autoimmun pajzsmirigybetegek, a sclerosis multiplex, a rheumatoid arthritis, az Addison-kór és a poliendokrin szindróma is halmozottan fordulnak elő (8-10). *Karavanaki és munkatársai* kimutatták, hogy diabeteses gyermekekben a GAD ellenes antitestek jelenléte szoros összefüggést mutat a thyreoidea és parietális sejtek elleni antitestek előfordulási gyakoriságával (11).

Coeliakia

A coeliakia klinikai megjelenési formája az elmúlt évtizedek során sokat változott; a súlyos hasmenéssel járó állapotokat ritkábban látjuk, általában inkább az enyhébb tüneteket jellemzők. *Lurz és munkatársai* 206, enyhe klinikai tünetet mutató egészséges iskolásgyermek vizsgálata alapján arra hívták fel a figyelmet, hogy a bélrendszeri tünetek hiánya nem zárja ki a coeliakia lehetőségét (12). A coeliakia szűrésére számos teszt áll rendelkezésre, mint az endomysium ellenes antitest (IgA EMA), az IgA/G anti-gliadin és a szöveti transzglutamináz ellenes IgA típusú ellenanyag (IgA tTGG) vizsgálata. Egy Sheffield-i munkacsoport – másokkal (13) egybehangzóan – arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló szűrőtesztek közül – jó specifitása és szenzitivitása miatt – elsősorban az



1. ábra

Coeliakia előfordulása 1-es típusú diabetesben szenvedő gyermekekben (EMA= endomysium ellenes antitest)

IgA tTG vizsgálata javallt (14). Néhány szerző arra hívja fel a figyelmet, hogy a coeliakiára specifikus antitestek negativitása esetén a gamma/delta intraepiteliális lymphocyták felszaporodása is a felkeltheti a coeliakia gyanúját (15).

Ismert, hogy a coeliakia, valamint a szöveti traszglutamináz ellenes antitestek T1DM-ben szenvedő betegekben gyakrabban fordulnak elő, mint a háttér népességben. Ebben nyilvánvalóan szerepet játszik, hogy a T1DM és a coeliakia iránti genetikai fogékonyság közös allélok által meghatározott. Coeliakiában a legjellemzőbb fogékonysági allél a HLA DQA1*0501-DQB1*0201 heterodimer, amely T1DM-ra is jellemző (16). Mindkét betegség kialakulásában azonos biológiai mechanizmus, az autoimmunitás által létrehozott szövetpusztulás és az étkezéssel bevitt antigének játszanak szerepet. A glutén fogyasztása a fokozott bélpermeabilitással és a kialakult gyulladással együtt elősegítik az T1DM kifejlődését (17). A coeliakia klinikai megjelenésének változása és a betegségnek T1DM-ben észlelt, az átlagosnál lényegesen nagyobb előfordulása arra ösztönözte a diabeteses gyermekeket gondozó szakembereket, hogy betegeikben rendszeres coeliakia irányú szűrővizsgálatokat vezessenek be.

A szakirodalomban a coeliakia megállapított prevalenciája diabeteses gyermekekben széles határok között (1,3–16,4%) mozog. Az eredmények különbözőségét egyrészt az eltérő szűrési stratégia, másrészt az etnikai különbségek magyarázzák (18). Magunk a 90-es évek közepe óta rendszeresen, a diagnózis pillanatában, majd azt követően 1-2 éves intervallumban szűrjük az általunk gondozott diabeteses gyermekeket coeliakia irányába, korábban az IgA EMA, jelenleg az IgA tTG antitestek vizsgálatával. A szerológiai vizsgálatokkal pozitívnak bizonyuló betegekben a coeliakia diagnózisát kezdetben jejunális biopsziával (Crosby kapszula alkalmazásával), az utóbbi időben endoszkópos duodenalis mintavétellel igazoljuk. Az első néhány év eredményeit 2003-ban a European Journal of Pediatrics hasábjain közzöltük (18). Összesen 205 (88 leány, 117 fiú), átlagosan 11,6 (2,0–17,0) éves, random módon kiválasztott T1DM-ben szenvedő gyermekben végeztük el a szűrővizsgálatot IgA EMA teszttel, indirekt immunofluoreszcens technika alkalmazásával. Min-

den gyermekben meghatároztuk a szérum-IgA-szintet, hogy a diabeteses gyermekben nem ritka IgA-hiányt (szérum-IgA <0,2 g/l) kizárjuk. A pozitív esetekben Crosby kapszula segítségével mintavétel történt a proximális jejunumból, szövettani, illetve immunhisztokémiai vizsgálat céljára. Huszonnégy esetben (11 fiúban és 13 leányban) az IgA EMA teszt pozitívnak bizonyult, akik közül 17 esetben (7 fiú és 10 leány) tudtuk szövettanilag is igazolni a coeliakiát (8,3%; 95%-os megbízhatósági határok 4,52–12,08; 1. ábra.). Az IgA EMA-pozitív gyermekekben az intraepiteliális gamma/delta T-sejtek száma emelkedett volt függetlenül a szövettani képtől, (IgA EMA-pozitív gyermekek boholyatrophiaival: medián 7,5; tartomány 4-22, IgA EMA-pozitív gyermekek boholyatrophia nélkül: medián 7,6, tartomány 4,5–12). Hét pozitív szerológiai teszttel, ugyanakkor normális jejunális nyálkahártyával bíró gyermek közül ötben az intraepiteliális gamma/delta sejtek aránya emelkedettnek bizonyult, ami látna coeliakia mellett szól (1. ábra). Az eredetileg tünetmentesnek gondolt 17 gyerek közül 6-ban utólagosan, a pozitív szövettani lelet birtokában enyhe gasztrointesztinális tünetek kideríthetőek voltak, míg 11 gyermekben a betegség „silent” formája igazolódott. Az összes coeliakiásnak bizonyuló diabeteses gyermek hosszfejlődése normális volt (medián percentil 36,8%; tartomány 3–65%), de átlagos testtömegindexük a többi (nem coeliakiás) diabeteses gyermekkel összehasonlítva szignifikánsan alacsonyabb volt (medián 16,3 kg/m²; tartomány 13,6–19,4 kg/m²) (P<0,05). A coeliakiásnak bizonyuló diabeteses gyermekekben bevezettük a gluténmentes diétát (GMD). Három hónappal a diéta kezdete után a gyermekek klinikailag tünetmentessé váltak, testtömegindexük a kiindulási értékhez képest szignifikánsan emelkedett (16,8 kg/m²; tartomány 14,2–16,5 kg/m²) (P<0,05). Nyilvánvalóan a megjavult táplálékfelvétel következtében inzulinigényük nőtt (0,64 E/kg/nap; tartomány 0,41–1,0 E/kg/nap versus 0,48 E/kg/nap; tartomány 0,39–0,69 E/kg/nap) (P<0,05), miközben a HbA_{1c}-szintjük változatlan maradt (7,82%; tartomány 4,9–9,2% versus 7,67%; tartomány 5,1–9,4%).

Autoimmun pajzsmirigy-megbetegedések

A T1DM és a pajzsmirigy (PM) autoimmun betegségei gyakran lépnek fel együttesen ugyanabban a betegben, illetve egyazon családon belül. A két betegség társulásának egyik formája az autoimmun poliglanduláris szindróma (APS3 variáns). Epidemiológiai adatok hívták fel a figyelmet a T1DM és az autoimmun pajzsmirigy-megbetegedések összefüggésének genetikai meghatározottságára. Az újabb adatok szerint legalább 3 gén, illetve géncsoport, a HLA II-es alosztályához tartozó gének, a citotoxikus T-lymphocytá antigén 4 (CTLA-4), és a protein tirozinfoszfátáz non-receptor típus 22 (PTPN22) felel a két betegség iránti közös fogékonyságért.

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek (AIPB), hasonlóan a T1DM-hez és a coeliakiához, szervspecifikus AIB-k, ahol a célszerv a pajzsmirigy. A T-sejtek infiltrálják a pajzsmirigyét, ellene autoantitesteket termelnek, diszfunkciót, majd a szerv pusztulását okozva (19).

A Hashimoto-thyreoiditis (HT) és a Graves-betegség (GB) a két leggyakoribb humán szervspecifikus AIB. Megismerésüket a kialakulásukban kulcsszerepet játszó szervspecifikus antigének, a tiroid-peroxidáz (TPO) és a tireotropinreceptor (TSHR) azonosítása és klónozása segítette elő (20-22). Még napjainkban sem tisztázott, hogy a TPO-ellenes autoantitestek, illetve a TPO-specifikus T-sejtek felelősek-e a PM-gyulladásért, amely végső soron hypothyreosishoz, illetve PM-élettelenységhez vezet. [A tireoglobulin (TG) a legnagyobb mennyiségben előforduló thyreoideafehérje kisebb szerepet játszik a humán betegségben, mint az állatmodellben, kísérletes módon előidézett thyreoiditisben.] Ugyanakkor a GB-t minden kétséget kizáróan a TSHR ellen irányuló humorális válasz okozza. Az autoantitestek utánozzák a természetes ligand, a TSH hatását, így aktiválják a TSHR-t és direkt módon hyperthyreosist okoznak.

Velluzzi és mtsai coeliakiában szenvedő betegekben a thyreoidea autoimmunitás prevalenciáját az egészséges népességgel összehasonlítva 3-4-szer magasabbnak észlelték (23). Másrészt egy, Németországban végzett multicentrikus vizsgálat T1DM-ben szenvedő gyermekek 8,6%-ában talált pajzsmirigy antitest-pozitivitást (24).

Magunk szintén megvizsgáltuk, hogy milyen gyakorisággal fordul elő a thyreoidea autoimmunitás, illetve autoimmun PM-betegség a klinikán gondozott T1DM-ben szenvedő betegekben. Arra a kérdésre is választ kerestünk, hogy miképp változik a thyreoidea autoimmunitás prevalenciája azokban a gyermekekben, akik a diabetes mellett coeliakiában is szenvednek (25).

Vizsgálatainkba az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán gondozott 316, T1DM-ben szenvedő gyermeket vontunk be. A gyermekek demográfiai adatait az 1. táblázat mutatja. Klinikánkon kb. 5 éve rendszeresen; a diabetes manifesztációjakor és azt követően évente – hasonlóan a coeliakia szűréséhez – autoimmun PM-betegségek irányába is elvégezzük a szűrést. (Jelen vizsgálatunkba azok a gyermekek kerültek be, akiknél a szűrés már legalább egy alkalommal megtörtént.) A thyreoidea autoimmunitás je-

1. táblázat

A gyermekek demográfiai adatai		
	T1DM (N = 316)	T1DM ÉS CD (N=48)
Életkor (év; átlag, tartomány)	11,9 (3-18)	12,5 (4-18)
Fiú/leány	201 / 144	20 / 28
Diabetestartam (év; átlag, tartomány)	4,2 (1-14)	7,8 (1-17)
HbA _{1c} (%; átlag, tartomány)	8,8 (4,4-11,4)	8,1 (6,6-9,5)
BMI (kg/m ² ; átlag, tartomány)	20,3 (14,3-31,5)	18,3 (14-23,1)

lenlétét a peroxidáz és a tireoglobulin-ellenes antitestek kimutatásával végeztük. Az PM-betegségek fennállását a PM-funkció vizsgálatával, illetve a PM ultrahang elvégzésével igazoltuk. A HT diagnózisát a PM antitestek jelenléte és a jellegzetes ultrahang kép alapján mondtuk ki.

A vizsgálatba bevont 268 gyermek (85%) „csak” diabetesben, 48 beteg (15%) a T1DM mellett coeliakiában is szenvedett. A 2. táblázat a peroxidáz és tireoglobulin-ellenes antitestek előfordulási gyakoriságát mutatja T1DM- ben, illetve T1DM-ben és coeliakiában szenvedő betegekben (2. táblázat). Látható, hogy az anti-TPO és az anti-TG külön-külön is gyakrabban fordult elő a T1DM-ben és coeliakiában egyidejűleg szenvedő betegekben. Ha azt vizsgáljuk, hogy a PM-ellenes antitestek együttesen milyen gyakorisággal fordulnak elő, a két betegcsoport közti különbség statisztikailag szignifikáns. Kiemelendő, hogy a PM ellenes antitestek (anti-TPO és/vagy anti-TG) előfordulási gyakorisága a teljes beteganyagban magas (30%-os) volt. Mindkét antitest pozitívítását a teljes diabeteses populációban 19%-ban észleltük.

2. táblázat

A peroxidáz- (TPO) és tireoglobulin- (TG) ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 1-es típusú diabetesben (T1DM-), illetve T1DM-ben és coeliakiában (CD) szenvedő betegekben		
	T1DM N= 268	T1DM ÉS CD (N=48)
TPO	26 (9,7%)	8 (16,7%)
TG	3 (1,1%)	0
TPO +TG	43 (16%)	16* (33,3%)
Össz	72 (26,8%)	24* (50%)

* p < 0,01

A pajzsmirigybetegségek előfordulását 1-es típusú diabetesben és coeliakiában szenvedő betegekben a 3. táblázat mutatja. Hyperthyreosis mindkét betegcsoportban egyenlő arányban fordult elő. Ugyanakkor – bár a kis esetszám a statisztikai értékelést nem tette lehetővé – a hypothyreosis, mind klinikailag manifeszt, mind látens

3. táblázat

Pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 1-es típusú diabetesben (T1DM) és coeliakiában (CD) szenvedő betegekben

	HYPER- THYREOSIS	HYPO- THYREOSIS	LÁTENS HYPO- THYREOSIS
T1DM n= 268	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0
T1DM+ CD n= 48	1 (2%)	4 (8%)	3 (6%)

formában egyértelműen a T1DM+coeliakia csoportban volt a gyakoribb. Gyógyszeres kezelést igénylő hypothyreosist a teljes beteganyag 1,6%-ában észleltünk, a hypothyreosis előfordulási aránya a T1DM+coeliakia csoportban (7/48; 15%) volt. A hypothyreosisban szenvedő betegekben a TPO és/vagy TG ellenes antitestek pozitívítása a betegség kialakulása előtt kimutatható volt, és a PM-ultrahangvizsgálat is igazolta a thyreoiditis fennállását.

Egyéb szervspecifikus autoimmunitás (autoimmun megbetegedések)

Az elmúlt évben T1DM-ben végzett szűrővizsgálatainkat kiterjesztettük a mellékvese irányába is. Betegeink egyelőre igen kis hányadát (kb. 50 gyermeket) megvizsgálva két betegben találtunk enyhe pozitívítást a 21-hidroxiáz ellenes autoantitestekben. Mindkét gyermek klinikailag tünetmentes. Bár nem a szűrővizsgálat vezetett a diagnózishoz, megemlítendő, hogy egy diabeteses beteget kezelünk anti-LKM-1- (liver-kidney microsomal antigen-1) pozitívítást mutató 2-es típusú autoimmun hepatitiszsel, és egy mozaik Turner-szindrómás 17 éves diabeteses lányban B₁₂-vitamin-hiányos anaemiát diagnosztizáltunk. Autoimmun poliendokrin szindrómára utaló tünetegyüttest egyetlen betegünkben sem tudtunk igazolni.

Megbeszélés

A szervspecifikus autoimmun betegségek kialakulását változó idejű preklinikai fázis előzi meg, és vizsgálatok sora igazolja, hogy az autoantitestek megjelenése sokszor évekkel megelőzi a manifeszt betegség kialakulását. Ezeknek az autoantitesteknek a detektálása erős prediktív erővel bír, ami aláhúzza a szűrővizsgálatok klinikai jelentőségét.

A rendelkezésre álló adatok szerint az AIB-k kialakulásában genetikai, hormonális és környezeti tényezők, illetve ezek kölcsönhatása játszik alapvető szerepet (26). Az egyes AIB-k jellegzetes morfológiai képet mutatnak, amely magába foglalja az autoreaktív T- és B-sejteket, valamint ezek termékeit; a citotoxikus mediátorokat, a citokineket, az autoantitesteket és az általuk aktivált granulocyták, macrophagok, ill. a komplementrendszer közvetíté-

sével létrejött gyulladási választ. A különböző AIB-ek közös jellemzője az adott szerv, szövet, sejt vagy sejtalkotórészek gyulladás kíséretében jelentkező fokozatos pusztulása. Napjaikban is intenzív kutatás tárgyát képezi, hogy az autoantitestek megjelenése az AIB-kben csupán másodlagos esemény, vagy maguk az autoantitestek kóroki szerepet játszanak a sejt (szövet, szerv) pusztulás folyamatában (27). Az autoantitestek kimutatása ugyanakkor komoly jelentőséggel bír az AIB-k előrejelzésében. Ez magyarázza a betegségek iránti szűrésben betöltött szerepüket is.

Ismert, hogy akiben egy autoimmun betegség kimutatható, nagyobb a valószínűsége egy másik autoimmun társbetegség kialakulásának is. Diabeteses gyermekekben a leggyakoribb autoimmun társbetegség a Hashimoto-thyreoiditis és a coeliakia. Ezért végzünk klinikánkon 1-es típusú diabeteszel gondozott gyermekeinkben immár hosszú évek óta rendszeres szűrését e két betegség felderítésére. A szűrővizsgálat folyamatos jellegét figyelembe véve a jelen összefoglalásban szereplő adatok nem a legaktuálisabb helyzetet tükrözik, de segítenek rámutatni a probléma nagyságrendjére.

T1DM-ben szenvedő gyermekeink között a coeliakia előfordulását 8,3%-nak találtuk, ami az irodalomban szereplő, meglehetősen tág határok között mozgó adatok felső kvadránsához illeszkedik. Vizsgálataink azt a korábban közölt megfigyelést is megerősítették, hogy diabeteses gyermekekben a coeliakia gyakran látens, illetve „silent” formában jelentkezik (28-30). Diabeteses betegek körében a látens coeliakia prevalenciája több mint hatszorosa volt az egészséges gyermekekben jelentett gyakoriságnak.

Szűrővizsgálataink során T1DM-ben szenvedő betegekben a PM-ellenes autoantitestek magas, mintegy 30%-os előfordulását észleltük, és még magasabb (50%) volt azokban a betegekben, akikben a diabetes coeliakiával társult. Számos vizsgálat igazolta, hogy a PM autoimmunitás mind T1DM-ben (24, 31, 32), mind coeliakiában (23) a háttérrelkossággal összehasonlítva gyakrabban fordul elő. Ugyanakkor nem találtunk olyan vizsgálatot, ami a PM autoimmunitás előfordulási gyakoriságát hasonlította volna össze csak T1DM-ben, illetve T1DM-ben és coeliakiában egyidejűleg szenvedő betegekben. Magunk kimutattuk, hogy T1DM és coeliakia együttes jelenléte szignifikánsan növeli a PM autoimmunitás prevalenciáját.

Az autoimmun pajzsmirigybetegség a T1DM leggyakoribb társbetegsége, amely általában az élet második évtizedében lép fel. Az általában a Hashimoto-thyreoiditis talaján kialakuló hypothyreosis előfordulása a T1DM-ben szenvedő felnőtt nőkben 12–24%, a férfiakban kb. 6% (33). T1DM-ben a TPO-ellenes antitestek prevalenciája a felnőttkorban a 80%-ot is eléri. A diabeteses betegek legnagyobb részében a pajzsmirigy-megbetegedés ebben a stádiumban szublinikus jellegű, minthogy a T1DM kialakulása időben szinte mindenkor megelőzi a PM-betegség fellépését (34). A PM autoantitestek gyakoribb előfordulása a T1DM-ben és coeliakiában egyidejűleg szenvedő betegekben a csak T1DM-es gyermekekkel összehasonlítva, azt sugallja, hogy a coeliakia mintegy triggerként hatva előre hozza a PM autoimmunitás kialakulását. Ezt támasztják alá azok a vizsgálatok, amelyek a coeliakiában

szenvedő betegekben az egyéb, pl. thyreoideaellenes autoantitestek megjelenését gluténfüggőnek találták (35). Egy nagy beteganyagot felölelő olasz vizsgálat szerint coeliakiában szenvedő betegekben az egyéb autoimmun betegségek gyakorisága a coeliakia diagnózisakor észlelt életkortól, azaz a gluténexpozíció tartamától függ (36). A glutén egyéb autoimmunitást kiváltó lehetséges szerepét az is valószínűvé teszi, hogy ez az egyetlen igazolt kóros immunválaszt elindító faktor, amelynek etiológiai szerepe a coeliakia kialakulásában bizonyított. Más vizsgálatok is alátámasztják a látens, későn diagnosztizált coeliakia

egyéb autoimmun betegséget provokáló szerepét (37). Hogy a T1DM-ben és coeliakiában szenvedő betegek nagyobb thyreoidea autoimmunitás prevalenciája valóban a glutén számlájára írható, a vizsgálatban részt vevő betegek nyomonkövetése fogja megválaszolni. Minthogy vizsgálataink szerint az autoimmun pajzsmirigybetegek gyakorisága a coeliakiában szenvedő T1DM-es betegekben fokozott, ezért a coeliakiás diabeteses gyermekek rendszeres szűrése az autoimmun pajzsmirigybetegek irányában fontos feladat.

Irodalom

1. Waldner H. The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmun Rev* 2009; 8:400-404.
2. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:767-811.
3. Kisielow P, Bluthmann H, Staerz UD, Steinmetz M, von Boehmer H. Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature CD4+ 8+ thymocytes. *Nature* 1988; 333:742-746.
4. Hammerling GJ, Schonrich G, Momburg F, Auphan N, Malissen M, Malissen B, et al. Non-deletional mechanisms of peripheral and central tolerance: studies with transgenic mice with tissue-specific expression of a foreign MHC class I antigen. *Immunol Rev* 1991; 122:47-67.
5. Ohashi PS, Oehen S, Buerki K, Pircher H, Ohashi CT, Odermatt B, et al. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell* 1991; 65:305-317.
6. Maier LM, Hafler DA. The developing mosaic of autoimmune disease risk. *Nat Genet* 2008; 40:131-132.
7. Plenge RM. Shared genetic risk factors for type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2837-2838.
8. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009; 52:1820-1828.
9. Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5:219-226.
10. Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in Type 1 diabetes and associated disorders. *Diabetologia* 2002; 45:605-622.
11. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009; 71:201-206.
12. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, Schöni M, Schibli S. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168:839-845.
13. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55:1746-53.
14. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:314-320.
15. Tosco A, Maglio M, Paparo F, Rapacciuolo L, Sannino A, Miele E, et al. Immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody deposits in the small intestinal mucosa of children with no villous atrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:293-298.
16. Houlston RS, Ford D. Genetics of coeliac disease. *QJM* 1996; 89:737-743.
17. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:983-987.
18. Arató A, Körner A, Veres G, Dezsöfi A, Ujjpál I, Madácsy L. Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2003; 162:1-5.
19. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008; 29:697-725.
20. McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1992; 13:192-206.
21. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998; 19:673-716.
22. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* 2001; 108:1253-1259.
23. Velluzzi F, Caradonna A, Boy MF, Pinna MA, Cabula R, Lai MA, et al. Thyroid and celiac disease. Clinical, serologic and ecographic study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:976-979.
24. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1346-1350.
25. Körner A, Tóth-Heyn P, Dezsöfi A, Veres G, Madácsy L, Arató A. Pajzsmirigy autoimmunitás előfordulása 1-es típusú diabeteses gyermekekben. *Orv Hetil* 2008; 149:401-406.
26. Szegei Gy. Az autoimmun betegségek sajátosságai. *LAM* 2004; 14:739-746.
27. Herrath M. Insulin trigger for diabetes. *Nature* 2005; 435:151-152.
28. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of coeliac disease among patients with insulin dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2210-2212.
29. Fraser-Reynolds KA, Butzner JD, Stephure DK, Trussel RA, Scott RB. Use of immunoglobulin A-antiendomysial antibody to screen for celiac disease in North American children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1985-1989.
30. Savilahti E, Simell O, Koskimies S, Rilva A, Akerblom HK. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1986; 108:690-693.
31. Noelle V, Raile K, Schmidt H, Schwarz HP. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes. Clinical presentation and suggestion for sensible and cost-efficient screening. *Monatschr Kinderheilk* 2002; 150:619-624.
32. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stenz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1181-1185.
33. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12:622-627.

34. Mouradian M., Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care* 1983; 6:512-520.
35. Bonamico M., Anastasi E., Calvani L. Endocrine autoimmunity and function in adolescent celiac patients: importance of the diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:467-469.
36. Ventura A., Magazzu G., Greco G. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999; 117:303-310.
37. Not T., Tommasini A., Tonini G., Buratti E., Pocecco M., Tortul C., et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44:151-155.

Vásároljon a Semmelweis Kiadó honlapjáról!



POSZTER BOX
Digitális műhely

A Semmelweis Egyetem központjában!
1089 Budapest, Nagyvárud tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,
a büfével szemben
tel.: 459-1500/56218, 06 20 374-0160
e-mail: bralaj@net.sote.hu

LEGENDUS
Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárud tér 4.
Semmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., Fax: 210-4408

EOK
Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60000



www.semmelweiskiado.hu

internet könyvruház
info@semmelweiskiado.hu

A policisztás ovarium szindróma (PCOS) napjaink előtérben szereplő kórképe. Ugyanakkor még mindig nem kellő mértékben felismert és a megfelelő módon való kezeléséhez szükséges interdiszciplinális együttműködés is alig tapasztalható. Jelentősen aluldiagnosztizált kórkép.

Ismerete fontos, mert sok nőt érint, megnehezíti a teherbe esést, amely a családok életét, boldogságát jelentősen befolyásolja, és nem utolsó sorban megkeserítheti a nők hétköznapjait, külsőleg kevésbé vonzóvá válhatnak.

A hosszú távú következmények, mint a kialakuló diabetes vagy a fokozódó kardiovaszkuláris kockázat, szintén fontos tényezők, amelyeket figyelembe kell vennünk a betegség kezelésekor, tehát a betegek gondozást igényelnek.

Mindezek ellenére, a PCOS ismerete orvosi körökben hiányos, különös tekintettel az utóbbi évek szemléletbeli változására, a diagnosztikus, illetve a terápiás lehetőségek bővülésére. Ezért egy rövid könyv formájában teszik közzé a szerkesztők, Lakatos Péter és Speer Gábor a legújabb ismereteket, kifejezetten gyakorlatorientáltan. Munkatársaknak olyan szerzőket sikerült megnyerniük, akik valóságban is olyan értően, odafigyeléssel segítenek betegeiken, ahogyan ezt a könyvben vázolják.



Szerzők:

Dr. Ács Nándor, med. habil., egyetemi docens
Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Dr. Bajnok László, med. habil., egyetemi docens
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Dr. Csupor Emőke, PhD
Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat, Budapest

Dr. Gimes Gábor, kandidátus, egyetemi docens
Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Dr. Kemény Lajos, az MTA Doktora, tanszékvezető egyetemi tanár
SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

Dr. Kónc János, kandidátus, centrumvezető főorvos
Szent János Kórház, Budai Meddőségi IVF Centrum, Budapest

Dr. Lakatos Péter, az MTA Doktora, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Dr. Luczay Andrea, PhD, egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Dr. Mezősi Emese, PhD, med. habil., egyetemi docens
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Molnár Marianna, végzős egyetemi hallgató
ELTE Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Budapest

Dr. Petrányi Gyula, kandidátus
magánszakorvos, Limasszol, Ciprus

Dr. Sárosi Miklós, igazgatóhelyettes
Forgács Intézet Asszisztált Reprodukciós Központ, Budapest

Dr. Speer Gábor, PhD, egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Dr. Szabolcs István, az MTA Doktora, tanszékvezető egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék, Budapest

Dr. Tabák Réka, klinikai szakorvos
SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

Dr. Takács István, PhD, egyetemi docens
Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Dr. Tamás Gyula, kandidátus, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Dr. Várbiro Szabolcs, PhD, egyetemi tanársegéd
Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti-Nőgyógyászati

Lektor: Dr. Alföldi Sándor, főorvos
a Fővárosi Szent Imre Kórház Kardiometabolikus Centrum

www.semmelweiskiado.hu



internet könyvárúház
210-4408
info@semmelweiskiado.hu

2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és serdülőkorban

Type 2 diabetes mellitus in childhood and adolescence

Madácsy László

ÖSSZEFOGLALÁS A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) korábban elsősorban felnőttekben fordult elő. Napjainkban azonban növekvő gyakorisággal jelentkezik serdülőkkben, sőt gyermekekben is. A 2-es típusú diabetes kifejlődése szorosan kapcsolódik az elhízáshoz: diagnózisakor a gyermekek 95%-a túlsúlyos és 50%-a tünetmentes, a diabetes diagnózisára csak az elhízás miatti kivizsgálás során kerül sor. A gyermek- és serdülőkori T2DM fellépésének kockázatát az egészséges életmód jelentősen csökkentheti.

KULCSSZAVAK 2-es típusú diabetes mellitus, obesitas, gyermekkor, serdülőkor

SUMMARY Type 2 diabetes mellitus was previously a disease that occurred primarily in adults. Today, however, the disease is increasingly appearing in adolescents and even in children. The development of type 2 diabetes is closely related to obesity; about 95 per cent of children with type 2 diabetes are overweight at diagnosis. About half of all children with type 2 diabetes do not have any symptoms and are diagnosed only when screened for other disorders related to obesity. A healthy lifestyle can significantly reduce the risk of developing type 2 diabetes in children and adolescents.

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar,
I. Sz. Gyermekgyógyászati
Klinika, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Madácsy László
1083 Budapest, Bókay Já-
nos u. 53.

E-mail:

mad@gyer1.sote.hu

Rövidítések:

ADA	American Diabetes Association
CI:	Confidence Interval; konfidencia intervallum
DKA	diabetikus ketoacidosis
DM	diabetes mellitus
IFG	emelkedett éhomi vércukor; impaired fasting glucose
IGT	csökkent glükóztolerancia; impaired glucose tolerance
ISPAD	International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes
MODY	maturity onset diabetes in the young
NIDDM	non-insulin dependent diabetes mellitus
OGTT	oral glucose tolerance test
OR	Odds Ratio; esélyhányados
T1DM	1-es típusú diabetes mellitus
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus

Bevezetés

A diabetes mellitus (DM) a leggyakrabban előforduló endokrin megbetegedés gyermekkorban. Korábban az esetek több mint 95%-ában a betegség az 1-es típus (T1DM) formájában jelentkezett, a fennmaradó 4–5%-ban részben monogén eredetű, részben 2-es típusú, részben pedig egyéb kórformákhoz csatlakozó másodlagos diabetes mellitusként fordult elő.

Az utóbbi évtizedben azonban egyes populációkban nagymértékben növekedett és növekszik a gyermek- és serdülőkori 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) esetek száma, arányuk néhol megközelíti az új gyermek- és serdülőkori DM megbetegedések 50%-át (2, 6, 11).

Epidemiológia

A T2DM „előszobájának” tekinthető ún. csökkent glükóz tolerancia (IGT) prevalenciáját elhízott amerikai gyermekekben 25%-nak találták (3), egy legújabb német vizsgálat szerint pedig standard OGTT segítségével 37%-nak bizonyult a nagy rizikójú (ADA kritériumok) kövér gyermekekben (4). Korábban egy olaszországi megfigyelés 710 elhízott gyermek és serdülő között mindössze 4,5%-ban talált csökkent glükóztoleranciát, de az OGTT vizsgálatot csak 102 gyermeknél végezték el, a többieknek csak az éhomi vércukorszintet vizsgálták (5), amelynek szenzitivitása gyermekkorban sem megfelelő. Ezt bizonyították *Sinha és mtsai*, akik az OGTT-vel kimutatott IGT-s, elhízott gyermekeknek és serdülőknél mindössze 0,08%-ban észleltek IFG- (impaired fasting glucose) értéket (3).

A T2DM növekvő gyermek- és serdülőkori előfordulása a legtöbb etnikumot érinti, de egyeseket jobban, mint másokat. Elsősorban ott figyelhető meg, ahol a felnőttkori prevalencia is magas. Ezt elsőként a pima indiánok körében észlelték: abban a népcsoportban, amelyikben a T2DM prevalenciája világviszonylatban is a legnagyobb. Az 1980-as évek végétől az 1990-es évek közepéig a T2DM előfordulási aránya a tizenéves pima indiánok körében 54%-kal nőtt. Hasonló növekedésről számoltak be japán, ázsiai-amerikai, mexikói-amerikai és afroamerikai gyermekek esetében is. Egyes klinikákon a mexikói-amerikai származású cukorbeteg gyermekek akár 21%-a is

2-es típusú DM-ban szenved. Más intézetek adatai szerint a 2-es típusú DM-ban szenvedő gyermekek 69%-a afroamerikai származású (6, 11).

Az Egyesült Államok középanyugati területein az érintett fiatalok kb. kétharmada afroamerikai, míg Dél-Kaliforniában kétharmaduk mexikói-amerikai. A mindkét csoportban gyakori T2DM serdülőkorban női túlsúlyt mutat, az arány rassztól függetlenül 1,7:1. A közölt betegcsoportokban az átlagéletkor kb. 14 év, a lányok között átlagosan 1 évvel korábban állítják fel a diagnózist. A betegek többsége a nemi érés időszakában volt, ami arra utal, hogy a pubertásra jellemző relatív inzulinrezisztencia szerepet játszhat a T2DM klinikai megjelenésében (6, 11).

Aránylag kevés adattal rendelkezünk az európai országok T2DM prevalenciájáról gyermek- és serdülőkorban, és ezek egyelőre mérsékelt gyakoriságot mutatnak (4). Az Egyesült Királyságban az európai típusú gyermekekben 16 éves kor alatt 0,21/100 000 a prevalencia értéke, ugyanakkor a dél-ázsiai eredetű kisebbségben ez 13,7/100 000 (8). Az osztrák gyermek populációban 0,6/100 000-nek bizonyult a prevalencia 2009-es adatok szerint (9). A pontos hazai adatok nem ismertek, de a korábbihoz képest növekvő gyakoriság tapasztalható az utóbbi évtizedben (10).

Kockázati tényezők

Genetikai tényezők

A T2DM öröklődési formája lehet monogén vagy poligén. A ritka előfordulású monogén formához a már említett autoszomális domináns öröklődésű MODY, valamint az anyai öröklődésű ún. mitokondriális diabetes szindrómák tartoznak, az utóbbiak súlyos fejlődési rendellenességekkel járnak együtt (2). A genetikai vizsgálatok a monogén típusú formákhoz kapcsolódóan már számos gént, illetve lókuszt igazoltak.

A poligén öröklődésű diabetesre vonatkozó genetikai vizsgálatokat napjainkig szinte kizárólag felnőtt betegekben végezték el, és bár itt is többféle lókusssal kapcsolatban felmerült az oki összefüggés lehetősége, a legjellemzőbbnek eddig a 2. kromoszóma ún. NIDDM1 lókusza bizonyult, amely mexikói etnikumú családok diabeteses egyedeiben 30%-ban volt kimutatható (2).

Kiemelendő, hogy – szemben az 1-es típusú cukorbetegséggel – a T2DM rizikója nagyságrendekkel nagyobb azokban a gyermekekben, akiknek az első- vagy másodfokú rokonságában előfordult a megbetegedés (1).

Obesitas

Napjainkra a gyermekkori obesitas prevalenciája világszerte járványszerű méreteket ért el, elsősorban az Egyesült Államokban és az Európai Unió országaiban, ahol az utóbbi 20 év alatt gyakorisága megkétszereződött. Már kisgyermekkorban igen nagy a túlsúlyos gyermekek aránya, pl. Berlinben az 1985-ben észlelt 3%-hoz képest 2001-ben ez már 13%-ra emelkedett (4). A gyermekkori obesitas „járvány”-hoz növekvő számú 2-es típusú diabeteses megbetegedés is társult: a kezdetben csak egyes

etnikumokban észlelt jelenséget napjainkban már vegyes etnikumú régiókban is megfigyelték az USA-ban éppúgy, mint Olaszországban és Angliában (2, 5, 8).

A felnőttekhez hasonlóan a gyermekkori nagyfokú obesitást is inzulinrezisztencia kíséri, amelynek következtében csökkent glükóz tolerancia (IGT), majd a béta-sejtműködés fokozatosan kialakuló elégtelensége miatt idővel T2DM manifesztálódik (1, 2).

Mozgásszegény életmód

A gyermekek fizikai aktivitása Észak-Amerikában és Európában lényegesen csökkent az utóbbi évtizedekben. Az USA-ban a 12-21 év közötti fiataloknak csak az 50%-a sportol vagy mozog rendszeresen, 25% -a pedig egyáltalán nem végez fizikai aktivitást. Az életkor előrehaladásával és az iskolai előmenetellel a testmozgás minden formája csökken. 1991 és 1995 között az átlagos napi részvételi arány az iskolai testnevelésórakon 41,6%-ról 24,5%-ra csökkent (11). Sajnos hazai viszonylatban sem sokkal jobb a helyzet.

Anyai diabetes vagy obesitas

Az anyai diabetes vagy obesitas in utero hatását vizsgálva a SEARCH study szignifikánsan gyakrabban észlelte ezen anyák gyermekeiben T2DM jelentkezését az egészséges anyák gyermekeihez viszonyítva. Eredményeik szerint az esélyhányados (OR) értéke anyai diabetes esetén 5,7 (95% CI 2,4–13,4), anyai obesitas esetén pedig 2,8 (1,5–5,2) volt (12).

Csecsemőkori túltáplálás

Elsősorban kísérletes, de már humán adatok is bizonyítják, hogy a csecsemőkori túltáplálás, azaz a túlzott energiabevitel és következményes túlsúly nagymértékben hajlamosít a gyermek- és serdülőkorban obesitasra, valamint a T2DM fellépésére (13).

Patogenezis

A hyperglykaemiával, glycosuriával, valamint hosszú távú mikro- és makrovaszkuláris szövödményekkel járó diabetes mellitus többféle kórfolyamat közös végső kimenetele. A közös mechanizmus az inzulinhatás abszolút vagy relatív hiánya és ennek következtében a glükóznak a sejtekbe irányuló kóros transzportja.

Mivel a kórkép nem egységes, a leghasznosabb osztályozás az etiológián alapul. A T1DM autoimmun betegség, amelyre a genetikailag fogékony egyének béta-sejtjeinek destrukciója jellemző. A fiatalok – ritkán előforduló – monogén diabetes (MODY – maturity-onset diabetes of the young) klinikailag heterogén betegségecsoport, amelyre autoszomális domináns öröklődés (2-3 generáción keresztül!) és a glükóz stimulálta inzulinválasztás elsődleges genetikai defektusai jellemzők. Másodlagos diabetesre vezethetnek a hasnyálmirigy-betegségek, a genetikai szindrómák, gyógyszeresedés, a hormonális eltéré-

sek, vagy az inzulinreceptorok mennyiségi és minőségi hibái. A T2DM gyakran elhízással, hypertóniával és kardiovaszkuláris betegséggel társul, az inzulin hatásával szembeni perifériás rezisztencia és az inzulinszekréció defektusainak kombinációja jellemzi (2).

A T2DM pontos okát máig sem ismerjük, a kórkép kialakulásához vezető rendellenességek összetettek: a perifériás inzulinrezisztencia, a csökkent inzulinelválasztás és a máj fokozott glükóztermelése egyaránt szerepet játszhat. Az alapvető elváltozás valószínűleg az inzulinrezisztencia, amely már évekkal a cukorbetegség megjelenése előtt kialakulhat. Az inzulinrezisztencia kompenzatórikus hyperinsulinaemiát eredményez, amely egy ideig fenntarthatja a normális vércukorszintet. Ha a béta-sejtek már nem képesek fenntartani a hyperinsulinaemiát, relatív inzulinhiány lép fel, a vércukorszint megemelkedik, cukorbetegség alakul ki. A hyperinsulinaemia szerepet játszik a T2DM-hez gyakran társuló hypertonia, irreguláris menses, policisztás ovarium, dyslipidaemia és az acanthosis nigricans kialakulásában is. Az inzulinrezisztencia örökletes hátterére utal az a tény, hogy a T2DM egyes családokban és népcsoportokban halmozódik. Mégsem valószínű, hogy a betegség terjedését a génkészlet utóbbi években történt lényeges megváltozása okozná. A genetikai hajlam manifesztálódása valószínűleg környezeti tényezőktől függ. Az elhízás és a mozgáshiány súlyosbítja, a fogyás és a fizikai aktivitás mérsékli az inzulinrezisztenciát. A T2DM megjelenését az inzulinrezisztenciára való genetikai hajlam és a környezeti hatások – elhízás, mozgáshiány – együtt idézik elő (2, 6, 11).

Kórisme

Számos klinikai jel utalhat a valószínű diagnózisra, amelyek közül legszembeütőbb az elhízás. (Elhízás akkor áll fenn, amennyiben az életkornak és nemnek megfelelő BMI értéke 95 percentil feletti.) A további klinikai tünetek utalhatnak az inzulinrezisztenciára, amelyek az 1-es típusú diabetesben ritkán fordulnak elő. Ezek közé tartozik az acanthosis nigricans (a bőr hiperpigmentációja és megvastagodása: bársonyos, szabálytalan redőződés a nyak hátoldalán és a hajlító területeken), amely a 2-es típusú diabeteses serdülők 60–90%-ában észlelhető, és a hypertonia, amely 20–30%-ban van jelen (1, 11).

Klinikailag fontos a T1DM-re jellemző heveny tünetek elkülönítése a T2DM fokozatos megjelenésétől (lásd 1. táblázat). Például a T2DM eseteinek nagy hányada a rutinszerű fizikális vizsgálat mellett elvégzett vizelet- vizsgálat alapján vagy random vércukorszint vizsgálat alapján kerül felismerésre, emellett gyakori a tartós hyperglykaemiára utaló hüvelyi moniliasis. Ezzel szemben T1DM-ben a betegség általában a közvetlenül az anyagcsere-állapot romlásának tulajdonítható panaszokkal jelentkezik (1, 11).

Ellentétben a korábban általános elfogadott vélekedéssel, a diabeteses ketoacidosis (DKA) kifejlődése önmagában nem segít a két típus elkülönítésében, mivel a T2DM-ben szenvedő afroamerikai serdülőkön észleltek ketosist és DKA-t is. Természetesen DKA fennállása elsődlegesen

1. táblázat

Differenciáldiagnózis gyermek és serdülőkorban

	1-ES TÍPUSÚ DM	2-ES TÍPUSÚ DM
Életkor	bármikor	10 év felett
Kezdet	akut, súlyos	enyhe vagy súlyos
Inzulinelválasztás	minimális	változó
Inzulinszenzitivitás	normális	csökkent
Inzulinfüggőség	permanens	nincs
Öröklés	poligénes	poligénes
Gyakoriság	70-90%	10-30% (etnikum függő)
TÁRSULÁS		
Elhízással	nem	igen
Acanthosis nigricanssal	nem	igen
Autoantitest-pozitivitás	igen	ritkán

1-es típusú betegségre utal, de gondolni kell 2-es típus lehetőségére is, ha az említett klinikai jelek észlelhetők az újonnan fellépett DKA miatt jelentkező betegben.

Segíthet a diagnózisban a T2DM előfordulása az első fokú rokonok között, mert ezek a serdülők általában olyan családokból származnak, ahol gyakori mind az elhízás, mind a cukorbetegség. A 2-es típusú diabeteses serdülők kb. 80%-ának legalább az egyik szülője érintett, és 27%-ban mindkettő. (Nem mutatható ki azonban egyértelmű autoszómális domináns öröklődési menet, mint MODY esetében.)

A speciális laboratóriumi vizsgálatok közül T2DM gyanúja esetén a szérumban C-peptid- és inzulin koncentrációjának normális vagy emelkedett szintje, valamint a szigetsejt ellenes autoantitestek hiánya segíthet a diagnózis felállításában. Mivel a tartós hyperglykaemia a béta-sejtek működésének átmeneti károsodásához vezethet, előfordul, hogy az inzulinszintek meglehetősen alacsonyak a kivizsgálás kezdetén, elsősorban rossz anyagcsere-állapotú betegekben (1, 11, 14).

Szövődmények

A heveny diabeteses szövődmények – diabeteses ketoacidosis vagy hypoglykaemia – gyermek- és serdülőkori T2DM-ben nem gyakoriak, de természetesen előfordulhatnak. Kezelésük nem különbözik a T1DM-es megbetegedésben alkalmazottaktól (6).

Nagyobb a jelentőségük a krónikus, mikro- és makrovaszkuláris szövődményeknek (4). Ezek közül is a figyelem újabbán a kardiovaszkuláris szövődményekre terelődött, miután kimutatták, hogy a fiatalokban kezdődött T2DM fokozott rizikóval jár (2). Feltételezés szerint a korán kezdődő T2DM-et agresszív típusú és korai kardiovaszkuláris kockázat kíséri (15). Saját vizsgálatunk szerint elsősorban a magas vérnyomás és a microalbuminuria

jelentkezhet igen korán (10), Fontos tehát a krónikus diabeteses szövődmények figyelése már a diagnózis felállításától kezdve a gyermek és serdülőkorban kezdődő T2DM esetén.

Kezelés

A kezelési lehetőségek skálája széles, és a néha önmagukban is elegendő diétás és életmódbeli változtatásoktól a gyógyszeres kezelésig (orális antidiabetikumok, inzulin) terjed (16). Eltérően a T1DM-től, amelyben az abszolút inzulinhiány inzulinkezelést tesz szükségessé, a T2DM az elhízás, a helytelen táplálkozás és a mozgásszegény életmód következménye, ezért az elsődleges kezelésnek ezekre az okokra kell irányulnia.

Az étrendi javaslatoknak a vércukor optimális beállítására és a testsúly fokozatos és tartós csökkentésére kell törekedniük. Fontos, hogy a betegek megértsék: önmagában a mérsékelt testsúlycsökkenés is jelentős javulást hozhat a vércukorszintekben és az inzulinrezisztenciában, valamint a dyslipidaemiában és a vérnyomásértékekben. A kezelő orvosnak hangsúlyoznia kell, hogy már a mérsékelt testmozgás is jobb beállításhoz vezet, és növeli a teherbíró képességet. Hazánkban a pécsi Gyermekklinika munkacsoportja a közelmúltban számolt be arról, hogy szűrővizsgálaton diagnosztizált IGT-s és T2DM-s elhízott gyermekek esetében 6 hónapos életmód- és diétaváltoztatással egyértelmű javulás érhető el mind az antropometriai paraméterekben, mind pedig a laboratóriumi értékekben (21). Saját klinikai tapasztalataink is megegyeznek ezzel a közléssel. Amennyiben azonban a gondozás során az otthoni vércukorszintek és a HbA_{1c}-érték emelkedését észleljük, szükségessé válik a gyógyszeres terápia elindítása.

A T2DM-es serdülők jelentős részét kezelik kezdetben inzulinnal, mert esetükben 1-es típusú diabetest feltételeznek vagy betegségük ketosissal jelentkezik. A legtöbb esetben azonban az akut anyagcsere-zavar rendezése, valamint a diéta- és az életmódváltás bevezetése után az inzulinadag csökkenthető, illetve elhagyható. Esetleg később mégis inzulint kell adnunk a nem megfelelő anyagcsere-kontroll (HbA_{1c} >7%) és/vagy a kezelési előírások be nem tartása miatt (1, 6, 11, 14, 16). Ugyancsak szükség lehet a fennálló dyslipidaemia és hypertonia gyógyszeres kezelésére is (14).

A 2-es típusú diabeteses gyermekeket kezelő amerikai orvosok többsége orális antidiabetikumokat is alkalmaz (1, 11, 14, 16). Ha a megfelelő vércukorszint és hemoglobin-A_{1c}-szint diétával és testmozgással nem érhető el, akkor az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlása szerint az orális kezelés céljára a metformin az elsőként választandó szer (hazánkban 10 éves életkor felett adható). Ha a közel normális vércukorszint fenntartásához további gyógyszerekre is szükség van, akkor a kezelést gondos mérlegelés után glükózidázgátló készítménnyel egészíthetjük ki (11, 14,16).

A HbA_{1c}-szint, az éhomi- és a posztprandiális vércukorszint célértékét egyénileg kell megállapítani. A megfelelő növekedés és fejlődés érdekében a vércukorértékeket úgy állítsuk be, hogy azok minél közelebb legyenek a refe-

renciatartományokhoz, és számottevő mértékű vagy gyakori hypoglykaemia ne forduljon elő. A HbA_{1c}-szint célértéke tekintetében korábban az álláspont nem volt egységes, de a legújabb ISPAD előírások (2009) szerint célszerű 7% alatti szint beállítására törekedni (2).

Gondozás

A T2DM kezelése – hasonlóan az 1-es típusú diabeteshez – megköveteli a fiatalos beteg folyamatos aktív közreműködését, amelybe a gyógyszeres kezelés mellett a diéta és a vércukorszint otthoni ellenőrzése, valamint a rendszeres testmozgás is beletartozik. A bonyolult terápiás terv betartása nem könnyű feladat a gyermek és családja számára. Ezért az a legjobb, ha folyamatos munkakapcsolat van a családorvos és a diabetesben szenvedő betegek ellátásában, betanításában jártas szakorvosi team között. A családorvos rendszeres kapcsolatot tart a beteggel és családjával, s irányítja, összehangolja a szükséges szakkonzultációkat, illetve a pszichoszociális gondozást.

Mindig szükség lenne a gondozás időbeni megtervezésében a testsúlycsökkentés lehetőségeinek meghatározására és a krónikus szövődmények, elsősorban a kardiovaszkuláris kockázat prevenciójára. Ez utóbbi érdekében egyénenként meg kell határozni a vérnyomásra és a szérumszintekre vonatkozó célértékeket is (16).

Megelőzés

Az elhízással társuló IGT, valamint a T2DM napjainkban világszerte népbetegség, amelynek gyakorisága egyre növekszik. Hazánkban – óvatos becslések szerint is – latens vagy manifeszt formában több mint félmillió felnőttet érint, gyermek és serdülőkorú adatok azonban még hozzávetőlegesen sem ismertek. A cukorbetegség e formájának gyermek- és serdülőkorú jelentkezése – egyes vélemények szerint – előre nem látott következménye a széleskörű iparosításnak és a globalizációnak (6), egyúttal újabb kihívást jelent az egészségügyi ellátás, ezen belül a családorvosok számára. Rendkívül fontos lenne tehát a korai megelőzés, melynek főbb lehetőségei az alábbiak (11, 14):

1. Elsődleges megelőzés:
 - ▶ a gyermek életkorának megfelelő étrend (kalória-bevitel, tápanyagok aránya, stb.);
 - ▶ a rendszeres mozgás és sporttevékenység elősegítése (játékos formában, naponta
 - ▶ legalább fél óra);
 - ▶ a televízió-, videó- és számítógép monitor előtt eltöltött idő ésszerű korlátozása;
 - ▶ a szülői példamutatás és felelősség erősítése;
2. Másodlagos megelőzés (fennálló obesitas, vagy genetikai hajlam esetén):
 - ▶ tartós magatartás- és compliance változtatás (televízió helyett mozgás, sport);
 - ▶ a szülők és a család célzott oktatása, de nem kioktatása;

- ▶ diétás célkitűzések:
 - a) kezdetben az aktuális testsúly megtartása és nem annak csökkentése javasolt;
 - b) alacsony glykaemiás indexű szénhidrátot tartalmazó diéta eredményesebb, mint a csökkentett zsírbevitel.
- ▶ serdülőknél a dohányzás abbahagyása (a fokozott kardiovaszkuláris rizikó miatt);
- ▶ sz.e. pszichológus igénybevétele is szóba jön;
- ▶ szűrés: a T2DM kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett gyermekek és serdülők szűrése rendszeresen (kétévenként) javasolt a minél korábbi felismerés céljából (10, 11, 14).

Irodalom

1. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Type 2 diabetes in adolescents: no longer rare. *Pediatrics in Review* 1998; 19:434-435.
2. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith G. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12):17-32.
3. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Eng J Med* 2002; 346:802-810.
4. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; 51:199-208.
5. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardani L, Morbito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2002; 26:118-124.
6. Ludwig DS, Ebbeling CA. Type 2 diabetes mellitus in children. *JAMA* 2001; 286:1427-1430.
7. Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JP. Type two diabetes in obese white children. *Arch Dis Childhood* 2002; 86:207-208.
8. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89:526-529.
9. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of Type 1 and Type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatrics* 2009; 155:190-194.
10. Körner A, Madácsy L. Rising tide of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among Hungarian children and adolescents. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10 (Suppl 2):22-27.
11. Nesmith JD. 2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és serdülőkorban. Kommentár: Madácsy L. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle* 2001; 6:152-157.
12. Dabelea D, Mayer-Davis E, Lamichhane AP, D'Agostino RB, Liese AD, Vehik KS et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with Type 2 diabetes in youth: The SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care* 2008; 31:1422-1426.
13. Li C, Goran MI, Kaur A, Nollen N, Ahluwalia JA. Developmental trajectories of overweight during childhood: Role of early life factors. *Obesity* 2007; 5:760-771.
14. Bobo N, Evert A, Gallivan J, Imperatore G, Kelly J, Linder B et al. An update of type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. *Pediatrics* 2004; 114:259-263.
15. Song SH. Early onset Type 2 diabetes mellitus: not a benign condition. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2009; 9:137-139.
16. Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren-Boulton E. Management of Type 2 diabetes in youth: an update. *American Family Physician* 2007; 76:658-664.

A DIABETOLÓGIA ÉS ANYAGCSERE ALAPÍTVÁNY ÉS A SEMMELWEIS EGYETEM II. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA KÖZÖS TUDOMÁNYOS RENDEZVÉNYE

A diabetes mellitus és társbetegségek

A TUDOMÁNYOS PROGRAM FŐVÉDNÖKE: PROF. DR. MAGYAR KÁLMÁN akadémikus

A TUDOMÁNYOS ÜLÉS HELYSZÍNE: EUROPA CONGRESS CENTRE, H-1021, Budapest, Hárshegyi út 5-7.

A TUDOMÁNYOS ÜLÉS IDŐPONTJA: 2010. október 5., 10⁰⁰-18⁰⁰ óra

A Tudományos Ülés akkreditációja, pontszerzés orvosoknak, diabetológus-képesítéshez, valamint PhD-hallgatók számára folyamatban van. A részvétel ingyenes.

Szervezők : PROF. DR. SOMOGYI ANIKÓ
DR. PUSZTAI PÉTER
DR. NAGY GÉZA
DR. VARGA TÍMEA
DR. SÁRMÁN BEATRIX

Technikai segítséget nyújt: Back és Rosta Kft. és a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika nővérei-medikusai

Részvételi szándékát kérjük levelezőlapon vagy az alábbi címre visszajelezni (név, munkahely, pecsétszám, ha orvos), ezzel nagymértékben segíti munkánkat:

Prof. dr. Somogyi Anikó
Semmelweis Egyetem ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest Szentkirályi u. 46.
tel.: 266-0926 fax: 266-0816
email: Somogyi@bel2.sote.hu, Sarbea@bel2.sote.hu

További információk: <http://www.cukorbetegkert.hu>

TERVEZETT PROGRAM

2010. október 5. Kedd 10 ⁰⁰ -18 ⁰⁰	
1000–1015	Ünnepélyes megnyitó: Prof. dr. Magyar Kálmán akadémikus és Prof. dr. Rácz Károly tanszékvezető
<i>Szekció I. Üléseelnök: Prof. Dr. Klebovich Imre</i>	
10 ¹⁵ - 10 ⁴⁵	Dr. Csibri Éva: Diabetes és Alzheimer-kór
10 ⁴⁵ - 11 ¹⁵	Dr. Réthelyi János: Diabetes és szkizofrénia
11 ¹⁵ - 11 ⁴⁵	Dr. Nagy Géza: Diabetes és depresszió
11 ⁴⁵ - 12 ¹⁵	Prof. Dr. Klebovich Imre: Diabetes: gyógyszer- és étel-interakciók
12 ¹⁵ - 12 ³⁰	Megbeszélés
12 ³⁰ - 13 ³⁰	A Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány és a II. Sz. Belgyógyászati Klinika fogadása a tudományos ülés résztvevői számára
<i>Szekció II. Üléseelnök: Prof. dr. Hunyady Béla</i>	
13 ³⁰ - 14 ⁰⁰	Dr. Rosta András: Diabetes és daganatos betegségek
14 ⁰⁰ - 14 ³⁰	Dr. Bánhegyi Dénes: Kombinált antiretrovirális kezeléshez társuló anyagcsere-eltérések
14 ³⁰ - 15 ⁰⁰	Dr. Juhász Márk: Diabetes és coeliakia
15 ⁰⁰ - 15 ¹⁵	Prof. Dr. Hunyadi Béla: Diabetes és a C vírus
15 ¹⁵ - 15 ⁴⁵	Megbeszélés-szünet
<i>Szekció III. Üléseelnök: Prof. Dr. Somogyi Anikó</i>	
15 ⁴⁵ - 16 ¹⁵	Dr. Bajnok László: Diabetes és metabolikus szindróma
16 ¹⁵ - 16 ⁴⁰	Dr. Reismann Péter: Diabetes és a pajzsmirigybetegségek
16 ⁴⁰ - 17 ⁰⁰	Dr. Ruzicska Éva: Diabetes és a csontanyagcsere
17 ⁰⁰ - 17 ²⁰	Dr. Valkusz Zsuzsa: Diabetes és az osteoporosis
17 ²⁰ - 17 ³⁰	Prof. Dr. Somogyi Anikó: Diabetes és a társbetegségek
17 ⁴⁰ - 17 ⁵⁵	Megbeszélés
Zárszó: Prof. dr. Karsai György a Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány kuratóriumának elnöke	

A felnőttkori látens autoimmun diabetes (LADA)

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)

Pánczél Pál
Hosszúfalusi Nóra

ÖSSZEFOGLALÁS Definíciószerűen a 35 éves vagy idősebb korban kezdődő, kezdetben legalább fél évig inzulinkezelésre nem szoruló, szigetsejt-specifikus autoantitest-pozitív cukorbetegséget sorolják a lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes kórformába. Az immunogenetikai analízis és az inzulinszekréció progresszív csökkenése alapján a szerzők állást foglalnak amellett, hogy ez a cukorbetegség-forma az autoimmun eredetű 1-es típusú diabetes klinikai spektrumának a része. A klinikailag 2-es típusúként diagnosztizálható diabeteses esetek legalább 10%-át képezi. Az elkülönítés klinikai jelentősége, hogy e betegek viszonylag gyorsan szorulnak inzulinkezelésre, sőt a kórisme felállításakor valószínűleg érdemes az inzulinkezelést elkezdni, s nem kísérletezni az orális vércukorszint-csökkentő kezeléssel. Az elkülönítő kórisme tudományos jelentősége, hogy a klinikai diagnózis alapján alkotott 2-es típusú cukorbeteg-csoportot „szennyezi” a lassú kialakulású autoimmun diabetes és befolyásolhatja a genetikai és intervenciós tanulmányok eredményeit.

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar, III. Sz. Belgyógyászati
Klinika, Budapest

KULCSSZAVAK 1-es típusú diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus, látens felnőttkori autoimmun diabetes mellitus, LADA

SUMMARY According to the definition latent autoimmune diabetes in adults can be diagnosed if the disease starts at 35 years of age or later, no need for insulin in a time frame at least six months, and islet specific autoantibodies (ICA, GADA) are present in the patient's serum. Based on the immunogenetic studies and the progressive loss of insulin secretion the authors suggest that LADA belongs to the clinical spectrum of type 1 diabetes mellitus of autoimmune origin. At least 10% of type 2 diabetic patients diagnosed on clinical ground have LADA. The differentiation between type 2 diabetes and LADA is important. Partly because of the early insulin dependency of these patients. And also from a scientific point of view, as a group of type 2 diabetic patients diagnosed only by clinical criteria is polluted by diabetes mellitus of autoimmune origin and the results of the genetic or intervention studies can be influenced by this fact.

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Pánczél Pál
1125 Budapest,
Kútvölgyi út 4.

E-mail:

panczelp@yahoo.com

KEY WORDS type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, LADA

Rövidítések

BMI testtömegindex
GADA glutaminsav-dekarboxiláz elleni autoantitest
GDM gesztációs diabetes mellitus
IA2A szigetantigén-2, azaz tirozinfoszfátáz elleni autoantitest
ICA szigetsejt citoplazma elleni autoantitest
IFG károsodott éhomi vércukor
IGT csökkent glükóztolerancia
JDFU juvenile diabetes foundation unit
LADA latent autoimmune diabetes in adults
MODY maturity onset diabetes in the young
MIDD = maternaly inherited diabetes and deafness

Bevezetés

A diabetes szindróma heterogenitását az 1970-es éve közepére sikerült bizonyítani. Akkor vált világossá, hogy a cukorbetegségnek legalább két típusa van: az auto-

immun eredetű béta-sejt-pusztulás által okozott 1-es típusú diabetes, valamint az inzulinrezisztenciával és a béta-sejtek funkciózavarával jellemezhető 2-es típusú cukorbetegség. A különbségtételt a széleskörűen elvégezhetővé vált széruminzulin-, majd C-peptid-meghatározás, illetve az immunogenetikai vizsgálatok (szigetsejt elleni autoantitestek, HLA-típusozás) tették lehetővé.

A szigetsejt-specifikus autoantitest (ICA – szigetsejt citoplazma elleni autoantitest, GADA – glutaminsav-dekarboxiláz elleni autoantitest, IA2A – szigetantigén-2, azaz tirozinfoszfátáz elleni autoantitest) vizsgálatok klinikai jelentőségének meghatározása során, 2-es típusúnak kórismézett cukorbeteg egy részében is autoantitest-pozitivitást találtunk (1-3).

Rheumatoid arthritisben szenvedő probanddal és 1-es típusú diabeteses elsőfokú rokonnal rendelkező családok immungenetikai elemzése során is találtunk olyan cukor-

beteg családtagokat, akik klinikailag 2-es típusúnak feleltek meg, de autoantitest-pozitívak és 1-es típusú cukorbetegségre hajlamosító HLA típusúak voltak (1).

A klinikailag 2-es típusúnak megfelelő, de szigetsejt elleni autoantitest-pozitív cukorbetegeket követve azt tapasztaltuk, hogy az inzulintermelésük első fázisa kiesett és a plazma inzulin/C-peptid szintjük alacsonyabb volt, de tartósan fennmaradt, és a többi 2-es típusú betegekhez képest hamarabb szorultak inzulinkezelésre (2).

A nemzetközi irodalomban az első közlemény a „látens 1-es típusú diabetes”-ről 1986-ban *Groop, Bottazzo és Doniach* nevéhez fűződik (4). Magunk 1988-ban az Orvosi Hetilapban számoltunk be hasonló esetről (a közlemény 8-as számú betege), és úgy foglaltunk állást, hogy a kórkép az 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának részét képezi (5).

A LADA (latent autoimmune diabetes in adults) nevet *Zimmet és Tuomi* (6) vezette be a kórkép jelölésére: definiációszerűen a 35 éves vagy idősebb korban kialakuló, legalább fél évig inzulinkezelésre nem szoruló, szigetsejt elleni autoantitest-pozitív cukorbeteg tartoznak ebbe a csoportba. A téma jelentőségét jelzi, hogy a UKPDS tanulmányban a 2-es típusúként bevont cukorbetegek 10%-a tartozhatott ebbe a csoportba (7).

A továbbiakban polémia alakult ki, hogy a LADA esetében különálló klinikai entitásról van-e szó, vagy csak az autoimmun 1-es típusú cukorbetegségnek egy sajátos klinikai megjelenési formájáról? Legutóbb 2006-ban *Gale szerkesztőségi közleménye* és ugyanazon számban *Groop és munkatársainak* kommentárja foglalkozott a kérdéssel (8,9).

Ebben az áttekintésben sorra vesszük a definíció egyes elemeit, az immunogenetikai hátteret, valamint saját vizsgálataink alapján a magyar népességben nyert adatokat (5, 8-12).

Klinikai kép

Az életkori határ meghatározása nehéz és mindenképpen mesterséges. A legnagyobb probléma, hogy itt csak a diagnózis felállításának ideje a biztos és nem a diabetes kezdete. Az irodalomban jelenleg a korhatárt 30 évre csökkentették. Magunk a 35 éves és ennél idősebb korban kórismézett betegeket vontuk be vizsgálatainkba.

Hasonlóan mesterséges a definíció második pontja, a féléves időszak, amely alatt nincs szükség inzulinkezelésre. Az inzulinkezelés elkezdése klinikailag kórismézett 2-es típusú cukorbetegségben a klinikus aktivitásától függ: ha az inzulinkezelés abszolút javallata nem áll fenn, a jelenlegi ajánlások alapján bizonyos idejű életmódkezelés + metformin adagolása ellenére 7% felett maradó HbA_{1c} esetén inzulin adása szóba jön. Ha a klinikus gondol a LADA-ra és a féléves határidőn belül végeztet antitestvizsgálatot, és annak pozitivitása esetén elkezd az inzulinkezelést, akkor is kicsúszunk a definíció által megszabott határidőből.

A definíció harmadik pontja a legobjektívabb. Itt problémát csak a laboratóriumi teszt megfelelő elvégzése és a pozitív/negatív határvonalának meghatározása je-

lenti. Jelenleg a klasszikus, indirekt immunfluoreszcens módszerrel történő ICA-meghatározás jelentősége csökkent és a GADA tesztet (radioimmun módszerrel meghatározva) javasolják. Célszerű az adott átlagnépességben GADA-szűrést végezni és annak figyelembevételével (1% alatt legyen a pozitívitas gyakorisága) meghatározni a pozitívitas határértékét. Magunk az ICA tekintetében a 10 JDFU-t, a GADA tekintetében az 1,5 U/l és feletti értéket tekintjük jelenleg pozitívnak (3).

A klinikánkon gondozott és a cukorbetegség tipizálására ambulanciánkra küldött diabeteses populációra alapozva elemeztük a LADA-csoport klinikai, immunogenetikai és az inzulinszekrécióra vonatkozó jellemzőit, összehasonlítva a klasszikus, gyors progressziójú felnőttkorban kezdődő 1-es típusú, és 2-es típusú cukorbetegséggel. A klinikánkra autoantitest vizsgálatra küldött gyermekkori 1-es típusú cukorbetegékből származó szérummintákban talált autoantitest-profil is felhasználhattuk az összehasonlításban. Az eredményeinket hazai és nemzetközi lapban is közzétettük (5, 10-12).

A saját vizsgálatok ismertetése

A vizsgált csoportok életkora a betegség típusának megfelelő volt, a nemi megoszlás a csoportokban hasonlóan bizonyult (1. táblázat).

1. Értékeljük (1. táblázat) a „metabolikus szindróma” egyes összetevőit (BMI, derék/csípő hányados, összkoleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid szérumszint).
2. Genetikai összehasonlítás céljából HLA-tipizálást végeztünk (2. táblázat).
3. Háromféle szigetsejt-specifikus autoantitestet határoztunk meg (3. táblázat).
4. A cukorbetegség tartama alapján módunk volt keresztmetszeti vizsgálatunkban is az éhgyomri C-peptid-szint időbeli alakulásának az elemzésére az egyes betegség típusokban (1. táblázat).

Ad 1. A LADA betegek BMI-je, derék/csípő hányadosa, szérum összkoleszterin- és trigliceridszintje szignifikánsan alacsonyabb, a HDL-koleszterin koncentrációja szignifikánsan magasabb volt, a 2-es típusú cukorbetegékével összehasonlítva. LADA-ban a hipertónia előfordulása ritkábbnak bizonyult, mint 2-es típusú diabetesben. A metabolikus szindróma említett összetevőiben a LADA és 1-es típusú diabetes között nem volt lényeges különbség.

Ad 2. Az 1-es típusú diabetes mellitusra nagy kockázattal HLA geno- és haplotípusok között a LADA és a felnőttkori klasszikus, gyors progressziójú 1-es típusú diabetes között nem találtunk lényeges különbséget.

Ad 3. A LADA-ra az egyszeres autoantitest előfordulás (vagy ICA, vagy GADA) volt jellemző, míg IA2A-pozitívitas önállóan nem fordult elő. A frissen felfedezett gyermekkori és a klasszikus, gyors progressziójú felnőttkori 1-es típusú cukorbetegségben a többszörös (ICA + GADA + IA2A) autoantitest előfordulás volt jellemző.

Ad 4. A betegség felfedezésekor a LADA és a gyors progressziójú felnőttkori 1-es típusú diabetes között az éh-

1. táblázat

A betegcsoportok általános-, a „metabolikus szindrómára” utaló- és éhgyomri C-peptid adatai. Az átlagértékeket, illetve zárójelben a tartomány értékeket tüntettük fel. BMI: testtömegindex

	LADA N=54	FELNŐTTKORI T1DM N=57	T2DM N=190
Életkor (év)	59	44,5	63
Nem férfi/nő	25/29	30/27	103/87
Diabetestartam (év)	4 (1–9,5)	0,1 (0,1–4,5)	8 (3–15,5)
Inzulinkezelés (%)	80	100	44
BMI (kg/m ²)	23,5	23,1	29,1
Derék/csípő hányados (cm/cm)	0,87	0,84	0,95
Összkoleszterin (mmol/l)	5,3	5,4	6
Triglicerid (mmol/l)	1,2	1,4	2,2
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,4	1,2	1,1
HbA1c (%)	8,9 (7,8–11,2)	9,7 (7,3–12,8)	8,8 (7,6–10,6)
Éhgyomri C-peptid <1 év betegségtartam (ng/ml)	0,53 (0,24–1,40)	0,46 (0,24–1,05)	1,23 (0,70–2,55)
Éhgyomri C-peptid 1–10 év betegségtartam (ng/ml)	0,34 (0,21–1,87)	0,40 (0,24–1,05)	0,68 (0,41–1,20)
Éhgyomri C-peptid >10 év betegségtartam (ng/ml)	0,40 (0,16–1,17)	0,03 (0,01–0,56)	0,54 (0,40–0,82)

2. táblázat

HLA geno- és haplotípusok az egyes betegcsoportokban [n (%)]

HLA TÍPUS	LADA N=50	FELNŐTT KORI T1DM N=50	KONTROLL N=336
DQB1*0302	17 (34)	20 (40)	49 (15)
DR4	19 (38)	25 (50)	60 (18)
DQB1*0201	21 (42)	22 (44)	na.
DR3	21 (42)	22 (44)	85 (25)
DR3/DR4	6 (12)	7 (14)	9 (3)
DQB1*0201/DQB1*0302	4 (8)	7 (14)	na.
DR4-DQB1*0302	17 (34)	19 (38)	47 (14)
DR3/DR4-DQB1*0302	8 (16)	7 (14)	6 (2)

3. táblázat

A szigetsejt-specifikus autoantitest előfordulás az egyes cukorbeteg-csoportokban

ANTITEST	LADA N=21	FELNŐTT- KORI T1DM N=37	GYERMEK- KORI T1DM N=486
ICA	6 (29)	6 (16)	2 (4)
GADA	6 (29)	1 (3)	2 (4)
IA2A	0 (0)	0 (0)	3 (6)
ICA+GADA	4 (19)	8 (22)	10 (21)
ICA+IA2A	0 (0)	1 (3)	6 (13)
GADA+IA2A	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ICA+GADA+IA2A	4 (19)	17 (46)	23 (48)
antitest-negatív	0 (0)	4 (11)	1 (2)

ICA: szigetsejt citoplazma elleni antitest, JDFU: juvenile diabetes foundation unit, GADA: glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest, IA2A: szigetantigén-2, azaz tirozinfoszfátáz elleni antitest

gyomri szérum C-peptid szint között nem találtunk lényeges különbséget. Az utóbbi csoportban azonban tíz éven túli betegségtartam után lényegesen alacsonyabb lesz a C-peptid-koncentráció az előbbihez képest. Az éhgyomri C-peptid-szint minden betegségtartam-csoportban az autoimmun diabetesformákban alacsonyabbnak bizonyult, mint 2-es típusú cukorbetegségben.

Mindezek alapján úgy foglaltunk állást már 1988-ban, hogy a LADA az 1-es típusú diabetes mellitus lassú progressziójú formája.

Felmerül a kérdés, hogy mi állhat a kisebb intenzitású autoimmun gyulladásos folyamat (ezt jelezheti a lassú éhomi C-peptid-csökkenés mellett az autoantitest reperto-

ár szűkebb volta) háttérében? Ennek megválaszolására a LADA és a gyors progressziójú felnőttkori 1-es típusú diabeteses csoportban vizsgáltuk a TNF-alfa promotor-308 polimorfizmust. Azt találtuk, hogy LADA-ban szignifikánsan ritkábban fordultak elő a TNF2 változat hordozói, mint a gyors progressziójú felnőttkori 1-es típusban (12). A TNF2 változat (G→A a -308-as pozícióban) intenzívebb gyulladásos aktivitással járhat, mivel hordozóiban a TNF-alfa-szintézist fokozottabbnak találták. Ez tehát egy lehetséges, örökletesen meghatározott részmechanizmus, amely az elindult autoimmun folyamatban annak intenzitását befolyásolhatja.

Látens autoimmun diabetes gyermekkorban?

Jogos az kérdés is, vajon csak felnőttkorban fordul elő lassú progressziójú, autoimmun 1-es típusú cukorbetegség?

Egy esetünk ismertetésével szeretnénk erre válaszolni (4. táblázat). Az 1993-ban született leánygyermek 2002-ben jött szűrővizsgálatra, mert édesapja 1-es típusú cukorbeteg. Az ICA vizsgálata 30 JDFU-pozitivitást mutatott. Ekkor GADA-t is meghatároztunk, amely minimális emelkedést (1,8 U/l) jelzett. HLA tipizálását végeztünk: az apa HLA DR3/3, DQ2/2 homozigóta, az anya DR3/16, DQ 2/5 heterozigóta. Leányuk az apától a DR3-at, DQ2-t, az anyától a DR16-ot, DQ5-öt örökölte. Éhgyomri C-peptid-, vércukor-, HbA_{1c}-szintje normális volt. Évente jött vizsgálatra: 2005-re magas ICA- és GADA-titer kialakulása mellett, az IA2A is pozitívvá vált,

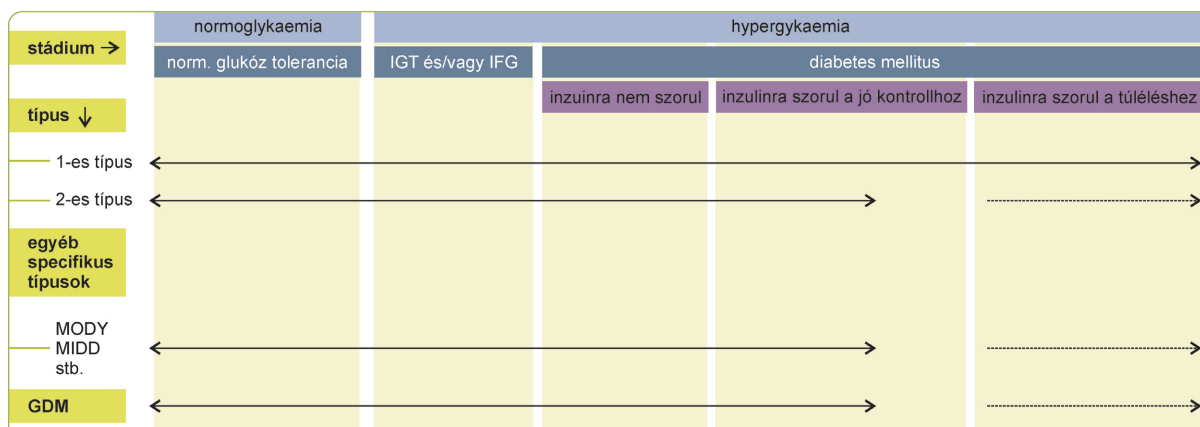
tehát multiplex szigetsejt-specifikus autoantitest-pozitivitás alakult ki. 2004-ben kezdett jelentős testsúly-gyarapodás jelentkezni, amellyel párhuzamosan az éhgyomri C-peptid-koncentráció 5,7 ng/ml-ig emelkedett, normális éhgyomri vércukorszint mellett. Tehát inzulinrezisztencia is kifejlődött. 2009-elejeén fogyni kezdett (elmondás szerint diéta és testmozgás fokozása hatására). A szokásos, tavaszi iskolaszünetben végzett vizsgálatok a perzisztáló autoantitest-pozitivitás mellett 1,6 ng/ml éhgyomri C-peptid-, 16,1 mmol/l éhgyomri vércukor-koncentrációt, 13,5%-os HbA_{1c}-szintet mértünk, ketonuria, ketonaemia nélkül. Inzulinkezelést kezdtünk. A 7 év alatt kialakuló betegség nem látenssen kifejlődött? Mikortól tekintjük cukorbetegnek? Az antitest-pozitivitás észlelésétől? A vércukorszint emelkedésétől? Utóbbira választ kaphatunk a cukorbetegség jelenleg érvényes kétdimenziós osztályozásától: az egyik dimenziót az etiológia (e gyermek esetében az autoimmun 1-es típusú diabetes), a másik dimenziót a

4. táblázat

Az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásának prospektív megfigyelése

	2002	2003	2004. I.	2004. VII.	2005	2006	2007	2008	2009
ICA (JDFU)	30	10	20	40	80	20	40	40	40
GADA (U/ml)	1,8	3,1	26,7	18,2	57,3	56,3	45,8	38,1	59,3
IA2A (U/ml)					7,1				
C-peptid (ng/ml)	2,18	1,92	3,3	2,83	3,2	4,6	5,7	4,6	1,6
Vércukor, éhomi (mmol/l)	4,2	4,2	3,8	3,8	4,5	4,4	4,7	5,1	16,1
HbA _{1c} (%)	6,1	5,6	5,7	5,9	5,2	5,6	5,4	5,8	13,5
Testsúly (kg)	53,7	56,5	66,5	73	74	76	85	85,3	69,9
Testmagasság (cm)	150	na.	na.	na.	165	na.	na.	170	172

ICA: szigetsejt citoplazma elleni antitest, JDFU: juvenile diabetes foundation unit, GADA: glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest, IA2A: szigetantigén-2, azaz tirozinfoszfátáz elleni antitest



1. ábra

A cukorbetegség jelenlegi, kétdimenziós osztályozása.
(IGT=csökkent glükóztolerancia, IFG=károsodott éhomi vércukor, MODY=maturity onset diabetes in the young, MIDD = maternally inherited diabetes and deafness, GDM=gesztációs diabetes mellitus)

szénhidrát-anyagcsere-zavar mértéke (normoglykaemia → → élet fenntartásához inzulinkezelés szükségessége) jelenti (1. ábra). Tehát 2002-ben ez a gyermek a normoglykaemia ellenére autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegségben szenvedett. Az 1-es típusú cukorbetegség lezámazottait prospektíven megfigyelő tanulmányok szerint a fenti kórlefeljárás inkább jellemző, semmint kivétel.

zelés bevezetésével. Utóbbit illetően azonban jelenleg klinikai összehasonlító vizsgálat egyáltalán nem áll rendelkezésre. A UKPDS igazolta azonban, hogy pusztán klinikai alapon eldöntve az inzulinkezelés szükségességét, az autoantitest-pozitív betegek jelentősen nagyobb valószínűséggel szorultak inzulinkezelésre, az autoantitest negatívokhoz képest.

Következtetések

A klinikus számára milyen következtetés vonható le abból, hogy a LADA az 1-es típusú diabetes lassú progressziójú formája?

Egyrészt az, hogy klinikailag 2-es típusúnak tűnő cukorbetegségben is gondoljunk LADA lehetőségére (és végeztessünk GADA-vizsgálatot), főleg, ha a metabolikus szindróma összetevői hiányoznak.

Ha igazoltuk a LADA fennállását, elméleti megfontolásból, valószínűleg nem célszerű késlekedni az inzulinke-

A kutatók számára van-e jelentősége a LADA fogalom bevezetésének?

Véleményünk szerint igen, hiszen kiderült, hogy a klinikai alapon megállapított 2-es típusú cukorbetegcsoportot legalább 10%-ban „szennyezi” az autoimmun eredetű 1-es típusú diabetes. Ezt figyelembe kell venni a genetikai vizsgálatoknál, hiszen például 2-es típusú diabetesre leg erősebben hajlamosító genetikai tényező, a TCF7L2 OR értéke is csak 1,4 körül van (13). Kimutathatatlaná válhatnak hajlamosító/védő genetikai faktorok vegyes diabeteses betegcsoportban.

Irodalom

1. Pánczél P, Illyés Gy, Merétey K, Falus A, Gyódi É, Romics L és mtsai: Az 1-es típusú diabetes mellitus és a rheumatoid arthritis összehasonlító immunológiai vizsgálata. *Orv Hetil* 1986; 127:2489-2495.
2. Pánczél P, Halmos T: Az autoimmun eredetű 1. típusú diabetes mellitus klinikai spektruma. *Orv Hetil* 1988; 129: 439-443.
3. Pánczél P, Külkey O, Luczay A, Bornemisza B, Illyés Gy, Halmos T és mtsai: Hasnyálmirigy-szigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban. *Orv Hetil* 1999; 140:2695-2701.
4. Groop L, Bottazzo GF, Doniach D: Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35:237-241.
5. Pánczél P, Hosszúfalusi N, Bornemisza B, Horváth L, Jánoskúti L, Füst Gy és mtsai: A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (LADA): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának része. *Orv Hetil* 2001; 142:2571-2578.
6. Tuomi T, Groop L, Zimmet P, Rowley M, Mackay I: Antibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) reveal latent autoimmun diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42:359-362.
7. Davis TME, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF et al: Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70): *Diabetologia* 2005; 48:695-702.
8. Gale EAM: Declassifying diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:1989-1995.
9. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) – more than a name. *Diabetologia* 2006; 49:1996-1998.
10. Hosszúfalusi N, Vataj Á, Rajczy K, Prohászka Z, Pozsonyi É, Horváth L és mtsai: Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003; 26:452-457.
11. Hosszúfalusi N, Pánczél P: Clinical and genetic heterogeneity of latent autoimmune diabetes in adults. Response to Fukui et al. *Diabetes Care* 2003; 26:2224.
12. Vataj Á, Rajczy K, Pozsonyi É, Hosszúfalusi N, Prohászka Z, Füst Gy és mtsai: Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunology Letters* 2002; 84:109-115.
13. Lukács K, Szatmári I, Madácsy L, Hosszúfalusi N, Pánczél P: A TCF7L2 gén RS7903146 polimorfizmusának összefüggése a 2-es típusú diabéteszrel magyar populációban. *Diabetológia Hungaria* 2009; in press.

MEGJELENT

Barankay András,
Darvas Katalin,
Szabolcs Zoltán
szerkesztésében:

Szív- és érbetegek perioperatív ellátása

Az első magyar nyelvű interdiszciplináris munka a szív- és érbetegek perioperatív ellátásáról – aneszteziológusok, érsebészek, szívsebészek, kardiológusok, gyermekkardiológusok, belgyógyászok, a műtét előtti és utáni gondozással foglalkozók, a határterületi szakmák (endokrinológusok, diabetológusok, hipertónológusok stb.) minden területét felölelve. A szerzők és szerkesztők célja az volt, hogy az irodalomban fellelhető legfontosabb ismereteket és tapasztalataikat közvetítsék az olvasó felé. A tudás átadása az egyén munkáját megalapozottá és sikeresebbé teszi. A végeredmény pedig a betegek biztonságosabb perioperatív ellátása lesz.



RENDELJE MEG!

Postai megrendelés címe: **Semmelweis Kiadó, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.**

Telefonon/faxon történő megrendelés: **210-4408**

On-line megrendelés: **info@semmelweiskiado.hu**

Személyesen: **Legendus Könyvesbolt**, VIII. ker. Nagyvárad tér 4.

EOK Könyvesbolt, IX. ker. Tűzoltó u. 37-47.



www.semmelweiskiado.hu

internet könyvárúház

Kardiovaszkuláris kockázati tényezők vagy metabolikus szindróma?

Cardiovascular risk factors or metabolic syndrome?

Gerő László

ÖSSZEFOGLALÁS A különböző kardiovaszkuláris kockázati tényezőket (hypertonia, dyslipidaemia, fokozott thrombosit hajlam, glükózintolerancia) Reaven foglalta egységbe, megalkotván a metabolikus szindróma koncepcióját. E koncepció szerint a szindróma hátterében az inzulinrezisztencia áll. Az eredeti koncepciót később számos támadás érte, sokan még a létét is kétségbe vonták. Az utóbbi években alakították ki a globális kardiometabolikus kockázat fogalmát, amely az összes rizikótényezőt magában foglalja, így a metabolikus szindróma tünetegyüttesét is. Szerző számos példával igazolja az inzulinrezisztencia és a glükózintolerancia szerepét a kardiovaszkuláris szövődmények kialakításában, és felhívja a figyelmet a szénhidrátanyagcsere rendezésének fontosságára a szövődmények kockázatának csökkentésében.

KULCSSZAVAK metabolikus szindróma, posztprandiális vércukorszint, kardiometabolikus kockázat

SUMMARY Reaven was the first to bring the different cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidemia, hypercoagulability, glucose intolerance) into a unified concept called metabolic syndrome. Insulin resistance was proposed as the common pathogenetic background of the syndrome. The original concept was heavily criticized during the last years and even the existence of the syndrome was debated. More recently the idea of global kardiometabolic risk has been created to collect all the possible cardiovascular risk factors, including also the constituents of the metabolic syndrome. The author gives numerous examples supporting evidence for the role of insulin resistance and glucose intolerance in the development of cardiovascular complications and draws attention to the importance of the normalization of glucose metabolism in order to reduce the risk of complications.

KEY WORDS metabolic syndrome, postprandial glucose level, kardiometabolikus risk

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar, I. Sz. Belgyógyászati
Klinika, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Gerő László
1083 Budapest,
Korányi Sándor u. 2/a
E-mail:
gero@bel1.sote.hu

Rövidítések:

ADA	American Diabetes Association
AMI	Akut miokardiális infarktus
ATP	Adult Treatment Panel
AUC	area under curve
CV	kardiovaszkuláris
CI	confidentia intervallum
EASD	European Association for the Study of Diabetes
HDL	high density lipoprotein
HOMA	homeostasis model assessment
IDF	International Diabetes Federation
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
JNC 7	Joint National Committee 7
NCEP	National Cholesterol Education Programme
NO:	nitrogén monoxid
PAI-1	plazminogén aktivátor-inhibitor-1
pp	posztprandiális
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus
TG	triglicerid; UAER: urinary albumin excretion rate
VLDL	very low density lipoprotein

Kardiovaszkuláris halálozás diabetesben

Napjainkban a világon a vezető halálokokat a kardiovaszkuláris (CV) betegségek képezik. A WHO adatai szerint kétszer annyian halnak meg szív-érrendszeri okból, mint daganatos betegségben, háromszor annyian, mint balesetben, nyolcszor annyian, mint AIDS betegségben. A helyzet hazánkban is hasonló: a keringési rendszer betegségei okozzák az összes halálozás 54%-át, a daganatos betegségek a 27%-át, az emésztőrendszeri betegségek a 7%-át (hazánkban az AIDS még nem szerepel a vezető halálokok között).

A 2-es típusú diabetesben a CV kockázat szignifikánsan nagyobb, mint a nemdiabeteses, de hasonló életkorú populációban. E betegek mintegy 75–80%-a hal meg valamilyen CV szövődményben, azaz a CV halálozás gyakorisága a nemdiabeteses betegekhez képest mintegy másfélszeres. Kérdés, hogy mi magyarázza a jelentősen nagyobb CV kockázatot.

A CV betegségek oka végső soron az atherosclerosis. Számos olyan állapot/betegség ismert, amely felgyorsítja

az atherosclerosis folyamatát. A JNC7 adatai szerint az atherosclerosis legfontosabb rizikótényezői a hypertonia, a dohányzás, az obesitas (BMI >30 kg/m²), a dyslipidaemia, a cukorbetegség, az albuminuria, a mozgásszegény életmód, valamint férfiakon az 55 év feletti, nőknél a 65 év feletti életkor és a keringési szövődmények szempontjából pozitív családi kórelőzmény (1). Ha ezek a kockázati tényezők halmozottan fordulnak elő, akkor az atherosclerosis folyamata felgyorsul, és a CV szövődmények nagyobb gyakorisággal alakulnak ki, illetve korábbi életkorban jelennek meg, mint az anyagcsere-egészséges személyekben.

A metabolikus szindróma koncepciója

Már az 1970-es években nyilvánvaló volt, hogy az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség, a hypertonia és a dyslipidaemia gyakran társulnak egymással, és e betegek általában valamilyen CV szövődményben halnak meg (2). Később több munkacsoport clamp-technikával végzett vizsgálatai igazolták, hogy a 2-es típusú cukorbetegség alapvető eltérése az inzulinrezisztencia. A számos további, szerteágazó adatot végül is *Reaven* foglalta össze egységes koncepcióba. Az Amerikai Diabetes Társaság 1988-as kongresszusán tartott Banting Memorial Lecture-ben körvonalazta először az X-szindróma (későbbi elnevezéssel: metabolikus szindróma) fogalmát. Eszerint e szindrómában az egyes CV kockázati tényezők (patológiaszintű vércukorszint, hypertonia, magas triglicerid- és alacsony HDL-koleszterin-szint) együttes előfordulása szignifikánsan gyakoribb, mint amit a véletlenszerű társulással lehetett volna magyarázni. Mindez közös patogenetikai hátteret feltételez.

Reaven koncepciója szerint a fenti CV kockázati tényezők közös oka az inzulinrezisztencia, illetve az azt kompenzáló hyperinsulinaemia. Az inzulinrezisztencia hátterében részben genetikai, részben szerzett, exogén okok állnak. Ezzel kapcsolatban ki kell emelnünk, hogy a *Reaven* és munkacsoportja által az 1970-80-as években vizsgált, és clamp technikával inzulinrezisztensnek talált betegek többsége nem volt elhízott (és a fent említett Banting Memorial Lecture-ben emiatt az X-szindróma tünetegyüttesében nem is szerepelt az obesitas). E betegek genetikailag inzulinrezisztensek voltak, aminek pontos biokémiai háttere azonban mind a mai napig nem ismert. A korábbi elképzelésekkel szemben az ma már egyértelmű, hogy a rezisztencia elhelyezkedése posztreceptorális, azaz a hiba valahol az inzulin jelátviteli folyamatban van, de nem tudjuk, hogy melyik ponton. Valószínű, hogy nem „egyetlen” biokémiai defektusról van szó, hanem az inzulinrezisztens betegekben többféle, egymástól eltérő mutáció és funkcióhiba fordulhat elő, amelyeknek közös eredője az, hogy a glükóztanszporter nem vándorol ki a sejtmembránhoz és nem segíti elő a glükóz felvételét a sejtbe.

Reaven eredeti koncepciójának felállítása óta azonban sok minden megváltozott. Az obesitas járványszerű növekedése az utóbbi 2-3 évtizedben oda vezetett, hogy ma a metabolikus szindrómába sorolható betegek döntő többsé-

ge jelentősen elhízott. Clamp-vizsgálatok szerint a testsúly 30–40%-os növekedése az inzulinérzékenység hasonló mértékű, 30–40%-os csökkenéséhez vezet. E betegekben az inzulinrezisztencia oka jelentős részben a viscerális (szinonimák: abdominalis, omentális, alma típusú, androgén, centrális stb.) obesitas, és nincs információ arról, hogy ezekben a betegekben az inzulinrezisztencia esetleg már korábban is, még a normális testsúly idején (ha volt ilyen) fenn állt-e. Tényként kell elfogadnunk, hogy napjainkban a szindróma legszembetűnőbb és legáltalánosabb tünete az obesitas, illetve az ezzel arányban álló haskörfogat-növekedés.

A metabolikus szindróma újabb meghatározásai

A metabolikus szindróma diagnosztikus kritériumait mind a WHO, mind az IDF, mind az amerikai biztosító társaságok orvosai (ATP: Adult Treatment Panel) összeállították. A három kritériumrendszer azonban meglehetősen eltérő (1. táblázat).

A WHO 1999-es meghatározása alapkritériumnak tekint a szénhidrátanyagcsere-zavar valamilyen mértékű (IGT, IFG vagy manifeszt diabetes és/vagy inzulinrezisztencia) fennállását, és ehhez az alábbiak közül legalább két további eltérés meglétét tartja szükségesnek: magas vérnyomás (≥140/90 Hgmm), magas (≥1,7 mmol/l) trigliceridszint (TG-szint), alacsony HDL-koleszterin-szint (férfiakon <0,9, nőknél <1,0 mmol/l), centrális obesitas (a derék:csípő hányados férfiakon >0,90, nőknél >0,85 és/vagy BMI >30 kg/m²), microalbuminuria (vizelet albumin:kreatinin arány ≥30 mg/g vagy albumin kiválasztási ráta ≥20 μg/min).

Az IDF 2005-ben közzétett meghatározása szerint a metabolikus szindróma alapvető (és kötelező) tünete a centrális elhízás (haskörfogat az europoid férfiban >94 cm, az europoid nőben >80 cm). Emellett két tünetcsoport megléte szükséges az alábbiak közül: TG >1,7 mmol/l és/vagy HDL-koleszterin férfiakban <1,03 mmol/l, nőknél <1,29 mmol/l; vérnyomás ≥130/85 Hgmm; éhomi vércukorszint >5,6 mmol/l vagy már diagnosztizált 2-es típusú diabetes.

Az NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III által 2001-ben felállított diagnosztikus kritériumok szerint szintén a megnövekedett haskörfogat a legfontosabb (bár nem „kötelező”) tünet, de ennek számszerű mértéke eltér az IDF által megadottól: férfiakban a >102 cm, nőknél a >88 cm-t tekintették diagnosztikusnak. Emellett az 1,7 mmol/l vagy afeletti TG-szint, az alacsony HDL-koleszterin-szint (férfiakban <1,0, nőknél <1,3 mmol/l), a 130/85 Hgmm-es vagy ennél magasabb vérnyomás és a 6,1 mmol/l vagy ezt meghaladó éhomi vércukorszint szerepelnek még diagnosztikus kritériumként.

Az ATP III szerint a felsorolt öt kritériumból háromnak a megléte alapján megállapítható a metabolikus szindróma. Akárcsak az IDF ajánlásában, itt sem kötelező a szénhidrát-anyagcsere zavara a diagnózishoz. Ezen kívül, a két utóbbi ajánlásban csak a magasabb éhomi vércukorszint szerepel, ami nem feltétlenül jelent inzulinrezisten-

Kardiovaszkuláris kockázati tényezők vagy metabolikus szindróma?

1. táblázat

A metabolikus szindróma diagnózisának kritériumrendszere a WHO, az IDF és az ATP III szerint

	WHO (1999)	IDF (2005)	ATP III (2001)
Alapfeltétel	glükóztolerancia illetve diagnosztizált T2DM és/vagy inzulinrezisztencia + 2 további kiegészítő tünet	centrális obesitas (haskőrfogat férfiakban >94 cm és nőkben >80 cm nőkben) + 2 további kiegészítő tünet	legalább három kockázati tényező fennállása az alábbiak közül
Kiegészítő kritériumok	centrális obesitas (derék:csípő férfiakban >0,90 nőkben >0,85 és/vagy BMI >30 kg/m ²)		centrális obesitas (haskőrfogat férfiakban >102 cm és nőkben >88 cm)
	TG ≥1,7 mmol/l	TG ≥1,7 mmol/l vagy TG-csökkentő kezelés	TG ≥1,7 mmol/l
	és/vagy		
	HDL férfiakban <0,9 mmol/l, ill. nőkben <1,0 mmol/l	HDL férfiakban <1,03 mmol/l, ill. nőkben <1,29 mmol/l vagy specifikus kezelés	HDL férfiakban <1,0 mmol/l, ill. nőkben <1,3 mmol/l
	vérnyomás ≥140/90 Hgmm	vérnyomás ≥130/85 Hgmm	vérnyomás ≥130/85 Hgmm
	microalbuminuria (UAER ≥20 µg/min vagy vizelet albumin:kreatinin ≥30 mg/g)	éhomi vércukor ≥5,6 mmol/l vagy diagnosztizált T2DM	éhomi vércukor ≥6,1 mmol/l

ciát. Más szóval, a három „hivatalos” meghatározás közül kettő már nem tartalmazta *Reaven* eredeti koncepcióját. Egyúttal a metabolikus szindróma patogenetikus szemlélete is megszűnni látszott. Ennek egyik jellemző megnyilvánulása az a meghatározás, amit több, a CV szövődményekkel és e betegek ellátásával foglalkozó klinikus úgy fogalmazott meg, hogy „a 2-es típusú diabetes olyan idült kardiovaszkuláris állapot, amely hyperglykaemiával jár”.

A közelmúltban több nagy szakmai társaság egy újabb javaslatot közölt, amelynek célja a metabolikus szindró-

mával kapcsolatos eltérő szemléletek harmonizálása lett volna (4). A konszenzus kialakításában részt vett az IDF Epidemiológiai és Prevenációs Bizottsága, az Amerikai Kardiológiai Társaság és a Világ Kardiológusainak Szövetsége, a Nemzetközi Atherosclerosis Társaság és a Nemzetközi Elhízásellenes Társaság. A metabolikus szindróma így kialakított meghatározása azonban lényegében egyezik a korábbi (a fent leírt) IDF meghatározással, azzal a különbséggel, hogy a centrális obesitas megállapításához nem egyetlen határértéket, hanem a világ kü-

2. táblázat

A haskőrfogat határértéke a különböző etnikumok számára a metabolikus szindróma diagnózisához

NÉPESSÉG	SZAKMAI TESTÜLET	HASKÖRFOGAT HATÁRÉRTÉKE	
		FÉRFIAKBAN	NŐKBEN
Europoid	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Kaukázusi	WHO	≥ 94 cm ≥102 cm	≥80 cm (nagy kockázat) ≥88 cm (igen nagy kockázat)
USA	AHA/NHLBI/ATP III	≥102 cm	≥88 cm
Canada	Health Canada	≥102 cm	≥88 cm
Európa	Eur Cardiovasc Soc	≥102 cm	≥88 cm
Ázsia és Japán	IDF	≥90 cm	≥80 cm
Ázsia	WHO	≥90 cm	≥80 cm
Japán	Japanese Obesity Soc	≥85 cm	≥90 cm
Kína	Cooperative Task Force	≥85 cm	≥80 cm
Közel-Kelet	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Szahara vidéke	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Közép- és Dél-Afrika	IDF	≥90 cm	≥80 cm

lőnböző etnikumai számára speciálisan kialakított haskőrfogat értékeket adtak meg (2. táblázat). Az öt diagnosztikus kritérium (obesitas, hypertonia, kétféle lipid-eltérés, éhomi vércukor >5,6 mmol/l) egyenrangú, egyik eltérés sem szerepel sine qua non-ként. Bármelyik három kritérium társulása elegendő a diagnózis kimondásához. Az új javaslat tehát inkább a centrális obesitas, mintsem a metabolikus szindróma diagnosztizálására nézve jelenthet konszenzust.

A metabolikus szindrómával kapcsolatos szkepticizmus egyik csúcspontját jelentette az az ADA/EASD közös nyilatkozat, amely alapvetően megkérdőjelezte a szindróma létjogosultságát. Kétségbe vonták a diabetes, illetve az inzulinrezisztencia oki szerepét a CV morbiditásban és mortalitásban, egyáltalán a kritériumrendszer megalapozottságát, a szindróma diagnosztizálásának klinikai hasznosságát.

Az alábbiakban néhány kiragadott példával szeretnénk alátámasztani, hogy a nagyszámú betegben végzett tanulmányok eredményei alapján mind az inzulinrezisztencia (manifeszt glükózeltérés nélkül is), mind a manifeszt diabetes és annak előállapotai szignifikánsan növelik a CV morbiditását és mortalitását. Ezenkívül az inzulinrezisztencia alapvető szerepet játszik az atherogen dyslipidaemia, a protrombogén állapot, valamint egyéb CV kockázati tényezők kialakulásában. Az oki kapcsolat fennállása mellett szól, hogy a szénhidrát-anyagcsere rendezése, a vércukor- és a HbA1c-szintek csökkentése egyúttal a CV szövődmények és halálozás kockázatát is szignifikánsan csökkenti.

Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia kapcsolata a CV kockázati tényezőivel és a CV szövődményeivel

Számos keresztmetszeti vizsgálatban találtak statisztikailag szignifikáns összefüggést az inzulinrezisztencia és a CV kockázati tényezők (obesitas, hypertonia, atherogen dyslipidaemia, hiperkoagulabilitás) között. E vizsgálatokból azonban nem dönthető el biztosan, hogy mi volt előbb, azaz hogy az inzulinrezisztencia a fenti kockázati tényezőknek oka-e vagy esetleg következménye.

A San Antonio Heart Study-ban részben hispán, részben fehérbőrű amerikai személyekben követték az éhomi inzulinszint (mint az inzulinrezisztencia jelzője) és a kardiometabolikus kockázati tényezők (beleértve a 2-es típusú

sú diabetest is) incidenciáját. A vizsgálat kezdetén a betegek nem voltak diabetesesek. A követés összesen 8 éven át folyt. A megfigyelési periódus során az éhomi inzulinszint szignifikáns összefüggést mutatott több CV kockázati tényező incidenciájával (3. táblázat). Az összefüggés egyaránt érvényes volt a fehérbőrű és a hispán személyekre, és szignifikáns maradt akkor is, amikor az eredményeket az obesitasra és a test zsírtömegének eloszlására korrigálták (5).

Ugyanezen tanulmány egy másik adatsorának elemzése szerint a kezdetben már a praediabetes stádiumában lévő (glükózterhelés szerint IGT-s) betegek több atherogen kockázati tényezővel rendelkeztek, mint a normoglycaemiás személyek. Az összefüggés szignifikáns maradt akkor is, amikor az eredményeket az obesitasra vagy a vércukorszintre korrigálták, de a szignifikancia eltűnt, amikor a korrekciós számítást az inzulinszintekre is elvégezték (6).

Ezen kívül, a San Antonio Heart tanulmányban azt találták, hogy azok a betegek akiken a követés során diabetes alakult ki (1734-ből 195 beteg, ún. konverterek), több atherogen kockázati tényezővel rendelkeztek, mint azok, akiken nem alakult ki diabetes. A konverter csoport betegeit a HOMA index alapján inzulinrezisztens és inzulinszenzitív alcsoportokra osztották. Az alcsoport-analízis szerint csak az inzulinrezisztens csoportra volt jellemző a több atherogen kockázati tényező: ebben a csoportban szignifikánsan magasabb volt a vérnyomás, a TG-szint, és alacsonyabb a HDL-koleszterin szintje (7).

A fenti követéses vizsgálat eredményei egyértelműen amellel szólnak, hogy az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia oki szerepet játszik számos CV kockázati tényező és közöttük a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában.

Egy svédországban végzett, prospektív vizsgálatban 4748 nemdiabeteses beteg (60% nő, életkor 46-68 év) CV állapotát követték mintegy 6 éven át. A betegeknek megelőzően nem volt CV eseményük. Az inzulinrezisztenciát a HOMA modell segítségével vizsgálták. A kapott értékeket korrigálták az életkorra, testsúlyra, nemre, vércukorszintre, vérnyomásra, lipidszintekre, dohányzásra és a fizikai aktivitásra. A korrekció után az inzulinrezisztencia összefüggésben volt a 6 éves követés során észlelt coronariaesemények incidenciájával (RR 2,18; 95% CI 1,22-3,87; P=0,008) és a CV halálozással (RR 1,62; 95% CI 1,03-2,55; P=0,038) (8).

A széruminzulinszint (mint az inzulinrezisztencia jelzője) és a CV kockázati tényezők, illetve CV események

3. táblázat

A hyperinsulinaemia összefüggése a CV kockázati tényezőkkel a San Antonio Heart tanulmányban: 8 éves követés statisztikai adatai*

ÉHOMI INZULINSZINT	KOCKÁZATI TÉNYEZŐ	RELATÍV CV KOCKÁZAT	P	95% CI
>200 pmol	hypertonia	2,04	=0,019	1,12-3,73
>200 pmol	magas TG-szint	3,46	<0,001	1,61-7,44
>200 pmol	alacsony HDL-szint	1,63	=0,012	1,11-2,38
>200 pmol	2-es típusú diabetes mellitus	5,62	<0,001	2,64-11,90

* Haffner SM és mtsai (5) alapján. Az LDL-koleszterinnel nem volt szignifikáns az összefüggés (P=0,223).

közötti összefüggést vizsgálták egy finnországi, 22 éven át tartó követéses tanulmányban is. A vizsgálatban összesen 970, 34-64 éves férfi vett részt. A résztvevőknek a kiinduláskor nem volt szív/koszorúér betegségük és nem voltak diabetesesek. A vizsgálat indításkor minden betegben standard glükózterhelést végeztek (a diabetes kizárására), és egyúttal a 0-60-120 perces vérmintából meghatározták az inzulinszintet. Az integrált inzulinértékek (AUC: area under curve) alapján a betegeket öt csoportba (kvintilisekre) osztották: az inzulinértékek szerint Q1-Q5-ig, a legmagasabb inzulinszintet a Q5 jelentette. A vizsgálatot megismételték az 5., 10., 15. és 22. évben.

A 22 éves követés alatt 164 betegen alakult ki CV szövődmény. A koszorúér-szövődmények gyakorisága szignifikáns társulást ($P=0,001$) mutatott az inzulinszintekkel. A Q5 csoportban szignifikáns ($P<0,001$) több esemény fordult elő, mint a Q1 csoportban. Ugyanakkor az éhomi vércukorszint nem mutatott szignifikáns összefüggést a CV kockázattal. Megjegyzendő még, hogy az utólagos elemzés szerint a hyperinsulinaemia/inzulinrezisztencia mellett a szérumkoleszterin-szint és a dohányzás szintén szignifikáns összefüggést mutatott a CV szövődményekkel (9).

A Women Health Study-ban 117 629, kórházban vagy rendelőintézetben dolgozó nővér (életkor 30-55 év) CV szövődményeinek kialakulását követték 20 éven át. Kezdetben a vizsgáltak mentesek voltak minden CV betegségtől és szövődménytől. A kiinduláskor 1508 egyénnek volt diabetese.

A 20 éves követési idő alatt 5896 egyénben alakult még ki a cukorbetegség, 110 227 mentes maradt a cukorbetegségtől. A 20 év során 1556 szívinfartus, 1405 stroke, ezen belül 815 halálos kimenetelű koszorúér-betegség és 300 halálos stroke alakult ki. Azokban, akik kezdetben nem voltak cukorbetegek és a követés során alakult ki diabetesük, a szívinfartus és a stroke kockázata szignifikánsan nagyobb volt már a betegség kialakulása előtti periódusban is, mint a nemdiabeteses egyéneké, és a kockázat tovább nőtt a diabeteses periódusban. A 4. táblázat az egyes betegcsoportok CV kockázatát tünteti fel (1,0-nek véve azok kockázatát, akiken a 20 éves megfigyelés alatt sem alakult ki cukorbetegség).

A táblázatban nem szerepel, de a szerzők később megadták a szívinfartus és stroke együttes kockázatát is: a 20

év után is diabetesmentes személyekhez viszonyítva a kockázat 5-szörös volt azokban, akik már a besoroláskor cukorbetegek voltak, 2,82-szeres a diabetes előtti periódusban azokban, akikben a megfigyelési idő során alakult ki a cukorbetegség, és 3,71-szeres ugyanezen betegekben a diabeteses periódus alatt (10).

A leírt eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a CV kockázat már jóval a diabetes manifesztációja előtt szignifikánsan fokozott. A szerzők megfigyelései szerint a fokozott kockázat akár már 15 évvel a betegség felfedezése előtt igazolható. Megemlítik még, hogy a vizsgált személyek egészségügyi dolgozók voltak, akik rendszeres orvosi ellenőrzés (és ha kellett, kezelés) alatt álltak. Így kizárható volt, hogy esetleg nem diagnosztizált diabetes, annak előfázisa vagy nem kezelt egyéb kockázati tényező állt volna a fokozott CV rizikó hátterében.

Az eredmények ugyanakkor jól összeegyeztethetők a többi idézett tanulmány (San Antonio bvn Study, Helsinki Policemen Study stb.) eredményeivel, amelyekben az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia mutatott szignifikáns összefüggést a fokozott CV morbiditással és mortalitással.

Inzulinrezisztencia és CV kockázati tényezők kialakulása

A fontosabb CV kockázati tényezők egy részének kialakulása szintén összefügg az inzulinrezisztenciával. Így pl. a magas VLDL-TG-szint a zsírszövet inzulinrezisztenciájára vezethető vissza. Egészséges anyagcseréjű egyénekben az inzulin gátolja a lipolízist. Inzulinrezisztencia esetén fokozott a lipolízis és nagy mennyiségű szabad zsírsav áramlik a májba. A májban a fokozott szubsztrát-kínálat miatt növekszik a VLDL-termelés. *Taskinen* munkacsoportja egészséges kontrollszemélyeken és 2-es típusú diabeteses (T2DM) betegeken inzulin infúzió adása alatt mérték a hepatikus VLDL-képződést. Amíg a kontrollcsoportban az inzulin infúziója 50%-kal csökkentette a VLDL keletkezését, addig a diabeteses csoportban nem csökkent a hepatikus VLDL-termelés. Inzulinrezisztencia esetén tehát az inzulin nem képes gátolni a fokozott hepatikus VLDL-TG-termelést (mint ahogy a fokozott glukogénolízist és hepatikus glükózprodukción sem). A magas VLDL-TG-szint több lépésen át végül is növeli az össz-

4. táblázat

A CV kockázat (RR és 95% CI)* változása a glykaemiás státusz szerint.
20 éves követéses eredményei 117 629 nőbetegen

SZÖVŐDMÉNY	NEMDIABETESZES KOCKÁZAT	CV KOCKÁZATA A DIAGNÓZIS ELŐTT	CV KOCKÁZAT A DIAGNÓZIS UTÁN	CV KOCKÁZAT A KEZDETTŐL DM-BEN
Nem halálos AMI	1,0	3,17 (2,61–3,85)	3,97 (3,35–4,71)	5,28 (4,28–6,52)
Halálos AMI	1,0	–	2,56 (2,07–3,16)	9,01 (7,20–11,3)
Összes coronariaszövődmény	1,0	–	3,93 (3,43–4,51)	6,21 (5,32–7,25)
Stroke	1,0	–	3,07 (2,53–3,73)	4,56 (3,63–5,73)

* A feltüntetett számadatok a különböző CV kockázati tényezőkre [életkor, BMI, dohányzás, menopauzális státusz (beleértve a hormonkészítmények esetleges szedését is), családi anamnézis] történt korrekció után nyert eredményeket jelentik. A második és harmadik oszlop az újonnan kialakult diabeteses betegek CV kockázatát jelenti a DM diagnózisa előtt és után.

LDL-koleszterinen belül a small dense LDL-részecskék számát, és így atherogen hatású (11).

Festa és mtsai 10 évvel ezelőtt írták le, hogy a hyperinsulinaemia (a széruminzulín- és -proinzulinszint) szignifikáns kapcsolatban áll a PAI-I és a fibrinogénszinttel. Vizsgálataik szerint egyúttal az inzulinérzékenység szignifikáns fordított összefüggésben állt a PAI-I és a fibrinogénkoncentrációval (12).

2-es típusú diabetes és érrendszeri szövődmények

A CV szövődmények halmozódása T2DM-ben régóta ismert és jól dokumentált tény. A betegek döntő többségén az egyéb CV kockázati tényezők (hypertonia, dyslipidaemia, fokozott véralvadási hajlam) is jelen vannak. Számos gyulladási marker és növekedési faktor szintje is nagyobb a betegségben, s ezeknek mind jelentőséget tulajdonítunk a CV szövődmények kialakulásában.

Az atherogen állapot kialakításában kitüntetett szerepe van a posztprandiális (pp) vércukorszintnek. A kórosan magas vércukorszint aktiválja az alvadási rendszert, fokozza a thrombosishajlamot. Kimutatták, hogy a pp időszakban nő a thrombinképződés, több PAI-I keletkezik, emiatt fokozódik a fibrin kicsapódása és gátlódik a fibrinolysis. Egyúttal felgyorsul az LDL-oxidáció, és az oxidált LDL toxikus hatást fejt ki az endothelsejtekre. Az endotheldiszfunkció részeként csökken az érfal tágulékonyasága (ebben szerepet játszik az NO-képződés csökkenése is, illetve az a tény, hogy az NO tovább alakul toxikus peroxinitritté, s ezáltal fokozódik az oxidatív stressz). *Zilvermit* 30 évvel ezelőtti megállapítása (atherogenesis: a postprandial phenomenon) egyre inkább igazoltnak látszik (13).

A leírtakkal egybecseng, hogy az utóbbi években közzétett nagy tanulmányok eredményei szerint elsősorban a pp vércukorszint mutat összefüggést a későbbi CV szövődményekkel és halálalással. Így pl. a HOORN tanulmányban, a Honolulu Heart Programban és a Chicago Heart tanulmányban a pp vércukorszint szignifikánsan erősebb jelzője volt a koszorúér-eseményeknek és az összhalálalásnak, mint az éhomi vércukorszint vagy a HbA_{1c} szintje. A Paris Prospective Study-ban a későbbi CV halálalási szempontjából a dohányzás és a magas vérnyomás mellett a legfontosabb rizikótényezőnek az emelkedett posztprandiális vércukorszint bizonyult. A Diabetes Intervention Study-ban az étkezés utáni vércukorszint szignifikánsan társult a bármely okú halálalással, az éhomi vércukorszint nem. Német, illetve japán szerzők szignifikáns összefüggést találtak a magas pp vércukorszint és az a. carotis falának intima-media vastagsága között (összefoglalóan: 14).

A DECODE tanulmányban a 2 órás vércukorszint szignifikáns előre jelzője volt a CV halálalásnak, az éhomi vércukorszint azonban nem. A tanulmány eredményei szerint a pp vércukorszint 2,0 mmol/lal való csökkentése IGT-ben 20,5%-kal, diabetesben 29%-kal csökkentette a CV halálalást (15).

Mindezek következtében a CV szövődmények és halálalás kockázata diabetesben 2-5-ször, a stroke 3-szor, a

perifériás érbetegség és a következményes végtagamputáció 15-30-szor nagyobb, mint a nem diabeteses kortársakon. *Haffner* vizsgálatai szerint a 2-es típusú diabetes ugyanakkora CV rizikót jelent, mint egy előzetes szívinfarktus (16). A Framingham tanulmány adatai szerint férfiakban megduplázódik, nőkben négyszeresre emelkedik a CV halálalás, ha diabetes is kialakul.

Diabeteses betegekben nemcsak gyakoribbak a CV szövődmények, hanem azok kimenetele is szignifikánsan rosszabb, mint nemdiabeteses kortársaikon. Finnországi adatok szerint az infarktus utáni korai (4 héten belüli) halálalás kockázata 1,5-szer, a késői (5 éven belüli) halálalás 2-szer nagyobb akkor, ha diabetes mellitus is fennáll (17).

Egy CV történést követően az újabb szövődmények kialakulásának kockázata is fokozott. Így pl. az első szívinfarktust követően 7 évvel a reinfarktus veszélye 2,5-szer nagyobb cukorbetegségben, mint a betegség nélkül. Az első stroke után az újabb stroke kockázata kétszeres, a demencia kialakulása háromszoros a cukorbetegségeken a nem cukorbetegségekhez viszonyítva.

A vércukorszint csökkentésének hatása a CV szövődményekre

A kockázati tényezők és a CV szövődmények közötti szoros összefüggés további bizonyítéka, hogy egy-egy kockázati tényező felszámolásával (vagy legalább is az eltérés mérséklésével) a szövődmények száma, azok kialakulásának kockázata szignifikánsan csökken, illetve a már kialakult atheroscleroticus szövődmények progressziója lelassul. Erre nézve az utóbbi évtizedek nagy klinikai tanulmányai számos bizonyítékot szolgáltatottak a diabetes területén is. Terjedelmi korlátok miatt ezúttal csak az UKPD vizsgálatra hivatkozunk.

Az UKPD vizsgálatban több mint ötezer, 2-es típusú cukorbeteg állapotát, szövődményeit követték, átlagosan 10 éven át. Az „intenzív” kezelt csoportban a szorosabb vércukorkontroll mellett az átlagos HbA_{1c}-szint 7,0%, a kevésbé intenzív („hagyományosan”) kezelt csoportban 7,9% volt. A szorosabb vércukorkontroll mellett a mikrovaszkuláris végpontok kialakulásának kockázata (fotokoagulációt igénylő retinopathia, üvegtesti vérzés, vakság, illetve veseelégtelenség, dialíziskezelés és/vagy vese-transzplantáció) szignifikánsan csökkent.

A makrovaszkuláris végpontok közül a szívinfarktus kockázatának csökkenése nem érte el a szignifikancia mértékét (RR: -16%, P=0,052). Ugyanakkor a vérnyomás erősebb csökkentése szignifikánsan csökkentette a diabetes makrovaszkuláris szövődményeinek kockázatát is (18). Ez az eredmény már korán felhívta a figyelmet a 2-es típusú diabetes kezelésének ún. holisztikus koncepciójára, amely szerint a jó szénhidrát-anyagcsere mellett a vérnyomás rendezése, a lipidszintek normalizálása és a hemosztázis egyensúlyának visszaállítása is alapvető fontosságú, ha a CV szövődményeket ki akarjuk védeni.

Az UKPDS egy alcsoportjában azonban, amelyben elhízott 2-es típusú cukorbetegségeken metformin-kezelést alkalmaztak, szignifikánsan csökkent a szívinfarktust, valamint az egyéb CV végpontok és a halálalás kockázata

5. táblázat

A metformin terápia hatása a diabeteses szövődményekre*
(metformin-kezelés: n=342 vs. konvencionális kezelés, n= 411)

VÉGPONTOK	RR	(95% CI)	P=
Diabetesszel kapcsolatos összes végpont	0,68	0,53–0,87	0,0023
Diabetesszel kapcsolatos halálozás	0,58	0,37–0,91	0,017
Összhalálozás	0,64	0,45–0,91	0,011
AMI	0,61	0,41–0,89	0,010

Rövidítések: RR: relatív rizikó; CI: fiducia intervallum; AMI: akut szívinfarktus;
* az UKPDS adatai alapján (11)

(19). Ezzel kapcsolatban ki kell emelnünk, hogy a metformin nem egyszerűen a vércukorszintet, hanem az inzulinrezisztenciát csökkenti. Az eredmény tehát arra utal, hogy az inzulinrezisztencia (és az ezzel összefüggő CV kockázati tényezők) csökkentése nagyobb mértékű kedvező hatást fejt ki a makrovaszkuláris szövődmények kialakulására, mint csupán a vércukorszint csökkentése. A metformin-kezelés eredményeit az 5. táblázatban tüntettük fel.

Az UKPDS története azonban ezzel nem ért véget. A tanulmányban részt vevő betegek anyagcsere-paramétereit és CV szövődményeit további 10 éven át követték. Ekor már a két (intenzíven és konzervatíván kezelt) csoport közötti különbség eltűnt, a HbA1c-szintek két évvel a tanulmány befejező közlése (1998) után gyakorlatilag azonosak voltak. Az eredmények azonban – a jelentősen megnőtt eseményszámoknak megfelelően – lényegesen megváltoztak: a korábban intenzíven kezelt csoportban – a „hagyományosan” kezelttel szemben – a szívinfarktus relatív kockázata 15%-kal, az összhalálozása 12%-kal csökkent, mindkét eredmény szignifikáns (P=0,014, illetve P=0,007).

A mikrovaszkuláris végpontok kialakulásának kockázata továbbra is szignifikánsan kisebb volt a korábban intenzíven kezelt betegcsoportban (RR 0,76, P=0,001). Ugyancsak megtartott maradt a metformin-kezelés mellett korábban észlelt szignifikáns kockázatsökkenés is (20). Érdekes, hogy a korábbi jobb vérnyomás-beállítás előnyei viszont eltűntek a második 10 éves követés végére.

Az eredmények azt bizonyítják, hogy a jobb szénhidrát-anyagcsere nem csupán aktuálisan fejt ki szövődményt csökkentő hatást, hanem ez az előnyös hatás még hosszú éveken át érvényesül, amikor a jobb vércukorkontroll már hosszabb ideje megszűnt. A jelenség *metabolikus memória* néven vonult be az irodalomba.

A kardiometabolikus kockázat koncepciója

A felsorolt eredmények alapján nem kétséges, hogy az inzulinrezisztencia/glükózintolerancia oki kapcsolatban áll a CV szövődményekkel. Ugyanakkor az is egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy CV szövődmény nagyszámú betegen alakul ki a metabolikus szindróma „klasszikus” kockázati tényezőinek (inzulinrezisztencia, dyslipidaemia, hypertonia, hiperkoaguláns állapot, glükózintolerancia) hiányában is. Ezekben az esetekben egyéb kockázati tényezők (familiáris hyperkoleszterinaemia, életkor, fizikai inaktivitás, dohányzás, ritkábban magas homocisztein szint stb.) jelenthetik a patogenetikai tényezőt. Az IDF és ATP III kritériumok alapján metabolikus szindrómásnak diagnosztizált betegeknek csak mintegy felén-kétharmadán igazolható az inzulinrezisztencia fennállása.

Az utóbbi években kialakított globális kardiometabolikus kockázat koncepciója magában foglalja mind a metabolikus szindróma összetevőit, mind pedig az előbb felsorolt egyéb rizikófaktorokat. A holisztikus szemlélet szerint e kockázati tényezők együttes, intenzív, célérték-irányított kezelésével érhetjük el a CV szövődmények legnagyobb mértékű csökkenését (21).

A globális kardiometabolikus kockázat koncepciója tehát kiterjeszti a metabolikus szindróma fogalmát (22). Kiterjeszti, *de nem szünteti meg*. Fontos ezért, hogy olyan betegekben, akikben valamilyen CV szövődmény alakult ki, és a glükózanyagcsere zavara nem volt ismert, akkor célzottan keressük a diabetes (vagy az IFG/IGT) diagnosztikus jeleit, mert a szénhidrát-anyagcsere rendezése szignifikánsan javítja a szövődmények kimenetelét és csökkenti az újabb CV szövődmények kialakulásának kockázatát.

IRODALOM

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
2. Stout RW. Insulin and atheroma: twenty year perspective. *Diabetes Care* 1990; 13:631-654.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1606.
4. Alberti KGMM, Eckel RE, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.

5. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41:715-722.
6. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263:2893-2898.
7. Haffner SM, Mykkänen A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. *Circulation* 2000; 101:975-980.
8. Heldblad B, Nilsson P, Engström G, Berglung G, Janzon L. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabetic Medicine* 2002; 19:470-475.
9. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98:398-404.
10. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1129-1134.
11. Malmström R, Packard JC, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:454-462.
12. Festa A, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:562-568.
13. Zilvermit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60:473-485.
14. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. *Diabetes* 2005; 54:1-7.
15. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-621.
16. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
17. Miettinen H, Lehto S, Saloma V, Mähönen M, Niemela M, Haffner SM et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21:69-75.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Brit Med J* 1998; 317:703-713.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
20. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
21. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-591.
22. Nadas J, Jermendy Gy. A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. *Orv Hetil* 2009; 150:821-829.

Inzulinkezelés – 2010

Insulin therapy – 2010

Tamás Gyula^{1, 2}
 Tabák Gy. Ádám^{1, 2}
 Kerényi Zsuzsa^{1, 3}

ÖSSZEFOGLALÁS A különböző hatásmechanizmusú antidiabetikumok számának jelentős növekedése ellenére ma is az inzulin adása a diabetes fő kezelési lehetősége. Az inzulinkészítmények palettája az utóbbi évtizedben gyors- és hosszúhatású inzulinanalógokkal bővült, erőteljes promóció mellett. 1-es típusú cukorbetegségben az intenzív inzulinkezelés – napjában többször adott inzulin vagy inzulinadagoló pumpakezelés formájában – a kötelezően választandó terápiás forma. 2-es típusú diabetesben a minél korábban megkezdett inzulinadást sugallják az irányelvek, betartásának azonban számos akadálya van. Az inzulinkezelés megkezdése lehet metformin mellett adagolt bázis inzulin, humán vagy analóg premix, prandiális inzulin vagy napjában többször adott bázis-bolus rendszer. A gondolatokat ébresztő áttekintés az alkalmazható inzulinkészítmények és rendszerek előnyeit és hátrányait taglalja a bizonyítékok tükrében.

KULCSSZAVAK inzulinkezelés, inzulinanalógok, 1-es típusú diabetes, 2-es típusú diabetes

SUMMARY Despite an increase in the number of antihyperglycaemic drugs with different mechanism of action insulin is the mainstream of diabetes therapy even today. In the last decade new rapid- and long-acting insulin analogues presented themselves on the palette of insulin preparations using a vigorous promotion. Nowadays the choice of treatment in type 1 diabetic patients is the intensified insulin therapy in the form of multiple daily insulin injections or pump treatment. Guidelines today suggest the possible earliest start of insulin treatment in type 2 diabetic persons which has, however, some difficulties to fulfill. The form of the first insulin treatment might be an to metformin add-on basal insulin, human or analogue premix or prandial insulin therapy, occasionally a multiple daily basal-bolus insulin regimen. The thought-provoking review is an evidence based description of advantages and disadvantages of different insulin preparations and regimens.

KEY WORDS insulin treatment, insulin analogues, type 1 diabetes, type 2 diabetes

¹Diabetes Gondozási Nemzeti Központ,
²Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabetesz Részleg
³Csepeli Egészségügyi Szolgálat, Diabetológia Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Tamás Gyula
 1083 Budapest,
 Korányi Sándor u. 2/a
 E-mail:
 tamgyu@bel1.sote.hu

Rövidítések

CSII	folyamatos szubkután inzulin infúzió (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)
DCCT	a Diabetes Beállításának és Szövődményeinek Vizsgálata (Diabetes Control and Complications Trial)
ICT	Intenzív Konzervatív (Inzulin)-Kezelés; Intensive Conservative Therapy
IFG	Impaired Fasting Glucose; emelkedett éhomi vércukor
T1DM	1-es típusú diabetes mellitus
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus
UKPDS	Egyesült Királyság Prospektív Diabetes Vizsgálat (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

Bevezetés

2007-ben az Egyesült Államok egészségügyében fontos szerepet játszó Centers for Disease Control and Prevention jelentős lépésre szánta el magát. Nem fertőző betegségek esetében szokatlan módon járványként jelölte meg a diabetes incidenciájának növekedését, előrejelítve

2050-re a már most is mindennapos betegség (becsült prevalenciája 2007-ben az Egyesült Államokban 23,6 millió; a teljes népességre számolva 7,8%, a 20 éves korú vagy afölötti korosztályra kalkulálva 10,7%) gyakoriságának megkétszereződését (1, 2). Az Egyesült Királyságban a cukorbetegség mintegy 1,9 millió felnőttet érint, és egyes becslések szerint további 0,5 millió személynek lehet még diagnosztizálatlan e betegsége (1). Röviddel ezelőtt ismertették egy kínai – nemzeti, reprezentatív – diabetesszűrés eredményeit, amely szerint a diabetes prevalenciája 9,7% (92,4 millió felnőtt) volt, és további 15,5% (148,2 millió) praediabeteses személyt is találtak (3).

A helyzet Magyarországon is hasonló. *Jermendy és mtsai* 2008-ban reprezentatív szűrést végeztek a népesség 20-69 éves korcsoportjában, és a diabetes gyakoriságát 8,6%-nak, az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) előfordulását 4,88%-nak találták (4). Ezt lényegében alátámasztják az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatai: eszerint 2008-ban 606 869 diabetes mellitusban szenvedő beteg részesült antidiabetikus gyógyszeres terápiában,

melynek költsége 21 milliárd forint volt (5). Ezen belül az inzulinok az OEP számára 15,4 milliárd forintba kerültek.

A felsorolt számok alapján a cukorbetegség – és különösen a nagy hányadát kitevő 2-es típusú diabetes (T2DM) – a leggyakoribb krónikus betegség, amely ezáltal valamennyi ország egészségügyi szolgálatát óriási kihívás elé állítja. Jelentős forrást igényel a betegség kezelése, de ve-tekszenek vele – vagy akár túlszámalyják azt – a szövőd-mények ellátása és komplikációk következtében kialakuló munkaképesség-csökkenés költségei. A szem, vese és az idegrendszer károsítása mellett több mint kétszeresére nö-vekszik a kardiovaszkuláris betegségek kockázata, átlago-san 7 évvel rövidül a várható élettartam. Mindezek szüksé-gessé teszik korszerű, bizonyítékokon alapuló, mindenki számára jól érthető és egyszerűen alkalmazható irányel-vek kialakítását a diabetes kezelésének és gondozásának kérdéseiről.

Nemzetközi és hazai irányelvek a diabetes kezeléséről és gondozásáról

Az elmúlt években sorra jelentek meg a különböző nemzetközi szervezetek irányelvei, amelyeket a hazai vi-szonyokra kritikusan adaptálva kialakult a megfelelő ha-zai szakmai ajánlás is (1, 6-11). Az antidiabetikumok pa-lettájának jelentős bővülése ellenére egyre hangsúlyosab-bá vált T2DM-ben a minél korábban elkezdett inzulinke-zelés szükségessége. Ennek egyik fő oka, hogy a HbA_{1c} ér-tékének segítségével meghatározott szénhidrátanyagcse-re-helyzetet az egyre újabb antidiabetikumok bármelyike is csak 0,5–1,5%-kal tudja csökkenteni, szemben az inzu-linadással, amely kezelés – formájától és az inzulin dózi-sától függően – a vércukorszintet, és ezáltal a HbA_{1c} ér-tékét lényegében korlátozás nélkül tudja csökkenteni (8, 12).

Az első, ezen a téren az IDF 2005-ban megjelent T2DM ajánlása volt, amely alaptételként írja le valamilyen inzulinkezelés megkezdésének szükségességét, ha az élet-módi változtatások optimalizált („maximális”) orális anti-diabetikus gyógyszeres kezeléssel kiegészítve nem teszik lehetővé a vércukorszint-célok (HbA_{1c} ~7%) fenntartását / elérését (ha a HbA_{1c} értéke ismételten >7%). Az országok anyagi helyzetét figyelembe véve különböző gondozási szinteket határozott meg, a legmagasabb szinten mind a gyors-, mind a hosszúhatású analógokat is beépítve a bete-gek inzulinkezelésébe, megtartva mellette a metformin és esetenként a szulfanilureák adását is (6).

Az ADA-EASD irányelvekként ismertté vált ajánlá-sok első újdonsága az volt, hogy a 2-es típusú cukorbeteg-ség felismerésével egyidejűleg – az életmódbeli változta-tások és a diéta megkezdése mellett – javasolta metformin adásának megkezdését. Ez az – azóta többször felújított és kritizált – ajánlás már röviddel a T2DM diagnózisának fel-állítását követően lehetőségként felveti az inzulin adását (8, 13). Ezt az elvet fogadta el követendőként az MDT is (11).

Az inzulinkezelés javallatai – az irányelvek tükrében

Inzulinra szorulnak az 1-es típusú cukorbeteg. Inzu-lin adását kell elkezdenünk minden gyermek- és fiatalkor-ban kezdődő, heveny tünetekkel kezdődő cukorbetegségben. Kezdeti inzulin adása javasolt jelentős hyperglykaemiá-val, klinikai tünetekkel járó, fiatalabb korban kezdődő 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) esetében is (14).

Az inzulin adásának abszolút indikációja az endogén inzulin hiánya. Ilyen állapot a diabeteses ketoacidosis és coma.

Adjunk inzulint T2DM-ben, ha adekvát diéta és meg-felelő dózisu orális antidiabetikum alkalmazása – akár már három hónap elteltével – nem biztosítja a kívánatos beállítást (HbA_{1c} <7%). Az új irányelvek – az inzulin korai be-vezetésének béta-sejt-kímélő és szövődmenymegelőző hatását szem előtt tartva – ezt már akár metformin-mono-terápia sikertelensége esetén (elsőként ún. „bazális inzulin kezelés” formájában) alternatív választási lehetőségnek tekintik (11). Az inzulin minél korábbi adása különösen fontos fiatalabb korban, hosszú várható élettartam esetén, biztosítja a beteg számára a későbbi évek megfelelő élet-minőségét.

Szükségessé tehetik inzulin adását T2DM betegek ese-tében az interkurrens infekciók, lázas állapotok, stressz-helyzetek, műtétek. Inzulint kell adni, amennyiben T2DM-ben szenvedő, fogamzóképes korú nő jövőbeni terhességének lehetősége nem zárható ki. Terhességet ter-vezve ez egyértelmű, és nem kérdéses az inzulin adása terhesség során sem.

Az inzulinkezelés célja

1979-ben, *Magyar Imrével* közösen szerkesztett mo-nográfiánkban úgy fogalmaztunk, hogy „cukorbeteg ke-zelése során minden esetben arra törekszünk, hogy a beteg vércukorszintje a fiziológiás értékeket és ingadozásokat a legjobbra megközelítse.” Vagyis már korán megfogal-maztuk a normoglykaemia szükségességét, amelyet a DCCT 1-es típusú diabetes esetében 1993-ban bizonyított (15, 16). Ezt követően az EASD Szakértői Csoportja T1DM-ben 6,2–7,5%-os, T2DM-ben <6,5%-os HbA_{1c}-értéket javasolt a kezelés célértékeként (17). A különböző ajánlásokban különböző értékek szerepelnek, azonban egységes állásfoglalásként elfogadható, hogy ma már mindkét diabetestípusban meggyőző hosszú távú bizonyí-tékok vannak arra, hogy a 7% alatti HbA_{1c}-érték mind a mikro-, mind a makrovaszkuláris szövődmenyek kialaku-lását késlelteti vagy megelőzi (18, 19).

Az inzulinkezelés célja az életminőséget kedvezőtle-nül befolyásoló hypoglykaemiák gyakoriságának minimá-lisra csökkentése, a lehető legkisebb vércukoringadozások elérése és a posztprandiális vércukorértékek emelkedésé-nek mérséklése mellett 7% alatti HbA_{1c}-érték.

Inzulinkészítmények

Az inzulin felfedezésétől 60 év telt el a „humán inzulin” terápiás bevezetéséig. Addig állati eredetű inzulinkészítményeket, „természetes inzulinanalógokat” alkalmaztak a diabetes kezelésére. Az utóbbi két évtizedben azonban felgyorsult az inzulinfejlesztés, és ezt az időszakot egyre újabb inzulinfélelégek megjelenése mellett a nagy gyógyszergyártó cégek versengése, agresszív üzletpolitikája is jellemzi.

A továbbiakban röviden áttekintjük, milyen inzulinok és inzulinkészítmények állnak ma rendelkezésünkre és mi jellemzi ezeket a bizonyítékok tükrében (1. táblázat). Valóban minden szempontból előnyösebbek, jobbak-e az új, „fiziológiás” „megtervezett” analóg inzulinok a korábbi „humán” szereknél?

Hagyományos inzulinok: humán inzulin

A cukorbetegség kezelésében használt humán inzulin géntechnológia segítségével előállított szintetikus inzulin, amely csaknem azonos az ember hasnyálmirigyében kiválasztásra kerülő hormonnal, de valójában nem humán eredetű. Az utóbbi évtizedek kritikája alapján megjegyzendő, hogy a terápiás alkalmazás során a humán inzulinok kinetikájának számos – jelentős – korlátja van.

A „rövidhatású” humán (reguláris) inzulin hatáskezdeté elhúzódó, 15-30 perc, vagyis az optimális hatás elérése érdekében esetenként akár fél órával a főétkezés előtt kell beadni. Mivel hatástartama 6-8 óra is lehet, így közti étkezés nélkül jelentős a késői hypoglykaemia veszélye. Ez a hatástartam természetesen előny is lehet: napjában háromszor, a főétkezések előtt adva bázis inzulin-

1. táblázat

A Magyarországon forgalomban lévő inzulinkészítmények[&]

ÖSSZETÉTEL	ELŐÁLLÍTÓ	KISZERELÉS	
		AMPULLA*	PATRON**
(ultra)gyorshatású			
Humalog	B28-Lys, B29Pro-analóg (lispro)	Lilly	+
NovoRapid	B28-Asp-analóg (aspart)	Novo-Nordisk	+
Apidra	B3-Lys, B29Glu-analóg (glulisin)	Sanofi-Aventis	+§
rövidhatású			
Actrapid HM	humán (rekombináns) reguláris	Novo-Nordisk	+§
Humulin R	humán (rekombináns) reguláris	Lilly	+
Insuman Rapid	Humán (rekombináns) reguláris	Sanofi-Aventis	+
közepes hatású (intermediér)			
Humulin N	humán (rekombináns) isophan	Lilly	+
Insulatard HM	humán (rekombináns) isophan	Novo-Nordisk	+§
Insuman Basal	humán (rekombináns) isophan	Sanofi-Aventis	+
közepes hatású (előkevert humán)			
Humulin M3	humán (rekombináns) premix	Lilly	+
Insuman Comb 15	humán (rekombináns) premix	Sanofi-Aventis	+
Insuman Comb 25	humán (rekombináns) premix	Sanofi-Aventis	+
Insuman Comb 50	humán (rekombináns) premix	Sanofi-Aventis	+
közepes hatású (előkevert analóg)			
HumaMix 25	kétfázisú lispro analóg	Lilly	+
HumaMix 50	kétfázisú lispro analóg	Lilly	+
NovoMix 30	kétfázisú aspart analóg	Novo-Nordisk	+
hosszú hatású (elhúzódó)			
Lantus	GlyA21, ArgB31, ArgB32 analóg (glargin)	Sanofi-Aventis	+§
Levemir	LysB29, tetradecanoyl-DesB30 analóg (detemir)	Novo-Nordisk	+§

& a kézirat leadásakor (2010 május) aktuális állapot szerint

* ampulla: 10 ml; 100 NE/ ml inzulint tartalmaz

** patron: 3.0 ml (Penfill; Novo/Nordisk)

3.0 ml (cartridge; Lilly); 100 NE/ml inzulint tartalmaz

3.0 ml (Sanofi-Aventis); 100 NE/ml inzulint tartalmaz

§ Az Actrapid, az Insulatard, és a Levemir, valamint az Apidra és a Lantus egyszer használatos előretöltött injekciós toll kiszerezésben is kaphatók.

ként – egyéb készítmény adása nélkül is – lefedi a teljes nappali időszakot.

A **közepes hatású NPH-típusú** inzulin hatása beadását 1-2 órával követően kezdődik, csúcshatása 4-10 óra között figyelhető meg, hatástartama 10-16 óra. „Bázis inzulin”-ként hátránya hypoglykaemiát fokozó „csúcshatása”. Napról-napra jelentős eltérést mutat felszívódása, így a vércukorszint alakulása is. A reprodukálhatóság javítására az NPH-típusú inzulint tartalmazó készítményeket beadás előtt rotáló mozdulatokkal jól össze kell keverni. Ez a humán (reguláris) inzulinnal különböző arányban gyárilag előkevert készítményekre is igaz.

Új inzulinok a diabetes kezelésében: inzulinanalógok

A humán inzulin hatásának korlátait – lassú hatáskezdést és elhúzódó hatástartam – erő kritikák a fiziológias inzulinhatást jobban utánzó „megtervezett” inzulinanalógok előállítását eredményezték. Ezen új inzulinfeleségeket (ultra)gyors és „hosszúhatású” csoportokra osztjuk (20).

A „**gyorshatású**” **analógok** kifejlesztése úgy történt, hogy géntechnológiát alkalmazva az inzulinmolekula térszerkezetének kismértékű módosításával a hexamér formációból gyorsan disszociáló és stabil monomerek kialakulását érték el. Ez teszi lehetővé a gyors felszívódást. Három gyors hatású inzulinanalógot ismerünk. Kisfokú szerkezeti különbségek mellett hatásuk lényegében azonos (aszpart, lizpro, glulizin inzulin). A lizpro és az aszpart inzulin premix formában is elérhető. Beadásukat követő gyors hatáskezdést (10-15 perc), a humán reguláris inzulinhoz képest magasabb csúskoncentráció (a 30.-90. perc között) és $2\frac{1}{2}$ – $3\frac{1}{2}$ (egyes adatok szerint 4-6) óra hatástartam jellemzi ezeket az analógokat. Ez a farmakokinetikai profil – a humán reguláris inzulinhoz hasonlítva – jobban utánozza az étkezést követő „prandiális” inzulin-elválasztást.

Jellemzők és bizonyítékok. A klinikai vizsgálatok rövidesen igazolták a gyors hatású inzulinanalógok kedvező posztprandiális vércukorcsökkentő hatását. Csökkent a humán reguláris inzulin mellett gyakran megfigyelhető késői, valamint az éjszakai hypoglykaemiák előfordulása. Az is kiderült azonban, hogy megfelelő bázis inzulin nélkül – rövid hatásuk miatt – nem adhatók, a bázis inzulinnal többnyire nem megfelelően optimalizált rendszerek alkalmazásakor valamelyest emelkedtek a következő étkezés előtti vércukorértékek.

Alkalmazásukat erőteljes – nem mindig bizonyított – reklám kísérte. Fő előnyként elhangzott, hogy beadásuk előtt (a gyors felszívódás és hatáskezdés miatt) nem kell kivárni. Kisgyermekekben – ahol az étkezés mennyisége előre nem mindig számítható ki – akár az evés befejezésekor, már az elfogyasztott étel ismeretében adható be. A beteg bármikor és „bármennyi” szénhidrátot ehet – csak adjon elegendő inzulint. Ez nagyobb szabadsághoz, kényelmesebb életmódhoz vezet.

Mi az igazság? Ha a beteg normoglykaemiás – és ezt aktuális vércukorméréssel igazolja – valóban az étkezés

megkezdése előtt közvetlenül beadható ez az inzulin. Ezzel szemben magasabb (8 mmol/l feletti) vércukorértékek esetében 5-15 perc kivárás szükséges lehet. A kívánatosnál alacsonyabb vércukorszint esetén pedig 5-15 perccel az étkezés megkezdését követően kell beadni az inzulint a hypoglykaemia elkerülése céljából.

És valóban akármennyi szénhidrát fogyasztása lehetséges – akármikor? Az ember inzulinérzékenységét napi ritmusa szabályozza. Így reggel több, délben kevesebb inzulin szükséges ugyanazon szénhidrátmennyiség vércukoremelő hatásának kiegyenlítésére. A vércukor emelkedését nemcsak az adott étel szénhidráttartalma, hanem vércukoremelő képessége (glykaemiás index) befolyásolja. A kettő szorzatát, az ún. glykaemiás terhelés együttesét kell figyelembe venni az inzulin adagjának megszabásához. Látható, hogy már az eddig felsorolt tényezők figyelembe vétele is jelentős, megfelelő oktatás során elsajátítható ismeretanyagot és alkalmazásakor gondolkodást, szellemi energia ráfordítását igényli. És még nem beszéltünk arról, hogyan befolyásolja a kialakuló vércukorszintet és az inzulinigényt az adott étkezés összetétele (milyen a gyorsan, közepesen és lassan felszívódó tápanyagok aránya). Egy adott napszakban bizonyos mennyiségű szénhidrátmennyiségnél többet fogyasztva a gyors hatású analóg „megfelelő” (?) adagban adva képes ugyan a kóros posztprandiális emelkedés megakadályozására – de csak későbbi (2-3 óra múlva jelentkező) hypoglykaemia árán. Vagyis az étkezés szénhidráttartalma, mennyisége, formája, elfogyasztásának ideje mind-mind befolyásolják a szükséges inzulinadagot. Amennyiben ezeket rendszeresen változtatjuk, akkor „rendszer” kialakítása nem lehetséges, az életmódbeli szabadság valójában „szabadosság”, ami valódi „jó diabetesbeállítást” nem tesz lehetővé. Látásból „jó” lehet a HbA_{1c} értéke a hypo- és hyperglykaemiás időszakok átlagaként, de ha az egyensúlyi állapotot jellemző éhomi vércukorszint-posztprandiális vércukorszint-HbA_{1c} hármast együtt vizsgáljuk, már kevésbé lehetünk megelégedettek.

A ma rendelkezésünkre álló bizonyítékokat áttekintve tudjuk, hogy a gyors hatású inzulinanalógok kiváló készítmények, megfelelően alkalmazva. *Plank és mtsai* metaanalízise szerint azonban használatuk során – a humán reguláris inzulinhoz hasonlítva – a T1DM-ben elérhető anyagcserehelyzet-javulás klinikailag jelentéktelen [HbA_{1c}-csökkenés -0,12% (95% CI -0,17– -0,07%)], T2DM esetében nincs változás (21, 22). A súlyos hypoglykaemiák T1DM-ben végzett randomizált, kontrollált vizsgálatokban megfigyelt jelentős csökkenését sem igazolta a metaanalízis. Lényegében hasonló következtetésre jutottak *Singh és mtsai* (23). T1DM-ben kisfokú, szignifikáns, de klinikailag jelentéktelen HbA_{1c}-csökkenést találtak 68 randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízise alapján, a lizpro és az aszpart inzulint humán reguláris inzulint alkalmazó rendszerekkel összehasonlítva. T2DM-ben a lizpro, az aszpart és a reguláris inzulin anyagcserehatásai között nem találtak eltérést. A hypoglykaemiás epizódok előfordulásának analízise nem mutatott egyértelmű tendenciát. A HbA_{1c}-érték statisztikailag szignifikáns – de nem jelentős – 0,1%-os javulását és a hypoglykaemia gyakoriság 14±3,7%-os (P<0,05) csökkenését

igazolták *Jacobsen és mtsai* 2009-ben közzétett metaanalízisükben (24).

A „hosszúhatású” inzulinanalógokat is az inzulinmolekula módosításával, rekombináns DNA technológiával állították elő. A jelenleg rendelkezésünkre álló készítmények a glargin és a detemir. A glargin mikroprecipitátumot képez a beadás helyén, ez elhúzódó felszabadulást és elnyújtott hatást biztosít. A detemir – zsírsavlanca reverzibilis albuminhoz kötődésével – ugyancsak hosszú hatást biztosít. Csúcs hatás nélkülinek mondott, részben dóziszfüggő módon (detemir) 24 óra körüli hatástartamú inzulinok. Adásuk mellett csökken(het) a hypoglykaemiák gyakorisága, ennek oka – az NPH típusú inzulinhoz hasonlítva – bizonyítottan jól reprodukálható felszívódásuk (25). Ez különösen érvényes a detemirre. Az ún. glükóz-„clamp” vizsgálatokat összegezték *Heise és Pieber* (26). Áttekintő közleményük adatai alapján mindkét hosszúhatású inzulinanalóg farmakodinámiás profiljában az figyelhető meg, hogy a vércukorszint-csökkentő hatás kezdetben erőteljesebb, az idő múlásával ez a hatás gyengül. A két készítmény hatástartama a klinikailag használatos dózistartományban T1DM-ben 24 óra közeli, T2DM-ben meghaladja a 24 órát.

Jellemzők és bizonyítékok. Klinikai vizsgálatok igazolták a hosszúhatású inzulinanalógok terápiás hatásosságát és alkalmazhatóságát T1DM-ben NPH-típusú inzulinhoz és egymáshoz hasonlítva, – bázis-bolus rendszer részeként a glargin általában napjában egyszer, a detemirt kétszer adva (27-29). Utóbbi esetben – az NPH inzulinhoz képest – a detemir csökkentette az éjszakai hypoglykaemiák előfordulási gyakoriságát és kisebb testsúlynövekedést okozott (29). Jó – és hasonló – glykaemiás eredményeket kevesebb hypoglykaemiával társulva igazoltak a T2DM-ben végzett klinikai tanulmányok is mindkét hosszúhatású analóg alkalmazása során (30). A mai bizonyítékokon alapuló orvoslás korában ismét segítségül hívjuk a metaanalíziseket. Két metaanalízis igazolta glargin adása mellett a – különösen az éjszakai – hypoglykaemiák előfordulásának csökkenését (29, 31). *Rosenstock* rámutatott arra, hogy noha a HbA_{1c} <7% értéket elérő cukorbetegek száma nem különbözött a glarginnal, illetve az NPH típusú inzulinnal kezelt betegek csoportjában, a glarginnal kezelt csoportban bizonyított kevesebb hypoglykaemia agresszívebb kezelést tehet lehetővé.

Bazzano és mtsai a glargin NPH-típusú inzulinhoz összehasonlító T2DM-ben végzett randomizált kontrollált vizsgálatokat elemezve nem találtak különbséget a két inzulinféle vércukorszint-csökkentő hatásában (32). Kevesebb hypoglykaemiáról számoltak be a glarginnal kezelt betegek, azonban a megerősített vagy a súlyos epizódok előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns eltérés. Igen kis mértékben ugyan, de szignifikánsan kevesebbet híztak az NPH-val kezelt diabeteses egyének.

Vardi és mtsai Cochrane review formájában vizsgálták a glargin és a detemir hatásosságát T1DM-ben (33). Eredményeik alapján a hosszúhatású analógok klinikailag nem jelentős, de szignifikáns mértékben csökkentették a HbA_{1c} (-0,08) és az éhomi vércukor értékét, NPH inzulinhoz hasonlítva. A súlyos hypoglykaemiás epizódok és az éjszakai hypoglykaemiák ritkábban fordultak elő hosszúhatású analógok adása során. A testsúlynövekedés kifejezettebb volt a kontrollcsoportban.

Horvath és mtsai ugyancsak Cochrane review formájában elemzik a hosszúhatású analógok hatásosságát NPH típusú inzulinhoz viszonyítva T2DM-ben (34). Az anyagcserehatásban nem találtak különbséget, nem volt eltérés a súlyos hypoglykaemiák gyakoriságában sem. Az összes, a tünetekkel járó és az éjszakai hypoglykaemiák előfordulása azonban szignifikánsan kevesebb volt mind a glarginnal, mind a detemirrel kezelt cukorbeteg csoportjaiban.

Singh és mtsai metaanalízise sem talált jelentős klinikai előnyt a glykaemiás hatásban a hosszúhatású analógokat alkalmazó vizsgálatokat elemezve, a hypoglykaemiára vonatkozó adatok nem voltak egyértelműek (23).

Költséghatékonyság

Az eddigi adatok nem igazolták sem a gyorsíthatóságot, sem a hosszúhatású analógok – klinikailag jelentős – kedvezőbb glykaemiás hatását. A kevesebb hypoglykaemia és az ennek következtében lehetségessé váló agresszívebb kezelés és jobb beállítás a hosszúhatású analógok alkalmazásakor NPH típusú inzulin alkalmazó rendszerekkel szemben egyelőre hipotetikus jelentőségű, bizonyítékok nem támasztják alá. Nincsenek meggyőző evidenciák arra sem, hogy az analógok a szövődeményeket, a halálozást vagy az életminőséget kedvezően befolyásolják.

Ilyen esetben döntő módon esik latba a költséghatékonyság kérdése. Magyarországon 2008-ban az inzulinkészítmények között az analógok részesedése 44,5% volt, ez a költségek 58%-át tette ki (5)! Ha figyelembe vesszük, hogy nem támasztják alá bizonyítékok kedvezőbb anyagcserehatásukat, hosszú távú, a szövődemények kialakulását csökkentő, késleltető befolyásokról sincsenek adatok, mindenképpen megkérdőjelezhető ilyen elterjedt – és egyre terjedő – adásuk. Legalábbis a jelen formában: nem kellően átgondolva a javallatot és a szükségesnél jóval kevesebb szellemi energiát fektetve alkalmazásukba. És ez igaz orvosra (kellő ismeretek és az oktatás hiányosságai) és betegre (önellenőrzés, önmenedzselés hiányai, a kívánatosnál nagyobb rendszertelenség) egyaránt.

A költséghatékonyság kérdése döntően esik latba az Egyesült Királyságban a NICE ajánlásában is: nem ajánlja a hosszúhatású analógok rutinszerű alkalmazását T2DM-ben, csak megfelelő javallatok (pl. a beteg életét és beállítását nehezítő, ismétlődő hypoglykaemiák) esetében (1, 7). Számítások alapján az NPH típusú inzulinnal végzett kezelés – akár 10 éves tartamra kalkulálva – ugyanolyan hatásúnak, de olcsóbbnak bizonyult, mint az egyéb kezelési formák (1). Az NPH inzulin a glarginnal, valamint a detemirrel összehasonlítva mindkét hosszúhatású analóg hatásosabbnak, de jóval, az elfogadhatónál költségesebbnek bizonyult (7).

Kanadai szerzők, *Cameron és Bennett* randomizált, kontrollált vizsgálatokból származó metaanalízisek alapján végzett modellszámításai szerint csak a gyorsíthatású inzulinanalógok – különösen az aszpart – költséghatékonyságát sikerült bizonyítani T1DM-ben, humán regulá-

ris inzulinhoz hasonlítva (35). Ezzel szemben semmiképpen sem a véges egészségügyi források hatékony felhasználását jelenti a gyorsíthatóság analógok adása T2DM-ben, különösen nem a hosszútávú inzulinanalógok alkalmazása mindkét diabetes típusban

Inzulinkezelési rendszerek

A két diabetesforma eltérő jellegzetességei miatt az inzulinkezelés is – számos hasonlóság mellett – típusonként különbözhet.

Inzulinkezelés 1-es típusú diabetesben

E diabetes-típus fő kezelési formája az *intenzív inzulinkezelés*. *Jacobsen és mtsai* a bizonyítékok tükrében vizsgálva a T1DM inzulinkezelési rendszereit, három fő formát említenek (napjában négyszer adott, napi kétszer alkalmazott inzulin és inzulinadagoló pumpakezelés) (24). Noha a napi négyszeri inzulinadást csupán egy randomizált vizsgálat hasonlítja össze az inzulin kétszeri adagolásával, és ebben a vizsgálatban az anyagcserehelyzetben nem találtak eltérést, mégis a flexibilisebb életmódot biztosító, „bázis-bolus” inzulinrendszerek (napjában több-szöri inzulinadagolás) megfelelően „intenzifikálva” (intenzív konzervatív inzulinkezelés; ICT) jelentik ma – a DCCT bizonyítékaira alapozva – T1DM-ben a kötelezően választandó kezelési formát. Az ICT része a *rendszeres vércukor-önellenőrzés*, valamint azon *ismeretek* megtanítása és elsajátítása, amelyek lehetővé teszik egy előzetesen beállított *alaprendszer* életstílusnak és élethelyzeteknek megfelelő, *flexibilis alkalmazását* [a rövid hatású inzulin (valamint az étkezési idők, a táplálék mennyisége, a fizikai aktivitás) anticipáltan tervezett változtatása]. A T1DM-ben alkalmazható rendszerek alkalmazásának gyakorlati kérdéseit számos közlemény tárgyalja (14, 17, 36-39).

A DCCT intenzív kezelési ágában ugyancsak szerepet játszó inzulinadagoló pumpakezeléssel (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) az evidenciák tükrében – gyorsíthatóság inzulinanalóg alkalmazása mellett – az ICT-nél jobb anyagcserehelyzetet érhetünk el, nem növelve a hypoglykaemiák előfordulási gyakoriságát (24, 40). E kérdéssel részletesen foglalkoznak *Kerényi és mtsai* e lapszám másik közleményében (40).

Napjában kétszeri inzulint ma T1DM-ben ne adjunk, premix humán vagy premix analóg inzulinok napjában háromszor adva fixált életrend, non-compliance esetén megkísérélhető kezelési formák, szimulálva a napjában többször adott bázis-bolus inzulinadást.

Inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben

T2DM-ben az inzulinkezelési rendszerek és lehetőségek előtt két kérdést kell (újra) felvetnünk és tisztáznunk: Mikor kezdjük el az inzulin adását és mi a kezelés célja?

A különböző ajánlások eltérően fogalmazzák meg T2DM-ben az inzulinadás megkezdésének szükségességét.

Bár többnyire felvetik az inzulinkezelés mielőbbi megkezdésének javallatát, számos individuális – más – választási lehetőséget is hagynak.

Véleményünk az irodalom áttekintése alapján az, hogy – figyelembe véve a beteg korát is – tartsuk magunkat az ADA-EASD ajánlásokhoz: ha néhány hónapos „diéta – életmód-változtatás – metformin adása” kezelést követően nem érjük el a beteg számára kívánatos (<7%) HbA_{1c}-értéket –, kezdjük el inzulin adását! Minden egyéb halasztás, „sajnálát” csak a beteg későbbi esélyeit rontja.

Ami pedig a kezelési célértékeket illeti, a betegség kezdetén, jelentős társbetegségek és szövödmények híján – az elmúlt évek vitái ellenére, figyelembe véve a ma rendelkezésünkre álló bizonyítékokat – individuálisan, megingt csak korfüggően is megcélozható a <6,5 HbA_{1c}-érték is – de a <7% feltétlenül (41, 42)!

Az inzulinkezelés megkezdése T2DM-ben fiatal, hyperglykaemiás betegek esetében lehet a T1DM-ben is alkalmazott ICT.

Ha a „pszichológiai inzulinrezisztencia” áttörése az elsődleges cél vagy az algoritmus kezelési lépcsőjét kívánjuk követni, akkor – a metformin megtartása mellett – kezdetünk bázis inzulin adásával (11, 14, 43). Ezt a kezelést a vércukorértékek alakulása függvényében egészíthetjük ki – NPH típusú inzulinval kezdve – a készítmény napi kétszeri alkalmazásával vagy prandiális inzulinval. A hosszútávú inzulinanalóg alkalmazásának előnye az optimalizált NPH rendszerrel szemben a kevesebb hypoglykaemia. Ez agresszívebb kezelést tehet lehetővé.

Bizonyítékok támasztják alá a premix inzulinokkal megkezdett inzulinadás lehetőségét is (44-46). A humán és az analóg premix kezelés glykaemiás hatásai megegyezők, analóg adása esetén alacsonyabb posztprandiális vércukorértékekkel. A premix kezelés a bázis inzulin alkalmazásával szemben jobb anyagcserehelyzetet hoz létre, több hypoglykaemia mellett (46). Ez igaz a prandiális inzulin alkalmazására is.

A T2DM-ben alkalmazott inzulinkezelési formák részleteit illetően ismét csak egyéb közleményekre utalunk (11, 14, 36).

Következtetések

Az inzulinkezelés irodalmát, a bizonyítékokat, valamint a nemzetközi és a hazai gyakorlatot áttekintve elmondhatjuk, hogy az egyébként kitűnő, a palettát kibővítő, de az evidenciák és véleményünk alapján az eddigi inzulinféléségeket nem helyettesítő és kizorító inzulinanalógok promóciója nagyobb, mint a használatukkal eddig elért eredmények. Ez nemcsak saját véleményünk, hiszen – ezt tükrözve – nemrég jelent meg *Siebenhöfer-Kroitzsch és mtsai* kommentárja 'Insulin analogues: too much noise about small benefits' (47). Véleményünk szerint is válogatott beteganyag részére javallt ezen készítmények adása, és az így megtakarított forrásokat strukturált betegoktatásra kellene fordítani.

Lehet, hogy az új szerek jobb megismerésével és alaposabb oktatással az analógokkal is az eddiginél kedvezőbb eredményeket lehetne elérni, feladva a kényelmi

szempontokat és a szabadság ürügyén hirdett rendszertelenséget.

A másik gondolat, amit útravalóként szánunk az olvasónak, a valóban korai inzulinkezelés. Ezt sugallják az irányelvek, de értelmezésük megint csak elvész a számos egyéb antidiabetikum lehetséges adása útvesztőjében.

T2DM-ben (is) kezdjük el minél előbb és minél „intenzívebben” az inzulinadást, a kijelölt – egyéni, de minimum $HbA_{1c} < 7\%$ – célértékre törekedve, biztosítva ezáltal minden cukorbeteg későbbi lehetséges szövődésménymentességét és az egészségesekével megegyező életkilátásait!

Irodalom

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. NICE. Clinical guideline 66. www.nice.org.uk/guidance/CG66
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet 2007. http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf
3. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362:1090-1101.
4. Jermendy Gy, Nádás J, Szigethy E, Széles Gy, Hidvégi T, Paragh Gy és mtsai. A cukorbetegség és az emelkedett éhomi vércukor prevalenciája a hazai felnőttkorú lakosság körében: reprezentatív keresztmetszeti szűrővizsgálat eredményei. *Magy Belorv Arch.* 2008; 61:203-207.
5. Gajdácsy J. Az analóg inzulinkészítmények emelt, kiemelt támogatással történő rendelésének ellenőrzése. OEP Tájékoztató levél az analóg inzulinkészítmények emelt, kiemelt támogatással történő rendelésének ellenőrzésével kapcsolatban. 2009. 11.24. http://www.diabet.hu/dokumentumok.aspx?web_id=BC3ED913C08AACD#1047
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels, International Diabetes Federation, 2005. <http://www.idf.org>.
7. Centre for Clinical Practice at NICE. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. 2009. www.nice.org.uk/CG87
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:17-30.
9. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-559.
10. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2010. *Diabetes Care* 2010; 33:S11-S61
11. Jermendy Gy. (szerk.). A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban: A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009. *Diabetol Hung* 2009; 17 (Suppl 1):14-35.
12. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on glycated hemoglobin levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* (published online 18 May, 2010), DOI 10.2337/dc09-1727
13. Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* (published online 31 March 2010), DOI 10.1007/s00125-010-1702-3
14. Tamás Gy. Inzulinkezelés. *Magyar Belorvosi Arch* 2009; 62 (Suppl 3):133-136.
15. Tamás Gy. Inzulin a diabetes gyógyításában. In: Magyar I, Tamás Gy (szerk.). *Diabetes mellitus. Budapest, Medicina, 1979; 192-202.*
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
17. Tamás Gy. Inzulinkezelés 1-es típusú diabetesben. In: Winkler G, Baranyi É (szerk.). *Gyakorlati diabetológia. A diabetes gondozás vezérfonala. Budapest, Melania Kiadó, 2010; 109-124.*
18. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of Type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005.). *Arch Intern Med* 2009;169:1307-1316.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
20. Gerő L, Jermendy Gy. Inzulinanalógok. Budapest, Medicina, 2006.
21. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:1337-1344.
22. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003287. – update in *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003287.
23. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:385-97.
24. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86:1-10.
25. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1614-1620.
26. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:648-659.
27. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005; 22:850-857.
28. Pieber TR, Treichel H-C, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007; 24:635-642.
29. Crasto W, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ. New insulins and new insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2009; 85:257-67.

30. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30:1976-87.
31. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis combined glycosylated haemoglobin and hypoglycaemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;356:437-440.
32. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine* 2008; 25:924-932.
33. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006297.
34. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
35. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009;180:400-407.
36. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Scientific Review. *JAMA* 2003; 289:2254-2264.
37. DeVries JH, Natrass M, Pieber TR. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:441-454.
38. Bell DS. Insulin therapy in diabetes mellitus: how can the currently available injectable insulins be most prudently and efficaciously utilised? *Drugs* 2007; 67:1813-1827.
39. Gerő L. Az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulásának patomechanizmusa, tünettana és kezelési lehetőségei. *Orv Hetil* 2010; 151:533-539.
40. Kerényi Zs, Wudi K, Tamás Gy. Az inzulinadagoló pumpakezelés gyakorlata a bizonyítékok tükrében. *Orvosképzés* 2010; 85:137-144.
41. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32:187-192.
42. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-1772.
43. Brod M, Kongsr JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res* 2009; 18:23-32.
44. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther* 2007; 29(6 Pt 1):1254-70.
45. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008;149:549-559.
46. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009; 52:1990-2000.
47. Siebenhofer-Kroitzsch A, Horvath K, Plank J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. *CMAJ* 2009; 180:369-370.

Az inzulinadagoló pumpakezelés gyakorlata a bizonyítékok tükrében

Evidence based practice of insulin pump therapy

Kerényi Zsuzsa^{1,2}
Wudi Krisztina^{1,2}
Tamás Gyula^{1,3}

ÖSSZEFOGLALÁS A 30 éve ismert, mára bizonyítottan biztonságos és hatásos inzulinpumpa kezelés folyamatos szubkután inzulin infúzió (CSII) formájában az 1-es típusú cukorbetegség intenzív kezelésének egyik lehetséges és elterjedt módja. A napjában többször adagolt inzulint alkalmazó terápiával összehasonlítva evidenciák és metaanalízisek igazolják a pumpakezelés kedvező glykaemiás hatását, a HbA_{1c} érték 0,2–0,7%-os csökkenését. A súlyos hypoglykaemiák CSII alkalmazása során korábban leírt csökkenése a mai modern konzervatív inzulinrendszerek mellett már nem igazolható egyértelműen. Használata javíthatja az életminőséget, megfelelő betegekben és módon alkalmazva költséghatékony kezelési forma. Megkezdése olyan jól edukált és ismereteit, valamint javasolt kezelési rendszerét megfelelően alkalmazó 1-es típusú cukorbetegben indokolt, akinek HbA_{1c}-értéke normoglykaemiára törekedve is a kívánatosnál jóval magasabb. A pumpakezelés valós idejű folyamatos szöveti glükózméréssel kiegészítve arra alkalmas cukorbetegben az anyagcsere további javulását segíti elő. Ez a technológiai fejlődés a „hurok bezárásával” az automatikus glükószabályozás lehetőségét, a régóta megálmódott „mesterséges pancreas” kialakítását teremtheti meg.

KULCSSZAVAK inzulinpumpa, folyamatos szubkután inzulin infúzió, inzulinkezelés, bizonyítékok, metaanalízis

SUMMARY The insulin pump treatment in the form of a continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) – known for thirty years and nowadays proved to be safe and effective – is one of the potential and widely used methods of intensified therapy in type 1 diabetic patients. Evidences and meta-analyses confirm the favourable effect of pump treatment compared to multiple daily insulin injection regimens with a 0,2–0,7% decrease in the HbA_{1c} value. The fall of the frequency of severe hypoglycaemias during the use of CSII reported earlier cannot be unequivocally proven today in the era of the modern conservative insulin regimens. The use of CSII might ameliorate quality of life, it might be a cost-effective form of therapy using properly and in the right persons. Its application has to be considered in well-educated type 1 diabetic patients with a higher than desirable HbA_{1c} value despite aiming at normoglycaemia. The real-time continuous glucose monitoring augmented pump therapy might help in further improvement of glycaemic control in appropriately chosen patients. This technological development with „closing the loop” creates the possibility of an automatic glucose-regulation, the long-standing dream „artificial pancreas”.

KEY WORDS insulin pump, continuous subcutaneous insulin infusion, insulin treatment, evidence based, meta-analysis

¹Diabetes Gondozási Nemzeti Központ,
²Csepeli Egészségügyi Szolgálat, Diabetológia
³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Kerényi Zsuzsa
1212 Budapest,
Áruház tér 8.

E-mail:

zsuzsa.kerenyi@diabet.hu

Rövidítések

CGM	folyamatos (szöveti) glükóz monitor(ozás) (Continuous Glucose Monitoring)
CORE	Centre for Outcomes Research
CSII	folyamatos szubkután inzulin infúzió (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)
DCCT:	a Diabetes Beállításának és Szövődményeinek Vizsgálata (Diabetes Control and Complications Trial)
ICT:	Intenzív Konzervatív (Inzulin)-Kezelés (Intensive Conservative Therapy)
JDRF	Juvenile Diabetes Research Foundation
MAGE	Mean Amplitude of Glycaemic Excursions
MDI	napjában többször adott inzulinnal végzett kezelés; Multiple Daily Insulin (regimen)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

RT-CGM	valós idejű folyamatos (szöveti) glükózmonitor(ozás) (Real Time- Continuous Glucose Monitoring)
SD	standard deviáció
T1DM	1-es típusú diabetes mellitus
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus

Bevezetés

Az inzulinpumpa-kezelés a cukorbetegség intenzív inzulinkezelésének egyik formája, amelyet főként 1-es típusú, eltérő szempontok alapján válogatott betegeken alkal-

maznak. Az inzulint kezdetben intravénásan adagolták, adható intraperitoneálisan is, mai alkalmazása többnyire folyamatos szubkután inzulinfúzió (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII) (1, 2). Hordozható és beültetett inzulinpompákat ismerünk, ez utóbbi használata – részben invazivitása, részben technikai okok miatt nem terjedt el.

Történelmi adatok

Az inzulinfolyamatos, infúzióban adása injekciók helyett azon az elképzelésen alapult, hogy így az egészséges ember inzulinellátását utánozva jobb anyagcsere-helyzet érhető el. A fiziológiás inzulinválasztás fő összetevői a folyamatos (bazális) inzulinleadás, a lökészerű inzulináramlás az étkezések során (prandiális inzulinfúzió) és a visszacsatolás (feedback, closed-loop), a hasnyálmirigyszigeteknek a glükóz érzékelésén alapuló, inzulinszekréción alapuló változtatási képessége az euglykaemia fenntartása céljából. A fiziológiás viszonyokat utánzó, zárt rendszerű „mesterséges endokrin pancreas” kifejlesztésén már az 1960-as évek óta munkálkodnak (3). Az 1970-es évek közepére kifejlesztettek egy nagyméretű, ágy melletti készüléket, amely folyamatos intravénás vércukor meghatározás alapján, algoritmikus szabályozású glükóz- és inzulinadagolással 2-3 napig volt alkalmazható normoglykaemia fenntartására (4, 5), de a cukorbetegség tartós kezelésére nem volt alkalmas.

A következő elképzelés az volt, hogy talán hasonló eredmény érhető el folyamatos vércukormérés és feedback szabályozás nélkül is – az inzulinfúzióval. A rendszert „open loop”-nak, nyitott huroknak nevezték el.

Slama és mtsai 1974-ben öt napig viselhető, perisztaltikus pumpát tartalmazó hátságokat alakítottak ki, amely intravénásan adagolta az inzulint (2). Pickup és mtsai 1978-ban szubkután alkalmazható, elemmel működő, 159 gramm súlyú, hordozható inzulinpumpáról számoltak be (6). Ennek a pumpának két inzulinadagolási lehetősége volt: bazális inzulinfúzió, és egy ennek 8-szorosát étkezés előtt aktiválva beadható ráta. Ezek segítségével egy nap alatt normalizálta a beteg vércukor értékeit. Ezt követően sorozatosan jelentek meg közlemények, melyek egyéb metabolikus paraméterek normalizálódásáról is beszámoltak. Magyarország sem maradt ki a mesterséges pancreas és az inzulinpumpa korai alkalmazásából (7-9).

A CSII egyre szélesebb körű elterjedésével egyidejűleg erősödött az igény az időközben szintén elterjedt eseti otthoni vércukormérés mellett a glükóz folyamatos meghatározására (CGM). A szubkután elhelyezett CGM utólagos elemzésre, az RT-CGM (valós idejű folyamatos glükózmonitor) pumpákhoz illesztve, szöveti glükóz mérésére alkalmas (10).

1. táblázat

CSII és konzervatív (kétszeri, optimalizált, MDI) inzulinkezelés összehasonlításán alapuló vizsgálatokat elemző metaanalízisek jellemzőinek, eredményeinek összefoglalása

SZERZŐ, ÉV	CIT.	ANALIZÁLT VIZSGÁLATOK	KONTROLL	VIZSGÁLT PARAMÉTEREK VÁLTOZÁSA CSII MELLETT		MEGJEGYZÉS
				HbA _{1c}	HYPOGLYKAEMIA	
Pickup et al, 2002	1	12 RCT (CSII n=301)	optimalizált inzulinkezelés (n=299)	↓ 0,51% (vs. opt. inzulinfúzió)		
Weissberg-Benchell et al, 2003	13	52 tanulmány, n=1547;	konzervatív kezelés, MDI	↓	↓	↑ ketoacidózis (1993 előtt)
Siebenhofer et al, 2004	16	27 RCT	MDI; gyorshatású analóg vs. HRI	↓ 0,19% (gyorshatású analóg)		HRI változás NS
Jeitler et al, 2008	22	22 RCT (ebből 2 T2DM, 3 T1DM gyermek)	MDI	↓ 0,4% (vs. MDI)	↔	
Pickup et al, 2008	24	22 RCT vagy előtte/utána vizsgálat	MDI	↓ 0,21% (vs. MDI, RCT), ↓ 0,72% (vs. MDI, előtte/utána)	↓ súlyos hypo	1996-2006, HbA _{1c} -esés mértéke korrelál a kiinduló HbA _{1c} -szinttel
Pankowska et al, 2008	23	6 RCT, n=165 T1DM gyermek	MDI	↓ 0,24 (vs. MDI)	↔ súlyos hypo	
Monami et al, 2009	25	11 RCT, CSII gyorshatású analóggal	MDI, gyorshatású analóg	↓ 0,3% (vs. MDI)	↔ súlyos hypo	2000-2008, HbA _{1c} csökkenés 10 éves kor felett
Fatourehchi et al, 2009	29	15 RCT	MDI	↓ 0,2% (vs MDI, T1DM)	↔ súlyos hypo, éjszakai hypo	2002-2008

CSII: folyamatos szubkután inzulinfúzió; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat; HRI: humán reguláris inzulinfúzió; ↓ csökkent; ↑ növekedett; ↔ nem változott.

Az inzulinadagoló pumpakezelés használatának gyakorisága

Az inzulinadagoló pumpák technológiai fejlődése, növekvő biztonságossága, sokrétű alkalmazhatósága, a tudásanyag bővülése, a pumpahasználat kényelmi szempontjai és nem utolsósorban a biztosítók anyagi tehervállalása révén a pumpakezelés mind szélesebb körben terjed. Napjainkban 1-es típusú cukorbetegségben (T1DM) a rutin kezelés egyik lehetséges alternatívája. Vannak nagy pumpahasználó (USA 35%) és pumpát alig használó (UK, vagy Dánia <5%) országok, a közép-európai országokban ez általában 20% körül van (11). Magyarországon mintegy 2000 a pumpakezeltek becsült száma (a T1DM betegek közel 3%-a, ebből 7-800 gyermek (12).

A CSII lehetőségei és hátrányai

A folyamatos, szabályozható, a napszaki változásokat (hajnali, alkonyi, felkelési jelenségek) figyelembe véve előre programozható bázis inzulinadagolás a napi többszöri inzulin injekcióval szemben fiziológiásabb inzulinellátást biztosíthat. A prandiális inzulinadagolás megtervezésében figyelembe lehet venni az étkezés szénhidrát-tartalmát, összetételét (gyors, kevert, lassan felszívódó) is. A beadott inzulin felszívódásának változékonysága rendkívül kedvező ($\pm 5\%$).

Jelenleg elvi korlátai is vannak a sikeres pumpakezelésnek. A nem fiziológiás szubkután adagolás késlelteti az inzulin hatását. Ezt figyelembe kell venni pl. korrekciós dózisok beadásánál. A bázális ráta megváltoztatása utáni új egyensúlyi állapot eléréséhez órákra van szükség (3-5 óra), ezért nem érdemes sokféle bázisráta programozni. A mai open-loop pumpák legnagyobb hiányossága azonban a fiziológiás vércukor- β -sejt feedback hiánya.

Milyen evidenciák állnak rendelkezésünkre a pumpakezelésről?

A kezelés eredményességének első eleme a jó *anyagcserehelyzet*. Ezt ma megállapodás szerint a HbA_{1c} 7% alatti célértékének elérésével jellemezzük. Mai ismereteink alapján a hosszú távú szövődéymenyeség biztosítása a napi vércukorszint-ingadozások – a hyper- és hypoglykaemia – mértékének csökkentése (MAGE; SD) is. A második legfontosabb evidencia-mérőszám az ingadozásmentes normoglykaemia törekvő beállítást nehezítő *hypoglykaemia-gyakoriság* (súlyos, éjszakai, összes). A *költséghatékonyság* és az *életminőség* további nélkülözhetetlen elemei az evidenciák felmérésének.

A cukorbetegség kezelésének célja a normoglykaemiát minél jobban megközelítő vércukorértékek elérése és fenntartása, amely hosszú távon képes megakadályozni vagy legalább is jelentősen csökkenteni a késői szövődémyek kialakulását, az életminőséget rontó hypoglykaemiák lehetőség szerinti elkerülésével (DCCT). A CSII-től az anyagcsere javulását, a vércukorszint-ingadozások mérséklődését, a súlyos hypoglykaemiák megszüntetését és az

életminőséget rontó hypoglykaemiák számának csökkentését várjuk.

A szénhidrátanyagcsere-helyzet: HbA_{1c} , vércukor, glükóz variabilitás

A korai metaanalízisek az NPH bázis alapú, humán reguláris inzulinokat alkalmazó MDI rendszerek és CSII kezelés összehasonlításával szerzett tapasztalatokat elemezték. Ezek az átlag- HbA_{1c} és a HbA_{1c} -érték kismértékű, de egyértelmű csökkenését mutatták CSII kezelés mellett. Hasonlóan kedvezően változott a hypoglykaemiák gyakorisága és a vércukorszint-változékonyság, csökkent a napi inzulinszükséglet. *Pickup és munkatársai* metaanalízissel elemezték 12 randomizált, kontrollált vizsgálat (301 CSII és 299 injekciós kezelésre állított T1DM beteg, 2,5-24 hónapos követés) eredményeit. Az injekciós csoporthoz képest a pumpakezelt betegek átlagos vércukorértéke 1 mmol/l-rel, HbA_{1c} -szintje 0,51%-kal csökkent (1).

A pumpakezelés hatásosságával, biztonságosságával foglalkozó – a hagyományos inzulinkezeléssel összehasonlító – első, nagy betegszámot vizsgáló metaanalízis *Weissberg-Benchell és mtsai* tollából jelent meg (13). Ötvenkötő tanulmány, 1547 vizsgált betegének adatait elemezve arról adtak számot, hogy a pumpakezelés szignifikánsan csökkenti a HbA_{1c} - és az átlagos vércukorértéket, valamint a hypoglykaemiák számát. Az 1993 előtti közlemények azonban mind a konvencionális, mind az MDI kezeléssel szemben a diabetikus *ketoacidosis gyakoribb* előfordulásáról számoltak be. Gyermekek hosszabb távú pumpakezelése során még 2007-ből is találtunk adatokat a ketoacidosis incidenciájának háromszorosára emelkedéséről (14).

Hoogma és mtsai 11 európai centrumban vizsgálták a CSII és az NPH-alapú, napi többszöri inzulin adagolás hatását a szénhidrát-anyagcsere paramétereire, a hypoglykaemiára és az életminőségre. 272 beteg vett részt 6 hónapig a randomizált, kontrollált keresztvezet vizsgálatban. A CSII kezelés alacsonyabb HbA_{1c} -értéket és átlagos vércukorszintet, valamint kisebb vércukorszint-ingadozást eredményezett (15).

Siebenhofer és mtsai a gyors hatású inzulinanalógok és a reguláris inzulinok hatását vizsgálták T1DM betegekben, CSII és konvencionális intenzív inzulinkezelés formájában is alkalmazva azokat. Utóbbi esetben a főétkezések előtt adott gyors hatású inzulin mellé egy vagy kétszeri bázis inzulint adagoltak. A metaanalízis szerint a pumpában gyors hatású analóg inzulint alkalmazva kismértékű, de szignifikánsan jobb HbA_{1c} -értéket (-0,19%) értek el, mint reguláris inzulin használatával. Nem volt szignifikáns az eltérés, ha az inzulinokat MDI formában vitték be (16).

García-García és mtsai két évig tartó CSII, ill. glargin bázis alapú MDI kezelés hatását és biztonságosságát hasonlították össze gyermek és serdülő korú betegekben. A gyermekekben azonosan hatékonyak és biztonságosnak véleményezték a CSII és a glargin alapú MDI kezelést (17).

Schiaffini és mtsai szintén két éves követéses vizsgálatot végeztek gyermekekben annak eldöntésére, hogy random módon napi egyszeri glargin és étkezések előtt hu-

mán reguláris inzulin adó MDI-re, illetve aspart vagy lispro inzulinra váltott pumpakezelésre, melyik biztosít jobb bazális inzulin-ellátást. Az első év végére mindkét csoport HbA_{1c}-értéke szignifikánsan csökkent, de a második év folyamán csak a pumpával kezelt csoportban volt fenntartható ez a csökkenés (18). *Bruttomesso és mtsai* randomizált vizsgálatban tanulmányozták a CSII, valamint glargin alapú kezelés hatását a glükózvariabilitásra, amely CSII során 5–12%-kal kisebb volt. Hasonló HbA_{1c}-érték mellett pumpakezeléssel a vércukorértékek alacsonyabbak voltak, kevesebb hyperglykaemiás epizód fordult elő, a napi inzulinadag kisebb volt. A betegek elégedettebbek voltak a pumpakezeléssel (19).

Az új inzulinkezelési rendszerek, a hosszú hatású inzulinanalógok elterjedése kihívást jelentett a még nem tökéletes pumpakezelési technológiával szemben (20). Többen felvetették, hogy feleslegessé tették-e, helyettesítik-e a pumpakezelést (20, 21)? Az eddigi eredmények szerint T1DM-ben a pumpakezelés csökkentette a súlyos hypoglykaemiák gyakoriságát az NPH alapú MDI-vel szemben. A súlyos hypoglykaemiák száma általában azonos volt azonban, amikor az NPH alapú kezelést a glarginéval vagy a detemirével hasonlították össze. A CSII csökkentette a HbA_{1c}-t és a glykaemiás variabilitást az isophan alapú MDI-hez képest, de a glargin és a detemir a legtöbb betegben nem javította a HbA_{1c}-t és a glükózvariabilitást, különösen azon betegekben, akiknek kifejezett hypoglykaemia-hajlama volt (21). A CSII és a glargin alapú MDI kezelés fej-fej melletti összehasonlításaiban CSII alkalmazásakor alacsonyabb HbA_{1c}, fruktózamin és vérglükózszinteket mértek. Azt a következtetést vonták le, hogy a hosszú hatású inzulinanalógok nem tették szükségtelemmé a pumpakezelést, bizonyos betegekben a jelenleg elérhető legjobb terápiás lehetőséget nyújtja (21).

A 2008-ban közzét metaanalízisek T1DM felnőttek és gyermekek randomizált, kontrollált vizsgálatait elemezve, MDI-hez hasonlítva egybehangzóan a pumpakezelés HbA_{1c} csökkentő hatását igazolták (22-24). *Pickup és Sutton* elemzése szerint pumpakezelés mellett a legnagyobb HbA_{1c}-érték-javulást azok a betegek érték el, akiknek kiinduló értéke a terápia váltásakor a legmagasabb volt (24). *Monami és mtsai* 11 randomizált klinikai tanulmányt felölelő metaanalízisében gyors hatású inzulin analógot alkalmazó pumpakezelés eredményét hasonlították össze MDI-vel T1DM betegekben. A CSII-csoportban a HbA_{1c}-érték változás szignifikáns volt (-0,3%). A HbA_{1c} csökkenése csak azokban a tanulmányokban volt bizonyítható, amelyekben a betegek átlagkora 10 éven felüli volt, fiatalabb gyermekekben nem (25).

Az eddig említett vizsgálatok többnyire maximum fél-éves időszakban elemezték a pumpakezelés hatását. A mindennapos, rutin alkalmazás hosszú távú hatását nagy betegcsoportban kevesen vizsgálták. Gyermekekben végzett, három évre terjedő követéses vizsgálat (434 páronként illesztett T1DM beteg) eredményei szerint a HbA_{1c} szignifikánsan alacsonyabb volt a pumpakezelés első éve folyamán, de a harmadik évben az MDI csoporttal azonos szintre emelkedett (26). *Wood és mtsai* gyermek és serdülő kohorszban (161 beteg) vizsgálták a pumpahasználat hosszú távú kimenetelét. A betegek a beválasztáskor

napjában átlagosan 4,0±1,2-szer mérték vércukrukot, napi inzulin dózissal 1,0±0,3 E/kg, HbA_{1c}-értékük 8,4±1,4% volt. Egy évvel később az átlagos napi vércukor-meghatározás 4,5±1,7, a napi inzulin dózis 0,8±0,2 E/kg, a HbA_{1c} pedig 8,1±1,3% volt (minden induló vs. 1 éves adatra P < 0,01). 29 beteg (18%) 2,1±1,3 éves pumpakezelés után visszatért az injekciós kezelésre. A pumpakezelést abba hagyó betegek vércukorszint-mérési gyakorisága szignifikánsan ritkább, HbA_{1c}-értéke alacsonyabb volt a pumpakezelést folytatókénál (27).

Francia szerzők 43 diabetológus orvos praxisából minden felnőtt pumpával kezelt beteg (n=424) adatait elemezték. A pumpakezelés bevezetésétől a vizsgálati időpontig a betegek HbA_{1c}-értéke 9,1±1,9%-ról 7,8±1,4%-ra csökkent. Azon betegek HbA_{1c}-értéke, akiknek induló szintje 9% felett volt, 0,9%-kal jobban csökkent. Enyhe hypoglykaemia heti 2,7±2,5, súlyos hypoglykaemia évente 0,34 alkalommal fordult elő betegenként, a ketoacidosis gyakorisága 0,11/beteg/év volt. A HbA_{1c} és az enyhe hypoglykaemiák előfordulása között fordított összefüggést találtak, a súlyos hypoglykaemiákkal azonban nem volt összefüggés kimutatható (28).

Az áttekintett irodalom alapján a pumpakezelés hatására a HbA_{1c} kismértékű (0,2-0,6%), de szignifikáns csökkenése tapasztalható. A randomizált, kontrollált vizsgálatokban a HbA_{1c} csökkenése elmaradt az obszervációs vizsgálatokban észlelttől. Utóbbiak hosszabb időtartamúak voltak, nagyobb betegszámot foglaltak magukban, az e vizsgálatokban kapott kedvezőbb eredmények interpretálása azonban a bizonyítékok szempontjából csak óvatos megfontolással történhet. Nem tudhatjuk, hogy a pumpakezeléssel elérhető HbA_{1c}-csökkenés hosszú távon fenntartható-e. Azt sem tudhatjuk, hogy e kismértékű javulás (esetleges) hosszú távú fenntartása csökkent-e a diabéteszspecifikus szövődmények kialakulását. Elképzelhető az is, hogy a randomizált vizsgálatokhoz képest az obszervációs vizsgálatok azért mutatnak jobb eredményt, mert hosszabb idő alatt a betegek jobban megtanultak a pumpával együttélni, és a pumpa kínálta kezelési lehetőségeket jobban ki tudták aknázni. Erre azonban nincsenek bizonyító adatok. Annyi már biztosan elmondható, hogy azok a betegek nyerneket legtöbbet a pumpakezelésre történő áttérésből, akiknek HbA_{1c}-értéke a pumpakezelés bevezetése előtt – a diabétesz klasszikus kezelési elveinek betartása mellett is – 9% körüli volt.

T1DM betegek terhesége kapcsán, a terhességi kimenetelében, a diabétesz specifikus szövődeményeire gyakorolt hatásban és T2DM betegek esetében napjainkban még nem rendelkezünk a pumpakezelést támogató evidenciákkal.

Hypoglykaemia

A súlyos hypoglykaemia, az éjszakai hypoglykaemia és az attól való félelem a normoglykaemiára törekvő beállítás egyik legfontosabb gátló tényezője. Pumpakezelés mellett – fiziológiásat jobban megközelítő hatása miatt – joggal várható a hypoglykaemiák számának csökkenése. Felnőtt betegekben végzett obszervációs vizsgálatok legnagyobb része ezt a várakozást igazolta is.

Pickup és Sutton metaanalízisében az MDI-kezeltekben a súlyos hypoglykaemiák előfordulása szoros összefüggésben volt a diabetestartammal, felnőttekben gyakoribb volt, mint gyermekekben (24). Pumpakezelés mellett a súlyos hypoglykaemia az MDI-hez viszonyítva csökkent, aránya randomizált vizsgálatokban 2,89 (hypoglykaemia MDI/hypoglykaemia CSII), az „előtte/utána” elrendezésű tanulmányokban 4,34, az összes tanulmányt egybevetve 4,19 volt. A hypoglykaemia csökkenése azokban a betegekben volt a legszámtovább, akiknél a vizsgálat előtt az MDI mellett a leggyakoribb volt a súlyos hypoglykaemia. Hosszú távú (hároméves) követéses vizsgálatban *Jakisch és mtsai* azt találták, hogy a súlyos hypoglykaemia előfordulásának első évben az MDI-hez képest észlelhető csökkenése a harmadik évben is fennmaradt (26).

Monami és mtsai metaanalízisükben MDI, illetve CSII kezelést összehasonlítva nem találtak különbséget a súlyos hypoglykaemiák előfordulásában (25). *Fatourechi és mtsai* 15 tanulmányt véleményeztek. Nem találtak különbséget sem a súlyos, sem az éjszakai hypoglykaemiák gyakoriságában a két vizsgált kezelési forma között (29). Az enyhe hypoglykaemia pumpakezelés mellett a serdülőkorú és felnőtt betegekben, a keresztezett vizsgálatokban (nem szignifikánsan) kevesebb, a párhuzamos vizsgálatokba beválasztott gyermekekben viszont szignifikánsan több volt. A szerzők szerint napjainkban a mai modern intenzív konzervatív inzulinkezelési formákkal összehasonlítva nincs meggyőző bizonyíték a pumpakezelés hypoglykaemiát csökkentő hatásáról. Úgy tűnik, hogy a pumpakezelés hypoglykaemia-gyakoriságra kifejtett hatása vagy hatástalansága a vizsgálatok metodikájától, időablaktól, a beválasztott betegek korától olyan mértékben függ, hogy csak további, korrekt elrendezésű, hosszabb távú, prospektív vizsgálatok adhatnak választ a hypoglykaemiák előfordulásának pumpakezeléssel csökkenthetőségére.

A szöveti glükóztartalom valósidejű, folyamatos monitorozására alkalmas szenzorral támogatott pumpakezelés

Hozott-e változást a pumpakezelés eredményességében az utóbbi években kifejlesztett, a szöveti glükóztartalom valósidejű, folyamatos monitorozására alkalmas szenzorral támogatott pumpakezelés (10, 30, 31)?

Az első randomizált, szenzorsegítséggel végzett inzulinpumpa-kezelés eredményeiről *Hirsch és mtsai* számoltak be. A vizsgálati csoport RT-CGM monitorozást, a kontrollcsoport csupán vércukor-önellenőrzést végzett. A HbA_{1c} mindkét csoportban szignifikánsan csökkent, a csoportok közti különbség nem érte el a szignifikancia szintet. Azon betegek, akik a vizsgálati idő több mint 60%-ában használták a szenzort, a kevesebbet használókhoz képest szignifikánsan nagyobb HbA_{1c}-csökkenést értek el. A hypoglykaemiás tartományba eső görbe alatti terület a szenzoros csoportban nem változott, a kontrollcsoportban emelkedett, egymáshoz képest ez a különbség szignifikáns volt. A súlyos hypoglykaemiás események száma is több volt a kontrollcsoportban (32).

O'Connell és mtsai összehasonlították a betegek döntései alapján irányított szenzoros pumpakezelés hatását a standard CSII kezeléssel. Az elért HbA_{1c} átlaga 0,43%-kal alacsonyabb volt az intervenció csoportban. Akik a vizsgált időszak $\geq 70\%$ -ában viselték a szenzort, 0,51%-kal jobb HbA_{1c}-értéket értek el, mint azok, akik csak $< 70\%$ -osan használták az RT-CGM-et. Úgy tűnik, hogy az RT-CGM a viselési idő tartamával arányosan javíthatja a betegek anyagcsere-állapotát, azonban a 70% feletti alkalmazás nem volt általánosan elfogadott a vizsgált betegek körében (30).

A JDRF randomizált tanulmányban vizsgálta, hogy milyen tényezők jelezhetik előre a CGM használatának eredményességét. Megállapították, hogy a tartós szenzorviselést a > 25 éves kor, és a vizsgálat előtti gyakoribb napi vércukor önellenőrzés jelezte előre. A gyakoribb CGM használat szignifikánsan nagyobb HbA_{1c}-csökkenéssel párosult minden vizsgált korcsoportban. A szerzők szerint a közel mindennapos CGM alkalmazás gyakoribb a felnőtt, mint a gyermek vagy serdülő korú korosztályban. Hosszútávú hasznosságának előrejelzésében a gyakori napi vércukor-mérés és a kezelés kezdeti szakaszában tanúsított CGM-viselési fegyelem segíthet (33).

A jelenlegi, a CGM-mel kapcsolatos korlátokat, a reális elvárásokat és gyakorlatot *Hirsch* foglalta össze (10). A hosszabb távú eredmények alapján a megfelelő betegek kiválasztása kulcsfontosságú. Azok a betegek, akik nem értik, vagy nem gyakorolják az intenzív inzulinkezelés alapjait, nem alkalmasak e kezelésre. A CGM-et sikerrel használók azok, akik gyakran nézik a kijelzőt, folytatják a gyakori vércukormérést, felfogják és beépítik inzulinadagolási gyakorlatukba a készülék által jelzett várható vércukor tendencia-információkat, és tisztában vannak e módszer korlátaival. Önmagában ez a módszer sem csodatevő a jó diabetes-anyagcsere megvalósításában, hozzájárul azonban ahhoz, hogy képesek legyünk javítani a cukorbeteg életét. Hosszú távon az az elképzelés, hogy továbbfejlesztése fogja kikövezni az utat a zárt hurkú (closed-loop) eszköz megvalósításához (10).

Költséghatékonyság

Feltbower és mtsai populációs regiszter adatok alapján kiszámították, hogy az Egyesült Királyság yorkshiri területén minden családorvos praxisában 15 évenként fordul elő frissen diagnosztizált T1DM beteg (34). Amennyiben a frissen felfedezett T1DM betegek kis hányadát kezelik pumpával, ennek biztosítói többletköltsége olyan minimális, hogy messzemenően kifizetődő, figyelembe véve a jobb anyagcsere-állapotot és a hosszú távú morbiditásra előrevetítve remélt kedvező hatást.

A napi többszöri inzulinadagolás és a pumpakezelés költségeit összehasonlítva, az összevetés nagyon sok tényezőtől függ. Amennyiben csak a beadó eszköz és tíz éves költségét hasonlítjuk össze a pumpa és szerelék árával, a pumpakezelés sokkal drágább. A pumpakezelés költségeinek „állószerkezet” része a pumpa ára, amely az Egyesült Királyságban 2400-2750 £, 4-6 éves kihordási idővel ezt 5-600 £/évben adják meg. Az infúziós szerelék és az inzulin tartály költsége évente 1000-1200 £. Hozzáadva a vér-

cukormérés és a felhasznált inzulin árát, a pumpakezelés éves „anyagára” 2000£-ra tehető. Ehhez adódnak a gondozás és a különböző szintű oktatás költségei (vizit, betegoktatás, az ellátó személyzet képzése, továbbképzése). Ezt összegezve a pumpakezelés éves költsége 1600 £-tal több az MDI költségeinél (35).

A költséghatékonysági számítások, amelyek az alkalmazott modellekben figyelembe veszik, és számszerűsítik a várható hasznot is, többségükben költséghatékonyak minősítették a CSII kezelést (36, 37). *Cohen és mtsai* a pumpakezelés és a napi többszöri inzulinkezelés várható hosszútávú hatását vizsgálták modellezett serdülőkorú és felnőtt T1DM betegekben a költségekre és a betegség kimenetelére. Validált CORE diabetesmodellt alkalmazva a megnyert minőségi életevek, a hypoglykaemiás események számának csökkenése és a HbA_{1c} csökkenésének mértéke alapján azt a következtetést vonták le, hogy a CSII kezelés Ausztráliában megéri a ráfordítást (37).

A NICE 11 közleményt értékelt a pumpakezelés költséghatékonysága szempontjából. 3, az Egyesült Királyságban végzett vizsgálat az MDI-hez képest pumpakezeléssel átlagosan 1,2%-os HbA_{1c}-csökkenést feltételezve, 11 500–32 800£ költségdifferenciát számított minőségi évenként (38). Ennek alapján a pumpakezelés költséghatékonyságát – a várható hasznot – legalább kisfokú életminőség-javulás mellett, magasabb induló HbA_{1c}-érték és/vagy az életvitelt kezdetben tartósan és kedvezőtlenül befolyásoló hypoglykaemiák esetén tartották bizonyítottnak.

Életminőség

A MDI-vel, illetve pumpával kezelt cukorbeteg életminőségének összehasonlítását célzó vizsgálatok eredményei eltérőek. *Tsui és mtsai* 2001-ben nem találtak különbséget a két kezelési mód között (39). Azóta egyre több közlemény ír le javulást a betegek életminőségében CSII során (15, 40-42).

Az EQuality1 az egyik legnagyobb eset-tanulmány: 1341 CSII-vel vagy MDI-vel kezelt T1DM beteg által kitöltött három féle kérdőívet (Diabetes-Specific Quality-of-Life Scale; DSQOLS, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; DTSQ, SF-36 Health Survey; SF-36) elemeztek. A vizsgálat következtetése az volt, hogy a CSII kezelés az MDI-hez képest az életminőség javulásával jár, amely az életmód nagyobb flexibilitásából, a hypoglykaemiától való félelem csökkenéséből és a nagyobb kezelés-elégedettségéből adódik (43).

6 éves kor alatti T1DM gyermekek MDI és CSII kezelésének hatását vizsgálva a CSII-kezelt gyermekek apja/szülei a diabetes vonzatú aggodalom jelentős csökkenéséről számoltak be, miközben az MDI-kezelt gyermekek szüleiben fokozódott a gyermekük kezelésével kapcsolatos stressz. Az anyagcsere-paraméterek semmilyen tekintetben nem tértek el a két vizsgált csoportban (44, 45). Gyermekek és serdülőkorú T1DM betegek többcentrumos vizsgálatában (MDI vs CSII) a DTSQ kitöltése mind a gyermekek, mind a szülők részéről a CSII javára bizonyított nagyobb elégedettséget (46).

Az elemzett vizsgálatok összegezve arra utaltak, hogy T1DM betegek életminősége pumpakezelés mellett jobb,

mint MDI alkalmazásával. Elégedettebbek a kezelésükkel, annak ellenére, hogy kezelési eredményeik a célértékek elérése, vagy a hypoglykaemia gyakoriság szempontjából nem mindig javulnak. Kedvezőbbnek találják a pszichoszociális tényezőket, fizikai teljesítményüket, csökken a félelmük a hypoglykaemiától és a késői szövődményekről. Napi rutin tevékenységükben, diétájukban és szabadidejük eltöltésében nagyobb rugalmasságot tartanak megengedhetőnek, mint MDI kezelés mellett.

A sikeres(ebb) pumpakezelés feltételei

A pumpakezelés eredményein elgondolkodva felmerül a kérdés: ennyit vártunk, ennyit várhattunk-e az új technológia egyre szélesebb körű elterjedésétől? A vártnál kevesebbnek tűnik a kedvező bizonyítékok száma és ereje. Ennyit tud a pumpa vagy mi – orvosok, az egészségügyi ellátó team és a beteg együtt – tudunk csak ennyit? A várható elmaradó eredmények hátterében az esetek túlnyomó részében hamis elvárások és (időnként szakemberek által is hangoztatott) tévhitek áll(hat)nak. Említsünk néhányat ezek közül: „Nem kell rendszer, akkor, annyit, olyat ehét a beteg, amennyit akar”. Javallat is lehet a rendszertelen életmód. Kevés az étkezésszám, sok az egy étkezésre bevitt ételmennyiség, nem számolunk az inzulinhatás késésével, és így tovább. Mindig, mindent utólag és nem előre próbálunk háritani (hypo-hyperglykaemiás állapotok veszélye helyett magát az állapotot).

Ismert tény, hogy a bazális inzulinráta megváltoztatása az anyagcserehatás következményes változását indukálja. Euglykaemiás clamp vizsgálatban 3 inzulinrátát (0,5, 1,0 és 2 E/óra) infundáltak szubkután 4-4 óra hosszat, lispro inzulint alkalmazva. A vér lispro inzulin szintje az infúziós ráta megváltoztatása után 15-30 perccel kezdett emelkedni, de csak az adott infúziós periódus végére ért el új egyensúlyi szintet. A glükóz infúziós ráta még a megfigyelési periódus végére sem stabilizálódott (47).

A bazális ráta felfüggesztése a hypoglykaemiás állapot elkerülése céljából – amennyiben ez fél óránál hosszabb ideig tart – elkerülhetetlen hyperglykaemiás periódust von maga után, ismétlődő esetben inzulinrezisztencia kialakulásához vezethet (48). A bazális inzulinráta bármely okból végrehajtott csökkentése után tehát számítanunk kell arra, hogy az indukált hatásváltozás után az új egyensúlyi állapot kialakulására csak órák múlva számíthatunk.

A pumpakezelés jövőbeli ideális javallatának felállításához és a pumpakezelésre „responder” betegek kiválasztásához fontos azon jellemzők megismerése, amelyek alapján fokozható a CSII-kezelés hatékonysága. Elengedhetetlen, hogy a beteg (és partnere/családja) akarja a pumpakezelést, fogadja el a vele járó magasabb tudásszint és kezelésbe fektetett energia szükségességét.

Ne kerülhessen pumpakezelésre olyan beteg, aki – megfelelő betegoktatást követően –

- ▶ nem tart be bizonyos életrendi szabályokat, nem képes vagy nem hajlandó tervezni, előrelátni („ma mit fogok csinálni, mikor, mit fogok enni”);
- ▶ nem képes szemmel és/vagy kézzel súlyt becsülni;

- ▶ nem ismeri az általa leggyakrabban fogyasztott élelmiszerek 10 g-ra számított szénhidrát-tartalmát;
- ▶ nem rendelkezik a normál (éttermi) adagú ételféleségek egy adagja szénhidrát- és zsírtartalmának, valamint a szénhidrát-összetevők jellegének (gyors, lassú, kevert hatású) becslési képességével;
- ▶ nem tudja, mennyi a 10 g szénhidrátra adandó étkezési inzulinszükséglete (a nap különböző szakában);
- ▶ nem tudja, hogy 1 egység inzulin az anyagcsere-egyensúly állapotában (pl. reggel, étkezés nélkül) mennyivel csökkenti a vércukrát (feltételezve, hogy nem volt a megelőző napon hypoglykaemiája és nem kellett korrigálnia vércukorszintjét extra inzulinnal);
- ▶ nem képes hypoglykaemiát okozó helyzetek kezelésére, azaz nem tesz meg mindent a várható hypoglykaemia bekövetkezése előtti hártásra (vásárlás bevásárló központban, háztartás, sport, szexuális aktivitást megelőző inzulin ráta csökkentés);
- ▶ nem veszi figyelembe a menstruációs ciklus periódusai szerint változó bazális inzulinszükséglet változását.

Csak az a beteg kerülhessen pumpakezelésre, akit olyan központ pumpa gondozó/oktató csapata állít e kezelési formára, ahol biztosított a betegről elvárható tudásanyag átadása, begyakoroltatása, és az ismeretanyag ellenőrzése. A felkészítés több hónapot is igénybe vehet, amennyiben a beteg előzetes edukációs szintje nem megfelelő. A pumpakezelés előkészítését, a pumpa technikai ismertetését, a programozást és a próbaperiódust célszerű egy helyen, a teljes pumpacsapat elérhetőségét térben és időben biztosítani képes centrum felügyelete alatt végezni.

A próbaperiódus előtt és végén szoros monitorozás után döntsünk a pumpakezelés folytathatóságáról: lehető-

leg CGM eredmények, megfelelően naplózott adatok – amelyek tartalmaznak minden, a szénhidrát-anyagcserét befolyásoló faktort (vércukor, táplálékbevitel, inzulin, korrigáló inzulin, hypoglykaemia, fizikai aktivitás, menst-ruáció, szerelékcseré, esetleg vér keton) – ismeretében.

A pumpakezelés javallata

A pumpakezelés indikációjának megfogalmazása diabetes szervezetenként eltérő. Az e téren legalaposabb kiértékeléseken alapuló NICE olyan T1DM felnőtteknek, valamint 12 éven felüli gyermekeknek és serdülőknek javasol pumpakezelést, akiknek a HbA_{1c}-célérték megközelítését célzó MDI kezelésen életvitelüket kedvezőtlenül befolyásoló hypoglykaemiái vannak, vagy HbA_{1c}-értékük $\geq 8,5\%$ maradt. 12 éves kor alatt speciális, egyéni szempontok is mérvadók lehetnek (38).

A hazai ajánlásban megfogalmazott kritériumok szerint gyakorlatilag minden T1DM betegnél, akinek diabetesstartama 3 évnél hosszabb, és HbA_{1c}-értéke $>7\%$, indokolt lehet a pumpakezelés (hiszen még a legjobban beállított T1DM betegnek is lehet ismételt >8 mmol/l-es reggeli éhomi vércukorértéke, vagy havonta legalább három alkalommal észlelhető klinikai tünetekkel járó hypoglykaemiája) (49).

A szerzők véleménye szerint, amennyiben az eredmények (stabilitás, HbA_{1c}, hypoglykaemia-gyakoriság, súlyos hypoglykaemia előfordulása) CSII alkalmazásakor nem javulnak, mai hazai egészségügyi, gazdasági körülményeink között OEP finanszírozottan, csak a beteg kényelmi szempontjaira tekintettel nem tartjuk tartósan indokoltnak és fenntarthatónak a pumpakezelést.

Irodalom

1. Pickup JC, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593–598.
2. Slama G, Hauteconvature M, Assan R, Tchobroutsky G. One to five days of continuous subcutaneous insulin infusion on seven diabetic patients. *Diabetes* 1974; 23:732–738.
3. Kadish AH. Automation control of blood sugar. A servomechanism for glucose monitoring and control. *Transactions-American Society for Artificial Internal Organs* 1963; 19:363–267.
4. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovics Z, Botz CK, Zingg W, et al. Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. *Diabetes* 1974; 23:397–404.
5. Pfeiffer EF, Thum CH, Clemens AH. The artificial beta-cell. A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Hormone and Metabolic Research* 1974; 6:339–42.
6. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978; 1 (6107):204–207.
7. Tamás Gy, Bojta J, Bányai Z, Petrányi G Jr, Szalay J. Use of an artificial endocrine pancreas in diabetic pregnancy. *Horm Metab Res (Suppl)* 1979; 8:166–168.
8. Hermányi I, Tamás Gy Jr, Flautner L, Z Szabó L, Egyed J. Hordozható, folyamatos insulint adagoló pumpa perioperatív alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegekben. *Orv Hetil.* 1984; 125:1013–6.
9. Soltész G, Molnár D, Decsi T, Hamar A, Klujber L. The metabolic and hormonal effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in diabetic children. *Diabetologia.* 1988; 31:30–34.
10. Hirsch IB. Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2232–2238.
11. Pickup J. (ed). *Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring.* Oxford University Press, Oxford. 2009.
12. Kis JT, Kautzky L, Grosz A. Inzulinpumpa-kezelés 1-es típusú diabetes mellitusban. *LAM* 2009; 19: 583–586.
13. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1079–1087.
14. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, Weimer C, Slover R, et al. Improved glycaemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:421–428.
15. Hoogma RPL, Hammond R, Gomis D, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabetic Med* 2006; 23:141–147.

16. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47:1895-1905.
17. García-García E, Galera R, Aguilera P, Cara G, Bonillo A. Long-term use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections of glargine in pediatric patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:37-40.
18. Schiaffini R, Patera PI, Bizzarri C, Ciampalini P, Cappa M. Basal insulin supplementation in Type 1 diabetic children: a long-term comparative observational study between continuous subcutaneous insulin infusion and glargine insulin. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:572-577.
19. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, et al. In type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008; 25:326-332.
20. Hanraire H, Lassmann-Vague V, Jeandier N, Renard E, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art. *Diabetes Metab* 2008; 34:401-423.
21. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2):S140-S145.
22. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51:941-951.
23. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:52-8.
24. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765-774.
25. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol DOI* 10.1007/s00592-009-0132-5
26. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, Lepler R, Holterhus PM, Kapellen TM, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med* 2008; 25:80-85.
27. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2355-2360.
28. Riveline JP, Jollois FX, Messaoudi N, Franc S, Lagarde F, Lormeau B, et al. Insulin-pump use in everyday practice: data from an exhaustive regional registry in France. *Diabetes Metab* 2008; 34:132-139.
29. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:729-740.
30. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:1250-1257.
31. Gaál Zs. A glukózmonitorozás lehetőségei és kérdései. *Diabetol Hung* 2009; 17:5-13.
32. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastroianni J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:377-383.
33. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1947-53.
34. Felibower RG, Campbell FM, Bodansky HJ, Stephenson CR, McKinney PA. Insulin pump therapy in childhood diabetes-cost implications for Primary Care Trusts. *Diabet Med* 2006; 23:86-89.
35. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8 (43): 1-171.
36. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005; 22:1239-45.
37. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25:881-897.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence: Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 151: Review of technology appraisal guidance 57. NICE Publication, 2008. (<http://www.nice.org.uk/TA151>)
39. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro. A randomised trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection. *Diabetes Care* 2001; 24:1722-1727.
40. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care* 2002; 25:2074-2080.
41. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabetic Medicine* 2002; 219:746-751.
42. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabetic Medicine* 2005; 22:92-96.
43. EQuality1 Study Group—Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1, Writing committee: Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med* 2008; 25:213-220.
44. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 28: 1277-1281.
45. Opari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:377-383.
46. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:472-479.
47. Heinemann L, Nosek L, Kapitza C, Schweitzer M-A, Krinelke L. Changes in basal insulin infusion rates with subcutaneous insulin infusion. Time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1437-1439.
48. Zisser H. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin-pump infusion sets on glycaemic excursions. *Diabetes Care* 2008; 31:238-239.
49. Hidvégi T. Inzulinpumpa kezelés. In: Jermendy Gy. (szerk.). *A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009. Diabetologia Hungarica* 2009; 17:21.

A 2-es típusú diabetes orális kezelése

Oral antidiabetic treatment of type 2 diabetes mellitus

Somogyi Anikó¹
Nagy Géza¹
Varga Tímea¹
Rosta Klára²

ÖSSZEFOGLALÁS A tényeken alapuló orvosi irányelvek a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kezelésével kapcsolatban három területre összpontosítanak: az életmód megváltoztatására, a kardiovaszkuláris kockázati tényezők erélyes kezelésére és a vércukorszint normalizálására. A T2DM-re jellemző a perifériás inzulinrezisztencia, a hasnyálmirigy csökkent inzulinszekréciója és a máj fokozott glükózleadása. A betegség kezelésére alkalmazott gyógyszer csoportok ezek közül egy vagy több eltérést befolyásolnak kedvezően. Elsővonalbeli szernek a májban a glükózleadást csökkentő és a perifériás szövetek inzulinérzékenységét is fokozó metformint tekintjük. A további választási lehetőségek: a szulfonilureák vagy egyéb inzulinszekréciót fokozó szerek, az alfa-glükózidáz-gátlók és a tiazolidindionok. Az utóbbi években, a klinikai gyakorlatban is alkalmazzák az inkretin-mimetikumokat és az inkretin hatást fokozó DPP-4 gátlókat is. A vércukorszint normalizálása érdekében a különböző hatásmechanizmusú gyógyszerek kombinálhatóak egymással, illetve többségük inzulinkezeléssel is kiegészíthető.

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar,
¹II. Sz. Belgyógyászati
Klinika,
²I. Sz. Szülészeti és
Nőgyógyászati Klinika

KULCSSZAVAK 2-es típusú diabetes mellitus, orális antidiabetikumok, irányelvek, ajánlások

SUMMARY Evidence based medical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus focus on three areas: lifestyle changes, radical treatment of cardiovascular risk factors and normalization of blood glucose levels. Type 2 diabetes mellitus can be characterized by peripheral insulin resistance, diminished secretion of insulin of the pancreas, and increased glucose production of the liver. The therapeutic agents used to treat T2DM beneficially influence one or more of these abnormalities. Metformin belongs to the first-line treatment of T2DM, which ameliorates peripheral insulin resistance and diminishes glucose production of the liver. Further therapeutic choices are sulfonylureas, which enhance insulin secretion, alpha-glycosidase inhibitors, and thiazolidinediones. In the clinical practice of the last few years incretin mimetic compounds and DPP4 inhibitors, which enhance incretin effect, have also been administered. In order to normalize blood glucose level, drugs with different mechanism of action can be co-administered and most of them can be supplemented with insulin treatment.

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Somogyi Anikó
Semmelweis Egyetem
II. Sz. Belklinika
1088 Budapest,
Szentkirályi u. 46.
E-mail:
somogyi@bel2.sote.hu

KEY WORDS type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetics, guidelines, recommendations

Rövidítések:

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	American College of Endocrinology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
BMI	testtömegindex
EASD	European Association for the Study of Diabetes
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
GIP	glükóz-dependens inzulinotrop peptid
GLP-1	gukagonszerű peptid-1
HDL	high density lipoprotein
IDF	International Diabetes Federation
LDL	low density lipoprotein
MT	megbízhatósági tartomány

PA	plazminogén aktivátor
PROACTIVE	The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
RECORD	Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral agent combination therapy for type 2 Diabetes
SGLT	Sodium-Glucose Linked Transporter
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus
tPA-ag	szöveti PA antigén
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
vWF	vonWillebrand faktor

A diabetes mellitus súlyos, progresszív krónikus betegség, incidenciája folyamatosan nő és a fejlett országok népességének közel 10%-át érinti (1). A Magyarországon

Köszönetnyilvánítás:

Ez a munka a 258/09 nyilvántartási számú ETT és a Magyar Diabetes Társaság támogatásával jött létre

1. táblázat

A háziorvosi szolgálatához bejelentkezett 18 évesnél idősebb cukorbetegek száma 2007-ben*

ÉV	19-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-	ÖSSZES
Betegek száma	3878	13884	37523	112764	187023	191281	144674	690825

* Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, 2007

élő diabetesben szenvedő betegek számát 2007-ben több mint 600 ezerre becsülték (1. táblázat), világszerte 246 millió embert érintett a betegség. A cukorbetegség gyakorisága az életkorral nő, párhuzamosan az elhízottak számának növekedésével. Napjainkban a cukorbetegség száma a gyermekek között és egyes kisebbségekben is rohamosan emelkedik.

A cukorbetegségben 2-4-szer nagyobb valószínűséggel fejlődik ki súlyos kardiovaszkuláris betegség, mint nem cukorbetegségben (2-4). A diabetes a veseelégtelenség és a felnőttkorban bekövetkező vakság egyik vezető oka, a munkaképesség elvesztésének egyik fontos tényezője.

Az orvosoknak a diabetes elleni harcban két feladatuk van: ha lehet, megelőzni a betegség kialakulását az egészséges életmódra neveléssel és eredményesen kezelni a már kialakult betegséget.

Erőfeszítések a 2-es típusú diabetes egységesített kezelésére

Az elmúlt évtizedben a diabetes egységes kezelése érdekében a nemzetközi és a hazai szakmai társaságok irányelveket dolgoztak ki, melyek igyekeztek figyelembe venni a bizonyítékokon alapuló orvostudomány kritériumait. Ezek az irányelvek döntően az életmód megváltoztatására, a kockázati tényezők kezelésére és a vércukorszint normalizálására összpontosítanak.

Tudnunk kell, hogy a cukorbetegség kezelésének célja nem kizárólag a vércukor- és a HbA_{1c}-szint csökkentése, hanem a cukorbetegséggel kapcsolatba hozható szövődmények és a betegek korai halálzásának megelőzése, a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése. A vércukorszint kezelésére kidolgozott algoritmusokban nagy, jól tervezett klinikai vizsgálatokból származó elemek szerepelnek. Ugyanakkor tényként könyvelhetjük el, hogy a T2DM kezelésére jelenleg használatos gyógyszerek egy részénél még nem készültek el azok a magas evidenciaszintű vizsgálatok, melyek alapján megfelelő ajánlást lehetne megfogalmazni egyes gyógyszerek hatékony és veszélytelen alkalmazásáról.

A dolgozatban kizárólag a cukorbetegség gyógyszeres kezelésével foglalkozunk.

Kezelési célok és algoritmusok

A T2DM gyógyszeres kezelésének célja, hogy a vércukorszint minél jobban megközelítse a normális értéket, ugyanakkor ne kelljen jelentős hypoglykaemiától és a gyógyszerek mellékhatásától tartani.

2009-ben, Bécsben, az EASD éves találkozóján vezető diabetológusok a T2DM-ben ideális HbA_{1c}-célérték meghatározásával foglalkoztak. A szakértők álláspontja közötti különbség ismert volt: az ADA/EASD ajánlás szerint a HbA_{1c} kívánatos célértéke <7%, míg más szervezetek, köztük az AACE és az IDF szerint <6,5%.

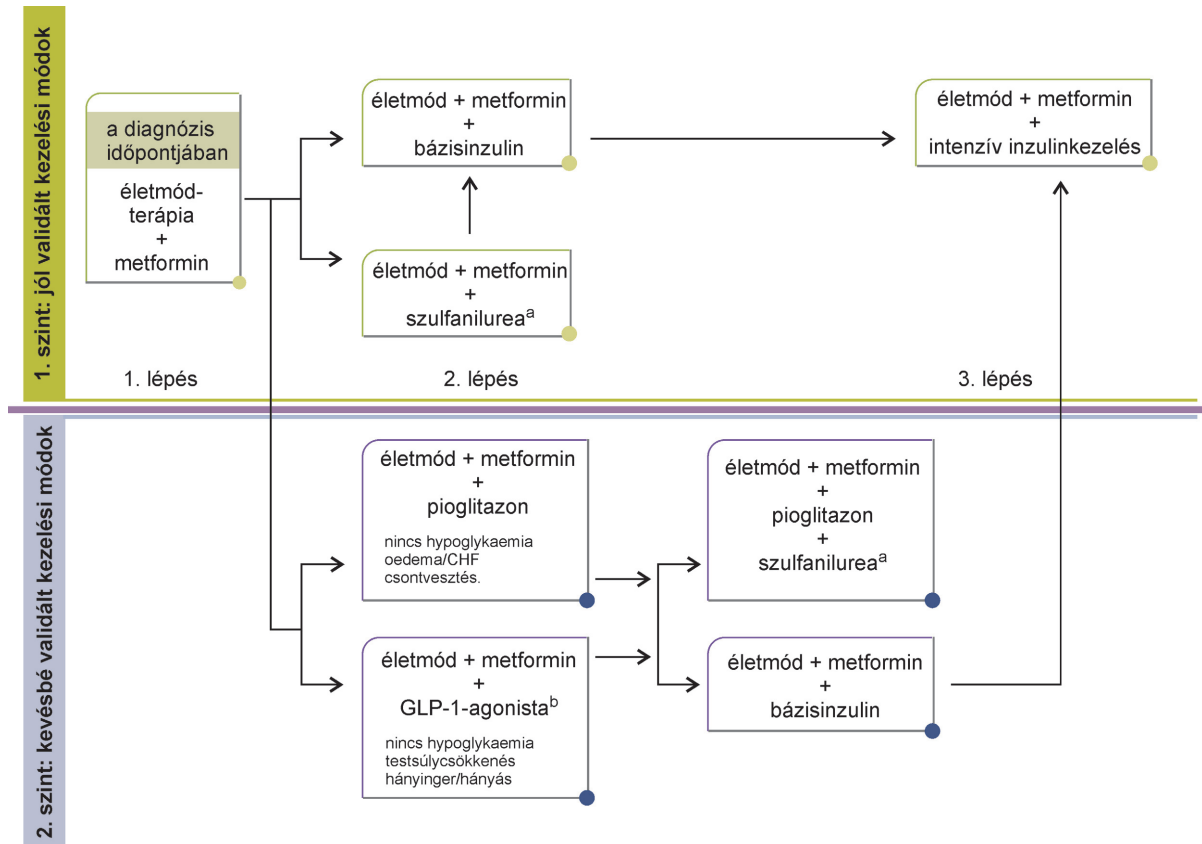
A jelenleg konszenzussal lezáródn látszó vitát a váltotta ki, hogy az „alacsonyabb jobb” elvet kétségessé tette az ACCORD vizsgálat (2008) (5), melyet korábban le kellett zárni, mint tervezték, mert a kardiovaszkuláris történések előfordulása szignifikánsan emelkedett az intenzíven kezelt cukorbetegcsoportban, ahol a HbA_{1c}-célérték 6,5% volt.

Az ugyancsak lezárt ADVANCE vizsgálatban (6) hasonló célértékek mellett nem észlelték az intenzíven kezelt betegekben a kardiovaszkuláris szövődmények előfordulási gyakoriságának növekedését. Azt találták, hogy ebben a csoportban a microalbuminuria progressziója csökkent. Az ADVANCE vizsgálatban hasonló kardiovaszkuláris eredményt észlelték a VADT vizsgálatban is (7).

Összességében az az álláspont alakult ki, hogy fiatalabb 2-es típusú cukorbetegknél (60 év alatt) az alacsonyabb HbA_{1c}-szint elérése az ideális. Idősebb, számos társbetegségben szenvedő betegeknek a 7%-os HbA_{1c}-szint megengedhető, mert alacsonyabb HbA_{1c}-értéknél nagyobb a hypoglykaemia veszélye, ami kísérő kardiovaszkuláris betegség fennállása esetén a betegek életét veszélyeztető következményekkel járhat. A nemzetközileg elismert szakértők egy csoportjának véleménye szerint a betegség felismerésekor törekedni kell az alacsonyabb HbA_{1c} elérésére. Évek óta fennálló betegségnél (12 év után) a nagyon szoros anyagcserekontroll megfontolandó. Ugyancsak felmerül, hogy a vércukorszint gyors csökkentése kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkben megfontolandó. A betegek kezelése ugyanakkor minden esetben egyéni megítélést igényel.

2006-ban jelent meg, majd 2008-ban módosították az ADA-EASD közös konszenzus nyilatkozatát a T2DM antidiabetikus kezeléséről (8). 2009 januárjában új ajánlás jelent meg (9), amely azt is figyelembe veszi, hogy egy adott kezelési forma magas szintű bizonyítékon alapszik-e vagy sem – és ennek alapján kerül előre, vagy szorul hátrébb a kezelési algoritmusban (1. ábra). A cukorbetegekkel foglalkozó orvosok (és a gyógyszergyárak képviselői) körében az új ajánlás jelentős „nyugtalanóságot” okozott, és annak megjelenése után kialakult vita még nem záródott le.

E közlemény megírásával egyidőben jelent meg, mintegy reagálásképpen, az AACE/ACE ún. „Diabetes Algoritmus”-a, amely a cukorbetegség kezelésében a HbA_{1c} értéke alapján határozza meg a gyógykezelést, különválaszt-



1. ábra

ADA/EASD „konszenzus-algoritmus” 2009 (9)

va a 6,5–7,5%, a 7,5–9,0% és a >9% HbA_{1c}-értékeknél ajánlott kezelési módokat. Ez az első olyan algoritmus, mely 10 gyógyszerosztályt foglal magába: a biguanidokat, a DPP-4 gátlókat, az inkretin-mimetikumokat, a tiazolidinonokat, az α-glukozidáz-gátlókat, a szulfanilureákat, a meglitinideket, az epesavkötvő gyantákat, az amilin-analógokat és az inzulinkezelést¹⁰.

A Magyar Diabetes Társaság 2009-ben megújított szakmai irányelve beépíti az ADA–EASD legújabb kezelési ajánlásait.

Szakmai elvárásaink az ideális orális antidiabetikumokkal szemben

Elsősorban, hogy hatékonyan és tartósan csökkentse az emelkedett vércukorszintet. A forgalomban levő készítményekről egységesen el lehet mondani, hogy rövid távon (kb. egy éven belül) jobban csökkentik a kórosan emelkedett vércukorszintet, mint a placebo. Ugyanakkor az is tény, hogy a gyógyszerek egy csoportjánál még nem fejeződtek be azok a vizsgálatok, melyek hosszabb távú hatékonyságukat igazolnák.

Előtérbe kellene kerülnie a kezelésben azoknak a készítményeknek, amelyek

- ▶ nem okoznak hypoglykaemiát, hatásuk vércukorszintfüggő. Ideális az a készítmény, amelyik a magas vércukorszintet csökkenti, ám, ha a vércukor a normális határon belül van, akkor nem változtatja. Ez jelentős biztonságot jelent, hiszen a hypoglykaemia kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkön hirtelen halált (ritmuszavar, szívizom ischaemia) okozhat;
- ▶ a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket (hypertonia, lipidek, húgysav, testsúly stb.) nem változtatják vagy javítják, és ezzel elősegítik a betegek kardiovaszkuláris rizikójának csökkenését.

Ez utóbbi a kockázati tényezők időszakos konkrét meghatározásán túl azzal is lemérhető, hogy az adott gyógyszert szedő csoportban csökken-e a kardiovaszkuláris megbetegedés-halálozás. Egy, a vércukorszintet hatékonyan csökkentő gyógyszer esetében azonban nehéz eldönteni, hogy a vércukorszint rendeződése vagy a gyógyszer egyéb tényezőkre kifejtett hatása, azok összességében, vagy a kockázati tényezők kezelése javítja-e a beteg életkilátásait.

A T2DM betegekben a cukorbetegség felismerésének időpontjában már kimutatható részben az inzulinrezisztencia, részben a béta-sejt-funkció megromlása. Az inzu-

2. táblázat

Metformin hatóanyag-tartalmú, 2010 februárban forgalomban levő (önállóan és kombinációban) készítmények Magyarországon

GYÓGYSZER-KÉSZÍTMÉNY NEVE	FORGALMAZÓJA	HATÓANYAG
AVANDAMET 2 mg/500 mg filmtabletta	SmithKline Beecham	rosiglitazon, metformin
AVANDAMET 2 mg/1000 mg filmtabletta	SmithKline Beecham	rosiglitazon, metformin
AVANDAMET 4 mg/1000 mg filmtabletta	SmithKline Beecham	rosiglitazon, metformin
COMPETACT 15 mg/850 mg filmtabletta	Takeda Global Research and Development Centre (Europe)	pioglitazon, metformin
EUCREAS 50 mg/850 mg filmtabletta	Novartis Europharm	vildagliptin, metformin
EUCREAS 50 mg/1000 mg filmtabletta	Novartis Europharm	vildagliptin, metformin
JANUMET 50 mg/1000 mg filmtabletta	Merck Sharp & Dohme	sitagliptin, metformin
MEFORAL 500 mg filmtabletta	Laboratori Guidotti	metformin
MEFORAL 850 mg filmtabletta	Laboratori Guidotti	metformin
MEFORAL 1000 mg filmtabletta	Laboratori Guidotti	metformin
MEGLUCON 850 mg filmtabletta	Sandoz Hungária	metformin
MERCKFORMIN 500 mg filmtabletta	Merck/Merck Serono Üzletág	metformin
MERCKFORMIN 850 mg filmtabletta	Merck/Merck Serono Üzletág	metformin
MERCKFORMIN 1000 mg filmtabletta	Merck Santé/Merck Serono Üzletág	metformin
MERCKFORMIN XR 500 mg retard tablettá	Merck Santé/Merck Serono Üzletág	metformin
MERCKFORMIN XR 750 mg retard tablettá	Merck Santé/Merck Serono Üzletág	metformin
METFOGAMMA 850 mg filmtabletta	Wörwag Pharma	metformin
METFOGAMMA 1000 mg filmtabletta	Wörwag Pharma	metformin
METFORMIN 1a Pharma 850 mg filmtabletta	1a Pharma	metformin
METFORMIN BLUEFISH 850 mg filmtabletta	Bluefish Pharmaceuticals	metformin
METFORMIN BLUEFISH 1000 mg filmtabletta	Bluefish Pharmaceuticals	metformin
METFORMIN MYLAN 850 mg filmtabletta	Generics UK	metformin
METFORMIN MYLAN 1000 mg filmtabletta	Generics UK	metformin
STADAMET 1000 mg filmtabletta	STADA Arzneimittel	metformin
VELMETIA 50 mg/1000 mg filmtabletta	Merck Sharp & Dohme	sitagliptin, metformin

linrezisztencia, ha a beteg fizikai állapota nem változik, nagyjából állandó szintű, míg a béta-sejt funkció további romlása várható. Erre utal, hogy a betegség előrehaladtával a hyperinsulinaemia megszűnik és a szénhidrát-anyagcsere fokozatosan romlik.

A UKPDS adatai szerint diétával és a fizikai aktivitás növelésével 3 éven belül csak a betegek 1/4-ében várható, hogy a HbA_{1c}-szintjük nem változik, és 9 éven belül csak 10%-ában, hogy nem romlik. A kezelést ezért a betegek többségében orális antidiabetikumokkal kell kiegészíteni. A jelenleg forgalomban levő gyógyszerek közül azok a készítmények kedvezőek és választandók a cukorbeteg kezelésére, amelyek vércukorszint-csökkentő hatásuk mellett nem növelik a betegek testsúlyát és a késői kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásának valószínűségét csökkentik. A UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) adatai szerint a jobb anyagcserekontroll csökkenti a szövődmények előfordulási valószínűségét. A HbA_{1c} minden 1%-nyi csökkenése a diabetezzel összefüggő halálozást 21%-kal, a szívinfarctust 14%-kal, a

mikrovaszkuláris komplikációkat 37%-kal és a perifériás érbetegséget 43%-kal csökkenti (11).

Az orális antidiabetikumoknak több csoportját különböztetjük meg.

Biguanidok

A metformint és a phenformint 1957-ben vezették be a cukorbetegség kezelésébe, de a phenformint a 70-es évek végén kivonták a klinikai használatból, mert alkalmazásakor laktacidosis kialakulását figyelték meg. A biguanidok ma használatos képviselője a metformin.

Hatását döntően a máj glükózkibocsátásának csökkentésével, kisebb részt a vázizomzat és a zsírszövet glükóz felhasználásának fokozásával és a bélből történő cukorfel szívódás mérséklésével éri el. Alkalmazása során csökken mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszint.

1998 – a UKPDS közlése – óta ismert, hogy a metformin csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját. A UKPDS túlsúlyos betegeket vizsgáló ágában 4209 beteg

vett részt, akik vagy konvencionális, vagy szulfanilurea/inzulin vagy metformin-kezelésben részesültek. A metformin-ágban levő betegek súlya és plazmainzulin szintje 10 éves megfigyelési időszak alatt nem változott szignifikánsan: azok az elhízott betegek, akiket metforminnal kezeltek, 6 év alatt 1 kg-ot híztak. Az inzulinnal és szulfanilureával kezelteknél a testsúly 4-6 kg-mal nőtt.

Egy francia vizsgálat, a The BigPRO (Biguanides and Prevention of the Risk of Obesity) (12) eredményét több közleményben is taglalták. A vizsgálatba nem inzulinrezisztens, elhízott, cukorbetegségben nem szenvedő vizsgálati egyéneket vontak be, akiket metformin vagy placebo terápiában részesítettek. A vizsgálat következtetése az volt, hogy metformin-kezelés mellett még a mérsékelt súlycsökkenés (0,9 és 2,3%) is kedvező irányba befolyásolta a tPA-ag (szöveti PA) és a vWF koncentrációját. A kezelés tehát az endoteliális faktorokat kedvezően befolyásolja, és ezen keresztül kedvező vaszkuláris hatású.

A metformin étvágycsökkentő hatásáért a következő tényezők lehetnek felelősek:

- ▶ a neuropeptid Y hypothalamicus koncentrációját emeli,
- ▶ az inzulinhatást javítja,
- ▶ növeli az energiatermelést, mert növeli a respirációs kvócienszt, javítja a glükóz felhasználását, ugyanakkor a glükóz felszívódását csökkenti.

Ha nem tudjuk a túlsúlyos, 2-es típusú cukorbeteg testvérét tartósan csökkenteni, a javasolt antidiabetikus kezelés alapvető kritériuma, hogy a jó vércukor-csökkentő hatás és minimális, nem életet veszélyeztető mellékhatások mellett a gyógyszer ne fokozza a beteg étvágyát és ezen keresztül testsúlyát. E feltételeknek a metformin megfelel.

Akut betegségben és iv. kontrasztanyag beadásával járó radiográfiás vizsgálatok esetén adását fel kell függeszteni (változatlan kreatininszint esetén 48 óra elteltével újra adható).

A metformin adása ellenjavallt veseelégtelenségben (ha a szérumkreatinin férfiban >130, nőben > 110 µmol/l, vagy a mért, ill. számított GFR <60 ml/min), kifejezett májkárosodásban, hypoxiával járó állapotokban, interkurrens megbetegedések esetén, általános érzéstelenítést igénylő műtétek perioperatív szakában, szívizominfarctus akut szakában, terhesség és szoptatás alatt. Az alkalmazásával kapcsolatos biztonsági előírások betartása esetén a tejsavacidózis fellépésének kockázata igen csekély, 0,01–0,084/1000 betegév. Egyéb mellékhatásai között hasi diszkomfort, hasmenés, igen ritkán B₁₂-vitamin-hiány fordulhatnak elő. A hasi panaszok a metformin kezdeti adagjának fokozatos növelésével nagyrészt elkerülhetők.

Önmagában adva hypoglykaemiát nem okoz. A HbA_{1c}-értéket monoterápiában adva mintegy 1-2,5%-kal csökkenti (2. táblázat).

Inzulinszekréciót fokozó szerek

A szulfanilurea típusú szerek (pl. glipizid, glimepirid) és a nem szulfanilurea típusú inzulinszekréciót-fokozó szerek (pl. nateglinid) a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek felszínén a káliumcsatornák zárása révén fejtik ki hatásukat. Az inzulinszekréciót fokozzák. Az összes inzulinszekréciót fokozó szer alkalmazása során előfordulhat hypoglykaemia, amely egyes esetekben és főleg idősebbeknél elhúzódó, kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél életet veszélyeztető is lehet. Fontos tehát elsősorban idős betegnél, ahol az egyenletes táplálkozás megkérdőjelezhető, hosszú hatású szulfanilurea adagolását mérlegelni. A szulfanilureák szedése mellett nőhet a testsúly.

A jelenleg forgalomban levő, nem első generációs szulfanilureák hatására a kardiovaszkuláris események gyakorisága nem nő, de nem is csökken (13). Az egyes készítmények között a szulfanilurea-receptorhoz való kötődésük alapján, hatástartamban, metabolizálódásban vannak különbségek, melyek a kezelés során jól kihasználhatóak.

A szulfanilurea-receptorhoz való kötődésük alapján megkülönböztetünk pancreas-szelektív (gliclazid) és nemszelektív – más szövetek, elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer szulfanilurea-receptoraihoz (káliumcsatornához) is kötődő – vegyületeket (az összes többi készítmény). Ez utóbbiak a glimepirid kivételével gátolják az ischaemiás prekondicionálás mechanizmusát.

Hatástartam szerint megkülönböztetünk rövid (glipizid, gliquidon) és hosszú (glimepirid, gliclazid, glibenclamid) hatású készítményeket. A gliquidon 95%-ban a májon át eliminálódik, ezért mérsékeltén beszűkült veseműködés mellett is adható. 200 µmol/l fölötti szérumkreatinin-szint és/vagy a mért vagy számított GFR <60 ml/min értéke esetén a gliquidon adása sem javasolható. A gliclazid pancreas-szelektív természete révén nem gátolja az ischaemiás prekondicionálást, és javítja az endothel-diszfunkciót. A glimepirid sem gátolja az ischaemiás prekondicionálást (3. táblázat).

A HbA_{1c}-értéket monoterápiában adva mintegy 1,5%-kal csökkentik.

Az étkezési vércukorszint szabályozók (prandiális glükózregulátorok, korábban glinideknek vagy meglitinideknek nevezett vegyületcsoport): az étkezésre bekövetkező inzulinválasztás korai vagy első fázisát serkentik a bázis inzulinszekréció befolyásolása nélkül. Hatásuk

3. táblázat

Dipeptidil-peptidáz-4 inhibitor tartalmú készítmények

GALVUS 50 mg tableta	(Novartis)	vildagliptin
JANUVIA 100 mg filmtableta	(Merck)	sitagliptin
XELEVIA 100 mg filmtableta	(Merck)	sitagliptin

4. táblázat

Szulfanilurea hatóanyag tartalmú, jelenleg forgalomban levő készítmények

GYÓGYSZER-KÉSZÍTMÉNY NEVE	FORGALMAZÓJA	HATÓANYAG
AMAGEN 1,2,3,4 mg tableta	Generics UK	glimepirid
AMARYL 1,2,4 mg tableta	Sanofi-Aventis	glimepirid
DIALOSA 1,2,3,4,6 mg tableta	Valeant Pharma Magyarország	glimepirid
DIAMITUS 1,2,3,4 mg tableta	TEVA Magyarország	glimepirid
DIAPREL MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tableta	Anpharm Przedsiębiorstwo	gliclazid
DIAPREL tableta	Les Laboratoires Servier	gliclazid
GILEMAL 5 mg tableta	Zentiva HU	glibenclamid
GILEMAL micro 3,5 mg tableta	Zentiva HU	glibenclamid
GLEMPID 1,2,3,4,6 mg tableta	EGIS	glimepirid
GLIBEZID 1,2,3,4,6 mg tableta	Pharmaceutical Company Jelfa S.A.	glimepirid
GLICLADA 30 mg módosított hatóanyagleadású tableta	KRKA d.d.	gliclazid
GLIMEGAMMA 2,4 mg tableta	Wörwag Pharma	glimepirid
GLIMEPIRID 1a Pharma 1,2,3,4,6 mg tableta	1a Pharma	glimepirid
GLIMEPIRID HEXAL 1,2,3,4,6 mg tableta	Hexal AG	glimepirid
GLIMEPIRID-ratiopharm 1,2,4 mg tableta	Ratiopharm Hungária	glimepirid
GLIMEPIRID-ZENTIVA 1,2,4 mg tableta	Zentiva HU	glimepirid
GLINDIA 1,2,3,4 mg tableta	Richter Gedeon	glimepirid
GLIPREX 1,2,3,4 mg tableta	Medico Uno Pharma	glimepirid
GLUCOBENE 1,75 mg tableta	Ratiopharm Hungária	glibenclamid
GLUCOBENE 3,5 mg tableta	Ratiopharm Hungária	glibenclamid
GLUCTAM 80 mg tableta	EGIS	gliclazid
GLURENORM 30 mg tableta	Boehringer Ingelheim International	gliquidon
LIMERAL 1,2,3,4 mg tableta	+Pharma Arzneimittel	glimepirid
MELYD 1,2,3,4 mg tableta	STADA Arzneimittel	glimepirid
MINIDIAB tableta	Pfizer	glipizide
SINTECAL 1,2,3,4 mg tableta	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	glimepirid

gyorsan kialakul és rövid tartamú. Hypoglykaemia fellépésének kockázata kisebb, mint a szulfanilureák használatakor, de hatástartamuk is rövidebb. A nem szulfanilurea típusú, inzulinszekréciót fokozó szerek adásakor testsúly-növekedés kevésbé gyakran fordul elő. Nincs elég adat arra, hogy a nem szulfanilurea típusú, inzulinszekréciót fokozó szerek kardiiovaszkuláris morbiditásra és halálózásra gyakorolt hatásáról következtetéseket vonhassunk le.

Inkretinmimetikumok és inkretinhatást fokozó szerek

A T2DM kezelésében megjelenő új terápiás lehetőségek az inkretin hatáson alapulnak. E készítmények egy-egy célzózzák az inzulin- és a glukagonhatás megváltoztatását.

T2DM-ben az inkretinhatás jelentős mértékben csökkent vagy teljesen hiányzik (14). A humorális inkretinhatásért két hormonszerű peptid, a glukagonszerű peptid-1

(GLP-1) és a glukózdependens inzulinotrop peptid (GIP) felelős. Az inkretinek az elfogyasztott étel szénhidrát-komponensének hatására szabadulnak fel a vékonybél enterokromaffin sejtjeiből, és inzulinszekretagóg hatásuk révén felelősek a posztprandiális inzulinválasztás több mint 2/3-áért. Féléletidejük mindössze néhány percre tehető, mert a felszabaduló hormonokat a dipeptidil peptidáz-4 (DPP-4) enzim nagy sebességgel bontja (15).

Az inkretin hatásmechanizmusú inzulinszekretagóg szerek két csoportját az inkretinhatás-fokozók és az inkretinmimetikumok alkotják.

Inkretinhatás fokozók, DPP-4-gátlók (gliptinek). A DPP-4-gátlók reverzibilisen gátolják a DPP-4 enzimet, így az élettani körülmények között elválasztódó inkretinek plazmaszintje tartós marad, hatásuk elnyúlik. A „gliptinek” közül a sita- és vildagliptinnel ismertek hosszabb távú klinikai megfigyelések. Ezeket a gyógyszereket Európában is törzskönyvezték, és Magyarországon is forgalomban vannak (4. táblázat).

A DPP-4-gátló készítmények orálisan adagolhatók. Törzskönyvezett alkalmazási területük a kombináció metforminnal vagy tiazolidindionnal (rosiglitazon vagy pioglitazon), ha a monoterápia nem elégséges. Monoterápiában alkalmazva az ADA-EASD 2008 januárjában közzé tett kezelési ajánlása felvette a sitagliptint az alkalmazható gyógyszerek közé. HbA_{1c} -értéket csökkentő hatását (monoterápiában alkalmazva) 0,5–0,8%-ban jelölték meg (16). Az inkretinek glükózfüggő felszabadulása miatt a DPP-4-gátlók nagy előnye, hogy nem okoznak hypoglykaemiát, a testsúlyra pedig semleges hatásúak. Arra vonatkozólag, hogy van-e megelőző hatásuk a szív- és érrendszeri komplikációkban, még nincsenek adatok. Mellékhatásaik enyhék, főleg nátha- és influenzaszerű tünetekből állnak.

Inkretinmimetikumok. Az inkretinhatáson alapuló készítmények másik csoportját a DPP-4-rezisztens inkretinmimetikumok alkotják. Ide tartoznak a GLP-1-receptor-agonisták és a natív GLP-szerkezet módosítása révén előállított GLP-1-analógok.

GLP-1-agonisták. A GLP-1 receptor agonista exenatid (Byetta – Eli Lilly) Európában olyan T2DM-ben szenvedők kezelésére javasolt, metforminnal és/vagy szulfanilureával kombinációban, akiknél az előbb említett orális készítmények maximálisan tolerálható adagjával nem biztosítható a megfelelő szénhidrát anyagcsere egyensúly. Az exenatid előnyös hatással van az inzulinszekréció első (gyors) és második (elhúzódó) fázisára is. Glükózdependens módon csökkenti a posztprandiális glukagonszekréciót, lassítja a gyomorürülést, elősegítve ezzel a teltségérzés kialakulását és a csökkent táplálékfelvételt. Hátránya, hogy csak parenterálisan adagolható. Elhúzódó hatású (LAR: long acting release) változata kényelmesebb, heti egyszeri alkalmazást tesz lehetővé.

Az előbbi orális készítményekkel szemben hatalmas előnye, hogy tartós adagolása során csökken a testsúly. Az exenatid HbA_{1c} -értéket csökkentő hatása (monoterápiában alkalmazva) 0,5–1,0%-ra tehető (17, 18). Mellékhatásai leginkább a gyomor-bélrendszert érintik, leggyakrabban hányinger, hányás jelentkezhet.

GLP-1-analógok. A liraglutid a natív GLP-1 analógja (20) (Victoza – Novo Nordisk). Szubkután adagolható, lassan felszívódó DPP-4-rezisztens antidiabetikum. A hosszú felezési idő biztosítja a GLP-1-receptoron az agonista hatást. Az eddigi eredmények alapján a liraglutid hatékonyan csökkentette a T2DM-ben szenvedők HbA_{1c} -értékét, a kezelés során csökkent a testsúly, és a hypoglykaemia kockázata is minimális. Mellékhatásként – leginkább a kezelés elején – hányinger és hányás jelentkezhet.

A felsorolt készítmények a T2DM kezelésének új, hatékony alternatívái lehetnek. A terápiában képviselt helyük ma még nem egyértelműen körvonalazódott. Érvek sorakoztathatók fel monoterápiában történő korai adásuk mellett is, de elsősorban más antidiabetikumokkal kombinált alkalmazásuk látszik reális javallatnak.

Tiazolidindionok

A tiazolidindionok (vagy glitazonok) közül a jelenleg forgalomban levő rosiglitazon és a pioglitazon inzulin-szenzitizáló gyógyszerek, melyek javítják a glykaemiás kontrollt 2-es típusú cukorbetegségben. Monoterápiában adva 0,5–1,4%-kal csökkentik a HbA_{1c} -szintet.

Adásuk ellenjavallt súlyos vese-, illetve a hepatoparenchimas enzimek emelkedésével járó májműködési zavarban, NYHA I-IV. stádiumú keringési elégtelenség fennállásakor. Monoterápiában is alkalmazható, metformin-intolerancia vagy ellenjavallat esetén. Magyarországon a tiazolidindionok nem adhatók együtt inzullinnal.

Hatásmechanizmusuk nem teljesen ismert. Részben stimulálják a peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor- γ -t (PPAR- γ), részben növelik az exogén és endogén inzulin iránti érzékenységet az izom és a zsírszövetben, valamint a májban. Mindkét vegyület növeli a testsúlyt, perifériás vízretenciót okoz (oedema alakulhat ki), és mindkét vegyületnél leírták kongesztív szívelégtelenség kialakulását (19, 20). A nefronban a PPAR γ aktivációja elősegíti az epiteliális nátriumcsatornák kifejeződését, növeli a nátrium- és sóvisszaszívódást (21). Éppen ezért ezeknek a vegyületeknek a kardiovaszkuláris biztonsága az utóbbi években megkérdőjeleződött (22). Egy 42 randomizált vizsgálatot összehasonlító metaanalízisben (rosiglitazon, placebo vagy egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszer) azt találták, hogy a rosiglitazon a szívizominfarktus valószínűségét és a mortalitást növeli (23). Más analízisek (24) nem találtak szignifikáns emelkedést a szívinfarktus és kardiovaszkuláris halálozás terén a rosiglitazont szedőkben.

A RECORD vizsgálatban 4458 beteget követtek átlagosan 5,5 éven keresztül, akik a vizsgálat előtt metformin vagy szulfanilurea kezelésben részesültek. A betegek felében a kezelést rosiglitazonnal egészítették ki, a fennmaradó részük szulfanilurea vagy metformin kezelést kapott eredeti gyógyszerelése mellé. A vizsgálat azt mutatta, hogy a rosiglitazon T2DM-ben növelte a szívelégtelenség és – főleg nőkben – a csonttörések számát. Ugyanakkor a rosiglitazon szedése mellett nem növekedett a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás valószínűsége, összehasonlítva a standard vércukorszint-csökkentő kezeléssel.

A pioglitazon hatásait és mellékhatásait vizsgáló, nagy betegcsoporton végzett vizsgálatban (PROACTIVE) a gyógyszer a placebóval azonos hatást mutatott a makrovaszkuláris szövődményekre, az összhálozásra, a nem halálos és a néma infarctusra, a stroke-ra, a végtag-amputációkra, az akut coronaria szindrómára, koszorúérműtét vagy perkután beavatkozásra és alsó végtagi érműtétre vonatkoztatva (25). A szívinfarktus 16% csökkenést mutatott. A kedvező hatások részben a pioglitazon előnyös antilipémiás hatásának – növeli a HDL-koleszterin-szintet és csökkenti a kis denz LDL-koncentrációt – köszönhetőek (26).

Alfa-glukozidáz-gátlók

Az alfa-glukozidáz-gátlók a vékonybélsejtek kefeszegélyén gátolják az összetett szénhidrátok lebontását végző alfa-glukozidáz enzimet, így lassítják az abszorpciót. Hatásukra a posztprandiális glykaemiás görbe ellaposodik. Az akarbóz a HbA_{1c}-értéket monoterápiában adva mintegy 0,5–0,8%-kal csökkenti.

Emésztőrendszeri mellékhatásokat, haspuffadást, fokozott bélgáz-képződést (78%), hasmenést (14%) okozhat, ami az adag fokozatos bevezetésével enyhíthető. Szűk sérvkapujú hasi sérvvel rendelkezőkön adásuk fokozott óvatosságot igényel. Máj- és vesekárosodás fennállása esetén adása óvatosságot igényel, mert bár csak 3–4%-a szívódik fel a bélből, a felszívódott rész teljes egészében a májban metabolizálódik, a metabolitok pedig részben a vesén át ürülnek.

Mikor és kinek adható?

A STOP-NIDDM-vizsgálat során azon IGT-ben szenvedő betegekben, akik akarbóz-kezelésben részesültek, az új diabetes incidenciája 36%-os csökkenést mutatott, és az új hipertonia kialakulásának kockázata 34%-kal, a szívizominfarctus előfordulása 91%-kal, bármilyen kardiovaszkuláris esemény kockázata 49%-kal csökkent. Az akarbóz a vizsgálat alapján IGT-ben szenvedő betegekben alkalmas a T2DM megelőzésére, illetve kialakulásának késleltetésére.

A MeRIA7-vizsgálat keretében történt metaanalízis eredményei alapján az akarbóz T2DM-ben bármely kardiovaszkuláris esemény bekövetkezésének valószínűségét 35%-kal, a szívinfarktusz kockázatát 64%-kal csökkentette. Az akarbóz tehát mind IGT-ben, mind T2DM-ben szenvedőkben alkalmas a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére (27).

Az alfa-glukozidáz-gátló (általában kombinációs) kezelés kapcsán előforduló hypoglykaemia megszüntetésére glükózt kell használni, és nem szabad összetett szénhidrátokat.

Az új ajánlások egyik legvitatottabb pontja szakmai körökben ennek a posztprandiális hyperglykaemiát jól csökkentő és a T2DM kialakulását késleltető gyógyszernek a háttérbe szorítása.

Amilin-analógok

A pramlintid a humán amilin szintetikus analógja, amely csökkenti a plazmaglukagon-szintet, késlelteti a gyomorürülést és csökkenti az étvágyat. Fő hatása, hogy csökkenti a posztprandiális hyperglykaemiát és súlycsökkenést okoz. Főleg 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők kezelésére szolgál, de az utóbbi időben 2-es típusú cukorbetegnek is adják étkezés előtt, a posztprandiális hyperglykaemia csökkentésére, injekció formájában. Az inzulin adagja 50%-kal csökkentendő a kezelés elkezdésekor. A HbA_{1c}-értéket monoterápiában adva mintegy 0,5–1,0%-kal csökkenti. Hazánkban nincs forgalomban. Gyomor-bélrendszeri mellékhatásai vannak. Ára egyelőre magas.

Új hatásmechanizmusú, klinikai bevezetés előtt álló, reményt keltő gyógyszerek a T2DM kezelésében

Szelektív nátrium–glükóz kotranszporter gátlók

Újdonságuk, hogy a glükóz vesén keresztül történő ürülését segítik elő az inzulintól független módon. A diabetes terápiájának palettája – ha a klinikai vizsgálatok e szerek hatékonyságát és biztonságosságát igazolják – feltehetően egy olyan új támadáspontú vegyülettel bővíthet, mely az eddigiekkel kombinálható lesz, a betegség bármely stádiumában alkalmazható és a hyperglykaemiát közvetlen módon csökkenti. Ezek közül a dapagliflozin az egyik legreménykeltőbb²⁸.

Glükóztanszporter-2-gátló szerek. A vesék szerepe a humán glükózhomeosztázis szabályozásában elengedhetetlen. A filtrált plazmaglükóz 99%-a visszaszívódik a tubulusokon. A reabszorpció 90%-áért a proximális vesetubulusokban található glükóztanszporter-2 (SGLT2), a maradék 10%-ért a glükóztanszporter-1 (SGLT1) a felelős (29).

A vegyület biztonságosságát, tolerálhatóságát, farmakokinetikáját és farmakodinamikáját egészséges önkéntesekben vizsgálva a dapagliflozin dóziszfüggő plazmakoncentrációt ért el, féléletideje 17 óra. A kiválasztott glükóz mennyisége 14 nap alatt nem növekedett az első napi mennyiséghez képest. A farmakológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a dapagliflozin 20–50 mg adagolásban közel teljes mértékben gátolja a SGLT2-t legalább 24 órán keresztül (30). Preklinikai adatok alátámasztják, hogy a dapagliflozin, vagy a sergliflozin igen specifikus, szelektív SGLT2 gátlók, dóziszfüggő mértékben glükózuriát indukálnak, így csökkentik a vércukorszintet. Ez a mechanizmus várhatóan kevésbé hypoglykaemizáló hatású, hiszen nem érinti a vércukorszint szabályozásában szereplő egyéb fiziológiai folyamatokat. T2DM-ben a dapagliflozin kontrollált glükózuriát okozott, mely napi 200–300 kcal veszteséggel járt és testsúlycsökkentő hatásának bizonyult (2 hét alatt 1,3–2 kg fogyás).

Egy másik vizsgálat szerint az éhomi vércukorszint dóziszfüggő módon csökkent dapagliflozin hatására és a betegek OGTT eredményei is szignifikánsan javultak a plácébóval kezelt betegekéhez képest. A vizelettel kiválasztott glükóz mennyisége a 14 napig tartó vizsgálat végére enyhén csökkent, amit a szerzők azzal magyaráznak, hogy a javuló glykaemiás kontroll miatt kevesebb glükóz filtrálódik a vesékben (30). Az eddig publikált eredmények azt igazolják, hogy a dapagliflozin szignifikánsan csökkenti az éhomi és posztprandiális vércukrot, a HbA_{1c}-értéket és a betegek testsúlyát.

Hosszú távú klinikai vizsgálatok eredményei szükségessé ahhoz, hogy a glycosuriát okozó hatóanyagok e csoportját a diabetes kezelésébe bevonhassuk, mindazonáltal ezek a szerek új támadáspontjukkal új lehetőséget nyújthatnak a cukorbetegség terápiájában^{31,32}.

A bromokriptint dopaminreceptor-agonista hatásánál fogva elsősorban hyperprolactinaemia, acromegalia és Parkinson-kór kezelésére használják. Kedvezően befolyásolja az inzulinrezisztenciát, és javítja a glükóztoleranciát. T2DM-ban klinikai vizsgálata folyik.

Epesav-kötő gyanták

T2DM-ben az epesavkötő gyanták csökkentik a vércukorszintet. A koleszevelám hidrokloriddal – egy epesavkötő gyantával – végzett klinikai vizsgálatok is megerősítették ezt a megfigyelést (33-34). A koleszevelám HCl-t, mint kiegészítő kezelést az FDA 2008-ban engedélyezte a T2DM kezelésében (35). Az epesavszekvenálók glükózsint-csökkentő hatásmechanizmusa még nem tisztázott. Ezek a vegyületek nem hatnak szisztémásan, megkötik az epesavakat a gyomor-bélrendszerben, ezáltal kivonják az enterohepatikus keringésből. Fokozódik az epesavak szintézise a koleszterol 7-alfa-hidroxiláz segítségével, és ezáltal a koleszterin fokozott felhasználása csökkenti az LDL-koleszterin-szintet. Feltételezik, hogy az epesavak kedvezően befolyásolják azokat a jelátvivő molekulákat, melyeknek metabolikus hatásuk is van, hatnak a különböző membránokra és nukleáris receptorokra.

Hogyan kezeljük gyógyszeresen a 2-es típusú cukorbetegséget?

A T2DM kezelésekor az első lépés az éhomi vércukorszintek normalizálása részben diéta bevezetésével, részben kezdetben kisdózisú, majd hetenként emelt dózisú metforminnal. Ezzel a technikával a gyógyszer emésztőrendszeri tüneteit minimálisra lehet csökkenteni. Figye-

lembe kell venni, hogy nem adható máj- és előrehaladott vesebetegségben, adása mérlegelendő idősekben.

Amennyiben ezzel a gyógyszerrel nem rendezhető a szénhidrát-anyagcsere vagy metformin-intolerancia áll fenn, további hatékony szerek közé tartoznak a szulfanilureák. A szulfanilurea típusú inzulinszekréciót fokozó szerek adása idősekben megfontolandó a hypoglykaemia veszélye miatt. Második választandó gyógyszer lehet a tiazolidindion-csoportba tartozó vegyületek egyike olyan betegekben, akik nem szenvednek kongesztív vagy ischaemiás szívbetegségben, májbetegségben. Ha kifejezett posztprandiális hyperglykaemiát észlelünk, alfa-glukozidáz-gátlók adása javasolható. Ez utóbbi gyógyszer bármilyen kombinációban használható. Ha a metformin-kezelés mellékhatásai miatt nem adható és a szulfanilurea mellett további gyógyszeres kezelést szeretnénk alkalmazni egyéb szerek, így (metforminnal vagy tiazolidindionokkal való kombinált kezelésre is jóváhagyott) DPP-4 gátlók adását lehet mérlegelni.

Az inzulinkezelés elkezdése akkor jön szóba, ha életmódkezelés és orális antidiabetikum helyes javallattal és adagban történő alkalmazása három hónap elteltével sem biztosítja a kívánt glykaemiás kontrollt ($HbA_{1c} < 7,0\%$). Korábban általában két vagy három különböző csoportú orális szer hatástalansága esetén került sor az inzulin alkalmazására. Az új irányelvek az inzulin korai bevezetését már a kezelés korai fázisában, akár a metformin-monoterápia sikertelensége esetén – bázisinzulin formájában – alternatív választási lehetőségnek tekintik.

Az orális gyógyszeres kezelés inzulinnal való kiegészítésekor az orális szereket eleinte tovább kell-lehet adni (kivéve a glitazonokat), majd az inzulin dózis növelésével egy időben (a metformin kivételével, melynek további adása is javasolt) a gyógyszerek fokozatosan leépíthetőek, elhagyhatóak (36).

Irodalom

1. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Sr, Pencina MJ, Vasan RS et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115:1544-1550.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
3. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73-78.
4. Nathanson D, Nystrom T. Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: targeting the endothelium. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297:112-126.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
7. Cugnet-Anceau C, Bauduceau B. Glycaemic control and cardiovascular morbidity: the contribution of the 2008 studies. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009; 70:48-54.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:173-175.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.
10. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15:540-559.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.

12. Charles MA, Eschwege E, Grandmottet P, Isnard F, Cohen JM, Bensoussan JL, et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:2-7.
13. Uwajfo GI, Ratner RE. Differential effects of oral hypoglycemic agents on glucose control and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2007; 99: 51B-67B.
14. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007; 56:1951-1959.
15. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3:153-165.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51:8-11.
17. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:275-286.
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:1711-1721.
19. Boyle PJ, King AB, Olansky L, Marchetti A, Lau H, Magar R, et al. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24:378-396.
20. Kermani A, Garg A. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1088-1091.
21. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; 11:861-866.
22. Stafylas PC, Sarafidis PA, Lasaridis AN. The controversial effects of thiazolidinediones on cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol* 2009; 131: 298-304.
23. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.
24. Diamond GA, Kaul S. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 357: 938-939; author reply 939-940.
25. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155:712-717.
26. Hanefeld M. The role of pioglitazone in modifying the atherogenic lipoprotein profile. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:742-756.
27. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486-494.
28. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2008; 51: 1145-1149.
29. Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature* 1991; 350:354-356.
30. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Geraldes M, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85:520-526.
31. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75:1272-1277.
32. Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1286-1293.
33. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevlam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007; 29:74-83.
34. Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy. *Diabetes Care* 2008; 31:1479-1484.
35. Staels B. A review of bile acid sequestrants: potential mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2009; 121(3 Suppl 1):25-30.
36. Jermendy Gy. A cukorbetegség körismézése és kezelése felnőtkorban – a Magyar Diabetes Társaság 2009. évi szakmai irányelvének újdonságai. *Magyar Belorvosi Archivum* 2009; 62:97-104.

A diabeteses neuropathia klinikai jelentősége és újabb kezelési lehetőségei

Diabetic neuropathy: clinical importance and novel therapeutic approaches

**Kempler Péter
Putz Zsuzsanna
Istenes Ildikó
Németh Nóra
Keresztes Katalin
Körei Anna Erzsébet
Martos Tímea**

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők áttekintik a szenzoros, motoros, autonóm és fájdalmas neuropathia legfontosabb klinikai jellegzetességeit, külön kitérve a vékonyrost-neuropathiára, amelyre a típusos neuropathiás tünetek mellett a neuropathia irányú vizsgálatok negatív eredményei jellemzőek. Összefoglalják a neuropathia diabetica legfontosabb diagnosztikus módszereit. Neuropathiás károsodás fennállása esetén, tünetek hiányában patogenetikai alapon nyugvó oki kezelés javasolt. Az oki terápia célja a neuropathia progressziójának lassítása, megállítása vagy visszafordítása. A kezelés összetevői: optimális anyagcsere-vezetés, a rizikófaktorok kezelése, benfotiamin és alfa-liponsav adása. A korszerű tüneti szerek sorába a gabapentin, a pregabalin és a duloxetin tartozik. Neuropathiás károsodás és klinikai tünetek egyidejű fennállása esetén a betegek jelentős részében az oki és a tüneti kezelés kombinációja indokolt.

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar,
I. Sz. Belgyógyászati
Klinika

KULCSSZAVAK neuropathia diabetica, szenzoros neuropathia, vékonyrost-neuropathia, benfotiamin, alfa-liponsav

SUMMARY Key clinical characteristics of sensory, motor, autonomic and painful neuropathy are reviewed. In the case of small fiber neuropathy, besides classical neuropathic symptoms, results of different neuropathy assessments are negative. Most relevant diagnostic procedures are reviewed. If neuropathic damage is present but there are no symptoms, pathogenetic oriented causal treatment is suggested. The aim of pathogenetic oriented treatment is to slow down, stop or reverse the progression of neuropathy. Components of pathogenetic oriented treatment are glycaemic control, management of risk factors, benfotiamin and alpha-lipoic acid. Gabapentin, pregabalin and duloxetine should be considered as most efficient symptomatic treatment. If both neuropathic damage just as clinical symptoms of neuropathy are present, in many patients combination of pathogenetic oriented and symptomatic treatment should be preferred.

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Kempler Péter
1083 Budapest,
Korányi S. u. 2/a
E-mail:
kempler@mail.datanet.hu

KEY WORDS diabetic neuropathy, sensory neuropathy, small fiber neuropathy, benfotiamin, alpha-lipoic acid

Rövidítések:

AN autonóm neuropathia
CAN cardiovascularis autonóm neuropathia
DCCT Diabetes Control and Complications Trial
UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study

Diabeteses neuropathia: az elfelejtett szövödmény

„Diabetic neuropathy: the forgotten complication” – e mondat Andrew Boulton professzortól származik, és a 7th International Symposium on Diabetic Neuropathy címmű, a 2006-os Diabetes Világkongresszushoz csatlakozó rendezvényen hangzott el. Sajnos, az európai neuropathia-kutatás egyik legkiemelkedőbb alakjának megállapítása napjainkban is érvényesnek tűnik. A neuropathia diabetica hosszú időn keresztül érdekes, de ritka, különösebb klinikai jelentőséggel nem bíró kórképnek tartották. Évti-

zedeken keresztül az volt az uralkodó nézet, hogy 2-es típusú cukorbetegségben idegbántalom nem is fordul elő. Bár napjainkra egyértelművé vált, hogy rossz prognózisú, a betegek életét megkeserítő, életminőségüket jelentősen rontó, ugyanakkor egyszerű módszerekkel kimutatható szövödményről van szó, a neuropathia összességében aluldiagnosztizáltak tekinthető. Továbbá, a neuropathia valódi klinikai és prognosztikus jelentősége az orvosok többsége számára ma sem tekinthető ismertnek. Megjegyzendő egyúttal, hogy a neuropathia diabetica kezelése az utóbbi években lényegesen hatékonyabbá vált.

Jelen közleményünkben röviden áttekintjük a szerteágazó kórkép különböző manifesztációi közül az autonóm, szenzoros, motoros és fájdalmas neuropathia klinikai jellegzetességeit, a napi klinikai gyakorlatban gyakran differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó vékonyrost-neuropathia legfontosabb ismérveit, valamint legalapvetőbbnek tekinthető diagnosztikus lehetőségeit. Ezt követően a terápiás lehetőségeket foglaljuk össze, részben a ko-

rábban is használt szerekekkel kapcsolatban ismertté vált új adatokat, részben az utóbbi években forgalomba került új készítményeket.

Autonóm neuropathia

A diabeteses neuropathiák felosztását az 1. táblázatban mutatjuk be. A vegetatív idegrendszeri károsodás egyrészt igen szerteágazó klinikai képpel jellemezhető szövődmény, másrészt egyúttal a progrediáló, rossz prognózisú neuropathiás szövődmények sorába tartozik (1-4). A kedvezőtlen prognózis egyértelműen a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia következménye.

Kardiovaszkuláris autonóm neuropathia

A keringési rendszert érintő autonóm neuropathia (AN) a neuropathia-mentes betegekhez képest ötszöröseire növeli a betegek halálozását, és ez a tünetmentes állapotban reflexesztekkel kimutatható károsodásra vonatkozik. A kedvezőtlen prognózist magyarázó potenciális okok sorában a fájdalomtalan szívinfarctus/ischaemia, a keringés- és légzés leállása mellett elsősorban a major ritmuszavarok szerepelnek. A kardiális autonóm neuropathia (CAN) súlyossága és a korrigált QT távolság megnyúlása között szignifikáns összefüggés áll fenn (5). A CAN egyik legelső tünete a nyugalmi tachycardia, ami elsősorban paraszimpatikus károsodás következménye. A szívfrekvencia emelkedése a kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris eredetű halálozás emelkedéséhez vezet. Gyakorlati fontosságú, hogy az ortosztatikussal hypotonia tünetei (izzadás, szédülés) a hypoglykaemia tüneteivel téveszthetők össze. Gyakran észlelhető a CAN keretében a terhelhetőség csökkenése, valamint a bal kamra működésének károsodása. A CAN részjelenségeként mérséklődik az éjszaka fiziológiai körülmények között megfigyelhető szívfrekvencia- és vérnyomáscsökkenés (non-dipper jelenség) (1-4).

Gyomor-bélrendszeri autonóm neuropathia

A keringési rendszer károsodása mellett elsősorban a gyomor-bélrendszeri AN jelentősége emelhető ki. E manifesztáció esetében a gyomor-bélrendszer egészének kü-

lönböző súlyosságú motilitászavarairól van szó. A megnyúlt nyelési tranzitidő kedvez a reflux oesophagitis kialakulásának. Gyakoriak a gyomormotilitás különböző súlyosságú zavarai. Sok esetben az igen jelentős motilitászavar sem jár panasszal. A lefeléhaladottabb esetekben, késői szövődményként gastroparesis alakulhat ki, mely a táplálék felszívódásának változásához, súlyosabb esetekben hányáshoz vezethet. A gastroparesis az anyagcserehelyzet-labilitás egyik fontos oka; elsősorban nem magyarázható hypoglykaemiák gyakori jelentkezése esetén érdemes gondolni ennek fennállására.

A diabeteses hasmenés típusosan éjszakai rohamok formájában jelentkező súlyos, vizes hasmenés, amely inkontinenciával járhat. A panaszok gyakran intermittálóak, létrejöttük mechanizmusa nem világos, de valószínűnek tűnik, hogy infekció is szerepet játszik benne. Az AN gyomor-bélrendszeri manifesztációjaként a leggyakrabban székrekedéssel találkozunk. A gyomor-bélrendszeri motilitás csökkenése akut módon is bekövetkezik a vércukor gyors és jelentős mértékű emelkedésének hatására. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy az általában hyperglykaemiával is járó szívizom-infarctus tüneteivel cukorbetegségben igen gyakran csatlakozik hányás.

Az epehólyag súlyos esetben atóniáig fokozódó motilitászavara cholelithiasis gyakoribb előfordulásához vezet. A fájdalomtalan infarctushoz hasonlóan az AN következtében akut hasi kórképek lezajlása is fájdalomtalan vagy atípusos lehet.

Autonóm neuropathia egyéb megjelenési formái

Az urogenitalis szövődmények sorában igen fontosak a vizeletürítési zavarok. Az autonóm károsodás progressziójával párhuzamosan a reziduum mennyisége növekszik. Erre kezdeti stádiumban elsősorban a ritkább vizeletürítés hívhatja fel a figyelmet, jellemző továbbá, hogy a vizelet sugara gyengül, a vizeletürítés időtartama egyre hosszabbodik. A vizeletürítés zavara hozzájárul a cukorbetegségben egyébként is gyakori húgyúti fertőzések kialakulásához. Igen fontos az autonóm károsodással összefüggő, valamint a prostata-hypertrophia okozta vizeletretenció elkülönítése. Az erektilis diszfunkció gyakoriságát és jelentőségét feltehetően alábecsüljük. Az AN okozta

1. táblázat

A diabeteses neuropathiák felosztása a kórlefolyás alapján [Watkins (8) nyomán, módosítva]

	FÁJDALMAS, MOTOROS ÉS MONONEUROPATHIA, RADICULOPATHIA	SENZOROS ÉS AUTONÓM NEUROPATHIA
Kezdet	akut	fokozatos
Kórlefolyás	általában javul	progrediál
Diabetes fennállása	bármilyen	többnyire hosszú
Diabetes egyéb szövődményei	általában nincsenek	gyakoriak
Diabetes típusa	2-es típus > 1-es típus	1-es típus = 2-es típus
Nem	férfi > nő	férfi = nő
Összefüggés a CH-anyagcserezavar súlyosságával	gyakran nincs	általában van

erekcióképtelenség – mely paraszimpatikus károsodás következménye – fokozatosan alakul ki, állandó és irreverzibilis; éjszakai merevedés nem fordul elő. A szimpatikus beidegzés kontrollálja alatt álló ejakulációs képesség általában csak későbbvész el.

A szimpatikus rostok denervációja következtében létrejövő perifériás értágulat és a megnyíló arteriovenózus söntök révén jelentősen fokozódó véráramlás ritkán nagyfokú, terápiásan nehezen befolyásolható perifériás oedémak keletkezéséhez vezethet. Fokozódhat hasonló módon a csontok vérátáramlása is, mely a csontállomány felritkulását hozhatja létre, következésképpen kisebb traumák is jelentősebb csontdestrukciót eredményezhetnek. A szimpatikus neuropathiának szerepe van az artériafal média rétegének fokozott elmeszesedésében, egy, a Mönckeberg-sclerosisnak megfelelő állapot kialakulásában is.

A sudomotor funkció károsodása a felső testfél hyperhidrosisához és ezzel párhuzamosan az alsó testfél hypovagy anhidrosisához vezethet. A közelmúltban igazolták, hogy a verejtékmirigy-működés károsodása egyúttal a cukorbetegségben észlelhető talpi fekélyek fontos kóroki tényezőjének is tekinthető (6). Az AN és a hypoglykaemia-érzet összefüggése vitatott: feltételezik, hogy szimpatikus károsodás esetén a hypoglykaemiát kísérő, adrenerg aktivációt jelző tünetek elmaradhatnak, így a hypoglykaemia hirtelen tudatvesztés formájában jelentkezhet.

Szenzoros neuropathia

Az érzőideg-károsodás leginkább paraesthesiák (zsibbadás, bizsergés, hangyamásházzzerű érzés) formájában jelentkező „pozitív tünetegyüttese” a neuropathia diabetica legismertebb klinikai megjelenése. A szenzoros károsodásra (hasonlóan a fájdalmas neuropathiához) a végtagok distalis részének típusosan harisnya-kesztyű mintázatú érintettsége, a panaszok nyugalomban, gyakran éjszaka való jelentkezése a jellemző. Többnyire az alsó végtagon jelentkező panaszok a súlyosabbak. Gyakori az allodynia és a hyperpathia, vagyis a panaszok nem spontán, hanem érintés általi kiváltódása.

A szenzoros károsodás „negatív tünetegyüttese” a fájdalomérzés, hőérzés, tapintás- és helyzetérzés csökkenésének következményeiből tevődik össze (1-4, 7-10). Ma már egyértelmű, hogy a diabeteses láb kialakulásának meghatározó kóroki tényezője a neuropathia (10). A fiziológias érzetek csökkenése következtében a beteg gyakran nem vesz tudomást az alsó végtagot érő kisebb-nagyobb, részben nyomás által okozott sérülésekről. Ily módon trophicus (neuropathiásnak is nevezett), típusosan fájdalomtalan fekély keletkezhet, amely melegágya az általában polimikrobás fertőzéseknek. Cukorbetegségben prospektív vizsgálatok eredményei szerint a nem traumás eredetű amputációk 10-45-ször gyakoribbak, mint nem diabetesesekben, és meghatározó többségük neuropathiás eredetű. Megjegyzendő, hogy a cukorbetegséghez és egyéb belgyógyászati betegségekhez csatlakozó szomatikus neuropathia klinikai képével kapcsolatos ismereteket az Orvosképzés hasábjain 2009 elején megjelent közleményünkben részletesen összefoglaltuk (11).

Motoros neuropathia

Mint ahogy a leggyakoribb neuropathiás szövődményen, a distalis szimmetrikus szenzomotoros neuropathián belül általában a szenzoros károsodás dominál, az ugyancsak gyakori motoros károsodás klinikai jelentőségét a gyakorlatban általában alábecsüljük. A cukorbetegséghez csatlakozó idegbántalom izomzatot érintő legfontosabb következménye az izomatropia. Ezt sokáig késői szövődményként tartották számon, ugyanakkor ma már egyértelmű, hogy igen korai eltérésről van szó. Igen érzékeny módszerek (pl. MRI) segítségével igazolták, hogy a kisizomokat érintő izomatropia már a neuropathia bármilyen klinikai tünetének megjelenése előtt kimutatható (12). Számottevő mértékű szomatikus neuropathia fennállása esetén az izomatropia súlyossága jelentősen fokozódik és az izomtérfogát a felére csökken (13).

A beidegzés kiegyensúlyozatlansága következtében a végtagokat mozgató izmok közül a flexor izomzat túlsúlya lesz jellemző az extenzorokkal szemben: ez a mechanizmus lesz elsősorban felelős a kalapácsujj kialakulásáért is. Az izomatropia, illetve a részben ennek nyomán létrejövő deformitások jelentős mértékben hozzájárulnak a járászavar kialakulásához, illetve súlyosbodásához. A motoros neuropathia a felső végtagon jellemzően a kéz kisizmainak atrophijához és a kéz funkciójának következményes károsodásához vezet.

Fájdalmas neuropathia

A fájdalmas neuropathia igen fontos kórforma, ugyanígy az idegbántalomban szenvedő cukorbeteg leggyakrabban a fájdalom miatt fordulnak orvoshoz. A fájdalmas neuropathia igen gyakran a szenzoros és motoros tünetek kísérője, de jelentkezhet önálló kórformaként is. Utóbbi esetben általában heveny kórképről van szó. A fájdalom jellege leginkább égő, szúró vagy görcsös. A járás a fájdalmat inkább enyhíti; ennek fontos szerepe van az ischaemiás eredetű alsó végtagi fájdalomtól való elkülönítésben. A szenzoros neuropathia „pozitív tünetegyütteséhez” hasonlóan a fájdalmas neuropathia esetében is típusosak az inger által kiváltott panaszok (allodynia, hyperaesthesia, hyperpathia). Tekintve, hogy a neuropathia diabetica általában a panaszok nyugalmi és éjszakai jelentkezése jellemző, a betegek leggyakrabban azzal fordulnak orvoshoz, hogy éjszaka nem képesek elviselni a takaró érintését. A fájdalmas neuropathia különösen kedvezőtlenül befolyásolja a betegek életminőségét, az éjszaka gyakran tűrhetlenné váló fájdalom a betegek életét elviselhetlenné teheti (14, 15). A fájdalmas neuropathia frusztrációhoz, alvászavarhoz és depressziós tünetegyüttes jelentkezéséhez vezethet. *Vileikyte és mtsai* (16, 17) egyértelmű összefüggést igazoltak a neuropathia diabetica és a depressziós tünetegyüttes fennállása között. A cukorbetegségben gyakran megfigyelhető depresszió egyik oka a neuropathia nem kielégítő kezelése.

Vékonyrost-neuropathia

Vékonyrost-neuropathia fennállása neuropathiára utaló típusos panaszok és érdemben negatív vizsgálati eredmények esetén valószínűsíthető. E betegekben általában fájdalmas neuropathia klinikai képével találkozunk, a fájdalom jellemzően égő, szúró, sajgó vagy lancináló jellegű, jellegzetes a panaszok éjszakai túlsúlya. A neurológiai vizsgálat során észlelt eltérések jellemzően szerények. Izomerő-csökkenés vagy atrophia nincs. A mély reflexek általában megtartottak. A vibrációs és helyzetérzés általában ugyancsak megtartott. A lábfejen és az ujjvégeken csökkent hő- és fájdalomérzés fordulhat elő, jelentősebb autonóm tünetek nincsenek.

A vékonyrost-neuropathia gyakorisága megfelelő vizsgálatok hiányában nem ismert. Az égő láb (burning feet) és a lényegesen ritkább égő száj (burning mouth) szindrómák nagy részéért valószínűleg a vékonyrost károsodás a felelős. A kórkép gyakran figyelhető meg a neuropathia diabetica kezdeti szakaszában. Létrejöttét az A-delta és a C rostok szelektív károsodása okozza. Kimutatása speciális neurofiziológiai és neuropatológiai módszerek (pl. bőrbioopszia) segítségével lehetséges. A legmegbízhatóbb vizsgálatnak a „punch” bőrbioopszia tekinthető. E módszer Magyarországon jelenleg nem elérhető, remélhető azonban, hogy egyes válogatott esetekben, a későbbiekben hazánkban is elérhetővé válik. Hangsúlyozandó, hogy a vékonyrost-neuropathia felismerése a jellegzetes klinikai tüneteken, valamint az egyéb neuropathia irányú vizsgálatok negatív eredményén alapul, ezen adatok birtokában e betegekben a kezelést is el lehet kezdeni.

A neuropathia diagnosztikája – mikor forduljunk neurológushoz?

A diabeteses neuropathiában szenvedő betegek többségében a diagnózis felállításához neurológiai konzílium nem szükséges, a diagnózis a jellegzetes klinikai kép, a típusos fizikális eltérések (reflexek kiesése, hypaesthesia, lábön trophicus fekély), a hangvillavizsgálattal igazolt csökkent vibrációérzet, illetve a monofilamentum segítségével kimutatott csökkent protektív nyomásérzés alapján megbízhatóan felállítható. Bizonyos tünetek jelentkezése esetén (izomatrophia és fasciculatio/izomrágás együttes előfordulása, alsóvégtagi hyperreflexia, kettős látás, vizeletelakadás, vizeletinkontinencia, aszimmetrikus és/vagy proximalis túlsúlyú gyengeség, domináló felső végtagi érintettség, a tünetek felgyorsult progressziója) esetén azonban elengedhetetlen neurológus segítségének igénybevétele.

Diagnosztika

A háziorvosi-belgyógyászati-diabetológiai gyakorlatban is elérhető legfontosabb vizsgálati módszerek az alábbiak:

a) Neuropathia tüneteinek értékelése: az ide vonatkozó adatokat a klinikai képpel foglalkozó összefoglaló

részben tekintettük át; a legfontosabb panaszok az érzészavar és a fájdalom, dominálón az alsó végtagon, jellemző módon éjszaka.

- b) Neuropathia fizikális jelei – neurológiai vizsgálat alapján, a leglényegesebb eltérések: az Achilles- és patellareflexek kiesése, a végtagokon típusosan harisnya- és kesztyűeloszlású hypaesthesia, illetve érzéskiesés, a lábön trophicus fekélyek előfordulása.
- c) Vibrációérzet vizsgálata kalibrált hangvilla segítségével. A hatos érték a szenzoros neuropathia gyanújele, ötös vagy az alatti érték pedig biztos jele.
- d) A protektív érzés vizsgálata monofilamentum segítségével. A vizsgálat eredményének értékelése egyszerű: a beteg vagy érzi, vagy nem érzi a meghajlott monofilamentum okozta nyomást. A 10 g súlyú eszközt 90 fokos szögben 1,5 másodpercen keresztül kell a vizsgálati helyre (leggyakrabban a halluxra) helyezni.
- e) Kardiovaszkuláris autonóm reflexteszt – a mély légzést, a felállást és a Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvencia-változások vizsgálata a paraszimpatikus, míg a tartós kézizomfeszítést kísérő, valamint a felállást követő vérnyomás változások vizsgálata a szimpatikus károsodás vizsgálatára alkalmas. A leggyorsabb és legérzékenyebb módszer a mély légzéssel összefüggő frekvenciaváltozások vizsgálata. A klinikai gyakorlatban elegendő, ha a rutin EKG közben a beteg mélyet sóhajt (elég lehet egyetlen sóhajtás is); ha a görbén a légzési arrhythmia szabad szemmel is jól látható, akkor számottevő AN biztosan kizárható. Az ortosztatikus hypotonia vizsgálata: a systolés vérnyomás álló helyzetben bekövetkező 30 Hgmm-es csökkenése AN jele, a 11-29 Hgmm-es határérték gyanújelként értékelhető (1-4, 9, 18).
- f) Neuroteszt – a kobalttal átítatott tesztcsíkot a beteg lábára kell felhelyezni, a módszer alkalmazásával az izadás mérhető. Ép viszonyok között a tesztcsík 10 perccel belül jellegzetes színreakciót mutat, színe kékről rózsaszínre változik. Amennyiben a verejtékmirigyek működése károsodott, elszíneződés nem figyelhető meg, a tesztcsík színe kék marad. A módszer alapvetően a vegetatív idegrendszer működéséről nyújt felvilágosítást, ugyanakkor kimutatták, hogy a Neuroteszt alkalmazásával kapott eredmények nemcsak az autonóm károsodás mértékét tükrözik, hanem szoros összefüggést mutatnak a perifériás idegrendszeri károsodás fennállásával is (19, 20).

A neuropathia diabetica kezelésének általános szempontjai

A cukorbetegség kezelésében alkalmazott különböző készítmények (inzulin, orális antidiabetikumok, antihipertenzívumok, antithrombocytá szerek stb.) oki kezelésnek felelnek meg. Az idegbántalom fájdalommal is járhat, így kezelésében az oki és tüneti terápiának egyaránt helye van. Mely esetekben milyen típusú kezelést alkalmazzunk? Ha a neuropathiás károsodás objektív jelei kimutathatók (érez- és/vagy reflex kiesés, vibrációérzet csökkenése) értelemszerűen oki kezelés választandó (2. táblázat). Más ese-

2. táblázat

A neuropathia diabetica patogenetikai alapon nyugvó és tüneti kezelése

Neuropathiás károsodás (érsz- és/vagy reflex kiesés, vibrációérzet csökkenése), tünetek nincsenek	Patogenetikai alapon nyugvó oki kezelés
Fájdalmas neuropathia, neuropathiás károsodás a hagyományos módszerekkel nem igazolható*	(Oki) + tüneti kezelés
Neuropathás károsodás + fájdalmas neuropathia egyidejű fennállása	Oki + tüneti kezelés

* E betegekben gyakran vékonyrost-neuropathia áll fenn

tekben a fájdalom áll előtérben, a neuropathiás károsodás szokásos jelei gyakran hiányoznak. E betegekben gyakran az előző fejezetben említett vékonyrost-neuropathia áll fenn. Az oki terápiaként alkalmazott benfotiamin és alfa-liponsav (lásd később) dokumentált fájdalomcsillapító hatással is rendelkeznek, ugyanakkor a fájdalmas neuropathia kezelésében szerepe van a tüneti szerek alkalmazásának. Az oki kezelés e betegekben is indokolt, tekintve, hogy ép idegen, idegbántalom hiányában neuropathia nem fordul elő (2. táblázat). A cukorbetegség többségében a neuropathiás károsodás és a fájdalom gyakran együtt jelentkeznek: a fájdalom és/vagy paraesthesiák miatt jelentkező betegben jellemző módon szenzoros hypaesthesia és autonóm neuropathia mutatható ki. E betegekben mindkét kezelési forma, az oki és a tüneti kezelés egyaránt indokolt.

Patogenetikai alapon nyugvó, oki kezelés

Az oki kezelés célja a neuropathia progressziójának lassítása, megállítása vagy visszafordítása (9, 21-23). Az oki kezelés legfontosabb összetevői (3. táblázat): a szénhidrát-anyagcserehelyzet optimális beállítása, a rizikófaktorok kezelése, az alternatív anyagcsereutakat gátló, transzketoláz-aktivátor benfotiamin és az antioxidáns alfa-liponsav adása.

A szénhidrát-anyagcserehelyzet optimális beállítása

A neuropathia diabetica kezelésében a szénhidrát-anyagcserevar minél optimálisabb, normoglykaemia közeli kezelésére kell törekednünk. A kedvezőbb anyagcserehelyzet és a neuropathiás szövödmények lassúbb progressziója közötti összefüggést 1-es típusú

diabetesesekben a Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (24), 2-es típusú cukorbetegben a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (25) eredményei bizonyították. A DCCT betegeit az EDIC vizsgálat keretében további, 13-14 éven keresztül követték, ennek során a két csoport kezelése és anyagcserehelyzete érdemben már nem különbözött. A kiterjesztett DCCT-EDIC vizsgálat autonóm neuropathiára vonatkozó, az Amerikai Diabetes Társaság 2009. évi kongresszusán bemutatott adatai szerint az intenzív, illetve konzervatív módon kezelt csoport között a neuropathia progresszióját tekintve számottevő különbség mutatkozott az intenzíven kezelt csoport javára (26).

A rizikófaktorok befolyásolása

Elsőként az EURODIAB IDDM Szövödmény Vizsgálat adatai igazolták, hogy a legfontosabb hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok egyúttal a neuropathia rizikófaktorainak is tekinthetők (27). Így új kezelési szempont a rizikófaktorok befolyásolása. A Steno-2 vizsgálat keretében 2-es típusú cukorbeteg körében alkalmazott multifaktoriális kockázatesökkentés nemcsak a kardiovaszkuláris történések előfordulásának csökkenését eredményezte, hanem szignifikáns mértékben csökkent a hagyományos kezelésben részesült kontrollcsoporthoz képest a retinopathia, a nephropathia és az autonóm neuropathia progressziója is (28).

Benfotiamin

A hazánkban 1992 óta forgalomban levő benfotiamin zsiroidékony tiaminderivátum. Felszívódása kedvezőbb, mint a vízdékonny tiaminszármazékoké, képes átjutni a vér-neuron gáton. A benfotiamin a transzketoláz aktiválásával gátolja a hyperglykaemia következményeként előtérbe kerülő három alternatív anyagcsereút (előrehaladott fehérjeglükáció, diacil-glicerol – protein-kináz-C aktiváció, hexozamin anyagcsereút) aktivitását (29). A benfotiamin orálisan is hatékony, a legtöbbször neuropathia diabetica terápiájára alkalmazzuk, de alkalmas egyéb kórképekhez (pl. alkoholos és nem alkoholos májbetegségek, hematológiai betegségek) társuló idegbántalom kezelésére is (30). Cukorbetegben a tiaminellátottság elmaradhat a normálistól, és ez az eltérés benfotiaminnal sikeres módon korrigálható. A benfotiamin önmagában is használatos a neuropathia kezelésére, más B-vitaminokkal történő

3. táblázat

A neuropathia diabetica oki kezelési lehetőségei, az evidencia szintek feltüntetésével

Optimális anyagcserehelyzet biztosítása	A
Rizikófaktorok befolyásolása	B
Benfotiamin	B
Alfa-liponsav	A

együttes adása növeli a hatékonyságot. Benfotiamint, cyanocobalamint és pyridoxint tartalmazó kombinált készítményt alkalmaztak a diabeteses neuropathia kezelésével foglalkozó első hazai vizsgálatokban is. A fájdalom csökkenése és a vibrációérzet javulása e tanulmányokban, valamint a 141 beteget felölelő hazai multicentrikus tanulmányban már három hét elteltével dokumentálható volt (31). Placebokontrollált tanulmányban benfotiamin-B₁₂-B₆-vitamin kombináció alkalmazását követően a nervus peroneus vezetési sebességének szignifikáns javulását mutatták ki (32), és ugyancsak kedvező tapasztalatokat szereztek részben a benfotiamin, részben a benfotiamin-B₁₂-B₆-vitamin kombináció adásával további placebo-kontrollált vizsgálatokban. A neuropathia enyhe-középsúlyos eseteiben a házi orvosi gyakorlatban elsőként választandó készítményként benfotiamin-tartalmú készítmény alkalmazása javasolt. A benfotiamin-tartalmú gyógyszerek recept nélkül kaphatók.

Alfa-liponsav

Az alfa-liponsav a nitrogén-monoxid-szintetáz-gátlás megelőzésével fokozza az endoneurális vérátáramlást, növeli a glutationszintet, megakadályozza az NF- κ B aktiválódását, csökkenti az adhéziós molekulák aktivitását (33), továbbá növeli a szuperoxid-dizmutáz és -kataláz aktivitását, s helyreállítja a gerincvelői neuropeptidok szintjét. Kísérletes körülmények között az alfa-liponsav csökkentette a diabetes okozta mikro- és makrovaszkuláris szövődményeket (34).

Az alfa-liponsav mind parenteralis, mind per os formában alkalmas a neuropathia kezelésére. A rövid távú, 3 hetes 600 mg alfa-liponsavval végzett intravénás kezelés eredményeit metaanalízis formájában is összegezték: a parenterális alfa-liponsav kezelés kedvezően befolyásolta a neuropathia tüneteit, ezen belül a fájdalmat, a paraesthesiákat és a fonákérezést, valamint csökkentette a neuropathias deficit (az objektíven mérhető neuropathias károsodás) mértékét (35).

A SYDNEY II tanulmány eredményei szerint az 5 hetes, napi 600 mg dózissal folytatott alfa-liponsav kezelés szignifikánsan mérsékli mind a neuropathias tüneteket, mind pedig a neuropathias deficit mértékét (36).

Az alfa-liponsavval végzett tanulmányokból levonható következtetések. Az alfa-liponsavval végzett klinikai tanulmányok száma napjainkban már több ezer, a témakörrel néhány hazai összefoglaló munka is foglalkozott (9, 21, 22, 37-39). A rendelkezésre álló adatok alapján a vizsgálatokból levonható legfontosabb következtetések az alábbiak.

1. A rövid távú (3 hetes) 600 mg alfa-liponsavval végzett infúziós kezelés kedvezően befolyásolja a neuropathia tüneteit, ezen belül a fájdalmat, a paraesthesiákat és a fonákérezést.
2. A háromhetes, 600 mg/nap dózisban alkalmazott infúziós kezelés csökkenti a neuropathias deficit (az objektíven mérhető neuropathias károsodás) mértékét.

3. A rövid távú, öthetes, per os alfa-liponsav-kezelés csökkenti a fájdalmat és a perifériás neuropathia egyéb tüneteit, valamint a neuropathias károsodás mértékét.
4. A két éven keresztül folytatott per os kezelés javítja az alsó végtagokon a motoros és szenzoros rostok vezetési sebességét.
5. A négy hónapon keresztül folytatott per os alfa-liponsav-terápia mellett a CAN tünetei javulnak, objektív eltérései mérséklődnek.
6. Hatékonysága mellett az alfa-liponsav-terápia hosszú távon is biztonságos kezelési formát jelent.

Hogyan alkalmazzuk az alfa-liponsavat a napi klinikai gyakorlatban? Súlyos polyneuropathiában szenvedő betegekben kezdeti kezelésként ajánlatos az alfa-liponsav infúziós formában, napi 600 mg dózisban, 5-15 napon keresztül történő alkalmazása. Kivételesen súlyos esetekben hosszabb parenteralis kezelés is indokolt lehet. Az alfa-liponsav fényérzékenysége miatt a beadás során az elkészített infúziót fénytől védeni kell. A parenteralis kezelés az esetek többségében orálisan napi 600 mg alfa-liponsav adásával folytatandó, és ugyanez az adagolás ajánlható azon betegek részére is, akik a gyógyszer szedését eleve orális formában kezdik el. Amennyiben igen súlyos fokú neuropathia fennállása esetén nem kerül sor infúziós kezelésre, helyette 2-3 x 600 mg alfa-liponsavat érdemes adni per os.

A neuropathias károsodás létrejötté általában több éves folyamat eredménye, amelynek tartósan kedvező befolyásolása 5, 10 vagy 15 infúzió adásától nem várható. Amennyiben az infúziós kezelést nem követi a terápia per os (600 mg/nap) folytatása, a neuropathia progressziója az esetek többségében már néhány hónap után ismét megfigyelhető. A folytatódó per os kezelés jelentős mértékben hozzájárul az infúziós terápia tartós hatékonyságához is. E szekvenciális terápia a belgyógyászati gyakorlatban megszokott (példa erre a súlyos esetekben megkezdett parenteralis antibiotikum-kezelés, amelyet per os adagolással folytatnak). E terápias elv követése még inkább megalapozott egy krónikus szövődmény esetében.

Tüneti kezelés

Tüneti szerként számos olyan készítményt is adunk, melyek eredeti javallata más betegségek (pl. epilepszia, depresszió) kezelése. Korszerű tüneti kezelésnek napjainkban a gabapentint, a pregabalint és a duloxetint tartjuk.

Gabapentin

Backonja és mtsai 165 fájdalmas neuropathiában szenvedő cukorbetegben értékelték randomizált, kettősvak, placebokontrollált vizsgálat keretében a gabapentin hatását (40). A gabapentin adagját 900 mg/napról 3600 mg-os maximális napi dózissal titrálták. Szignifikáns mértékben csökkent a fájdalom súlyosságát tükröző napi átlagos score érték, mely a vizsgálat elsődleges végpontja volt. A neuropathias fájdalom kezelésére a gabapentin 600-3600

mg napi dózisban javasolt. Gyakori hiba a gabapentin kezelés során a szer aluldozozása.

Pregabalin

Az utóbbi években elvégzett randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok eredményei az egyébként ugyancsak antiepileptikumként is használt pregabalin hatékonyságát támasztják alá a fájdalmas diabeteses neuropathia kezelésében (41). Hat randomizált, placebo-kontrollált tanulmány eredményét metaanalízis formájában összegezve összesen 1346 beteg adatait értékelték. 150, 300, illetve 600 mg pregabalin napi adása mellett az 50%-ot elérő fájdalomcsökkenés mértéke sorrendben 27%-nak, 39%-nak, illetve 46%-nak bizonyult, míg a placebóval kezeltékben észlelt megfelelő érték 22% volt. A pregabalinnal kezeltékben szédülés 21%-ban, aluszékonyság 12%-ban fordult elő.

A pregabalin terápiás tartománya 150–600 mg/nap. A szokásos kezdő adag napi 150 mg (általában 2x75 mg adagban). Ez a dózis 3-7 nap múlva 300 mg-ra emelhető, ha szükséges, újabb 3-7 nap múlva napi 600 mg dózissal emelhető. A szer leggyakoribb mellékhatásként szédülést, aluszékonyságot okozhat.

Duloxetin

A szelektív szerotonin és noradrenalin visszavétel-gátló hatással rendelkező, tehát kettős támadáspontú szer fájdalomcsökkentő hatását a központi idegrendszeri leszálló, fájdalom-gátló pályák serkentésének tulajdonítják. A duloxetinnel végzett, multicentrikus, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált tanulmányok eredményei szerint a

duloxetin mind napi 60, mind 120 mg dózisban 12 héten keresztül adagolva hatékonyan és biztonságosan csökkenti a diabeteses neuropathiával összefüggő fájdalmat. A vizsgálatok elsődleges végpontjaként szereplő 24 órás átlagos napi fájdalomintenzitás mértékének csökkenése mellett ugyancsak kedvező, szignifikáns mértékű javulás volt dokumentálható a másodlagos végpontok (pl. éjszakai fájdalom, az életminőséget tükröző különböző paraméterek) esetében is (42). A duloxetin diabeteses neuropathiában szenvedő betegekben bizonyított hatékonysága alapvetően a szer direkt fájdalomcsillapító effektusának, és nem antidepresszáns hatásának következménye.

Indokolt-e kombinált kezelés diabetes neuropathiában?

Cukorbetegségben a hyperglykaemia kezelésére gyakran 2-3 orális antidiabetikumot, a hipertónia kezelésére nem ritkán négyenél is több készítményt alkalmazunk, vérzsírcsökkentőként, illetve antithrombocytá-szerként is egyre inkább 2-2 szert adunk. Jellemzően az elsőként választott készítményt továbbiakkal egészítjük ki. A jövőben a neuropathia diabetica kezelésére is várhatóan egyre gyakrabban fogunk kombinációs kezelést alkalmazni. A betegek jelentős részében egy oki és egy tüneti szer együttes adása tűnik az optimális megoldásnak (3. táblázat), de súlyos fokú neuropathiás károsodás trophicus fekély fennállása esetén a két oki terápiás készítmény kombinált alkalmazása indokolt. Tüneti készítmény önmagában történő adása a neuropathiás károsodás tünetmentes progressiójához vezethet.

Irodalom

1. Kempler P, szerk. *Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia.* Springer, Budapest, 2002.
2. Jermendy Gy, Kempler P, Komoly S: *Neurológiai szövődmények diabetesben.* In: Halmos T, Jermendy G, szerk. *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* Medicina, Budapest, 2002; 478-511.
3. Kempler P. *A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája.* *Orv Hetil* 2002; 143:1113-1120.
4. Vinik AI, Maser RE, Braxton D, Mitchell B, Freeman R. *Diabetic autonomic neuropathy: a technical review.* *Diabetes Care* 2003; 26:1553-1579.
5. Kempler P, Váradi A, Szalay F, Tamás Gy. *Autonomic neuropathy and corrected QT interval prolongation: there is a relationship.* *Diabetes Care* 1994; 17:454-456.
6. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. *Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes.* *Diabetic Medicine* 2009; 26:302-305.
7. Boulton, AJM, Malik, RA, Arezzo, JC, Sosenko, JM. *Diabetic somatic neuropathies. (Technical review)* *Diabetes Care* 2004; 27:1438-1486.
8. Watkins, PJ. *Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy.* *Diabetologia* 1992; 35:2-11.
9. Jermendy Gy. *A neuropathia diabetica diagnózisa és terápiaja a gondozási gyakorlatban.* In: Jermendy Gy. *Tényeken alapuló cukorbeteg gondozás. Klinikai bizonyítékok.* Medicina, Budapest, 2005; 199-228.
10. Boulton AJM. *Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputation.* *Diabetic Med* 1998; 15(Suppl 4):57-59.
11. Kempler P. *A somatic neuropathia klinikai képe diabetes mellitusban és egyéb belgyógyászati betegségekben.* *Orvosképzés* 2009; 84:53-58.
12. Greeman RL, Dinh T, Khaodhiar L, Giurini J, Lima C, Veves A. *Foot small muscle atrophy is present before the detection of clinical neuropathy.* *Diabetes Care* 2005; 28:1425-1430.
13. Andersen H, Gjerstad MD, Jakobsen J. *Atrophy of foot muscles. A measure of diabetic neuropathy.* *Diabetes Care* 2004; 27: 2382-2385.
14. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. *The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2006; 29: 1518-1522.
15. Kempler P, Várkonyi T. *Neuropathia diabetica 2007 - Fókuszban a fájdalommal járó neuropathiák kezelése.* *Diabetologia Hungarica* 2007; 15 (Suppl.) 1:29-40.
16. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin R, Ulbrecht J, et al. *Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: The association revisited.* *Diabetes Care* 2005; 28:2378-2383.
17. Gonzalez LM, Rubin, Garrow D, et al. *Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study.* *Diabetologia* 2009; 52:1265-1273.

18. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy (an evidence-based review). *Neurology* 2009; 72:177-184.
19. Schnell O, Müller M, Standl E. Early detection of changes in the feet of diabetic patients with indicator test Neuropad. *Diabetes, Metabol Heart* 2008; 17:203-210.
20. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJM, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008; 51:1046-1050.
21. Kempler P. A diabeteses neuropathia gyógyszeres kezelése. *Gyógyszereink* 2002; 52:13-17.
22. Kempler P. A neuropathiák kezelése. *Orv Hetil* 2010; 151:66-69.
23. Várkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 99-108.
24. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
26. Pop-Busui R, Low P, Waberski BH, Martin CL, Feldman E, Albers JW, et al. Cardiac autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2008; 57(Suppl 1): A68-69.
27. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19:900-909.
28. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2003; 348:383-393.
29. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al. Benfotiamin blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 2003; 9:194-299.
30. Keresztes K, Kempler P. Benfotiamin szerepe a diabeteses neuropathia kezelésében – nemzetközi tanulmányok áttekintése. *Diabetol Hung* 2006; 14 (Suppl. 3):23-27.
31. Jermendy Gy. és a benfotiamin tanulmány közreműködői. Benfotiamin alkalmazásadiabeteses polyneuropathiában (Hazai multicentrikus vizsgálat tapasztalatai). *Magy Belorv Arch* 1996; 4:223-226.
32. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1996; 104:311-316.
33. Vincent AM, Russel J, Low P, Feldman E. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 618-628.
34. Yi X, Maeda N. Alpha-lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes* 2006; 55:2238-2244.
35. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21:114-121.
36. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY II. Trial. *Diabetes Care* 2006; 29:2365-2370.
37. Kempler P. A diabeteses neuropathia alfa liponsav kezelése (szerkesztőségi közlemény). *Magy Belorv Arch* 2001; 54: 193-196.
38. Kempler P, Keresztes K. Neuropathia diabetica alfa-liponsav-kezelése – nemzetközi tanulmányok áttekintése. *Diabetol Hung* 2006; 14 (Suppl. 3):41-48.
39. Kempler P, Jermendy Gy. Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. *Diabetol Hung* 2009; 17:15-27.
40. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280:1831-1836.
41. Freeman R, Rosenstock J, Sharma U, Lamoreaux L, Emir B, Griesing T. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment for diabetic peripheral neuropathy: findings from 6 randomized controlled trials. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl. 1):136.
42. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S. et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2005; 6:346-356

A Whitehall tanulmány és diabetológiai vonatkozásai

The Whitehall studies and their relevance to diabetes research and clinical practice

Tabák Gy. Ádám^{1,2}
Brunner Eric J.¹
Witte Daniel R.^{1,3}
Kivimäki Mika^{1,4}

ÖSSZEFOGLALÁS *Célkitűzés* – A Whitehall tanulmányok célja a fizikai és mentális betegségek szociogazdasági és biológiai rizikófaktorainak vizsgálatára.

Módszer – A Whitehall vizsgálatok foglalkozási kohortok, célcsoportjuk a londoni közalkalmazottak. A Whitehall klasszikus követéses vizsgálat, 1967-70 között történt a rizikófaktorok vizsgálata (köztük 50 g-os cukorterhelés), a halálozás követése azóta folyamatos. A Whitehall II során a rizikófaktorok 5 évente ismételt mérésre kerültek (köztük 75 g-os cukorterhelés), az alapvizsgálat 1985-88-ban történt.

Eredmények – A Whitehall vizsgálatok igazolták, hogy diabetesben növekedett a halálozás, illetve hogy a normális tartományon belül emelkedett vércukorszint is mortalitási rizikófaktor. A Whitehall II a diétás szokások elemzésével igazolta, hogy az „egészséges” étrend csökkenti a diabetes kockázatát. Mind a cukorbetegség, mind a metabolikus szindróma kialakulásában igazolták a szociális gradiens szerepét. Igazolták, hogy a CRP nem áll oki kapcsolatban a diabetes kialakulásával, illetve hogy a diabetes kialakulásának független kockázati tényezője az emelkedett interleukin-1-receptor-antagonista. Növekedési görbék elemzésével sikerült a diabetest megelőző kórélettani folyamatokat feltérképezni.

Következtetések – A Whitehall vizsgálatok hozzájárultak a diabetes népegészségügyi jelentőségének igazolásához, ugyanakkor a széleskörű vizsgálatok a cukorbetegség és a metabolikus szindróma kórélettanának elemzését is elősegítették.

KULCSSZAVAK kohorsz vizsgálat, foglalkozási kohorsz, 2-es típusú diabetes mellitus, metabolikus szindróma, mortalitás

SUMMARY *Aim* – The Whitehall studies aimed to investigate the social and biological risk factors of physical and mental illness.

Methods – The Whitehall studies are occupational cohorts, targeting civil servants working in the London offices. Whitehall is a classical epidemiological cohort with a baseline examination (including a 50g challenge test) in 1967-1970, and an ongoing mortality follow-up. The baseline for Whitehall II is 1985-88. Participants had repeated screenings 5 yearly thereafter (including a 75g OGTT).

Results – The Whitehall studies found that diabetes is associated with an increased mortality. Furthermore they observed that elevated postchallenge glucose even within the normal range is associated with an increased mortality. Factor analysis described a healthy diet that is related to decreased incidence of diabetes. They also proved the “grade gradient” in the development of diabetes and metabolic syndrome. CRP was found not to be causally involved in the development of diabetes. Elevated interleukin-1 receptor antagonist is an independent predictor of type 2 diabetes. By the investigation of growths curves they were able to describe the pathophysiological changes preceding incident diabetes.

Conclusions – The Whitehall studies with their wide scope of risk factors significantly advanced our knowledge on the public health importance of diabetes and on its pathophysiology.

KEY WORDS cohort study, occupational cohort, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, mortality

¹University College London
Epidemiológiai és
Népegészségügyi Tanszék,
London,
Egyesült Királyság,
²Semmelweis Egyetem
Általános Orvostudományi
Kar, I. Sz. Belgyógyászati
Klinika, Budapest,
Magyarország,
³Steno Diabetes Központ,
Gentofte, Dánia,
⁴Finn Munkaegészségügyi
Intézet, Helsinki,
Finnország

LEVELEZÉSI CÍM:

Tabák Gy. Ádám
Semmelweis Egyetem
ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati
Klinika,
1083 Budapest,
Korányi S. u. 2/a
E-mail:
a.tabak@ucl.ac.uk

Rövidítések

ATP Felnőtt Kezelési Bizottság (Adult Treatment Panel)
BMI testtömegindex (body mass index)
BNO Betegségek Nemzetközi Osztályozása (International Classification of Diseases)
CES-D Epidemiológiai Vizsgálatok Központ Depresszió skálája (Center for Epidemiologic Studies Depression scale)

CRP C-reaktív protein (C-reactive protein)
CVD kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease)
DNS dezoxiribonukleinsav (deoxyribonucleic acid)
EKG elektrokardiográfia (electrocardiography)
ELISA enzim-kötött immunoszorbens meghatározás (enzyme-linked immunosorbent assay)
FFQ szemikvantitatív diétás kérdőív (food frequency questionnaire)
GHQ Általános Egészségi Kérdőív (General Health Questionnaire)

HDL	magas denzitású lipoprotein (high density lipoprotein)
HOMA	homeosztázis modellen alapuló meghatározás (homeostasis model assessment)
HPLC	magas nyomású folyadékromatográfia (high performance liquid chromatography)
HRV	szívfrekvencia-variabilitás (heart rate variability)
IFG	emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose)
IGT	csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance)
IL-Ra	interleukin-1 receptor antagonist (interleukin-1 receptor antagonist)
LDL	alacsony denzitású lipoprotein (low density lipoprotein)
MET	metabolikus egység (metabolic equivalent of task)
OGTT	orális glükóztolerancia (oral glucose tolerance test)
RIA	radioimmunológiai meghatározás (radioimmunoassay)
RRA	redukált rang regresszió (reduced rank regression)
SNP	egypontos nukleotid-polimorfizmus (single nucleotide polymorphism)
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

Bevezetés

A Whitehall tanulmány két vizsgálatot foglal magában. Célkitűzéseik hasonlóak, azonban mind időben, mind módszereikben eltérnek egymástól. Mindkét vizsgálat a szociogazdasági helyzet (az ún. „szociális grádiens”) szerepét elemzi a mentális és fizikális betegségek, valamint a halálzás alakulásában (1).

A 60-as években, amikor az eredeti Whitehall vizsgálat (Whitehall) szervezését kezdték, a szociális helyzet az epidemiológiában többnyire zavaró, kontrollálandó tényezőként szerepelt (2).

Mindkét vizsgálat célcsoportja a foglalkozási hierarchia szempontjából igen stabil és jól meghatározott londoni közhivatalok dolgozóiból állt. A Whitehall vizsgálatok az „angol Framingham” szerepét töltötték be. Bizonyították, hogy a halálzás alacsonyabb a magasabb szociális osztályba tartozók körében (1,2).

A Whitehall arra is választ keresett, hogy a szociális grádiens milyen módon határozza meg a betegségek kialakulását és a halálzást. Az ún. „klasszikus” kardiovaszkuláris rizikófaktorok (vérnyomás, koleszterin, dohányzás, fizikai aktivitás stb.) a szociális pozícióval összefüggő kockázatnak kb. a 2/3-át magyarázták. Világosan látszott, hogy egy újabb vizsgálatra (Whitehall II) van szükség, ami a lehetséges rizikófaktorok körét kiszélesítve (pszichoszociális faktorok, táplálkozási faktorok stb.) magyarázhatja a szociális grádiens egyéb okait, elősegítve a krónikus betegségek megelőzését (1).

Míg a Whitehall tanulmányban csak férfiak, a Whitehall II-ben már nők is részt vettek, javítva az eredmények általánosíthatóságát. Felismerve azt a tényt, hogy rizikófaktorok az élet során jelentősen változhatnak, a Whitehall II célul tűzte ki, hogy a résztvevők rendszeres követésével a rizikófaktorok és kimeneteli mutatók longitudinális alakulását elemezze (1).

Módszer

Whitehall vizsgálat

Résztvevők. A Whitehall ún. foglalkozási kohort. 1967–1970 között az összes, a londoni Whitehallon (közszolgálati irodában) dolgozó férfit, akinek életkora 40 és 64 év között volt, meghívták egy szűrésre. A célcsoport 74%-a, összesen 19019 személy jelent meg a szűrésen (3-7). Később a Diplomáciai Szolgálat dolgozóit kizárták, így összesen n=18403 résztvevő maradt (3-7).

Vizsgált rizikófaktorok. Standard módszerek alkalmazásával rögzítették a résztvevők korát, testmagasságát, testtömegét, vérnyomását. A résztvevők kérdőívet is kitöltöttek, amiben munkahelyi beosztásukat, dohányzási szokásaikat, általános egészségi állapotukat és fizikai aktivitásukat érintő kérdések voltak (3-11).

A beosztás alapján 4 csoportot alakítottak ki: adminisztratív (pl. államtitkár), professzionális és egyéb vezető (pl. osztályvezetők), irodai munkát végzők, és egyéb (többnyire manuális dolgozók, portások, futárok) (8,12).

Az egészségi állapottal kapcsolatban diabetesről, hypertoniáról és kardiovaszkuláris betegségek miatti kórházi kezelésekről (korábbi CVD) gyűjtöttek információt. A kardiovaszkuláris betegség fennállását a pozitív kérdőív, illetve a kóros EKG (6-elvezetéses) alapján igazolták (4-7,12).

A dohányzási szokások szerint jelenleg dohányzó, korábban dohányos és nem dohányzó személyeket különböztették meg (7). A szabadidőben végzett fizikai aktivitást egy alcsoportban vizsgálták, intenzitása alapján inaktív / közepesen aktív / aktív csoportokat képeztek (11,13). A teljes populáció 10%-a egy 3-napos standardizált diétás naplót is kitöltött (14).

Reggeli éhomi állapotban, az ismert cukorbetegségben nem szenvedő személyek, 50 g glükózt tartalmazó folyadék elfogyasztását követően 1 órával kapilláris cukor (ferricianid redukciós módszer) és összkoleszterin meghatározáson estek át. Azon résztvevőket, akiknek vércukra $\geq 11,1$ mmol/l volt, újonnan diagnosztizált diabetesnek tekintették; a 95 percentilis feletti vércukorral rendelkező, nem diabeteses személyek esetén (5,3–11,0 mmol/l) csökkent glükóztoleranciát állapítottak meg. Ezen érték alatt normoglykémiának tekintették (5-7).

Kimeneteli mutatók és követés. A teljes kohort 99,2%-át a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat Központi Regiszterében azonosították, amely rögzíti a halálzások időpontját és okát (BNO VIII, IX, X). A követés a mai napig folyamatos mind az összhalálzás, mind a kardiovaszkuláris, coronaria, malignus betegségekkel összefüggő és egyéb mortalitás vonatkozásában (3-11).

Whitehall II vizsgálat

Résztvevők. A Whitehall II célcsoportja az 1985-1988 között 20 londoni Whitehall hivatalban dolgozó, a vizsgálat kezdetekor 35-55 éves férfi és nő volt. Az első cikluson

10308 fő (73%-os részvétel) jelent meg. A résztvevők a közalkalmazottak – köztisztviselők széles rétegét reprezentálták, a szélső beosztási csoportok közötti fizetésbeli különbségek kb. tízszeresek voltak (15-17).

A vizsgálat felépítése. A alapvizsgálatot követően öt-évente klinikai felmérések történtek. A közti időszakban a résztvevők postai kérdőívet kaptak, amiben egészségi és szociális állapotukról érdeklődtek. Azok számára, akik nem tudtak a klinikai vizsgálaton megjelenni, a 7. ciklustól kezdődően otthoni vizsgálatot szerveztek. A vizsgálat felépítését, ill. a résztvevő személyek számát az 1. ábra mutatja (1, 15, 16). A vizsgálat 1. és 2. ciklusa között a lemorzsolódás jelentősebb volt, a későbbiekben a túlélők legnagyobb része megjelent a kontrollokon.

Elsődleges végpontok. Hasonlóan a korábbi Whitehall vizsgálathoz, a halálozás követése gyakorlatilag teljes körű (99,9%): a résztvevők a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat Központi Regiszterében szerepelnek. A halotti bizonyítványok alapján a halál időpontja és a halálok (BNO IX, X) a kutatók számára hozzáférhető. A malignus betegségekre vonatkozó adatok a nemzeti regiszterekből kinyerhetők.¹

A kérdőíven szereplő, illetve az EKG alapján valószínűsített coronaria események igazolása a WHO MONICA kritériumrendszerének használatával történt (1).

Egyéb vizsgált paraméterek

Demográfia. Standard módszerekkel rögzítették a résztvevők korát, etnikumát, testsúlyát, testmagasságát, derékkörfogatát (1).

Szocioekonomikus faktorok. A brit közszolgálati rendszerben dolgozókat 12 osztályba sorolják fizetési kategóriájuk alapján. A későbbi vizsgálatok legnagyobb részében a fenti kategóriák helyett 3 csoportot használtak: adminisztratív (a legfelső 7 kategória), vezető (osztályvezetők, részlegvezetők, és egyéb professzionális dolgozók), valamint irodisták (kiszegítő személyzet) (1, 15). A résztvevők anyagi helyzetének jellemzésére a résztvevők és a háztartások bevételeit, és a teljes vagyoni helyzet mutatóit használták (18).

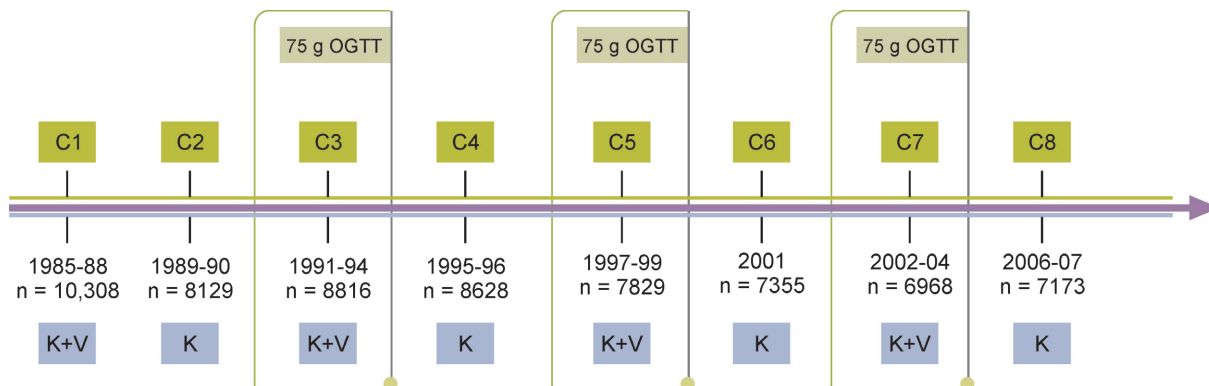
Betegségek, gyógyszerek. A legtöbb elemzés során a cukorbetegség diagnózisát a WHO kritériumrendszere alapján állították fel (19). A vizsgálat első ciklusában csak éhomi vércukormérés, a 3. ciklustól minden alkalommal 75 g orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) is történt >8 óras éhezést követően reggel, vagy könnyű reggelit >5 órával követően kora délután. A vércukor meghatározása glükóz-oxidáz módszerrel történt. Az ismert cukorbeteg esetén terheléses vizsgálat nem történt. Az OGTT mellett (a diagnózisok >50%-a) a diabetes diagnózisakor figyelembe vették az orális antidiabetikus kezelést, illetve az ismert diabetest (16, 20, 21).

A legtöbb, a diabetes incidenciáját vizsgáló cikkben a követés kezdetének a vizsgálat 3. ciklusát tekintették, a követés végét pedig a diabetes diagnózisa (amennyiben OGTT-n alapult), vagy a diabetes első említése és az azt megelőző utolsó olyan vizit időpontjának a középtideje adta, amikor a résztvevő megjelent (15, 22-25).

A metabolikus szindróma diagnózisára különböző kritériumokat használtak: (i) a rizikófaktorok (terhelést követő vércukor, systolés vérnyomás, triglicerid, HDL- koleszterin, derék-csipő hányados) nemre specifikus tercilisei (16, 26), (ii) a WHO kritériuma (18), (iii) az ATP III definíció (27-30). Az egyéb gyógyszeres kezelésről, családi kórelőzményről és a vaszkuláris betegségekről is részletes adatokat gyűjtöttek (1).

Életmód. A vizsgálat egyik központi célkitűzése az életmódi faktorok korábbinál részletesebb felmérése. A diétával kapcsolatos információkat egy 127 elemű szemikvantitatív kérdőív alapján (FFQ) gyűjtötték a 3. ciklusban (22-24, 31). A kérdőív alapján becsülhető a napi táplálékbevitel glykaemiás indexe (adott mennyiségű szénhidrátot tartalmazó, a szokásos étrendnek megfelelő összetételű táplálékot követő glykaemiás válasz és a standard étkezés elfogyasztását követő válasz hányadosa), és a glykaemiás terhelés (a glykaemiás index és az elfogyasztott szénhidrát mennyiségének szorzata) (22, 24). Faktoranalízis, illetve az ún. redukált rang regresszió (RRR) segítségével pedig táplálkozási mintázatok, étkezési típusok meghatározása lehetséges (23, 31).

A fizikai aktivitást 20 elemű kérdőívvel mérték. Az egyes tevékenységeket intenzitásuk alapján közepes (3-5



1. ábra

A Whitehall II vizsgálat felépítése és a résztvevők száma.
75 g OGTT – 75 g-os cukorterhelés; C – vizsgálati ciklus, K – kérdőív, V – klinikai vizsgálat

MET) és kifejezett (≥ 5 MET) intenzitású csoportokra osztották, majd a heti aktivitást becsülték. ²⁶ A dohányzásra, illetve az alkoholfogyasztásra vonatkozóan standard kérdőívet használtak (1).

Biológiai paraméterek. Rögzítették a vérnyomást (1). A szénhidrát-anyagcsere pontosabb jellemzésére mind éhomi, mind terhelést követő inzulin meghatározás történt (kezdetben RIA, később ELISA módszerrel) a 3. ciklustól. A vércukrokkal együtt ez lehetővé tette az inzulinrezisztencia és a béta-sejt funkció (homeosztázis modell szerinti - HOMA) becslését (16, 32). A HbA_{1c}-meghatározás HPLC módszerrel történt (33).

A gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek közül a nagy szenzitivitású C-reaktív protein (CRP) immunonefelometriás, az interleukin-1-receptor antagonist (IL-1Ra) ELISA módszerrel került mérésre (21, 34). A vizsgálat 7. ciklusában a résztvevőktől DNS-t izoláltak, és 3 olyan SNP gyakorisága is meghatározásra került, amelyek a CRP szintekkel függenek össze (21). Az adipokinek közül adiponektin mérés történt Bio-Plex szuszpenziós módszerrel (33). A vérzsírokat (összkoleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin és triglicerid) standard laboratóriumi módszerekkel határozták meg (1).

A vegetatív idegrendszer vizsgálatára a szívfrekvencia variabilitást (HRV) alkalmazták, ehhez egy al csoportban 5 percen keresztül nyugalmi EKG- rögzítettek (29).

Mentális egészség. A diabetes és a depresszió kapcsolatának vizsgálatára több tüneti skálát alkalmaztak. Az Epidemiológiai Vizsgálatok Központ Depresszió skálája (CES-D) lehetővé teszi a tünetek kvantálását, míg a 30-kérdéses Általános Egészségi Kérdőív (GHQ) 4-elemű depresszió skálája kvalitatív elemzésre alkalmas. A részle-

tebb kérdőívet a 7. ciklusban, a GHQ kérdőívet 2 alkalommal töltötték ki (3., 5. ciklus) (35, 36).

A kognitív funkció vizsgálatára 5 standard tesztet használtak, ami a gondolkodás dimenzióit méri: (i) memória, (ii) indukciós képesség, (iii) szókincs, (iv) szóképek használata, (v) szemantikus képességek. A kogníció általános jellemzésére a Mini-Mental-State-Examination skálát használták (37, 38).

Pszichoszociális faktorok. A vizsgálatban kiemelt helyet foglalnak el a pszichoszociális faktorok, amelyek magyarázhatják a szociális gradiens és a betegségek kapcsolatát. A munkahelyi stresszel kapcsolatosan a Munkahelyi Feszültségek Kérdőívet (25 kérdés) használták. Ez a következő dimenziók vizsgálatára alkalmas: (i) munkahelyi elvárások, (ii) döntések és (iii) szociális támogatás. A munkahelyi stressz a nagy elvárások és döntésekkel kapcsolatos kevés kontroll együtteseként határozható meg, az ún. iso-stressz a szociális izolációt is figyelembe veszi. Vizsgálatuk általában tercilisekben történik (25, 28).

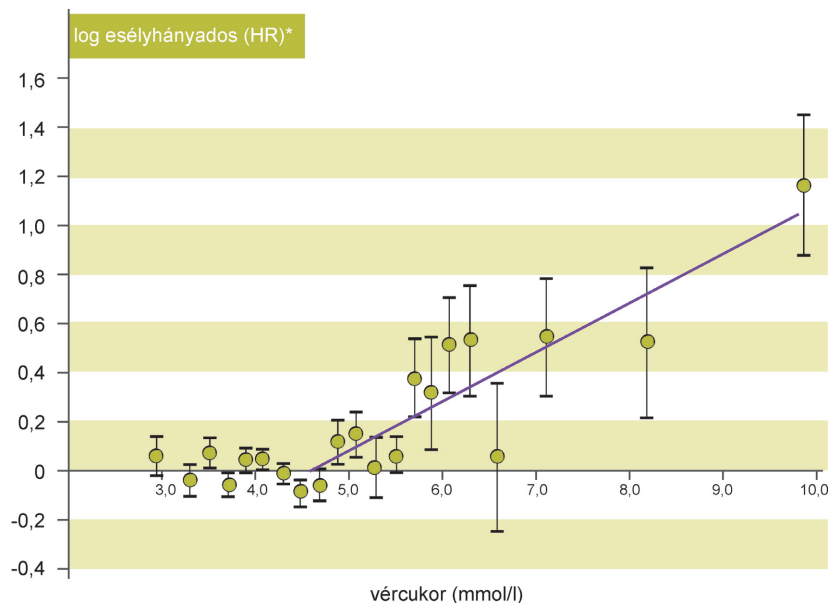
A munkahelyi méltánytalan bánásmódról egy szemikvantitatív kérdés alapján (27) a munkahelyi igazságságról 5 kérdés alapján gyűjtöttek információt (30).

Eredmények és megbeszélés

Whitehall vizsgálat

Keresztmetszeti vizsgálatok

A 70-es években a napi energiabevitellel kapcsolatosan csak elvétve álltak rendelkezésre adatok. A napi energiabevitel, az obesitas és a diabetes kapcsolatának



1. ábra

Coronariamortalitás és a terhelést követő vércukor összefüggése. A pontok log esélyhányadosokat, a vonalak a 95%-os konfidencia tartományokat mutatják. Vércukor kategóriák: <3,2, 3,2– 6,3 (0,2 mmol/l szélességű tartományok), 6,4–6,7, 6,8–7,5, 7,6–8,9, 9,0–11,0 mmol/l

* Az esélyhányadosok referenciacsoportját az összes résztvevő jelenti, akinek vércukra <4,6 mmol/l (5) alapján.

vizsgálatához több keresztmetszeti vizsgálat együttes feldolgozására volt szükség. A Whitehallt is magában foglaló elemzés a mért vércukrok (éhomai és terhelést követő) és az energiabevitel között negatív összefüggést talált. Ugyanakkor a testtömeg index (BMI) és a vércukorértékek között pozitív összefüggés volt. Egy keresztmetszeti vizsgálat nem tudja eldönteni, hogy vajon az obesitas egyik oka az elfogyasztott táplálék hatékonyabb feldolgozása, vagy a kisebb energiabevitel csak az elhízással együttjáró diétázás következménye (14).

A fizikai aktivitás és a vércukorszintek összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata is meglepő eredményre vezetett: nem sikerült összefüggést találni sem a vércukorszintek, sem a glükóztolerancia kategóriák és a fizikai aktivitás között (13).

Prospektív vizsgálatok

A halálozás és a vércukorszintek. A közel 40 éve folyó követés során számos alkalommal megerősítést nyert, hogy (i) a cukorbetegség önmortalitása, coronaria-halálózása és kardiovaszkuláris halálózása jelentősen emelkedett a normoglykaemiás csoporthoz képest, (ii) a terhelés során frissen felfedezett cukorbetegség halálózása a legmagasabb, (iii) csökkent glükóztolerancia esetén a halálozás kb. kétszeresre emelkedik (és megegyezik az ismert cukorbetegség mortalitásával), (iv) a normoglykaemia tartományon belül a vércukor és a mortalitás között nincsen összefüggés egészen a 4,6 mmol/l-es értékig, (v) ezen érték felett a halálozás kockázata lineárisan emelkedik a vércukorértékekkel (5-7, 9) (2. ábra).

A vizsgálat kezdetén már ismert cukorbetegségben nem volt összefüggés a halálozás és a diabetestartama között, ami felveti, hogy a cukorbetegség nem oka, csak markere a kardiovaszkuláris betegségeknek. Az is lehetséges, hogy az ismert diabetesesek közül csak az egészségesebbek éltek meg a vizsgálat kezdetét (egészséges túlélők okozta torzítás). Ez utóbbit támogatja, hogy a klasszikus rizikófaktorok figyelembe vétele után már nincsen különbség a frissen felfedezett és az ismert cukorbetegség mortalitása között (7).

A klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok (kor, vérnyomás, koleszterin, dohányzás, szociális státusz, EKG-eltérések) nem magyarázták a vércukor – halálozás összefüggést, illetve nem álltak interakcióban a vércukorkategóriákkal. Ez utóbbit azt jelenti, hogy pl. az idősebb életkor ugyanúgy növeli a kardiovaszkuláris halálózást normoglykaemiás és csökkent glükóztoleranciájú személyekben (5-7, 9).

A Whitehall fenti eredményei jelentős szerepet játszottak abban, hogy a WHO 1980-as diagnosztikus módszertani levelében bevezette a csökkent szénhidrát tolerancia (IGT) kategóriáját (6, 19, 39).

A fenti eredményeket megerősítette, illetve kiterjesztette az 1970-es évek három nagy foglalkozási kohort vizsgálatának együttes elemzése is, igazolva az éhomai és a terhelést követő vércukor összefüggését az önmortalitással, a coronaria, a kardiovaszkuláris és a malignus betegséggel összefüggő mortalitással (40).

A halálozás és a szociális grádiens. Különösen érdekes, hogy a munkahelyi beosztás és a vércukor kategóriák

egymástól függetlenül befolyásolják a kimenetelt. A WHO Vaszkuláris Betegségek Diabetesben Nemzetközi Vizsgálat és a Whitehall együttes elemzése alapján mind cukorbetegségben, mind nem cukorbetegségben kb. kétszeres volt a legalsó és a legfelső beosztásban dolgozók mortalitáskülönbsége 25 éves követés során. A vaszkuláris szövődmények (proteinuria, retinopathia) gyakorisága összefüggött a szociális helyzettel, azonban a vércukor nem mutatott szociális grádienset. A szociális grádiens kb. 30-50%-át a vérnyomás, illetve a dohányzás magyarázta. (8, 12).

A halálozás és a fizikai aktivitás. Az aktívabb résztvevők már a vizsgálat kezdetekor egészségesebbek voltak (ritkábban dohányoztak, ritkábban volt ischémia, vagy légúti betegségek, diabetesük, claudicatiójuk, szívbetegségük vagy hypertóniájuk) és magasabb szociális pozícióban helyezkedtek el. A fizikai aktivitás intenzitása negatív összefüggést mutatott az összhálalozással, a coronaria és a kardiovaszkuláris halálózással a 25 éves követés során. Érdekes módon a fizikai aktivitás és a halálozás közti összefüggés meredekebb volt a károsodott glükóztoleranciájú csoportban mint a normoglykaemiásokban. Mindezek felvetik, hogy a fizikai aktivitás csökkentheti a kardiovaszkuláris halálózást, és különösen hatékony lehet károsodott glükóztolerancia esetén (11).

A halálozás és az obesitas. A 33-éves követés eredményei alapján az obesitas és a károsodott szénhidrát-anyagcsere között interakció igazolható. Míg normál testsúly mellett glükóztolerancia esetén a halálozás 25-35%-kal emelkedik a normoglykaemiás csoporthoz képest, kövérekben a kockázat 60-120%-kal növekszik (4).

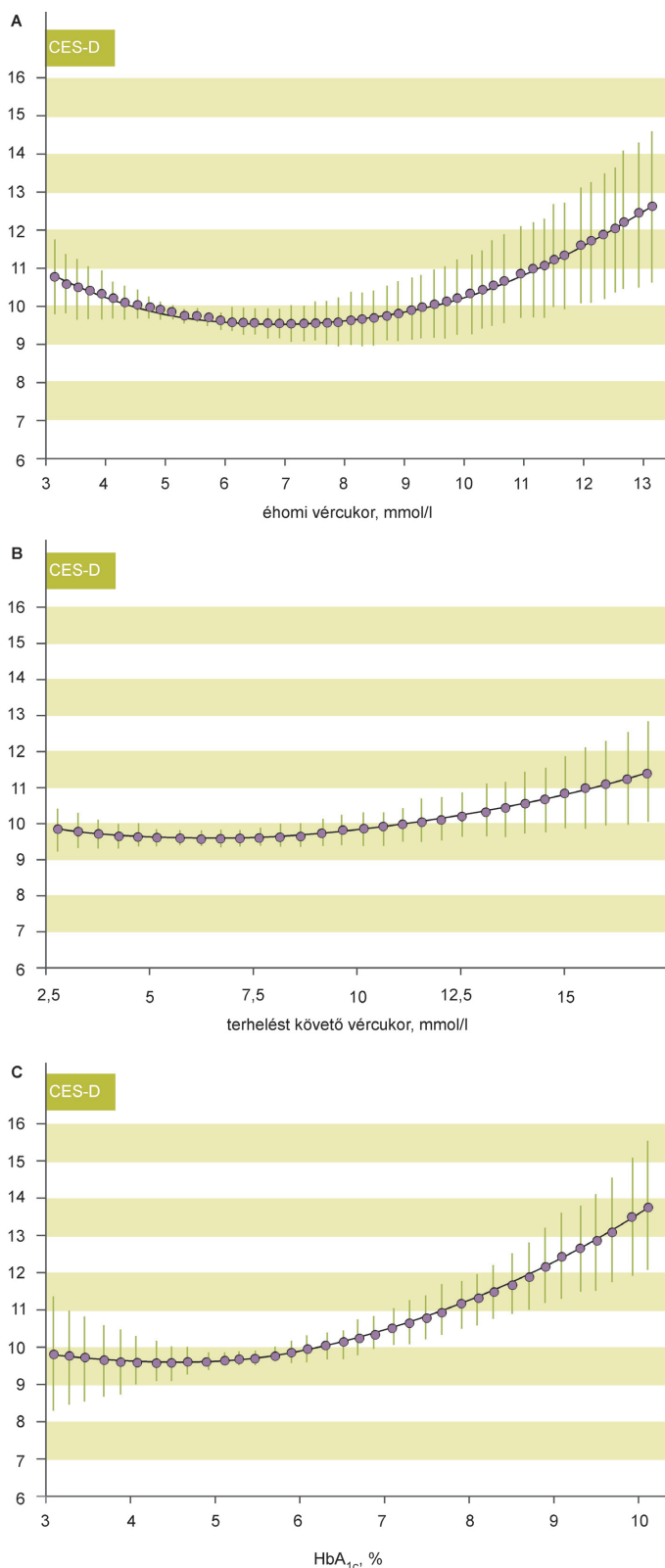
A pancreascarcinoma és a vércukor. Irodalmi adatok felvetik, hogy a pancreas rák kockázata emelkedett 2-es típusú diabetes esetén. A Whitehall 38 éves követése alapján az idősebb kor, a dohányzás és a 2-es típusú diabetes jelenléte egyaránt független rizikófaktorok (3).

Whitehall II vizsgálat

Keresztmetszeti elemzések

Általában hipotézis-felvetésére alkalmasak, ok-okozati összefüggés segítségével nem elemezhető. Mivel a követés első eredményeire több évet kell várni, a keresztmetszeti megfigyelések a vizsgálat további sorsát illetően is fontosak. A Whitehall II az ismételt klinikai szűrések kapcsán állandó változásban van: új paraméterek kerülnek kipróbálásra, míg más változókat anyagi és időbeli megkötések miatt ki kell emelni a vizsgálatból.

Irodalmi adatok felvetették, hogy az emelkedett éhomai vércukorérték (IFG) esetleg csökkenti a depresszió kockázatát, míg jól ismert, hogy diabeteses személyek körében a depresszió kockázata fokozott. A Whitehall II-ben rendelkezésre álló szemikvantitatív depresszió tüneteskála (CES-D) segítségével a vércukorértékek és a depresszió kapcsolatát vizsgálták. Bár az IFG-ben szenvedő személyek CES-D-je alacsonyabb volt a normoglykaemiás csoportnál, az összefüggés pontosabb elemzése alapján a depresszió foka U-alakú összefüggést mutatott az éhomai, a



3. ábra

Az Epidemiológiai Vizsgálatok Központ Depresszió skálája alapján mért depresszió (CES-D) valamint az éhomai vércukor (A), a terhelést követő vércukor (B) és a HbA_{1c} (C) összefüggése a résztvevők kora, neme és etnikai hovatartozása szerint igazítva (36 alapján)

terhelést követő vércukorértékekkel és a HbA_{1c}-vel (3. ábra). A legalacsonyabb értékeket a normoglykaemiás tartományban találták, azonban az extrém alacsony, illetve a magas értékek esetén a depressziótünetek szintje emelkedett (36).

A metabolikus szindróma több kardiovaszkuláris rizikófaktor együttes előfordulása. Egyértelműen összefügg a vaszkuláris betegségekkel és a diabétesszel. Mivel a rizikófaktorok összességére jellemző információt hordoz, szerepet játszhat a szociális gradiens kialakulásában.

A metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságában egyértelműen sikerült a szociális gradiens jelenlétét kimutatni. A legalacsonyabb beosztású dolgozók között a metabolikus szindróma 2-3-szor gyakoribb volt, mint a vezető beosztásúak között. A szindróma egyes komponensei is összefüggést mutattak a szociális státusszal, a legszorosabb összefüggés a derék- csípő hányadossal mutatkozott (16).

Hasonló eredményre vezetett a vagyoni helyzet, illetve a jövedelem vizsgálata is. Ezek a paraméterek is szoros negatív korrelációt mutattak a metabolikus szindróma gyakoriságával. Érdekes módon a vércukor nem különbözött az egyes vagyoni csoportok között (18).

A fizikai aktivitás és a metabolikus szindróma közti kapcsolat szintén hozzájárulhat a szindrómához társuló kardiovaszkuláris kockázathoz. Mind a közepes, mind a kifejezett fizikai aktivitás mellett ritkábbnak bizonyult a metabolikus szindróma előfordulása (26).

Az autonóm idegrendszer a különböző viselkedési és pszichés stresszorok hatására reagálva metabolikus változásokat idéz elő. Az autonóm idegrendszer működését jelző szívfrekvencia variabilitás (HRV) szintén mediátora lehet a metabolikus szindróma – szociális gradiens kapcsolatnak. Az alacsony beosztás beszűkült HRV-vel társult a Whitehall II-ben, akárcsak a kedvezőtlen életmódi faktorok (29).

Prospektív vizsgálatok

Pszichoszociális faktorok és diabetes, illetve metabolikus szindróma. A pszichoszociális faktorok és a diabetes, illetve a metabolikus szindróma kapcsolatának bizonyítása a Whitehall II vizsgálat egyik kiemelt célkitűzése. A legalsó és legmagasabb beosztási kategória között 2-3-szoros a diabetes incidenciája különbsége az egyéb rizikófaktorok figyelembe vétele után is (15). Hasonló összefüggés igazolódott a munkahelyi stressz és az incidens diabetes között (25).

Szoros összefüggések igazolódtak a munkahelyi stressz, a munkahelyi méltányosság, és igazságosság, valamint a metabolikus szindróma kialakulása között (27, 28, 30). A munkahelyi stressz esetén a „dózis” növekedése (a stressz több vizsgálati cikluson keresztül kimutatható) a metabolikus szindróma kockázatának további növekedésével járt (30).

Az étrend és a diabetes. Irodalmi adatok utalnak arra, hogy több kávé, illetve tea fogyasztása mellett a diabetes kockázata csökken. A Whitehall II a kérdés tisztázására azért is különösen alkalmas, mert a tea és a kávé fogyasztása jelentős szociális mintázatot mutat. A Whitehall II alkalmas a szociális tényezők megfelelő statisztikai kontrolljára. A vizsgálat eredményei szerint mind a teafogyasztás, mind a kombinált kávé- és teafogyasztás mintegy 30%-kal csökkentette a diabetes kockázatát az átlagosan 12 éves követés során (22).

Az alacsony glykaemiás index, illetve glykaemiás terhelés védő szerepét feltételezik a diabetes kialakulásában. A Whitehall II nem tudta megerősíteni ezt a feltételezést, bár az alacsonyabb glykaemiás terhelés mellett kisebb volt a diabetes kockázata a szociális státusz, a dohányzás és az alkoholfogyasztás figyelembe vétele után, azonban a további igazítást követően már nem volt kimutatható összefüggés (24).

Az utóbbi időben az ún. érendi mintázatok elemzése került előtérbe az egyes makro- és mikronutriensek elemzésével szemben. Ez többféle statisztikai módszerrel lehetséges, melyek egymástól eltérő eredményeket adhatnak. A Whitehall II résztvevők érendi szokásaik alapján négy kategóriába sorolhatók: (i) „egészségtelen” (fehérkenyér, húsok, sült krumpli, teljes tej), (ii) „édes” (fehérkenyér, kekszek, sütemények, húsok, magas zsírtartalmú tejtermékek), (iii) „mediterrán” (gyümölcsök, zöldségek, rizs, tészták, bor), (iv) „egészséges” (gyümölcs, zöldség, teljes kiőrlésű kenyér, alacsony zsírtartalmú tejtermékek). A rizikófaktorok figyelembe vételét követően az „egészséges” érend kb. 30%-kal csökkentette a coronariabetegségek és 25%-kal az incidens diabetes kockázatát. Érdekes módon az összehalálzással nem találtak összefüggést.³¹ Az ún. redukált rang regresszió segítségével kialakított érendi mintázatok hasonlóan erős összefüggést mutattak a 2-es típusú diabetes incidenciájával, amit egy multinacionális vizsgálat elemzése is megerősítettek. Ebben az érendi mintázatban az édesített és diétás üdítőitalok fogyasztása fontos rizikófaktorának bizonyult (23, 41).

A gyulladás és a diabetes. A diabetes kialakulásában mind alapkutatósi, mind klinikai vizsgálatok alapján felmerül az adipokinek és a gyulladás kóroki szerepe. A követéses vizsgálatokhoz társuló biobankokban tárolt fagyasztott minták alkalmasak a biomarkerek későbbi meghatározására, és a rizikómarkerek és a diabetes kapcsolatának longitudinális vizsgálatára. Ilyen ún. beágyazott esetkontroll vizsgálatok során sikerült igazolni, hogy a csökkent adiponektinszint a későbbi diabetes fontos rizikófaktor, illetve az emelkedett adiponektinszintekhez alacsonyabb HbA_{1c}-értékek társulnak 10 évvel később (33).

A gyulladásos folyamatokat antiinflammatorikus válasz is kíséri. A Whitehall II-ben igazolni tudták, hogy 12 évvel a diabetes kialakulását megelőzően a későbbi cukor-

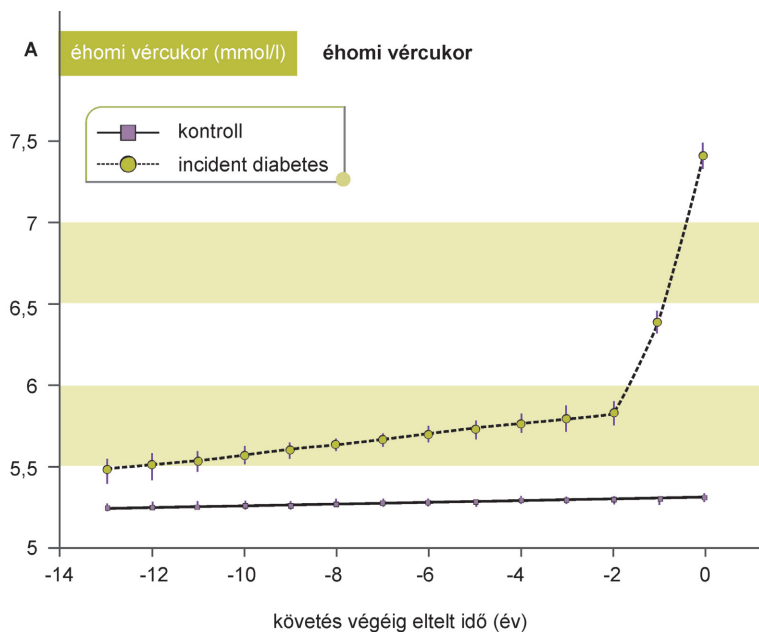
betegben az IL-1Ra (egy antiinflammatorikus peptid) szintje magasabb, és ez a későbbi diabetes független rizikófaktor. Feltételezhetően a diabetogén környezethez társuló gyulladás hatására az antiinflammatorikus markerek szintje kompenzatorikusan megemelkedik, azonban ez a válasz nem elegendő a diabetes kialakulásának kivédésére (34).

A diabetes megelőzően jelentkező gyulladás mérésére gyakran használják a CRP-szinteket. Jól ismert tény, hogy a CRP a kardiovaszkuláris és coronariahalálozás, valamint a diabetes előjelzője, bár ez az összefüggés többnyire nem független a többi rizikófaktorától. Az ok-okozati kapcsolat pontosabb elemzése lehetséges az ún. mendeli randomizációs technika segítségével. A módszer feltételezi, hogy amennyiben a CRP oka a diabetes kialakulásának, akkor azok a gének, amelyek a CRP szintjét meghatározzák, a diabetes kialakulásával is kapcsolatban állnak. A szociális és pszichés tényezőktől függetlenül örökölt gének élet-hosszig meghatározzák a rizikófaktorok szintjét. A Whitehall II-ben a CRP-szintek szoros összefüggést mutattak három génvariánssal, illetve a CRP-szintek összefüggtek a diabetes kialakulásával, az inzulinrezisztenciával és a HbA_{1c}-vel, azonban a CRP-gének által meghatározott CRP-variabilitás már nem mutatott összefüggést az incidens diabetes kialakulásával, a HbA_{1c}-szintekkel, ill. az inzulinrezisztenciával. Mindezek arra utalnak, hogy a CRP nem oki tényező a diabetes kialakulásában, csupán jelzi a diabetes kialakulásakor létrejövő gyulladásos reakciót (21).

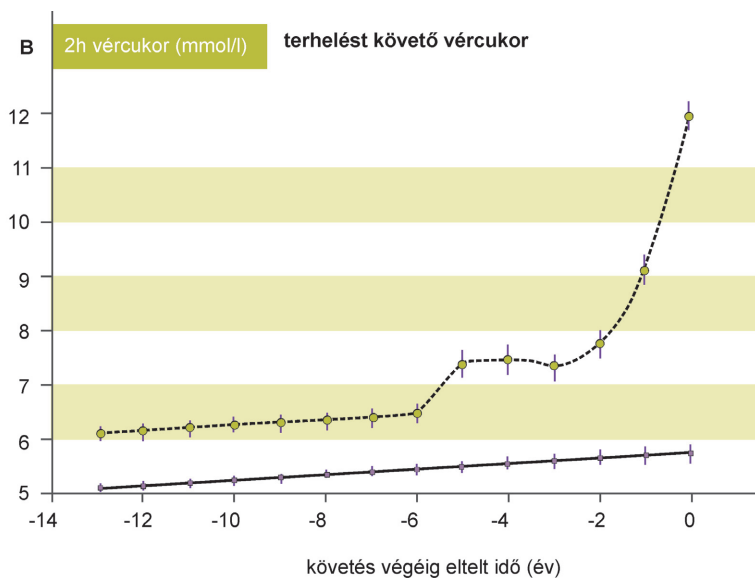
A diabetes és a metabolikus szindróma mint prediktor. A Whitehall II hosszú követése lehetővé teszi, hogy a diabetes és a metabolikus szindrómát, mint rizikófaktorokat is vizsgálják. A metabolikus szindróma pozitív összefüggést mutatott az incidens depresszió kockázatával a kb. 5 éves követés során. Érdekes módon a szindróma nem minden tényezője volt prediktív, a magasabb éhomi vércukorszint protektívnek bizonyult (35).

A kognitív funkció és a diabetes, ill. a metabolikus szindróma kapcsolata sem tisztázott. A cukorbetegség rövid fennállását követően nő a kognitív diszfunkció kockázata, bár a hyperglykaemia önmagában (IFG) nem függ össze vele (37). A metabolikus szindróma tartós fennállása (három alkalomból legalább kétszer igazolható) növeli az alacsony kognitív teljesítmény kockázatát, az egy alkalommal észlelt metabolikus szindróma nem mutatott ilyen összefüggést (38).

A diabetes kóréletana. A követés során történt ismételt vércukor és inzulin meghatározások lehetővé teszik, hogy a cukorbetegséget megelőző kóréletani változásokat pontosabban feltérképezzék. Míg a korábbi vizsgálatok elsősorban a cukorbetegséget megelőző kategóriák (IFG, IGT) vizsgálatára koncentráltak, a Whitehall II adatai a folyamat időbeli követését is lehetővé tették. A cukorbetegséget megelőző 13 évben vizsgálták a metabolikus paraméterek (éhomi vércukor, terhelést követő vércukor, inzulinérzékenység, béta-sejt-funkció) alakulását és hasonlították a kontroll- (nem incidens diabeteses) csoporthoz. A kontrollszemélyekben a vizsgált anyagcsere-paraméterek lineáris összefüggést mutattak a követési idővel: az éhomi vércukrok 5,26-ról 5,31 mmol/l-re, a terhelést követő vér-



kontroll	2927	65	84	25	1472	2115	50	143	90	138	3366	274	1	239
inc. diabetes	42	43	59	41	10	18	60	120	94	43	6	60	41	164



kontroll	2920	65	84	25	1420	1949	39	139	87	135	3323	269	1	235
inc. diabetes	42	43	59	41	10	18	56	119	89	40	5	58	40	161

4. ábra

Az éhomi (A) és a terhelést követő vércukor (B), a homeosztázis modell szerinti (HOMA) inzulinérzékenység (C) és béta-sejt funkció (D) modell szerint becsült értékeinek alakulása a diabetest megelőző időszakban ill. a követés során.

505 incidens diabetes eset és 6033 kontroll. Az időtengely 0 pontja a a diabetes diagnózisa (incidens cukorbeteg), ill. a követés vége (kontroll). Többszintű lineáris modellek egyszerű lineáris növekedéssel (kontrollok), ill. polinomiális modellekkel (incidens diabetes). Az összes modell korra, nemre, etnikumra és a vizsgálat ciklusára igazítva. A becslés egy hipotetikus populációra történt: 71% férfi, 91% kaukázusi, 63 éves a 0 időpontban. A függőleges vonalak a fix effektusok körüli 95%-os konfidencia intervallumokat mutatják. A táblázatok az egyes évekhez tartozó mérések számát tartalmazzák (32 alapján)

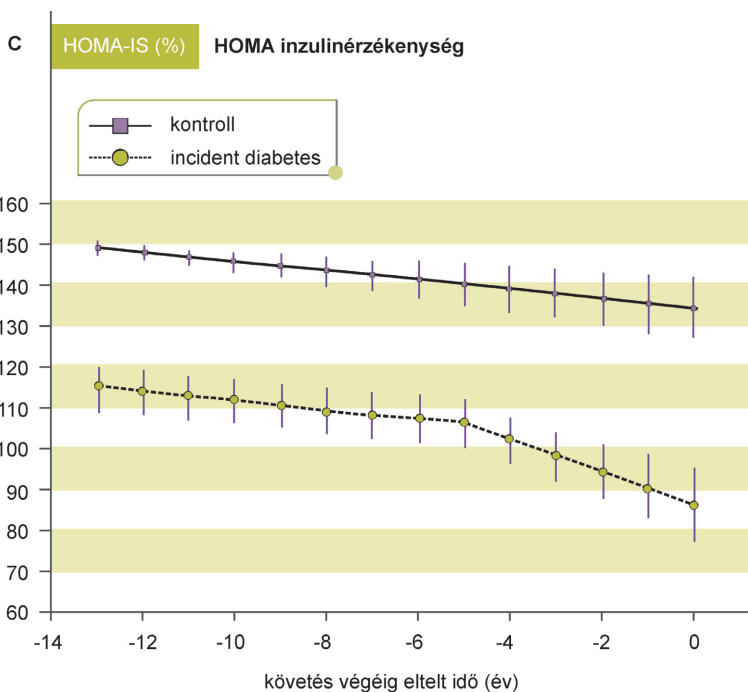
cukrok 5,11-ről 5,77 mmol/l-re emelkedtek. A HOMA módszerrel mért inzulinérzékenység évente 1,11%-kal csökkent, míg a béta-sejt funkció stabil maradt (4. ábra) (32).

A későbbi cukorbetegekben az éhomi vércukor, a terhelés utáni vércukor és a béta-sejt-funkció is szignifikánsan magasabb, míg az inzulinérzékenység alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban. Az éhomi vércukor a kontrolloknál meredekebben emelkedtek a diabetest megelőző harmadik évig, melyet követően egy másodfokú görbének megfelelő gyors emelkedésbe kezdtek (4. ábra A).

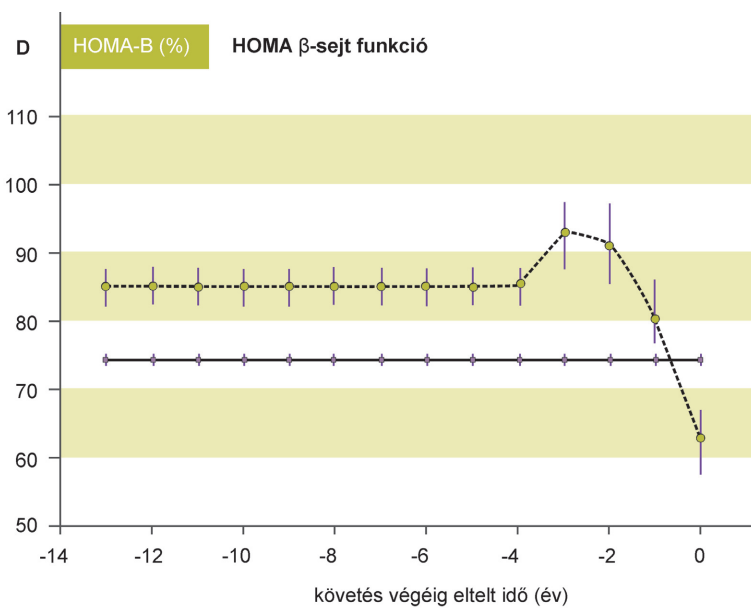
A terhelést követő vércukorok párhuzamosan haladtak a kontroll és a későbbi diabeteses csoportban a diabetest 6 évvel megelőző pontig, amelyet követően a későbbi cukorbetegék értékei meredek emelkedésbe kezdtek (4. ábra B).

Az inzulinérzékenység egészen a diabetes kialakulását megelőző 5. évig párhuzamosan csökkent a két csoportban, ezt követően azonban a későbbi cukorbetegekben lényegesen meredekebb csökkenés volt észlelhető (2,76%/év) (4. ábra C).

A béta-sejt funkció a diabetest megelőző 4. és 3. év között emelkedett, majd ezt követően a diagnózis időpontjáig meredeken csökkent, végül szignifikánsan alacsonyabb lett, mint a kontrollcsoport értéke (4. ábra D).



kontroll	2927	65	84	25	1472	2115	50	143	90	138	3366	274	1	239
inc. diabetes	42	43	59	41	10	18	60	120	94	43	6	60	41	164



kontroll	2927	65	84	25	1472	2115	50	143	90	138	3366	274	1	239
inc. diabetes	42	43	59	41	10	18	60	120	94	43	6	60	41	164

Ezek a megfigyelések megerősítik a diabetos kialakulásának több-stádiumú modelljét, ami szerint egy hosszú kompenzációs időszakot követően egy átmeneti instabil

periódus jelentkezik, aminek során a manifeszt diabetesre jellemző laboratóriumi eltérések kialakulnak (32).

Következtetések

A Whitehall tanulmányok bizonyítják a foglalkozási kohortok jelentőségét. A hosszú követési idő és a Whitehall II ismételt mérései megbízható következtetések levonását teszik lehetővé.

Az eredeti Whitehall bizonyította a diabetesben fokozott halálozás jelenlétét, igazolta, hogy a nem diabeteses tartományon belül a terheléses vércukorértékek és a halálozás között egy küszöbérték felett lineáris kapcsolat van. A vizsgálat fő célkitűzésével kapcsolatban pedig kimutatta, hogy a szociális gradiens és a vércukorértékek egymástól függetlenül befolyásolják a halálozást.

A Whitehall II lényegesen részletesebb felmérései lehetővé tették az éltrendi szokások és a diabetes kapcsolatá-

nak vizsgálatát, meghatározva az „egészséges” éltrend legfontosabb összetevőit.

Mind a cukorbetegség, mind a metabolikus szindróma kialakulásában igazolták a szociális gradiens szerepét.

Mendeli randomizáció alkalmazásával igazolták, hogy a diabetest előjelző emelkedett CRP-értékek nem állnak oki kapcsolatban a cukorbetegség kialakulásával. Eredményeik felvetik, hogy a cukorbetegség kialakulását megelőzően antiinflammatorikus folyamat is jelentkezik, ami a diabetes kialakulását esetleg lassítja és előjelzi.

Újfajta statisztikai elemzés segítségével folyamatában jellemezték a cukorbetegséget megelőző kórelletani változásokat, kapcsolatot teremtve az alapvetési és a klinikai eredmények között.

Irodalom

1. Marmot M, Brunner E. Cohort Profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005; 34:251-256.
2. Reid DD, Brett GZ, Hamilton PJ, Jarrett RJ, Keen H, Rose G. Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-aged male Civil Servants. A study of screening and intervention. *Lancet* 1974; 1:469-473.
3. Batty GD, Kivimäki M, Morrison D, Huxley R, Smith GD, Clarke R et al. Risk factors for pancreatic cancer mortality: extended follow-up of the original Whitehall Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:673-675.
4. Batty GD, Kivimäki M, Smith GD, Marmot MG, Shipley MJ. Obesity and overweight in relation to mortality in men with and without type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: the original Whitehall Study. *Diabetes Care* 2007; 30:2388-2391.
5. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 2006; 29:26-31.
6. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980; 1:1373-1376.
7. Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease—putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988; 31:737-740.
8. van Rossum CT, Shipley MJ, van de MH, Grobbee DE, Marmot MG. Employment grade differences in cause specific mortality. A 25 year follow up of civil servants from the first Whitehall study. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:178-184.
9. Jarrett RJ, Shipley MJ. Mortality and associated risk factors in diabetics. *Acta Endocrinol* 1985; 272:21-26.
10. Jarrett RJ, Keen H, McCartney P. The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabet Med* 1984; 1:279-283.
11. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 2002; 19:580-588.
12. Chaturvedi N, Jarrett J, Shipley MJ, Fuller JH. Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from the Whitehall Study and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *BMJ* 1998; 316:100-105.
13. Jarrett RJ, Shipley MJ, Hunt R. Physical activity, glucose tolerance, and diabetes mellitus: the Whitehall Study. *Diabet Med* 1986; 3:549-551.
14. Keen H, Thomas BJ, Jarrett RJ, Fuller JH. Nutrient intake, adiposity, and diabetes. *BMJ* 1979; 1:655-658.
15. Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1873-1880.
16. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997; 40:1341-1349.
17. Marmot M, Brunner E. Cohort Profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005; 34:251-256.
18. Perel P, Langenberg C, Ferrie J, Moser K, Brunner E, Marmot M. Household wealth and the metabolic syndrome in the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2006; 29:2694-2700.
19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
20. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, Jokela M, Roden M, Shipley MJ et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes* 2010; 59:1222-1227.
21. Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR, Lawlor DA, Davey SG, Cooper JA et al. Inflammation, insulin resistance, and diabetes—Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med* 2008; 5:e155.
22. Hamer M, Witte DR, Mosdol A, Marmot MG, Brunner EJ. Prospective study of coffee and tea consumption in relation to risk of type 2 diabetes mellitus among men and women: the Whitehall II study. *Br J Nutr* 2008; 100:1046-1053.
23. McNaughton SA, Mishra GD, Brunner EJ. Dietary patterns, insulin resistance, and incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2008; 31:1343-1348.
24. Mosdol A, Witte DR, Frost G, Marmot MG, Brunner EJ. Dietary glycemic index and glycemic load are associated with high-density-lipoprotein cholesterol at baseline but not with increased risk of diabetes in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:988-994.
25. Heraclides A, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Psychosocial Stress at Work Doubles the Risk of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Women: Evidence from the Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2009; 32:2230-2235.
26. Rennie KL, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int J Epidemiol* 2003; 32:600-606.
27. De Vogli R, Brunner E, Marmot MG. Unfairness and the social gradient of metabolic syndrome in the Whitehall II Study. *J Psychosom Res* 2007; 63:413-419.
28. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006; 332:521-525.

29. Hemingway H, Shipley M, Brunner E, Britton A, Malik M, Marmot M. Does autonomic function link social position to coronary risk? *The Whitehall II study*. *Circulation* 2005; 111:3071-3077.
30. Gimeno D, Tabak AG, Ferrie JE, Shipley MJ, De VR, Elovainio M et al. Justice at Work and Metabolic Syndrome: the Whitehall II Study. *Occup Environ Med* 2009.
31. Brunner EJ, Mosdol A, Witte DR, Martikainen P, Stafford M, Shipley MJ et al. Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1414-1421.
32. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373:2215-2221.
33. Tabak AG, Brunner EJ, Miller MA, Karanam S, McTernan PG, Cappuccio FP et al. Low serum adiponectin predicts 10-year risk of type 2 diabetes and HbA1c independently of obesity, lipids, and inflammation: Whitehall II study. *Horm Metab Res* 2009; 41:626-629.
34. Herder C, Brunner EJ, Rathmann W, Strassburger K, Tabak AG, Schloot NC et al. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 32:421-423.
35. Akbaraly TN, Kivimaki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A et al. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 32:499-504.
36. Kivimaki M, Tabak AG, Batty GD, Singh-Manoux A, Jokela M, Akbaraly TN et al. Hyperglycaemia, Type 2 Diabetes and Depressive Symptoms: The British Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2009; 32:1867-1869.
37. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005; 65:1597-1603.
38. Akbaraly TN, Kivimaki M, Shipley MJ, Tabak AG, Jokela M, Virtanen M et al. Metabolic syndrome over 10 years and cognitive functioning in late mid life: The Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 33:84-89.
39. Fuller JH, McCartney P, Jarrett RJ, Keen H, Rose G, Shipley MJ et al. Hyperglycaemia and coronary heart disease: the Whitehall study. *J Chronic Dis* 1979; 32:721-728.
40. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360-367.
41. Imamura F, Lichtenstein AH, Dallal GE, Meigs JB, Jacques PF. Generalizability of dietary patterns associated with incidence of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1075-1083.



ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

A folyóirat célja: Az 1911 óta megjelenő Orvostudományok legfontosabb célja a hazai orvostudomány folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bíráló eredmények függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

A kézirat: A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentum külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stiláris javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékegységben kérjük megadni.

A kézirat felépítése a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni. (1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkesztési elv szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglaló oldalon, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezetés”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

Irodalom: a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás cikke: sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai); cikk címe. folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. *Hivatkozás könyvfejezetre,* sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

Ábrajegyzék: a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Széld Zsolt szerkesztőségi titkár
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68
Tel: (06-1) 458-6810
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

Mitochondriális génmutációhoz t (A3243G) társuló diabetes mellitus.

Az első két magyarországi család leírása

Mitochondrial diabetes: analysis of the first two Hungarian families

Pánczél Pál
Hosszúfalusi Nóra

ÖSSZEFOGLALÁS A mitochondriális DNS 3243-as pozíciójában bekövetkező adenin-guanin cserével járó pontmutáció fiatal felnőttkorban manifesztálódó, progresszív jellegű szénhidrát-anyagcsere zavart okoz. A glukóztolerancia-romlás hátterében az inzulinszekréció első fázisának elégtelensége, majd inzulinhiány áll. Az inzulinrezisztencia nem jellemző. Társuló tünetként perceptoros nagyothallást, myopathiát, ataxiát, epilepsziát, agyi vascularis történésekre emlékeztető epizódokat, hypertrophiás cardiomyopathiát észlelhetünk. Kizárólag anyai ágon öröklődik. Az angol irodalomban MIDD (maternally inherited diabetes and deafness) névvel illetik. Klinikailag 1-es és 2-es típusú cukorbetegség képében is jelentkezhet.

Célkitűzés. A szerzők az első két magyarországi MIDD családot elemzik.

Módszerek. A klinikai kivizsgálás és a mitochondriális-génmutáció igazolása mellett HLA tipizálását, gyakori mintavételezésű intravénás glukóztolerancia tesztet, szigetsejt elleni antitest meghatározást is végeztek.

Eredmények. A heteroplazmia 5 és 30% között volt. Az 1-es típusú diabetesre nagy kockázatú HLA típust nem hordoztak. Hiányzó első fázisú- és csökkent teljes C-peptid választ mértek az A3243G hordozókban. Szigetsejt elleni citoplazmatikus autoantitest pozitívítást 3 családtagban lehetett igazolni, a GADA és IA2A teszt mindenkiben negatív volt.

Következtetések. Hiányzó első fázisú és csökkent teljes C-peptid szekréciós válasz jellemző az A3243G hordozókra. A szigetsejt elleni antitestek megjelenése következménye lehet a szigetsejtek energetikai elégtelenség miatti károsodásának. A mutációra a cukorbetegség anyai ági öröklődése és familiarisan előforduló nagyothallás esetén kell gondolni. A kórisme felállítására fontos, hiszen metformin adása kontraindikált.

KULCSSZAVAK diabetes mellitus, mitochondriális-génmutáció

SUMMARY *Introduction.* Point mutation at position 3243 (A>G) of the mitochondrial DNA is associated with diabetes mellitus manifested in young adulthood, which has a progressive nature. The defect of the first phase of insulin secretion followed by insulinopenia is in the background of the progressive impairment of glucose tolerance. Insulin resistance is not a characteristic feature. Sensorineural hearing loss, myopathy, ataxia, epilepsy, stroke like episodes, cardiomyopathy can associate with the diabetes. The inheritance of the disease is exclusively maternally. The name of the syndrome in the Anglo-Saxon literature is maternally inherited diabetes and deafness (MIDD). The glucose intolerance can be manifested clinically as either type 1 or type 2 diabetes.

Aim. The authors analyse the first two Hungarian MIDD families.

Methods. Beside the clinical examination and the identification of the mitochondrial gene mutation they made HLA-typing, frequently sampled intravenous glucose tolerance test and islet cell autoantibody determination.

Results. The A3243G heteroplasmy value varied between 5 and 30%. No family member was found who carried HLA haplotype with high risk for type 1 diabetes mellitus. A missing first phase and a decreased total C-peptid response was detected in the mutation positive diabetics compared with controls. Circulating islet cell cytoplasmic antibody was present in three patients with MIDD. GADA and IA2A were missing.

Conclusions. A missing first phase and a decreased total C-peptid response during an IVGTT was characteristic for the A3243G mutation. The development of islet cell antibodies can be a secondary phenomenon induced by the destruction of islet cells caused by the energy insufficiency associated with the impairment of mitochondrial function. The proper diagnosis of MIDD can be made based on the maternal inheritance of diabetes and familial occurrence of hearing loss. The diagnosis is important, as metformin is contraindicated in this type of diabetes.

KEY WORDS mitochondrial gene mutation, diabetes mellitus

Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar, III. Sz. Belgyógyászati
Klinika, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Pánczél Pál
1125 Budapest,
Kútvolgyi út 4.

E-mail:

panczelp@yahoo.com

Bevezetés

A fiatal-felnőttkorban manifesztálódó cukorbetegségformák közé tartozik az anyai ágon öröklődő, idegi eredetű nagyothallással társuló cukorbetegség (MIDD – maternaly inherited diabetes and deafness). Háttérben a mitokondrium gén A3243G mutációja áll (1).

A spermium mitokondriumi a petesejt megtermékenyülésekor eliminálódnak, ezért az utódban csak anyai eredetű mitokondriális DNS található. Tehát a mitokondriális gének mutációit csak az anya örökítheti tovább. Egy-egy sejtben több mitokondrium, egy-egy mitokondriumban 2-10 gyűrű alakú DNS másolat található. Ha közülük egyben mutáció keletkezik, a sejtben „vad” és mutáns mitokondriális DNS egyaránt észlelhető, melyet a heteroplazmia kifejezéssel illetnek. A mutáns és „vad” DNS aránya a sejtosztódások során változhat, és kimutathatósága függ attól is, hogy mely szerv sejtjében alakult ki. A leukociták mitokondriális DNS-ét RFLP módszerrel vizsgálva megállapítható a mutáns DNS aránya: MIDD esetén ez az arány gyakran nem több 5%-nál. Emberben in vivo a hasnyálmirigy inzulintermelő béta-sejtjeiben a mutáció aránya a gyakorlatban természetesen nem vizsgálható. Néhány MIDD-ben szenvedett elhunytban vizsgálták a hasnyálmirigy-béta-sejtek mutáns mitokondriális DNS arányát, és hasonlóan találták a perifériás vér leukocitáiban észlelthez (1).

A mitokondriális DNS-ben elhelyezkedő gének elsősorban a sejtlegzés enzimjeit kódolják, mutációi tehát elsősorban a sejt energiatermelő folyamatában okozhatnak zavart. A nagy energiafogyasztású szövetekben, az agyban és az izomzatban alakul ki leggyakrabban működészavar: a MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke like episodic*) szindróma a legismertebb, mitokondriális funkciózavar által okozott tünetegyüttes. Az ennek háttérben álló mitokondriális gén pontmutációt (A3243G) 1990-ben fedezték fel (2). E mutációt hordozókban más tünetek gyakori kialakulását is igazolták: ideg eredetű nagyothallás, hypertrophiás cardiomyopathia, ataxia, bazálisganglion-meszesedés, szemizom bénulás és cukorbetegség (3).

Magyarországon *Simon Kornél és munkatársai* 1989-ben közöltek egy, ugyancsak örökletes mitokondriális működészavar által okozott kórképben, a Kearns–Sayre-tünetegyüttesben szenvedő beteget, aki 21 éves korában kialakult, inzulinnal kezelt cukorbeteg is volt. Az esetet elsősorban kardiológiai vonatkozásai miatt ismertették (4). Akkoriban a mitokondriális génmutáció még nem volt ismert, az eset sporadikus volt. Ezt a betegséget a mitokondriális DNS 8344-es pozíciójában bekövetkező mutáció okozza, s szövettani jellemzője az egyetlen felszínű, vörösre festődő izomrostok megjelenése.

Az A3243G mutáció gyakorisága a felnőttkorban manifesztálódó cukorbeteg populációban általában nem éri el az 1%-ot (5, 6).

Az A3243G mutációhoz társuló szénhidrát-anyagcsereszavar 1-es és 2-es típusú diabetes klinikai képében egyaránt manifesztálódhat.

A családi anamnézis pontos tisztázása (anyai ágon való öröklődés) és a társuló tünetekre való célzott kérdésfel-

tevés (nagyothallás, agykárosodás, izomműködési zavar) segíti a kórismézést (6).

Kiemelendő, hogy a laktát-acidosis kialakulásának veszélye miatt metformin mitokondriális géndefektus esetén ellejaval.

Közleményünkben a cukorbetegségének klasszifikációja céljából ambulanciánkra utalt betegek kivizsgálása során felfedezett két mitokondriális diabeteses családot ismertetünk (7, 8).

Betegek

1. sz. család

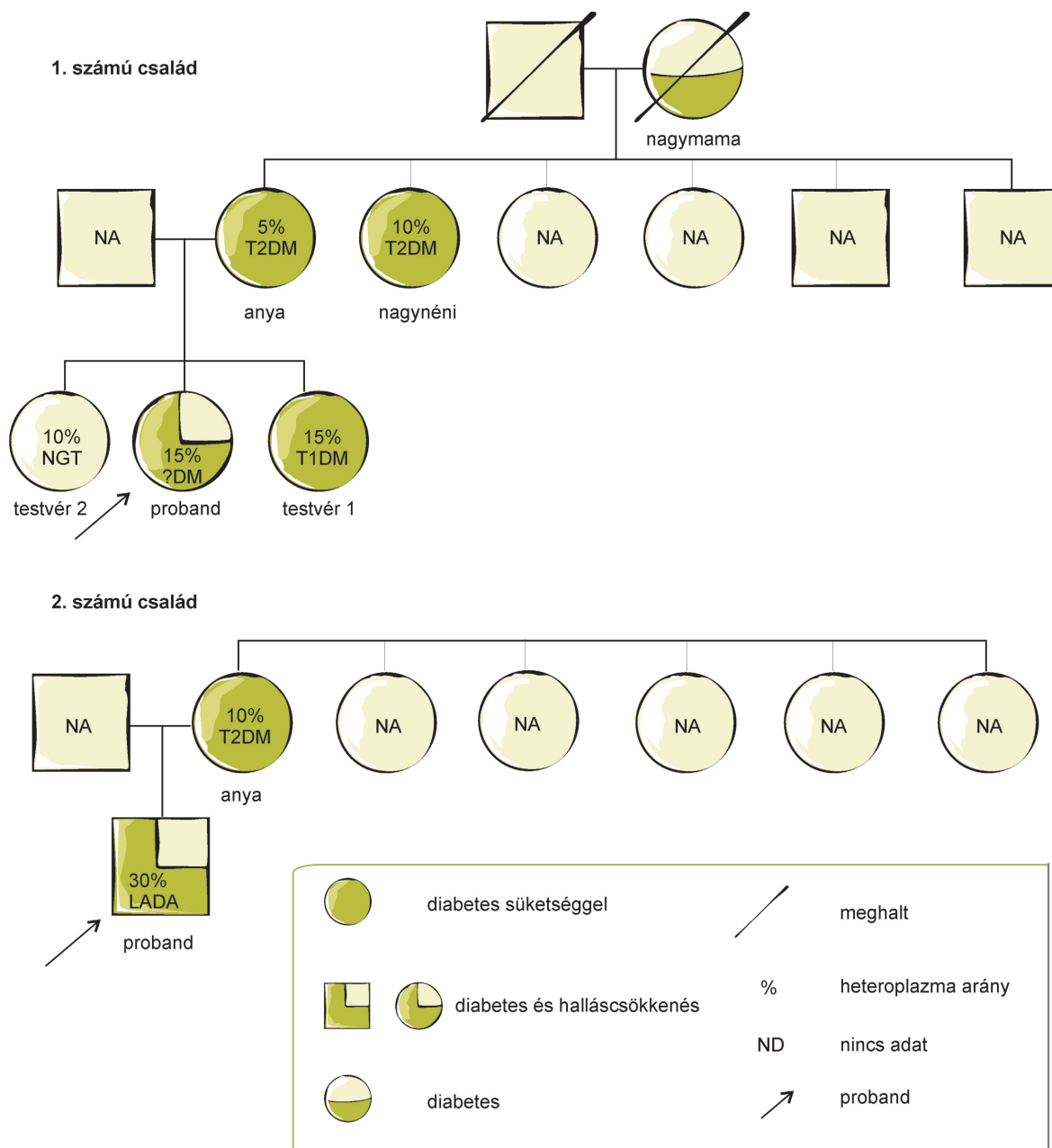
A 33 éves nőbeteget (proband) diabetológiai szakrendelés utalta ambulanciánkra, klasszifikáció céljából, szigetsejt elleni antitest vizsgálat elvégzésére. A beutaló megemlíti, hogy a családban 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus is előfordul. A cukorbeteg kórisméjét maga a beteg állította fel 8 héttel korábban: polyuria, polydipsia, gyengeség, a cukorbeteg testvér vércukormérőjével mért 20 mmol/l vércukorérték alapján. Diétázott és 2 hét múlva jelentkezett a beküldő diabetes szakrendelésen. Akkor éhgyomri vércukra 12 mmol/l volt, vizeletacetone pozitív. A kezelés gliklaziddal való kiegészítése mellett gyorsan közel normoglykaemiás lett, az acetoneuria megszűnt. Kórelőzményében migrénes fejfájást említett. A tanulmányait nehézség nélkül végezte, jogász lett.

Az ambulanciánkon felvett családi anamnézise során kiderült, hogy nagymamája, édesanyja, édesanyjának testvére és húga cukorbeteg. Rákérdezésre megemlítette, hogy édesanyja, nagynénje, valamint egyik húga nagyot hall, utóbbi szellemileg kissé visszamaradott, bár a 8 általánost elvégezte. Mindezek alapján felajánlottuk, hogy családtagjait is kivizsgálánk. Ezt a beteg elfogadta, így néhány hét múlva a családtagok vizsgálatára is sor kerülhetett.

Az édesanya 53 éves. Cukorbeteg lánya mérőjével mérve időnként 10 mmol/l körüli vércukrokat mért magának az utóbbi 1-2 évben. Cukorbetegség irányában panaszt nem említett. Kissé nagyot hall. Édesanyja, azaz a proband nagyanyja cukorbetegségére kérdezve elmondta, hogy viszonylag fiatalon, 20-30 éves kora körül kezdődött, évek után inzulint kapott, nem volt kövér, valamilyen idegbetegség miatt rosszul is mozgott, és élete utolsó 10 évét intézetben töltötte.

A proband édesanyjának 46 éves testvére (azaz a proband nagynénje) 44 éves korában lett cukorbeteg. A diabetes megállapítására a mozgásszervi panaszai miatti rokkantositás során szükségessé vált rutin vérérvizsgálatkor került sor. Az észlelt magas vércukorszint miatt azonnal inzulinra állították. Diabeteses tünete rákérdezésre sem volt. Fiatalkora óta nagyot hall, az utóbbi években izmai nagyon fáradékonyak, lépcsőn járás, kerékpározás nehéz, 50 méter gyaloglás után pihennie kell. Gyerekkorában epilepsziás rohamai voltak. Tizenéves kora óta migrénes fejfájásai vannak.

A proband idősebb húga 18 éves korában lett cukorbeteg, azonnal inzulinkezelést kapott. Egyébként 8 hónapo-



1. ábra

Az 1. és 2. család családfája

san vették észre, hogy a fejlődésben visszamaradt, kancsalság alakult ki. A 8 általánost sok segítséggel, kétszeri évisméltéssel végezte el. Önálló életvitelre nem képes, nem dolgozik. Monoton munkafolyamatokat a háznál szívesen végez. Migrénes fejfájásai vannak. Gyorsan elfárad, izmai hamar kifáradnak. Körülbelül 100 m gyaloglás után le kell üljön pihenni. 1993-ban kromoszómavizsgálat történt Turner-szindróma irányában, negatív eredménnyel.

A proband fiatalabb húga nem cukorbeteg, egyébként is panaszmentes. Ő a legmagasabb a családban. Egyetemre jár.

2. sz. család

A 26 éves férfi proband cukorbetegségére 20 éves korában derült fény, étrendi kezelést kezdtünk. Egy évvel később, a pozitív szigetsejt elleni antitest (ICA) reakció alapján lassú kialakulású 1-es típusú cukorbetegségnek gondoltuk és inzulinkezelést kezdtünk. Nagyothallást nem említett. Jelenleg 54 éves édesanyjának cukorbetegségét 31 éves korban kórismézték, 2-es típusúnak minősítették. Néhány évig étrendi kezelésben részesült, majd szulfonil-ureát kapott, végül 49 éves korától inzulinkezelésre szo-

rult. Anamnéziséből kiemelendő, hogy 10 éves korában néhány hónap alatt teljesen elvesztette a hallását. Gyakori migrénes fejfájásai vannak. Testvéreiről semmit sem árult el.

Betegeink családfáját az 1. ábrán közöljük.

A kivizsgálás módszerei

A mitokondriális DNS mutációt a perifériás vér leukocitákban a DNS izolálása után RFLP módszerrel az Országos Epidemiológiai Központ Molekuláris Biológiai Laboratóriumában *Karczagi Veronika dr.* és *Horváth Rita dr.* végezte. Az ICA, GADA és anti-IA2 antitest meghatározást a korábban ismertetett módon végeztük (9). A C-peptid mérést az Izotóp Intézet KIT-jével végeztük. Az intravénás glukóz terheléshez 0,5 g/testsúlykilogramm glukózt használtunk, vérvételek a glukóz beadása előtt, majd az 1., 3., 5., 10., 20., 30, 60., 120. és 180. percben történtek. A vércukor és C-peptid görbe lefutását értékeltük. Ehhez kont-

rollként 14 egészséges személy szolgált, akiknek személyes és családi anamnézisének alapján nem merült fel mitokondriális génmutáció lehetősége és az OGTT alapján sem volt szénhidrátanyagsere-zavaruk. A szérum lipideket rutin módszerrel, laboratóriumi automatán mértük. Minden betegen végeztünk neurológiai, audiológiai, EKG, echokardiográfiás, koponya MR és fundoszkópiás vizsgálatot, két esetben pedig mini-mental tesztre is sor került.

Eredmények

A mitokondriális gén A3243G pontmutáció jelenlétét minden vizsgált családtagban igazoltuk. Az, hogy az 1. családban az első vizsgált generáció két tagján is észleltük ugyanazt a mutációt, az arra utal, hogy a mutáció az azt megelőző generációban (tehát a proband nagyanyjában) is már jelen volt.

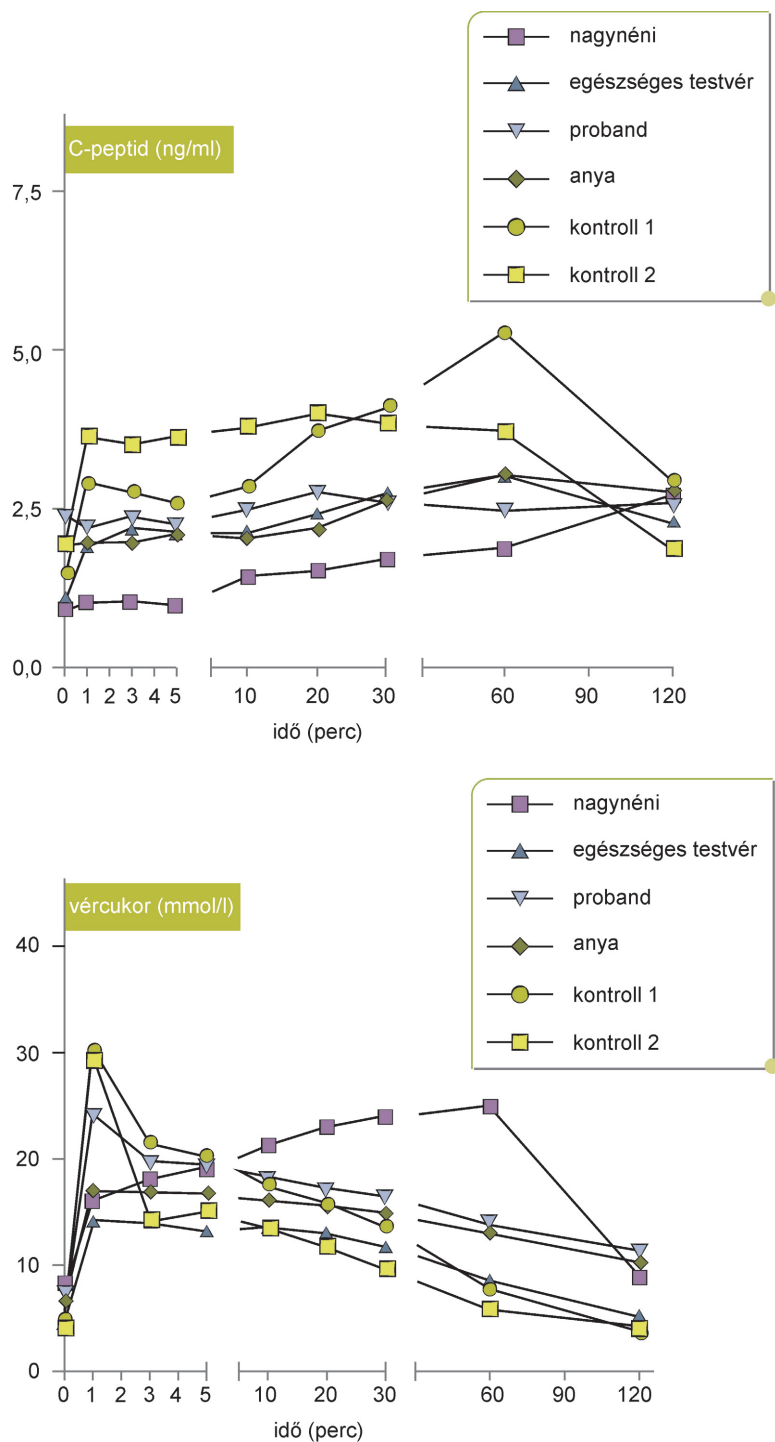
Az 1. és a 2. család tagjainak klinikai és laboratóriumi adatait az 1. táblázat mutatja be. A HLA-tipizálás során 1-es típusú diabetesre fogékonyságot jelentő allélt nem ta-

1. táblázat

Az 1. és 2. család tagjainak klinikai és laboratóriumi adatai

	1. CSALÁD					2. CSALÁD	
	ANYA	NAGYNÉNI	PROBAND	CUKOR-BETEG TESTVÉR	EGÉSZ-SÉGES TESTVÉR	ANYA	PROBAND
Kor a diabetes kezdete-kor (év)	52	44	33	32	21	54	26
Diabetestartam (év)	1	2	0,1	14		23	6
Jelenlegi kezelés	diéta	diéta+gliklazid	diéta	diéta+inzulin		diéta+inzulin	diéta+inzulin
BMI kg/m ²	20,9	22	18,4	24,2	18,8	19,2	20,2
Testmagasság (cm)	152	156	163	146	168	148	175
Haskörfogat (cm)	67	74	62	79	67	70	83
A3243G heteroplazmia arány (%)	5	10	15	15	10	10	30
HLA típus	DR1-DQ5 DR1-DQ5	DR1-DQ5 DR15-DQ6	DR1-DQ5 DR13-DQ6	DR1-DQ5 DR15-DQ6	DR1-DQ5 DR15-DQ6	DR1-DQ5 DR15-DQ6	DR1-DQ5 DR13-DQ6
Éhgyomri C-peptid (ng/ml)	1,92	0,95	2,38	0,79	1,61	6,57	1,11
Éhgyomri vércukor (mmol/l)	7,6	8,3	7,1	16,7	3,9	5,7	10,4
HbA _{1c} %	6,85	6,29	7,36	8,48	5,97	8,9	9,7
ICA (JDFU)	0	30	0	0	0	10	20
GADA és IA2A (U/ml)	0	0	0	0	0	0	0
Szenzoneurális halláskárosodás	közepes	súlyos	enyhe	súlyos	nincs	súlyos	közepes
Más tünet	nincs	migrén, izomgyengeség, strabizmus	migrén	migrén, ataxia, izomgyengeség, strabizmus	nincs	migrén	nincs
Korábban feltételezett diabetes típus	2-es	2-es	kérdéses	1-es		2-es	LADA

BMI: testtömeg index, ICA: szigetsejt-citoplazma elleni antitest, JDFU: juvenile diabetes foundation unit, GADA: glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest, IA2A: szigetantigén-2, azaz tirozinfoszfatáz elleni antitest.



2. ábra

Az 1. számú család és két kontroll személy C-peptid- és vércukorgörbe lefutása gyakori mintavételezésű intravénás glükóztolerancia teszt alatt

láltunk. Megjegyzendő, hogy mindkét családban az 1-es típusú cukorbetegségre protektív DR 15/DQ6 változat jelen volt. Az antropometriai adatokból kiderül, hogy az 1. sz. család probandjának kisebbik húga kivételével mind-egyikük alacsony termetű. Egyikük sem túlsúlyos. A metabolikus szindróma összetevőiből csak néhányuk enyhe dyslipidaemiája említhető. A szigetsejt elleni antitest vizsgálatok közül az 1. sz. családban a proband nagynénjének és a 2. sz. család mindkét tagjának ICA pozitivitása emelhető ki. GADA és IA2A egy családtagban sem bizonyult pozitívnak.

Az éhgyomri C-peptid változatosan alakult a családtagokban: a legalacsonyabb értéként 0,79, a legmagasabbként 6,57 ng/ml-t mértünk. Minden családtagnak mérhető C-peptid-szintje volt, beleértve azt a két személyt is, akiknek 10 éven túl állt fenn a cukorbetegségük. Az éhgyomri C-peptid-szint tekintetében nem találtunk szignifikáns különbsége az A3243G hordozók és a kontrollcsoport között.

Gyakori mintavételezésű intravénás glükóztolerancia tesztet az inzulinkezelésben nem részesülő családtagokban végeztünk, közülük hárman cukorbetegek, egyikük normális glükóztoleranciás (2. ábra). Adataikat a kontrollcsoporttal is összehasonlítottuk. A mutációt hordozókban az inzulinszekréció első fázisa kiesett és a görbe lefutása alacsonyabb volt, mint a kontrollokban. A görbe 120 perces értéke azonban mindkét csoportban hasonló volt (3. ábra).

Különböző fokú perceptiós nagyothallást egy kivételével minden vizsgált családtagban kimutattunk. Az enyhébb esetekben 5000 Hz-nél kezdett az audiometriás görbe zuhanni, a súlyosabbakban minden frekvenciatartományban kóros volt.

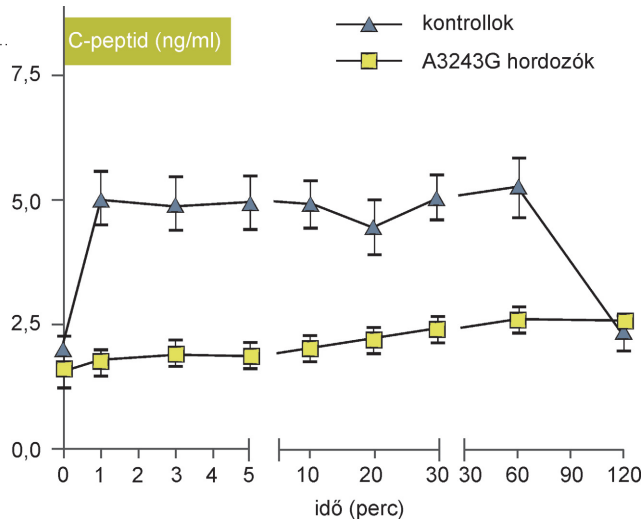
Myopathiát az anamnézis és a neurológiai vizsgálat alapján, 3 családtagon állapítottunk meg.

Mindkét ez irányban vizsgált családtagban mentális retardációt igazoltunk.

Az echokardiográfia, a funduszkópia és koponya MR vizsgálat minden esetben negatív eredménnyel zárult.

3. ábra

Intravénás glükóztolerancia teszt alatt a C-peptid görbe lefutása A3243G mutációt hordozó 4 egyénben (3 diabetes mellitus, 1 normális glükóztolerancia) és 14 normális glükóz toleranciájú kontrollban. Megfigyelhető az előbbiekben a C-peptid-szekréció első fázisának a kiesése, de az éhgyomri és a 120 perces értékek hasonlóak mindkét csoportban. A görbék lefutása szignifikánsan különbözik ($p < 0,001$, ANOVA)



Megbeszélés

A kizárólag anyai ágon öröklődő mitokondriális genom mutációi változatos klinikai képben megnyilvánuló tünetegyütteseket okoznak. A mitokondriális gének a sejtek légzési láncában működő enzimeket kódolják, ezért a génmutációk a sejtek energiatermelő folyamatában okoznak zavart (1). A sejtek energiatermelésében bekövetkező bármely rendellenességre a nagy energiaigényű szövetek a legérzékenyebbek, elsősorban az agy- és izomszövet. Az egyik leggyakoribb mitokondriális gén mutáció a genom 3243-as helyén bekövetkező adenin-guanin csere (A3243G mutáció). A mutáció következtében alakul ki a MELAS szindróma, amelynek fő összetevői az encephalomyopathia, a laktát-acidosisra való hajlam és a stroke-szerű epizódok, valamint a cukorbetegség, a percepció nagyothallás, az epilepszia, a főleg occipitalis agyi infarctus, agyi fehérállomány károsodás, ophthalmoplegia, bazálisganglion-meszesedés, ataxia, hypertrophiás cardiomyopathia (2, 3, 6).

A vizsgált családtagok közül kettőben mentális retardációt, konvergáló kancsalságot, a kórelőzményükben epilepsziás rohamokat, klinikailag myopathiát találtunk. A percepció nagyothallás különböző fokban, az 1. sz. család a legfiatalabb családtagjának kivételével kimutatható volt, az enyhébb esetekben – ahogy az irodalom leírásaiban is szerepel – elsősorban az 5000 Hz fölötti tartományt érintette, a súlyosabban a teljes spektrumot. Érdekes, hogy a 2.sz.család probandja nem vette észre nagyothallását.

Az echokardiográfiás vizsgálat hypertrophiás cardiomyopathiára, a koponya MR vizsgálat az említett intracerebralis eltérésekre eseteinkben nem utaltak.

Megemlítendő a központi idegrendszeri tünetek közül a négy esetben észlelt migrénes jellegű fejfájásos rohamok. Az áttekintett irodalomban hasonló tünetet nem közöltek.

A cukorbetegséget illetően megállapítható, hogy klinikailag a szénhidrát-anyagszervezavar legkülönfélébb típusait észlelhetjük az A3243G mutációhoz társulva. A szén-

hidrát-anyagszervezavar az inzulinszekréció első fázisának károsodásával magyarázzák, melynek háttérben az inzulintermelő béta-sejtek energiatermelésének zavara állhat (1). Magunk is a cukorbeteg családtagokban egységesen észleltük az elsőfázisú inzulinszekréció elmaradását az IVGTT során, illetve a (még) nem cukorbeteg tagban annak csökkenését.

A cukorbetegség, illetve a tünetegyüttes súlyossága és a perifériás vér sejteiben talált mutáns mitokondriális génerány között nincs szoros kapcsolat (1), ilyen esetekben sem találtunk. A heteroplazmia fokát a célszervben, tehát a béta-sejtben kellene vizsgálni, erre azonban természetesen emberben nincs lehetőség. Abban a néhány esetben, amelyben a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben is meghatározták a mutációarányt, nem igazolt a perifériás fehérvérsejtekhez képest magasabbat (10, 11). A mutáció analízise a szájnyálkahártya-kaparek sejteiben is végezhető, itt a heteroplazmia foka 1,7-szer nagyobb a fehérvérsejtekben mérthez viszonyítva (1).

Japán szerzők beszámoltak az A3243G mutációhoz társuló cukorbetegségben az ICA-pozitivitás viszonylag gyakori előfordulásáról (12-14). Az 1. sz. családban a proband nagynénje és a 2. sz. család mindkét tagja közepes titerben ICA pozitívnak bizonyult, a többi családtag erre az antitestre és mindegyikük a GADA-ra és anti-IA2-re negatív volt. Valószínűleg más mechanizmussal függhet össze a mitokondriális génmutációban, illetve az 1-es típusú cukorbetegségben észlelt antitest-pozitivitás: előbbiben a mitokondrium funkciózavara, emiatt esetleg fokozott reaktív szabad gyök képződése által kiváltott sejtkárosodás vezethet autoantigén prezentációhoz és erre válaszként autoantitest-produkcióhoz (1). Erre utal, hogy az antitest-pozitív betegeink sem hordoztak 1-es típusú diabetesre és autoimmunitásra hajlamosító HLA alléleket.

A mitokondriális gén mutáció által okozott diabetes gyakorisága nem pontosan ismert, az eddigi vizsgáltak alapján a felnőttkorban manifesztálódó, 2-es típusú cukorbetegségnek látszó esetek között az 1%-ot nem éri el (5, 6). Szelekciós hibát okozhat, hogy a kórkép 1-es típus klinikai képében is megjelenhet, ahogy a családjainkban is mind-

két típusúnak minősítették a cukorbeteg tagokat. Egy finn tanulmány szerint a körülbelül 245 000 húszévesnél idősebb lakost számláló megyében az A3243G mutáció prevalenciáját 1,7/100 000-nek találták, míg a prevalencia a nem-szelektált diabeteses populációra számolva 0,5%-nak adódott (6). Az anyai ágon öröklődő diabeteses esetek 1,6%-a hordozta a mutációt. Az anyai öröklődésű percpiciós halláscsökkenetekben ez az érték 7% volt.

A mitochondriális diabetes manifesztálódása átlag 38 éves életkorban következik be, az incidenciagörbe 18 év körül kezd emelkedni, és 70 éves korra csaknem minden A3243G mutációt hordozó cukorbeteggé válik (1). Lefolyása progresszív: a betegek többsége hosszabb-rövidebb idő alatt inzulinfüggő lesz. Az 1. sz. családban a diabetes-tartam és a kezelés között összefüggés volt: a leg-hosszabb betegség-tartamú testvérben az inzulin elhagyására gyors vércukor-emelkedés következett be, míg a rövidebb diabetes-tartamú nagynéni per os kezeléssel is egyensúlyban van. A 2. sz. család probandja rövid betegség-tartam után az ICA-pozitivitásra való tekintettel kapott inzulint, édesanyja a betegség 18. évétől szorult inzulinra.

Kutatás tárgyát képezi, hogy a már születéskor meglévő génhiba miért csak később okozza a cukorbetegséget és az miért progresszív jellegű (1). Ennek tényezői a következők lehetnek: biztos, hogy a mitochondriális gén mutációt hordozókban az inzulinszekréció első és második fázisa

is csökken és lehetséges, hogy sejtpusztulás is bekövetkezik. Az előbbi háttérben a béta-sejtben az ADP-ATP átalakulás károsodása; utóbbiban a mitochondriális működészavar következtében kialakuló fokozott szabadgyök-képződés állhat. Mint említettük, a sejtpusztulás jele lehet a szigetsejt-ellenes autoantitestek megjelenése. Ismert továbbá, hogy hasnyálmirigy szigetecskék béta-sejtjeinek pótlódása nagyon lassú és részleges. Tehát a folyamatos béta-sejt pusztulást a béta-sejt-regeneráció nem tudja követni, és fokozatosan csökken a béta-sejtek tömege (1).

A leírt családok esete is bizonyítja, hogy pusztán a klinikai kép alapján etiológiai diagnózist nem mindig lehet mondani; az anamnézis, az immunológiai-genetikai és inzulinszekréciós adatok gondos elemzésére is szükség lehet. Önmagában egyik sem perdöntő: az inzulinszekréció első fázisa kieshet az 1-es típusú diabetesre vezető folyamat korai stádiumában, 2-es típusú diabetesben és mitochondriális diabetesben egyaránt; ICA-pozitivitás előfordulhat – bár valószínűleg teljesen más mechanizmus alapján – 1-es típusú és mitochondriális cukorbetegségben is.

Az A3243G mutációhoz társuló cukorbetegségre akkor kell gondolni, ha a cukorbetegség anyai ágon öröklődik, a családtagokban nagyothallás, alacsony növés, normális-, vagy annál kisebb BMI fordul elő. A kórisme felállítása fontos, hiszen metformin adása ellenjavallt.

Irodalom

1. Maassen JA, Leen M, Essen E, Heine R: Mitochondrial diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (suppl.1.): 103-109.
2. Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348:651-653.
3. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, Tanabe Y: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N.Engl.J.Med.* 1994; 330:962-968.
4. Simon K, Solti F, Sótónyi P, Rényi Vámos F jr, Vecsey T, Szeiler A: A Kearns-Sayre syndroma néhány új vonatkozása. *Orv. Hetil.* 1989; 130: 405-409.
5. Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, Horton V, Gillmer MD, Turner EC: UKPDS 21: low prevalence of the mitochondrial transfer RNA gene (tRNA^{(Leu(UUR))}) mutation at position 3243 in UK Caucasian type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1997; 14:42-45.
6. Majamaa K, Moilanen S, Uimonen S, Remes A, Salmela P, Karppa M et al: Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 447-454.
7. Pánczél P, Hosszúfalusi N, Vataj Á, Horváth L, Karczagi V, Horváth R: Mitochondriális génmutációhoz társuló diabetes mellitus: az első magyarországi család leírása. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12:199-206.
8. Hosszúfalusi N, Karczagi V, Horváth R, Palik É, Várkonyi J, Rajczy K et al: A detailed investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA DR and -DQ status and autoantibody pattern. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25:127-135.
9. Pánczél P, Külkey O, Luczay A, Bornemisza B, Illyés Gy, Halmos T: Hasnyálmirigy szigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban. *Orv. Hetil.* 1999;140:2695-2701.
10. Lynn S, Borthwick GM, Charnley RM, Walker M, Turnbull DM: Heteroplasmic ratio of the A3243G mitochondrial DNA mutation in single pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46:296-299.
11. Kobayashi T, Nakanishi K, Nakase H, Kajio H, Okubo M, Murase T, Kosaka K: In situ characterization of islets in diabetes with a mitochondrial DNA mutation at nucleotide position 3243. *Diabetes* 1997; 46:1567-1571.
12. Kobayashi T, Oka Y, Katagiri H, Falorni A, Kasuga A, Takeri I et al: Association between HLA and islet cell antibodies in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation at base pair 3243. *Diabetologia* 1996; 39:1196-1200.
13. Suzuki Y, Kobayashi T, Taniyama M, Astumi Y, Oka Y, Kadowaki T et al: islet cell antibody in mitochondrial diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1997; 35:163-165.
14. Suzuki Y, Taniyama M, Shimada A, Atumi Y, Matsuoka K, Oka Y: GAD antibody in mitochondrial diabetes associated with tRNA^(UUR) mutation at position 3271. *Diabetes Care* 2002; 25:1097-1098.

A hatékony trombocitaaggregáció-gátlás újabb lehetősége a diabeteses akut coronaria szindrómás betegek körében

dr. Komócsi András
PhD, Med. Habil.

PTE OEC Szívgyógyászati
Klinika

A cukorbetegség (DM) az akut coronaria szindróma (ACS) független rizikófaktora. A diabetes jelentősége azonban nem merül ki annyiban, hogy jelenléte fokozza a coronariaesemények gyakoriságát. A cukorbeteg prognózisa is rosszabb a nem diabeteses populációhoz képest. 11 független TIMI vizsgálatban részt vevő, összesen 62,036 ACS miatt kezelt beteg követéses adatainak metaanalízise alapján a diabeteses betegek 30 napos mortalitása jelentősen rosszabb volt; az ST szegmens elevációjával járó myokardialis infarctus (STEMI) esetén 8,5% vs. 5,4%, míg az ST szegmens elevációjával nem járó infarctus (NSTEMI) és instabil anginás (IAP) betegek közt 2,1% vs. 1,1%. Ez a különbség az egyéves mortalitás tekintetében tovább fokozódott; STEMI miatt kezeltben 13,2% vs. 8,1% míg IAP/NSTEMI esetén 7,2% vs. 3,1% lett.

A magasabb halálozási értékekben szerepet játszhat, hogy a diabetesesek közt gyakoribb az olyan kísérőbetegségek előfordulása, amelyek önmagukban rontják a beteg prognózisát. A diabetesesekben a koszorúér-betegség, valamint összességében az atherosclerosis jellemzően kiterjedtebb. Többes regressziós modellben azonban a kezdeti paraméterekre történő illesztést követően is a DM az első 30 napon STEMI esetén 1,4-szeres IAP/NSTEMI esetén 1,78-szorosan magasabb mortalitást jelent. (1)

DM-ben az alvadási és trombolitikus rendszer kiterjedt működészavarai mellett a trombocita-endothel rendszer fokozott aktivációja mutatható ki. A fokozott in vivo trombocitaaktivációt, a vérlemezke adhézió receptorok fokozott denzitása, emelkedett tromboxán-A₂-termelés és -érzékenység, fokozott a trombocita P2Y₁₂ ADP-receptor expresszió, valamint az endotél csökkent EDRF-NO-képzése és emelkedett vWF-szint jellemezi. (2)

A vérlemezke-aggregációt gátló (TAG) gyógyszerek az ACS kezelésének és az invazív kardiológiai beavatkozásokon (PCI) is ítésett betegek kezelésének alapelemét képezik. (3) A per os szedett gyógyszerek hatékonysága, mind a ciklooxigenáz enzimet gátló aspirin, mind a trombocita ADP-receptort gátló thienopyridinek esetében jelentős, egyének közti variabilitást mutat. (4) Napjainkban ez utóbbi gyógyszer-csoport leggyakrabban alkalmazott tagja a clopidogrel. Az aspirinnel történt kombinációs alkalmazás esetén is a clopidogrel laboratóriumi módszerekkel mért hatékonysága lényegesen elmarad a nem cukorbeteg coronariabetegek közt észlelt értékektől. (5, 6)

Az egyének közti variabilitás nem csupán laboratóriumi különbség, hanem kihat a betegek prognózisára is. (7-9) Ezt 20 obszervációs vizsgálat metaanalízise is igazolta. A perisztáló magas trombocitareaktivitás a halálozás 3,35-szörös, a myokardialis infarctus 3-szoros, a stentthrombosis 4,14-

szerez rizikójával jár. A kombinált végpontot jelentő adverz kardiológiai események gyakoriságában összességében 4,95-szörös rizikóemelkedés volt kimutatható. (10)

Az ACS betegek PCI-t követő ischaemiás események és az akár 64%-os letalitással járó stentthrombosis előfordulása még mindig jelentős problémát jelent, amelyet egy új thienopyridin, a prasugrel (Efient[®]) alkalmazásával bizonyítottan csökkenteni lehet. A prasugrel hatáskezdeti gyorsabb; a telítő adagot követően az aktív metabolit a plazma-csúcskoncentrációt hozzávetőleg 30 perc alatt éri el. A prasugrel további előnye a clopidogrelhez képest, hogy a hatékonysága jobb és minimális egyének közötti variabilitást mutat. Metabolizmusában részt vevő citokróm enzimjeinek genetikai variációi nem jelentenek számottevő hatást a farmakokinetikájára. A clopidogrel és a prasugrel eltérő farmakodinámiai tulajdonságai magyarázzák azokat a klinikai hatékonyságbeli különbségeket, amelyeket egy nagy esetszámú, 3. fázisú, multinacionális, kettős vak, párhuzamos, összehasonlító vizsgálat, a TRITON-TIMI 38 bizonyított. (11, 12)

Ebben a vizsgálatban a két gyógyszert 13 608 közepes vagy nagy kockázatú UA/NSTEMI, vagy STEMI beteg PCI kezelése során hasonlították össze, az elsődleges összetett végpontok [kardiovaszkuláris (CV) halál, nem fatális myokardialis infarctus (MI) és nem fatális stroke), valamint a másodlagos CV események és a stentthrombosis előfordulása vonatkozásában és a legfontosabb biztonságossági végpont, a TIMI súlyos vérzések tekintetében 15 hónapos utánkövetés alatt. A teljes beteg populáció tekintetében a prasugrellel kezelt esetekben az elsődleges hatékonysági végpont előfordulásában 19%-os relatív redukciót észleltek. Szintén csökkent az MI előfordulása (24%-kal), a sürgős cél-ér revaszkularizáció aránya (34%-kal) és 52%-os relatív redukció történt a stentthrombosis kialakulásában. A biztonságosságot illetően, a nem bypass műtéttel kapcsolatos súlyos vérzések számának emelkedését tapasztalták a prasugrel-csoportban. (12)

A vizsgálatban két jelentős alcsoportot, a STEMI-s és a DM-es betegek adatai külön elemezték. Az elsődleges végpont szignifikáns csökkenése még kifejezettebb volt ezen két csoportnál, 21%-os a STEMI és 30%-os a DM esetében, ugyanakkor a súlyos vérzések száma nem növekedett. Ezek az eredmények még markánsabbak voltak az inzulinnal kezelt betegeket körében, ahol 37%-os volt a relatív rizikó csökkenése az elsődleges végpont esetében. (11)

Az eredmények bizonyítják, hogy a magas rizikójú ACS (STEMI és a diabeteses betegcsoport) fokozott mértékben profítál a hatékonyabb aggregációgátló prasugrel alkalmazásából, míg ezen betegcsoportokban a prasugrel nem járt a vérzéses rizikó növekedésével.

References

1. Donahoe SM et al. *JAMA* 2007;298:765-75.
2. Bhatt DL. *JACC* 2008;52:1060-1.
3. Komócsi A et al. *Card Hung* 2005;35:2-6.
4. Aradi D et al. *Platelets* 2010;21:1-10.
5. Angiolillo DJ et al. *JACC* 2006;48:298-304.
6. van Werkum JW et al. *Thrombosis and haemostasis* 2008;99:637-9.
7. Snoep J et al. *AmHeart J* 2007;154:221-31.
8. Aradi D et al. *Angiology* 2008;59:172-8.
9. Bhatt D. *JAmCollCardiol* 2004;43:1127-9.
10. Aradi D et al. *American heart journal* 2010; in press.
11. Wiviott SD et al. *American heart journal* 2006;152:627-35.
12. Efient Alkalmazási előírás



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata

MEGRENDELŐLAP

Az ORVOSKÉPZÉS folyóirat megjelenik évi négy alkalommal + különszámokkal

- ▶ az egyes számok ára **1470 Ft**
- ▶ az éves előfizetés ára 5880 Ft helyett, egyösszegű befizetés esetén **5200 Ft**
- ▶ A tervezett különszámokról mindig előre tájékoztatjuk az előfizetőket, amelyeket egyedileg megrendelhet. A különszámok ára **3000 Ft**

Áraink az 5% áfát és a postaköltséget is tartalmazzák!

Az ORVOSKÉPZÉS folyóiratot megrendelheti *levélben, faxon az alábbi megrendelőlapon*, illetve az info@semmelweiskiado.hu, illetve az orvoskepzes@semmelweiskiado.hu e-mail címen

☞

MEGRENDELEM AZ ORVOSKÉPZÉS C. FOLYÓIRATOT

Kedvezményes éves előfizetés -es évre

KÉZBESÍTÉSI ADATOK

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házsám

Telefonszám ; Fax:

E-mail cím @.

SZÁMLÁZÁSI ADATOK (amennyiben eltér a kézbesítési adatoktól)

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házsám

KAPCSOLATTARTÓ SZEMÉLY ADATAI / HÍRLEVELET KÉREK

Neve:

Telefonszám ; Fax:

1. negyedév 2. negyedév 3. negyedév 4. negyedév

FIZETÉSI MÓD

Csekkel fizetek Átutalással fizetek Készpénzzel/Bankkártyával fizetek a kiadóban
(1089 NET, Nagyváradi tér 4., Legendus könyvesbolt)

Megrendelését a csek, ill. a számla kiküldésével igazoljuk vissza. Amennyiben az előfizetési díj megjelenik a hónap 20-áig a számlánkon, Ön a következő negyedév, ill. teljes év elsejétől előfizetője az ORVOSKÉPZÉSnek. Ha kérdése vagy esetleg problémája van az előfizetéssel kapcsolatban, forduljon a terjesztésért felelős kollégánkhoz, telefonon: 06 1 215-1401, illetve e-mail-címen: kovver@net.sote.hu

Postai megrendelés címe: SEMMELWEIS KIADÓ / ORVOSKÉPZÉS, 1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.
Telefonon történő megrendelés: 215-1401
Faxon történő megrendelés: 210-1904, 459-1500/56471
On-line megrendelés: info@semmelweiskiado.hu, illetve orvoskepzes@semmelweiskiado.hu
Honlap: <http://www.semmelweiskiado.hu/orvoskepzes/>

Korlátozott példányszámban megvásárolható a folyóirat a Legendus könyvesboltban: 1089 Semmelweis Egyetem, NET, Nagyváradi tér 4.