

M55

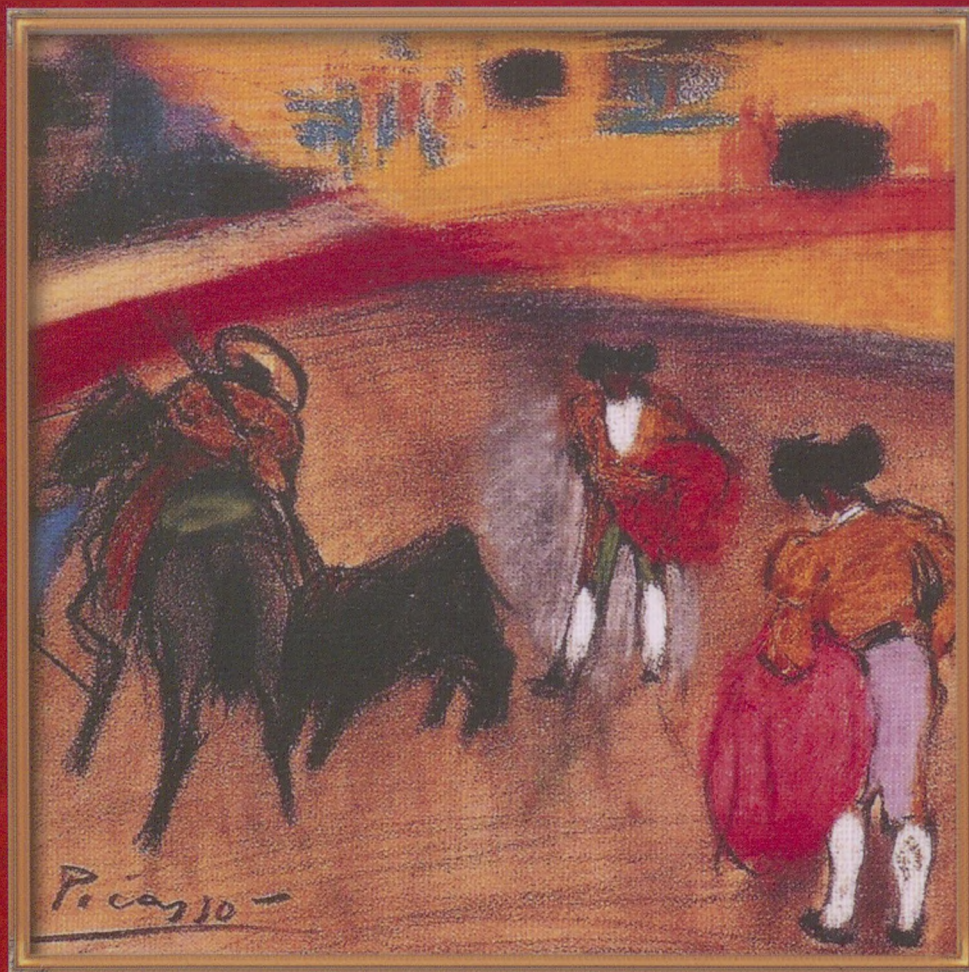
SerWise Studio

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
TÁMOGATÁSÁVAL




LXII. ÉVFOLYAM



2/2009

MM.





Győzze le az étkezés utáni  
vércukor kiugrásokat!

 **Glucobay®**  
VÉDELEM HOSSZÚ TÁVON

**Rövidített alkalmazási előirat**

**A gyógyszerkészítmény megnevezése:** Glucobay 50 mg tableta, Glucobay 100 mg tableta. **Hatóanyag:** 50 mg, ill. 100 mg akarbóz tablettánként. ATC: A10B F01. **Javallat:** Diabetes mellitusban a betegek diéta kezelését kiegészítő terápia. **Adagolás és alkalmazás:** A hatékonyság és a tolerabilitás egyénenként változik. A Glucobay tablettákat közvetlenül az étkezés előtt egészben, szátrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni. A szokásos kezdő napi adag: 3×50 mg akarbóz (3×1 tabl. Glucobay 50 mg vagy 3×1/2 tabl. Glucobay 100 mg). Az átlagos napi adag 3×100 mg akarbóz (3×2 tabl. Glucobay 50 mg, vagy 3×1 tabl. Glucobay 100 mg). Esetenként szükség lehet a dózis további növelésére, napi max. 3×200 mg akarbóz. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Krónikus bélbetegségek, melyek kifejezett emésztési és reszorpciós zavarokkal járnak. Olyan állapotok, melyek a fokozott bélgáz képződés folytán rosszabbodhatnak (pl. Roemheld szindr., nagyobb sérvek, bélszűkület vagy bélfekély). Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek (kreatinin clearance < 25 ml/min). 18 éven aluli betegek. Terhesség alatt. Nem tanácsos szoptató anyáknak rendelni. **Mellékhatások:** puffadás, hasmenés, gastrointestinális és hasi fájdalom, egyéb gastrointestinális panaszok, máj-laesio, oedema, ileus, allergiás reakciók, thrombocytopenia. **Gyógyszerköölcsönhatások:** cukrok, orális antidiabetikumok, inzulin, digitálisz glikozid. (Az akarbóz antihyperglykaemiás hatással rendelkezik, de önmagában nem okoz hypoglykaemiát. Akut hypoglykaemia fellépésekor, ennek gyors leküzdésére, glükózt kell használni.) **Kerülendő:** kolesztiramin, intestinális adszorbensek, emésztőenzimek. **Figyelmeztetés:** **Ellenőrizendő:** májenzimek. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. **A forgalomba hozatali eng. száma:** OGYI-T-1657/01-03, OGYI-T-1658/01-03. **Alk. előírás OGYI eng. száma:** 26013-14/41/07 Forg. hoz. eng. első kiad./meg. újításának dátuma: 1991. VIII. 06./2004. június. A szöveg ell. utolsó dátuma: 2007. X. 10.

További információkat a részletes alkalmazási előirat tartalmaz (www.ogyi.hu).

Glucobay 100 mg tableta 120×	Bruttó fogy. ár: 4622 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 2311 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 2311 Ft
Glucobay 100 mg tableta 30×	Bruttó fogy. ár: 1496 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 748 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 748 Ft
Glucobay 50 mg tableta 120×	Bruttó fogy. ár: 3313 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 1657 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 1656 Ft
Glucobay 50 mg tableta 30×	Bruttó fogy. ár: 965 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 483 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 482 Ft

Mindenkori aktuális árakat az OEP honlapján – www.oep.hu – talál. Bővebb információkért forduljon irodánkhoz.

Eü 50 százalékos támogatási kategória: „(6/c) Dokumentált 2-es típusú cukorbeteg (BNO: E11) részére, amennyiben diétával, testsúly-csökkenéssel, életmód-változtatással és metformin terápiával megfelelő vércukoranyagcsere-háztartás (HbA1c<7.0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva vagy metformin-intolerancia, kontraindikáció esetén szulfonilureával, amennyiben éhomi <8,0 mmol/l vércukor mellett a posztprandiális vércukorérték emelkedése meghaladja a 30%-ot, és az inzulinkezelés nem preferált a diabetológiai szakrendelés szakorvosa vagy belgyógyász szakorvos, vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított egy évig – a háziorvos az alábbi gyógyszereket”



**Bayer HealthCare**  
**Bayer Schering Pharma**

Bayer Hungária Kft.  
1123 Budapest, Alkotás utca 50.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
TÁMOGATÁSÁVAL

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. JERMENDY GYÖRGY 97 A CUKORBETEGSÉG KÓRISMÉZÉSE ÉS KEZELÉSE  
FELNŐTTKORBAN – A MAGYAR DIABETES  
TÁRSASÁG 2009. ÉVI SZAKMAI IRÁNYELVÉNEK  
ÚJDONSÁGAI
- DR. HIDVÉGI TIBOR 105 GLIKÉMIÁS KONTROLL ÉS MAKROVASZKULÁRIS  
SZÖVŐDMÉNYEK 2-ES TÍPUSÚ  
CUKORBETEGSÉGBEN – AZ ADVANCE, ACCORD  
ÉS VADT VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI
- DR. BECHER PÉTER 111 A DETEMIR SZEREPE A KORSZERŰ  
INZULINKEZELÉSBEN
- DR. REIBER ISTVÁN 118 AZ ALACSONYABB ATHEROGEN LIPID  
CÉLÉRTÉKEK HATÁSA A CAROTIS  
ATHEROSCLEROSIS SÚLYOSBODÁSÁRA 2-ES  
TÍPUSÚ DIABETESBEN
- DR. REISMANN PÉTER 122 SZOMATOSZTATINANALÓG- ÉS  
DR. RÁCZ KÁROLY NÖVEKEDÉSIHORMON-PÓTLÓ KEZELÉS  
DR. TULASSAY ZSOLT EREDMÉNYEI TÚLSÚLYOSSÁGBAN
- DR. SZIGETI NÓRA 129 RITKA VÉRZÉSFORRÁS A FELSŐ  
DR. FÁBIÁN GYÖRGY EMÉSZTŐRENDSZERBEN – A  
DR. LÁSZLÓ TERÉZIA GÖRÖGDINNYEGYOMOR  
MÉREI ÁKOS
- DR. WITTMANN ISTVÁN

SEMMEIWEIS EGYETEM

Központi Könyvtár

2019 JAN. 30

L: .....

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- DR. NÁDAS JUDIT 135 A HASKÖRFOGAT MÉRÉSÉNEK JELENTŐSÉGE  
DR. JERMENDY GYÖRGY HÁZIORVOSI PRAXISOKBAN VÉGZETT FELMÉRÉS  
EREDMÉNYE ALAPJÁN
- DR. CSAJBÓK ÉVA 141 AZ ELHÍZÁS „ÖREGÍTI” AZ EREKET?  
DR. GAVALLÉR HENRIETTE TAPASZTALATAINK AZ AORTA  
DR. CSANÁDY MIKLÓS TÁGULÉKONYSÁGÁNAK ECHOKARDIOGRÁFIÁS  
DR. FORSTER TAMÁS VIZSGÁLATÁVAL ELHÍZOTTAKBAN  
DR. NEMES ATTILA

DR. PÉTER ANTAL 146 A TÁPCSATORNA FELSŐ SZAKASZA  
DR. TELKES GÁBOR CYTOMEGALOVIRUS-FERTŐZÉSEINEK  
DR. VARGA MARINA ENDOSZKÓPOS DIAGNÓZISA SZERVÁTÜLTETETT  
DR. KOVALSZKY ILONA BETEGEKEN  
DR. TULASSAY ZSOLT

**A MŰVÉSZET GYÓGYÍT**

RÁNKI JÚLIA 152 DR. FARKAS IVÁN: „HALLGASS A ZENÉRE!” – AZ  
OPERAÉNEKLÉS ENCIKLOPÉDIÁJA  
(TUDOMÁNY KIADÓ 2007–2008) – INTERJÚ DR.  
FARKAS IVÁNNAL

**KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ**

DR. BLÁZOVICS ANNA 154 KORSZAKVÁLTÁS A KLINIKUMBAN

**HÍREK**

134 KINEVEZÉSEK

156 A MAGYAR EGÉSZSÉGÜGYI TÁRSASÁG  
KÜLDETÉSNYILATKOZATA



## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Becher Péter

1995-ben végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 2000-ben belgyógyászból szerzett szakvizsgát, 2002-ben megszerezte az MDT Diabetológus Orvosa minősítést. A mindennapi betegellátás mellett tudományos érdeklődését is megőrizte. A POTE Anatómiai Intézetében főleg a corpus pineale neuroendokrin szerepét tanulmányozta. Érdeklődése az anyagcsere-kutatás iránt azóta is megmaradt. Pályafutása elején a haemostasis pajzsmirigybetegekben és diabetesben megfigyelhető eltéréseit tanulmányozta. Érdeklődési területéhez tartozik a diabetes korszerű kezelése, a modern analóg inzulinok hatásának biokémiai alapja. A szemi-intenzív inzulinkezelés egyik úttörője. Számos hazai, illetve német és angol nyelvű publikáció, előadás szerzője.

### Dr. Csajbók Éva

1994: orvos (SZOTE ÁOK). 1996: eu. közgazdász, 1999: belgyógyász, 2003: endokrinológus. 2006: az MDT diabetológusa, sportoktató. Fő érdeklődési területe: endokrin betegségek kardiovaszkuláris vonatkozásai, elhízás komplex kezelése. 1994: klinikai orvos (SZTE, I. Belklinika), 2008: adjunktus (Endokrinológiai Osztály). Endokrinológus konzultáns Szentesen, a Ciris Budapest Reprodukciós Központban.

### Dr. Hidvégi Tibor

Belgyógyász, diabetológus, lipidológus. A győri Petz Aladár Megyei Oktatókórház osztályvezető főorvosa. PhD-értékelését „A metabolikus szindróma klinikai jellegzetességei hazánkban” címmel 2003-ban védte meg. Érdeklődési köre a 2-es típusú diabetes prevenciója, a metabolikus szindróma, a páciens edukáció. A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus munkacsoportjának titkára, a Magyar Diabetes Társaság főtítkára.

### Dr. Jermendy György

A Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa, az orvostudomány (MTA) doktora, a Semmelweis Egyetem egyetemi magántanára. A Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság vezetősége, valamint a Belgyógyász Szakmai Kollégium tagja.

### Dr. Nádas Judit

1992-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1992 óta dolgozik a Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztályán, 2007 óta főorvosi beosztásban. Belgyógyász, diabetológus szakorvos. Egyéni képzésű PhD-hallgató, fő érdeklődési területe a metabolikus szindróma.

### Dr. Péter Antal

1979-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1983-ban általános sebész, 1998-ban gasztroenterológus, 2008-ban transzplantációs sebész (európai) szakképesítést szerzett. 1993 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján. Fő érdeklődési területe a szervátültetett betegek gasztrointesztinális szövődeményeinek diagnosztikája és kezelése.

### Dr. Reiber István

1985-ben szerzett orvosi diplomát a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzése óta a székesfehérvári Szent György Kórházban dolgozik. 1990-ben belgyógyászból szakvizsgázott. 2000 óta

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM  
A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA  
JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY  
OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

**Dr. Lehoczky Dezső**

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. de Châtel Rudolf**

**Dr. Hersényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rácz Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Tenczer József**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Lívia**

**Dr. Wittmann Tibor**

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

**Dr. Jakó János**

**Dr. Süle Tamás**

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

**Szerkesztőség / Editorial Office:**

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studio

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető  
a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek  
4200 Ft, közületeknek 6825 Ft áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2009. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közzétételének joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464  
INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>

részlegvezető főorvos. 2003-ban PhD-fokozatot szerzett a Semmelweis Egyetemen. Fő érdeklődési területe az anyagcsere-betegségek.

**Dr. Reismann Péter**

2004-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2006-ig a németországi Heidelbergi Egyetem Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 2006 óta előbb belgyógyász központi gyakornokként, majd klinikai orvosként dolgozik az SE AOK II. Belgyógyászati Klinikáján. Főbb érdeklődési területe az endokrinológia, diabetológia.

**Dr. Szigeti Nóra**

1996-ban végzett a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Szakán, azóta az egyetem II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumában dolgozik. 2001-ben belgyógyászból, 2004-ben gasztroenterológiából szerzett szakvizsgát. Fő érdeklődési területei a gasztroenterológiai sürgősségi ellátás, a gasztroenterológiai malignómák, a metabolikus szindróma gasztroenterológiai vonatkozásai és a gasztroenterológia-nefrológia határterületi kérdései.



# MBA

## TISZTELT KOLLÉGÁK!

Örömmel jelenthetjük be, hogy támogatóink nagylelkű felajánlásainak köszönhetően a Magyar Belorvosi Archívum szerkesztőbizottsága 2009-ben három kategóriában meghirdeti a legjobb közlemény díját:

**I. Szív- és érrendszeri betegségek, belgyógyászat**

A díjat a Servier Hungária Kft. támogatja.

**II. Endokrinológia, diabetológia**

A díjat a Servier Hungária Kft. támogatja.

**III. Emésztőrendszeri betegségek**

A díjat a Richter Gedeon Nyrt. támogatja.

A 2009. évi számokban megjelenő minden közlemény (összefoglaló, eredeti közlemény, valamint esettanulmány) külön nevezés nélkül részt vesz, a döntést a szerkesztőbizottság által kijelölt független testület hozza meg. A legjobb közlemények első szerzői részesülnek díjazásban, amelynek összege kategóriánként 200 000 Ft. A díjakat ünnepélyes keretek között, a társaság kiemelkedő rendezvényén adják át.

A szerkesztőbizottság nevében:

*Dr. Tulassay Zsolt*  
a Magyar Belgyógyász Társaság  
elnöke

*Dr. Szathmári Miklós*  
a Magyar Belorvosi Archívum  
főszerkesztője

A szerzői tájékoztató a <http://www.tudomany-kiado.hu/mba-szerzoknek.html> weboldalon érhető el.

Legjobb közlemény – 2009





# A CUKORBETEGSÉG KÓRISMÉZÉSE ÉS KEZELÉSE FELNŐTTKORBAN – A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG 2009. ÉVI SZAKMAI IRÁNYELVÉNEK ÚJDONSÁGAI

Dr. Jermendy György

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A Magyar Diabetes Társaság 2009 januárjában megújította „A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban” c. szakmai irányelvét. A jelenlegi összefoglalás a szakmai irányelv diabetes-előfordulással, diagnózissal, az antidiabetikus kezeléssel, illetve a vércukor-önellenőrzéssel kapcsolatos legfontosabb újdonságait tekinti át.*

**Kulcsszavak:** *diabetes mellitus, inzulinterápia, orális antidiabetikumok, diabetes-gondozás*

**Jermendy Gy: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN ADULTHOOD – RECENT ADVANCES IN THE GUIDELINE FROM THE HUNGARIAN DIABETES ASSOCIATION**

**SUMMARY:** *The guideline of “Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in adulthood” has been renewed by the Hungarian Diabetes Association in 2009. Besides some new data about the prevalence rate of diabetes mellitus in Hungary and recent diagnostic criteria of glucose abnormalities, the treatment options of patients with diabetes mellitus as well as the concept of self-monitoring of blood glucose published in the new national guideline are reviewed.*

**Key words:** *diabetes mellitus, insulin treatment, oral antidiabetic drugs, diabetes care*

*Magy Belorv Arch. 2009; 62. 97–104.*

**RÖVIDÍTÉSEK:** **ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **ATP III:** Adult Treatment Panel III; **BOT:** bázisinzulinnal kiegészített orális kezelés (basal supplemented oral treatment); **DPP-4:** dipeptidilpeptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **ICT:** intenzív konzervatív (inzulin)terápia; **IDF:** Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation); **IFG:** emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia); **IGT:** csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); **GLP-1:** glukagonszerű peptid-1 (glucagonlike peptide-1); **OGTT:** orális glukóztolerancia-teszt; **PPT:** prandiális premix (inzulin)terápia (prandial premix therapy); **TZD:** tiazolidindion; **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

A Magyar Diabetes Társaság 2009 januárjában megújította „A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban” c. szakmai irányelvét.<sup>1</sup> Az előző irányelv szerkesztése 2005-ben zárult le, megjelenésére 2006-ban került sor.<sup>2</sup> Már akkor leszögezték a szerzők, hogy három év múlva, 2008. december 31. határidővel aktualizálni fogják az irányelvet. Ez így is történt, a kézirat átdolgozása, szerkesztése után azt a Magyar Diabetes Társaság vezetésére, majd a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyta, s írásos (majd ezt követően röviddel elektronikus) formában a szakmai irányelv 2009 januárjában vált hozzáférhetővé.

A szakmai irányelv természetesen a közben ismertté vált újabb eredményekre és nemzetközi ajánlások-

ra támaszkodik, utóbbiak közül kiemelten veszi figyelembe az Amerikai és az Európai Diabetes Társaság (ADA/EASD) 2008 januárjában publikált, majd 2008 októberében elektronikus formában közzétett, megújított konszenzusnyilatkozatát.<sup>14,15</sup> Érthető módon a legtöbb újdonság a terápiás lehetőségek bővülésével, a korábbi kezelési elvek változásával kapcsolatos. A szerzők – egységes álláspontjuk alapján – kezelési algoritmus ábra feltüntetésétől tartózkodtak, szem előtt tartva azt, hogy a terápiás döntés meghozatala során fontosabb az egyes kezelési módok előnyének-hátrányának mérlegelése, semmint egy ábra mechanikus jellegű követése.

Az alábbiakban a szakmai irányelv diabetes-előfordulással, diagnózissal, az antidiabetikus kezeléssel,

illetve a vércukor-önellenőrzéssel kapcsolatos legfontosabb újdonságai találhatóak meg, hangsúlyozva, hogy az érdeklődők számára a teljes közlés tanulmányozása ajánlott. Ugyancsak az eredeti közlés ajánlható azok számára, akik a terhességgel, illetve a szövődményekkel kapcsolatos teendőkről kívánnak tájékozódni. Az egyes helyeken zárójelben feltüntetett A-tól D-ig jelölés az evidenciaszintet jelenti.

### A diabetes mellitus hazai előfordulása

A megújított szakmai irányelvbe bekerült a közelmúltban publikált reprezentatív szűrővizsgálat eredménye.

A térségünk külföldi adatait, a világméretű trendet tekintve hazánkban az ismert cukorbetegség gyakorisága 5,0–5,5%-ra becsülhető, azaz kb. félmillió magyar állampolgár szenved cukorbetegségben. E betegek döntő (90%-ot meghaladó arányú) többségének felnőttkori, 2-es típusú diabeteze van. A legújabb hazai, reprezentatív szűrővizsgálat eredményei alapján a 20–69 év közötti populációban a diabetes előfordulása 8,65% volt, ami a teljes 20–69 éves populációra vetítve 7,47%-os súlyozott gyakoriságot jelent.<sup>10</sup>

A 2-es típusú diabetezt megelőző glukóztolerancia-stádiumok (IGT: csökkent glukóztolerancia, IFG: emelkedett éhomi vércukor) gyakoriságáról hazánkban kevés adattal rendelkezünk. A hazai reprezentatív szűrés eredményei alapján a 20–69 éves populációban az IFG gyakorisága 4,88% (a vizsgálat éhomi vércukorérték meghatározásán alapult, így az IGT

előfordulásáról adat nem volt nyerhető). Európában az IGT prevalenciáját néhány országot tekintve 2,2 és 8,6% közöttinek találták. Világviszonylatban 10% felettre tehető a diabetes és a csökkent glukóztolerancia együttes előfordulása. Ezek alapján valószínű, hogy hazánkban az IGT-ben szenvedők száma eléri az ismert diabetesben szenvedőket.

A metabolikus szindróma nevezéktanilag nem tartozik a praediabetes közé, de jól ismert módon ez az állapot is a diabetes körfejlődésének korai stádiumát jelenti. A metabolikus szindróma hazai előfordulásáról reprezentatív szűrővizsgálat eredményei tudósítanak: 20–69 éves populációban nők körében a gyakoriság 24,1%, férfiak körében pedig 26,0% volt (ATP III kritérium alapján).<sup>16</sup>

### A diabetes mellitus diagnosztikai kritériumrendszere

A diagnosztikai kritériumrendszerben határozottan megjelent az IFG és az IGT azzal, hogy a WHO határértéke a használatos, s egy betegnél IFG és IGT együttes fennállása is megállapítható (1. táblázat).

Az irodalomban az IFG és IGT együttes elnevezésére a praediabetes, illetve legújabban a köztes hyperglykaemia (intermediate hyperglycemia) elnevezés használatos.<sup>19</sup>

IFG állapítható meg, ha a plazmaglukóz éhomi értéke 6,1 mmol/l vagy nagyobb, de kisebb, mint 7,0 mmol/l. Egyedi esetekben minden IFG esetén indokolt az OGTT (orális glukóztolerancia-teszt) elvégzése. Ennek elvégzésekor a 2 órás érték alapján az adott egyén lehet IGT-s, vagy diabeteses is, de ez utóbbi két kategóriát csak az OGTT eredménye alapján lehet kimondani. Ha a 2 órás vércukorérték normális, IFG állapítható meg, s az egyén követése ajánlott.

IGT csak OGTT-vel ismerhető fel. IGT akkor állapítható meg, ha az éhomi vércukorszint  $\leq 6,0$  mmol/l és az OGTT 2 órás értéke  $\geq 7,8$  mmol/l, de  $< 11,1$  mmol/l (egyszerűbben kifejezve 7,8–11,0 mmol/l közötti, beleértve természetesen a két szélső értéket). Abban az esetben, ha a 2 órás érték megfelel az IGT-nek és az éhomi vércukorérték 6,1–6,9 mmol/l közé esik, akkor IGT + IFG együttes fennállása állapítható meg.

### Metabolikus szindróma – kardiometabolikus kockázat

A szakmai irányelv csak röviden tárgyalja a metabolikus szindrómát (diagnosztikai kritériumként az IDF [International Diabetes Federation] ajánlását átvéve) mint a 2-es típusú diabetes kórmegelőző állapotát. Utalás történik arra, hogy a metabolikus szindróma elmélete napjainkban vitatottá vált, gyakorlati használatban azonban nem kérdőjeleződött meg. Ujabbban a metabolikus szindróma helyett inkább a globális kardiometabolikus kockázat elnevezés terjed el.<sup>3,13</sup>

1. táblázat. A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glukózkoncentráció, mmol/l (véna plazma, laboratóriumi mérés)
Normális glukóztolerancia	
– Éhomi vércukorszint	$\leq 6,0$
– OGTT 2 órás érték	$< 7,8$
Emelkedett éhomi vércukor (IFG)	
– Éhomi vércukorszint	$\geq 6,1$ de $< 7,0$ (azaz: 6,1–6,9)
– OGTT 2 órás érték	$< 7,8$
Csökkent glukóztolerancia (IGT)*	
– Éhomi vércukorszint	$\leq 6,0$
– OGTT 2 órás érték	$\geq 7,8$ de $< 11,1$ (azaz: 7,8–11,0)
Diabetes mellitus	
– Éhomi vércukorszint	$\geq 7,0$
– OGTT 2 órás érték	$\geq 11,1$

OGTT: orális glukóztolerancia-teszt

\* Abban az esetben, ha a 2 órás érték megfelel az IGT-nek és az éhomi vércukorérték 6,1–6,9 mmol/l közé esik, akkor IGT + IFG együttes fennállása állapítható meg



## Az 1-es típusú diabetes inzulinterápiája

Lényeges változás nem történt a korábbi irányelvhez képest, alapvető kezelési rezsimként az ICT (intenzív konzervatív terápia) szerepel. Egyes inzulinok visszavonása, új inzulinok megjelenése átírta azt a táblázatot, amely a hazánkban elérhető inzulinkészítményeket tartalmazza (2. táblázat). Jellemző a gyors változásra, hogy a kézirat lezárása után kerültek hazai bevezetésre (s így a megújított táblázatban még nem szerepelhettek) újabb humán inzuli-

nok (Insuman Rapid®, Insuman Basal®, Insuman Comb®).

Az új szakmai irányelv kijelöli a gyors hatású inzulinanalógok (Humalog®, NovoRapid®, Apidra®), illetve a hosszú hatástartamú inzulinanalógok (Lantus®, Detemir®) helyét a kezelési rendszerben, megjelölve, hogy ezen készítmények mellett kevesebb hypoglykaemia-esemény következik be, mint a megfelelő humán inzulinok esetén.<sup>4</sup>

Az 1-es típusú diabetesben szenvedők számára rendelkezésre álló inzulinpumpa-kezelés szakmai ajánlá-

2. táblázat. A betegek számára hazánkban 2008 végén elérhető inzulinkészítmények

Készítmény	Kiszerezési forma	Előállító	Hatáskezdet	Hatástartam
<b>GYORS HATÁSÚ HUMÁN REGULÁRIS INZULINOK</b>				
Actrapid HM	penfill 3,0 ml NovoLet 3,0 ml*	Novo Nordisk	30–45 perc	5–6 óra
Humulin R	ampulla 100 E/ml patron 3,0 ml	Lilly	30–45 perc	5–6 óra
<b>KÖZEPES HATÁSTARTAMÚ, HUMÁN, NPH-TÍPUSÚ KÉSZÍTMÉNYEK</b>				
Insulatard HM	penfill 3,0 ml NovoLet 3,0 ml*	Novo Nordisk	1,5 óra	14–16 óra
Humulin N	ampulla 100 E/ml patron 3,0 ml	Lilly	1,5 óra	14–16 óra
<b>GYORS HATÁSÚ INZULINANALÓGOK</b>				
Humalog	patron 3,0	Lilly	5–10 perc	2,5–3,0 óra
NovoRapid	penfill 3,0 ml	Novo Nordisk	5–10 perc	2,5–3,0 óra
Apidra	penfill 3,0 ml	Sanofi-Aventis	5–10 perc	2,5–3,0 óra
<b>HOSSZÚ HATÁSÚ INZULINANALÓGOK</b>				
Lantus	patron 3,0 ml	Sanofi-Aventis		20,5–23,2 óra
Lantus SoloStar**				
Levemir	penfill 3,0 ml	Novo Nordisk		14–20 óra
Készítmény	Kiszerezési forma	Előállító	Gyors hatású rész és aránya	NPH-rész és aránya
<b>ELŐKEVERT (BIFÁZISOS) HUMÁN INZULINKÉSZÍTMÉNYEK</b>				
Mixtard 30	NovoLet 3,0 ml*	Novo Nordisk	Actrapid HM 30%	Insulatard HM 70%
Humulin M3	ampulla 100 E/ml patron 3,0 ml	Lilly	Humulin R 30%	Humulin N 70%
<b>ELŐKEVERT (BIFÁZISOS) INZULINANALÓGOK</b>				
NovoMix 30	penfill	Novo Nordisk	aszpart-inzulin 30%	protaminizált aszpart-inzulin 70%
Humalog Mix 25	penfill	Lilly	lizpro-inzulin 25%	NPL-inzulin (protaminizált lizpro-inzulin) 75%
Humalog Mix 50	penfill	Lilly	lizpro-inzulin 50%	NPL-inzulin (protaminizált lizpro-inzulin) 50%

\* A NovoLet elötöltött, használat után eldobandó adagolóto

\*\* A Lantus SoloStar elötöltött, használat után eldobandó adagolóto

sát részletesen tárgyalja az új irányelv. Itt azok a feltevések jelentek meg, amelyeket a szakmai grémium helyesnek tart (noha azok még nem mentek át teljes mértékben a gyakorlatba).

## A 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelése

Ebben a fejezetben le lehet fel a legtöbb újdonság. Részben új hatástani csoport (inkretinek) képviselői váltak elérhetőkké, részben a tiazolidindionok (TZD-k) körül zajló vita eredményei befolyással voltak a kezelési algoritmus meghatározásában. Egyes készítmények alkalmazása kissé háttérbe szorult. Az inzulinterápia terén újabb kezelési rezsimek nyertek polgárjogot. A legfontosabb változások az alábbiak.

### Metformin

Az orális antidiabetikus kezelés elsőként választandó gyógyszere. Ma a korábbiakhoz képest szélesebb körben alkalmazzuk (nem csak elhízott 2-es típusú cukorbeteg körében ajánljuk szedését). A megcélzott napi dózist fokozatos titrálással kell elérni a gasztrointesztinális mellékhatás csökkentése érdekében. Hazánkban újabban rendelkezésre áll a Merck-formin<sup>®</sup> XR (extended release) gyógyszerforma, amely elhúzódó és egyenletesebb hatóanyag-felzívódást biztosít, s ettől a mellékhatás gyakoriságának csökkenése remélhető.<sup>7</sup>

### Szulfanilureák

Gyakorlatilag csak a gliclazid és a glimepirid alkalmazása ajánlott, a glibenclamid és a glipizid fokozatosan kiszorult a kezelési gyakorlatból (és az OEP-támogatásból). A gliquidon renális elégtelenségben szenvedők számára ajánlott akkor, ha az inzulinkezelés bármely ok miatt nem valósítható meg.

### Prandiális glukózregulátorok

Helyük nem változott, képviselőikre (repaglinid – Novonorm<sup>®</sup>, nateglinid – Starlix<sup>®</sup>) hazánkban méltánytalanul kevés figyelem fordult eddig (s nem változott a helyzet az évek folyamán).

### Tiazolidindionok (TZD-k)

Az elmúlt egy-két évben a rosiglitazonnal (Avandia<sup>®</sup>) kapcsolatban zajló vita, illetve a pioglitazonnal (Actos<sup>®</sup>) megfigyelt klinikai eredmények (és az utóbbi hazai piacra kerülése) árnyaltabbá tette a TZD-terápia kapcsán javasoltakat: TZD-típusú szerként elsősorban pioglitazon (Actos<sup>®</sup>) választandó. A TZD-k hatástani csoportjára jellemző mellékhatás-profil (víz-visszatartás, dilúciós anaemia, a csonttörés kockázatának növekedése, macula-oedema) mindkét forgalmazott készítményre jellemző.<sup>8,9</sup>

### Akarbóz

Újabb, lényeges adatok nem váltak ismertté az elmúlt időszakban. A készítmény (Glucobay<sup>®</sup>) helye a kombinációs kezelési stratégiában kissé háttérbe szorult az új szerek elterjedése révén. A posztprandiális vércukor-csökkentésben azonban továbbra is helye van, de fontos, hogy alkalmazására ne túl magas (<8,0 mmol/l) éhomi vércukorérték esetén kerüljön sor.

### Inkretintengelyen ható készítmények

Hazánkban a GLP-1-agonista exenatid (Byetta<sup>®</sup>) regisztrálása megtörtént, de a készítmény még nem került a piacra. A DPP-4-gátló sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>), a vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>), illetve a metformin + vildagliptin fix kombinációja (Eucreas<sup>®</sup>) 2008-ban már megjelent a hazai piacon. Alkalmazásuk elsősorban metformin mellett, a kettős kombinációs kezelés egyik választási lehetőségeként jön szóba.<sup>11,17</sup> Előnyük, hogy hatásukat glukózdependens módon fejtik ki, illetve alkalmazásuk során a testsúly nem nő (test-súlysemleges készítmények).

### Inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben

A megtartott orális kezelés mellett indított esti (bed-time) inzulinadáson alapuló rendszer (BOT: basal supplemented oral treatment) igen népszerű kezelési forma.<sup>12</sup> Számos adat hívja fel a figyelmet arra, hogy ebben a rendszerben a hosszú hatástartamú inzulinanalógok (Lantus<sup>®</sup>, Levemir<sup>®</sup>) igen jól használhatók.

Újdonságként szolgált a PPT (prandiális premix [inzulin]terápia), amely napján háromszor adott előkevert humán, vagy újabban bifázisos inzulinanalógok (NovoMix<sup>®</sup> 30, Humalog Mix<sup>®</sup> 25, Humalog Mix<sup>®</sup> 50) alkalmazásán alapul.<sup>5</sup>

Nem szabad megfeledkezni arról, hogy az arra alkalmas 2-es típusú cukorbetegeket is érdemes az ICT rezsimek szerint kezelni.<sup>6</sup>

### Kombinációs kezelés 2-es típusú diabetesben

Kezelési célként a 7,0% alatti HbA<sub>1c</sub>-érték szerepel. Ha ez életmód-terápia + metformin mellett nem érhető el, a metformin-monoterápia kiegészítése ajánlott. A kettős kombinációnak több válfaja lehetséges.

Előnyben részesítendő kombinációk:

- metformin + bázisinzulin
- metformin + szulfanilurea
- metformin + étkezésivércukor-szabályozó

Megengedett további kombinációk:

- metformin + tiazolidindion
- metformin + DPP-4-gátló
- metformin + exenatid
- metformin + akarbóz



# MERCKFORMIN<sup>®</sup> XR

500mg & 750mg retard tabletta

## Ha NŐ a Cukor... ...és eléri a manifest diabetes-t



Napi 1x adagolás



Jobb GI tolerabilitás<sup>1</sup>



Diagnózist követően  
indítandó<sup>2</sup>

**MERCKFORMIN<sup>®</sup> XR 750mg MEGÉRKEZETT!**  
retard tabletta 60x



Merckformin 500, 850, 1000mg filmtabletta, Merckformin XR 500mg, XR 750mg retard tabletta

Hatóanyag: metformin-hidroklorid ATC: A10B A02

Terápiás javallatok: 2-es típusú diabetes mellitus, amikor a diéta és az életmód változás nem eredményez megfelelő vércukor kontrollt.

Adagolás: Merckformin 500, 850, 1000mg filmtabletta: monoterápia és kombináció más orális antidiabetikumokkal: kezdődő felnőtteknek 2-3-szor 500mg vagy 850mg filmtabletta naponta étkezés közben vagy után. 10-15 nap után a dózist a vércukorszint alapján kell módosítani. A maximálisan javasolt adag 3 g metformin naponta, 2-3 részre elosztva. Kombináció inzulinnal: Merckformin filmtablettát a szokásos adagban, naponta 2-3-szor kell adni, míg az inzulin dózist a vércukorszint alapján kell megállapítani. Merckformin XR adagja 1x500mg vagy 750mg XR retard tbl/nap alkalmazható monoterápiában, más orális antidiabetikumokkal és inzulinnal kombinálva. 10-15 nap után a dózist a vércukorszint alapján kell módosítani.

Maximális adag 2 g naponta, Merckformin XR 750mg retard tabletta esetén 3 tabletta. Az inzulin dózist a vércukorszint alapján kell megállapítani. Ellenjavallatok: túlérzékenység metformin-hidrokloriddal vagy bármely segédanyaggal szemben, diabéteszes ketoacidózis, laktát-acidózis, diabéteszes prekóma, veseelégtelenség vagy renális diszfunkció, akut állapotok, melyek megváltoztathatják a vesefunkciót, akut vagy krónikus betegségek, melyek szöveti hypoxiát okozhatnak, májelégtelenség, akut alkohol-intoxikáció, alkoholiszmus, szoptatás, terhesség. Merckformin XR 750mg retard tbl gyermekkorban nem javasolt. Mellékhatások: hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság. Ezek a nemkívánatos mellékhatások leggyakrabban a terápia indításakor jelentkezők és a legtöbb esetben spontán oldódnak, májfunckció-eltérések, toxikus hepatitis, mely a gyógyszer elhagyását követően megszűnik, laktát acidózis. Rendszeres vesefunkció ellenőrzés szükséges! Tárolás: legfeljebb 25 C°-on tárolandó. Megjegyzés: \*legy keresztl, II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Forgalomba hozatali eng. száma. OGYI-T: 8505/01-03 (Merckformin 500mg) OGYI-T: 5157/01-03 (Merckformin 850mg) OGYI-T: 8732/01-03 (Merckformin 1000mg) OGYI-T: 9943/01-02 (Merckformin XR 500mg retard tabletta) OGYI-T: 5157/04-06 (Merckformin XR 750mg retard tabletta) KÉRJÜK, OLVASSA EL A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST! Térítési díjak: Merckformin 1000mg tabletta 30x: Brutto fogy. ár: 574 Ft, Normatív támogatás: 263 Ft, Normatív Térítési díj: 311 Ft. Merckformin 500mg tabletta 30x: NT. Merckformin 850mg tabletta 30x, 60x, 100x: NT. Merckformin XR 500mg retard tabletta 60x: NT. Merckformin XR 750mg retard tab. 60x: NT. Módosítások. www.oep.hu Lezárás ideje: 2008-12-08. Merck Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. Telefon: 463 8100, Fax: 463 8174, Web: www.merck.hu, E-mail: orvosinformacio@merck.hu

Referenciák:

1. L.Blonde et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study; Current Medical Research and Opinion Vol.20,NO.4,2004,565-572.
2. Nathan et al.; Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy; Diabetes Care, vol. 31,number 12, December 2008.

**MERCK**  
SERONO



# Eucreas®

vildagliptin/metformin

Vildagliptin és metformin fix kombinációja 1 tablettában,  
mely még teljesebb vércukorkontrollt biztosít<sup>1,2</sup>

## FOKOZOTT INZULIN FELSZABADULÁS<sup>1</sup>



## CSÖKKENT GLUKAGON ELVÁLASZTÁS<sup>1</sup>

A vildagliptin a metforminnal együtt  
fokozza a kezelés hatékonyságát<sup>1,2</sup>

**Eucreas® 50 mg / 850 mg filmtabletta, Eucreas® 50 mg / 1000 mg filmtabletta, Vildagliptin / metformin-hidroklorid: 50 mg / 850 mg, 50 mg / 1000 mg filmtabletta. Terápiás javallatok:** Azoknak a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek a kezelésére javallt, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin maximális tolerált orális adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, vagy akiket már korábban sikertelenül adott vildagliptin és metformin kombinációval kezeltek. Adagolás és alkalmazás: A 100 mg-nál magasabb vildagliptin adagok nem javasoltak. Az Eucreas-t vagy az 50 mg/850 mg-os vagy az 50 mg/1000 mg-os hatszeres napi készítményekkel lehet alkalmazni. A javasolt napi adag 100 mg vildagliptin és 2000 mg metformin-hidroklorid. A vildagliptint és metformint különféle tablettákban kapó betegek kezelhetők Eucreas-tal. Nincs klinikai tapasztalat vildagliptint és metformint, valamint más antidiabetikumot is tartalmazó háromszeres kombinációval. Az Eucreas nem javasolt 75 évnél idősebb, vagy gyermekkorú (< 18 év) betegeknek. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Vesefüggésesség vagy veseműködési zavar:** Akut vagy krónikus metabolikus acidózis, beleértve a diabéteszes ketoacidózist kómával vagy nélkül. Olyan akut vagy krónikus körkörülmények, amelyek súlyos hipoxiát idézhetnek elő, mint például: károsítási vagy légzési elégtelenség, friss szívinfarktus, sokk. **Májbetegségek:** Akut alkoholi intoxikáció, alkoholinélvétel. **Szoptatás:** Különböző figyelmeteszteket és az alkalmazással kapcsolatos évtizedes adatokat. **Nem általánosan elfogadott:** Nem általánosan elfogadott a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek. **Fennállhat a létező szívbetegségek kockázata.** A veseműködést ellenőrizni kell. **Élyvezetési rendszerben szenvedő betegeknek ellenjavallt:** A cukorbetegség rutin szűrő gondozásával összhangban, a bőrbetegségek, mint például a hólyag-, vagy fekélyképződés ellenőrzése javasolt. A kezelést időlegesen fel kell függesztani: jódotartó kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása, és műtét beavatkozása esetén. Az Eucreas-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** A vildagliptin esetében alacsony a gyógyszerköcsönhatások valószínűsége. A vildagliptin nem mutatott klinikailag releváns farmakokémiai interakciókat kombinációban adott orális antidiabetikumokkal (gliburid, gliglitazon, metformin), amiodipinnal, digoxinnal, ramiprillal, szimvastatinnal, warfarinnal vagy valproáttal. Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan, a vildagliptin hipoglikémiás hatásait csökkentheti bizonyos hatóanyagok, így pl. szteroidok, kortikoszteroidok, a pajzsmirigyre ható gyógyszerek és szimpatomimetikumok. **Interakciók metformin-hidrokloriddal:** Nem javasolt kombinációk: etanol, különösen nagy mennyiségben (pl. csiszolás), jódotartó kontrasztanyagok. **Élyvezetési rendszerben szenvedő betegeknek ellenjavallt:** (beleértve a hepatitist is) ritkán szedhetők be. **Metforminnal kombinálva:** Cytokinek, fejfájás, tremor, szédülés, hányinger. **Nem gyakori:** fáradtság. **Monoterápián esetén gyakori:** szédülés, nem gyakori: fejfájás, székrekedés, arthralgia, perifériás ödéma. **Nagyon ritka:** nasopharyngitis, felső légúti fertőzés. **A metformin összetevő lassan malabszorbeálható:** nagyon gyakori: hányinger, hányás, hasmenés, has fájdalom és élygyulladás, gyakran fém íz érzése, nagyon ritka: csökkent B-vitamin felszívódás, laktacidózis, májfunkció vizsgálatok koros eredménye vagy hepatitis, bőrreakciók, mint például erythema, pruritus és urticaria. **Megjegyzés:** A forgalomba hozatali engedély kiadásának dátuma, száma(i): 2008.02.13.; EU/1/07/425/001-018. A támogatás, vagy az árviszonyok tekintetében kérjük, ellendozza a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon található információkat. **Forgalomba hozatali engedély jogosultjának magyarországi képviselője:** Novartis Hungaria Kft., H-1114 Budapest, Bartók Béla u. 43-47. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási útját (2008.02.13.)! **Hatályba lépés:** 2009. január 5.

2009. 01. 05-től érvényes árak	termelői ár	bruttó forgó ár	átmérés	termelői díj
Eucreas 50 mg/850 mg 60 x	10500	12469	8728	3741
Eucreas 50 mg/1000 mg 60 x	10500	12469	8728	3741

1. EUCREAS elismert átlagár  
2. Boli E. Diabetes Care 30:890-895, 2007  
3. [www.oep.hu](http://www.oep.hu)

**NOVARTIS**  
Novartis Hungaria Kft.  
1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.  
Telefon: 06-1 457 55 00 Fax: 06-1 457 66 00  
EUC05/08SEP



- metformin-intolerancia esetén:
  - szulfanilurea + tiazolidindion
  - szulfanilurea + DPP-4-gátló
  - szulfanilurea + exenatid
  - szulfanilurea + akarbóz

Egyes esetekben a hármas kombináció is elfogadható, de tudni kell arról, hogy e helyett inkább az inzulinkezelés megkezdése, vagy annak intenzifikálása ajánlott.

### Vércukor-önellenőrzés diabetesben

Merőben új fejezet a szakmai irányelvben, amely az e tárgyban 2007-ben tartott hazai konszenzusértekezlet megállapításait tartalmazza tömör formában.<sup>18</sup>

A vércukor-önellenőrzés célja a beteg vércukorszintjének rendszeres ellenőrzése, így az a cukorbetegség kezelésének, követésének hasznos eszköze. Megfelelő edukáció/edukációs szint nélkül a vércukor-önellenőrzés célja nem teljesül. A vércukor-önellenőrzésre használt (ágy melletti) gyors, reflektometriás vércukor-meghatározás a szénhidrátanyagcsere-zavarok kórismézésére nem alkalmas, e célra nem használható.

A vércukor-önellenőrzés szerepe diabetesben:

- hypoglykaemia felismerése és elkerülése,
- hyperglykaemiás anyagcsere-kisiklás megelőzése, illetve korrigálása,
- a kezelés életvezetéshez, aktuális élethelyzethez történő igazítása,
- optimális anyagcsere-kontroll elérése és fenntartása,
- a felsoroltak révén a betegség megismerésének, a kezelés bizonyos határok közötti önmenedzselésének, a betegedukációnak hatékony eszköze („D”).

Vércukor-önellenőrzés javasolt minden cukorbeteg számára a diabetes-gondozás keretén belül, mivel az

- az aktuális vércukorértékéről tájékoztat késedelem nélkül,
- lehetővé teszi az éhomi (étkezés előtti) és posztprandiális vércukor meghatározását,
- növeli a kezelés biztonságát a hypoglykaemia felismerése révén,
- mind az orvos, mind a beteg számára segítséget jelent az antidiabetikus kezelés szükség szerinti módosításának eldöntésében, illetve annak elfogadásában („A”).

A rendszeres vércukor-önellenőrzés hozzájárul az anyagcserehelyzet javulásához és a késői szövődmények mérsékléséhez

- 1-es típusú diabetesben és inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegségben („A”),
- életmódkezelés, illetve életmódkezelés + orális antidiabetikumok alkalmazása esetén 2-es típusú cukorbetegségben („D”).

A rendszeres vércukor-önellenőrzés hozzájárul az anyagcsere-helyzet javulásához, illetve az anyai és

magzati szövődmények csökkentéséhez a diabeteszes terhesség minden formájában („A”).

### Irodalom

1. A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009. (szerk: Jermendy Gy, írta: Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G). *Diabetol Hung* 2009; **17**(Suppl 1): 5-67.
2. A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2005. (szerk: Jermendy Gy, írta: Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G). *Diabetol Hung* 2006; **14**(Suppl 1): 1-48.
3. Després JP, Cartier A, Côté M, Arsenault BJ: The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med* 2008; **40**: 514-523.
4. Gerő L, Jermendy Gy: Inzulinalógok. Medicina Kiadó, Budapest, 2006.
5. Jermendy Gy: Előkevert lispro-inzulinalógok (Humalog Mix25 és Humalog Mix50) klinikai alkalmazásának lehetőségei. *Diabetol Hung* 2005; **13**(Suppl 3): 4-13.
6. Jermendy Gy: Optimal insulin treatment for patients with type 2 diabetes. Basal or prandial insulin supplementation? *Diab Res Clin Pract* 2006; **74S**: S20-S29.
7. Jermendy Gy: Metformin-terápia a diabetológiai gyakorlatban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2008; **13**: 36-42.
8. Jermendy Gy: Tiazolidindionok a klinikai gyakorlatban. *Magyar Belorv Arch* 2007; **62**: 87-98.
9. Jermendy Gy: A rosiglitazon-terápia cardiovascularis rendszert érintő klinikai következményei. *Diabetol Hung* 2007; **15**: 291-303.
10. Jermendy Gy, Nadas J, Szigethy E, Széles Gy, Hidvégi T, Paragh Gy, Ádány R: A cukorbetegség és az emelkedett éhomi vércukor prevalenciája a hazai felnőtt korú (20-69 éves) lakosság körében: reprezentatív keresztmetszeti szűrővizsgálat eredményei. *Magyar Belorv Arch* 2008; **61**: 203-207.
11. Jermendy Gy: A 2-es típusú diabetes mellitus új terápiás lehetőségei: inkretinmimetikumok és inkretinhatás-fokozó készítmények. *LAM* 2008; **18**: 761-767.
12. Jermendy Gy: Bázis inzulinnal kiegészített orális kezelési rendszer (BOT: basal supported oral treatment) 2-es típusú diabetesben: klinikai tapasztalatok glarginnal. *Diabetol Hung* 2008; **15**(Suppl 3): 7-15.
13. Nadas J, Jermendy Gy: A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. *Orv Hetil* in press, 2009.
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: 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.

15. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes:** 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.
16. **Szigethy E, Széles Gy, Vikó Z, Horváth A, Hidvégi T, Jermendy Gy, Paragh Gy, Blaskó Gy, Ádány R:** A metabolikus szindróma epidemiológiája felnőtt magyar lakosság körében. *Diabetol Hung* 16 2008(Suppl 1): 127.
17. **Winkler G:** Inkretin hatáserősítők, inkretin mimetikumok – a terápiás alkalmazás kidolgozásától a gyakorlati megvalósításig. *Orv Hetil* 2007; **148**: 579-587.
18. **Winkler G, Barkai L, Jermendy Gy:** A vércukor-önellenőrzés gyakorlati szempontjai. A Magyar Diabetes Társaság konszenzus-értekezletének állásfoglalásai. *Diabetol Hung* 2007; **15**(Suppl 2): 40-43.
19. **World Health Organization:** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO consultation. Geneva, 2006.

Levelezési cím: Dr. Jermendy György  
Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály  
1106 Budapest, Maglódi út 89-91.  
E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu



# GLIKÉMIÁS KONTROLL ÉS MAKROVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN – AZ ADVANCE, ACCORD ÉS VADT VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

Dr. Hidvégi Tibor

Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Anyagcsere, endokrin és diabetologiai belgyógyászati osztály, Győr

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *Diabetesben kialakuló kórfolyamatok a betegség makrovaszkuláris (atherosclerosis) és mikrovaszkuláris (retinopathia, neuropathia, és nephropathia) szövődményeinek következményei. A prospektív randomizált klinikai vizsgálatok, mint a Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), az United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) és a Kumamoto vizsgálat bizonyította, hogy a hyperglykaemia csökkentésére irányuló intenzív kezelés eredményeként 1-es és 2-es típusú cukorbetegségeken csökken a retinopathia, neuropathia, és nephropathia előfordulása. A szoros glikémiás kontroll jelentősége 1-es típusú cukorbetegségben a szív- és érrendszeri szövődmények megelőzésében a DCCT/EDIC vizsgálat során bizonyítást nyert. 2-es típusú cukorbetegség esetén a glikémiás kontroll kardiovaszkuláris kockázatsökkentésben játszott szerepe nem egyértelmű. A közelmúltban három, 2-es típusú cukorbetegségekre szoros glikémiás kontrollján alapuló kardiovaszkuláris kockázatsökkentésre irányuló klinikai vizsgálatot ismertünk meg: az Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE), az Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) és a Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) tanulmányt. A vizsgálatok tervezése során fő célkitűzés volt, hogy az intenzív vércukorcsökkentés kedvező eredményeket hoz-e a szív- és érrendszeri szövődmények tekintetében nagy érrendszeri kockázatú 2-es típusú cukorbetegségeken. A közleményben a szerző elemzi a vizsgálatok eredményeit és utal az azokból levonható következtetésekre.*

**Kulcsszavak:** *kardiovaszkuláris kockázat, 2-es típusú diabetes, glikémiás kontroll, ADVANCE, ACCORD és VADT vizsgálatok*

**Hidvégi T: GLYCEMIC CONTROL AND VASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS – THE RESULTS OF THE ADVANCE, ACCORD AND VADT TRIALS**

**SUMMARY:** *Morbidity from diabetes is a consequence of both macrovascular disease (atherosclerosis) and microvascular disease (retinopathy, neuropathy, and nephropathy). Prospective randomized clinical trials such as the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) and the Kumamoto study have demonstrated that intensive therapy aimed at lower levels of glycemia results in decreased rates of retinopathy, nephropathy and neuropathy in type 1 and 2 diabetes patients. The importance of tight glycemic control for protection against cardiovascular disease in diabetes has also been established in the DCCT/EDIC study for type 1 diabetes. The role of glycemic control in reducing cardiovascular risk has not been established for type 2 diabetes. Recently, three clinical trials addressed the role of tight blood glucose control on cardiovascular risk in people with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study, and Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) trial. The trials were designed to determine whether intensive blood glucose control would result in favourable cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes at high vascular risk. In this paper the author analyses the results of the trials and conclusions drawn from these investigations.*

**Key words:** *cardiovascular risk, type 2 diabetes, glycemic control ADVANCE, ACCORD and VADT trials*

*Magy Belorv Arch. 2009; 62. 105–109.*

**RÖVIDÍTÉSEK:** **ACCORD:** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; **ADVANCE:** Action in Diabetes and Vascular Disease; **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial; **DCCT/EDIC:** Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; **DPP:** Diabetes Prevention Programme; **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study; **VADT:** Veterans Affairs Diabetes Trial

A jó anyagcserehelyzet hosszú távú biztosítása mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben a randomizált kontrollált tanulmányok adatai alapján gátolja a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulását, meglétük esetén lassítja azok súlyosbodását. A diabetológiai irodalomban sokat idézett United Kingdom Prospective Diabetes Study<sup>11</sup> (UKPDS) 4000, újonnan felfedezett 2-es típusú diabeteses személy 10 éves követése alapján bizonyította, hogy az átlagos HbA<sub>1c</sub>-érték 7,9%-ról 7%-ra történő csökkentése a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásának kockázatát 25%-kal csökkentette. A makrovaszkuláris szövődmények (halálos és nem halálos szívizom infarctus, hirtelen halál) tekintetében a statisztikai szignifikancia határát nem elérő, 16%-os kockázatcsökkentést találtak. Nem mutatott előnyt az alacsonyabb glikált hemoglobin érték a stroke vonatkozásában sem.

A vizsgálat zárása után a szerzőcsoport elhatározta, hogy a betegeket tovább követik az alapellátásba történő visszatérésük után, évente egy alkalommal kiküldött kérdőíves módszer segítségével. A teljes medián követési idő 16,8 év volt. A tanulmány zárását követő 10 év során a mikrovaszkuláris szövődmények, szívizom infarctus és az össze halálozás előnyösebben alakult az ún. intenzív kezelési csoportban (szulfanilurea/inzulin terápia), annak ellenére, hogy az anyagcserehelyzetben észlelhető különbség az alapvizsgálat zárását követően gyorsan és véglegesen eltűnt. Az elhízott, 2-es típusú betegek körében a metforminterápia előnyösebb volta is fennmaradt. A szerzők e jelenséget „metabolikus örökség” névvel illeték.<sup>3</sup> Bár az epidemiológiai vizsgálatok<sup>7,8</sup> szoros összefüggést mutatnak a HbA<sub>1c</sub> és a szív-érrendszeri szövődmények kialakulása között 2-es típusú cukorbetegségben, az intenzív glikémiás kontroll előnye nem tűnik egyértelműnek. Az elmúlt időszakban három vizsgálat eredményeit közölték, amelyek 2-es típusú cukorbeteg esetében a gondos anyagcserevezetés előnyeit kívánták bizonyítani a makrovaszkuláris szövődmények megelőzése terén.

#### **ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-Pre-tarax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)**

A vizsgálati hipotézis szerint a 2-es típusú diabeteses, az érszövődmények kialakulására nagy kockázattal személyek esetében a szénhidrátháztartás gliclazid MR alapú intenzív kezelésének eredményeként elért 6,5%-os, vagy annál alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-érték kedvező hatású lehet a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kockázatcsökkentésében a hagyományos kezeléssel összehasonlítva. A diabetológia történetében legnagyobb, 2-es típusú cukorbeteg körében végzett vizsgálat 11140 beteg részvételével zajlott.<sup>10</sup> A beválasztás kritériumai között fontos megemlíteni az 55 évesnél nagyobb életkort, ezen túl a fokozott kockázatot valamely érszövődmény kialakulásá-

ra, így a 65 év feletti életkort, a kórelőzményben előforduló makro- vagy mikrovaszkuláris betegséget és a tíz évnél nagyobb diabetestartamot. Nem zárták ki sem a normális vérnyomású, sem a hypertoniás betegcsoportot (a tanulmány másik fő ága a vérnyomáscsökkentésre irányult), illetve bármilyen szénhidrátanyagcsere-állapotban lévő személyt be lehetett a vizsgálatba vonni, kivéve azokat, akik azonnali inzulinkezelésre szorultak. Az intenzív kezelési ágon valamennyi vizsgált személy gliclazid MR kezelést kapott, és a kezelés szabadon kiegészíthető volt egyéb gyógyszerekkel – szükség esetén inzulinnal is – a  $\leq 6,5\%$ -os glikált hemoglobin célérték elérése érdekében. A standard kezelési ágon az elérendő glikémiás célok tekintetében a helyi szakmai ajánlásokat vették figyelembe, a terápia során a kezelőorvos döntése alapján bármilyen kezelés megengedett volt, kivéve a gliclazid MR alkalmazása. A makrovaszkuláris események elemzése során számba vették a nem halálos stroke és nem halálos szívizom infarctus, bármilyen eredetű szív- és érrendszeri halálozás – beleértve a hirtelen halál – előfordulását, míg a mikrovaszkuláris eseményeknél az új és romló nephropathia és retinopathia szerepeltek végpontként. Az elemzés tárgya volt a kis- és nagyér-szövődmények együttes előfordulási kockázatának csökkenése is az intenzív versus hagyományos kezelés hatására. Az ötéves kezelés végén az intenzív kezelési csoportban a kitűzött 6,5%-os HbA<sub>1c</sub>-értéket sikerült elérni. A standard ág betegeinek átlagos glikált hemoglobin szintje 7,3%-os volt. Az összesített makro- és mikrovaszkuláris végpontok tekintetében az intenzív kezelés 10%-os kockázatcsökkenéssel járt. Kiemelkedő hatékonyságú volt a gliclazid MR alapú intenzív terápia a mikrovaszkuláris szövődmények relatív kockázatcsökkentése tekintetében: új vagy romló nephropathia esetén 21%-os, míg a makroalbuminuria kialakulásának visszaszorításában 30%-os relatív kockázatcsökkentést sikerült elérni. A macroangiopathia és a halálozás csökkentése tekintetében pozitív trendet sikerült igazolni: a 12%-os eredmény statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Az intenzív csoportban 0,5% beteg/év hypoglykaemia-előfordulást írtak le, ez negyede a UKPDS során észleltnek. Az átlagos 5 éves követés végén 0,75 kg volt a testsúly növekedése, mely igazolta az intenzív kezelés sikerét e tekintetben is.

#### **ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)**

A vizsgálat felépítése alapján intenzív, illetve kevésbé intenzív kezelési csoportba osztották a betegeket, azt remélve, hogy az intenzív ágon lévő személyek szív-érrendszeri kockázat tekintetében előnyt élveznek. A vizsgálatban 10251 2-es típusú diabeteses beteg vett részt, beválasztási felvétel a 7,5%-ot meghaladó HbA<sub>1c</sub> volt.<sup>9</sup> Kardiovaszkuláris betegség átvészélése után 40–79 év közötti életkor szerepelt a bevételi kri-



tériumok között. Az életkor 55–79 év közötti volt, ha igazolt balkamara-hypertrophia vagy dyslipidaemia, hypertonia, dohányzás, obesitas volt kimutatható. Míg az ADVANCE vizsgálatban a hypertonia kezelése és a diabéteses anyagcsere javítása volt a két kitűzött cél, e vizsgálatnál a vérzsírértékeket is ellenőrizték. Intenzív és standard antihyperglükémiás kezelés, sztatín+fibrát kombináció versus sztatín+placebo, illetve intenzív versus standard vérnyomás-ellenőrzés hatékonyságát is vizsgálták. Az elérendő HbA<sub>1c</sub>-érték <6,0%, a standard ágon 7–7,9%-volt. A cukorbetegség kezelésére rendelkezésre álló szerek használata a legszélesebb kombinációban engedélyezett, a cél a minél alacsonyabb glikált hemoglobin érték elérése volt. A vizsgálat elsődleges összevont végpontjaként a nem végzetes szívizom infarctus és a stroke előfordulását, valamint a kardiovaszkuláris halálózást összevontan értékelték. Az összes halálózás másodlagos végpont volt.

Az adatok értékelését végző független bizottság 2008. 01. 08-án az antihyperglükémiás ág bezárását javasolta, mivel az intenzív kezelési ágon a halálózás növekedését figyelték meg. A HbA<sub>1c</sub> célértéke a zárást követően a standard kezelési értékre módosult a továbbiakban. A lipid- és vérnyomáscsökkentő kezelési ágat tovább folytatták. A HbA<sub>1c</sub> értéke négy hónapon belül rendkívül gyorsan csökkent mindkét csoportban, a kiindulási 8,1%-ról 6,7%-ra (intenzív ág), 7,5%-ra (standard ág). Az intenzív kezelési ágon gyakrabban fordult elő hypoglykaemia és a testsúly jelentős növekedése. Az elsődleges összevont kimeneteli eseményt kisebb arányban figyelték meg az intenzív, mint a standard ágon, de a különbség nem volt szignifikáns: 6,9% vs. 7,2%, relatív kockázat-csökkenés 10% (p=0,16). Nem végzetes szívizom infarctus kisebb arányban fordult elő az intenzív, mind a standard kezelési ágon, a kardiovaszkuláris eredetű halálózás azonban nagyobb volt.

Fontos megfigyelés, hogy kevesebb esemény fordult elő azok körében, akik kórelőzményében nem szerepelt szív-érrendszeri esemény és a kiindulási HbA<sub>1c</sub>-érték 8% vagy annál kisebb volt. Az intenzív glükémiás ágon észlelt nagyobb halálózási arány okait részletesen elemezték. A vizsgálat során nem sikerült egyetlen gyógyszerkészítményt, vagy hatástani csoportot összefüggésbe hozni a kedvezőtlen események nagyobb előfordulásával. Bár nem találtak összefüggést a testsúly és a halálózás között, mégis elgondolkodtató, hogy az intenzív kezelési ágon a betegek 27,8%-a, a standard csoportban 14,1%-a több mint 10 kg-ot hízott a hároméves követés során.<sup>3</sup> Bizonyosnak látszik, hogy a vizsgálat során elhunyt személyek kórelőzményében több súlyos, hypoglykaemiás rosszullet volt, bár a halált nem a hypoglykaemia okozta.

#### VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)

Ebben az érdekes és tanulságait tekintve nem várt eredménnyel végződő vizsgálatban a címből is adó-

dóan háborús veteránok, valamennyien férfiak vettek részt.<sup>2</sup> Beválasztáskor a 2-es típusú diabéteses személyek szénhidrát-anyagcsereje egy gyógyszerkészítmény vagy inzulinkezelés mellett nem volt elfogadható szinten. Kizárási kritériumok: <7,5%-os HbA<sub>1c</sub>, hat hónapon belül lezajlott kardiovaszkuláris esemény, súlyos szívelégtelenség, vagy angina pectoris, 7 évnél rövidebb várható élettartam, BMI >40 kg/m<sup>2</sup>, szérumkreatinin >141 μmol/liter, alanin-aminotranszferáz a referenciatartomány felső határának több mint háromszorosa. 1791 betegből 892 került az intenzív, 899 a standard kezelési ágra. A kezelés metformin+rozigitazon kombinációval kezdődött. Az intenzív ágon az orális antidiabetikumok maximális dózisát alkalmazták, a standard ágon a felét adták a maximális dózisnak. Az intenzív ágon a per os kezelés módosítása előtt minden olyan beteg inzultint kapott, akinek a HbA<sub>1c</sub>-értéke 6% fölött volt, a standard ágon erre csak 9%-os érték felett került sor. A cél az volt, hogy az intenzív ágon a HbA<sub>1c</sub> értéke 1,5%-al kisebb legyen, mint a standard csoportban. Minden beteg kapott acetilszalicilsavat és sztatint, ha nem állt fenn ellenjavallat. Kimeneteli eseményként értékelték a szívizom infarctus, stroke, kardiovaszkuláris eredetű halálózás, új vagy súlyosbodó szívelégtelenség, sebészeti intervenció, coronariabetegség, agyi érrendszeri kórkép vagy perifériás érbetegség előfordulását, valamint a nem operálható coronariabetegség és ischaemiás eredetű gangraena miatti amputációt is. Másodlagos végpontok: összes halálózás, illetve mikrovaszkuláris szövődmények alakulása.

A hatodik hónapban a kisebb HbA<sub>1c</sub>-érték stabilizálódott 6,9%-ra az intenzív kezelési ágon, míg a standard ágon 8,4% volt, így a kitűzött 1,5%-os különbséget elérték, és az az 5,6 éves átlagos követési idő alatt megmaradt. Az elsődleges kimeneteli végpontként meghatározott kardiovaszkuláris események vonatkozásában nem találtak különbséget a két csoportban (esélyhányados: 0,89; 95%-os megbízhatósági tartomány: 0,74–1,05; p=0,14). A két csoport között az összhálózás tekintetében sem volt különbség (esélyhányados: 1,07; 95%-os megbízhatósági tartomány: 0,81–1,42; p=0,62) A mikrovaszkuláris szövődményeknél a retino- és neuropathia esetében nem volt értékelhető különbség a két csoport között, az albuminuria valamelyest romlott a standard kezelési ágon. Az intenzív ágon a hypoglykaemia gyakorisága és a testsúly növekedése nagyobb volt (1., 2. táblázat).

#### A vizsgálatokból levonható következtetések

A vizsgálatok megtervezésekor jogosan gondoltak arra, hogy a vércukorszint normálishoz közelítése kedvező hatású lesz a makrovaszkuláris szövődmények kialakulására, hiszen a vérnyomás, a lipidparaméterek és a fokozott thrombosis hajlam kezelése az irodalmi adatok alapján kétségtelenül sikeres 2-es

1. táblázat. A vizsgálatok jellemzői kezdetkor

Jellemző adatok	ACCORD	ADVANCE	VADT
A résztvevők száma	10251	11140	1791
Átlagos életkor (év)	62	66	60
Diabetestartam (év)	10	8	11,5
Kardiovaszkuláris betegség a kórelőzményben (%)	35	32	40
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32	28	31
HbA <sub>1c</sub> kezdetkor (%)	8,1	7,2	9,4
Inzulinkezelés (%)	35	1,5	52
<b>A protokoll jellemzői</b>			
HbA <sub>1c</sub> -cél, intenzív vs. standard kezelés	<6,0 vs. 7,0–7,9	≤6,5 vs. hazai ajánlás	<6,0 (a két csoport közötti különbség >1,5 legyen)
Kezelési lehetőségek	Mindkét karon többszörös kombinált kezelés	Mindkét karon többszörös kombinált kezelés + gliclazid MR vs. gliclazid MR nélkül	Mindkét karon többszörös kombinált kezelés
Egyéb kockázati tényezők kezelése	RR- és lipid-kezelés	RR	Intenzív kezelés mindkét csoportban

2. táblázat. A vizsgálatok eredményei

Jellemző adatok	ACCORD	ADVANCE	VADT
Átlagos követés (év)	3,5 (leállítva)	5	5,6
Elért átlagos HbA <sub>1c</sub> , intenzív vs. standard kezelés	6,4 vs. 7,5	6,3 vs. 7,0	6,9 vs. 8,4
Inzulinkezelés a vizsgálat végén (%), intenzív vs. standard kezelés	77 vs. 55	40 vs. 24	89 vs. 74
Dohányzik a vizsgálat végén (%)	10	8	8
RR intenzív csoport (Hgmm)	126/67	136/74	127/68
RR standard csoport (Hgmm)	127/68	138/74	125/69
Testsúlyváltozás (kg)			
• intenzív csoport	+3,5	-0,1	+7,8
• standard csoport	+0,4	-1,0	+3,4
Súlyos hypoglykaemia egy vagy több eseménnyel			
• intenzív csoport (%)	16,2	2,7	21,2
• standard csoport (%)	5,1	1,5	9,9

típusú diabeteses betegekben. A sikertelenséget számos vizsgálat elemezte, az Amerikai Diabetes, Kardiológus Társaság, a Szív Társasággal közleményt adott ki a három vizsgálatról.<sup>1</sup>

Annak ellenére, hogy a három vizsgálat elve és céljai hasonlóak voltak, néhány különbséget is számba kell vennünk. Az ACCORD vizsgálatban az intenzív kezelési csoportban a betegek 90%-a rosiglitazont (is) kapott, 77%-uk inzulinterápiában részesült, a leggyakrabban használt szulfanilureakészítmény a glimepirid volt. Az adatok részletes elemzése után sem lehetett egyetlen készítményt vagy terápiás csoportot összefüggésbe hozni az intenzív terápiás ágon észlelt nagyobb halálozási aránnyal. Az ADVANCE tanulmányban tiazolidindiont 16, míg inzulint a bete-

gek 40%-a kapott. Az intenzív ágon kizárólag gliclazid MR készítményt alkalmaztak bázisterápiaként. A kezdeti glikált hemoglobin érték a VADT vizsgálatban volt a legnagyobb, ezt követte az ACCORD, majd az ADVANCE (9,5 – 8,1 – 7,2%), az intervenció hatására az értékek csökkentek, leggyorsabban az ACCORD-nál, 4 hónap alatt, és a legnagyobb különbséget is itt találhatjuk az intenzív és standard kezelési csoport között a hypoglykaemiás események és a testsúly növekedése tekintetében. Mindhárom tanulmányban a közel normoglykaemiás állapot tartós (3,5–6 évig) biztosítása nem csökkentette a kardiovaszkuláris események előfordulását.

A VADT a kis betegszám miatt nyilvánvalóan alultervezett volt, így érdemben nem hozhatott sikert a



# DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2–4 tableta

## Egyedülálló hidrofil mátrix<sup>1</sup>



- ✓ **Hatékony<sup>2</sup>**
- ✓ **Biztonságos<sup>2</sup>**

1. Lajstrom szám: 225693 2. Schemthaler G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542.

DIAPREL® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tableta. Egy tableta 30 mg gliklazidot tartalmaz. **Terápiás javallatok:** II. típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az étával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tableta napi adagja 1-4 tableta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétválasztás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg naponta. Ha a vércukorszintet nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával, vagy egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység. I. típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Ellenjavallt kombinációk: Mikonazol (szisztémás készítményként vagy szájrégi folyamatok kezelésére javallt gélként): fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhethet. Nem javallt kombinációk: Fenilbutazon (szisztémásan adva): fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafehérje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** Hypoglykaemia Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tableta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén, vagy ha étkezések kimaradnak. Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. **Farmakodinamias tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomotól és endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek  $\beta$ -sejtjeinek inzulinsekrecióját serkenti csökkenti a vércukorszintet. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60, 120 tableta átírt PVC/Al buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) Kiadhatóság: II./I. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-8448/01-02-03. 80x Kf. Alapjául elf.ár:1331 Ft, tén.összege:611 Ft, térítési díj:720 Ft 120x Kf. Alapjául elf.ár:2663 Ft, tén.összege:1221 Ft, térítési díj:1442 Ft

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B. torony 3. emelet. Tel:(36-1)-238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot.

Ez az információs anyag orvosok részére készült.  
Az esetleges árváltozásról kérem tájékozódjon a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) -n.





Servier  
Cardiovascular

# PRETANIX®

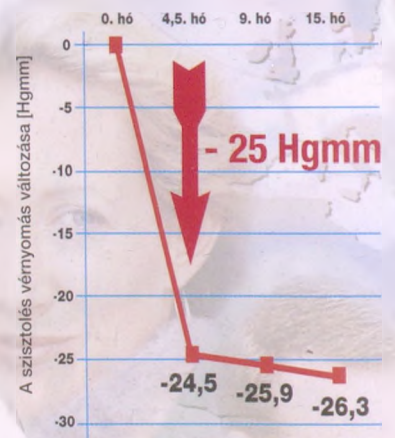
INDAPAMID SR 1,5 MG

NAPONTA 1 TABLETTA

## HATÉKONY VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS AZ EMELKEDETT SZISZTOLÉS VÉRNYOMÁSÚ BETEGEKBEN<sup>1</sup>

- 24 órás vérnyomás kontroll napi 1x adagolással, 89%-os T/P arány<sup>2</sup>
- Progresszív és szignifikáns BKH csökkentő hatás<sup>3</sup>
- Anyagcsere semlegesség<sup>4</sup>

### Tartós szisztolés vérnyomáscsökkenés<sup>1</sup>



# PRETANIX Komb

indapamide 1,25 mg + perindopril 4 mg

## HA A VÉRNYOMÁS MONOTERÁPIÁVAL NEM KONTROLLÁLHATÓ

- Hatékony és biztonságos kezelés a nagy rizikójú betegek számára<sup>5</sup>

#### Rövidített alkalmazási előírás:

##### PRETANIX retard filmtabletta

ATC: C03B A11 (1,50 mg indapamid retard filmtablettánként). Terápiás javallata: Esszenciális hypertonia. Adagja naponta 1 tablettát, lehetőleg reggel, nem összerágva, vízzel bevéve. Nagyobb adag bevételeivel az indapamid antihypertensív hatása nem fokozható. Az indapamid a nátrium reabszorpció gátlása révén, a disztális vesetubulus proximális szegmensében hat. Az indapamid antihypertensív aktivitása összefügg az artériás compliance javulásával és az artérioláris

és perifériás rezisztencia csökkenésével. Az indapamid csökkenti a bal kamra hypertrophiát. Rövid-, közép-, és hosszútávú vizsgálatok igazolták, hogy az indapamid nem befolyásolja a lipidanycsere (trigliceridek, LDL és HDL-koleszterin), az indapamid nem befolyásolja a szénhidrát anyagcserét még diabéteses hypertoniás betegekben sem. Ellenjavallatok: Szulfonamidokkal ill. a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos veseelégtelenség. Hepatikus encephalopathia vagy a májfunkció súlyos zavara. Hypokalaemia. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Beszűkült májfunkció esetén tiázid csoportbeli diuretikumok hepatikus encephalopathiát okozhatnak. Kerülendő kombinációk: Litium. Fokozott óvatosságot igénylő kombinációk: antiaritmiás készítmények, melyek lersodé de pontos-t okozhatnak. Diuretikum alkalmazása kerülendő terhesség esetében és soha nem alkalmazandó a fiziológias terhesség; oedema kezelésére. Szoptatás alatt alkalmazása nem ajánlott az indapamid kiválasztódik az anyatejbe). Nemkívánatos hatások, mellékhatások: oedema kezelésére. Szoptatás alatt alkalmazása nem ajánlott az indapamid kiválasztódik az anyatejbe). Felhasználhatósági időtartam: 2 év. Különleges tárolást nem igényel. Csomagolás: 30, filmtabletta PVC/Al buborékfóliában, dobozban. Orvosi rendelvényre kapható, gyógyszerkészítmények (V). A forgalomba hozatali engedély jogosultja illetve száma: LES LABORATORIES SERVIER, OGYI-T-6788/01. Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 27429/41/04 (ellenőrzve: 2005. május 27). A közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 1237 Ft, a támogatás összege: 567 Ft, a térítési díj: 670 Ft. (2008. 04. 01.-i közlés alapján) A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

#### Rövidített alkalmazási előírás:

##### PRETANIX KOMB tabletták

30x 1,25 mg indapamid, 4 00 mg perindopril-terc-butilamin tablettánként. ATC kód: C09BA04. Terápiás javallatok: Esszenciális hypertonia kezelésére, azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril orrmagában nem volt elegendő a vérnyomás beállítására. Hatásmechanizmus: A két hatóanyag (perindopril és indapamid) együttes alkalmazásakor additív vérnyomáscsökkentő hatás érvényesül. Adagolás és alkalmazás: Adagja naponta egyszer egy tablettát Pretanix Komb,

lehetőleg reggel, étkezés előtt. Amennyiben lehetséges, ajánlott a hatásos adagot az egyes összetevőkkel - perindoprilal - egyenre szabottan beállítani. Súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance < 30 ml/min), a készítmény alkalmazása ellenjavallt. Mérsékelttel súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance 30-60 ml/min), a maximális dózis naponta egy Pretanix Komb tablettát. Ha a kreatinin clearance 60 ml/min, vagy nagyobb, az adagot nem szükséges módosítani. A kezelés során megfelelő gyakorisággal kell ellenőrizni a szérum kreatinin és kálium értékét. Gyermekkorban a Pretanix Komb nem alkalmazható mivel a tolerálhatóságra és a hatásosságra vonatkozóan sem monoterápiában sem kombinációban, nincs elegendő klinikai tapasztalat. A készítmény ACE-gátlót tartalmaz ezért alkalmazása terhesség és szoptatás alatt ellenjavallt. Nem ajánlott kombináció: Litium. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: a perindopril a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén csökkenti az indapamid által okozott hypokalaemiát. A Pretanix Komb-bal kezelt betegek 4%-nál észlelték hypokalaemiát (kálium szint < 3,4 mmol/l). Kizárólag orvosi rendelvényre kapható gyógyszer (V). Legfeljebb 30°C-on, eredeti csomagolásban tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és száma: Les Laboratoires Servier, OGYI-T-6831/01. Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma: 2006. szeptember 21. A közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 2062 Ft, a támogatás összege: 1461 Ft, a térítési díj: 601 Ft. (2008. 04. 01.-i közlés alapján) Alkalmazás előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

Az esetleges árváltozásokról kérem tájékozódjon a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) n.

1. Leonetti G. et al. CMRO 2005;25(1):37-46

2. Ambrosioni E, Safar M, Degaut JP. J Hypertension 1998;16:1677-1684

3. LIVE study Gosse P, Guez D, Guéret P, et al. J Hypertens. 1998;16:531-535

4. Mallion JM, Asmar R, Ambrosioni E, et al. Arch Mal Colur Vaiss 1996; 89:27-38

5. PROGRESS study Lancet 2001; 358:1033-1041.



Részletesebb információ: Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Tel.: (36 1) 238 7799 Fax: (36 1) 238 7966

**1** tablettát naponta

Lezárás dátuma: 2008. 04. 18.



normoglykaemiára törekvés. Előzetes statisztikai elemzés készítése nélkülözhetetlen valamennyi tanulmány megtervezése során. Az ACCORD vizsgálatban a kardiovaszkuláris események éves előfordulása 2,3%, az ADVANCE során 2,2%, a Diabetes Prevention Programme (DPP) tanulmányban 0,89% volt. A három vizsgálat átlaga 1,5%. Ha egy tervezett vizsgálat során 25%-os relatív kockázat-csökkenés elérése a cél, a fentieket figyelembe véve 3 évig tartó vizsgálat esetén 28000 személy, 5 évig tartó vizsgálat esetén 14700, 10 évig tartó vizsgálat esetén 6800 vizsgált személy bevonása szükséges a sikeres statisztikai analízishez.

Az ACCORD tanulmánynál a kisebb HbA<sub>1c</sub>-értékekkel rendelkezők és a szív-érrendszeri szövődmiényei még nem sújtott csoportjában tendenciaszerű kedvező hatás volt észlelhető a jobb anyagcserehelyzetben lévő, intenzíven kezelték között. A legsikerebbnek az ADVANCE tanulmány tűnik, annak ellenére, hogy makrovaszkuláris szövődmiények esetében ez sem hozott áttörést, a tartós normoglykaemia biztosítása súlyos hypoglykaemiás roszullétek kialakulása, a vizsgálati csoport testsúlyának jelentős növekedése nélkül az összetett végpontokban bizonyította a gliclazid MR kedvező hatását 2-es diabeteses betegek esetében.

A 2-es típusú diabetes élethosszig tartó progresszív betegség. A mikrovaszkuláris szövődmiények kialakulása a vércukorszint kóros emelkedése után kezdődik, azonban a makrovaszkuláris szövődmiények a metabolikus szindróma korai szakában a cukorbetegség diagnózisát megelőzően évekkel-évtizedekkel előbb elkezdődhetnek, lassan alakulnak ki, és befolyásolásuk összetett feladat. A közlemények napvilágra kerülését követően olyan vélemények is hangot kaptak, hogy a 2-es típusú diabeteses betegek kezelésében nem fontos, nem döntő a jó anyagcserehelyzet. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei ennek ellenkezőjét bizonyították. A célértékre kezelés a jó anyagcserehelyzet tartós biztosítása évtizedeken keresztül garancia lehet a szív-érrendszeri szövődmiények kockázatának csökkentésére, természetesen az egyéb kívánatos paraméterek egyensúlya mellett.<sup>12</sup> A nemzetközi és hazai ajánlásokban található <7%-os HbA<sub>1c</sub>-érték tartós biztosítása<sup>6</sup> a kezelés során változatlan. Ezt az elvet támogatja a „metabolikus örökség” koncepciója és a *Jermendy* által publikált „kardiometabolikus terápiás memória” hipotézis,<sup>4</sup> mely a holisztikus szemlélet jegyében az életmódi kezelés mellett cukorbetegjeink esetében a szénhidrát-, lipid-anyagcsere és a vérnyomás tartós célértékre történő, élethosszig tartó kezelését hangsúlyozza.

## Irodalom

1. **ACCORD, ADVANCE, and VA DiabetesTrials:** 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.
2. **Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren Sr, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; the VADT Investigators:** Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**:129-139.
3. **Holmann RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil Haw:** 10 – year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1577-1589.
4. **Jermendy Gy:** A kardiometabolikus terápiás memória hipotézise. *LAM* 2008; **18**: 459-466.
5. **Jermendy Gy:** ACCORD Orvostovábbképző Szemle 2008; **15**: 84-89.
6. **Nathan DM, Buse JB, D'avidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Scerwin R, Zinmann B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes:** Medical management of hyperglycaemia 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.
7. **Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH:** Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 421-431.
8. **Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holmann RR, Egger M, Krahenbühl S, Diem P:** Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus, meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; **152**: 27-38.
9. **The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group:** Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-2559.
10. **The ADVANCE Collaborative Group:** Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-2572.
11. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853.
12. **Winkler G:** A szoros anyagcsere vezetés előnyei és kockázata 2-es típusú diabetesben *Diabetol Hung* 2008; **16(Suppl 4)**: 5-16.

Levelezési cím: Dr. Hidvégi Tibor

Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Anyagcsere, endokrin és diabetológiai belgyógyászati osztály, Győr  
9023 Győr, Vasvári Pál u. 2-4.

E-mail: hidvegi@t-online.hu



# Napi egyszeri Levemir® – Kisebb testsúlygyarapodás



1. **A gyógyszer megnevezése:** Levemir® 100 E/ml oldatos injekció patronban  
**2. Minőségi és mennyiségi összetétel:** 1 ml oldat 100 egység detemir inzulin tartalmaz (rekombináns DNS technológiával Saccharomyces cerevisiae-ben előállított). Egy 3 ml-es patron 300 egységet tartalmaz. Egy egység detemir inzulin 0,142 mg só- és vízmentes detemir inzulin tartalmú. Egy egység (E) detemir inzulin egy NE (nemzetközies egység) humán inzulinnak felel meg. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban. **3. Gyógyszerforma:** Oldatos injekció patronban. Penfill®. Tiszta, színtelen, semleges oldat. **4.1 Terápiás javallatok:** A diabetes mellitus kezelése. **4.2 Adagolás és alkalmazás:** A Levemir® hosszú hatástartamú inzulinanalóg, amely bazális inzulinként használható. **Adagolás:** Orális antidiabetikummal kombinálva a Levemir® kezelést napi egy alkalommal adott 10 E vagy 0,1-0,2 E/ttkg adag Levemir® injekcióval javasoljuk kezdeni. A Levemir® adagját a beteg egyéni igényének megfelelően kell beállítani. A vizsgálatok eredménye alapján az alábbi titrálás útmutatást ajánlott.

Reggeli előtti átlagos szűrűm plazma glükózkoncentrációk	A Levemir® adag módosítása
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2
Amennyiben az egyik szűrűm plazma glükózkoncentráció	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4

Ha a Levemir® injekciót bazális-bólus inzulin adagolás rendszer részeként adják, akkor a Levemir® injekciót a beteg szükségletének megfelelően napi egy vagy két alkalommal kell beadni. A Levemir® adagolását személyre szabottan kell beállítani. Azok a betegek, akik a glükózszint kontroll optimalizálása érdekében naponta két adagot igényelnek, az esti adagot este vagy lefekvéskor adhatják meg. **Átállítás más inzulin készítményről:** A közepes vagy hosszú hatástartamú inzulinokról a Levemir® injekcióra való átírás a dózis és a beadás idejének módosítását teheti szükségessé (lásd a 4.4 pontot). Mint minden inzulin esetében, az átállítás ideje alatt és az azt követő hetekben a vércukorszint szoros ellenőrzése ajánlott. Szükségessé válhat a párhuzamos

antidiabetikus kezelés (az egyidejűleg adott orális antidiabetikumok vagy rövidtávú hatású inzulinok dózisának és/vagy beadás idejének) módosítása. Mint minden inzulinnál, idős és vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a vércukort fokozottan kell ellenőrizni, és a detemir inzulin dózist személyre szabottan kell beállítani. A Levemir® hatékonyságát és biztonságosságát 6-17 éves korú gyermekek és serdülők esetében 6 hónapon keresztül végzett vizsgálatokkal igazolták (lásd az 5.1 pontot). 6 éves kor alatti gyermekek esetében nem vizsgálták a Levemir® hatékonyságát és biztonságosságát. Amennyiben a beteg fizikai aktivitása fokozódik, szokásos étrendje megváltozik vagy egyéb betegség fordul elő, akkor szükség lehet az adagolás megváltoztatására. **Alkalmazás:** Bor alá történő beadásra. A Levemir® injekciót a combba, a hasfalba vagy a felkarba szubcután kell beadni. Mint a humán inzulinok esetében, a detemir inzulin felszívódásának sebessége és mértéke nagyobb lehet a hasfalai vagy a deltoid régióba történő szubcután alkalmazás esetén, mint a comb esetén. Az injekció beadásának helyét ezért változtatni kell ugyanazon a területen belül. A Levemir® Penfill® patronra a csomagolásában található beteg-tájékoztató részletes használati útmutatója szerint kell használni. A Levemir® Penfill® patronokat a Novo Nordisk inzulinbeadó eszközökkel és a NovoFine® tűkkel történő használatra tervezték. A beadó eszközt a csomagolásában lévő részletes útmutató szerint kell használni.

**4.3 Ellenjavallatok:** A detemir inzulinál vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A Levemir® injekciót alkalmazó betegeknek meg kell figyelni a mellékhatások túlsúlyosodásának és az inzulin farmakológia hatásának közönfolyását. A hipoglikémiák gyakori mellékhatás. Akkor alakul ki, ha az inzulinadag túl nagy az inzulin szükségletéhez képest. Klinikai vizsgálatokból ismert, hogy a súlyos hipoglikémiák, mely azt jelenti, hogy kezelésre kóros segítséget igényel, a Levemir® injekciót alkalmazó betegek körülbelül 6%-ában alakul ki. A súlyos hipoglikémiák eszméletvesztéshez és/vagy görcsökhöz vezethet, és átmeneti vagy tartós agykárosodást, vagy akár halált is okozhat. A Levemir® kezelés során a beadás helyén gyakrabban tapasztalható bőrpír, mint humán inzulin esetén. Ezen reakciók közé tartozik a bőrpír, a gyulladási, a vöröslátás, az injekció helyének duzzanata és viszketés. Az inzulin beadása helyén jelentkező legtöbb tünet általában enyhe és átmeneti jellegű, azaz a kezelés folytatása során rendszerint néhány nap vagy néhány hét alatt megszűnik. Összesen a kezelt betegek körülbelül 12%-ánál várható mellékhatás kialakulása. **7. A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánia. **8. A forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/04/278/002. **Rendelhetőség:** „J” A szakosított orvosi diagnosztikai követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer. A Levemir® Penfill® 5x3 ml injekció ára és rendelkezése: 15 534 Ft, TB támogatás: 15 234 Ft. (tértés díj: 300 Ft). EU 100.3 rendelés esetén TB támogatás: 7767 Ft, térítés díj: 7767 Ft. EU 50.6/a rendelés esetén A hányzó pontokat és a 4.8 részletes szöveget lásd a teljes alkalmazási előírásban (2008.05.). A készítmény rendelése előtt kérjük, olvassa el a legfrissebb alkalmazási előírást (2008.05.).

## Levemir® és orális antidiabetikum kombináció előnyei\*:

- Hatékony vércukor kontroll
- Kisebb hipoglikémia kockázat, mint NPH inzulinkezelés mellett
- Kisebb testsúlygyarapodás Napi egyszeri Levemir® injekció kisebb testsúlygyarapodást eredményez, mint más, régebbi inzulinok (glargine, NPH)

\* Levemir® alkalmazási előírás



Novo Nordisk Hungária Kft.  
 1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169  
 Ingyenesen hívható zöldszám, munkanapokon: 9-12-ig 06-80-200-970  
[www.novonordisk.hu](http://www.novonordisk.hu)



**Levemir®**  
 (detemir inzulin)  
 mérlegeljen!



# A DETEMIR SZEREPE A KORSZERŰ INZULINKEZELÉSBEN

Dr. Becher Péter

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórháza, DEOEC, Oktatókórház, I. Belgyógyászati Osztály, Sopron

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A detemir zsírsavval észtereszített módosított humán inzulin, amely albuminhoz kötődve sajátos pufferrendszer segítségével egyenletes felszívódást tesz lehetővé. A III. fázisú, úgynevezett treat-to-target vizsgálatokban a detemir-inzulin az NPH-hoz és glarginhoz hasonló vércukor- és HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatást eredményezett, 1-es típusban kétszeri, 2-es típusban egyszeri vagy kétszeri alkalmazással. T1DM-ben testsúlycsökkenés, T2DM-ben mérsékelt testsúlynövekedés volt megfigyelhető. NPH-inzulinhoz hasonlítva, detemir mellett a hypoglykaemiák száma (különösen a súlyos és éjszakai hypoglykaemiáké) csökkent. A testsúlyra gyakorolt kedvező hatás a PREDICTIVE™ vizsgálat különböző ágaiban is megfigyelhető volt, más bázisinzulinokkal összevetve is. A testsúly változása a testtömegindextől függött. Az összes vizsgálat igazolta, hogy a detemir-inzulin biztonságos és hatékony bázisinzulin, melyet gyermekeknek, 1-es és 2-es típusú cukorbetegeknek egyaránt adhatunk, bázis-bolus rezsimként, vagy akár orális antidiabetikum mellé.

**Kulcsszavak:** detemir-inzulin, inzulinkezelés, testsúly

## Becher P: USING INSULIN DETEMIR IN THE MODERN INSULIN TREATMENT

**SUMMARY:** Insulin detemir is an insulin analogue, which is esterified by miristic acid. This process leads to albumin binding consequently to protraction of absorption composing a special buffering system. Using insulin detemir in Phase III clinical studies, compared with NPH and glargine insulins in treat-to-target protocols we could observe the same fasting plasma glucose and HbA<sub>1c</sub>-lowering effect by twice daily detemir injection in type 1, once or twice daily in type 2 diabetics. In type 2 the weight gain was rather moderate, in type 1 diabetics however the body weight fell in value. Compared with NPH insulin, prescribing insulin detemir the number of hypoglycaemias decreased (above all severe and nocturnal hypoglycaemias). The positive effect of detemir on body weight was noticeable in different arms of PREDICTIVE™ study compared with other basal insulins as well. Changes of body weight during therapy depend on the baseline body mass index. All studies has demonstrated that detemir is safe and efficient insulin both in children and adults, in different types of diabetes, by basal-bolus systems and by basal substituted oral therapies.

**Key words:** insulin detemir, insulin treatment, body weight

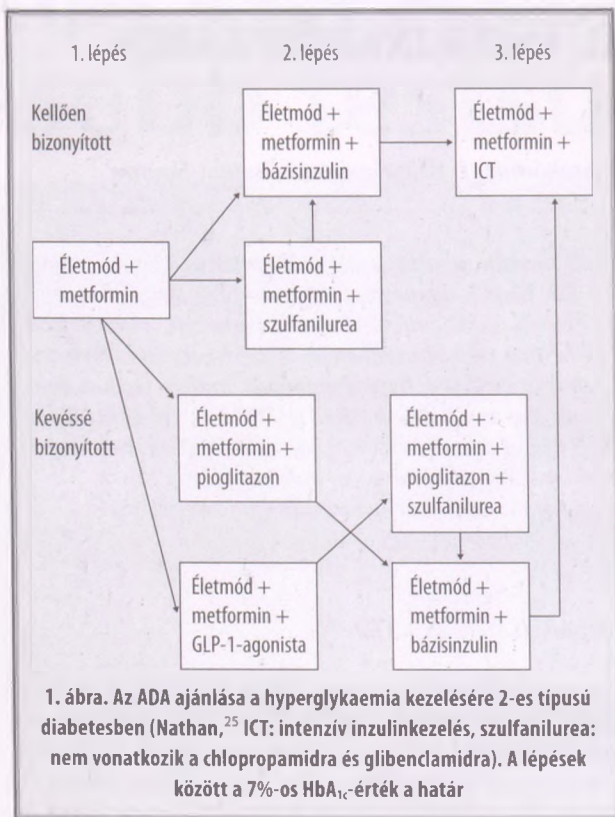
Magy Belorv Arch. 2009; 62. 111–117.

Az inzulin, mely lehetővé tette számos beteg megmentését és életminőségének javulását, az elmúlt évszázadban kiemelkedő karriert futott be. A harmincas években a neutrális protamin Hagedorn (NPH), hatvan éve a lente-inzulinok kerültek piacra. A 80-as években már igény volt a nagy fokban tisztított, monokomponensű sertésinzulinok (MC) használatára, a 90-es években ezeket váltotta fel a géntechnológiai módszerrel előállított humán inzulin (HMge).

A hagyományos inzulinok hatástartama, adagolásának módja és egyéb korlátai szükségessé tették a humán inzulinnál „jobb” mesterséges (analóg) inzulinok létrehozását. A prandiális analógok (lispro, aszpart, glulisin) közvetlenül étkezés előtt adva a posztprandiális vércukorértékek csökkentésében jeleskednek, a bázisanalógok (glargin, detemir) lapos hatásprofiljuk révén kevésbé okoznak vércukoringadozást, mint a hagyományos inzulinok.

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kezelési algoritmus, melyet az ADA és EASD, majd idén a Magyar Diabetes Társaság és a Deutsche Diabetes Gesellschaft (Német Diabetes Társaság – DDG) módszertani ajánlása is megjelentetett, az életmódváltás és metformin adásának sikertelensége esetén korai bázisinzulin-pótlást javasol (I. ábra). Csak másodszorban, a beteg anyagi helyzetétől függően vagy az inzulintól való idegenkedés esetében tanácsol többszörös orális antidiabetikum-kombinációt: szulfanilurea, pioglitazon vagy inkretinhatást fokozó szer (DPP-IV-gátló) bevezetését. A lépések közötti határértékként a HbA<sub>1c</sub> 7%-os értékét jelölték meg.<sup>1,24,25</sup>

A DDG, illetve az ADA is állásfoglalást adott ki az ACCORD és ADVANCE vizsgálatok elemzése után.<sup>24</sup> Az ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) a vérnyomás, lipidek és az intenzív diabeteskontroll makrovaszkuláris szövődményekre gyakorolt hatását elemezte, de az intenzív ág idő előtt

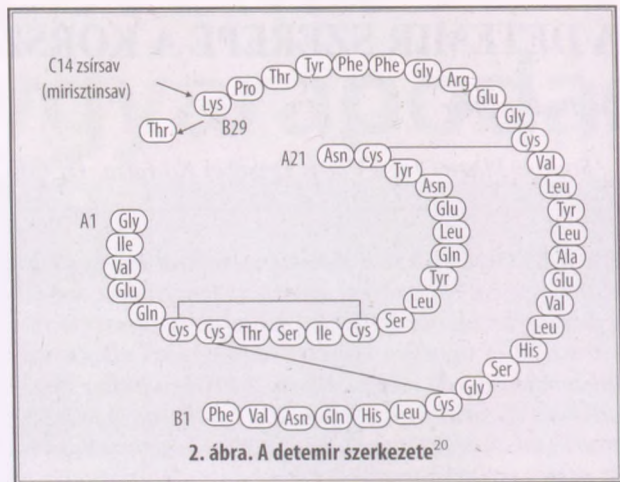


megszakításra került. A kitűzött HbA<sub>1c</sub>-célérték 6%-os volt, a vizsgálat felfüggesztésének oka a szignifikánsan nagyobb halálozás volt az intenzíven kezelt csoportban. Ennek okaként a *hypoglykaemia* következményeként kialakuló szimpatikotónia és arhythmikiák állhattak, de szóba jöhetett még a kezelés melletti *elhízás* (közel 10 kg az intenzíven kezelték között), illetve a polypragmasia (a gyakori 3–5-féle orális antidiabetikus kombinációból eredő, előre nem látható interakciók) hatása is. Az ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) intenzív célértéke a 6,5%-os HbA<sub>1c</sub> volt. A vizsgálatban a nephropathia gyakorisága szignifikánsan, a halálozás és a makrovaszkuláris események nem szignifikánsan csökkentek. *A DDG ajánlása szerint T2DM-ben nem ajánlott a HbA<sub>1c</sub> 7%-á alá történő csökkentése, illetve a többszörös orális kombináció sem, inkább a korai inzulinkezelés bevezetését tanácsolják.*<sup>23</sup>

A korábbi vizsgálatok közül mind a UKPDS, mind a DCCT vizsgálatból kiderült, hogy a jó anyagcserehelyzet ára a testsúly növekedése volt. A DCCT-ben hat év követés után az intenzíven kezelt betegek testsúlya átlagosan öt kilogrammal gyarapodott.<sup>36,37</sup>

#### A detemir szerkezete és farmakokinetikája

A detemir a másodikként piacra került bázisinzulin-analóg. A *Saccharomyces cerevisiae* élesztőgombában géntechnikai úton úgy hozták létre, hogy az inzulin B láncának 30-as aminosavát (treonin) levágták,



és a lizint egy 14 szénatomos zsírsavval észteressítették (B29-Lys [Nε-tetradekanoil] des [B30] humán inzulin) (2. ábra). Ez a 14 szénatomos zsírsav teszi lehetővé, hogy a szubkután térbe való bejuttatás után az inzulin hexamer-dihexamert képezzen, s albuminhoz kötődjön. A szubkután térben létrejövő hexamerizáció a felszívódás fő lassítója. Innen a szerkezet igénye esetén a szubkután tér albuminja a keringő albuminnak adja át a detemirt, amely így végül a célsejtekhez jut. A hexamerizáció, illetve az albumin által létrehozott szállító- és pufferrendszer teszi lehetővé azt, hogy a detemir felszívódása egyedülállóan egyenletes legyen, s minimálisra csökkenjen az inzulinhatás ingadozása (variabilitása), amit NPH-inzulinoknál vagy glarginnál kifejezetten tapasztalhatunk. Az inzulinhatás intraperszonális változékonyságának csökkenése a hypoglykaemiák ritkulását eredményezte.

Valamennyi diabetológus találkozik azzal a problémával, hogy ugyanannyi bevitt szénhidrát és inzulin mellett naponta más és más vércukorértékeket tapasztal a beteg. Ezt felszívódási variabilitásnak nevezzük.<sup>12</sup> NPH-inzulin mellett hétszeres, glarginnál ötszörös, detemirnél minimális ingadozást tapasztaltak. Mάshogy megközelítve: a hyperglykaemiás állapot, vagyis az átlagos, tervezett inzulinhatás fele detemirnél évente kétszer, glarginnál 27-szer, NPH-nál 57 alkalommal fordult elő. A maximális tervezett inzulinhatás kétszerese (hypoglykaemiás veszély) fél, 10, illetve 24 volt évente a különböző bázisinzulinokat összehasonlítva.<sup>12</sup> A német nyelvterületen előszeretettel használt *glukotriász* fogalom a cukorbeteg anyagcserekontrolljának ellenőrzésekor (a korábbi csak HbA<sub>1c</sub>-n alapuló ellenőrzéssel szemben) a diabetológus feladataként határozza meg az éhomi és posztprandiális vércukor-meghatározást, és harmadikként ezek fluktuációjának elemzését is. A fluktuáció a felszívódás változékonyságából adódó vércukor-variabilitással azonosítható.<sup>9</sup> Ma kizárólag a detemir-inzulin alkalmas ennek jelentős csökkentésére.

Felvethető, hogy hypalbuminaemiás állapotokban (cachexia, májcirrhosis) ezek a folyamatok módosul-



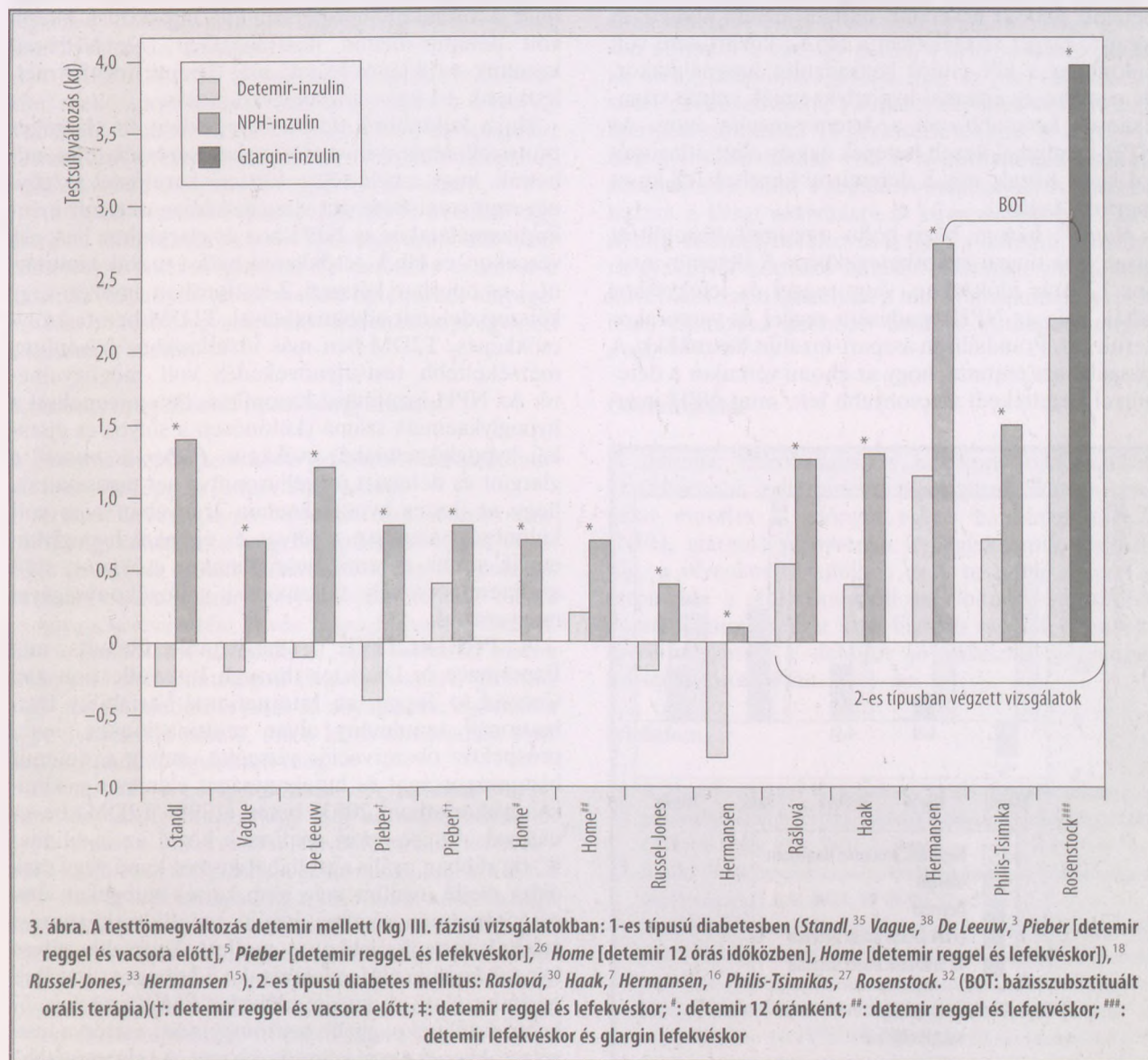
nak-e. Mivel azonban a szérum albuminkoncentrációja és a detemir terápiás koncentrációja között öt nagyságrend különbség van, a probléma a gyakorlatban nem merül fel. *In vitro* vizsgálatokban nem találtak gyógyszerek közti interakciót (szabad zsírsav, fenilbutazon, albumin, ibuprofen, diazepam, szulfanilureák, aspirin, valproát hatóanyagokat vizsgálva).<sup>17</sup>

A gyógyszerterológiai újításoknak köszönhetően a klinikai gyakorlat számára a 2-es típusú diabetessekre általában napi egyszeri, az 1-es típusban esetenként kétszeri adást igénylő bázisinzulint, a detemirt hozták létre. Időközben számos további kedvező tapasztalat gyűlt össze különböző betegpopulációkban (1-es és 2-es típusú diabetesben, gyerekekben), illetve különböző kezelési rendszerekben (bázis-bolus kezelésként vagy orális antidiabetikum mellett) használva a készítményt.

A zsírsavval való észterezés mint technológiai újítás a felszívódás késleltetésében más gyógyszerekénél, így a liraglutidnál is felhasználható volt (a különbség annyi, hogy a glukagon-szerű peptid 1-analóg esetében 16 szénatomszámú zsírsavat használtak).<sup>34</sup>

### Farmakodinámiás profil

Isoglykaemiás clamp rendszerben *Plank* a detemir hatástartamát 1-es típusú cukorbetegekben dózisfüggőnek találta, 0,1-től 1,6 E/kg mellett a hatás 5,7-től 23,2 óráig tartott.<sup>28</sup> *Klein* a detemir és glargin hatását vetette össze 2-es típusú cukorbetegekben. A hatástartam és a görbe lapossága egyformának bizonyult, de a detemir mellett jelentősen csökkent az éhomi vércukorszint intraindividuális változékonysága.<sup>21</sup> Egyedül *Porcellati* tanulmánya mutatott detemir mellett 12 órás hatástartamot 1-es típusú cukor-





betegekben.<sup>29</sup> Ezt követően európai clamp-közpon-  
tok kísérletet tettek a módszerek egységesítésére,  
azonban nem tudtak teljesen egységes álláspontot  
kialakítani. Feltűnő, hogy a detemir hatástartama  
csak az olasz kutatók vizsgálatában rövidebb, mint  
a glarginé.

A detemir hatásprofilja nem teljesen lapos, 6 és 8  
óra között az alapérték kétszeresét elérő csúcsot ész-  
lelünk, mely kedvező lehet a hajnali jelenség (dawn  
phenomenon) kezelésében. Ennek az állításnak igaz-  
olásához azonban még megerősítő vizsgálatok szük-  
ségesek.<sup>13</sup>

### Klinikai vizsgálatok

A detemir-inzulinnal elvégzett nagyszámú III. fázisú  
vizsgálat a testsúlyban bekövetkezett változásokban  
konkret eredményeket hozott (3. ábra).

Standl és mtsai<sup>35</sup> T1DM-ben vizsgálták az NPH és  
detemir hatását prandiális humán inzulin mellett. A  
treat-to-target vizsgálatban a HbA<sub>1c</sub> között nem volt  
különbség a két eltérő bázisinzulin használatkor,  
de a súlyos és éjszakai hypoglykaemiák száma szign-  
fikánsan kevesebb volt a detemir-inzulin ágon. Az  
NPH-inzulinnal kezelt betegek egy év alatt átlagosan  
1,4 kg-ot híztak, míg a detemirrel kezelték 0,3 kg-ot  
fogytak (4. ábra).

Home<sup>18</sup> három bázis-bolus rezsimet hasonlított  
össze 1-es típusú cukorbetegekben. A detemir-inzu-  
lint 12 órás időközben, vagy reggel és lefekvéskor  
adták, míg az NPH beadására reggel és vacsorakor  
került sor. Prandiálisan aszpart-inzulint használtak. A  
vizsgálat azt mutatta, hogy az éhomi vércukor a dete-  
mirrel kezeltéknél alacsonyabb lett, mint NPH-inzu-

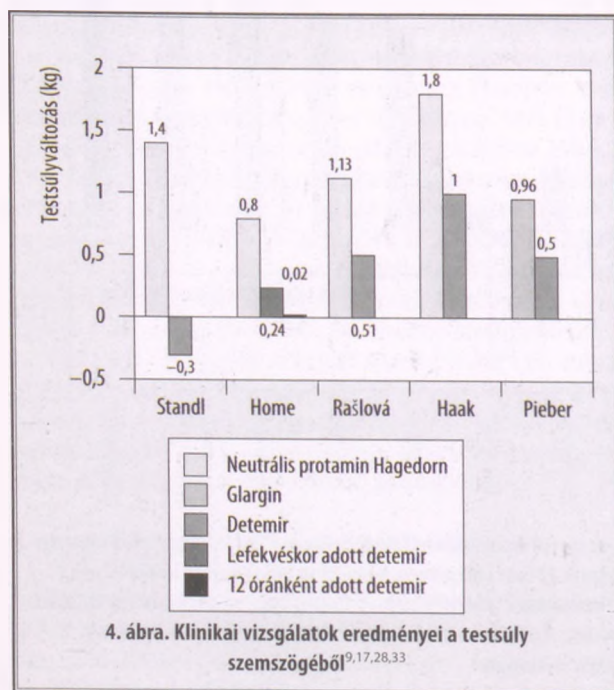
lin használatkor, miközben az éjszakai hypoglykae-  
miák száma is a detemir-inzulin mellett csökkent. A  
HbA<sub>1c</sub>-változás nem különbözött a csoportok között.  
Lényeges eltérés volt, hogy a 12 óránként adott dete-  
mir-inzulin használatkor nem volt testsúlygyarapo-  
dás, a reggel és lefekvéskor adott detemirrel csak  
+0,24 kg, míg NPH-inzulin mellett átlagosan +0,86  
kg hízás volt.

Raslová<sup>30</sup> 2-es típusú cukorbetegekben végzett vizs-  
gálatában bolusinzulinnak aszpart-inzulint, bázisizu-  
linként pedig NPH-t vagy detemirt használt. A dete-  
mirrel és aszparttal kezelt betegek között kisebb volt  
az éhomi vércukor intraperszonális változékonysága,  
és kisebb volt az átlagos testsúlygyarapodás is a 22 hét  
alatt: +1,13 kg (NPH) vs. +0,51 kg (detemir). A dete-  
mir-inzulinnal kezelték között 38%-kal kevesebb volt  
az éjszakai hypoglykaemia előfordulása.

Haak<sup>7</sup> ugyancsak 2-es típusban vizsgálta a detemir  
és NPH hatását 26 héten keresztül. Azt tapasztalta,  
hogy a vércukor intraperszonális ingadozása kisebb  
volt detemir-inzulin használatkor. Az NPH-val  
kezelték +1,8 kg-ot híztak, míg detemir-inzulin mel-  
lettt csak +1 kg-volt a súlygyarapodás.

Ha a különböző típusú betegekben és vizsgálati  
protokollokban a hasonlóságokat keressük, elmond-  
hatjuk, hogy a célértékre történő kezeléssel az úgy-  
nevezett treat-to-target vizsgálatokban detemir-inzu-  
lin használatkor az NPH-hoz és glarginhoz hasonló  
vércukor- és HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatást tudtak kimutat-  
ni, 1-es típusban kétszeri, 2-es típusban egyszeri vagy  
kétszeri detemir alkalmazásával. T1DM-ben testsúly-  
csökkenés, T2DM-ben más inzulinokhoz hasonlítva  
mérsékelt testsúlynövekedés volt megfigyelhe-  
tő. Az NPH-inzulinhoz hasonlítva, detemir mellett  
a hypoglykaemiák száma (különösen a súlyos és éjsz-  
akai hypoglykaemiáké) csökkent. Pieber és mtsai<sup>26</sup> a  
glargin és detemirt összehasonlítva azt tapasztalták,  
hogy az összes hypoglykaemia arányában nem volt  
különbség, azonban a súlyos és éjszakai hypoglykae-  
miák száma detemir használatkor csökkent, amit  
a detemir csekély felszívódási változékonyságával  
magyaráztak.

A PREDICTIVE™ (Predictable Results and  
Experience in Diabetes through Intensification and  
Control to Target: an International Variability Eval-  
uation)<sup>22</sup> tanulmány olyan multinacionális, nyílt,  
prospektív obszervációs vizsgálat, amely a detemir  
biztonságosságát és hatékonyságát elemezte a klini-  
kai gyakorlatban<sup>4</sup> 20531 beteg (12981 T2DM) bevo-  
násával. Az alcsoport-analízisek közül az inzulinna-  
iv<sup>6</sup> (korábban orális antidiabetikumot kapó vagy csak  
diéta mellé inzulint még nem kapó) betegeket vizs-  
gáló tanulmányrészben javuló szénhidrátháztartást  
találtak testsúlycsökkenés mellett, kevesebb súlyos  
hypoglykaemia előfordulásával a 3 hónapos vizsgálati  
periódus alatt. A testsúly változása BMI-függő volt, 27  
kg/m<sup>2</sup> értéknél nagyobb testtömegindex esetén a test-  
súlycsökkenés egyre jelentősebb volt. A „clean switch”





(OAD+inzulin)<sup>5</sup> alcsoportban NPH- vagy glargininzulin-terápia után vezették be a detemir-inzult, és azt tapasztalták, hogy az éjszakai hypoglykaemiák száma csökkent, a HbA<sub>1c</sub> és az éhomi vércukorszint alacsonyabb lett, az addig tapasztalt reggeli vércukor-változékonyság elmaradt, és a testsúly is csökkent az új analóg inzulin használatakor (NPH→detemir testsúlyváltozás 89,3 vs. 88,6 kg; glargin→detemir 84,6 vs. 84,1 kg).

### Orális antidiabetikumok mellé adott detemir

A bázissubsztituált orális antidiabetikus kezelés (BOT) lényege, hogy kis dózisú inzulinnal csökkentjük a máj glukoneogenezisét és éjszakai glukózkibocsátását.

*Philis-Tsimikas* vizsgálatában 2-es típusú diabetesben az addigi orális antidiabetikus kezelést NPH-inzulinnal kiegészítve 20 hét alatt +1,6 kg testsúlygyarapodást, detemir-inzult alkalmazva csak +0,7 kg testsúlyváltozást észleltek.<sup>27</sup>

A PREDICTIVE™ vizsgálatban orális antidiabetikum mellé adott detemir hatására csökkent a HbA<sub>1c</sub>, az éhomi vércukor és az éhomi vércukor variabilitása, és elmaradt a testsúlynövekedés. A testsúly csökkenése BMI (testtömegindex)-függő volt (5. ábra).

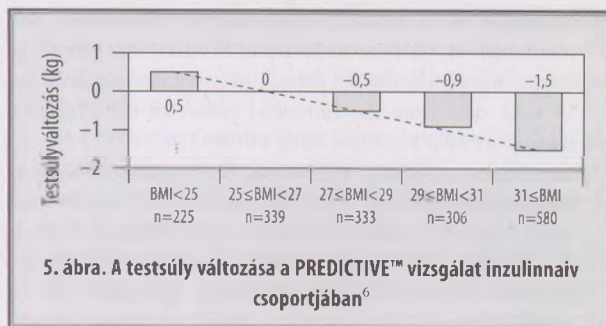
Az orális antidiabetikumokhoz NPH-inzult vagy glargin lefekvéskor adva a testsúlygyarapodás elkerülhetetlen volt. A glargin és detemirt összevetve hasonló vércukorértékek mellett detemirnél lényegesen kisebb testsúlygyarapodást észleltek napi egyszeri alkalmazás esetén.<sup>31,32</sup>

### A testsúlyra gyakorolt hatás magyarázata

A detemir-inzulin testsúlyra gyakorolt kedvező hatását többféleképpen tudjuk magyarázni.<sup>2</sup>

*Az első feltevés* a „hypo-hipotézis” volt. Számos szakember úgy vélekedett, hogy a fogyáshoz a hypoglykaemiák számának csökkenése vezetett, vagyis a betegek kevesebbet nassoltak, ezért mérsékeltebben híztak jó anyagcserevezetés, kevés hypoglykaemia mellett. Ezt a gondolatot azonban el kell vetnünk, hiszen ultragyors inzulinanalogok (lispro, aszpart, glulisin) vagy glargin mellett is javul az anyagcsere, csökken a hypoglykaemiák száma, ám a hízás elmaradása csak detemir mellett figyelhető meg.

*A második* a „máj-hipotézis”. A feltevés alapját az a tény szolgáltatja, hogy míg normális körülmények között a pancreasban termelt inzulin közvetlenül a májba jut, ott gátolja a glukoneogenezist, s közel 60%-ban le is bomlik, addig a szubkután adott inzulin nagyobb hányada éri el a zsírszövetet, ahol gátolja a lipolízist, serkenti a lipogenezist, az adipocyták növekedését – vagyis az elhízást. A mirisztoil-oldallánc miatt albuminhoz kötődő detemir könnyedén átjut a máj sinusoidjain, így a májra közvetlenebb hatást fejt ki, és csekélyebb hatású a perifériás szövetekre



5. ábra. A testsúly változása a PREDICTIVE™ vizsgálat inzulinnaiv csoportjában<sup>6</sup>

(mondhatni: helyreáll a portális – perifériás vér inzulin-tartalma közti arány). Klinikai vizsgálatban a detemir az NPH-val összevetve kifejezettebben gátolja a lipolízist, kevésbé szupprimálja a nem-észteressített szabad zsírsavak koncentrációját, erősebben gátolja a máj glukózkibocsátását.<sup>14</sup>

A harmadik feltevés szerint a zsírsavas észteressítés lehetővé teszi a detemir számára, hogy gyorsan átjusson a vér-agy gáton, s a hypothalamusban az étvágyközpontot gátolja már az étel felszívódásával párhuzamosan, s ezzel a táplálék bevitelének igényét csökkenti. (Egérkísérletekben a detemirnek gyorsabb hatása volt a hypothalamus inzulin-receptoraira, mint a reguláris inzulinnak. A detemir hatása a kérgi aktivitásra is kifejezettebbnek bizonyult). Bármelyik feltevés is igaz: a detemir testsúlyra gyakorolt kedvező hatását a klinikai vizsgálatok következetesen igazolják, a hatásmechanizmus részletes tisztázása azonban további kutatásokat igényel.<sup>2,8,10,11,14,19</sup>

### Összefoglalás

A detemir biztonságos és hatékony bázisinzulin. Hatástartama a glarginéval megegyező. Számos vizsgálat mutatta ki előnyét egyéb bázisinzulinokkal (NPH, glargin) szemben a hypoglykaemia gyakoriság, a vércukor-variabilitás és a testsúlygyarapodás terén. Ha a glukózkontroll az életmódi változások és metformin mellett nem biztosít megfelelő anyagcsere-helyzetet, a detemir jó választás bázisinzulin-subsztitúcióként.

### Irodalom

1. A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban, az MDT Szakmai Irányelve, 2009. Diabetol Hung 2009; XVII: 1. Suppl.
2. **Becher P:** A detemir-inzulin kedvező hatása a cukorbetegség testtömegére. LAM 2007; 17 (8-9): 573-578.
3. **De Leeuw, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, Elte J:** Insulin detemir used in basal bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 73-82.

4. Dornhorst A, Luddeke HJ, Honka M, Ackermann RW, Merilainen M, Gallwitz B, Screenan S: Safety and efficacy of insulin detemir basal-bolus therapy in type 1 diabetes patients: 14 week data from the European cohort of the Predictive study. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 369-376.
5. Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, Merilainen M, King Arobinson A, Screenan S: Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14 week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes Metab* 2008; **10**(1): 75-81.
6. Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Loolj RJ, Meneghini L: Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract* 2008; **62**(4): 659-665.
7. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W: Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diab Obes & Metab* 2005; **7**: 56-64.
8. Hamilton-Wessler M, Buchanan T, Haahr H: Alterations in splanchnic glucose production reflect changes in NEFA availability during fatty acid acylated insulin infusion in humans. *Diabetes* 2001; **50**: pA116.
9. Hanefeld M: Normnahe Blutzuckerkontrolle oder HbA<sub>1c</sub> 7% bei Typ 2 diabetes. *Diabetologie* 2009; **4**: 29-31.
10. Havrabskova J, Roth J, Brownstein MJ: Insulin receptors in brain. *Adv Metab Disord* 1983; **10**: 259-268.
11. Havranskova J, Brownstein M, Roth J: Insulin and insulin receptors in rodent brain. *Diabetologia* 1981; **20**: 268-273.
12. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E: Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; **53**(6): 1614-1620.
13. Heise T, Pieber TR: Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**: 648-659.
14. Hennige AM, Sartorius T, Tschritter O, Preissl H, Fritsche A, Ruth P, Häring HU: Tissue selectivity of insulin detemir action *in vivo*. *Diabetologia* 2006; **49**: 1274-1282.
15. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristansen A, Axelten M: Comparison of soluble basal insulin detemir with NPH insulin: a randomised open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001; **24**: 296-301.
16. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P: A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**(6): 1269-1274.
17. Home PH, Kurtzhals P: Insulin detemir: from concept to clinical experience. *Expert Opin Pharmacother* 2006; **7**(3): 325-340.
18. Home P, Bartley P, Russel-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E: Insulin detemir offers improved glycaemic control compared to NPH insulin in people with Type 1 diabetes, a randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1081-1087.
19. Hordern SVM, Wright JE, Umpleby AM: Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005; **48**: 420-426.
20. King AB: Insulin detemir: a better basal insulin for the management of diabetes? *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009; **4**(1): 15-23.
21. Klein O, Lyngé J, Endahl L, Damholt B, Nosek I, Heise T: Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344) comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**(3): 290-299.
22. Luddeke HJ, Sreenana S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, Gydensen H, Dornhorst A: PREDICTIVE – a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in Types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabet Obes Metab* 2007; **9**(3): 428-434.
23. Matthei S, Haak T: Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD und ADVANCE-Studien. *Diabetologie* 2008; **3**: 229-233.
24. Matthei S: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009; **4**: 32-64.
25. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: 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**(1): 193-203.
26. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philoteou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI: Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007; **24**(6): 635-642.
27. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B: Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; **28**(10): 1569-1581.
28. Plank J, Bodenietz M, Sinner P, Magnes C, Görzer E, Regittig W, Endahl LA, Draeger E, Zradkovic M, Pieber TR: A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1107-1112.
29. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, Owens DR, Bolli GB, Fanelli CG: Comparison of pharmacokinetics and dynamics on the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007; **30**(10): 2447-2452.
30. Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hâncu N: Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; **66**(2): 193-201.
31. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J: The treat-to-target trial – randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; **26**(6): 3080-3086.



32. **Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G:** A randomised 52-week treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as addition to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; **51**: 408-416.
33. **Russel-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J:** Effects of QD insulin detemir or neutral protamin Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal bolus regimen. *Clin Ther* 2004; **36**: 724-736.
34. **Scheen AJ:** New therapeutic approaches in type 2 diabetes. *Acta Clin Belg* 2008; **63**(6): 402-407.
35. **Standl E, Lang H, Roberts A:** The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of Type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; **24**: 579-588.
36. **The DCCT Research Group:** Influence of intensive treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1711-1721.
37. **UK Prospective Diabetes Study Group:** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; **352**: 837-853.
38. **Vague P, Selam J-L, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, Kristensen A, Draeger E:** Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; **26**: 590-596.

Levelezési cím: Dr. Becher Péter  
Sopron MJV Erzsébet Kórháza, DEOEC, Oktatókórház, Belosztály  
9400 Sopron, Győri út 15.  
E-mail:becherp@t-online.hu

# AZ ALACSONYABB ATHEROGEN LIPID CÉLÉRTÉKEK HATÁSA A CAROTIS ATHEROSCLEROSIS SÚLYOSBODÁSÁRA 2-ES TÍPUSÚ DIABETESBEN

Dr. Reiber István

Szent György Kórház, IV. Belgyógyászat, Székesfehérvár

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *Epidemiológiai adatok bizonyítják, hogy az alacsonyabb lipid-, vérnyomás- és vércukor-szintek összefüggnek a szív-érrendszeri események számának csökkenésével. Hasonlóképpen, a már kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél a sztatínok biztosította intenzív lipidcsökkentéssel mérsékelhető a jövőbeni kardiális esemény előfordulása. Az erélyes gyógyszeres kezelés előnye egyelőre még bizonytalan a nagy kockázatú alcsoportok primer prevenciójában. A SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) tanulmány legutóbbi elemzése az atherogen lipidek szintje csak sztatinnal, illetve a sztatinnal és ezetimibbel elért csökkentése hatását vizsgálta a carotis intima-media vastagságára olyan 2-es típusú diabeteses betegekben, akiknek még nem volt szív-érrendszeri történésiük.*

**Kulcsszavak:** *LDL-C, sztatín, ezetimib, carotis intima-media vastagság, diabetes, atherogen koleszterin*

## Reiber I: EFFECT OF LOWER TARGETS OF ATHEROGENIC LIPIDS ON PROGRESSION OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN TYPE 2 DIABETES

**SUMMARY:** *Epidemiologic data have consistently concluded that lower levels of lipids, blood pressure, and glucose all correlate with less cardiovascular disease. Similarly, among patients with established cardiovascular disease, intensive lipid lowering with statins has been demonstrated to reduce future cardiac events. Yet the benefit of aggressive pharmacological therapy for primary prevention is less clear, even among high-risk subgroups. The recently published analysis from the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial examines the effects of lowering atherogenic lipids with statin alone versus statin plus ezetimibe on common carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and no prior cardiovascular event.*

**Key words:** *LDL-C, statin, ezetimibe, carotid intima-media thickness, diabetes, atherogenic cholesterol*

*Magy Belorv Arch. 2009; 62. 118–121.*

A klinikai tüneteket okozó érrendszeri megbetegedéseket évtizedek alatt kialakuló, néma érfali elváltozások előzik meg. A nyaki artériák falának kezdeti elváltozásai B-mód ultrahanggal észlelhetők, a módszer nem invazív, gyorsan kivitelezhető, nagy felbontású és számos előnye van az egyéb modern diagnosztikus vizsgálatokkal (pl. CMR, CAC) szemben. Az ultrahangos vizsgáló módszert a carotis artéria intima-média vastagságának (CIMT) méréséhez számos klinikai vizsgálatban alkalmazták, a mérési eredményt a szív-érrendszeri események előfordulásával és a szív-érrendszeri kockázati tényezőkkel hozták összefüggésbe. A CIMT elsődleges végpontként történő használata egyre elterjedtebb a kockázatsökkentést célzó beavatkozások, így a lipidcsökkentő kezelések hatékonyságát vizsgáló klinikai tanulmányokban.<sup>4</sup>

Az egyik legutóbbi nem kemény klinikai végpontú tanulmány, amely a CIMT változását követte, a 2008-

ban ismertetett kettős vak, randomizált, 24 hónapos ENHANCE vizsgálat, amelyben 720 heterozigóta, familiáris hypercholesterinaemiás (HeFH) betegben hasonlították össze a 80 mg simvastatin, illetve a 80 mg simvastatin + 10 mg ezetimib kezelés hatékonyságát.<sup>3</sup> A vizsgálat elsődleges végpontjában, az átlagos CIMT-változásban a két csoport között a 24 hónap alatt nem volt különbség ( $p=0,29$ ). A 80 mg simvastatint monoterápiában szedőkben az átlagos carotisfal-változás  $+0,0058 \pm 0,0037$  mm, míg a 80 mg simvastatint 10 mg ezetimibbel együtt szedőknél  $+0,0111 \pm 0,0038$  mm volt. Az ENHANCE vizsgálatban nem lehetett kimutatni a jelentősebb LDL-C-csökkenéssel ( $-56\%$  vs.  $-39\%$ ) társuló kedvező CIMT-változást, aminek több magyarázata is van. Először, az ENHANCE vizsgálatba bevont HeFH betegek kiindulási, átlagos CIMT-értéke 0,70 (monoterápiás csoport) illetve 0,69 mm (kombinációs csoport) volt. Ezek az értékek a korábbi hasonló népességben végzett vizsgálatok-



hoz képest kisebbek, az egészséges átlagértékeknek megfelelőek.<sup>6</sup> A vizsgálatban részt vevők kb. 80%-a már korábban tartósan nagy adagú sztatinkezelésben részesült és a sztatín-ezetimib kombinációval elért 56%-os LDL-C-csökkentés után is az LDL-C-szint 3,0 mmol/l felett maradt, ami nagyobb, mint a korábbi nagy adagú sztatinnal folytatott vizsgálatokban elért értékek. További magyarázat lehet a kezelés melletti nagy apolipoprotein B (1,3 g/l) és a kis kiindulási hsCRP (1,7 mg/l) szint.

Több epidemiológiai felmérés bizonyítja az LDL-C, az atherogen koleszterin (A-C, azaz összes-koleszterin – HDL-C = nem-HDL-C), a vérnyomás és a szív-érrendszeri események közötti kapcsolatot az amerikai indián népességben, akikben nagy a diabetes és a cukorbetegséggel összefüggő szív-érrendszeri betegségek előfordulása.

A 2008. áprilisi első közlés után decemberben ismertették a randomizált, nyílt elrendezésű, megfigyeléses SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) vizsgálat újabb eredményeit.<sup>2</sup> A vizsgálatban 499, legalább 40 éves amerikai indián (68% nő) vett részt, akik 2-es típusú diabetesben szenvedtek, LDL-C-értékük 2,6 mmol/l-nél nagyobb, szisztolés vérnyomásuk (SBP) 130 Hgmm feletti volt, és korábban nem volt szív-érrendszeri eseményük. A résztvevőket véletlenszerűen standard (n=247) vagy erélyes kezelést kapó (n=252) csoportokba sorolták. A standard kezelést kapó csoport esetében a hagyományos célértékek elérését tűzték ki (LDL-C <2,6 mmol/l; A-C <3,4 mmol/l; SBP <130 Hgmm), míg az erélyes kezelési csoportban a következő célértékek szerepeltek: LDL-C <1,8 mmol/l; A-C <2,6 mmol/l; SBP <115 Hgmm. Az erélyes kezelési célokra randomizált betegek mintegy egyharmadában (n=69) eze-

timibbel egészítették ki a sztatinkezelést. Az elsődleges végpont a CIMT változása volt a 36 hónapos kezelés során, amelynek mérésére kiinduláskor, majd a 18. és 36. vizitek alkalmával, egységes ajánlások alapján carotis-ultrahangvizsgálat történt.

Már az első közlés alapján egyértelműen látszott, hogy az 1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintet elért csoportban a CIMT csökkent (-0,012 mm), míg a standard célok szerint kezelt csoportban súlyosbodott (+0,038 mm).

A másodlagos elemzés alapja a standard kezelési csoport mellett az erélyes kezelési csoport további felosztása volt (csak sztatint, illetve sztatint és etetimibet kapók).<sup>1</sup>

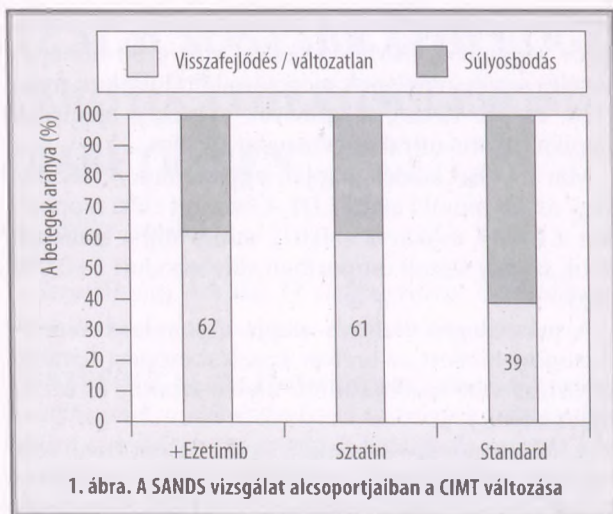
A 36 hónapos követés során egyik alcsoportban sem változott szignifikánsan a BMI, és a HbA<sub>1c</sub>. A szisztolés vérnyomás jobban csökkent a két erélyesen kezelt alcsoportban (-9, illetve -13 Hgmm). Az átlagosan 4,7 mmol/l kiindulási össz-koleszterin a standard csoportban inkább emelkedett, a csak sztatint kapóknál 19%-kal, az etetimibet is kapó alcsoportban 16%-kal csökkent. Az LDL-C-szint a standard csoportban átlagosan 2,6 mmol/l maradt, míg a monoterápiában, de nagyobb adagban sztatint kapó alcsoportban átlagosan 1,76 mmol/l és a sztatín-ezetimib kombinációt szedőknél átlagosan 2,02 mmol/l volt. Az atherogen koleszterin (A-C = nem-HDL-C) a standard csoportban átlagosan 3,54 mmol/l maradt, az erélyesen kezelt alcsoportokban 2,55 (sztatín), illetve 2,78 (sztatín + etetimib) mmol/l-re csökkent (1. táblázat).

A CIMT a standard csoportban a 36 hónap alatt nőtt (+0,039 mm), ezzel szemben mindkét erélyesen kezelt csoportban csökkent (-0,012 mm [sztatín] és -0,025 mm [sztatín + etetimib]). Az 1. ábra hasonlítja össze azoknak a betegeknek az arányát a három alcso-

1. táblázat. A kiindulási és a 36 hónapos értékek

	Kiindulási			36 hónapos		
	standard	+ezetimib	csak sztatín	standard	+ezetimib	csak sztatín
Testtömeg (kg)	89	95	89	91	95	90
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33	35	33	34	35	34
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	131	124	130	129	115	117
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	75	71	75	73	66	67
Össz-koleszterin (mmol/l)	4,76	4,86	4,71	4,81	4,06	3,8
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,65	2,81	2,63	2,68	2,02	1,76
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,2	1,2	1,2	1,27	1,25	1,27
Össz-koleszterin/HDL-koleszterin	4,2	4,4	4,2	4,0	3,4	3,2
Atherogen koleszterin (mmol/l) (nem-HDL-koleszterin)	3,56	3,67	3,51	3,54	2,78	2,55
Triglicerid (mmol/l)	1,88	1,77	1,83	1,81	1,56	1,59
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,9	8,3	8,1	8,0	8,7	8,1
CRP (mg/dl)	2,8	3,25	2,58	3,3	2,96	1,99

Atherogen koleszterin = összes koleszterin – HDL-koleszterin



1. ábra. A SANDS vizsgálat alcsoportjaiban a CIMT változása

portban, akikben a kiindulási és a 36 hónapos követés között a CIMT >0,01 mm-es emelkedést mutatott, vs. nem változott, illetve csökkent. Az erélyesen kezelt két alcsoportban majdnem azonos arányban (sztatin: 61% vs. sztatin+ezetimib: 62%) nem változott vagy csökkent a CIMT értéke a követés során, szemben a standard csoport esetében talált 39%-os értékkel ( $p < 0,0001$ ).

A 2-es típusú diabetesben szenvedő és a kiinduláskor legalább 2,6 mmol/l LDL-C-szintű betegekből álló SANDS-populációban a legfeljebb 1,8 mmol/l-es LDL-C- és a legfeljebb 2,6 mmol/l atherogen koleszterin (A-C) koncentráció szigorú célértékének eléréséhez a résztvevők mintegy egyharmadában a sztatinkezelést ezetimibbel kellett kiegészíteni. Az LDL-C és az A-C a két erélyes kezelést kapó alcsoportban észlelt hasonló mérvű csökkenését a CIMT csökkenése kísérte a 36 hónap során, míg a CIMT nőtt a standard célértékek elérésére randomizált alcsoportban. Többváltozós modellben az LDL-C és az A-C jelentősebb csökkenése, a CIMT nagyobb kiindulási értéke és a fiatalabb életkor mutatott összefüggést a CIMT jelentősebb csökkenésével, míg az ezetimibbel vagy a nélkül, csak sztatinnal végzett kezelésnek nem volt független hatása.

A lipidcsökkentő gyógyszerekkel összefüggő kedvezőtlen események hasonlóan csekély arányban (14–18%) jelentkeztek mindhárom alcsoportban.

A korábban említett ENHANCE vizsgálatl szemben a SANDS vizsgálat adatai azt mutatják, hogy az ezetimib és a sztatin kombinációja a követés végén mért nagyobb LDL-C ellenére ugyanolyan előnyös hatású a CIMT-re, mint az önmagában adott nagyobb adagú sztatin. Az ENHANCE vizsgálatban szereplő igen nagy LDL-C-szintekkel szemben a SANDS vizsgálatban a kiinduláskor mért enyhén emelkedett (átlagosan 2,6 mmol/l) LDL-C-szint realisabb a mindennapi gyakorlat szempontjából, különösen a metabolikus szindrómás vagy éppen 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek körében. A SANDS-betegek

esetében mért kiindulási 0,81 mm-es átlagos CIMT több lehetőséget teremt a carotis-atherosclerosis visszafejlődésének kimutatására. Az ENHANCE vizsgálathoz hasonlóan a CASHMERE (Carotid Atorvastatin Study In Hyperlipidemic Post-Menopausal Women: A Randomized Evaluation of Atorvastatin, Versus Placebo) vizsgálatban is a kis kiindulási CIMT-értékek miatt nem volt kimutatható az atorvastatin (80 mg) kezelés előnyös hatása a carotis intima-media vastagságára.<sup>5</sup> A SANDS vizsgálatban azok kaptak kiegészítő ezetimibkezelést, akikben a nagy adagú sztatinkezelés hatására sem csökkent megfelelőképpen az LDL-C-szint (felszívó típusúak!), illetve ha a nagy adagú monoterápia alkalmazását korlátozták a mellékhatások.

A SANDS vizsgálat értékelésekor figyelembe kell venni, hogy egy speciális népcsoportban (amerikai indiánok) történt a viszonylag kis betegszámú vizsgálat, és a sztatin-monoterápia vs. sztatin + ezetimib alcsoportokat nem véletlenszerűen képezték.

A SANDS vizsgálatnak korlátai ellenére jelentős mondanivalója van. A még szív-érrendszeri eseményt el nem szenvedett 2-es típusú diabeteses és/vagy metabolikus szindrómás betegeinknél ne elégedjünk meg a 2,6 mmol/l körüli LDL-C-, illetve 3,4 mmol/l-es atherogen koleszterin szintekkel, hanem törekedjünk a 1,8 mmol/l alatti LDL-C- és 2,6 mmol/l alatti A-C-szintekre. Ha a monoterápiában adott sztatinnal ezt elérjük, akkor ez a megfelelő választás, de ha valamiért nem adható a szükséges (általában nagyobb) adagú sztatin, illetve az nem elég hatásos, akkor érdemes megfontolni és alkalmazni a sztatin-ezetimib kombinációt, mert ezzel az érvédelemben azonos hatást biztosítunk betegeinknek. A kételkedők persze várhatják a következő klinikai végpontokra tervezett vizsgálatot (pl. IMPROVE-IT), csak az a kérdés, hogy a betegek megvárják-e azt.

## Irodalom

1. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, Silverman A, Galloway JM, Henderson JA, Weir MR, Wilson Ch, Stylianou M, Howard J: Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 2198-2205.
2. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, Howard J, Lee ET, Mete M, Poolaw B, Ratner RE, Russel M, Silverman A, Stylianou M, Umans JG, Wang W, Weir MR, Weissman NJ, Wilson Ch, Yeh F, Zhu J: Effects of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008; **299**: 1678-1689.
3. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, Visseren FLJ, Sijbrands EJJ, Trip MD, Stein EA: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1431-1443.



4. **Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP:** Statins: An essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007; **46**: 373-386.
5. **Simon T, Boutouyrie P, Gompel A, Christine-Maitre S, Laurent S, Thuillez C, Zannad F, Bernaud C, Jaillon P. On behalf of the CASHMERE Investigators:** Rationale, design and methods of the CASHMERE study. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; **18**: 131-138.
6. **Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Remold CM, Post WS:** Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography* 2008; **21**: 93-111.

Levelezési cím: Dr. Reiber István  
Szent György Kórház, IV. Belgyógyászat  
8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.  
E-mail: ireiber@mail.fmkorhaz.hu

# SZOMATOSZTATINANALÓG- ÉS NÖVEKEDÉSIHORMON-PÓTLÓ KEZELÉS EREDMÉNYEI TÚLSÚLYOSSÁGBAN

Dr. Reismann Péter,<sup>(1)</sup> Dr. Rác Károly,<sup>(1)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1,2)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A túlsúlyosság számos anyagcsere- és endokrin eltérést okoz. Ilyen az inzulinrezisztencia, a csökkent növekedési hormon-szint, a hyperinsulinaemia, a szénhidrát-anyagcsere zavara és a hyperlipidaemia. Az inzulin-elválasztást a szomatostatín gátolja, így csökkentheti a hyperinsulinaemiát és talán az elhízást is. A hypothalamus-hypophysis betegséggel összefüggő elsődleges növekedési hormon-hiány is elhízással, kóros zsíreloszlással jár, és ezekben a betegekben a növekedési hormon pótlása mérsékelheti az elhízást. Az összefoglaló közlemény áttekinti a szomatostatinanalógokkal és a humán rekombináns növekedési hormon-készítményekkel a túlsúlyosság kezelésére végzett klinikai vizsgálatok eredményeit.

**Kulcsszavak:** túlsúlyosság, inzulinrezisztencia, szomatostatinanalóg, GH-pótlás

Reismann P, Rác K, Tulassay Zs: THE RESULTS OF SOMATOSTATIN ANALOGUE OR GROWTH HORMONE THERAPY IN PATIENTS WITH OBESITY

**SUMMARY:** Obesity causes many endocrine and metabolic alterations, as like insulin resistance, reduced growth hormone level, hyperinsulinaemia, carbohydrate metabolism disturbances and hyperlipidaemia. Insulin secretion can be suppressed by somatostatine, and therefore amelioration of hyperinsulinaemia and obesity can be achieved. Growth hormone deficiency related to hypothalamic-pituitary diseases cause also obesity and pathological fat distribution. Substitution of growth hormone in these cases can induce weight loss. The review summarizes the results of clinical investigations used somatostatin analogues and growth hormone substitution in obesity.

**Key words:** obesity, insulin resistance, somatostatin analogue, GH-substitution

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 122–128.

A túlsúlyosság elterjedésének mérséklése napjaink egyik legfontosabb népegészségügyi feladata. A túlzott energiabevitel és a kevés mozgás következtében a túlsúllyal küzdők száma rohamosan növekszik. A nem gyógyszeres terápia, mint a kalóriaszegény diéta és a rendszeres testmozgás sokszor nem elegendő a sikeres fogyókúrához, ezért kiegészítő kezelésre is szükség lehet a testsúlycsökkenéshez. A túlsúlyosság kezelésében ma már különböző hatásponton támadó gyógyszerek állnak rendelkezésünkre, sőt kifejezetten súlyos esetekben hatékony műtéti megoldások is alkalmazhatók. A túlsúlyosságra jelenleg törzskönyveztetett gyógyszerekkel azonban csak mérsékelt és gyakran átmeneti testsúlycsökkenés érhető el. Széles körű kutatás folyik ezért új gyógyszerek, kezelések kifejlesztésére.

A túlsúlyosság számos endokrin és anyagcsere-eltérést okoz. A túlsúlyossághoz a legtöbb esetben inzulinrezisztencia társul, ami mind éhgyomri, mind étkezés utáni hyperinsulinaemiával jár. A hyperinsulinaemia részben másodlagos következménye a túlsúlyosság-

nak, ismert azonban, hogy a hyperinsulinaemia magában is túlsúlyossághoz vezethet.<sup>42</sup> Gyermekekben az emelkedett korai posztprandiális inzulinválasz fontos szerepet játszik az elhízásban.<sup>28</sup>

Az inzulin – a vércukor-anyagcserére gyakorolt hatása mellett – a zsírsejtekben energiatárolást, adipogenezist indít el. Az inzulin a lipoprotein-lipáz enzimet aktiválja a zsírszövetben, amely a zsírsejtek trigliceridfelvételét segíti elő. A zsírsejtek további észterifikációt követően tárolják a felvett zsírsavakat, így raktározódik el a felvett, de fel nem használt energia.

A túlsúlyossággal kialakuló inzulinrezisztencia csak a szénhidrát-anyagcsere útvonalát érinti, az inzulinnak a zsírsavtárolásra gyakorolt hatása nem változik.<sup>18,44</sup>

A  $\beta$ -sejtek inzulinszekréciójának szabályozása bonyolult és többrétű folyamat, amely magában foglal endokrin, idegi és parakrin szabályozó köröket is. A hypothalamus ventromediális magjai (VMH) szabályozzák a szervezet energiaegyensúlyát, amelynek



mind szimpatikus, mind paraszimpatikus beidegződése van a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjei felé. A VHM dolgozza fel a bejövő információkat a szervezet energia- és táplálékháztartásáról, amelyet a perifériás szervekből az inzulin, a leptin, a ghrelin, a glukagon-szerű peptid 1 (GLP1), a peptid YY (PYY) és más hormonok közvetítenek. Az inzulin és a leptin a hosszú távú energiaraktár állapotát jelzi a hypothalamusnak, míg a GLP1 és a PYY a táplálékbevitel során szabadul fel a bélrendszerből és az aktuális anyagcsere-állapotról juttat el jelzést az agy felé. Ezek a hormonok a hypothalamuson keresztül a táplálékbevitel csökkentését váltják ki. Ezzel szemben a ghrelin a táplálékbevitel serkentésére hat.

Mind állatkísérletek, mind humán vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy a hypothalamus ventromediális részének sérülése a vagustónus következményes növekedésével jár, amely serkenti a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejték inzulinelválasztását.<sup>39</sup> Az energiatárolást, a fokozott zsírképzést elősegítő hatása miatt a túlzott inzulinhatás a túlsúlyosság kialakulását segítheti elő. Az inzulinelválasztás csökkentése ezért terápiás célpont lehet a túlsúlyosság kezelésére.<sup>7</sup>

### Szomatostatinanalógok

A szomatostatin 14 vagy 28 aminosavból álló peptid hormon, amelyet elsőként a hypothalamusból izoláltak, mint a növekedési hormon (GH) szekrécióját csökkentő molekulát.<sup>7</sup> Későbbi kutatások igazolták, hogy a szomatostatin döntően gátló hatású, amelyet a G-fehérjéhez kapcsolt receptor szupercsaládba tartozó szomatostatin-receptorokon keresztül fejt ki.<sup>37</sup> A szomatostatin és receptorát az agyban, a gerincvelőben és a gyomor-bél rendszerben mutatták ki. A receptor 5 altípusát különböztetjük meg (SST1-5). A receptor-altípus eloszlása szövetspecifikus; a szomatostatin-érzékeny szövetek általában több altípust expresszálnak. Az SST2 receptoron keresztül gátolja a szomatostatin a glukagonkibocsátást, a gasztrin, a gyomorsav, valamint a prolaktinfelszabadulást. A szomatostatin az SST5 altípushoz kapcsolódva vesz részt az inzulinszekréció szabályozásában.<sup>37</sup>

A jelenleg elérhető szomatostatinanalógok (octreotid és lanreotid) közepes és erős affinitással kötődnek az SST2, az SST3 és az SST5 receptorokhoz. Ezeket együttesen 1. osztályú szomatostatin-receptor családnak nevezzük. Az SST1 és SST4 receptorokhoz az analógok nem kapcsolódnak, ezeket 2. osztályú szomatostatin-receptor családnak nevezzük. A fejlesztés alatt álló új szomatostatinanalóg pasireotid (SOM230) viszonylag erős affinitású az SST4 kivételével az összes többi altípushoz.<sup>29</sup> A szomatostatinanalógok klinikai felhasználása többretű. Alkalmazhatók részben a neuroendokrin elváltozások diagnosztikájában (pl. szomatostatin-receptor szcintigráfia, octreotid-szken), részben pedig egyes endokrin megbetegedések kezelésében is. Jelenleg két fő indikáci-

ós területe az acromegalia és a neuroendokrin tumороk kezelése. Klinikai vizsgálatok keretén belül más betegségekben is alkalmazták a szomatostatinanalógokat, mint például TSH-termelő hypophysis-adenoma, medulláris pajzsmirigygrák, diabeteses retinopathia, Basedow-Graves-ophthalmopathia kezelésére.<sup>38</sup>

A szintetikus analógok nagy előnye a szomatostatinnal szemben a hosszabb féléletidő. Míg a természetes szomatostatin féléletideje csupán 1,5–3 perc, az analógok elnyújtott hatású formái akár 28 napig vagy tovább is hatnak.

A szomatostatin és analógjai a  $\beta$ -sejtek membránján található SST5 receptorhoz kötődve csökkentik az inzulin kiáramlását. Az inzulinkoncentráció csökkentésén keresztül a szomatostatinanalógok így közvetve mérsékelhetik a zsírlerakódást és a testsúlygyarapodást.<sup>14,49</sup> Az inzulinszekréció szabályozásában  $K^+$ -receptorok vesznek részt, amelyeken keresztül a  $K^+$  kiáramlásakor a sejtmembrán depolarizálódik és megnyílnak a feszültségfüggő  $Ca^{2+}$ -csatornák. A  $Ca^{2+}$ -beáramlás hatására indul meg az inzulin exkrécioja. A szomatostatin-receptor a  $Ca^{2+}$ -receptorhoz képes kötődni. A szomatostatin receptorához való kapcsolódásakor a kalciuminflux mérséklődik, és a korai inzulinkiráramlás mértéke csökken.<sup>20</sup>

Szomatostatin adása az inzulinszint csökkentésén keresztül növelheti a plazma vércukorszintjét. Orális glukóztolerancia-teszt (oGTT) során alkalmazott szomatostatin késleltette a plazmaglukózcsúcs megjelenését és növelte a plazmaglukózszintet a terhelés késői fázisában. Ennek hátterében a szomatostatin okozta inzulinelválasztás csökkentése és az alacsonyabb inzulin/vércukor arány állt.<sup>4</sup> E hatás azonban megfigyelések alapján egy-két napon belül visszafeloldhat.<sup>5</sup>

A szomatostatinanalógoknak a szénhidrát-anyagcserére gyakorolt további hatását számos tanulmány vizsgálta acromegáliában szenvedő betegekben. Az eredmények ezzel kapcsolatban ellentmondóak.<sup>3,26,52</sup> Acromegáliában a növekedési hormon (GH) vércukorszint-növelő hatása miatt gyakori a glukózintolerancia és a diabetes mellitus. A szomatostatinanalógokkal történő kezelés mérsékli ugyan az inzulinrezisztenciát és a glikoneogenezist a GH-szint csökkentésén keresztül, ugyanakkor közvetlen hatással csökkenti az inzulin- és a glukagonelválasztást.<sup>16</sup> E hatások összessége valószínűleg mégis a glukóztolerancia rosszabbodása, illetve a diabetes mellitus fokozott kockázata felé mutat.<sup>3</sup> Acromegáliás betegekben a GH-receptor-antagonista viszont egyértelműen javítja a glukóztoleranciát.

A szomatostatin a gyomor-bél rendszerre gyakorolt hatásán keresztül az agyban teltségérzetet kelt, amely a táplálékbevitel csökkenését vonja magával. A szomatostatin döntően a vékonybélszakaszra hat, ahol a perisztaltikát lassítja. Lassítja ezenfelül a gyomor ürülését és gátolja az emésztőrendszeri hormonok felszabadulását. Így az inzulinon és glukagonon



kívül hatással van többek között a glukóz-dependens inzulinotrop polipeptid (GIP), a glukagon-szerű peptid 1 (GLP1), a kolecisztokinin, a szekretin, a gasztrin, a pancreas polipeptid és a ghrelin elválasztására is.<sup>27</sup> E hormonok elválasztásának befolyásolásával a szomatostatint az epehólyag és az Oddi-sphincter működésére, az epesavak szekréciójára is kihatással van. Ennek következménye az, hogy a szomatostatinanalógokkal kezeltékben az epekőképződés fokozott kockázata figyelhető meg.<sup>12</sup>

Két kettős vak, placeboellenőrzött tanulmány vizsgálta a szomatostatinanalógok hatását az étkezés utáni teltségérzetre. Az egyik vizsgálatban egészséges, a másikban túlsúlyos személyek vettek részt. Az octreotid mindkét vizsgálatban jelentős mértékben csökkentette az étkezés utáni éhségérzetet.<sup>8,10</sup>

Acromegáliában octreotidkezelés hatására testsúlycsökkenést figyeltek meg. Feltételezések szerint ennek hátterében leginkább az octreotidnak az inzulin szekréciójára gyakorolt gátló hatása állhat.<sup>51</sup> Ennek alapján merült fel az, hogy a szomatostatinanalógok alkalmasak lehetnek a túlsúlyosság kezelésére, a testsúlycsökkenés elősegítésére.

### Szomatostatinanalógok alkalmazása a túlsúlyosság különböző típusaiban

#### *Hypothalamus-eredetű túlsúlyosság*

A hypothalamus-eredetű túlsúlyosság alapja a hypothalamus károsodása. Hypothalamus-károsodást okozhat tumor, sebészi beavatkozás, besugárzás, vérzés, gyulladás, aneurysma és sérülés. Gyermek- és serdülőkorban a hypothalamus-károsodás okozta túlsúlyosságot leggyakrabban craniopharyngeoma, illetve ennek kezelése okozza. A craniopharyngeoma ritka, jóindulatú embrionális tumor, amely a Rathke-tasak maradványából a sella turcica, illetve a paraselláris területen fejlődik ki. Előfordulási gyakorisága 0,2–2 eset/millió lakos/év. A hypothalamus károsodása következtében a craniopharyngeomában szenvedő gyermekek 26–61%-a túlsúlyossá válik, és nagy részük kifejezetten túlsúlyos lesz.<sup>23</sup> A betegek 50%-a túlsúlyos marad a műtét vagy besugárzás után is.<sup>1</sup>

A strukturális eltérések mellett genetikai szindrómák is okozhatnak hypothalamus-eredetű túlsúlyosságot. Ezek közül a Prader–Willi-szindróma, a melanokortin-4-receptor mutációja és a leptinreceptor-hiány a leggyakoribb.<sup>13,34</sup>

A hypothalamus károsodása részben érinti a hormonok közvetítette információk kóros feldolgozását, részben fokozott vagustónust alakít ki, ami összességében növeli az inzulinelválasztást és következményes testsúlygyarapodást okoz.<sup>14</sup> A megnövekedett inzulinelválasztás mellett egyéb tényezők is szerepet játszhatnak a hypothalamus-károsodott gyermekek elhízásában. Ilyen lehet a csökkent fizikai aktivitás, a fokozott alvásigény és egyes hypophysishormonok

következményes hiánya, mint a GH, TSH és GnRH. E betegeknél a túlsúlyosság kezelésére számos kezelési módot vizsgáltak. Részleges sikerről számoltak be sibutramin, szerotonin- és noradrenalin-visszavételező gátló antidepresszáns, GH-pótló kezelés, valamint vagotomia hatására.<sup>9,19,48</sup>

*Lustig és munkacsoportja* vizsgálta elsőként a szomatostatinanalógok hatását hypothalamus-eredetű túlsúlyosságban szenvedő gyermekekben. Az első klinikai vizsgálatban 6 hónapos octreotidkezelést hasonlítottak össze 6 hónapos megfigyelési periódussal. Mind a BMI, mind a testsúly az octreotidkezelés után szignifikáns mértékben csökkent, és a testsúlycsökkenés mértéke arányos volt az oGTT során mért inzulinszinttel, valamint a leptinszint változásával.<sup>30</sup> A második, nagyobb esetszámot tartalmazó, kettős vak, placeboellenőrzött vizsgálatban azonban nem tudtak hasonló mértékű testsúlyváltozást kimutatni az octreotiddal kezeltéknél, habár itt is csökkent az oGTT során mért inzulinszint.<sup>31</sup> Mindkét vizsgálatot elemezve a kezelés első két hónapjában gyakori volt a hasi kényelmetlenségérzés és a hányinger. A betegek közel felében sludge vagy epekövesség alakult ki.<sup>30,31</sup>

#### *Prader–Willi-szindróma*

A hypothalamus-eredetű túlsúlyosság egyik leggyakoribb formája gyermekkorban a Prader–Willi-szindróma. A szindróma gyakorisága 1:25000 – 1:50000. Jellegzetesek az újszülött- és gyermekkori tünetek (izomhypotonia, táplálkozási nehezítettség csecsemőkorban, majd hyperphagia és hízás gyermekkorban), dysmorphicus eltérések (aránytalanul kicsi kéz és láb, mandula alakú szemrés, háromszög alakú száj, szűk bitemporális koponyaátmérő, genu valgum), csökkent pigmentáció, elhízás, mentális retardáció, magatartászavar, alvászavar, alacsonynövés és súlyos elhízás. Pubertás nem jelentkezik és centrális hypogonadizmus alakul ki.<sup>13</sup> A Prader–Willi-szindrómát génhiba okozza; az apai 15. kromoszóma q11-12 szakaszának deléciója vagy az apai 15. kromoszóma teljes hiánya mellett két anyai kromoszóma (uniparentalis anyai diszómia) mutatható ki.<sup>36</sup>

Prader–Willi-szindrómában szenvedő gyermekek kórosan nagy étvágyúak, többet és hosszabb ideig étkeznek, és körülbelül háromszor több kalóriát vesznek fel naponta, mint az egészséges gyermekek. Postmortem vizsgálatok a hypothalamusban csökkent oxitocinszintet és a plazma megnövekedett ghrelinszintjét mutatták ki.<sup>17</sup> A nagy ghrelinszint miatt vetődött fel, hogy a szomatostatinanalóg-kezelés jótékony hatású lehet Prader–Willi-szindrómában is. A szomatostatinanalógok ugyanis az SST5 receptoron keresztül gátlóni képesek a ghrelin felszabadulását.<sup>46</sup>

Az első klinikai vizsgálatokat ebben a betegcsoportban is octreotiddal végezték. Az octreotid csökkentette ugyan az éhomi ghrelinszintet, de a táplálék-



felvétel mértékét nem változtatta. Ezért felvetődött, hogy e betegségben észlelt megnövekedett ghrelinszint nem lehet oki tényezője a fokozott táplálékbevitelnek, vagy a szomatosztatinanalóg a ghrelinen kívül más emésztőrendszeri peptidek elválasztásának csökkenésén keresztül közömbösíti a ghrelinszint mérséklődésének jótékony hatását.<sup>15,50</sup> Prader-Willi-szindrómában szenvedő betegek és egyéb hypothalamus-eredetű túlsúlyosságban szenvedők inzulin-szintje különbözik. Míg az utóbbi típusra hyperinsulinaemia jellemző, Prader-Willi-szindrómában relatív hypoinsulinaemia és megtartott perifériás inzulinérzékenység mutatható ki. Prader-Willi-szindrómában a relatív hypoinsulinaemia és a megtartott inzulinérzékenység a megnövekedett ghrelinszint oka lehet.<sup>24</sup> A relatív hypoinsulinaemia miatt nem valószínű, hogy Prader-Willi-szindrómában a szomatosztatinanalógok alkalmazása sikeres lehet.

### *Túlsúlyos felnőttek*

A gyermekkori hypothalamus-eredetű túlsúlyosságban kimutatott eredmények után néhány kutatócsoport vizsgálta, hogy a szomatosztatinanalóggal való kezelés vajon előnyös hatású-e túlsúlyos, hyperinsulinaemiás felnőttek esetében.

Egy 6 hónapos, 44 extrém mértékben túlsúlyos felnőttet magában foglaló, szomatosztatinanalóggal végzett tanulmány szerint az octreotid szignifikáns mértékben javította az inzulinérzékenységet és csökkentette a BMI-t. A testsúlycsökkenés diéta vagy fokozott testmozgás nélkül következett be. A vizsgálat érdekessége, hogy a kezelés során jelentős csökkenést észleltek a naponta elfogyasztott szénhidrát mennyiségében. Az octreotidkezelés csökkentette a GLP1 szintjét is, ami hozzájárulhatott az inzulinszint csökkenéséhez.<sup>53,54</sup> Egy másik kettős vak, placeboellenőrzött vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy csak nagyobb dózis alkalmazása (40 vagy 60 mg octreotid LAR) segíti elő a szignifikáns mértékű testsúlycsökkenést. A legnagyobb mértékű fogyást a legnagyobb inzulinhiperszekréciójú személyeknél mutatták ki.<sup>32</sup> Ebben a vizsgálatban nem volt különbség a kezelt és a placebo csoport között az elfogyasztott tápanyag összetételében és a testsírelaszásban. A kezelték között gyakoribb volt a hasmenés és az epekövesség.

### *Policisztás ovárium szindróma*

A policisztás ovárium szindróma (PCOS) a fertilis korú nők leggyakoribb endokrin megbetegedése. A szindróma jellegzetessége a krónikus oligo/anovuláció, a hyperandrogenaemia laboratóriumi és/vagy klinikai megjelenése, valamint a jellegzetes policisztás ovárium morfológia. További jellemzője a PCOS-nek a hyperinsulinaemia és az inzulinrezisztencia. PCOS-ben szenvedő nők túlnyomó része túlsúlyos. Ismert, hogy a testsúlycsökkenés javítja az

ovulációs rendellenességet és csökkenti az androgén-szintet. Kis esetszámot magában foglaló vizsgálatokban kimutatták, hogy PCOS-ben szenvedő nőkben a csökkentett kalóriafelvétel mellett alkalmazott octreotid LAR javítja a hyperinsulinaemiát és az inzulinrezisztenciát, mérsékli a hirsutismust, és rendezheti az ovulációs ciklust.<sup>11</sup>

Összegezve, túlsúlyosságban a szomatosztatinanalógokkal elért eredmények alapján ma még nem egyértelmű, hogy ez a kezelési lehetőség valóban hatékony eszközt jelent-e a túlsúlyosság különböző típusainak kezelésében. További, nagy esetszámot magában foglaló, hosszú távú klinikai vizsgálatokra van szükség, amelyek feladata a hatékonyság tisztázásán kívül a kezelés hosszú távú biztonságosságának és költség-hatékonyságának felmérése is.

### **GH-kezelés**

Túlsúlyosságban csökken a növekedési hormon (growth hormone: GH) szintje, aminek oka ma még nem ismert.<sup>45</sup> Nagyszámú klinikai megfigyelés szerint azonban GH-hiányos betegeken a rekombináns GH-kezelés jótékony hatású a lipolízisre és a zsírelaszásra. A GH növeli a zsírsavak oxidációját a vércukorral és a fehérjékkel szemben. A GH hatására az intraabdominális zsír egy része átrendeződik a bőr alatti zsírszövet felé, és csökken a test zsírtömege. Ezenkívül a GH-nak ismert a fehérje felépítésére, valamint a vércukorszint növelésére gyakorolt hatása is. A GH-kezelés az extracelluláris folyadék mennyiségét is növeli.

A GH számos hatását a májban termelődő inzulin-szerű növekedési faktor 1 (insulin-like growth factor 1: IGF-1) közvetíti. Ez alól kivétel a GH zsírsanyagcserére gyakorolt hatása, amely az IGF-1-től független.<sup>33</sup>

A GH szerepe túlsúlyosságban összetett és ellentmondó. A hypothalamus-hypophysis betegségekkel összefüggő elsődleges GH-hiány abdominális típusú túlsúlyosságot okoz. A viscerális kövértség a GH-szint másodlagos csökkenését okozza.<sup>43</sup> A két állapotban azonban különböző az IGF-1 szintje. GH-hiányos betegeken tartósan alacsony IGF-1-szint észlelhető, míg túlsúlyosságban az IGF-1-szint lehet megnövekedett, normális vagy csökkent is. A túlsúlyosság során megváltozó metabolikus folyamatok eredményeként csökken az IGF-t kötő fehérjék szintje, és ezáltal növekedhet a plazmában a biológiailag aktív, szabad IGF-1 koncentrációja. Ezzel magyarázható az a megfigyelés, hogy a túlsúlyosság okozta csökkent GH-szint ellenére az IGF-1-n keresztüli GH-hatások változatlanok maradnak. A sikeres fogyókúra és a testsúly csökkenése a GH-szintet normálissá teheti.<sup>43</sup> Klinikai vizsgálatok szerint túlsúlyosság során csökken a spontán GH-szekréció (egy egység BMI-növekedés megközelítőleg 6%-kal csökkenti a szekréciót), rövidebbé válik a GH féléletideje, és gyengül a

GH-válasz fiziológiai behatásokra, mint alvásra, fizikai munkára, hypoglykaemiára.<sup>21,43</sup>

A túlsúlyosságban létrejövő csökkent GH-szint oka ma még nem teljesen ismert. Szerepe lehet ebben az emelkedett leptin-, a szabadzsírsav- és a biológiailag aktív IGF-1 szintnek. A szabad zsírsavak és az IGF-1 negatív feedback folyamaton keresztül gátolja a GH-elválasztást. Ezt támasztja alá, hogy a túlsúlyos betegekben a szabad zsírsavak szintjét csökkentő gyógyszeres kezelés hatására a GH-szekréció növekedett.<sup>43</sup>

Több kutatócsoport vizsgálta azt a kérdést, hogy vajon a GH-pótlás jótékony hatással lehet-e a túlsúlyosság kezelésére. Feltételezték,

- a.) hogy a GH lipolízisre gyakorolt hatása testsúlycsökkenést vonhat maga után,
- b.) a fehérjefelépítést támogató hatása ellensúlyozhatja a csökkent kalóriájú étrend kiváltotta negatív nitrogénegyensúlyt, valamint
- c.) a testsírány átredeződése a vizserális felől a bőr alatti zsír felé csökkentheti a szív-és érrendszeri betegségek kockázatát.<sup>22,40,47</sup>

Az eddig elvégzett klinikai vizsgálatok nem találtak különbséget a testsírtömeg csökkenésében a csökkentett kalóriatartalmú étrend, valamint a diéta és a szubkután adott GH-kezelés között.<sup>25,45</sup>

A GH-kezelés ugyanakkor 7–18%-kal csökkentette az intraabdominális zsír mértékét.<sup>22,35,45</sup> Ennek ellenére a metabolikus folyamatok nem javultak GH-kezelés hatására. Nem találtak egyértelmű javulást az inzulinrezisztenciát vizsgálva, nem csökkent a szabadzsírsav-szint, viszont mérséklődött a nagy denzitású lipoprotein szintje.<sup>2,41</sup> A klinikai vizsgálatok során a GH-kezeltek 20–40%-ában jelentkezett folyadékretenció, ízületi fájdalom és carpal tunnel szindróma.<sup>22,40,45</sup>

A klinikai vizsgálatok eredményét összefoglalva, bár a hypothalamus-hypophysis betegségekkel összefüggő elsődleges GH-hiányban a GH-pótlás kedvező hatású a betegségre jellemző elhízásra és kóros zsíreloszlásra, a túlsúlyossághoz társuló másodlagos GH-hiányban a GH-pótlás szükségességét és eredményességét a klinikai vizsgálatok nem támasztják alá. Sőt, a GH-kezelés ronthatja a szénhidrát-háztartást, ami ismert kockázata magának a túlsúlyosságnak is. A túlsúlyossághoz társuló másodlagos GH-hiány pótlásával szemben talán még fontosabb érvnek tekinthető az, hogy ilyen esetben a testsúlycsökkenés önmagában az alacsony GH-szintet normálissá növeli.

## Irodalom

1. Ahmet A, Blaser S, Stephens D, Guger S, Rutkas JT, Hamilton J: Weight gain in craniopharyngioma – a model for hypothalamic obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; **19**: 121-127.
2. Attallah H, Friedlander AL, Hoffman AR: Visceral obesity, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, and growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res* 2006; **16**: S62-67.
3. Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR, Ribaud MC, Paoloni A, D'Amico E, Ferretti E, Baratta R, Liuzzi A, Trischitta V, Tamburrano G: Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **59**: 492-499.
4. Bertoli A, Magnaterra R, Borboni P, Marini MA, Barini A, Fusco A, Bollea MR: Dose-dependent effect of octreotide on insulin secretion after OGTT in obesity. *Horm Res* 1998; **49**: 17-21.
5. Boehm BO, Lustig RH: Use of somatostatin receptor ligands in obesity and diabetic complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; **16**: 493-509.
6. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; **179**: 77-79.
7. Campfield LA, Smith FJ, Mackie G, Tenenbaum R, Sassano ML, Mullin J, Kaiser K, Kierstead RW: Insulin normalization as an approach to the pharmacological treatment of obesity. *Obes Res* 1995; **3**: 591S-603S.
8. Cremonini F, Camilleri M, Gonne J, Stephens D, Oenning L, Baxter K, Foxx-Orenstein A, Burton D: Effect of somatostatin analog on postprandial satiation in obesity. *Obes Res* 2005; **13**: 1572-1579.
9. Danielsson P, Janson A, Norgren S, Marcus C: Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 4101-4106.
10. Foxx-Orenstein A, Camilleri M, Stephens D, Burton D: Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans. *Gut* 2003; **52**: 1555-1561.
11. Gambineri A, Patton L, De Iasio R, Cantelli B, Cognigni GE, Filicori M, Barreca A, Diamanti-Kandaraki E, Pagotto U, Pasquali R: Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 3854-3862.
12. Gillis JC, Noble S, Goa KL: Octreotide long-acting release (LAR). A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly. *Drugs* 1997; **53**: 681-699.
13. Goldstone AP: The hypothalamus, hormones, and hunger: alterations in human obesity and illness. *Prog Brain Res* 2006; **153**: 57-73.
14. Hansen JB, Arkhammar PO, Bodvarsdottir TB, Wahl P: Inhibition of insulin secretion as a new drug target in the treatment of metabolic disorders. *Curr Med Chem* 2004; **11**: 1595-1615.
15. Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, LaFranchi SH, Cummings DE, Purnell JQ: Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 3573-3576.
16. Hizuka N: Divergent effects of octreotide on glucose tolerance in patients with acromegaly. *Intern Med* 1997; **36**: 319-320.
17. Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J, Milton N, Hillhouse E: Measurement of excessive appetite and metabolic changes in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; **17**: 527-532.



18. Howard BV, Klimes I, Vasquez B, Brady D, Nagulesparan M, Unger RH: The antilipolytic action of insulin in obese subjects with resistance to its glucoregulatory action. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; **58**: 544-548.
19. Höybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M: Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **58**: 653-661.
20. Hsu WH, Xiang HD, Rajan AS, Kunze DL, Boyd AE: 3rdSomatostatin inhibits insulin secretion by a G-protein-mediated decrease in  $Ca^{2+}$  entry through voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels in the beta cell. *J Biol Chem* 1991; **266**: 837-843.
21. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD: Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 1081-1088.
22. Johannsson G, Mårin P, Lönn L, Ottosson M, Stenlöf K, Björntorp P, Sjöström L, Bengtsson BA: Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 727-734.
23. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA: Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006; **27**: 371-397.
24. Kennedy L, Bittel DC, Kibiriyeva N, Kalra SP, Torto R, Butler MG: Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2006; **30**: 382-387.
25. Kim KR, Nam SY, Song YD, Lim SK, Lee HC, Huh KB: Low-dose growth hormone treatment with diet restriction accelerates body fat loss, exerts anabolic effect and improves growth hormone secretory dysfunction in obese adults. *Horm Res* 1999; **51**: 78-84.
26. Koop BL, Harris AG, Ezzat S: Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1994; **130**: 581-586.
27. Lamers CB: Clinical and pathophysiological aspects of somatostatin and the gastrointestinal tract. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1987; **286**: 19-25.
28. Le Stunff C, Bougnères P: Early changes in postprandial insulin secretion, not in insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. *Diabetes* 1994; **43**: 696-702.
29. Lewis I, Bauer W, Albert R, Chandramouli N, Pless J, Weckbecker G, Bruns C: A novel somatostatin mimic with broad somatotropin release inhibitory factor receptor binding and superior therapeutic potential. *J Med Chem* 2003; **46**: 2334-2344.
30. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, Velasquez-Mieyer P, Broome DC, Smith K, Li H, Hudson MM, Heideman RL, Kun LE: Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr* 1999; **135**: 162-168.
31. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, Rai SN, Lensing SY, Wu S, Xiong X: Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2586-2592.
32. Lustig RH, Greenway F, Velasquez-Mieyer P, Heimbürger D, Schumacher D, Smith D, Smith W, Soler N, Warsi G, Berg W, Maloney J, Benedetto J, Zhu W, Hohneker J: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of a long-acting formulation of octreotide in promoting weight loss in obese adults with insulin hypersecretion. *Int J Obes (Lond)* 2006; **30**: 331-341.
33. Mauras N, O'Brien KO, Welch S, Rini A, Helgeson K, Vieira NE, Yergey AL: Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1686-94.
34. Mutch DM, Clément K: Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; **20**: 647-664.
35. Münzer T, Harman SM, Hees P, Shapiro E, Christmas C, Bellantoni MF, Stevens TE, O'Connor KG, Pabst KM, St Clair C, Sorkin JD, Blackman MR: Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 3604-3610.
36. Nicholls RD, Saitoh S, Horsthemke B: Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet* 1998; **14**: 194-200.
37. Patel YC: Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997; **20**: 348-367.
38. Pawlikowski M, Melen-Mucha G: Perspectives of new potential therapeutic applications of somatostatin analogs. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; **24**: 21-27.
39. Pinkney J, Wilding J, Williams G, MacFarlane I: Hypothalamic obesity in humans: what do we know and what can be done? *Obes Rev* 2002; **3**: 27-34.
40. Richelsen B, Pedersen SB, Børglum JD, Møller-Pedersen T, Jørgensen J, Jørgensen JO: Growth hormone treatment of obese women for 5 wk: effect on body composition and adipose tissue LPL activity. *Am J Physiol* 1994; **266**: E211-216.
41. Richelsen B, Pedersen SB, Kristensen K, Børglum JD, Nørrelund H, Christiansen JS, Jørgensen JO: Regulation of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and gene expression in adipose and muscle tissue by growth hormone treatment during weight loss in obese patients. *Metabolism* 2000; **49**: 906-911.
42. Rizza RA, Mandarino LJ, Genest J, Baker BA, Gerich JE: Production of insulin resistance by hyperinsulinaemia in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 70-75.
43. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F: Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; **23**: 260-271.
44. Schade DS, Eaton RP: Dose response to insulin in man: differential effects on glucose and ketone body regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; **44**: 1038-1053.
45. Shadid S, Jensen MD: Effects of growth hormone administration in human obesity. *Obes Res* 2003; **11**: 170-175.
46. Silva AP, Bethmann K, Raulf F, Schmid HA: Regulation of ghrelin secretion by somatostatin analogs in rats. *J Endocrinol* 2005; **152**: 887-894.
47. Skaggs SR, Crist DM: Exogenous human growth hormone reduces body fat in obese women. *Horm Res* 1991; **35**: 19-24.
48. Smith DK, Sarfeh J, Howard L: Truncal vagotomy in hypothalamic obesity. *Lancet* 1983; **1**: 1330-1331.

49. **Strowski MZ, Kohler M, Chen HY, Trumbauer ME, Li Z, Szalkowski D, Gopal-Truter S, Fisher JK, Schaeffer JM, Blake AD, Zhang BB, Wilkinson HA:** Somatostatin receptor subtype 5 regulates insulin secretion and glucose homeostasis. *Mol Endocrinol* 2003; **17**: 93-106.
50. **Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatel MA, Goldstone AP:** Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4162-4165.
51. **Tzotas T, Papazisis K, Perros P, Krassas GE:** Use of Somatostatin Analogues in Obesity. *Drugs* 2008; **68**: 1963-1973.
52. **Vance ML, Harris AG:** Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 1573-1578.
53. **Velasquez-Mieryer PA, Cowan PA, Arheart KL, Buffington CK, Spencer KA, Connelly BE, Cowan GW, Lustig RH:** Suppression of insulin secretion is associated with weight loss and altered macronutrient intake and preference in a subset of obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27**: 219-226.
54. **Velasquez-Mieryer PA, Umpierrez GE, Lustig RH, Cashion AK, Cowan PA, Christensen M, Spencer KA, Burghen GA:** Race affects insulin and GLP-1 secretion and response to a long-acting somatostatin analogue in obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; **28**: 330-333.

Levelezési cím: Dr. Reismann Péter  
SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
E-mail: reismann@freestart.hu



# RITKA VÉRZÉSFORRÁS A FELSŐ EMÉSZTŐRENDSZERBEN – A GÖRÖGDINNYEGYOMOR

Dr. Szigeti Nóra,<sup>(1)</sup> Dr. Fábíán György,<sup>(1)</sup> Dr. László Terézia,<sup>(2)</sup> Mérei Ákos,<sup>(1)</sup> Dr. Wittmann István<sup>(1)</sup>

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Pécs

(1) II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum,

(2) Patológiai Intézet

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A görögdinnyegyomor a gyomor kísér-malformációinak egyike. Leggyakrabban májcirrhosisal társul, de számos egyéb kórképben is leírták előfordulását. Klinikai jelentőségét az adja, hogy krónikus vashiányos vérszegénységet, vagy súlyos akut gasztrointesztinális vérzést okozhat. Két fajtáját különböztetjük meg; a klasszikus formában az antrumban a pylorus felé konvergáló vörös csíkok látszanak, melyeken belül tágult kiserek figyelhetőek meg, a diffúz forma endoszkópos képe az antrum gastritisével könnyen összetéveszthető. A szövettani leírás gyakran nem diagnosztikus. A kezelés sokrétű; a gyógyszeres és az endoszkópos módszerek sikertelensége esetén a sebészi antrectomia is szóba jön.

**Kulcsszavak:** görögdinnyegyomor, felső gasztrointesztinális vérzés

Szigeti N, Fábíán Gy, László T, Mérei Á, Wittmann I: THE WATERLEMON STOMACH AS A RARE CAUSE OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING

**SUMMARY:** The watermelon stomach is a subtype of gastric vascular malformations. In most of the cases it can be observed in patients with cirrhosis but there are a lot of other associated diseases as well. It is significant, because it can lead to chronic iron-deficiency anaemia or severe acute blood loss. There are two types of it: the typical endoscopic picture is linear red streaking of the antrum with convergence at the pylorus with visible tortuous small vessels but the diffuse form is similar to the antral gastritis. Histological examination is not always diagnostic. There are many types of the treatment: after the medical and the endoscopical methods the surgical procedure is sometimes necessary.

**Key words:** watermelon stomach, upper gastrointestinal bleeding

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 129–134.

A görögdinnyegyomor (gastric antral vascular ectasia, GAVE) a felső gasztrointesztinális vérzések ritka oka, a kísér-malformációk egyike. Jelentőségét az adja, hogy a leggyakrabban antrális lokalizációjú lézióból okkult krónikus, illetve súlyos akut vérzés származhat.<sup>27</sup>

Első említése 1953-ból Rider és mtsai-tól származik,<sup>46</sup> akik gyomorvérzés hátterében egy venokapilláris értágulattal járó gastritist találtak. Elnevezése 1984-ből Jabbari és mtsai-tól ered,<sup>27</sup> és az elváltozás klasszikus endoszkópos képére utal.

## A kórkép előfordulása

Pontos előfordulási gyakorisága ismeretlen; nagy endoszkópos beteganyagban 0,3%-nak,<sup>27</sup> nem varixeredetű felső gasztrointesztinális vérzők között 4%-nak becsülik.<sup>17</sup>

Leggyakrabban májcirrhosisos betegekben fordul elő (az összes GAVE 30%-a).<sup>69</sup> A nem-cirrhosisos betegek 62%-a valamilyen autoimmun kórképben

szenvet (leggyakoribb sclerodactylia<sup>21,60</sup> és Raynaud-fenomen mellett,<sup>24</sup> de leírták kialakulását hypothyreosis, primer biliáris cirrhosis, Sjögren-szindróma, Addison-kór<sup>51</sup> és sarcoidosis talaján<sup>46</sup> is). Ritkább társuló kórképek a diabetes mellitus,<sup>24</sup> a csontvelő-transzplantáció utáni állapot,<sup>53,63</sup> az ischaemiás szívbetegség, a magasvérnyomás-betegség, a szívbillentyű-betegségek, a familiáris mediterrán láz,<sup>51</sup> az akut myeloid leukaemia,<sup>62</sup> a monoklonális gammopathia, a krónikus obstruktív tüdőbetegségek, a tumorok, a Parkinson-kór<sup>46</sup> és az Alzheimer-kór.<sup>66</sup> Navab és mtsai 1989-ben hívták fel a figyelmet arra, hogy a krónikus vesebetegekben is gyakrabban fordul elő a GAVE.<sup>38,41,57,64</sup>

## Kialakulása

Kiváltó oka ismeretlen, a feltételezett tényezők közül a májcirrhosis gyakori társulása miatt leggyakrabban talán a portális hipertensio szerepét vizsgálták. A vizsgálatok során azonban kiderült, hogy a GAVE súlyossága nem függ össze a portális hipertensio nagyságá-

val, illetve annak csökkentése nem javítja a GAVE endoszkópos képét, így kórélettani szerepe ebben a kórképben kizárható volt.<sup>44,47</sup> Megfigyelték azonban azt, hogy néhány esetben májtranszplantációt követően teljesen megszűnt a GAVE,<sup>69</sup> illetve azon cirrhotikus betegeknek, akiknél inkább a májfunkciós eltérések domináltak, gyakrabban volt megfigyelhető a GAVE társulása, mint azoknál, akiknél inkább a portális hipertensio uralta a képet.<sup>40</sup> Néhány közlemény ezen betegekben feltételezi az achlorhydria, a pepszinogén alacsony, illetve a vazodilatatív gasztrin és prosztaglandin E2 magasabb szintjének, valamint az antrális neuroendokrin sejtek proliferációjának szerepét.<sup>24,33,44,49</sup> Fontos tényező lehet még a mechanikus stressz, melynek következtében az antrális mucosa a pyloruson át prolabál. Ennek következtében a nyálkahártyán hosszanti redők jönnek létre, és másodlagosan kialakulnak a GAVE-re jellemző szövettani eltérések.<sup>44</sup>

### Klinikai kép

A klinikai kép jellegzetes: a legtöbb beteg 45 év feletti a korábban felsorolt alapbetegségek egyikével, isme-



1. ábra. A görögdinnyegyomor klasszikus formájának endoszkópos képe. Az antrumban a pylorus felé konvergáló hosszanti vörös csíkok látszanak, melyeken belül tágult kiserek figyelhetők meg



2. ábra. A görögdinnyegyomor diffúz formájának (DAVE) endoszkópos képe. Az antrumban a tágult kiserek által alkotott vörös csíkok összefolyó léziót hoznak létre

retlen etiológiájú, elhúzódó vashiányos vérszegénységgel, okkult krónikus, vagy súlyos akut felső gasztrointesztinális vérzéssel.<sup>61</sup> A nem-cirrhotikus betegek többsége nő (71%), átlagéletkoruk 73 év, a cirrhotikus betegek többsége férfi (75%), átlagéletkoruk 65 év.<sup>24,56</sup>

### Kórisme

Az endoszkópos kép jellegzetes és a kórkép két formáját különíti el. A klasszikus forma (1. ábra) esetén az antrum disztális részéből kiinduló, a pylorus felé konvergáló, kifejezetten vörös, lapos vagy kiemelkedő hosszanti csíkok figyelhetők meg, melyek szemmel láthatóan tágult, kanyargós kiserekből állnak.<sup>27</sup> A másik formát diffúz antrális vaszkuláris ectasiának (DAVE) (2. ábra) hívjuk; ebben az esetben a vörös nyálkahártya-lézió az antrumban diffúzan helyezkedik el, melynek elkülönítése az antrum-gastritistól nem mindig egyszerű.<sup>22</sup> Leggyakrabban izoláltan az antrumban látjuk, de előfordulhat a cardia körül is.<sup>59</sup>

A szövettani vizsgálat során dilatált kapillárisokat találunk fokális trombózissal, dilatált submucosus vénás hálózat és a lamina propria fibromuszkuláris hyperplasiája mellett (3. ábra). A hisztopatológiai vizsgálat azonban sokszor álnegatív eredményt ad.<sup>27</sup>

Diagnosztikájában ritkábban push enteroszkópiát,<sup>30</sup> kapszula-endoszkópiát,<sup>31</sup> illetve kiegészítő módszerként endoszkópos ultrahangvizsgálatot és komputertomográfiát is használnak.<sup>3</sup>

### Elkülönítés

Elkülönítése a portális hipertenzív gastropathiától sokszor nehéz. A portális hipertenzív gastropathia cirrhotikus társul, a nyálkahártya vörös színű elváltozása főleg a fundus és a corpus területén figyelhető meg.<sup>40</sup> Azon betegeknek, akikben a GAVE cirrhosis mel-



3. ábra. A görögdinnyegyomor szövettani képe. A mucosában dilatált kapillárisok láthatóak fokális trombózissal (hematoxilín-eozin festés, 400x-os nagyítás)



lett alakul ki, általában súlyosabb fokú a májbetegsége és nagyobb a vérvesztésük, mint portális hipertenzív gastropathia esetén. Az elkülönítés fontosságát az hangsúlyozza, hogy míg a GAVE nitrátra és béta-blokkoló kezelésre nem reagál (nem függ a portális hipertensio mértékétől), addig ez a kezelés a portális hipertenzív gastropathia terápiájának alappillére.<sup>56</sup>

## Kezelés

### Gyógyszeres kezelés

A vashiányt vaspótlással, a súlyos fokú vérszegénységet vértranszfúziók adásával igyekszünk mérsékelni.<sup>52</sup>

Korai közlemények a kortikoszteroidokat a GAVE kezelésének kedvelt terápiás lehetőségeként értékelik.<sup>12,27</sup> A szteroidok hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, feltehetőleg fokozzák az erek vazokonstriktív hatásokkal szembeni érzékenységét,<sup>58</sup> vagy pedig csökkentik az erek fragilitását.<sup>27</sup> A későbbi, néhány esetről beszámoló közlemények megoszlanak a szteroidkezelés hatásossága alapján: egy esetben írtak arról, hogy szisztémás sclerosisos betegnek intravénás szteroidot és ciklofoszfamidot adva a GAVE teljes regressziója következett be,<sup>32</sup> mások a szert hatástalannak találták.<sup>45</sup> A szteroidkezelés súlyos mellékhatásai tovább növelik a kételyt annak tartós alkalmazhatóságáról.<sup>51</sup>

Több közlemény olvasható az ösztrogén-progeszteron készítmények hatásosságáról.<sup>25,36,61</sup> Úgy tűnik, hogy sok esetben jelentősen csökkentik a vérvesztést, de a GAVE endoszkópos képét nem szüntetik meg.<sup>61</sup> Hosszú távú alkalmazásuk során súlyos mellékhatások is létrejöhetnek, pl. metrorrhagia.<sup>65</sup> Elsősorban azokban az esetekben alkalmazható, ahol a szervezetben több helyütt észlelnek a GAVE-n kívül is kisérmalformációt, DAVE esetén, illetve olyankor, ha a beteg általános állapota miatt az endoszkópos vagy sebészi módszerek nem jönnek szóba.<sup>51</sup>

Két esettanulmány szól cirrhotikus betegekben a tranexámsav alkalmazásáról,<sup>35,39</sup> mely a vértranszfúziós igényt jelentősen csökkentette, de a GAVE endoszkópos képét nem szüntette meg. Jelentős mellékhatások alakulhatnak ki azonban a szer alkalmazásakor: tüdőembóliáról és vénás retinopathiáról számoltak be.<sup>71</sup>

A szomatostatinanalog oktreotid gátolja az angiogenezist. A kisszámú közlések egyike a szert hatásosnak találta a vértranszfúziós igény csökkentésében,<sup>37</sup> míg más közlemény annak hatástalanságáról számolt be.<sup>2</sup>

A thalidomid sikeres alkalmazásáról egy esetben olvashatunk, ahol a beteg vértranszfúziós igénye a készítmény alkalmazását követően teljesen megszűnt.<sup>19</sup>

Néhány közlés áll rendelkezésre az alfa-interferon,<sup>16</sup> a kalcitonin<sup>29</sup> és a szerotonin-antagonista cyp-

roheptadin sikeres kipróbálásáról. Ez utóbbi nemcsak a vérzést csökkentette, de a GAVE endoszkópos képét is javította.<sup>11</sup>

Az alapbetegség kezelése javíthatja a GAVE endoszkópos képét,<sup>32,69</sup> de arra is van példa, hogy remisszióban lévő betegnél a GAVE kiújult.<sup>55</sup>

### Endoszkópos kezelés

Az endoszkópos kezelési lehetőségek közül legjobban az argonplazma-koaguláció vált be.<sup>6,26</sup> Általában több kezelésre van szükség (1–4), mely gyakran csökkenti a vértranszfúziós igényt, és a GAVE endoszkópos képének megszűnéséhez is vezethet.<sup>68</sup> Beszámolnak azonban arról is, hogy a kezelés elhagyása után a lézió kiújulhat.<sup>72</sup>

A GAVE kezelésében a legtöbben a Nd-YAG-lézerrel végzett koagulációt alkalmazták. Az esetek jelentős részében a több ülésben (1–4) történő kezelés kifejezetten csökkentette a transzfúziós igényt, és egyes esetekben a GAVE teljes regressziójához is vezetett.<sup>55,69</sup> Mások leírták, hogy a kezelés alkalmazása nem érte el a várt hatást.<sup>42</sup> A módszer mellékhatásaként perforáció jelentkezik,<sup>43,50</sup> az ismételt kezelésekként hiperplasztikus polypok<sup>23</sup> és gyomorrák<sup>5</sup> kialakulását is leírták. Összehasonlítva az argonplazma-koagulációval elmondható, hogy az argongáz alkalmazása olcsóbb, mobilisabb, kevesebb mellékhatással járó eljárás.<sup>51</sup>

Kevesebb közlemény számol be a bipoláris/multipoláris elektrokoagulációról,<sup>8,18</sup> az abszolút alkohollal és a polidocanollal végzett szkleroterápiáról,<sup>15,48</sup> az argonlézer-kezelés,<sup>1</sup> a krioterápiáról,<sup>14</sup> a mucosareszekció<sup>28</sup> és a ligációs kezelés<sup>70</sup> hatásosságáról.

### Sebészi kezelés

Végső esetben szóba jön a nagy morbiditású és mortalitású sebészeti antrectomia.<sup>9,54</sup>

Egy-egy közlés említi a totális gastrectomia,<sup>3</sup> a Billroth II-reszekció,<sup>4</sup> a Roux-kacs<sup>10</sup> és a vagotomia<sup>67</sup> alkalmazását ebben a körképben.

Egy esetben májtranszplantációt,<sup>9</sup> illetve egy-egy esetben portocavalis shunt műtétet,<sup>4</sup> valamint transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt műtétet<sup>20</sup> követően megszűnt a GAVE.

### Következtetések

A GAVE a kisérmalformációk egyike. Főleg májcirrhosis megléte esetén fellépő okkult krónikus, vagy súlyos akut felső gasztrointesztinális vérzés esetén kell gondolnunk rá. Diagnózisa elsősorban felső endoszkópos vizsgálattal történik, kezelésében is elsősorban az eszközös módszerek váltak be, melyek sikeressége esetén a transzfúziós igény csökkenthető vagy megszüntethető, esetenként az endoszkópos kép regressziója is elérhető.

## Irodalom

1. Amencios-Lago E, González-Moraleja J, Castro Alvaríño J, Sesma Sánchez P: Watermelon stomach: successful treatment with argon laser. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; **93**: 484-485.
2. Barbara G, De Giorgio R, Salvioli B, Stanghellini V, Corinaldesi R: Unsuccessful octreotide treatment of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1998; **26**: 345-346.
3. Barnard GF, Colby JM, Saltzman JR, Krims PE, Li L, Banner BF: Endoscopic ultrasound appearance of watermelon stomach. *Abdom Imaging* 1995; **20**: 26-28.
4. Bellaiche G, Nouts A, Brassier D, Ley G, Slama JL: Severe iron-deficiency anemia due to diffuse antral vascular ectasia in a cirrhosis patient. Cure after surgical portacaval shunt. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; **22**: 832-834.
5. Bernstein CN, Pettigrew N, Wang KK, Greenberg H, Lipschitz J: Multifocal gastric neoplasia after recurrent laser therapy for the watermelon stomach. *Can J Gastroenterol* 1997; **11**: 403-406.
6. Bhatti MA, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafqat F, Malik K: Successful treatment of watermelon stomach / GAVE syndrome by using argon plasma coagulation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; **18**: 641-643.
7. Bhowmick BK: Watermelon stomach treated with oral corticosteroid. *J R Soc Med* 1993; **86**: 52.
8. Binmoeller KE, Katon RM: Bipolar electrocoagulation for watermelon stomach. *Gastrointest Endosc* 1990; **36**: 399-402.
9. Blanc P, Phelip JM, Bertolino JG, Atger J, Roblin X: Watermelon stomach: a rare cause of iron deficiency anemia, surgically treatable; a new case with review of the literature. *Ann Chir* 2003; **128**: 462-464.
10. Börsch G: Diffuse gastric antral vascular ectasia: the "watermelon stomach" revisited. *Am J Gastroenterol* 1987; **82**: 1333-1334.
11. Cabral JE, Pontes JM, Toste M, Camacho E, Leitão MC, Freitas D, Monteiro JG: Watermelon stomach: treatment with a serotonin antagonist (letter). *Am J Gastroenterol* 1991; **86**: 927-928.
12. Calam J, Walker RJ: Antral vascular lesion, achlorhydria, and chronic gastrointestinal blood loss: response to steroids. *Dig Dis Sci* 1980; **25**: 236-239.
13. Calès P, Voigt JJ, Payen JL, Bloom E, Berg P, Vinel JP, Pradère B, Broussy P, Pascal JP: Diffuse vascular ectasia of the antrum, duodenum, and jejunum in a patient with nodular regenerative hyperplasia. Lack of response to portosystemic shunt or gastrectomy. *Gut* 1993; **34**: 558-561.
14. Cho S, Zanati S, Yong E, Cirocco M, Kandel G, Kortan P, May G, Marcon N: Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 2008; **68**: 895-902.
15. Cugia L, Carta M, Dore MP, Realdi G, Massarelli G: The watermelon stomach: successful treatment by monopolar electrocoagulation and endoscopic injection of polidocanol. *J Clin Gastroenterol* 2000; **31**: 93-94.
16. Disdier P, Schleinitz N, Perreard M, Monges D, Swiader E, Gérolami A, Harlé JR, Weiller PJ: Dramatic improvement of watermelon stomach with alpha-interferon. *Am J Gastroenterol* 1995; **90**: 1009-1010.
17. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R: Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy* 2004; **36**: 68-72.
18. Dulai GS, Jensen DM: Treatment of watermelon stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; **9**: 175-180.
19. Dunne KA, Hill J, Dillon JF: Treatment of chronic transfusion-dependent gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with thalidomide. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18**: 455-456.
20. Egger C, Kreczy A, Kirchmair R, Waldenberger P, Jaschke W, Vogel W: Gastric antral vascular ectasia with portal hypertension: treatment with TIPSS. *Am J Gastroenterol* 1997; **92**: 2292-2294.
21. Fábíán G, Tóvári E, Baranyay F, Czirják L: Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; **12**: 161-164.
22. Gardiner GW, Murray D, Prokipchuk EJ: Watermelon stomach, or antral gastritis. *J Clin Pathol* 1985; **38**: 1317-1318.
23. Geller A, Gostout CJ, Balm RK: Development of hyperplastic polyps following laser therapy for watermelon stomach. *Gastrointest Endosc* 1996; **43**: 54-56.
24. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm: The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1992; **15**: 256-263.
25. Hermans C, Goffin E, Horsmans Y, Laterre E, Van Ypersele de Strihou C: Watermelon stomach. An unusual cause of recurrent upper GI tract bleeding in the uraemic patient: efficient treatment with oestrogen-progesterone therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 871-874.
26. Herrera S, Bordas JM, Llach J, Ginès A, Pellisé M, Fernández-Esparrach G, Mondelo F, Mata A, Cárdenas A, Castells A: The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2008; **68**: 440-446.
27. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly SD, Kinnear DG, Goresky CA: Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; **87**: 1165-1170.
28. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Katsinelos T, Panagiotopoulou K, Kotakidou R, Tsolkas G, Triantafyllidis I, Papaziogas B: Endoscopic mucosal resection for recurrent gastric antral vascular ectasia. *Vasa* 2008; **37**: 289-292.
29. Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N, Itoh T, Watanabe M, Kawanami C, Inadome T, Inoh T, Fukuzaki H, Fukase M: Two cases of gastric antral vascular ectasia – response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn* 1991; **26**: 757-762.
30. Lin S, Branch MS, Shetzline M: The importance of indication in the diagnostic value of push enteroscopy. *Endoscopy* 2003; **35**: 315-321.
31. Lin TN, Su MY, Hsu CM, Lin WP, Chiu CT, Chen PC: Combined use of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Chang Gung Med J* 2008; **31**: 450-456.



32. **Lorenzi AR, Johnson AH, Davies G, Gough A:** Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: complete resolution with methylprednisolone and cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2001; **60:** 796-798.
33. **Lowes JR, Rode J:** Neuroendocrine cell proliferations in gastric antral vascular ectasia. *Gastroenterology* 1989; **97:** 207-212.
34. **Makharia GK, Behra A, Kaman L, Vaiphei K, Singh K, Kochhar R:** Watermelon stomach: a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *Indian J Gastroenterol* 1999; **18:** 86-87.
35. **McCormick PA, Ooi H, Crosbie O:** Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut* 1998; **42:** 750-752.
36. **Mosh SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson JE, Calam J:** Gastric antral vascular ectasia: maintenance treatment with oestrogen-progesterone. *Gut* 1992; **33:** 715-717.
37. **Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G:** The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13:** 1429-1436.
38. **Navab F, Masters P, Subramani R, Ortego TJ, Thompson CH:** Angiodysplasia in patients with renal insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1989; **84:** 1297-1301.
39. **Park RH, Danesh BJ, Upadhyay R, Howatson AG, Lee FD, Russell RI:** Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) – therapeutic options. *Postgrad Med J* 1990; **66:** 720-723.
40. **Payen JL, Calès P, Voigt JJ, Barbe S, Pilette C, Dubuisson L, Desmorat H, Vinel JP, Kervran A, Chayvialle JA:** Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; **108:** 138-144.
41. **Pljesa S, Golubovic G, Tomasevic R, Markovic R, Perunicic G:** "Watermelon stomach" in patients on chronic hemodialysis. *Ren Fail* 2005; **27:** 643-646.
42. **Potamiano S, Carter CR, Anderson JR:** Endoscopic laser treatment of diffuse gastric antral vascular ectasia. *Gut* 1994; **35:** 461-463.
43. **Prost B, Poncet G, Scoazec JY, Saurin JC:** Unusual complications of argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc* 2004; **59:** 929-932.
44. **Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, Bosch J, Rodes J:** Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology* 1987; **93:** 1054-1061.
45. **Rawlinson WD, Barr GD, Lin BP:** Antral vascular ectasia – the "watermelon" stomach. *Med J Aust* 1986; **144:** 709-711.
46. **Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB:** Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; **24:** 118-123.
47. **Ripoll C, Garcia-Tsao G:** Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; **10:** 483-494.
48. **Rose JD:** Endoscopic injection of alcohol for bleeding from gastroduodenal vascular anomalies. *Br Med J* 1987; **295:** 93-94.
49. **Saperas E, Perez Ayuso RM, Poca E, Bordas JM, Gaya J, Pique JM:** Increased gastric PGE2 biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1990; **85:** 138-144.
50. **Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D, Tulloch M, Bown SG:** Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results. *Gut* 1993; **34:** 470-475.
51. **Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ:** Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18:** 157-165.
52. **Selinger CP, Ang YS:** Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion* 2008; **77:** 131-137.
53. **Selinger RR, McDonald GB, Hockenbery DM, Steinbach G, Kimmey MB:** Efficacy of neodymium:YAG laser therapy for gastric antral vascular ectasia (GAVE) following hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006; **37:** 191-197.
54. **Sherman V, Klassen DR, Feldman LS, Jabbari M, Marcus V, Fried GM:** Laparoscopic antrectomy: a novel approach to treating watermelon stomach. *J Am Coll Surg* 2003; **197:** 864-867.
55. **Shibukawa G, Irisawa A, Sakamoto N, Takagi T, Wakatsuki T, Imamura H, Takahashi Y, Sato A, Sato M, Hikichi T, Obara K, Ohira H:** Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with systemic sclerosis: relapse after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Intern Med* 2007; **46:** 279-283.
56. **Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, Tassé D, Bui B, Willems B, Fenyves D, Pomier-Layrargues G:** Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut* 1999; **44:** 739-742.
57. **Stefanidis I, Liakopoulos V, Kapsoritakis AN, Ioannidis I, Eleftheriadis T, Mertens PR, Winograd R, Vamvaka E, Psychos AK, Potamianos SP:** Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; **47:** 77-82.
58. **St-Louis J, Parent A, Larivière R, Schiffrin EL:** Vasopressin responses and receptors in the mesenteric vasculature of estrogen-treated rats. *Am J Physiol* 1986; **251:** 885-889.
59. **Stotzer PO, Willén R, Kilander AF:** Watermelon stomach: not only an antral disease. *Gastrointest Endosc* 2002; **55:** 897-900.
60. **Szigeti N, Fábrián G, Czirják L:** Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis overlap. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; **16:** 276-279.
61. **Szigeti N, Tóvári E, Kovács T, László T, Fábrián G:** A görögdinnyegyomor, mint a felső gastrointestinalis vérvesztés ritka oka – sikeres hormonterápia. *Orv Hetil* 2001; **19:** 1007-1009.
62. **Takahashi T, Miya T, Oki M, Sugawara N, Yoshimoto M, Tsujisaki M:** Severe hemorrhage from gastric vascular ectasia developed in a patient with AML. *Int J Hematol* 2006; **83:** 467-468.
63. **Tobin RW, Hackman RC, Kimmey MB, Durtschi MB, Hayashi A, Malik R, McDonald MF, McDonald GB:** Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients. *Gastrointest Endosc* 1996; **44:** 223-229.

64. Tomori K, Nakamoto H, Kotaki S, Ishida Y, Takane H, Nemoto H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Suzuki H: Gastric angiodysplasia in patients undergoing maintenance dialysis. *Adv Perit Dial* 2003; **19**: 136-142.
65. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Willems B, Marleau D, Fenyves D, Parent R, Pomier-Layrargues G: Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2909-2911.
66. Ukai K, Mizuno Y, Ito T, Ozaki K, Tomita K: Case of Alzheimer's disease with gastric antral vascular ectasia presenting severe anemia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2008; **110**: 739-744.
67. Urban BA, Jones B, Fishman EK, Kern SE, Ravich WJ: Gastric antral vascular ectasia ("watermelon stomach"): radiologic findings. *Radiology* 1991; **178**: 517-518.
68. Wahab PJ, Mulder CJ, den Hartog G, Thies JE: Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. *Endoscopy* 1997; **29**: 176-181.
69. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD: Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2004; **38**: 898-900.
70. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR, Crowell MD, Byrne TJ, Depetris G, Sharma VK: Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2008; **68**: 231-236.
71. Woo KS, Tse LK, Woo JL, Vallance-Owen J: Massive pulmonary thromboembolism after antifibrinolytic therapy. *Ann Emerg Med* 1989; **18**: 116-117.
72. Yusoff I, Brennan F, Ormonde D, Laurence B: Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach. *Endoscopy* 2002; **34**: 407-410.

Levelezési cím: Dr. Szigeti Nóra  
 PTE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum  
 7624 Pécs, Pacsirta u. 1.  
 E-mail: nora.szigeti@aok.pte.hu

## Kinevezések

A Belgyógyászati Szakmai Kollégium a 2008. december 10-i ülésén az alábbi pályázókat ajánlotta osztályvezető főorvosi kinevezésre:

Berettyóújfalui Gróf Tisza István Kórház Belgyógyászati Osztály  
 Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály

Dr. Szegedi László  
 Dr. Mogyorósi András

A Belgyógyászati Szakmai Kollégium a 2009. február 25-i ülésén az alábbi pályázókat ajánlotta egyetemi tanári, illetve osztályvezető főorvosi kinevezésre:

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar,  
 I. sz. Belgyógyászati Klinika, egyetemi tanár  
 II. sz. Belgyógyászati Klinika, egyetemi tanár

Dr. Szathmári Miklós  
 Dr. Somogyi Anikó

Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar,  
 Népegészségügyi Intézet, egyetemi tanár

Dr. Domján Gyula

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórháza,  
 Belgyógyászati mátrix egység/II. Belgyógyászati Osztály, osztályvezető főorvos

Dr. Tóth László

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza,  
 Gasztróenterológiai-Belgyógyászati Osztály, osztályvezető főorvos

Dr. Szepes Attila



# A HASKÖRFOGAT MÉRÉSÉNEK JELENTŐSÉGE HÁZIORVOSI PRAXISOKBAN VÉGZETT FELMÉRÉS EREDMÉNYE ALAPJÁN

Dr. Nádas Judit, Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az elhízás időben történő felismerése a kardiovaszkuláris kockázati tényezők és betegségek kezelését, illetve megelőzését segíti elő. Az abdominális elhízás könnyen vizsgálható a haskörfogat mérésével. A haskörfogat mérésének jelentőségét hangsúlyozandó világméretű vizsgálat részeként 41 hazai háziorvosi praxisban 1234 felnőtt, 20–80 év közötti, bármely okból az orvosi rendelőt felkereső beteg esetében a szerzők rögzítették az alapvető antropometriai, illetve anamnesztikus adatokat. A keresztmetszeti vizsgálat eredményei (értékelhető betegek száma 1199, férfi: 421, nő: 778) megerősítik, hogy hazánkban a testtömegindex (BMI) értékével jellemzett túlsúlyosság (BMI 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>) és elhízás (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) meglehetősen gyakran fordul elő a felnőtt lakosság körében (férfiak: 73,9%, nők: 68,0%). Az abdominális elhízást jelző kóros haskörfogat szintén igen gyakori (férfiak: ATP III szerint kóros érték 44,4%, IDF szerint kóros érték 72,4%; nők: ATP III szerint kóros érték 66,3%, IDF szerint kóros érték 83,3%). A BMI és a haskörfogat értéke az életkorral együtt, a 70. életévig bezáróan növekszik. Mind a BMI, mind a haskörfogat növekvő értéke a betegek kórelőzményében szereplő kardiovaszkuláris betegségek, lipideltérések, hypertonia és diabetes mellitus előfordulási gyakoriságával szoros összefüggést mutat. Az eredmények alátámasztják azt a nézetet, amely szerint a klinikai gyakorlatban (a háziorvosi praxisokban) – az antropometriai adatok mérésekor – minden esetben indokolt a haskörfogat értékét is rögzíteni.

**Kulcsszavak:** elhízás, testtömegindex (BMI), haskörfogat, kardiovaszkuláris kockázati tényezők

Nádas J, Jermendy Gy: CLINICAL SIGNIFICANCE OF MEASURING WAIST CIRCUMFERENCE IN PRIMARY CARE SETTINGS

**SUMMARY:** In order to treat or prevent cardiovascular diseases, the recognition of obesity is of great importance. Abdominal obesity can easily be detected by measuring waist circumference. For underlying the clinical importance of measuring waist circumference, a worldwide investigation was initiated. As a part of this global investigation, randomly chosen 1234 adult patients (age 20–80 years) in 41 primary care settings were investigated in Hungary. Among the Hungarian cohort (final number of patients 1199, men 421, women 778) overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (BMI ≥30.0 kg/m<sup>2</sup>) were found in 73.9% of men and 68.0% of women. Abnormal values of waist circumference were very often found in the cohort (men ATP III criteria: 44.4%, IDF criteria: 72.4%; women ATP III: 66.3%, IDF: 83.3%). The values of both BMI and waist circumference increased with increasing age up to 70 years of age. A close correlation was found between increasing values of obesity (BMI, waist circumference) and the prevalence rate of cardiovascular diseases, lipid abnormalities, hypertension and diabetes mellitus. Waist circumference should be incorporated into the anthropometric measurements in the everyday clinical practice at primary care settings.

**Key words:** obesity, body mass index (BMI), waist circumference, cardiovascular risk factors

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 135–140.

**RÖVIDÍTÉSEK:** ATP III: Adult Treatment Panel III; BMI: testtömegindex (body mass index); IDF: International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabetes Szövetség)

Az irodalomban jól dokumentált, hogy az elhízás, különösen annak abdominális formája megnöveli a 2-es típusú diabetes, illetve a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát.<sup>7,8,10,15</sup> A metabolikus szindróma utolsó két diagnosztikai kritériumrendszerében az elhízást már a haskörfogat értékével jellemezték,<sup>2,9</sup> s

az IDF (International Diabetes Federation [Nemzetközi Diabetes Szövetség]) 2005-ben közzétett ajánlása<sup>2</sup> a metabolikus szindróma alapvető elemévé emelte a kóros haskörfogatot (a normális-kóros határértéket nem- és etnikumspecifikusan adták meg). Az abdominális elhízás jelentőségét számos tanulmány vizsgálta,

amelyek közül kiemelkedik az INTERHEART;<sup>27</sup> a több kontinens számos országában (köztük két hazai centrumban) végzett adatgyűjtés – többek között – egyértelműen demonstrálta az abdominális elhízás szerepét a miokardiális infarctus kialakulásában.

Az IDEA (International Day for Evaluation of Abdominal obesity) vizsgálatot azért tervezték, hogy világméretben ráirányítsák a figyelmet a haskörfogat mérésének klinikai jelentőségére, s terjesszék a mérés standardizált módját.<sup>4</sup> Nyilvánvaló volt az a szándék is, hogy hangsúlyozzák a haskörfogat kóros értéke és a metabolikus szindróma, illetve a globális kardiometabolikus kockázat közötti összefüggést. Az IDEA vizsgálatban Magyarország is részt vett, ez a közlemény a hazai adatokat tartalmazza.

## Betegek és módszerek

Az alapellátásban bármely okból megjelenő, 18–80 év közötti betegeket, előre elhatározott két napon (2005. május 26. és június 2.) felkérték, hogy vegyenek részt a vizsgálatban. A várandós állapot kizáró ok volt. A teljes IDEA vizsgálatban 63 ország 6393 alapellátási rendelésén megjelent 177345 beteg vett részt. Értékelhető adat végül 168159 betegről (95%) állt rendelkezésre.<sup>4</sup> Magyarországon 41 háziorvosi praxis 1234 betege vett részt a vizsgálatban. Egy háziorvosi praxisban maximum 30 beteg adatát vették fel. A teljes IDEA vizsgálat és az egyes országokban zajló felmérés az illetékes Etikai Bizottságok jóváhagyásával történt, a betegek a vizsgálatban – megfelelő felvilágosítás után – önkéntesen vettek részt, hozzájárulásukat írásban adták.

Minden betegről egy egyszerű adatlapot kellett kitölteni. A háziorvosi rendelésben a betegdokumentáció alapján alapvető klinikai adatokat (életkor, nem, dohányzási szokás, ismert kardiovaszkuláris betegség, ismert diabetes mellitus, hipertonia, lipideltérések) regisztráltak, megmérték a beteg testsúlyát és testmagasságát (a BMI értéket ez alapján kalkulálták), s standardizált módon (a subcostalis vonal és a spina iliaca anterior superior közötti távolság felénél horizontális helyzetben tartott mérőszalaggal) megmérték a haskörfogatot is. Kardiovaszkuláris betegségként az alábbiakat regisztrálták: ischaemiás szívbetegség, lezajlott miokardiális infarctus, szívelégtelenség, invazív intervenció, stroke, tranzitorikus

ischaemiás attack (TIA), perifériás artériás érbetegség. A diabetes típusa között (1-es és 2-es típus) nem tettünk különbséget. Hypertóniának minősítettük azt a beteget, akinek kórelőzményében hipertonia, illetve antihypertenzív kezelés szerepelt. Lipideltérésként értékeltük az antilipaemiás kezelés tényét, illetve ennek hiányában a betegdokumentációban szereplő, kezelési célérték feletti össz-koleszterin-, HDL-koleszterin- vagy trigliceridértéket.

A haskörfogat kóros értékét az ATP III (Adult Treatment Panel III) (>102/88 cm; férfi/nő) és az IDF kritériumrendszere alapján ( $\geq 94/80$ ; férfi/nő) állapítottuk meg. A BMI-kategóriák az alábbiak voltak: normális <25,0 kg/m<sup>2</sup>, túlsúlyosság 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>, elhízás  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>.

A vizsgált populációt leíró statisztikai adatokkal jellemeztük. Az átlagérték mellett a szórást ( $x \pm SD$ ) adjuk meg. A BMI, illetve a haskörfogat kvartilis értékei és a klinikai események gyakorisága közötti összefüggést Fisher-féle egzakt teszttel állapítottuk meg. A statisztikai analízis a SAS 8.2 software segítségével történt. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## Eredmények

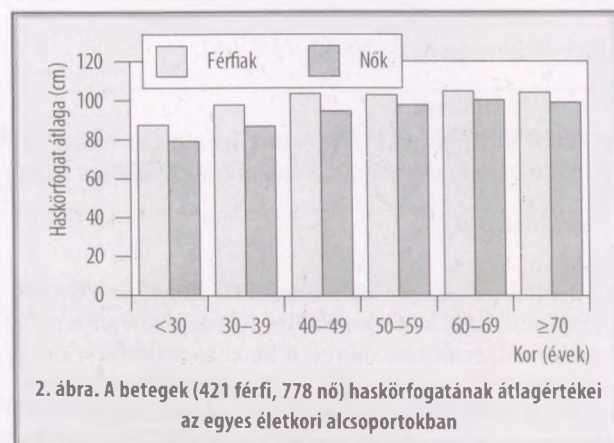
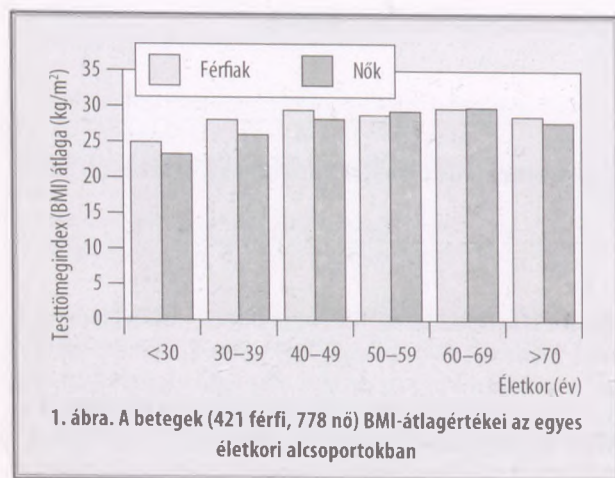
A vizsgálatban 41 háziorvosi praxis 1234 betege vett részt, 35 beteg adatlapja nem volt értékelhető, így a statisztikai feldolgozás során 1199 beteg (421 férfi [35%] és 778 nő [65%]) adatlapját értékeltük. Vidéki kistélepedülésen 15 praxis 432 betege, városban 26 praxis 772 betege töltött ki értékelhető adatlapot. A betegek életkora 18–80 év között változott, az átlag  $53,8 \pm 15,6$  év volt.

### A BMI alakulása

A teljes vizsgálati kohorsz ( $n = 1199$ ) BMI-átlagértéke  $28,5 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> volt, a BMI-kategóriák szerinti megoszlás az alábbi volt: <25,0 kg/m<sup>2</sup> 29,8%; 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> 33,7%;  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 36,5%.

A férfiak ( $n = 421$ ) BMI-átlagértéke  $28,5 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> volt, a BMI-kategóriák szerinti megoszlás az alábbi volt: <25,0 kg/m<sup>2</sup> 25,7%; 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> 37,8%;  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 36,6%.

A nők ( $n = 778$ ) BMI-átlagértéke  $28,2 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup> volt, a BMI-kategóriák szerinti megoszlás az alábbi





volt: <25,0 kg/m<sup>2</sup> 32,0%; 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> 31,5%; ≥30 kg/m<sup>2</sup> 36,5%.

Mind a férfiak, mind a nők BMI-átlagértéke az életkorral együtt, a 70. életévig bezárólag növekedett (1. ábra).

#### A haskőrfogat alakulása

A férfiak (n=421) haskőrfogatának átlaga 101,0±14,1 cm volt, 187 beteg (44,4%) haskőrfogata volt >102 cm, illetve 304 beteg (72,4%) haskőrfogata volt ≥94 cm.

A nők (n=778) haskőrfogatának átlaga 95,2±14,9 cm volt, 516 beteg (66,3%) haskőrfogata volt >88 cm, illetve 648 beteg (83,3%) haskőrfogata volt ≥80 cm.

Mind a férfiak, mind a nők haskőrfogata az életkorral együtt, a 70. életévig bezárólag növekedett (2. ábra).

#### A BMI és a haskőrfogat kóros értékeinek együttes előfordulása

A vizsgált férfiak körében leggyakrabban (34,0%) a kóros haskőrfogat (>102 cm) és az elhízás (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) együtt fordult elő. A 94–102 cm közötti haskőrfogat elsősorban a túlsúllyal társult (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), míg a 94 cm-nél kisebb haskőrfogattal rendelkezők döntően normális BMI-vel (<25 kg/m<sup>2</sup>) rendelkeztek (3. ábra).

A nők körében szintén a kóros haskőrfogat (>88 cm) és az elhízás (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) együttes előfordulása volt a leggyakoribb (25,0%), a 80–88 cm közötti haskőrfogat közel azonos arányban társult elhízással (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) és túlsúllyal (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), míg a 80 cm-nél kisebb haskőrfogatók között legnagyobb arányban a normális BMI-vel (<25 kg/m<sup>2</sup>) rendelkezők fordultak elő (4. ábra).

#### Kardiovaszkuláris betegségek és kockázati tényezők előfordulása

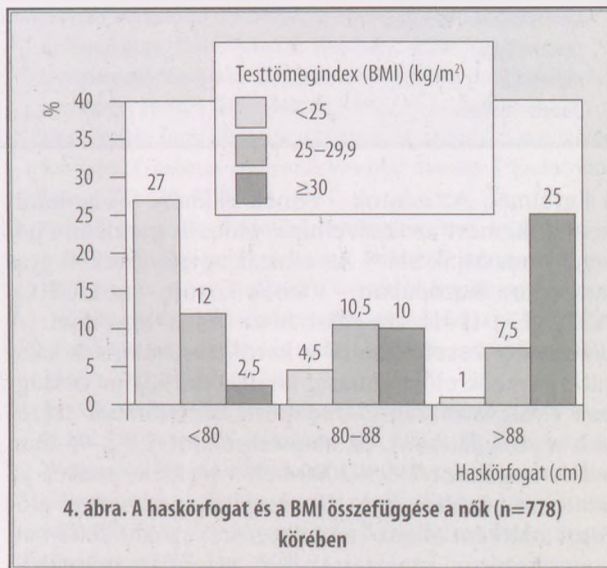
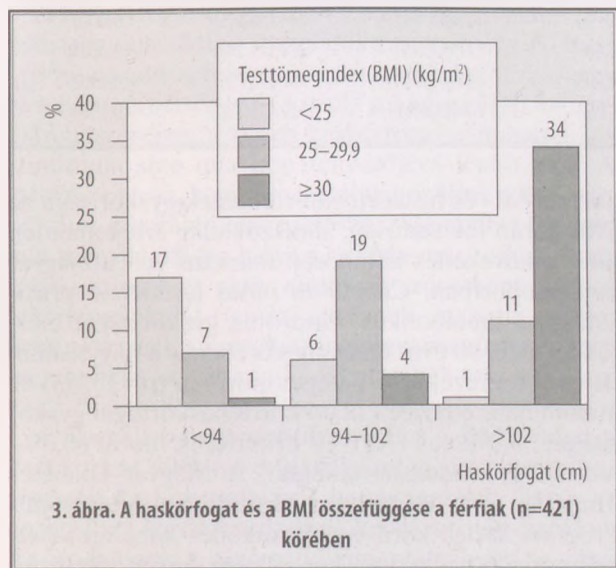
A férfiak előzményi adatai között 36,3%-ban kardiovaszkuláris betegség, 37,3%-ban lipideltérés, 56,3%-ban hipertonia és 21,4%-ban diabetes mellitus fordult elő, e kórképek előfordulási gyakorisága szignifikáns összefüggést mutatott a haskőrfogat növekvő kvartilis értékeivel (1. táblázat), illetve a BMI növekvő kategóriáival (2. táblázat).

A nők előzményi adatai között 30,1%-ban kardiovaszkuláris betegség, 35,2%-ban lipideltérés, 58,7%-ban hipertonia és 15,7%-ban diabetes mellitus fordult elő, e kórképek előfordulási gyakorisága szignifikáns összefüggést mutatott a haskőrfogat növekvő kvartilis értékeivel (1. táblázat), illetve a BMI növekvő kategóriáival (2. táblázat).

#### Megbeszélés

A háziiorvosi praxisokban végzett keresztmetszeti vizsgálat megerősíti, hogy hazánkban a BMI-vel jellemzett túlsúlyosság és az elhízás meglehetősen gyakran fordul elő a felnőtt lakosság körében (férfiak: 73,9%, nők: 68,0%). Az abdominális elhízást jelző kóros haskőrfogat előfordulása szintén igen gyakori (férfiak: ATP III szerint kóros érték 44,4%, IDF szerint kóros érték 72,4%; nők: ATP III szerint kóros érték 66,3%, IDF szerint kóros érték 83,3%). A BMI és haskőrfogat értéke az életkorral együtt, a 70. életévig bezáróan növekszik. Mind a BMI, mind a haskőrfogat növekvő értéke a betegek kórelőzményében szereplő kardiovaszkuláris betegségek, lipideltérések, hipertonia és diabetes mellitus előfordulási gyakoriságával szoros összefüggést mutat.

Felmérésünk nem tekinthető reprezentatívnak, a vizsgálat egy világméretű „kampány” keretén belül a haskőrfogat mérésének fontosságára kívánta felhívni



1. táblázat. A kardiovaszkuláris betegségek, a lipideltérések, a hypertonia és a diabetes előfordulásának összefüggése a haskörfogat növekedésével

	Haskörfogat kvartilis értékei				Összes beteg (n=421)	p-érték
	<87 cm (n=62)	87–97 cm (n=99)	97–107 cm (n=119)	≥107 cm (n=141)		
<b>Férfiak</b>						
Kardiovaszkuláris betegség	14 (22,6%)	24 (24,2%)	43 (36,1%)	72 (51,4%)	153 (36,3%)	<0,0001
Lipideltérések	12 (19,4%)	27 (27,3%)	53 (44,5%)	65 (46,1%)	157 (37,3%)	<0,0001
Hypertonia	12 (19,4%)	45 (45,5%)	68 (57,1%)	112 (79,4%)	237 (56,3%)	<0,0001
Diabetes mellitus	3 (4,8%)	13 (13,1%)	29 (24,4%)	45 (31,9%)	90 (21,4%)	<0,0001
<b>Nők</b>						
Kardiovaszkuláris betegség	37 (16,2%)	58 (33,1%)	62 (31,8%)	77 (42,8%)	234 (30,1%)	<0,0001
Lipideltérések	40 (17,5%)	62 (35,4%)	82 (42,1%)	90 (50,0%)	274 (35,2%)	<0,0001
Hypertonia	66 (28,9%)	106 (60,6%)	139 (71,3%)	146 (81,1%)	457 (58,7%)	<0,0001
Diabetes mellitus	10 (4,4%)	15 (8,6%)	39 (20,0%)	58 (32,2%)	122 (15,7%)	<0,0001

2. táblázat. A kardiovaszkuláris betegségek, a lipideltérések, a hypertonia és a diabetes előfordulásának összefüggése a BMI növekedésével

	Testtömegindex (BMI) kg/m <sup>2</sup>			Összes beteg (n=421)	p-érték
	<25 (n=108)	25–29,9 (n=159)	≥30 (n=154)		
<b>Férfiak</b>					
Kardiovaszkuláris betegség	22 (20,4%)	63 (39,6%)	68 (44,2%)	153 (36,3%)	0,0002
Lipideltérések	25 (23,1%)	63 (39,6%)	69 (44,8%)	157 (37,3%)	0,0013
Hypertonia	33 (30,6%)	91 (57,2%)	113 (73,4%)	237 (56,3%)	<0,0001
Diabetes mellitus	10 (9,3%)	31 (19,5%)	49 (31,8%)	90 (21,4%)	<0,0001
<b>Nők</b>					
Kardiovaszkuláris betegség	48 (19,3%)	84 (34,3%)	102 (35,9%)	234 (30,1%)	<0,0001
Lipideltérések	51 (20,5%)	102 (41,6%)	121 (42,6%)	274 (35,2%)	<0,0001
Hypertonia	76 (30,5%)	167 (68,2%)	214 (75,4%)	457 (58,7%)	<0,0001
Diabetes mellitus	13 (5,2%)	42 (17,1%)	67 (23,6%)	122 (15,7%)	<0,0001

a figyelmet. Az adatok – ennek ellenére – elgondolkoztatók, mert azok az elhízás globális pandémia jellegét támasztják alá.<sup>13</sup> Az elhízás egyre növekvő gyakoriságára Európában – többek között – az EURO-ASPIRE I-II-III vizsgálat hívta fel a figyelmet. A tanulmány keretén belül a kardiovaszkuláris kockázati tényezők előfordulását analizálták kilenc országban (Magyarország 2 budapesti centrummal szerepelt a vizsgálatban), az alapvizsgálatot 1995–96-ban, a II. vizsgálatot 1999–2000-ben végezték, ezeket az adatokat közzétették.<sup>22</sup> A III. vizsgálat eredményei előzetes adatként állnak rendelkezésre, azokat 2008-ban kongresszuson ismertették.<sup>16</sup> A vizsgálati populáció

kóros BMI- és haskörfogatértékeinek gyakorisága az évek során fokozatosan, statisztikailag értékelhetően nőtt, a növekedés különösen markáns volt a magyar betegcsoportban. *Császár és mtsai* háziiorvosi praxisokban a metabolikus szindróma gyakoriságát mérték fel a 20–90 éves lakosság körében, s a nagyszámú, de nem reprezentatív betegcsoportban (n=13383) az abdominális elhízásra utaló kóros haskörfogat gyakoriságát 38,8%-nak (ATP III kritérium), illetve 60,0%-nak (IDF kritérium) találták.<sup>5</sup> A Magyar Diabetes Társaság és a Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program széles körű együttműködés kapcsán véletlenszerűen kiválasztott, kor és nem szerint súlyozott,



reprezentatívnek tekinthető, 20–69 év közötti lakosság körében felmérést végzett (a vizsgálat elsődleges célja a metabolikus szindróma gyakoriságának megállapítása volt). E tanulmányban a kóros haskőrfogat előfordulása az alábbiak szerint alakult: ATP III alapján férfiak 38%, nők 57% ( $p < 0,01$ ), IDF alapján férfiak 65%, nők 79% ( $p < 0,01$ ).<sup>24</sup>

Az életkor előrehaladtával (70 éves korig) a BMI és a haskőrfogat értéke mindkét nemből növekedett. Hasonló megfigyelésről mások is beszámoltak.<sup>12</sup> A nők között – a hazai reprezentatív felmérés adataival<sup>24</sup> összehangban – nagyobb volt a kóros haskőrfogat-értékkel rendelkezők aránya, mint a férfiak között.

Kóros BMI leggyakrabban kóros haskőrfogattal együtt fordult elő. Nyilvánvaló, hogy a klinikai gyakorlatban – más életkori csoportokhoz hasonlóan<sup>3</sup> – mindkét antropometriai adat mérésére szükség van. Az abdominális típusú elhízás mértékét, jellegzetességeit képalkotó eljárásokkal (CT, MRI, ultrahang) pontosan meg lehet ítélni,<sup>17,23</sup> de e módszerek a mindennapi klinikai gyakorlatban nem alkalmazhatók.<sup>19</sup> A haskőrfogat mérése egyszerű, korábbi adataink szerint a mérési eredmények jól reprodukálhatók.<sup>18</sup>

A haskőrfogat normális-kóros határértéke az elmúlt években vita tárgyát képezte. Az ATP III kritériumrendszerben<sup>9</sup> kórosként a  $> 102$  cm (férfiak), illetve  $> 88$  cm (nők) érték szerepel, míg az IDF kritériumrendszer<sup>2</sup> – az etnikai hovatartozás fontosságát szem előtt tartva – európai származásúak esetében  $\geq 88$  cm (férfiak), illetve  $\geq 80$  cm (nők) értéket ad meg. A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzuskonferencia – bár a metabolikus szindróma diagnosztikai kritériumaként az IDF rendszert fogadta el – kóros haskőrfogatértékként az ATP III ajánlását vette át.<sup>1</sup> Tanulmányunkban a kóros haskőrfogat előfordulási gyakoriságát mind az ATP III, mind az IDF ajánlása alapján meghatároztuk. Értelemszerűen, alacsonyabb határérték esetén a kóros értékkel rendelkezők aránya nagyobbak adódott.<sup>6</sup>

A haskőrfogat mérésének jelentősége napjainkban felértékelődik. Míg a metabolikus szindróma ATP III kritériumrendszerében a kóros haskőrfogat csak egy tényező a lehetséges öt közül,<sup>9</sup> addig az IDF kritériumrendszerében a kóros haskőrfogat a metabolikus szindróma sine qua non tényezőjévé lépett elő.<sup>2</sup> A változás oka az, hogy ismereteink bővülése a hasi zsírszövetet a korábbi elképzeléshez viszonyítva egészen más megvilágításba helyezi.<sup>11,14</sup> Ma már tudjuk, hogy a hasi zsírszövet aktív endokrin szövetként számos fehérjemolekulát (leptin, citokinek, rezisztin, adiponektin) termel, amelyek az inzulinrezisztencia és így a metabolikus szindróma kialakulásában szerepet kapnak.<sup>25,26</sup>

A vizsgált betegcsoportban mind a BMI, mind a haskőrfogat növekvő értéke összefüggést mutatott az átvészelt kardiovaszkuláris betegségekkel, illetve az azonosított kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel. Az irodalomban régóta dokumentált, hogy az elhi-

zás, különösen annak abdominális formája nemcsak kardiovaszkuláris kockázati tényezővel (2-es típusú diabetes, hypertonia, lipideltérések), hanem a kardiovaszkuláris kimeneteli események alakulásával is szoros összefüggésben áll.<sup>20</sup> Legújabb adatok szerint a BMI és a haskőrfogat a halálozás alakulása terén is komoly prediktív szereppel rendelkezik.<sup>21</sup>

Eredményeink alátámasztják azt a nézetet, amely szerint a klinikai gyakorlatban (a háziorvosi praxisokban) – az antropometriai adatok mérésekor – minden esetben indokolt a haskőrfogat értékét is rögzíteni.

## Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatot a Sanofi-Aventis támogatta, a segítséget köszönjük.

## Irodalom

1. A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzuskonferencia ajánlása 2007. *Metabolizmus* 2008; **6(Suppl A)**: 3-94.
2. A Nemzetközi Diabetes Társaság (IDF) ajánlása a metabolikus szindróma világszerte érvényes definíciójára (szövegű magyar fordítás). *Diabetol Hung* 2005; **13**: 107-112.
3. Antal M, Bíró L, Regöly-Mércsi A, Nagy K, Arató G, Szabó C, Martos É, Péter S: Az epidemiológiai vizsgálatokban alkalmazott néhány mérőmódszer a serdülőkorú elhízás megítélésére. *Orv Hetil* 2008; **149**: 51-57.
4. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KAA, Smith SC Jr, Barter P, Tan CE, Van Gaal L, Wittchen HU, Massien C, Haffner SM: International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA). A study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168.000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007; **116**: 1942-1951.
5. Császár A, Kékes E, Abel T, Papp R, Kiss I, Balogh S: Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population. *Blood Press* 2006; **15**: 101-106.
6. Day C: Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007; **4**: 32-38.
7. Després JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; **444**: 881-887.
8. Després JP: Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2006; **29**: 77-82.
9. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-2497.
10. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; **116**: 39-48.

11. **Halmos T, Kautzky L, Suba I:** A sokarcú, fejlődő metabolikus szindróma – a kezdetektől napjainkig. *Metabolizmus* 2004; **2:** 120-129.
12. **Halmy L:** Az elhízás önálló kardiovaszkuláris kockázati tényező. *Metabolizmus* 2008; **6(Suppl A):** 40-43.
13. **Jermendy Gy:** A 2-es típusú diabetes világméretű terjedésének okai és következményei. *LAM* 2006; **16:** 105-113.
14. **Jermendy Gy:** Metabolikus szindróma és az evidenciák. *Metabolizmus* 2004; **4:** 179-184.
15. **Jermendy Gy:** Miért lett a centrális típusú elhízás a metabolikus szindróma nemzetközi diagnosztikai kritériumrendszerének alapvető eleme? *Metabolizmus* 2006; **4:** 51-56.
16. **Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Amouyel P, Gaita F, Jennings S, Keil U, Pajak A, Reiner Z, Wood D:** Clinical reality of cardiovascular prevention: a comparison between EUROASPIRE II and III in thirteen European regions (abstract). *Eur Heart J* 2008; **29(Suppl):** 763.
17. **Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U:** Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes (Lond)* 2007; **31:** 500-506.
18. **Nádas J, Putz Zs, Kolev G, Nagy S, Jermendy Gy:** Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit* 2008; **14:** CR15-18.
19. **Ness-Abramof R, Apovian CM:** Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2008; **23:** 397-404.
20. **Paragh Gy, Harangi M:** Elhízás, mint kockázati tényező. *Metabolizmus* 2008; **6:** 229-233.
21. **Pischoon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinhall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E:** General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; **359:** 2105-2020.
22. **Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U, Wood D, De Backer G; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group:** Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004; **47:** 1257-1265.
23. **Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE:** Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; **25:** 1346-1351.
24. **Szigethy E, Vokó Z, Jermendy G, Nádas J, Paragh G, Blaskó G, Kardos L, Hidvégi T, Horváth A, Adány R, Széles G:** The epidemiology of metabolic syndrome in the Hungarian adult population (abstract). *Diab Vasc Dis Res* 2007; **4(Suppl 1):** S94.
25. **Wajchenberg BL:** Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; **21:** 697-738.
26. **Winkler G, Szekeres O, Braun E, Salamon F, Cseh K:** A zsírszövet „endocrin” funkciója. *Diabetol Hung* 1999; **7:** 153-163.
27. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CI, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS, the INTERHEART Study Investigators:** Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; **366:** 1640-1649.

Levelezési cím: Dr. Nádas Judit  
 Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály  
 1106 Budapest, Maglódai út 89-91.  
 E-mail: jnadas@freemail.hu



# AZ ELHÍZÁS „ÖREGÍTI” AZ EREKET? TAPASZTALATAINK AZ AORTA TÁGULÉKONYSÁGÁNAK ECHOKARDIOGRÁFIÁS VIZSGÁLATÁVAL ELHÍZOTTAKBAN

Dr. Csajbók Éva,<sup>(1)</sup> Dr. Gavallér Henriette,<sup>(2)</sup> Dr. Csanády Miklós,<sup>(2)</sup> Dr. Forster Tamás,<sup>(2)</sup> Dr. Nemes Attila<sup>(2)</sup>

(1) Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika

(2) Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Magyarországon az utóbbi évtizedekben a kardiovaszkuláris betegségek váltak a vezető halál okozókká. Emellett a túlsúly és az elhízás is jelentős népegészségügyi tényező. A tanulmány célja fogyni vágyó, nagyrészt elhízott betegpopuláció metabolikus és kardiovaszkuláris paramétereinek felmérése, illetve összefüggés keresése a kövérséget jellemző testtömegindex (body mass index, BMI) és az aorta merevségét jellemző paraméterek között fiatal és idős populációkban. A tanulmányba 117 egyén került bevonásra, akik az egyetemi tornaklubban meghirdetett „fogyókúráversenyen” vettek részt. A programban részt vevőkön mind metabolikus, mind kardiovaszkuláris rizikófelmerést végeztek. A „betegeket” BMI és életkor szerint négy csoportba sorolták. Az aorta tágulékenységét transthorakális echokardiográfia során vizsgálták, ezzel párhuzamosan történő vérnyomásméréssel a kapott adatokból az aorta merevségét jellemző ún. aorta stiffness (merevségi) indexet ( $\beta$ ) számították. A fiatal kövér egyének aortája merevebbnek bizonyult a  $<30 \text{ kg/m}^2$  BMI-vel bírókhoz (nem kövér) képest, és hasonló volt az idősebb, de nem kövér egyénekhez. Az eredmények megerősítették, hogy az aorta átmérője az életkorral nő. A hasonló korú kövér egyének aortájának átmérőátlaga nagyobb volt a nem kövérekéhez képest, ami a vaszkuláris remodelling korai jelének tartható. A fogyni vágyó egyének adatai igazolják, hogy az aorta méretét és funkcionális állapotát az elhízás lényegesen befolyásolhatja. Az aorta tágulékenységének echokardiográfiai vizsgálata egyszerű, megbízható és a beteg számára minimális megterhelést jelentő módszer, melynek felhasználhatósága széleskörűen igazolt.

**Kulcsszavak:** túlsúly, kövérség, testtömegindex, aortamerevség, echokardiográfia

Csajbók É, Gavallér H, Csanády M, Forster T, Nemes A: THE ROLE OF OBESITY IN THE „AGING” OF THE VASCULAR SYSTEM. THE EVALUATION OF AORTIC ELASTIC PROPERTIES WITH ECHOCARDIOGRAPHY IN OBESE PATIENTS

**SUMMARY:** Cardiovascular diseases have become leading cause of death in the past decades in Hungary. Overweight and obesity are also significant medical problems. The purpose of the present study was to evaluate metabolic and cardiovascular parameters of an obese patient population, which participated in a weight loss program. Moreover, it was also aimed to find a relationship between body mass index (BMI) and aortic stiffness parameters in young and obese populations. The study comprised 117 subjects, all of them participated in a „competition for weight loss” at the university sport club. All participants have undergone in a metabolic and cardiovascular risk survey. „Patient population” has been divided concerning their BMI and age for 4 subgroups. Aortic elastic properties were evaluated by transthoracic echocardiography in parallel with blood pressure measurement calculating aortic stiffness index ( $\beta$ ). Young obese subjects had more stiff aorta compared to non-obese ( $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) ones, and similar to older non-obese subjects. Results confirmed that aortic diameter increases with age. Similar aged obese subjects’ mean aortic diameters were enlarged compared to non-obese ones’ suggesting early vascular remodeling. It has been confirmed that aortic size and function can be altered by obesity. Echocardiographic method presently described is an easy, reliable and minimally straining method, which usefulness is widely accepted.

**Key words:** Overweight, obesity, body mass index, aortic stiffness, echocardiography

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 141–145.

A nyugati világban az elhízás jelentős társadalmi és egészségügyi probléma, mely a stroke, különböző

kardiovaszkuláris betegségek, a kardiovaszkuláris és összsmortalitás nagyobb kockázatával jár együtt.<sup>8,21</sup> Az

elhízás, és ezzel párhuzamosan a metabolikus szindróma (MS) megjelenése jelentős népegészségügyi problémát jelent Magyarországon is.

Az obesitas, mely az MS egyik alapköve, korai vaszkuláris eltérésekkel járhat együtt, melyek felismerésére számos módszer áll rendelkezésünkre. Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a testsúly és a zsír eloszlása kapcsolatban áll az artériák tágulékenységével-merevségével.<sup>15</sup> Echokardiográfia során a ciklikus aortaátmérő-változások és a felkaron mért brachiális vérnyomásértékek alapján számos, az aorta tágulékenységét jellemző index értékét számíthatjuk.<sup>13</sup>

Tanulmányunk célja fogyni vágyó elhízott betegpopuláció metabolikus és kardiovaszkuláris paramétereinek felmérése, illetve összefüggés keresése a kövérséget jellemző testtömegindex (body mass index, BMI) és az aorta merevségét jellemző paraméterek között két betegcsoportban: 40 évnél fiatalabb, illetve idősebb egyénekben, megítélendő az egyes kor- és súlycsoportú betegek veszélyeztetettségét.

## Betegek és módszerek

### A beválasztott egyének csoportja

Egyetemünk fitness-klubjában „fogyókúraversenyt” hirdettünk meg, melyre bárki jelentkezhetett, akinek szándékában állt fogyni. Alultáplált (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>) egyén jelentkezését nem fogadtuk el. Felajánlottuk, hogy a program indulásakor felmérjük kardiovaszkuláris és metabolikus állapotukat, amiről tájékoztatást kaptak. Ezután edzőtársak segítségével a résztvevőket diétás tanácsadásban részesítettük, és a társbetegségek figyelembevételével egyénre szabott edzésprogramot dolgoztunk ki számukra. A program négy hónapja alatt a résztvevők rendelkezésére állt orvosi, edzői, illetve dietetikai segítség.

A vizsgálatunkba végül 117 beteget vontunk be, valamennyi esetben éhomi vérvétel és rutin kardiológiai vizsgálat történt, mely echokardiográfias vizsgálatot, vérnyomásmérést és fizikális vizsgálatot foglalt magában. Az alábbi diagnózissal bíró betegeket kizártuk a vizsgálatból: koszorúér-betegség, billentyűbetegség, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, instabil angina pectoris és akut miokardiális infarktus.

A BMI értékét a betegek testsúlya (ts) és testmagassága (tm) alapján az alábbi képlet szerint számítottuk: testsúly (kilogrammiban) / a méterben mért testmagasság négyzete (ts/tm<sup>2</sup>). Az elhízás fokának jellemzésére az alábbi osztályozást alkalmaztuk:<sup>19</sup>

túlsúly: BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>;

I. fokú elhízás: BMI 30–34,9 kg/m<sup>2</sup>;

II. fokú elhízás: BMI 35–39,9 kg/m<sup>2</sup>;

III. fokú elhízás (extrém obesitas): BMI >40 kg/m<sup>2</sup>.

Figyelembe véve a betegek korát és BMI-jét, a betegpopulációt az alábbi csoportokra osztottuk:

1. csoport: <40 éves és BMI <30 kg/m<sup>2</sup>;

2. csoport: <40 éves és BMI >30 kg/m<sup>2</sup>;

3. csoport: >40 éves és BMI <30 kg/m<sup>2</sup>;

4. csoport: >40 éves és BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.

A szérumszén-dioxid szintjét a vizsgálatok során nem mértük. A diabetes mellitust az érvényes ADA- és WHO-kritériumok alap-

ján diagnosztizáltuk. Hypertóniásnak azokat a betegeket tekintettük, akiknél a szisztolés vagy diasztolés vérnyomásérték emelkedett volt (>140/90 Hgmm), vagy antihypertenzív terápiaiban részesültek. Hypercholesterinaemiáról akkor beszéltünk, ha az összkoleszterinszint meghaladta az 5,0 mmol/l-t, vagy a beteg lipidcsökkentő terápiaiban részesült. A metabolikus szindróma diagnózisát a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) útmutatásának megfelelően állítottuk fel:<sup>9</sup> hypertonia megléte, valamint az alábbi kritériumok közül több mint kettő fennállása esetén:

1. a szérumtrigliceridszint  $\geq 1,69$  mmol/l (150 mg/dl);
2. szérumszén-dioxid-koleszterin <1,04 mmol/l (40 mg/dl) férfiakban és <1,30 mmol/l (50 mg/dl) nőkben;
3. éhomi plazmaglukóz  $\geq 6,11$  mmol/l (110 mg/dl) és
4. derékkörfoghat >88 cm férfiakban vagy >80 cm nőkben.

### Transztorakális echokardiográfia

Valamennyi esetben teljes körű transztorakális echokardiográfias vizsgálatot végeztünk vérnyomásméréssel egybekötve. A vérnyomásmérés során a jobb felkaron higanyos vérnyomásmérő segítségével fekvő helyzetben rögzítettük a szisztolés (SBP) és diasztolés (DBP) vérnyomás értékét. Az echokardiográfias vizsgálatokhoz Toshiba Powervision 8000 (Toshiba, Tokió, Japán) echokardiográfot használtunk. A vizsgálat során paraszternális hossztenyelyi metszetben, az aortabillentyű felett 3 cm-rel lementük az aortaátmérő szisztolés és diasztolés (SD és DD) értékeit.<sup>10,13</sup> A szisztolés aortaátmérő nagyságát az aorta maximális előremozdulásakor, míg a diasztolés aortaátmérőt a QRS komplexum csúcánál mértük. Az echokardiogramokat offline elemeztük. Az irodalomban a módszer vizsgálók közti (interobserver) és intraobserver reprodukibilitását egyaránt 91%-osnak írták le.<sup>10</sup> Az aortamerevségi (stiffness) index ( $\beta$ ) értékét az alábbi formula alapján számítottuk:  $\beta = \ln(SBP/DBP) / ([SD - DD] / DD)$ , ahol az 'ln' a természetes alapú logaritmust jelöli.<sup>6</sup>

### Statisztikai analízis

Az eredményeket átlag  $\pm$  standard deviáció formában tüntettük fel. A statisztikai analízisekhez Student t-tesztet és Fisher-féle egzakt tesztet használtunk SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, USA) szoftver segítségével. Többszörös (multiple) regressziós analízist alkalmaztunk annak vizsgálatára, vajon melyek a fokozott aortamerevség fő prediktorai.

### Eredmények

A vizsgálatba bevont teljes populáció klinikai és laboratóriumi adatait a 1. táblázat tartalmazza. Az adatokat elemezve megállapítottuk, hogy sokkal több nő vállalkozott „fogyókúrára”, mint férfi. A férfiak testmagassága, testsúlya és BMI-je is nagyobb volt, mint a nőké. Jelentős különbséget találtunk a derékkörfogatban, mely a férfiak esetén nagyobb volt. A metabolikus tényezőket elemezve azt találtuk, hogy a nők a férfiakénál alacsonyabb összkoleszterinszint mellett kisebb LDL-értékkel rendelkeztek. Az aorta merevsége a nők és férfiak esetében hasonló volt a fenti



antropometriai és metabolikus különbségek ellenére (12,1±12,7 vs. 10,6±7,7, p=0,93).

A kor és BMI alapján megosztott populáció klinikai és laboratóriumi adatait a 2. táblázatban tüntettük fel. Az 1. csoportban (<40 év, BMI <30 kg/m<sup>2</sup>) 18 fő volt túlsúlyos (72%), míg a 3. csoportban (>40 év, BMI <30 kg/m<sup>2</sup>) 10 fő (71%). A 2. csoportban (<40 év, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) az elhízás súlyosságának foka a következők szerint alakult: a vizsgált egyének közül 13-an (54%) 1. fokú, 5-en (21%) 2. fokú, míg 6-an (25%) 3. fokú elhízásban szenvedtek. A 4. csoportban (>40 év, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) ez az eloszlás az alábbiak szerint alakult: 1. fokú obesitasban 25-en (46%), 2. fokúban 13-an (24%) míg 3. fokúban 16-an szenvedtek (30%).

Adataink megerősítik azt a tényt, hogy a kor előrehaladásával és a BMI növekedésével a metabolikus szindróma, a diabetes mellitus és a hypercholesterinaemia előfordulása növekszik (2. táblázat). Míg a 30 alatti BMI-vel bíró egyénekben nem fordult elő metabolikus szindróma, addig a kor „előrehaladtával” annak gyakorisága nőtt: az idősebb-nem kövér (III.) csoportba tartozóknak csak 14%-a, az idősebb-elhízott (IV.) csoportba tartozóknak 28%-a szenvedett metabolikus szindrómában.

1. táblázat. Klinikai és laboratóriumi adatok

	Férfiak	Nők	Összes
n	19	98	117
<b>Rizikófaktorok</b>			
• Kor (év)	40,8±12,4	41,7±12,2	41,6±12,2
• Diabetes mellitus (%)	2 (11)	7 (7)	9 (8)
• Hypertonia (%)	12 (63)	47 (48)	59 (50)
• Hypercholesterinaemia (%)	8 (42)	36 (37)	44 (38)
<b>Vérnyomásértékek</b>			
• SBP (Hgmm)	141,0±15,8	138,9±17,3	139,2±17,0
• DBP (Hgmm)	88,9±10,5	84,8±11,9	85,5±11,7
<b>Laborértékek</b>			
• Se-koleszterin (mM/l)	5,78±1,08*	5,15±1,03	5,28±1,06
• Se-HDL (mM/l)	1,35±0,17	1,36±0,39	1,36±0,35
• Se-LDL (mM/l)	4,20±0,96*	3,16±0,84	3,41±0,97
• Se-TG (mM/l)	1,74±1,05	1,26±0,86	1,36±0,91
• Vércukor (mM/l)	5,50±1,44	5,01±0,69	5,11±0,91
• Hba <sub>1c</sub> (%)	6,02±0,88	5,60±0,58	5,68±0,66
<b>Antropometriai adatok</b>			
• Derékkörfogat (cm)	121,1±20,7*	103,2±17,3	105,6±18,7
• Csípőkörfogat (cm)	121,6±15,4	120,4±12,1	120,6±12,5
• Testsúly (kg)	125,5±41,9*	89,1±16,6	95,0±26,2
• Testmagasság (cm)	175,8±7,3*	165,2±6,0	166,9±7,3
• BMI (kg/m <sup>2</sup> )	40,1±10,9*	32,7±6,1	33,9±7,5

\* p<0,05 vs. nők

BMI: testtömeg index; DBP: diasztolés vérnyomás; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; SBP: szisztolés vérnyomás; TG: triglicerid

Az echokardiográfia során mért paramétereket és vérnyomásadatokat a 3. táblázatban tüntettük fel. Az echokardiográfia során mért adatokból kiderült, hogy

2. táblázat. A rizikófaktorok előfordulása, valamint a testsúly és a BMI-értékek az egyes betegcsoportokban

	1. csoport (kor <40 év, BMI <30 kg/m <sup>2</sup> )	2. csoport (kor <40 év, BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	3. csoport (kor >40 év, BMI <30 kg/m <sup>2</sup> )	4. csoport (kor >40 év, BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )
n	25	24	14	54
Férfi (%)	2 (8)	6 (25)	1 (7)	10 (19)
Kor (év)	28,8±7,2	30,2±5,6	48,9±6,2	50,7±6,7
MS (%)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	15 (28)
Hypertonia (%)	5 (20)	7 (29)*	11 (79)	36 (67)**
Hypercholesterinaemia (%)	10 (40)	9 (38)	6 (43)	19 (35)**
Diabetes mellitus (%)	0 (0)	1 (4)	1 (7)	7 (13)
Testsúly (kg)	76,3±8,5	111,9±36,4	74,4±9,4	101,6±20,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,0±2,3	37,7±9,0	26,8±2,6	37,3±5,5

\* p<0,05 vs. 1. csoport; † p<0,05 vs. 2. csoport; ‡ p<0,05 vs. 3. csoport

BMI: testtömegindex; MS: metabolikus szindróma

3. táblázat. Echokardiográfia során mért paraméterek és vérnyomásértékek a vizsgált betegcsoportokban

	1. csoport (kor <40 év, BMI <30 kg/m <sup>2</sup> )	2. csoport (kor <40 év, BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	3. csoport (kor >40 év, BMI <30 kg/m <sup>2</sup> )	4. csoport (kor >40 év, BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )
n	25	24	14	54
EDD (mm)	45,8±2,9	48,9±4,9*	45,6±4,3 <sup>†</sup>	48,5±4,2 <sup>‡</sup>
ESD (mm)	28,2±3,3	29,5±4,8	27,4±3,7 <sup>†</sup>	29,5±3,8 <sup>‡</sup>
IVS (mm)	9,1±0,9	9,9±1,2*	9,4±0,9	10,3±1,2**
PW (mm)	8,9±0,8	9,6±1,2	9,4±0,8	10,0±1,1**
EF (%)	67,9±6,1	68,5±6,6	70,2±7,3	67,6±6,3
SD (mm)	25,8±3,0	28,0±3,7	27,6±2,7*	29,9±5,1**
DD (mm)	22,4±3,3	25,0±3,6*	25,0±2,6*	28,6±4,9**
ΔD (mm)	2,8±1,5	2,3±1,4	2,2±1,2	1,8±1,0* <sup>†</sup>
SBP (Hgmm)	127,9±11,9	134,0±20,9	142,4±14,4*	145,8±14,4*
DBP (Hgmm)	77,0±9,5	86,0±16,6	87,4±10,6*	88,5±8,3*
PP (Hgmm)	48,8±13,6	51,0±9,0	55,0±10,7	57,3±13,5* <sup>†</sup>
β index	4,28±1,50	6,37±5,49*	7,51±5,22*	14,72±14,61* <sup>†</sup>

\* p<0,05 vs. 1. csoport; † p<0,05 vs. 2. csoport; ‡ p<0,05 vs. 3. csoport

BMI: testtömegindex; DBP: diasztolés vérnyomás; DD: az aorta diasztolés átmérője; EDD: a bal kamra végdiasztolés átmérője; EF: ejekciós frakció; ESD: a bal kamra végszisztolés átmérője; IVS: interventrikuláris szeptum vastagsága; PP: pulzusnyomás; PW: a bal kamra hátsó falának vastagsága; SBP: szisztolés vérnyomás; SD: az aorta szisztolés átmérője

a bal kamra hátsó fala és az interventrikuláris septum falvastagsága nagyobb az elhízottakban, mint a nem kövér társaikban.

Utóbbi háttérben a magasvérnyomás-betegség gyakoribb előfordulása és a korai vaszkuláris remodelling jelensége állhat.

Az általunk vizsgálat betegcsoportban többszörös (multiple) regressziós analízist végeztünk annak vizsgálatára, vajon melyek a fokozott aortamerevség fő prediktorai. Az alábbi tényezőket vettük figyelembe: kor, nem, hypertonia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek, BMI, valamint aorta stiffness index ( $\beta$ ). Eredményeink azt mutatják, hogy a kor (standardizált béta koefficiens=0,259,  $p=0,001$ ) és a BMI (standard béta koefficiens=0,210,  $p=0,05$ ) volt a fokozott aortamerevség független prediktora.

### Megbeszélés

Eredményeink azt igazolták, hogy az aorta tágulékonyasága csökkent a túlsúlyos betegekben. A fiatal kövérek aortája merevebbnek bizonyult az alacsonyabb BMI-vel ( $<30 \text{ kg/m}^2$ ) bíró nem kövérekéhez képest, és hasonlatos volt az idősebb, nem kövér (BMI  $<30 \text{ kg/m}^2$ ) egyénekéhez. Eredményeink megerősítették, hogy az aorta átmérője az életkorral nő. A hasonló korú kövér betegek aortájának átmérőátlaga nagyobb volt a nem kövér betegekéhez képest, ami a vaszkuláris remodelling korai jelének tartható.

Ismert, hogy az emelkedett arteriális érfalmerevség független rizikófaktor, a kardiovaszkuláris mortalitás prediktora.<sup>2,11</sup> Számos módszer áll rendelkezésünkre az érfalmerevség (stiffness) mértékének megbecsülésére. Ilyen módszer lehet a pulzushullám-analízis, valamint az arteriális stiffness direkt mérése, ez utóbbi azonban nem alkalmas rutin klinikai használatra. Korábbi tanulmányok igazolták, hogy szoros összefüggés áll fenn az indirekt és a direkt módon mért aortatágulékonyasági értékek között.<sup>13</sup> Az általunk is használt M-mód echokardiográfias módszer a vizsgált egyén számára különösebb megterhelés nélkül, az aorta ciklikus átmérőváltozása és a felkaron mért vérnyomásértékek alapján lehetővé teszi az aorta tágulékonyaságát jellemző modulusok/indexek számítását.<sup>13</sup>

Vizsgálataink megerősítették azokat a korábbi eredményeket, melyek igazolták az obesitással együtt járó eltéréseket az aorta struktúrájában és funkcionalitásában. *Danias és mtsai* szerint egészséges fiatal férfiakban az obesitas az aorta megnagyobbodott keresztmetszeti területével és csökkent elaszticitásával jár együtt.<sup>4</sup> Saját eredményeink ezeket az eltéréseket megerősítették: az aorta átmérője az életkorral nő, míg a hasonló korú elhízott betegek aortaátmérője nagyobbak bizonyult a kisebb BMI-jű társaikéhoz képest. Egy, a közelmúltban publikált tanulmány-

ban igazolták az arteriális érfalmerevség csökkenését súlyvesztést követően, és összefüggést mutattak ki a testsúly változása és az arteriális falmerevség növekedése/csökkenése között nem kövér egyénekben.<sup>20</sup> Ezek az eredmények saját vizsgálataink folytatására ösztönöznek, melynek célja az „életmódprogram” bevezetése előtti, illetve a „fogókúráverseny” végén mért adatok összehasonlítása lenne. Irodalmi adatok alapján az is igazolást nyert, hogy összefüggés van a hasi viszcerális zsírmennyiség és az aorta merevsége között.<sup>15</sup>

Számos mechanizmus játszhat szerepet az arteriális falmerevség fokozódásában elhízás esetén. A viszcerális zsírszövet a legfontosabb zsírraktár, mely az inzulinrezisztenciáért felelős.<sup>3</sup> Az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia állhat az érfalmerevség fokozódásának háttérben. A hyperinsulinaemia összefüggésben áll a Na emelkedett reabszorpciójával,<sup>14</sup> a fokozott szimpatikus aktivitással<sup>22</sup> és a verőérfal fehérjéinek glikációjával. Ez utóbbi felelős lehet a felgyorsult vaszkuláris atherosclerosisért.<sup>16</sup> A kórosan megnövekedett széruminzulinszint a verőérfal hipertrófiáját is okozhatja.<sup>5</sup> Az obesitas esetén észlelhető inzulinrezisztens állapotban az inzulin endotheliumdependens vazodilatátor hatása csökkent lehet.<sup>1,7</sup> Nagyobb testtömeg mellett megnövekszik a proinflammatorikus citokinek expressziója is, ami szintén szerepet játszhat az érfal „elmerevítésében”.<sup>17,18</sup> *Sutton-Thyrell és mtsai* összefüggést találtak a magasabb leptinszint és az arteriális falmerevség között.<sup>12</sup>

A vizsgálati eredmények értékelésének korlátozó tényezői: A vizsgálataink során az esetlegesen fennálló antihipertenzív, koleszterinszint-csökkentő és antidiabetikus terápia befolyásolhatta eredményeinket, azonban ezek hatását az adatok értékelésekor nem vettük figyelembe. Adatainkat befolyásolhatta az a tény, hogy az I. és III. csoportban (BMI  $<30 \text{ kg/m}^2$ ) a betegek egy része nem volt túlsúlyos. Az aorta stiffness index értékét számos patológiás és fiziológias tényező befolyásolhatja, melyek okai lehetnek az egyes betegcsoportokban észlelhető nagyobb standard deviáció értékeknek.

Összefoglalva, a tanulmány során fogyni vágyókban igazoltuk, hogy az aorta méretét és funkcionalitását az elhízás lényegesen befolyásolja. Eredményeink összhangban vannak azokkal a korábbi eredményekkel, melyek igazolták, hogy az elhízás rontja a mikrocirkulációt és a perifériás artériák tágulékonyaságát. Az aorta tágulékonyaságának fent leírt echokardiográfias vizsgálata egyszerű, megbízható és a beteg számára minimális megterhelést jelentő módszer, melynek felhasználhatósága széleskörűen igazolt. A későbbiekben tervezzük a testsúlyredukciós életmódprogramban részt vett egyének kövétés vizsgálatát annak igazolására, hogy a súlyvesztés milyen vaszkuláris strukturális és funkcionális előnyökkel járhat.



## Irodalom

1. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC: Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; **105**: 576-582.
2. Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM: Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; **11**: 629-634.
3. Brunzell JD, Hokanson JE: Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; **22**(Suppl 3): C10-13.
4. Dianas PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ: Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 195-199.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**: 173-194.
6. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE: Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 1980; **62**: 212-217.
7. Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 473-481.
8. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2557-2562.
9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; **288**: 2709-2716.
10. Nemes A, Galema TW, Geleijnse ML, Soliman OI, Yap SC, Anwar AM, ten Cate FJ: Aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with improved aortic distensibility at long-term follow-up. *Am Heart J* 2007; **153**: 147-151.
11. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; **45**: 592-596.
12. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NT: Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J Hum Hypertens* 2005; **19**: 535-541.
13. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; **11**: 990-996.
14. Stenvinkel P, Bolinder J, Alvestrand A: Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; **35**: 1042-1048.
15. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P: Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001; **38**: 429-433.
16. Ulrich P, Cerami A: Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res* 2001; **56**: 1-21.
17. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama* 1999; **282**: 2131-2135.
18. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA: Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and *in vivo* insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; **161**: 233-242.
19. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation of obesity, Geneva, 1997, World Health Organisation. *Obes Res* 1998; **6**: 51S-210S.
20. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, Sutton-Tyrrell K: Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; **45**: 187-192.
21. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB: Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 1867-1872.
22. Young JB: Effect of experimental hyperinsulinemia on sympathetic nervous system activity in the rat. *Life Sci* 1988; **43**: 193-200.

Levelezési cím: Dr. Csajbók Éva  
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika  
6720 Szeged, Korányi fasor 8.  
E-mail: ecsajbok@freemail.hu

# A TÁPCSATORNA FELSŐ SZAKASZA CYTOMEGALOVIRUS-FERTŐZÉSEINEK ENDOSZKÓPOS DIAGNÓZISA SZERVÁTÜLTETETT BETEGEKEN

Dr. Péter Antal,<sup>(1)</sup> Dr. Telkes Gábor,<sup>(1)</sup> Dr. Varga Marina,<sup>(1)</sup> Dr. Kovalszky Ilona,<sup>(2)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(3)</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

(1) Transzplantációs és Sebészeti Klinika,

(2) I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

(3) II. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők a tápcsatorna felső szakaszának cytomegalovirus-fertőzését vizsgálták immunuszupprimált szervátültetett betegeken. 502 beteg adatait értékelve az endoszkópos biopsziás minták fénymikroszkópos szövettani vizsgálatával 7,4, a CMV-DNS ugyanezen mintákból elvégzett kimutatásával 48%-ban sikerült a vírusfertőzést igazolni ( $p < 0,0001$ ). A tüneti, az endoszkópos morfológiai és a szövettani kép alapján nem lehet következtetni a fertőzésre. A fertőzést szignifikánsan magasabb arányban tudták igazolni a szervátültetést követő 31–90. nap között végzett endoszkópiáknál. A vizsgált betegcsoportban nem találtak különbséget a donor és a recipiens CMV-szerostátusa alapján a fertőzött és nem fertőzött csoportokban. Nagyobb számban jelentkezett a fertőzés a tacrolimust szedő betegek között. A fertőzöttek 52,3%-ánál beszélhetünk CMV-betegségről. A szerzők megfogalmazták, milyen kritériumok esetén javasolják az antivirális kezelés megkezdését.

**Kulcsszavak:** gasztrointesztinális cytomegalovirus-fertőzés, cytomegalovirus-diagnosztika, gasztrointesztinális szövődmények, szervátültetés

Péter A, Telkes G, Varga M, Kovalszky I, Tulassay Zs: ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

**SUMMARY:** Cytomegalovirus (CMV) infection of the upper gastrointestinal tract was investigated on immunocompromised solid organ transplant recipients. Data of 502 symptomatic patients underwent upper endoscopies were evaluated: cytomegalovirus infection was proven in the mucosal biopsy samples of only 7.4% of patients by conventional histology; however in 48% of the same cases cytomegalovirus DNA was detected by qualitative polymerase chain reaction ( $p < 0,0001$ ). No difference was shown in the clinical symptoms, endoscopic features and histological alterations between the infected and non infected patients. In group of patients investigated between the 31–90. posttransplant days significantly higher infection rate was found than in other posttransplant periods. The donor/recipient pretransplant CMV serostatus, even the donor positive/recipient negative serostatus did not influence the number of infections. Higher infection rate was observed in patients with tacrolimus-based immunosuppression. Evaluating the symptoms and data of the cases 52.3% of infections proved CMV disease of the upper gastrointestinal tract. Criteria for antiviral therapy were defined.

**Key words:** gastrointestinal cytomegalovirus infection, cytomegalovirus diagnostics, gastrointestinal complications, solid organ transplantation

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 146–151.

A szervátültetett betegekben igen gyakoriak az emésztőszervi szövődmények, melyek számos okra vezethetők vissza. E szövődmények keletkezésében a transzplantációt indokló alapbetegség, a szervátültetési műtét és az immunuszuppresszió egyaránt szerepet játszik. Az immunuszuppresszív gyógyszerek jelentős részének gasztrointesztinális mellékhatásai vannak, emellett számottevően fokozzák a hajlamot a fertőzéses megbetegedésekre is.<sup>6,19</sup>

A cytomegalovirus (CMV) az immunuszupprimáltak egyik jelentős és jellemző fertőző ágense, mely emésztőszervi fertőzéseket és kórképeket is okozhat.<sup>17,21</sup> A tápcsatorna felső szakaszán a szöveti invazív CMV-fertőzés hatására fekélyek, eróziók, gyulladós nyálkahártya-elváltozások, motilitási zavarok alakulhatnak ki. A leggyakoribb panaszok, tünetek (felső hasi fájdalom, hányinger-hányás, dyspepsiás tünetek, fogyás, okkult vagy manifeszt vérzések) nem



jellegzetesek a vírusfertőzésre, számos ok következményei lehetnek.<sup>6,7,8,13,19,23,24</sup>

A gasztrointesztinális CMV-fertőzés diagnózisának kulcsa a vírus kimutatása a tápcsatorna megfelelő szakaszának nyálkahártyájában, melynek szövettani, mikrobiológiai, immunhisztokémiai és molekuláris biológiai módszerei ismertek.<sup>3,9,14,20</sup>

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján nagyszámú vese- és májátültetett beteget követünk, a gondozás feladata a panaszos betegek gasztroenterológiai kivizsgálása is, melynek fontos része a CMV-fertőzés bizonyítása vagy kizárása.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy retrospektív elemzéssel értékeljük a felső panendoszkópián átesett szervátültetett betegek CMV-diagnosztikájának tapasztalatait; összehasonlítsuk a fertőzött és nem fertőzött betegek panaszait, endoszkópos és szövettani leleteit, keressük a fertőzést elősegítő tényezőket.

### Betegek és módszer

1998. január 1-je és 2007. december 31-e között 502 olyan elektív felső panendoszkópos vizsgálatot végeztünk szervátültetett betegekben, amikor a protokollunk szerinti biopsziás mintavételre is sor került. Nem vettünk biopsziát urgens vizsgálatok, ismert véralvadási zavarok, illetve a beteg tiltakozása esetén. A gyomortükrözéseket két gyakorlott endoszkópos végezte, az endoszkópos morfológiai eltéréseket az elfogadott nemzetközi standardok alapján véleményeztük. A protokoll szerinti mintavételek a duodenum bulbusából, a gyomor antrumából és corpusából (2-2 minta minden területről) történtek; ezeken kívül természetesen mintát vettünk a nyelőcső és a gyomor körülírt elváltozásaiból is.

A szövetszövetmintákat egyrészt hagyományos szövettani vizsgálattal értékeltük, célzottan keresve a CMV-fertőzésre jellegzetes cytomegalias, zárványtartalmú sejteket. Ugyanezen mintákból elvégeztük a CMV-DNS kimutatását is kvalitatív PCR-módszerrel.

CMV-fertőzöttnek tekintettük azokat a betegeket, akikben bármelyik mintából kimutatható volt a CMV-DNS. A feldolgozás

során megvizsgáltuk azt is, hogy hány esetben lehetett már a jellegzetes szövettani kép alapján a CMV-fertőzést felvetni. Összehasonlítottuk a fertőzött és nem fertőzött betegek panaszait/tüneteit, endoszkópos és szövettani leleteit, az alkalmazott immunszuppressziót.

Az adatok statisztikai értékelését a Statistica 7 szoftvercsomag végeltük. A leíró statisztikához a betegszámot (n), az átlagot, a szórást (SD) adtuk meg. A paraméteres minták értékelésére ANOVA tesztet, a nem paraméteres mintákban a csoportok közötti különbségek vizsgálatára kétmintás differenciatesztet alkalmaztunk. Relevancia esetén megadtuk az odds ratiót (OR) is, a 95%-os megbízhatósági határokat (konfidenciaintervallum, CI). Szignifikánsnak tekintettük az 5% alatti valószínűségi (p) értékeket.

### Eredmények

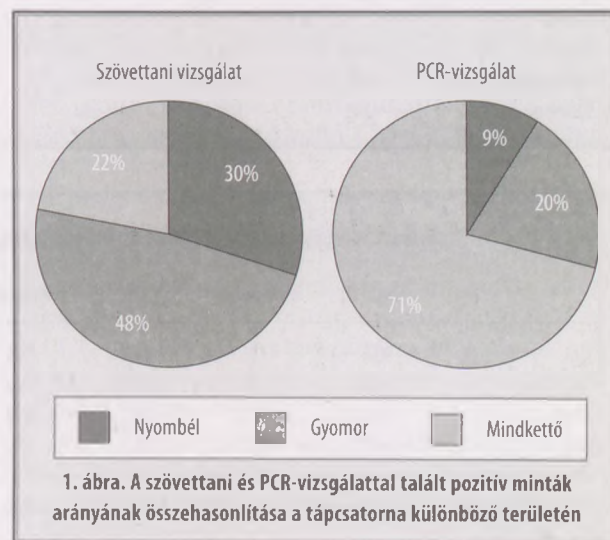
A betegek demográfiai adatait és az átültetett szervek típusát mutatja az 1. táblázat. A vírusfertőzést a betegek 48%-ánál a CMV-DNS kimutatásával tudtuk bizonyítani, fénymikroszkópos vizsgálattal az esetek 7,4%-ában volt CMV-fertőzésre jellegzetes szövettani eltérés, a különbség szignifikáns ( $p < 0,0001$ ). A két módszer között érdekes összehasonlítást jelentett az is, hogy azonos vizsgálati esetekben a tápcsatorna felső szakaszának mely területről vett mintákból igazolódott a fertőzés (1. ábra). PCR-vizsgálattal az esetek 71%-ában a nyombélből és gyomorból vett mintákból egyaránt kimutatható volt a vírusfertőzés, ugyanez szövettani vizsgálattal a fenti két helyen együttesen csak 22%-ban volt igazolható.

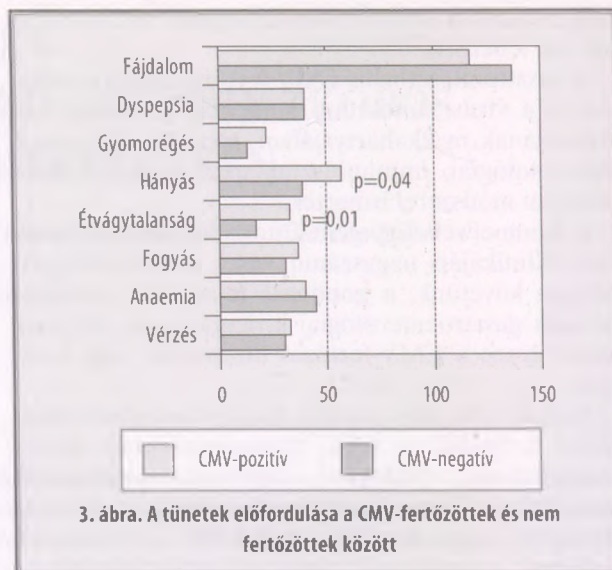
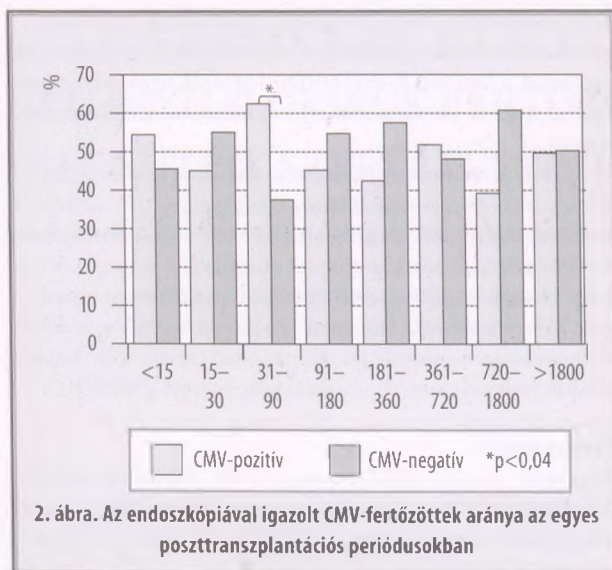
Kilenc olyan esettel találkoztunk, ahol a szövettani vizsgálat felvetette a CMV-fertőzés gyanúját, de PCR-vizsgálattal CMV-DNS nem volt kimutatható. E betegeket nem tartottuk CMV-fertőzöttnek.

Nem találtunk különbséget a fertőzöttek és nem fertőzöttek demográfiai adatai között; a vese- és májátültetetteknél is lényegében azonos arányban fordult elő a fertőzés. Megvizsgáltuk, hogy az egyes poszttranszplantációs időszakokban volt-e különbség

1. táblázat. A CMV-fertőzött és nem fertőzött betegek demográfiai adatai és a szervátültetés típusa

	CMV-pozitív	%	CMV-negatív	%	p
Esetszám	241	48,0	261	52,0	
Életkor (év)					
• átlag±SD	50±11,9		49,2±12,6		0,92
• tartomány	21–76		16–76		
Férfi	129	53,5	140	53,6	1,00
Nő	112	46,5	121	46,4	
Vese	212	88,0	227	87,0	0,95
Máj	26	10,8	31	11,9	0,78
Tüdő	1	0,4	2	0,8	n.a.
SPK	1	0,4	1	0,4	n.a.
Szív	1	0,4			





az igazolt fertőzések arányában. A 2. ábra adataiból látható, hogy a transzplantáció utáni 2-3. hónapban végzett vizsgálatoknál szignifikánsan nagyobb a CMV-fertőzések előfordulási aránya.

A CMV-fertőzés legjelentősebb rizikófaktora az, amikor CMV-fertőzött donor (D+) szervét ültetjük nem fertőzött recipiens (R-) szervezetébe. Saját adataink (2. táblázat) nem igazoltak a D/R szerostátus szerint eltérést a CMV-fertőzések gyakoriságában.

Megvizsgáltuk, hogy milyen különbségek mutatkoztak a fertőzöttek és nem fertőzöttek között az

endoszkópos vizsgálatot indokló panaszok, az endoszkópos kép és a szövettani leletek vonatkozásában (3-5. ábra). A CMV-fertőzötteknél gyakrabban fordult elő tünetként a hányás és az étvágytalanság. Az endoszkópos leletekben nem találtunk szignifikáns eltérést. A szövettani eredményeket értékelve a fertőzöttek között szignifikánsan magasabb volt az aktív gyulladások aránya.

Elemeztük, hogy a leggyakrabban alkalmazott immunszuppressziós gyógyszerek mellett hogyan alakult a CMV-fertőzöttség (3. táblázat). A tacrolimust tartalmazó immunszuppresszióban részesülő betegek

2. táblázat. A CMV-fertőzések aránya a donor/recipiens szerostátusának függvényében

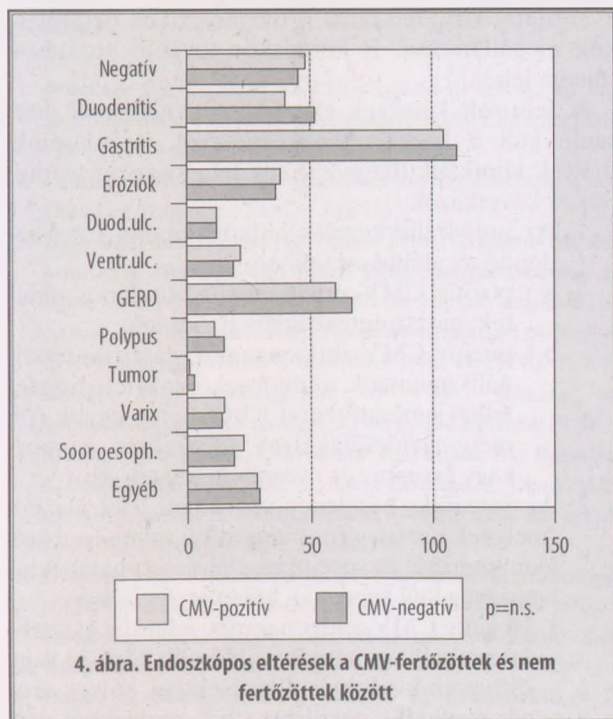
Szerostátus	CMV-pozitív	%	CMV-negatív	%	OR	95% CI	p
D+R+	154	63,9	166	63,7	1,005	0,759 - 0,759	1,00
D+R-	24	10,1	28	10,6	0,928	0,524 - 1,646	0,81
D-R+	5	1,9	1	0,6	5,414	0,628 - 0,628	0,11
D-R-	15	6,3	9	3,4	1,805	0,776 - 4,201	0,16
Nem tudjuk	43	17,7	57	21,8			0,36
Összesen	241	100,0	261	100,0			

3. táblázat. A leggyakrabban alkalmazott immunszuppressziós gyógyszerek hatása a CMV-fertőzések előfordulására

	Összes	CMV-pozitív	%	CMV-negatív	%	OR	95% CI	p
CyA	307	135	44,0	172	56,0	0,850	0,6390 - 1,1308	0,28
TAC	158	90	57,0	68	43,0	1,433	0,9990 - 2,0552	0,04
MMF-MFA	341	173	50,7	168	49,3	1,115	0,8469 - 0,8469	0,44
Szteroid	431	201	46,6	230	53,4	0,946	0,7313 - 1,2248	0,69

CyA: cyclosporin A; TAC: tacrolimus; MMF: mycophenolat mofetil; MFA: mycophenolsav





4. ábra. Endoszkópos eltérések a CMV-fertőzöttek és nem fertőzöttek között

között szignifikánsan nagyobb volt a fertőzöttek aránya.

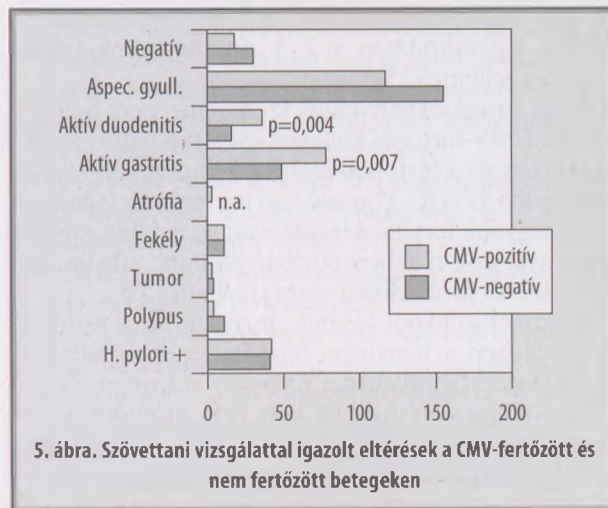
A vírus kimutatása csak a fertőzést bizonyítja. Betegeinket aszerint is értékeltük, hogy hány esetén beszélhetünk gasztrointesztinális CMV-betegségről. A 6. ábra adataiból kitűnik, hogy a fertőzöttek 52,3%-ánál (126 eset), vagyis a teljes vizsgált betegcsoport 25,1%-ánál merülhet fel a tápcsatorna felső szakaszának CMV-betegsége.

### Megbeszélés

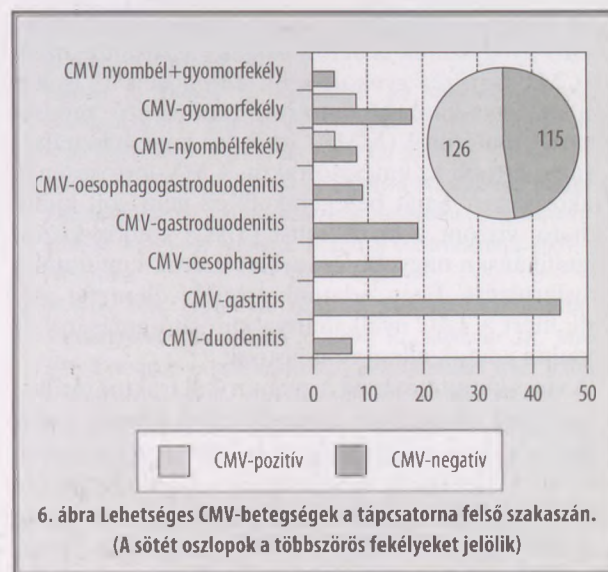
A cytomegalovírus-fertőzés diagnosztikájának kulcsa a vírus, a vírus valamely alkotórészének, vagy a vírusfertőzés biztos következményének kimutatása. A gasztrointesztinális CMV-fertőzés akkor tekinthető bizonyítottnak, ha sikerül a vírus jelenlétét igazolni a tápcsatorna területén.<sup>10,11,20</sup>

Számos diagnosztikus módszer ismert a vírus kimutatására az emésztőrendszer nyálkahártyájából, melyek szövettani, immunológiai-immunhisztokémiai, mikrobiológiai és molekuláris biológiai eljárásokon alapulnak.<sup>2,3,15,24</sup> A hagyományos szövettani jelek (cytomegaliás, mag- és citoplazmatikus zárványokat mutató sejtek)<sup>16</sup> kimutatása nem kellően specifikus és nem elég szenzitív.<sup>15</sup>

Az általunk elérhető, szenzitív és specifikus kvalitatív PCR-vizsgálattal ugyanezen betegcsoportban számottevően gyakrabban sikerült kimutatni a vírus jelenlétét. Dolgozatunkban ezért a CMV-fertőzés bizonyítására a CMV-DNS kimutatását vettük alapul. Ennek megfelelően nem tekintettük CMV-fertőzöttnek azokat a beteget, akiknél a hagyományos szö-



5. ábra. Szövettani vizsgálattal igazolt eltérések a CMV-fertőzött és nem fertőzött betegeken



6. ábra. Lehetséges CMV-betegségek a tápcsatorna felső szakaszán. (A sötét oszlopok a többszörös fekélyeket jelölik)

vettani vizsgálat felvetette fertőzés lehetőségét, de a mintákból nem volt CMV-DNS kimutatható.

Az irodalomban 30–40%-ra teszik a gasztrointesztinális CMV-fertőzés, 5–20%-ra a CMV-betegség arányát. Egyes szerzők vizsgálatai lényegesen nagyobb, 70% körüli fertőzési arányt mutattak ki, és feltételezik, hogy az emésztőszervi CMV-betegség száma is jelentősen nagyobb.<sup>1,6,7,9,10,22</sup>

Érdemi különbséget láttunk abban is, hogy a fertőzést azonos vizsgálati esetben a tápcsatorna mely területéről vett mintákból tudtuk igazolni. Az aprólékos, munka- és figyelemigényes fénymikroszkópos vizsgálattal ez lényegesen kevesebbszer sikerült, mint a PCR-vizsgálattal. Természetesen előfordulhat az is, hogy a fertőzés nem érinti egyidejűleg a tápcsatorna minden szakaszát.

Az a megfigyelésünk, miszerint szignifikánsan nagyobb számban volt kimutatható a CMV-fertőzöttek aránya azon endoszkópiák során, amelyek a szervátültetést követő 31–90. nap között végeztünk, meg-

felel az irodalom adatainak. A CMV-fertőzés jelentkezése leggyakrabban a 2.-3. poszttranszplantációs hónapra jellemző.<sup>6,19,20</sup>

Saját anyagunkban a D/R szerostátus nem befolyásolta a CMV-fertőzés kialakulását a tápcsatorna felső szakaszán, és a fertőzési hajlam szempontjából legveszélyesebb D+/R- konstelláció esetén sem tapasztaltunk nagyobb fertőzési incidenciát. Ez utóbbi minden bizonnyal az e rizikócsoporthoz tartozóknak alkalmazott gyógyszeres profilaxissal magyarázható.<sup>5,28,29</sup>

Eredményeinkből kitűnik, hogy ugyan a fertőzöttek esetében a hányinger-hányás, az étvágytalanság mint tünet szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő, azonban sem a tüneti kép, sem az endoszkópos morfológiai eltérések alapján nem lehet következtetni CMV-fertőzésre. A szövettani leleteket értékelve az aktív duodenitis és gastritis szignifikánsan nagyobb számban volt észlelhető a fertőzötteknél.

A szakirodalom adatai szerint egyes immunszuppresszív gyógyszerek is befolyásolják gasztrointesztinális CMV-fertőzés gyakoriságát, különösen az ismert nyálkahártya-károsító hatással rendelkező mycophenolat mofetilről (MMF) írták le, hogy használata során nagyobb az emésztőtraktus CMV-fertőzésének gyakorisága.<sup>12</sup> Saját betegeinknél ez nem volt kimutatható, viszont a tacrolimust (TAC) szedők között szignifikánsan nagyobb arányban tudtuk kimutatni a vírusfertőzést. Ezen adatunk további elemzést igényel, mert a TAC nyálkahártya-károsító hatásáról az irodalmi adatok ellentmondásosak.<sup>12,26</sup>

A vírus kimutatásának a gyomor-bél traktus nyálkahártyájából önmagában nincs feltétlen klinikai jelentősége. A klinikai fontossággal is bíró gasztrointesztinális CMV-betegség diagnózisának felállításához az alábbi kritériumok szükségesek:

1. jellemző panaszok, tünetek;
2. endoszkópos morfológiai eltérések;
3. szövettani eltérések;
4. a vírus jelenlétének kimutatása a morfológiai elváltozásokat mutató területekről;
5. egyéb, a panaszokat, tüneteket magyarázó ok kizárása.<sup>1</sup>

A 6. ábrán látható körképek esetén továbbra is bizonytalan marad, hogy az 1–5. pontban teljesült feltételek esetén milyen kóroki szerepe van a vírusnak.

A gasztrointesztinális CMV fertőzéssel-betegséggel foglalkozó klinikai munkák két fontos kérdésre keresik a választ:

1. Hogyan lehet bizonyítani a kimutatott vírus kóroki szerepét;
2. milyen feltételek alapján javasolt megkezdeni az antivirális kezelést.<sup>18,27</sup>

Mindkét kérdésre annak alapján adják meg a választ, hogy sikerül-e a vírus szaporodását bizonyítani a nyálkahártyában. Az e célra alkalmazható módszerek (kvantitatív PCR-vizsgálat, vírus-mRNS kimutatása stb.) egyelőre saját napi klinikai rutinunk számára elérhetetlenek. További problémát jelenthet a

kvantitatív vizsgálatoknál a diagnosztikus határértékek megállapítása. E kérdéskör további kutatások témája lehet.<sup>2,4,25</sup>

A felsorolt kétségek ellenére a klinikusnak döntenie kell a kezelés megkezdéséről. Ajánlásaink, melyek klinikánk diagnosztikus lehetőségein alapulnak, a következők:

1. Az antivirális kezelés haladéktalanul megkezdendő az alábbi esetekben:
  - a.) pozitív CMV-antigenaemia, általános tünetek, gasztrointesztinális panaszok;
  - b.) pozitív CMV-antigenaemia, gasztrointesztinális panaszok, az endoszkópia lelete megfelelhet emésztőszervi CMV-betegségnek (pl. mély nyelősőfekélyek, többszörös gyomor- vagy gyomor- és nyombélfekélyek stb.)
2. Az antivirális kezelést a szövettani lelet alapján (melynek része a vírus kimutatása valamilyen kellően szenzitív és specifikus eljárással) haladéktalanul meg kell kezdeni a következő esetben:
  - Negatív CMV-antigenaemia, jelentős gasztrointesztinális panaszok, súlyosabb körülírt vagy diffúz endoszkópos eltérések (pl. súlyos eróziós gyulladás, fekélyek stb.), melyekből vett biopsziás anyagból a vírus kimutatható, és a szövettani vizsgálat is aktív folyamatra utal.
3. A szövettani lelet alapján (melynek része a vírus kimutatása valamilyen kellően szenzitív és specifikus eljárással) mérlegelhető az antivirális kezelés az alábbi esetben:
  - Negatív CMV-antigenaemia, jelentős vagy mérsékelt gasztrointesztinális panaszok, diszkrétebb endoszkópos eltérések (pl. enyhébb gyulladáshoz vezető elváltozások), a szövettani vizsgálat aktív folyamatra utal.

### Következtetések

A szervátültetett betegek emésztőszervi panaszai esetén gondolni kell az emésztőrendszer cytomegalovírus-fertőzésére. A tápcsatorna felső szakaszának vírusfertőzését az endoszkópos vizsgálat során a körülírt vagy diffúz elváltozások területéről illetve fix helyekről vett biopsziás mintákból lehet diagnosztizálni. A fénymikroszkópos vizsgálat önmagában nem ad kellően szenzitív és specifikus eredményt, a vírusfertőzés bizonyítására a CMV-DNS kimutatását alkalmaztuk kvalitatív PCR-vizsgálat segítségével. A fertőzés gyakoriságát saját anyagunkban nem befolyásolta, hogy vese vagy máj volt az átültetett szerv, milyen volt a donor/recipiens CMV-szerostátusa. A fertőzés nagyobb számban fordult elő a tacrolimus-alapú immunszuppresszióban részesülő betegeknél, illetve a 2.-3. poszttranszplantációs hónapban. A fertőzöttek felénél beszélhetünk CMV-betegségről. Saját diagnosztikus lehetőségeink alapján meghatároztuk, milyen esetekben javasoljuk az antivirális kezelés megkezdését.



## Irodalom

1. **Bruckner FS, Pomeroy C:** Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; **17:** 644-656.
2. **Caliendo AM:** Molecular diagnostics in viral infections. *Curr Opin Org Transplant* 2000; **5:** 168-175.
3. **Dorigo-Zetsma JW, van der Meer JTM, Tersmette M, ten Kate FJW, Wertheim-van Dillen PME, van der Noordaa J:** Value of laboratory investigations in clinical suspicion of cytomegalovirus-induced upper gastrointestinal tract ulceration in HIV-infected patients. *J Med Virol* 1996; **49:** 29-33.
4. **Emery VC:** Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. *J Clin Pathol* 2001; **54:** 84-88.
5. **Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, Sgarabott D, Torre-Cisneros J, Uknis ME:** Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 2006; **21:** 149-159.
6. **Gautam A:** Gastrointestinal complications following transplantation. *Surg Clin N Am* 2006; **86:** 1195-1206.
7. **Goodgame RW:** Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; **119:** 924-935.
8. **Halme L, Höckerstedt K, Salmela K, Lautenschlager I:** CMV detected in the upper gastrointestinal tract after liver transplantation. *Transpl Int* 1998; **11:** 242-244.
9. **Halme S, Lempinen M, Arola J, Sarkio S, Höckerstedt K, Lautenschlager I:** High frequency of gastroduodenal cytomegalovirus infection in liver transplant patients. *APMIS* 2008; **116:** 99-106.
10. **Helderman JH, Goral S:** Gastrointestinal complication of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13:** 277-287.
11. **Humar A, Michaels M:** American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ. *Am J Transplant* 2006; **6:** 262-274.
12. **Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Jacobs MG, Friedman G, Bonomini L, DeFranco P, Gelfand E, Mulgaonkara S:** Prevalence of cytomegalovirus in the gastrointestinal tract of renal transplant recipients with persistent abdominal pain. *Am J Kidney Dis* 1999; **34:** 65-68.
13. **Lai IR, Chen KM, Shun CT, Chen MY:** Cytomegalovirus enteritis causing massive bleeding in patients with AIDS. *Hepato-Gastroenterology* 1996; **43:** 987-991.
14. **Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, Gondo H, Harada M, Sakamaki H, Yajima T, Iwao Y, Hibi T, Okamoto S:** Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; **33:** 431-434.
15. **Muir SW, Murray J, Farquharson MA, Wheatley DJ, McPhaden AR:** Detection of cytomegalovirus in upper gastrointestinal biopsies from heart transplant recipients: comparison of light microscopy, immunocytochemistry, in situ hybridisation, and nested PCR. *J Clin Pathol* 1998; **51:** 807-811.
16. **Murray RN, Parker A, Kadia SC, Ayala E, Martinez EM:** Cytomegalovirus in upper gastrointestinal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1994; **19:** 198-201.
17. **Patel R, Paya CV:** Infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; **10:** 86-124.
18. **Péter A, Telkes G, Varga M, Sárvári E, Kovalszky I:** Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004; **18:** 580-584.
19. **Ponticelli C, Passerini P:** Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005; **18:** 643-650.
20. **Rubin RH:** Gastrointestinal infectious disease complications following transplantation and their differentiation from immunosuppressant-induced gastrointestinal toxicities. *Clin Transplant* 2001; **15:** 11-22.
21. **Sarkio S, Halme L, Kyllönen L, Salmela K:** Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations. *Transpl Int* 2004; **17:** 505-510.
22. **Sarkio S, Halme L, Arola J, Salmela K, Lautenschlager I:** Gastroduodenal cytomegalovirus infection is common in kidney transplant patients. *Scand J Gastroenterol* 2005; **40:** 508-514.
23. **Shestra BM, Parton D, Gray A, Shephard D, Griffith D, Westmoreland D, Griffin P, Lord R, Salaman JR, Moore RH:** Cytomegalovirus involving gastrointestinal tract in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996; **10:** 170-175.
24. **Sia IG, Patel R:** New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000; **13:** 83-121.
25. **Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV:** Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Inf Dis* 2000; **181:** 717-720.
26. **Singh N:** Infectious complications in organ transplant recipients with the use of calcineurin-inhibitor based immunosuppressive regimens. *Curr Opin Infect Dis* 2005; **18:** 342-345.
27. **Thom K, Forrest G:** Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; **22:** 18-23.
28. **Varga M, Rempert A, Hídvégi M, Péter A, Kóbori L, Telkes G, Fazakas J, Gerlei Z, Sárvári E, Sulyok B, Járny J:** Comparing cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: single center experience. *Transpl Infect Dis* 2005; **7:** 63-67.
29. **Varga M, Rempert A, Czebe K, Péter A, Toronyi E, Sárvári E, Fehérvári I, Sulyok B, Járny J:** A cytomegalovirus-fertőzés rizikófaktorai, hatásai és a megelőzés lehetőségei transzplantációt követően. *Orv Hetil* 2008; **149:** 551-558.

Levelezési cím: Dr. Péter Antal  
Semmelweis Egyetem, AOK, Transzplantációs és Sebészeti Klinika  
1085 Budapest, Baross u. 23.  
E-mail: antalpeter@freemail.hu

# A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

## Dr. Farkas Iván: „Hallgass a zenére!” – Az operaéneklés enciklopédiája (Tudomány Kiadó 2007–2008)

### Interjú dr. Farkas Ivánnal

– Ön gastroenterológus. Mit rendelne egy étteremben Rossinitól?

– Bélszínt. De komolyabbra fordítanám a szót, mert bár nagyon szeretem Rossinit, elsősorban a Sevillai borbély miatt, de nála kicsit jobban kedvelem Bellinit, ha már a bel cantónál tartunk.

– Mielőtt zenélnék, még az orvost kérdezem: aki gyakran és sokat eszik a Rossini-féle konyhán, az előbb-utóbb Önnél köt ki?

– Igen, van erre esély. De beleszólást kaphat a genetika is mint kivédhetetlen faktor. Én magam nagyon szeretem a szalonnát és a lila hagymát, gyakran fogyasztom is, a koleszterinem mégis normális. A csokoládét és egyéb édességeket viszont nagyon ritkán kívánom. De megvalom, hogy ebben észrevettem egy kis változást mostanában, ami talán a korommal függ össze: ha elmél kerül a dobostorta és a rétes, akkor nem tudok ellenállni.

– Zeneileg is mindenevő?

– Igen. Ezt úgy oldom meg, hogy amikor a feleségem nincs otthon, akkor hallgatok olyasmit, amit ő nem nagyon szeret. Ilyen például Georgette Bréjean-Silver, akinek 1905-06-ban készült felvételei kicsit hamisak és nagyon recsegnek, de akkor is különlegesen értékesek. És itt van az én kedvencem, az Amadeus kvartett. Velük hallgattam nemrég a Beethoven-vonósnégyeseket. Én ezeken nőttem föl, az Amadeus előadásában szerettem meg.

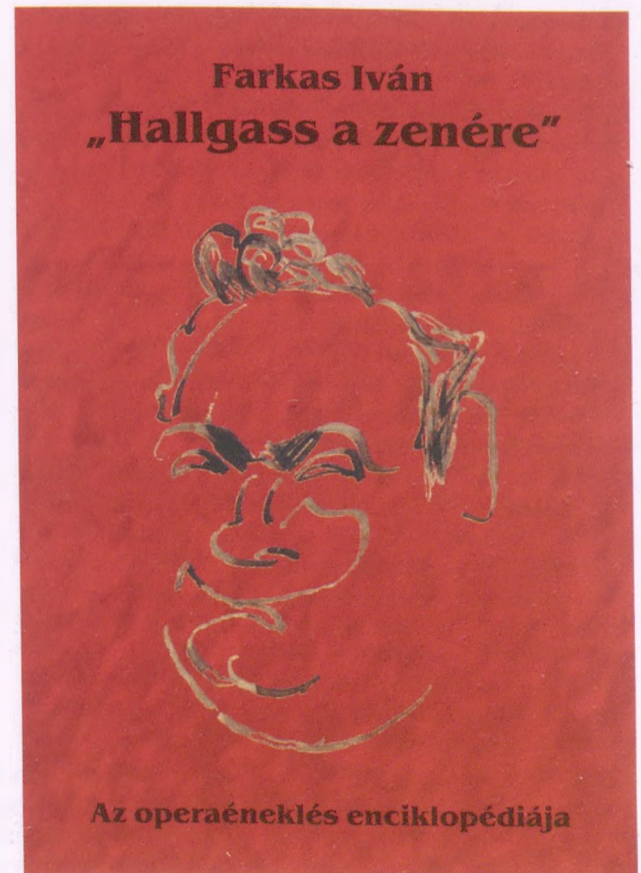
– Ritka, hogy vonósnégyessel kezdődjön a zenerajongás. Ez inkább időskorban szokott sorra kerülni.

– Igen, csakhogy én nem vagyok képzett zeneileg. Talán jó a hallásom, de nem tudok kottát olvasni. Sok énekes hangját felismerem, hiszen sokat hallgatom őket, és azt is megmondom, hogy jó-e valaki, vagy nem. Húsz és harminc éves korom között történt, hogy meghallgattam az Op. 18/1-es Beethoven-vonósnégyest, és annak különösen a második tétele olyan gyönyörű volt, hogy onnantól fogva a rabja lettem. Minden karácsonykor ezt játszotam a gyerekeknek az ünnepi pillanatokban. A vonósnégyes számomra az a műfaj, amelyen keresztül – úgy érzem – kapcsolatba tudok kerülni a zeneszerzővel, ő beszél hozzám és én válaszolhatok neki, igaz, nem biztos, hogy hallja, amit mondok. Mindegyik Beethoven-vonós-

négyes ilyen hatással van rám, a későiek egyenesen könynyeket csálnak a szemembe olykor. Mindig elámulok az emberi agy teljesítőképességén, miközben sejtem, hogy a szerzőnél milyen mennyiségű alkohol jelenlétét lehet belekalkulálni...

– Ezt már az orvos mondja... Hány lemeze van, és mikor tudja ezeket végighallgatni?

– Négyezer-kilencszázhatvanhárom vagy hatvannégy felvételem van. És ezeket – egy vadonatúj kivételével – mindet meghallgattam legalább egyszer. Nekem a lemezőrület a kikapcsolódás munka után. Előfordult, hogy egy





vasárnap végighallgattam a Rajna kincsét, a Walkürt és még egy operát.

– Mikor vette az első lemezét?

– Amikor a lányom a mamája hasában volt még, a hatvanas években. És amikor az esküvője volt, akkor vettem az első CD-t. Sokáig ellenálltam ennek a technikának, de végül megadtam magam. Valóban kényelmesebb, mint a hagyományos lemezek. És persze kellett olyan lejátszó, amin jól szól minden. Sokat hallgattam zenét, abból tanultam, és Meixner Mihály műsorai segítettek a fejlődésben. Később azután személyesen is megismerkedtünk. Épp ezért neki mondtam köszönetet a könyvem előszavában.

– A könyvében minden fejezet elején van történeti összefoglalás, majd a hangfajok következnek. Sajátos, hogy egy-egy nagy énekessel indít, de nem életkor vagy betűrend szerint. Hogyan választotta ki őket?

– A könyvemben közel 2100 énekesről írok. Rájöttem, hogy nyugodtan kezdek azzal az énekessel, aki az én kedvencem. Épp az volt az öröm, hogy úgy írhattam, ahogyan eszembe jutottak, és így a tenoroknál először Caruso és Franco Corelli, a szopránoknál Callas, az altoknál Kathleen Ferrier szerepel. Ezt a könyvet úgysem úgy olvassa az ember, mint egy regényt! A végén viszont van névmutató, tehát mindenkit meg lehet találni.

– A válogatás szempontja az énekes. Van szó operáról, dalról, oratóriumról, sőt musicalről is.

– Hétszáznál több teljes operám van otthon. A borítók, kísérő füzetek sokat segítettek. Egyes művek premierjének a szereposztását is saját lemezeim alapján adtam meg, mert azokat másutt nem lehetett megtalálni. Néha komoly nyomozásra is szükség volt, mert ha még a lemezen sincs minden rajta, akkor nem hagy nyugodni a dolog: ki volt a tenorista, ki volt a szoprán énekes? Gödöllőn, amíg a feleségem körülnézett a zöldséges standoknál, én a piaci antikváriusnál véletlenül megtaláltam a hatkötetes Kutsch-Riemens Grosses Sängerslexikont, az volt a legfőbb segítségem, és persze az internet. Most azt tűztem



Fotó: Dániel Jonatán

ki magam elé kutatási feladatnak, hogy kiderítsem, hogy Berlioz Rómeó és Júliájának ősbemutatóján kik voltak az énekesek. Mert erről nincs meg minden adatom. És ugyan ki tudja, kik énekelték annak idején Vivaldi operáinak szerepeit?

– Ugye nemcsak saját magának van ebből öröme?

– Gödöllőn, baráti körben szoktam tartani előadást operákról, és arról is, ki hogyan énekelt annak idején, milyen technikák voltak. És ugyancsak Gödöllőn, a helyi rádióban van saját műsorom, a lemezeimből részleteket játszom, és bizony előkerülnek olyan rajongók, akik egyes énekesekről szinte mindent tudnak.

– Mi a jobb: hallgatni vagy látni is az opera-előadást?

– Hallgatni szeretem jobban, mert akkor azt látom, amit én képzelek bele a történetbe.

## KORSZAKVÁLTÁS A KLINIKUMBAN

A Magyar Tudomány Napja alkalmából került sor a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya, a Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport „Molekuláris gasztroenterológia” című tudományos ülésére 2008. november 19-én az MTA Nagytermében. Romics László akadémikus, osztályelnök megnyitó szavait követően az új diszciplína prominens képviselői tartottak előadásokat.

Elsőként *dr. Szabó Gyöngyi* (Liver Center, Division of Gastroenterology Department of Massachusetts, Medical School, USA) beszélt a Toll-receptorok (TLR) szerepéről a májbetegségek patomechanizmusában. Előadásában a mikroorganizmusok érzékelői, a Toll-receptorok működésével és jelentőségével foglalkozott. A Toll-receptorok nemcsak az immunsejtekben, hanem a májsejtekben is jelen vannak. Ezek a receptorok a természetes immunitás elemei, melyek csírasejt által kódolt molekulák. A Toll-receptorok kapcsolatot teremtenek a fertőzés, a természetes immunitás és bizonyos autoimmun-gyulladásos mechanizmusok között. Az elmúlt 20 évben 13 emlős és 10 emberi TLR-t írtak le. A humán Toll-receptorok nagyfokú homológiát mutatnak a *Drosophila*-Toll-receptorokkal, ami ősi, evolúciós eredetre utal. E receptorok feladata a patogén kórokozók felismerése a sejtfelszíni vagy a lizoszóma-endoszóma membránokon, illetve a citoszolban. A TLR-ek az úgynevezett „pattern recognition receptor”-ok közé tartoznak. Mind a sejtfelszíni membránban expresszálandó, mind a szolubilis formában a citoszolban található receptorok felismerik a gazdasejtben lévő, a károsodással összefüggő molekuláris mintázatokat (pathogen-associated molecular pattern [PAMP]), és gyulladásos válaszokat indukálhatnak. A Toll-receptor-komplexekkel kapcsolt szignálutak a fő transzkripciós faktort, az NF- $\kappa$ B-t aktiválják, és így a célgének expresszálandóságával a természetes immunitás az adekvát proinflammatorikus citokinek és adhezív fehérjék termelése beindul. A különböző Toll-receptorok azonban egymástól eltérő immunválaszokat válthatnak ki.

A leginkább kutatott receptorok és főbb ligandjaik a TLR4 (ligand: Gram(-) baktérium LPS), TLR2 (ligand: Gram(+) baktérium peptidoglikán, Core NSe) TLR3 (ligand: polyI:C [PBC] dsRNS) és a TLR9 (ligand: CpG DNS, vírus-DNS, hemozin).

A professzornő előadásában összefoglalta mindazt, ami az utóbbi évtizedben vált ismertté a TLR jelátadás negatív szabályozásáról, a TLR expressziójáról a májban, és szerepéről a májbetegségekben, valamint ischaemia-reperfüzió során, vírushepatitis, alkoholos májbetegség, epebetegségek, a máj regulációja, fibrosis esetében, illetve hepatocelluláris carcinómában.

Alkoholos májbetegségben a TLR4-komplex kitüntetett szerepet játszik, mert az alkohol hatásának következtében a bélhámsejtek károsodása miatt a bakteriális LPS bejut a májba. Az endotoxinok szintje nő májbetegségekben. A zsírmáj fokozottan érzékeny az LPS okozta gyulladásra. A TLR2-nek és szelektív ligandjainak jelentős szerepe van a fulmináns májelégtelenség kialakulásában. A klinikai és epidemiológiai tanulmányok alapján szoros kapcsolatot feltételeznek a fertőző ágensek, a krónikus hepatitis, a gyulladásos betegségek és a hepatocelluláris rák között.

Májtranszplantáció során az ischaemia-reperfüziós károsodásokban a TLR2 és TLR4 jelentőségét hangsúlyozzák.

A Toll-receptorok által irányított mechanizmusok terápiás célpontul is szolgálhatnak májbetegségekben, melyek egyike a Toll-receptorok és a ligand (TLR4-LPS) kölcsönhatásának blokkolása, ezáltal a Gram-negatív és más mikrobiális fertőzésekkel szemben jobb eredmények érhetők el. Az TLR7 és TLR9 ligandokkal végzett alap- és klinikai kutatások adatai arra utalnak, hogy biztató terápiás ágensek lehetnek adjuvánsként vakcinákhoz adva különböző májbetegségek kezelésében. Új kutatási terület a vírusokkal szembeni védekezés és a Toll-receptorok szerepének tisztázása, az interferonok szerepe és jelentősége az autoimmun folyamatokban. A Toll-receptorok (TLR7) célzott stimulálása a természetes immunitás fokozása szempontjából kedvező lehet a vírusfertőzések kivédésében.

*Dr. Sahin-Tóth Miklós* „A proteázok szerepe a krónikus pancreatitis kialakulásában” címmel tartott előadást, aki kutatásait a Boston University, Molecular and Cell Biology (Boston, Massachusetts, USA) részlegén végzi.

A krónikus pancreatitis a parenchyma pusztulásával járó progresszíven fejlődő gyulladásos betegség. Az esetek 80%-ában idült alkoholizmus áll a betegség hátterében, míg 15–20%-ban ismeretlen a kiváltó ok. A utóbbi évtizedek genetikai és molekuláris biokémiai vizsgálatai azonban jelentős mértékben hozzájárultak a patomechanizmus felderítéséhez. Az autoszomális domináns öröklésmentű krónikus pancreatitisre az inkomplett penetrancia és a változó expresszivitás jellemző. A betegség első jelentkezése 10–14 éves korban figyelhető meg. A betegséget érintett családok felében a 7-es kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő 3,6 kilobázis hosszú és 5 exont tartalmazó PRSS1 gén heterozigóta mutációi felelősek. Ez a gén kódolja a kationos tripszinogént. A tripszinogén fiziológiai körülmények között a vékonybélben aktiválódik az enteropeptidáz hasításának következtében, azonban kóros esetben a pancreason belül is megtörténik az aktiválás. Ez autokatalitikus folyamat.



A tripszininhibitor SPINK1 mutációit az elmúlt évtizedben fedezték fel. E génmutációk sporadikus esetekben mutathatók ki. Jelenlétüket rizikófaktor-nak tekintik. Az 5. kromoszómán elhelyezkedő 7,1 kilobázis hosszú gén 4 exont tartalmaz, és a 6,3 kilodaltonos tripszininhibitor szintéziséért felelős.

Az előadásban Sahin-Tóth professzor ismertette a nemzetközi együttműködés keretében végzett kimo-tripszinogén C (CTRC) mutáció-vizsgálatok eredményeit az idiopathiás és krónikus alkoholos pancreatitis német betegek esetében. Az 1-es kromoszómán elhelyezkedő 8,2 kilobázis hosszú CTRC gén 8 exon-ját vizsgálták. Az eredmények alapján megállapították, hogy a CTRC mutációi megötszörözik a krónikus pancreatitis kialakulásának esélyét. Az előadásban elhangzott, hogy az anionos tripszinogént kódoló PRSS2 gén p.G191R mutációja védő hatású a krónikus pancreatitis kialakulásával szemben. Ez a variáns kb. háromszor gyakrabban fordul elő egészségesekben, mint a betegekben. A magyar populációnál is igazolták e mutáció védő hatását.

Feltételezik, hogy a p.G191R mutáns hatására keletkező fehérjét a tripszin hasítja, így gyors lebomlása ellensúlyozhatja a pancreason belül a kórosan meggyorsult tripszinaktiválódást, ezáltal nem alakul ki a gyulladáshoz szükséges tripszinszint.

„Strómasejtek és a tumor mikrokönyezet” címmel Varró Andrea professzornő tartott izgalmas előadást a gyomorrák kifejlődésével kapcsolatban, aki kutatásait az Egyesült Királyságban (Physiological Laboratories, School of Biomedical Sciences, University of Liverpool, UK) végzi. Előadásában a rák kialakulásában szerepet játszó, a hámsejteket körülvevő mikrokönyezetben feltűnő sejtek, az erek endothel-sejtjei, pericyták, az erek simaizomsejtjei, gyulladással járó sejtek (hízósejtek, lymphocyták, macrophagok) és a myofibroblastok, speciális fibroblastok jelentőségét tárgyalta. Különösen a myofibroblastok jelentősek, mert már igen korán felszaporodnak a karcinogenezis során. Egyre nő a valószínűsége annak is, hogy a strómának döntő szerepe van a carcinoma progressziójában. A stróma a carcinomasejtek által generált diszfunkcionális mikrokönyezetnek tekinthető. Említette, hogy emlő- és ováriumcarcinoma kifejlődésében is nagy jelentősége van az extracelluláris mátrixnak. Ezek az eredmények közös karcinogenetikai mechanizmusokra utalnak, melyekben meghatározó a szervspecifikus mikrokönyezet. A gyomorrák kifejlődése a *Helicobacter pylori* okozta krónikus gyulladás talaján indul el, és preneoplasztikus stádiumok előzik meg.

A myofibroblast-populáció megszorodását a hámsejt parakrin mediátorok fokozott expressziójának és szekréciójának tulajdonítják. Később a myofibroblastok maguk is gerjesztik a saját proliferációjukat és migrációjukat fokozó faktorok termelését. A rák mikrokönyezetében a mátrix metalloproteinázok (MMP-7, majd MMP-3, MMP-8) aktivitása megnő, és ennek következtében nő az inzulinszerű növekedési faktor

hasznosulása is. A rákban az őssejtkönyezet remodellálásában az urokináz plazminogén-aktivátor is meghatározó, mind a plazminogén plazminná történő átalakulásában, mind az extracelluláris mátrix lebontásában. A myofibroblastok a citokinek és a kemokinek szintézisét is fokozzák, és ezzel is elősegítik a rák kifejlődését és a neoangiogenezist. Tehát a strómasejtek aktívan hozzájárulnak a rák kialakulásához.

Az utolsó előadást dr. Molnár Béla, a Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport (Budapest) tudományos főmunkatársa „A vastagbél-daganatok kialakulásának és terjedésének molekuláris folyamata” címmel tartotta.

Mára már a molekuláris biológiai módszerek olyan fejlettségi szintet értek el, amelyek lehetővé teszik a differenciáldiagnosztikát. A DNS-metiláció jelentősége, az A- és C-típusú metilálás, illetve ezek kombinációjának tanulmányozása rendkívül érdekes terület. A Wnt-útvalhoz tartozó APC gén mutációja a sporadikus tumorokban elérheti a 75–80%-ot. A mutációt elszenvedett APC gén terméke nem képes megkötni a béta-katenint a citoplazmában, és ennek az lesz a következménye, hogy a béta-katenin a sejtmagba jutva hibás transzkripciót eredményez. A tumorfejlődés szempontjából fontos ciklin-D1, c-myc és c-jun, valamint a survivin géntermékek felhalmozódnak. A vastagbélrákok 85%-ában a COX2 aktivitása is megnő, ami összefügg a krónikus gyulladással. A ras onkogének felelősek a proliferációért. A vastagbélrákok 40–50%-ában fordulnak elő K-ras mutációk. A p16 génexpresszió aktivitásának csökkenése szintén a tumorfejlődést segíti elő. A kolorektális rák előrehaladtával a p16-metiláció fokozódását mutatták ki. A súlyosan diszplasztikus, 2 cm-nél nagyobb villózus adenomák esetében a 18-as kromoszóma hosszú karján lévő gének (DCC, SMAD2, SMAD4) mutációja az esetek 70%-ában igazolható. A p53 mutációja miatt kontrollálatlanná válik a sejtosztódás, ami a genom instabilitását eredményezi.

A gyulladással járó bélbetegségek talaján is kialakulhat vastagbélrák. Colitis ulcerosa esetében 20 év után 5–10%-ban, 30 éven túl 12–20%-ban jelentkezik malignus transzformáció. Hosszú ideig fennálló Crohn-betegségben 0,4–0,8%-ban fordul elő vastagbélrák.

A nagy teljesítményű mikroarray vizsgálatok, mint az Affymetrix-rendszer lehetőséget biztosít a betegség-specifikus génexpressziós profil meghatározására. Molnár doktor előadásának második felében a kutatócsoport eredményeit ismertette. Az endoszkóposan polipoid képletnek tűnő elváltozásokat kilenc transzkriptum kifejeződése alapján osztályozták adenoma, illetve hiperplasztikus polip csoportba. A gyulladással járó vastagbélbetegségek és a vastagbélrákok elkülönítése az immunválasz, a sejtheadzió, a jelátvitel, a sejtosztódás az angiogenezis génkifejeződésének eltéréseivel vizsgálható.

A high-grade és low-grade dysplasiát mutató villó-  
zus adenomák megkülönböztetése is sikerrel járt. A  
különböző stádiumú vastagbélrákok elkülönítése a  
transzportproteinek, anyagcsereenzimek, sejtdhézió  
és motilitás, jelátvitel- és sejtciklus-szabályozó fehér-  
jék vizsgálatával volt lehetséges.

Az ülés végén *Tulassay Zsolt* és *Romics László* aka-  
démikusok zárszavukban egyértelművé tették, hogy  
korszakváltásra van szükség a gasztroenterológiai  
betegségek klinikumában.

*Dr. Blázovics Anna*

## MAGYAR EGÉSZSÉGÜGYI TÁRSASÁG

H-1052 Budapest, Semmelweis utca 1-3.

Telefon: (36-1) 328-0394

Fax: (36-1) 328-0395

E-mail: met63@t-online.hu

Honlap: www.met-tarsasag.com

Adószám: 18060432-1-41

Bankszámlaszám:

11742001-20061447



A Magyar Egészségügyi Társaság (MET) 16 éve alakult civil szervezet, amely a következő küldetésnyilatkozatban foglaltak szerint működik.

### Küldetésnyilatkozat

A Magyar Egészségügyi Társaság pártpolitika-mentesen működő civil szervezet, mely feladatának tekinti a magyar orvosok, gyógyszerészek, szakdolgozók és az egészségügy bármely területén tevékenykedő szakemberek összefogását, egymás segítése, a magyarság egészségi állapotának javítása, a nemzet fennmaradása érdekében.

A Társaság kiemelt figyelmet szentel a Kárpát-medence magyarjainak egészségi állapotára, a népszaporulat alakulására. Elsősorban népbetegségekkel foglalkozik, igyekszik azok társadalmi és környezeti okait feltárni, szem előtt tartva a betegségek megelőzésének fontosságát.

Rendszeres konferenciák, kongresszusok szervezésével elősegíti a közvetlen kapcsolatteremtést a határokkal elválasztott magyarlakta területek között. Lehetőséget kínál a világban folyamatosan szétszóródó, magyarul tudó, magát a nemzethez tartozónak valló egészségügyben munkálkodók kapcsolatfelvételére és a nemzeti tudat erősítésére.

A MET a küldetésnyilatkozatában foglaltaknak megfelelően ebben az évben is egy népbetegséggel foglalkozott tudományos ülésén. Téma volt a „Mozgásszervi betegségek”.

Megdöbbentő adatok tárultak a résztvevők elé: mozgásszervi betegségek miatt hazánkban keresőképtelen egy év alatt 350 000 ember. Az arthrosis miatt letöltött táppénzes napok száma évente 1,76 millió nap, táppénzköltség: 2640 millió Ft. A mozgásszervi betegségek gazdasági terhei a daganatos betegségekéhez hasonlóak nemzetközi statisztika szerint: mozgásszervi betegségek 10,4%, daganatos betegségek: 11,6%. A mozgásszervi betegségek mind a keresőképtelenség, mind a munkaképtelenség okai között a 2. helyen állnak a heveny felső légúti, ill. a szív- és érrendszeri betegségek mögött. Az átlagéletkor növekedésével nő az osteoporosisban szenvedők száma, 2007 óta azonban a kezelt betegek száma felére csökkent hazánkban! (2006-ban kb. 150 ezer, 2008-ban 82-84 ezer).

Mindezek értelmében a Magyar Egészségügyi Társaság fontosnak tartotta, hogy állásfoglalást adjon közre nagyobb figyelmet kérve a mozgásszervi betegségekben szenvedők ellátására.

### **A Magyar Egészségügyi Társaság állásfoglalása a „Mozgásszervi betegségek” címmel tartott konferencia záróülésén:**

A Magyar Egészségügyi Társaság, mint civil szervezet, legfőbb törekvésének a Kárpát-medencei magyarság népbetegségeinek orvoslásában való segélynyújtást tekinti. A Budapesten tartott márciusi kongresszusa kiemelt témáját a mozgásrendszerrel érintő betegségek problémaköre képezte. Az előadók megerősítették azt a tényt, hogy mozgásszervi betegségekben a lakosság mintegy egyharmada szenved. Élesen rávilágítottak a sok milliárd forintot igénylő terápia és megelőzés lehetőségeire, annak népegészségügyi fontosságára. A konferencia egyhangúlag foglalt állást abban, hogy sürgősen fokozni kell a betegellátás biztonságát célzó erőfeszítéseket, a komplex betegellátás pedig szélesebb társadalmi összefogást igényel.

2009. március 7.

A Magyar Egészségügyi Társaság Elnöksége nevében: —

*Prof. Dr. Süveges Ildikó*  
elnök



# INEGY®

## Erőteljes koleszterin csökkentés az abszorpció és szintézis gátlásával <sup>1a</sup>



a Randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollos, faktoriális tervezésű vizsgálat 6-8 hetes kiürülési időszakot és 4 hetes egyszeresen vak placebo periódust követően a hiperkoleszterinémias betegeket egyenlő arányban a 10 kezelési csoport valamelyikébe randomizálták 12 hetes kezelési időszakra. A kezelés csoportok a következők voltak: EZE/SIMVA 10/10, EZE/SIMVA 10/20, EZE/SIMVA 10/40, EZE/SIMVA 10/80mg-ra, vagy SIMVA 10,20,40,80 mg-ra, vagy EZE 10mg-ra, vagy placebo-ra. Az elsődleges végpont az LDL-ben bekövetkezett százalékos változás volt a kiürülési értékhez képest a vizsgálati periódus végén.

Referencia:

1 Bays et al. Clin Ther 2004;26(11):1759-1773

Az INEGY (ezetimib/szimvasztatin) csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport). Egy doboz (30x) 10/10 mg, 10/20 mg, ill. 10/40 mg tablettá sorrendben 1171, 1310, ill. 1515 Ft-ért kapható (teljes árak: 11709, 13098, ill. 15148 Ft, a tb-támogatás: 10538, 11788, ill. 13633 Ft [az érvényes Eü-pontok alapján; esetleges változásokat ld.: [www.oep.hu](http://www.oep.hu)]). Javallatok: Primer hiperkoleszterinémia (homozigóta familiáris formában egyéb adjuvánssal is kiegészíthető) vagy kevert hiperlipidémia diéta melletti adjuváns kezelésére, ha a kombinációs készítmény helyénvaló (sztatin önmagában nem kellően hatékony vagy fennálló sztatin és ezetimib kombinációs kezelés esetén). Ellenjavallatok: Túlérzékenység bármely összetevővel szemben; terhesség; szoptatás; aktív májbetegség; szérum-transzamináz tisztázatlan eredetű, tartós emelkedése; erős CYP3A4-gátlók (pl. itraconazol, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, HIV-proteáz-gátlók, nefazodon) egyidejű adása. Adagolás: Általában 1x1 tablettá este. A dózis beállítása egyéni. Epesavkötő szerek adása előtt min. 2 órával korábban vagy utána min. 4 órával később adható. Egyéb adagolási szempontok: ld. alkalmazási előírás (AE) 4.2 és 4.5. Főbb mellékhatások (>1%): fejfájás, hátfájás, hasmenés, flatulencia, myalgia, fáradtság, klinikailag jelentős transzamináz-emelkedés. Az esetleges izom- vagy májhatásokra vonatkozóan az AE 4.4 és 4.8 pontja ad részletes tájékoztatást. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), interakciókra (4.5) és figyelmeztetésekre (4.4) (OGYI 19717/41/07).**

Az INEGY (ezetimib/szimvasztatin) az MSP Singapore Company, LLC bejegyzett védjegye. Copyright © 2004 MSP Singapore Company, LLC.

Minden jog fenntartva. Látogasson el honlapunkra: <http://www.ezetrol.hu>

\* A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata.

02-2010-VYT-2007-HU-1606-J

A dokumentum lezárásának időpontja: 2009.02.12.

# INEGY®

(ezetimib/szimvasztatin)

## KETTŐS ERŐ!



MSD

MSD Magyarország Kft.\*

1123 Budapest, Alkotás u. 50.

Telefon: 888-5300, Fax: 888-5382

Schering-Plough

SCHERING-PLOUGH HUNGARY KFT.

1123 Budapest, Alkotás u. 53.

Telefon: 457-8500, Fax: 457-8510



# PONTOS ÉS BIZTONSÁGOS



A NovoPen® 4  
2009. január 1-től  
támogatással  
rendelhető!<sup>1</sup>

A NovoPen® 4 inzulinadagoló minden Novo Nordisk által forgalmazott 3 ml-es Penfill® patronnal használható.



## Lássa

Háromszor nagyobb<sup>1</sup>, könnyen olvasható skála, a dózis biztos beállítása érdekében<sup>1,2</sup>. A cukorbetegek többsége vallja, hogy a NovoPen® 4 rendelkezik a legkönnyebben leolvasható skálával.



## Érezze

50%-kal kisebb erő<sup>1</sup> szükséges a befecskendezéshez, valamint rövidebb a gombnyomás ideje, a kontrollált dózisbevétel érdekében<sup>1,3</sup>. A cukorbetegek szerint a kis befecskendezési erő nagyon fontos az inzulinadagoló toll kiválasztásakor.



## Hallja

Dózis végi hangjelzés a beteg-komfort növelése érdekében<sup>1</sup>. Minden megkérdozett cukorbeteg különösen hasznosnak találta a dózis végi hangjelzést.

1. Göke B., Gamba S., Erdtsieck R.J., Gilbey S., Schober E., Lytzen L., Kolaczynski M. NovoPen® 4 offers superior performance, handling and acceptance compared with NovoPen® 3 in insulin-treated diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2005 Apr; 7(2):379
2. Kolaczynski M., Chayer D. Handling and acceptance of NovoPen® 4 versus HumaPen® Ergo and OptiPen® Pro in patients and healthcare professionals *Diabetes Technol Ther.* 2005 Apr; 7(2):390
3. NovoPen® 4 használati útmutató
4. NovoPen® 4 felírási jogosultság: diabetológiai szakrendelés szakorvosa. Megjegyzés: 18 éves kor alatt, terhes, intenzifikált inzulin kezelésben részesülőnek, vak ill. gyengén látónak, felső végtagjára mozgáskorlátozottak; inzulinfajtánként 1-1 rendelhető. Bruttófogy.ár: 9 874 Ft, TB támogatás: 8 393 Ft, térítési díj: 1 481 Ft. Kihordási idő: 36 hónap, Felírható ME 1, Kózigyógy. ellátás: K. A NovoPen® 4 rendelése előtt kérjük, olvassa el a használati útmutatót!



Novo Nordisk Hungária Kft.  
1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169  
Ingyenesen hívható zöldszám, munkanapokon: 9-12-ig 06-80-200-970 [www.novonordisk.hu](http://www.novonordisk.hu)

**NovoPen® 4**  
A megbízható választás