

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL





Kollégáim!  
Újabb érvük van!  
Üdv. Feri

**Lisnorm**<sup>®</sup>  
amlodipine 5mg, lisinopril 10mg

# Most kétszer annyi

# érvünk van!

Amlodipin kiváló hatékonyság  
+ ACE-gátló védelem



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431 5987 [www.richter.hu](http://www.richter.hu)  
Gyógyszerbiztonsági osztály: 505 7032 [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

**LISONORM Hatóanyag összetétel:** 5 mg amlodipin, 10 mg lisinopril tablettánként **Terápiás javallatok:** essentialis hypertonia **Ellenjavallatok:** bármely összetevővel szembeni ismert túlérzékenység, terhesség, szoptatás, gyermekkor **Mellékhatások:** fejfájás, köhögés, szédülés, bokaödema **Rendelhetőség:** csak vényre adható ki **TB támogatás:** 2153 Ft/doboz **Téritési díj:** 589 Ft/doboz Az új közlőny megjelenésével az árak változhatnak. **Alkalmazási előírás OGYI-eng.szám:** 13360/40/2004 További részletes információkat az alkalmazási előírás tartalmaz! Az esetleges változások a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tekinthetők meg.

# MBA

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

### SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY

DR. FARSANG CSABA 421 GONDOLATOK AZ ÚJ  
DR. KISS ISTVÁN HYPERTONIA-IRÁNYELVEKRŐL

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. WITTMANN ISTVÁN 426 A VESEBETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK ÚJ  
MEGÍTÉLÉSE

DR. JERMENDY GYÖRGY 431 A PRAEDIABETES KLINIKAI JELENTŐSÉGE

DR. KERESZTES KATALIN 443 A COXIBOK KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAI

DR. BÉKÉSI GÁBOR 450 A NEMI HORMONOK HATÁSA  
DR. RÁCZ KÁROLY AZ ADIPOKINEK ÉS A GHRELIN  
DR. TULASSAY ZSOLT KONCENTRÁCIÓJÁRA – KAPCSOLAT  
AZ ATHEROGENESISSEL. IRODALMI  
ÁTTEKINTÉS

### EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. SZIGETI NÓRA 460 MICROALBUMINURIA COLORECTALIS  
DR. MOLNÁR GERGŐ ATTILA CARCINOMÁBAN

DR. FÁBIÁN GYÖRGY  
DR. CSEH JUDIT  
MÉREI ÁKOS  
DR. SZIJÁRTÓ ISTVÁN  
DR. WITTMANN ISTVÁN

### ESETTANULMÁNY

DR. BENCZE ÁGNES 467 ISMERETLEN EREDETŰ LÁZ ELKÜLÖNÍTŐ  
DR. VÉRTESALJAI MÁRTON KÓRISMÉJE

DR. SZÜCS NIKOLETTE  
DR. DAMENIJA GIVI  
DR. SOLTÉSZ BEÁTA  
DR. TULASSAY ZSOLT

## KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓK

DR. IVÁNYI JÁNOS	471	XII. ENDOKRIN SZIMPÓZIUM
DR. POCSAY GÁBOR		
DR. IVÁNYI JÁNOS	473	VI. KELET-MAGYARORSZÁGI DIABÉTESZ HÉTVEGE ÉS IV. SZEGEDI DIABÉTESZ NAP
		A MŰVÉSZET GYÓGYÍT
RÁNKI JÚLIA	475	EMELD FÖL A SZÍVEDET ÉS HALLGASS!

## XI. Budapest Diabetes Symposium

2010. február 20., szombat, 9.00–13.30 óra  
Simmelweis Egyetem NET díszterem, Budapest IX. Nagyvárad tér 4.

### Újdonságok a diabetológiában

#### Szervezők:

Prof. Dr. Halmos Tamás  
Prof. Dr. Jermendy György

9.00–9.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

**Üléseknök:** Dr. Jermendy György (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

9.30–9.55 *Dr. Halmos Tamás:* Hypoglykaemia és kardiovaszkuláris kockázat diabetes mellitusban

09.55–10.20 *Dr. Winkler Gábor:* Evidence based medicine – gondolatok a rosigitazonnal kapcsolatos új megfigyelések kapcsán

10.20–10.45 *Dr. Gerő László:* Evidence based medicine – gondolatok a glarginnal kapcsolatos új megfigyelések kapcsán

10.45–11.15 Szünet

**Üléseknök:** Dr. Halmos Tamás (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

11.15–11.40 *Dr. Jermendy György:* A prediabetes klinikai jelentősége

11.40–12.05 *Dr. Wittmann István:* A prehypertonia klinikai jelentősége

12.05–12.30 *Dr. Karádi István:* Létezik-e pre-hyperlipoproteinaemia a prediabetes és prehypertonia analógiájára?  
(Kardiovaszkuláris primer prevenció lipidcsökkentő gyógyszerekkel)

12.30–13.00 *Dr. Hidvégi Tibor:* Az inkretintengelyen ható új készítményekkel szerzett klinikai tapasztalatok

13.00–13.30 Zárszó, tesztírás

13.30– Állófogadás

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 7 kreditpont értékű.

A részvétel az MDT diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Békési Gábor

1988. óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. 1990-ben az USA-ban, 2003-tól huzamosabb ideig a Bécsi Egyetemen volt ösztöndíjas. Tudományos érdeklődése a szteroid hormonok antioxidáns hatására irányul. Ebben a témában védte meg PhD. értekezését is. Számos nemzetközi kongresszuson ismertette vizsgálatait. Eredményeit Bécsben és Yokohamában díjakkal tüntették ki. Több hazai elismerésnek is birtokosa. Belgyógyász, endokrinológus szakorvos.

### Dr. Bencze Ágnes

1994-ben végzett a Kolozsvári Orvosi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1997-ben sürgősségi szakorvosi képzést szerzett. 1997–2002 között Kolozsváron dolgozott a Szívgyógyászati Intézet Kardiológiai Osztályán. 2003 óta Budapesten lakik. Az OMSZ Mentőkórház és az Országos Baleseti Intézet dolgozója volt. 2008-ban belgyógyászati szakvizsgát szerzett, ezt követően a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján folytatta munkáját klinikai orvosként. Jelenleg kardiológus szakorvosjelölt, fő érdeklődési területe a szívbetegségek echokardiográfiás vizsgálata.

### 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, a Magyar Diabetes Társaság és a Magyar Hypertonía Társaság vezetőségének, valamint a Belgyógyász Szakmai Kollégium tagja.

### Dr. Keresztes Katalin

1994-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzése óta a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi adjunktusként. Belgyógyász, diabetológus, kardiológus szakorvos, 2003-ban PhD fokozatot szerzett. Tudományos érdeklődési területe a kardiovaszkuláris autonóm-, és a perifériás szenzoros neuropathia kutatása.

### 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 szakképzést. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológiai sürgősségi ellátás, a gasztroenterológiai malignus betegségek, a metabolikus szindróma gasztroenterológiai vonatkozásai és a gasztroenterológia-nefrológia határterületi kérdései.

### Dr. Wittmann István

A POTE Általános Orvosi Karán végzett 1984-ben summa cum laude eredménnyel. Belgyógyászat és nefrológia szakvizsgával, valamint diabetológus minősítéssel rendelkezik. Számos nemzetközi és magyar szakmai társaság tagja. 2006-tól a II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum egyetemi tanára és igazgatója. Elsősorban a diabetológia, nefrológia, angiológia területén kutat. Az utóbbi években a nitrogén-monoxid szabadgyök, a nem-enzimikus glikáció és a renin-angiotenzin rendszer a fő kutatási területe.

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM  
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. Rác Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Tenczer József**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Lívía**

**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 Archivum

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

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

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 Archivum © 2009. Minden  
jog fenntartva. A folyóiratban megjelent vala-  
mennyi eredeti írásos és képi anyag közlési  
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>



# PRETANIX® Komb

indapamide 1,25 mg + perindopril 4 mg

## AZ OPTIMÁLIS FIX KOMBINÁCIÓ

- Minden nagy kockázatú (diabeteses, metabolikus szindrómás) hypertóniás betegnek első lépésben<sup>1</sup>
- Minden kezelt, de nem kontrollált betegnek<sup>2</sup>

# PRETANIX® Komb Forte

8 mg perindopril-terc-butilamin/2,5 mg indapamid

## ÚJ LEHETŐSÉG A TOVÁBBI JELENTŐS VÉRNYOMÁS-CSÖKKENTÉS ELÉRÉSÉRE

- Minden betegnek, ha további vérnyomáscsökkentés szükséges<sup>3</sup>

**PRETANIX® Komb Forte:**  
további jelentős, 16/8 Hgmm  
vérnyomáscsökkentés  
nem kontrollált hypertóniás  
betegek esetén<sup>3</sup>



**Rövidített alkalmazási előírás: PRETANIX KOMB tableta**

30x 1,25 mg indapamid, 4,00 mg perindopril-terc-butilamin tablettánként. ATC kód: C09BA04. Terápiás javallatok: Esszenciális hypertónia kezelésére, azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril önmagában 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 halásos adagot az egyes összetevőkkel - perindoprilal - egyenre szabottan beállítani. Súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance < 30 ml/min), a készítmény alkalmazása ellenjavallt. Mersükten súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance 30-60 ml/min), a maximális dózis naponta egy Pretanix Komb tablettát. Ha a kreatinin clearance < 30 ml/min, a készítmény alkalmazása ellenjavallt. Képes és súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance < 60 ml/min), a készítmény alkalmazása ellenjavallt. A kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szérum kreatinin és kálium értéket. Gyermekekben a Pretanix Komb nem alkalmazható mivel a tolerálhatóságra és a hatékonyságra 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 hypokalaémiát. A Pretanix Komb-bal kezelt betegek 4%-al észlelték hypokalaémiát (kálium szint < 3,4 mmol/l). Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (M). Legfeljebb 30°C-on, eredeti csomagolásban tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és száma: Angharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., OGI-T-6831/01. Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma: 2009. augusztus 5. A közfinanszírozás alapjól elfogadott ára: 2 062 Ft, a támogatás összege: 1 375 Ft, a térítési díj: 687 Ft. (2009. 10. 01-ig) közlés alapján).



**Rövidített alkalmazási előírás: PRETANIX KOMB FORTE**

8 mg/2,5 mg tabletták 30x, 8,00 mg perindopril-terc-butilamin (megfelel 6,076 mg perindoprilnak) és 2,5 mg indapamid, tablettánként. ATC kód: C09BA04. Terápiás javallatok: A Pretanix Komb Forte esszenciális hipertónia szubsztitúciós kezelésére javasolt, azoknak a betegeknek, akiknek vérnyomást egyelőre azonos adagolású szinten alkalmazott a perindoprilal és indapamiddal sikerült beállítani. Adagolás és alkalmazás: Naponta egyszer egy Pretanix Komb Forte tablettát kell bevenni, lehetőleg reggel, étkezés előtt. Idős betegeknek a plazma kreatinin szintjét az előző, a lastsúly és a nem függvényben kell beállítani. Idős betegek csak akkor kezelhetők, ha vesefunkciójuk normális, és figyelembe kell venni a vérnyomásviszálást is. Közepes és súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance < 60 ml/min), a készítmény alkalmazása ellenjavallt. A kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szérum kreatinin és kálium értéket. Súlyos májkárosodás esetén a kezelés ellenjavallt. Közepes fokú májkárosodás esetén az adagot nem szükséges módosítani. Gyermekekben a Pretanix Komb Forte nem alkalmazható, mivel a tolerálhatóságra és a hatékonyságra vonatkozóan sem monoterápiában sem kombinációban, nincs elegendő klinikai tapasztalat. Ellenjavallatok: A perindoprilra vonatkozóan: perindoprilal, illetve egyéb ACE-gátlóval szembeni túlérzékenység; bármely ACE-gátlóval való kezelés kapcsán kialakult angioedémás ödéma (Quincke ödéma), örökletes/idiopáthás angioedémás ödéma; a terhesség második és harmadik harmada. Az indapamidra vonatkozóan: indapamiddal vagy egyéb szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység, hepaticus encephalopathia, súlyos májkárosodás, hypokalaemia, általános szabály, hogy az indapamid adása ellenjavallt torsade de pointes veszéllyel járó, nem antiarrhythmias gyógyszerekkel, szoptatás. A Pretanix Komb Fortera vonatkozóan: bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység; közepes és súlyos veseelégtelenség; terhesség és szoptatás. A Pretanix Komb Forte alkalmazása szoptatás ideje alatt ellenjavallt. Nem ajánlott kombináció: Litium. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A Pretanix Komb Forte alkalmazása nem ajánlott, a második, illetve harmadik trimeszterben kifejezetten ellenjavallt. A Pretanix Komb Forte alkalmazása szoptatás ideje alatt ellenjavallt. Jellemzője, hogy a kezelés alatt jelen van, de annak megszakítását követően megszűnik. Ennek a tünetnek a megjelenésekor szorongóan elriológára is gondolni kell. Dyspnoe. Székrekedés, szájszárazság, émelygés, hányás, hasi fájdalom, izletiési zavarok, emésztési zavarok, hasmenés. Kültés, viszketés, maculo-papulosus eruptio, trompcsök. Erőtlenség. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (M). Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és száma: Angharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., OGI-T-6831/02. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2009. március 28. A közfinanszírozás alapjól elfogadott ára: 2 627 Ft, a támogatás összege: 2 102 Ft, a térítési díj: 525 Ft. (2009. 10. 01-ig) közlés alapján. Az esetleges irrváltoztatásról kérem tájékozódjon a [www.oep.hu](http://www.oep.hu)-n.

Rövidített alkalmazási előírás. A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

1. Kékes E. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2009  
2. Mourad JJ, *Vascular Health and Risk Management*. 2007; 3:1-8.  
3. Mourad JJ, Le Jeune S. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2271-2280.

**1** tablettát naponta  
Lezárás dátuma: 2009. 08. 17.



# GONDOLATOK AZ ÚJ HYPERTONIA-IRÁNYELVEKRŐL

Dr. Farsang Csaba,<sup>(1)</sup> Dr. Kiss István<sup>(2)</sup>

Fővárosi Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátrix Intézete,

(1) Kardiometabolikus Centrum és

(2) Nephrologia-Hypertonia Profil

Az első hypertonia-irányelv Amerikában született 1976-ban (JNC-I). Az Egészségügyi Világszervezet és a Nemzetközi Hypertonia Társaság közös irányelvei 1999-ben, az Európai Hypertonia és Kardiológus Társaságé (ESH/ESC) 2003-ban látott napvilágot, melyet 2007-ben követte annak második kiadása. A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) először 1996-ban tette közzé<sup>2</sup> a magas vérnyomású betegek diagnosztikájára, terápiájára és gondozására vonatkozó irányelveit, amelyet azóta rendszeresen, általában évente felújítottunk, bővítettünk, s kiegészítettünk az időközben megjelent fontos közlemények adatai alapján. A szakmai irányelveket kiegészítettük az általunk megszervezett hypertoniaellátó rendszer (országos és regionális centrumok, decentrumok és szakambulanciák) szervezeti felépítésére, követelményrendszerére és működésére vonatkozó szakmai elvekkel. Az MHT 2007-ben megfogalmazott irányelveinek megjelenése óta számos jelentős nemzetközi vizsgálat új eredményeit ismertük meg, s új gyógyszerek váltak hozzáférhetővé a nemzetközi és a hazai piacon. Ezek szükségessé tették a 2007. évi irányelvek újragondolását az Európai Hypertonia Társaságban,<sup>11</sup> és ezzel összhangban szükségessé vált a hazai irányelvek bizonyos mértékű megváltoztatása, bővítése. Az alábbiakban összefoglaljuk az MHT szakmai irányelveinek 2009. évi legfontosabb üzeneteit, hangsúlyozva a szükségessé vált változásokat.<sup>1</sup>

## Epidemiológiai vonatkozások

Sajnos továbbra is hangsúlyoznunk kell, hogy a nemzetközi adatok szerint a hypertonia incidenciája 1990–2000 között 27%-kal, prevalenciája 5,6%-kal növekedett. A nemzetközi és hazai epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen az egyre nagyobb mértékű súlygyarapodás, illetve az elhízás hypertoniát elősegítő hatását bizonyították: hazánkban az elhízás a férfi hypertoniások 68,5%-ában, a hypertoniás nők 78%-ában észlelhető. A Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszterének adatai<sup>5,7</sup> is megerősítik a testtömeg, a testmagasság, a BMI, illetve a vérnyomás közötti pozitív összefüggést. Nagy nemzetközi felmérés bizonyította, hogy az önmagában is nagy kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek számító 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) legfontosabb rizikófaktora az elhízás. Nem meglepő tehát, hogy ebből is következően a diabetes incidenciája is fokozódik. Tovább rontja az epidemiológiai helyzetet,

hogy a diabetest megelőző állapotok (magasabb éhomi vércukorszint, csökkent glukóztolerancia) is jelentősen fokozzák a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. Magyarországon a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek továbbra is nagyon gyakoriak. Az Európai Unión belül a születéskor várható élettartam tekintetében férfiaknál és nőknél Litvánia és Lettország után hazánkban a legrosszabbak a mutatók. A 45 évnél idősebb férfiakban és nőkben a keringési rendszer betegségeinek nagyarányú emelkedése észlelhető. Nőknél a halálozás 58%-a, férfiaknál 45%-a a keringési rendszer betegségeivel függ össze. Ez azért is tragikus, mert a hypertonia megfelelő kezelésével a kardiovaszkuláris mortalitás 21%-kal csökkenthető, a gyorsabb vérnyomáskontroll 45%-kal csökkenti a stroke, 24%-kal a szívizominfarktus mortalitását, 34%-kal a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát. Kiemelten kell tehát hangsúlyoznunk, hogy a kardiovaszkuláris betegségek morbiditási és mortalitási mutatóinak a Szív és Érendszeri Nemzeti Programban meghirdetett javítása, a népbetegségnek számító hypertonia korai felismerése és hatékony kezelése nélkül nem lehet eredményes.<sup>6,9</sup>

## Kardio-reno-cerebrovaszkuláris kockázat

Az ESH/ESC 2007-es irányelveinek újragondolásakor munkacsapatunk egyértelműen fontosnak tartotta a rizikófaktorok és a tünetmentes szervkárosodások (subclinical organ damage) jelentőségének hangsúlyozását a diagnosztika területén is. 2009 novemberében, a IV. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencián elfogadott állásfoglalás<sup>4</sup> megjelenik az MHT 2009-es irányelveiben is. A metabolikus szindrómát már 2007-ben is önálló klinikai fogalomnak fogadta el az ESH/ESC. 2009 szeptemberében megjelent az ESH metabolikus szindrómáról szóló állásfoglalása. Az irányelvekben ennek megfelelően a diabetes mellitust és a metabolikus szindrómát is a nagy kockázatú kategóriába soroltuk, s külön meghatároztuk a globális kardiometabolikus kockázatot az alábbiak szerint:

Nagy kockázattal rendelkezőnek tekintendő az egyén, ha legalább három hagyományos kockázati tényezője (dohányzás, hasi elhízás, hypertonia, hypercholesterinaemia és/vagy magas LDL-C, alacsony HDL-C) van és legalább egy a „reziduális” kockázati elemek közül is jelen van: szénhidrátanyagcsere-zavar (IFG vagy IGT), emelkedett éhomi vagy posztprandi-

ális trigliceridszint, kóros húgysavérték, alvási apnoe, még abban az esetben is, ha a rá jellemző SCORE-érték kisebb mint 5%. A „reziduális kockázatok” közé sorolható még az inzulinrezisztencia (clamp, HOMA), a gyulladás (hsCRP), a protrombotikus állapot jelzői (fibrinogén, PAI-1, homocisztein), az apoB, Lp(a) és apoA1. Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a „reziduális kockázatok” – kellő evidencia, illetve technikai lehetőségek híján – ma még nem részei a mindennapos hazai orvosi kockázatfelmérésnek.

2008-ban megjelent a hypertonia kialakulásának kockázatát előre jelző Framingham-pontrendszer, amely egymásra épülően a szisztolés vérnyomást, a nemet, a testtömegindexet, a diasztolés vérnyomást, a dohányzást és a szülők magas vérnyomását veszi figyelembe. A pontrendszer előre jelző értékét európai populáción is igazolták.

A nőkre és férfiakra külön algoritmust használó modellt, melyet „*Reynold's risk score*” néven klinikai használatra javasoltak, az alábbi tényezőket tartalmazta: kor, szisztolés nyomás, hsCRP, össz- és HDL-koleszterin, dohányzás, HbA<sub>1c</sub> (ha diabeteses a vizsgált egyén) és korán fellépő szívizominfarctus a családban. Ez a modell megbízható fölényt mutatott a Framingham-mel és az ATP-III-mal szemben, ugyanis a kockázati kategóriákat jobban szétválasztja egymástól: a kis, közepes I, közepes II és nagy kockázatú besorolás a 10 éven belüli 5% alatti, 5–10% közötti, 10–20% közötti és 20%-nál nagyobb kardiovaszkuláris kockázatot jelenti.

### Terápiás vonatkozások

Továbbra is hangsúlyozandó, hogy a hypertoniás beteg kezelésének elsődleges célja a cerebro-reno-kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése. Ez megköveteli az összes felismert rizikófaktor elleni küzdelmet, valamint a célszervkárosodások és a társbetegségek gyógyítását is az eredményes vérnyomáscsökkentés mellett.

Mindenekelőtt fel kell mérni a beteg teljes kardio-metabolikus kockázatát. Ez dönti el, hogy

- azonnali gyógyszeres antihipertenzív kezelés javasolt-e, a rizikófaktorok lehetőség szerinti eliminálása és a társbetegségek kezelése mellett (*a nagy és a nagyon nagy többletkockázatú csoportban*), vagy
- 3–6 hónapig a nem-gyógyszeres kezelés mellett a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt, s a gyógyszeres vérnyomáscsökkentés csak ennek eredménytelensége esetén szükséges (*a közepes többletkockázatú csoportban*), vagy
- a beteg 6–12 hónapig történő rendszeres megfigyelése javasolt, a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt (*a kis többletkockázati csoportban*).

### Kockázati tényezők

Külön foglalkozunk a hypertonia mellett egyidejűleg fennálló rizikófaktorokra (protrombotikus álla-

pot, dyslipidaemiák, a szénhidrát-anyagcsere zavara) irányuló kezeléssel. Javasoljuk napi egy alkalommal 50–100 mg aszpirin (acetilszalicilsav) adását azoknak a hypertoniás betegeknek, akiknek korábbi kardiovaszkuláris eseményük volt, vagy akiknek a vese-funkciója károsodott, ha a vérnyomás már stabilan beállt. Javasoljuk 50 év felettieknek, ha nagy vagy nagyon nagy többletkockázatuk van a koszorúér-betegségekre, és ha nem áll fenn gyomor-bélrendszeri, vagy egyéb vérzés veszélye. Az aszpirin este történő bevétele hozzájárulhat a vérnyomáscsökkentő kezelés eredményességéhez. A koleszterincsökkentő kezelés azoknak javasolt, akik

- vagy a nagy kockázatú kategóriába tartoznak (kardiovaszkuláris betegségben, diabetes mellitusban, krónikus veseelégtelenségben szenvedők, illetve tünetmentes nagy kockázatú egyének) és életmód-változtatás után is 4,5 mmol/l feletti a szérumkoleszterin- és/vagy 2,5 mmol/l feletti az LDL-koleszterin-szintjük,
- vagy igen nagy kockázatúak és a szérumkoleszterin a 3,5 mmol/l-es, az LDL-koleszterin a 1,8 mmol/l-es célérték felett marad,
- vagy közepes kockázatúak (kettő vagy több rizikófaktor, a kardiovaszkuláris Framingham-pontrendszer szerint 15–20% között, SCORE 3–4%) és koleszterinszintjük 5 mmol/l, LDL-koleszterin-szintjük a 3 mmol/l felett marad,
- kis többletkockázat esetén (0-1 kockázat, Framingham pontrendszer szerint 15% alatt, SCORE 3% alatt) csak 6,5 mmol/l feletti szérum koleszterinszint esetén javasolt gyógyszeres kezelés,
- nagy kardiovaszkuláris kockázatú (Framingham-pontrendszer szerint >20%, SCORE szerint ≥5%), kardiovaszkuláris eseménymentes hypertoniás betegeknek akkor is indokoltnak tartjuk a sztatinkezelés mérlegelését, ha a szérum koleszterin- és LDL-koleszterin-szintje nem emelkedett. A legnagyobb mértékű mortalitáscsökkenés a koleszterinszintézisét gátló szerekkel (sztatinek) érhető el.

### Hypertonia

Az antihipertenzív terápia célja a normális vagy optimális vérnyomás elérése. Kiemelten hangsúlyozzuk, hogy fontos a beteg életvitelének és kezelésének irányítása során a beteg számára szóbeli és írásos információkat adni, a felmerült kérdéseket megválaszolni. Pontos információt kell adni a vérnyomásról, a hypertoniáról, a rizikófaktorokról és a prognózisról, a terápia által nyújtott előnyökről, annak kockázatáról, esetleges mellékhatásairól.

Javasolható, hogy minden hypertoniás betegben az elérendő célvérnyomás 120–140/70–80 Hgmm között legyen. Az ezt alátámasztó evidenciák időskorban azonban még hiányosak. Ugyanakkor vesekárosodás esetén a vérnyomás csökkentése 110/60 Hgmm-ig nef-



roprotectív hatásának bizonyult. Az ESH 2007-ben megjelent irányelveinek újraértékelésével (2009) összhangban tehát fontos megjelölni azt a vérnyomásértéket is, aminél alacsonyabbra aggályos a vérnyomás csökkenteni. Elsősorban a nagy kockázatú coronariabetegyek esetén fontos, hogy a vérnyomást ne csökkentjük 120/70 Hgmm-es szint alá, mert az ennél alacsonyabb vérnyomás esetén a nagyszámú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok post-hoc analízise szerint fokozódott a koszorúér-események kockázata.

A nem-farmakológiai kezelés hatásával és módzataival számos előző útmutató foglalkozott, az elvek lényegében nem változtak. Továbbra is kiemelt jelentőségű a sófogyasztás csökkentése, amely elsődleges és másodlagos prevenció „értékű”. A Magyar Hypertonia Társaság társadalmi összefogást javasol az élelmiszeripari és feldolgozóipari változtatások – a sófelhasználás csökkentése – érdekében.

Az MHT 2009-es irányelveiben külön foglalkozunk a sport és a hypertonia kapcsolatával. A rendszeres edzés sportáganként eltérő módon csökkenti a nyugalmi vérnyomást. Statikus erősport (súlyemelés, testépítés, dobóatlétika) esetén a vérnyomás emelkedik, ezzel szemben a dinamikus erősportok (cselgáncs, karate, ökölvívás) csökkentik a vérnyomást. Allóképességi sportok (kerékpár, öttusa, evezés, kajak-kenu, úszás, vízilabda) esetén azonban férfiakban a nem sportolókkal összehasonlítva nagyobb a vérnyomás. A vízi sportot űzőkben a vérnyomás szintén magasabb, mint a megfelelő szárazföldiekben. A dinamikus sportok, így a labdajátékok (labdarúgás, kosárlabda, röplabda, tenisz), illetve a gyorsasági (atlétika, magas-, és távolugrás, vívás), és esztétikai (aerobik, torna, ritmikus sportgimnasztika, tánc, szinkronúszás) sportot végzők esetén egyértelműen csökken a vérnyomás. Nem ajánlható, hogy hypertoniás beteg ellenőrzés nélkül kezdjen testedzést. Hypertoniás egyéneknek közepes intenzitással naponta (!) 35–40 percn át végzett fizikai aktivitás javasolt. Elsősorban gyors séta (6 km/óra feletti sebességgel), könnyű testi munka, kocogás, kerékpározás, fiatalabbaknak a csapatsportok közül a laddarúgás, kézilabda, röplabda, illetve az egyéni sportok közül a tenisz, golf, lovaglás ajánlott, mely tevékenységek nem járnak hirtelen vérnyomás-növekedéssel és folyamatos ellenőrzés mellett biztonsággal végezhető.

### Gyógyszeres antihipertenzív kezelés

Nagy kardiometabolikus kockázat esetén már emelkedett normális vérnyomás esetén is ajánlható a gyógyszeres kezelés a nem-gyógyszeres kezelés mellett. Ezt a véleményt elsősorban esetkontrollos tanulmányok és metaanalízisek, illetve *post-hoc* analízisek adatai támasztják alá, közvetlen bizonyítékok még nincsenek.

A napi egyszeri adagolású, 24 óránál hosszabb hatású készítmények alkalmazása javasolt. Az ilyen készítmények javítják a beteg együttműködési készségét, csökkentik a vérnyomás ingadozását, aminek

következtében egyenletesebb, hatékonyabb vérnyomáscsökkenés érhető el. A nagy többletkockázatú betegek esetén, vagy ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, rögtön kombináció/fix kombináció alkalmazása javasolt. Törekednünk kell a vérnyomás mielőbbi (lehetőleg egy hónapon belüli) normalizálására. A betegek túlnyomó többségében, különösen a nagy kardiometabolikus kockázatú betegekben szükséges a gyógyszer-kombinációk alkalmazása. Célszerűbb a terápiát kiegészíteni egy második gyógyszerrel, mint az eredeti készítmény adagját tovább emelni, mert a különböző hatástani csoportba tartozó szerek kombinálása lényegesen jobban csökkenti a vérnyomást, s a két szer egymás mellékhatásait is gátolhatja. A béta-blokkolók (BBL) kardiovaszkuláris primer preventív hatása hypertoniás betegekben a stroke-ot kivéve nem bizonyítható (s ez a hatásuk is gyengébb, mint egyéb antihipertenzívumoké), és előnytelen metabolikus hatásuk van (a carvedilol és nebivolol kivétel), azaz csökkentik az inzulinérzékenységet, fokozzák a diabetes mellitus incidenciáját, különösen thiazid diuretikummal együtt adva, ezenkívül testsúlynövekedést és erektilis diszfunkciót okozhatnak. Ezért alkalmazásuk akkor javasolt, ha a hypertonián kívül egyéb javallatuk is van (pl. szívelégtelenség, coronariabetegség, ritmuszavar, hyperthyreosis, aorta-aneurysma, alfa-blokkolókkal együtt phaeochromocytomában), vagy ha a kombinált kezelés részeként adásuk szükséges. Több randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította hypertoniás betegekben a diuretikumok (DIU), a kalciumantagonisták (CCB), az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) kedvező preventív hatását a cerebro-reno-kardiovaszkuláris morbiditásra és a mortalitásra, valamint a béta-blokkolók hatását a szívizominfarctus másodlagos prevenciójára.

A számos lehetséges kombináció közül az ESH újragondolt irányelveivel egyetértésben az előnyben részesítendő kombinációk a következők:

- DIU + ACE-gátló,
- DIU + ARB,
- DIU + CCB,
- ACE-gátló + CCB (hazai és nemzetközi vizsgálatokban ez a leggyakrabban alkalmazott kombináció), de
- az ARB + CCB kombináció is – elsősorban hatásszerű vizsgálatok alapján – megalapozott.

A különböző betegcsoportokban a fenti kombinációkkal végzett összehasonlító vizsgálatok a szervesroprotectív, morbiditást és mortalitást csökkentő hatást jól dokumentálták, azonban a különböző kombinációs kezelésekre eredményessége eltérő volt. A teljességre nem törekedve néhány véleményünk szerint fontos vizsgálatot önkényesen kiemelünk. A hypertoniás és balkamra-hyperthrophias betegekben az ARB (+DIU) számos tekintetben előnyösebbnek bizonyult, mint a BBL+DIU (LIFE vizsgálat), a CCB (+ACE-gátló) is előnyösebb volt, mint a BBL (+DIU)

(ASCOT vizsgálat), az ACE-gátló + CCB előnyösebb volt, mint az ACE-gátló + DIU (ACCOMPLISH vizsgálat). Ugyanakkor hangsúlyozzuk, hogy az ACE-gátló (perindopril) + DIU (indapamid) kiváló preventív hatásának bizonyult a stroke-on átesett (PROGRESS vizsgálat), a T2DM-ban szenvedő (ADVANCE vizsgálat) és a 80 évnél idősebb (HYVET vizsgálat) betegekben.

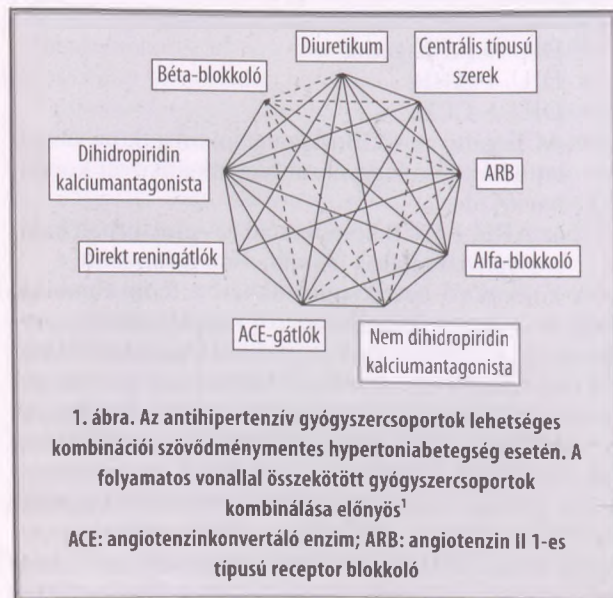
Az irányelvek gyógyszeres terápia fejezete kiegészült a már hazánkban is törzskönyvezett (forgalomban még nem lévő) új antihipertenzív csoporttal és első képviselőjének alkalmazási lehetőségeivel (direkt reningátlók; aliskiren). Ennek megfelelően a hipertoniabetegség kezelésében hatékonyan alkalmazható gyógyszerkombinációk kombinációs lehetőségei nonaéder formájában kerültek ábrázolásra a korábbi nyolcszög helyett (1. ábra).<sup>10</sup>

Itt külön nem részletezzük, csak felhívjuk a figyelmet arra, hogy az MHT 2009-es irányelvekben részletesen foglalkozunk a hipertóniás betegek kezelésére alkalmazható gyógyszerek farmakokinetikai és farmakodinamiai interakcióival, ezek mindennapi jelentőségével, a másodlagos hipertóniák diagnosztikájával és kezelésével, valamint első alkalommal a hipertóniások munkaképessége orvos szakértői véleményezésének fontos szempontjaival.

#### Antihipertenzív terápia egyes társbetegségek esetén

Akut ischaemiás stroke-betegekben a legújabb nemzetközi és hazai ajánlás szerint<sup>3</sup>

- 220/120 Hgmm vérnyomásérték alatt a beteg vérnyomását nem kell csökkenteni. Ennél magasabb vérnyomás esetén a csökkentés mértéke ne legyen 20%-nál nagyobb az első 2 órában; általában elfogadhatónak tartják az ilyen értékek kb. 15%-kal történő csökkentését a stroke-ot



követő 24 óra során. A gyorsabb vagy nagyobb mérvű vérnyomáscsökkentés ronthatja a cerebrális véráramlást, ezért kerülendő.

- Trombolízis esetén a vérnyomás célértéke 185/110 Hgmm alatt van (ez az ajánlás tapasztalati és nem vizsgálati evidenciákon nyugszik).
- Azonnali vérnyomáscsökkentés javasolt egyidejű akut szívizominfarctus, szívelégtelenség, akut veseelégtelenség, hipertenzív encephalopathia, aortaív-dissectio (kontrollált hypotensio a cél!) esetén.

A célérték:

- megelőző hypertoniabetegség esetén 180/100–105 Hgmm,
- megelőző hypertoniabetegség nélkül 160–180/90–100 Hgmm
- trombolízis alatt a szisztolés vérnyomás értéke 185 Hgmm alatt.

Vérzéses stroke esetén sincs az antihipertenzív kezelésre vonatkozó, kellően nagy, befejezett randomizált, kontrollált vizsgálat, ezért a terápiás útmutatók egyelőre obszervációs vizsgálatokon, retrospektív statisztikai elemzéseken, valamint szakértői véleményeken alapulnak. Az azonnali kismértékű (20% / 2 óra) vérnyomáscsökkentés indokolt, mivel az emelkedett vérnyomás a vérzést fenntartja, esetenként súlyosítja. Sajnos nem igazolódott, hogy az intenzívebb (140/90 Hgmm-ig) vérnyomáscsökkentés a károsodás mértékét vagy a mortalitást tekintve előnyösebb lenne a kevésbé intenzív (160/100 Hgmm) terápianál (INTERACT vizsgálat).

Az American Heart Association (2007) ajánlása szerint agyi állományvérzés esetén, ha a szisztolés nyomás >200 Hgmm és az arteriolás középnyomás >150 Hgmm, akkor folyamatos infúziós vérnyomáscsökkentés indokolt, az értékek 5 percenként történő mérésével. Ha a szisztolés vérnyomás >180 Hgmm, az artériás középnyomás >130 Hgmm, és intracranialis nyomásfokozódás valószínű, akkor intermittáló vagy folyamatos infúziós kezelés jön szóba úgy, hogy az agyi perfúziós nyomás 60–80 Hgmm között legyen. Ha a szisztolés vérnyomás >180 Hgmm, az artériás középnyomás >130 Hgmm, de nincs intracranialis nyomásfokozódásra utaló jel, akkor enyhe vérnyomáscsökkentés javasolt (pl. 110 Hgmm-es arteriolás középnyomás, 160/90 Hgmm-es célérték), intermittáló vagy folyamatos infúziós kezeléssel, a beteg állapotának negyedóránként történő ellenőrzése mellett.

A gyógyszerválasztásnál különös figyelmet érdemel, hogy a választott szer ne növelje az intracranialis nyomást. Javasolt szerek a labetalol, az esmolol, az enalaprilát, a hidralazin és a nitroglicerín. Fontos tudni, hogy a stroke-ban a vérnyomás néhány nap múlva spontán csökken. Amennyiben nem normalizálódik, akkor antihipertenzív kezelés elkezdése szükséges. Stroke után javasolt antihipertenzív szerek: az ACE-gátlók/ARB-k, a thiazid diuretikumok (különösen az indapamid) és a kalciumantagonisták.

## Stroke-prevenció hypertoniás betegekben

Az előző és a jelenlegi európai és hazai irányelvek egyaránt hangsúlyozzák, hogy a legfontosabb a vérnyomás normalizálása. Korábbi vizsgálatokból és metaanalízisekből kiderült, hogy az egyes antihipertenzív szerek és kombinációik preventív hatásában különbség mutatkozik. A diuretikumok, kalciumantagonisták, angiotenzinreceptor-blokkolók és ACE-gátlók preventív hatása jól dokumentált. E tekintetben a béta-blokkolók kevésbé voltak hatékonyak. Nem ilyen egyértelmű a helyzet a másodlagos stroke-prevenció esetében. A diuretikum indapamid effektusát, az angiotenzinreceptor-blokkoló losartan hatását, az eprosartanét is evidenciavizsgálat bizonyította, és egyértelműen kedvező eredményeket mutatott a perindopril+indapamid kombinációra nemcsak hypertoniás, hanem normotenzív, stroke-on átesett egyénekben is. További kedvező adatokat ismertek a sztatinok és a thrombo-cytaaggregációt-gátló szerek hatására vonatkozóan is.

## Krónikus vesebetegség és hypertonia

A hypertonia, diabetes mellitus és az obesitas népbetegséggé válásával, valamint a korszerű kezelési lehetőségek élethosszabbító eredményeképpen egyre gyakoribbá válik a szövődményesen kialakuló krónikus vesebetegség. Ennek jelzőtünete lehet a glomerulusfiltráció (GFR) csökkenése, a nephropathia-nephrosclerosis kialakulásának jelzője. Mind a vesebetegség, mind a veseelégtelenség súlyosságának megállapítására, mind pedig a terápia és progresszió követésére alkalmas lehet a becsült GFR rendszeres vizsgálata. Ma már a hazai laboratóriumok 60%-a megadja a szérumkreatinin-vizsgálat kérésekor a GFR-értéket is. 60 ml/perc alatti értéknél már jelentősen fokozódik a kardiovaszkuláris kockázat is. Hasonlóan fontos a microalbuminuria, proteinuria vizsgálata a hypertoniás betegek kardiovaszkuláris kockázatbecslésekor és a renális progresszió mérésekor. A legjelentősebb renális célszervvédelem a célértéket elérő vérnyomáscsökkentés, amely diabetes mellitusban és vesebetegségben 130/80 Hgmm alatt van.<sup>8</sup> Ennek elérésére legalább három vérnyomáscsökkentő kombinálásra van szükség, ami alapesetben az ACE-gátló + kalciumantagonista + diuretikum, illetve ARB kombinációját jelenti(heti). A microalbuminuria és proteinuria, valamint a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése érdekében az ACE-gátló és ARB gyógyszerek kombinációja előnyös is lehet számos nemzetközi vizsgálat eredménye alapján. A gyógyszeres terápia mellett ugyancsak fontos a nem-gyógyszeres vérnyomás- és kockázatsökkentő lehetőségek alkalmazása is. Az emberek egy része sóérzékeny, veséjük kevésbé képes kiválasztani a nátriumot a vizeletbe. A nátriummegszorítás – a sófogyasztás csökkentése – nagyobb vérnyomáscsökkentő hatású középkorúakban, idősekben, valamint hypertoniásokban, cukorbeteggekben, illetve krónikus vesebeteggekben.

Az MHT 2009. évi új irányelve a fent ismertetetté-  
ken kívül részletesen foglalkozik a diabeteses, idős-  
korú és terhes hypertoniás betegek kezelésével, vala-  
mint a gyermekkori hypertoniabetegséggel is. Az erre  
vonatkozó újabb ajánlásokat a közlemény második  
részében ismertetjük.

## Irodalom

1. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. 9. kiadás. Szerk.: Kiss I. Írta a Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága (MHT-SZIB). *Hypertonia és Nephrologia* 2009; **13** (S2): 81.
2. A hypertonia ellátás szakmai és szervezeti irányelvei. Szerk: Farsang Cs, Kiss I, Szegedi J. LAM 1996; **Suppl.**
3. Az iszkémiás stroke és tranzienis iszkémiás attack ellátásának szakmai irányelvei 2008. Az European Stroke Organisation (ESO) Végrehajtó Bizottsága és az ESO Szerző Bizottsága.
4. A IV. Magyar Kardiovaszkuláris Terápiás Konszenzus Konferencia. Romics L, Szollár L, Farsang Cs, Karádi I, Merkely B, Kiss I. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum, 2009. november 6.
5. Kékes E, Jánosi I, Kiss I: Mi jellemzi a hypertoniás betegeket Magyarországon? Adatok a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter vizsgálatából. II. rész. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004; **9**: 61-62.
6. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, de Châtel R, Farsang Cs, Kiss I: Kardiovaszkuláris rizikó a magyarországi hipertoniás betegekben – A Magyar Hypertonia Társaság „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalmanak első eredményei. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; **11**: 474-480.
7. Kiss I, Jánosi I, Kékes E: Mi jellemzi a hypertoniás betegeket Magyarországon? Adatok a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter vizsgálatából. I. rész. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; **8**: 771-774.
8. Kiss I: Kockázat és célértékek hypertoniabetegségben: vérnyomás, mikroalbuminuria, glomerulus filtrációs ráta. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; **12**: 3-6.
9. Kiss I: A Szív és Érendszeri Nemzeti Program jelentősége és lehetőségei. *Hypertonia és Nephrologia* 2009; **13**: 69-74.
10. Kiss I: Direkt renin-gátlók a cardiovascularis-renalis kockázat és betegség progresszió csökkentésében és kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2009; **13**: 189-192.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang Cs, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruizlope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HAJ, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; **27**: 2121-2158.

Levelezési cím: Dr. Farsang Csaba  
Fővárosi Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák  
Mátrix Intézete, Kardiometabolikus Centrum  
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.  
E-mail: csaba.farsang@gmail.com

# A VESEBETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK ÚJ MEGÍTÉLÉSE

Dr. Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A vese választja ki a vízoldékony toxinokat és a víz romboló erejének megszelídítésében is részt vesz. Ilyen irányú működésének jó jelzője a glomerulusfiltrációs ráta (GFR). A becsült GFR (eGFR) és a microalbuminuria a kardiovaszkuláris morbiditás és halálozás érzékeny jelzője. Fontos lehet a vérben keringő vízoldékony toxinok vesén keresztüli kiürülése, mert felgyülemelésük esetén atherosclerosis és vesekárosodást okoznak. Minél nagyobb a keringő toxinszint, annál jelentősebb vesekárosodást és proteinuriát vált ki, ami további nephronvesztéshez, GFR-csökkenéshez, és ily módon további toxinszint-emelkedéshez vezetve circulus vitiosus alakulhat ki. Ennek az ördögi körnek a megszakítása a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS-ra) ható gátlószerekkel vagy sztatinokkal megelőző hatású nem csak a vesebetegség kialakulását és progresszióját, hanem a kardiovaszkuláris morbiditást és halálozást illetően is. Tehát a RAAS-gátlók és a sztatinok egyszerre ér- és vesevédő hatásúak, azaz GFR-megtartók, és ezen keresztül másodlagosan is atherosclerosis-prevenziót fejthetnek ki.

**Kulcsszavak:** atherosclerosis, glomerulusfiltrációs ráta, toxinok, vesefunkció, víz romboló ereje

**Wittmann I: NEW APPROACH FOR THE TREATMENT OF RENAL DISEASES**

**SUMMARY:** Kidney is responsible for the elimination of the water-soluble toxins and take part in the regulation of water homeostasis. Glomerular filtration rate (GFR) is a well defined parameter of the kidney for these functions. Estimated GFR (eGFR) and microalbuminuria are predictors for cardiovascular morbidity and mortality. Elimination of the water-soluble circulating toxins seems to be an important function of the kidney because accumulation of these toxins can lead to atherosclerosis and kidney damage. Increasing level of these water-soluble toxins evokes kidney damage and proteinuria which induces further nephron loss and this way leads to the decrease of GFR, which results further accumulation of these toxins terminating in a vicious circle. Breaking of this vicious circle is possible by using inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and by statins and these are preventive not only in the point of view of the development and progression of the kidney damage but also for the cardiovascular morbidity and mortality. Thus, RAAS inhibitors and statins are at the same time vasculo- and renoprotective, i.e. they restore GFR and through this mechanism they are also antiatherogenic.

**Key words:** atherosclerosis, glomerular filtration rate, toxins, kidney function, destructive force of water

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 426–430.

Miközben a laikusok számára is köztudottá vált, hogy a vese egyik fontos feladata a méregtelenítés, az általános orvosi közgondolkodás mintha elfeledkezett volna erről. A veseműködés egyre részletesebb megértése elvonja a figyelmet a közismert összefüggésekről. Mindinkább elfogadottá válik a becsült glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) fogalma, azonban kevesen gondolnak arra, hogy ez a vese vízháztartást egyensúlyban tartó és a vízoldékony mérgeket kiválasztó működését is tükrözi.

A mérsékelt éghajlaton a vérnyomás<sup>3,17,18,21,24,31</sup> és a szívizominfarctus, illetve a stroke<sup>4,7,15,16,27,19</sup> szezonális ingadozása, mégpedig a tél végén és a tavasz elején válik gyakoribbá, azaz akkor, amikor a legkevesebbet segít a verítékezés a folyadék és a nátrium kiürítésében. Ugyanilyen szezonális ingadozás a trópusokon nem mutatható ki sem a vérnyomás,<sup>13</sup> sem az

infarctus<sup>1,12</sup> tekintetében. Ráadásul az is ismert, hogy az afrikai származású népességben, akiknél a forró éghajlat miatt a folyadék- és a nátriumkiválasztásban nagy szerepe van a verítékezésnek, a vese másként reagál a folyadéktúlterhelésre. Ilyen és hasonló gondolatok vezettek ahhoz, hogy az alább részletezésre kerülő megközelítés megfogalmazódott bennem, amit természetesen alapvetően meghatározott tanárain véleménye, és az, hogy elsősorban az anyagcsere- és a vesebetegségekkel, illetve a hypertóniával foglalkozom.

**A GFR folytonos kardiovaszkuláris kockázati tényező**

A legutóbbi hazai ajánlás<sup>20</sup> szerint nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelent, ha a vese glomerulusfunk-

cióját tükröző eGFR 60 ml/perc alatti (normálisan 90 ml/perc feletti az értéke). Vajon honnan és miért ez a küszöbérték?

Sok nefrológus úgy gondolkodik, hogy a vese glomerulusfunkciója 30–40 éves kortól kezdődően „normálisan” évente 1 ml/perccel csökken, és így 70–80 éves korra „normálisan” 30–60 ml/perc közötti értéket vesz fel. A csökkenés üteme nem hypertoniás, nem diabeteses, nem atheroscleroticus egyénekben valóban 1 ml/perc/év körüli, azonban az így kialakult 30–60 ml/perces GFR egyáltalán nem normális!

Az Európai Hypertonia és Kardiológiai Társaság 2007-es ajánlása szerint<sup>14</sup> a microalbuminuria ún. szubklinikus célszerv-károsodásnak minősül. Ez azt jelenti, hogy a kockázati tényezők (pl. hyperglykaemia, hypertonia, dyslipidaemia stb.) és a klinikailag manifeszt célszerv-károsodás (pl. szívizominfarctus, stroke stb.) között helyezkedik el. Mérése azért fontos, mert közvetlen kapcsolatban áll a klinikailag manifeszt célszerv-károsodással, és ezért prediktív értéke nagy. Számos paraméter prediktív értékét, hozzáférhetőségét és költségét tüntettem fel rangsor szerint az 1. táblázatban (az ESH/ESC 2007-es ajánlása nyomán).<sup>14</sup> Felmerül a kérdés, hogy vajon miért ilyen jó előre jelzője az eGFR és a microalbuminuria a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek? Véleményem szerint azért, mert a vese a vízdékony mérgek eliminációs szerve és a vízháztartás központi szabályozója. A diabetes mellitusban nagy mennyiségben és a normális körülmények között kisebb mértékben termelődő toxinok nem csak ér-, hanem nefrotoxikusak is, és fokozzák az albuminuriát is (1. ábra). A toxinok és az általuk is növelt albuminuria együttesen nephronvesztéshez, azaz a GFR csökkenéséhez vezet. A GFR csökkenése tovább emeli a toxinok keringő szintjét a kiválasztás csökkenése miatt, ami így circulus vitiosushoz vezet. Ennek az ördögi körnek a kimenetele – az érkárosító toxinok akkumulációja miatt bekövetkező atherosclerosis keresztül – a kardiovaszkuláris morbiditás és halálozás megemelkedése lesz. Ez a megközelítés magyarázatot adhat arra, hogy miért olyan jó kardiovaszkuláris jelző az eGFR és a microalbuminuria (1. táblázat).

Felmerülhet annak lehetősége is, hogy az eGFR azért ilyen jó prediktivitású, mert csökkenésének üteme az egész szervezet érkárosodását mutatja, így semmi mászt nem jelent, mint csak hasznos „markert”. Ennek ellentmond az, hogy azoknál a betegeknél is fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelent a csökkent eGFR, akiknél a vesefunkció beszűkülése elsődleges (pl. immunológiai eredetű) vesebetegség miatt következik be.

Az 1. ábra segítségével könnyen belátható, hogy minden egységnyi GFR-vesztés növeli a keringő, vízdékony toxinok szérumszintjét és rontja a vese folyadék-háztartási egyensúlyt fenntartó képességét. Ez úgy is megfogalmazható, hogy a víz romboló ere-

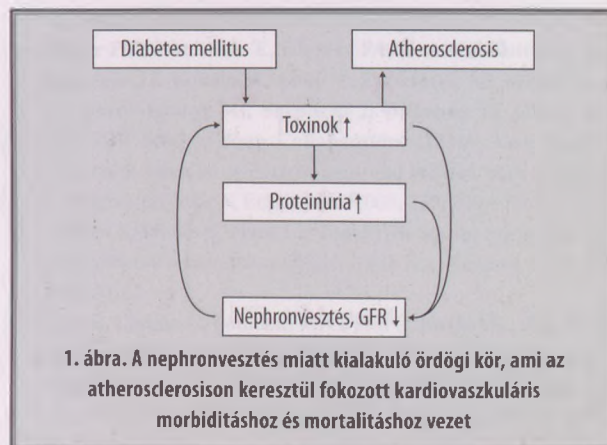
**1. táblázat. Különböző markerek kardiovaszkuláris prediktivitása, hozzáférhetősége és ára az ESH/ESC 2007-es ajánlása alapján<sup>14</sup> módosítva**

Marker	CV prediktív érték	Hozzáférhetőség	Ár
eGFR	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+
EKG	++	++++	+
Echokardiográfia	+++	+++	++
IMT	+++	+++	++
Coronaria Ca <sup>2+</sup>	+	+	++++
Endoteliális diszfunkció	++	+	+++

CV: kardiovaszkuláris; eGFR: becsült glomerulusfiltrációs ráta; IMT: carotis intima-media vastagság; Coronaria Ca<sup>2+</sup>: coronaria kalciumtartalmának kimutatása  
Megjegyzés: A CV prediktív érték és a hozzáférhetőség annál jobb, minél több kereszt jelöli, az ár annál jobb, minél kevesebb kereszt jelöli

jét a vese tartja kordában, egy olyan szervezetben, amelyben a víz részaránya 60–70%. Belátható egyszerű logikai úton, hogy a víz romboló erejének kordában tartását a vese minden egyes GFR-egység elvesztése esetén csökkenő mértékben tudja elvégezni. Tehát logikai úton megközelítve a kóros tartományon belül nem lehet küszöbértéke a GFR és a kardiovaszkuláris kockázat összefüggésének; ez a kapcsolat folytonos. Ezért azt is megkockáztatom, hogy az ún. „időskori, normális” GFR-vesztés lehet, hogy szokványos, de mindenképpen ártalmas, hiszen nagyobb keringő toxinszinthez és beszűkülő vízháztartás-szabályozó képességhez vezet. Ez a toxinszint-emelkedés is szerepet játszhat az ún. „öregedési betegségek” (hypertonia, diabetes, atherosclerosis, cataracta stb.) kialakulásában.

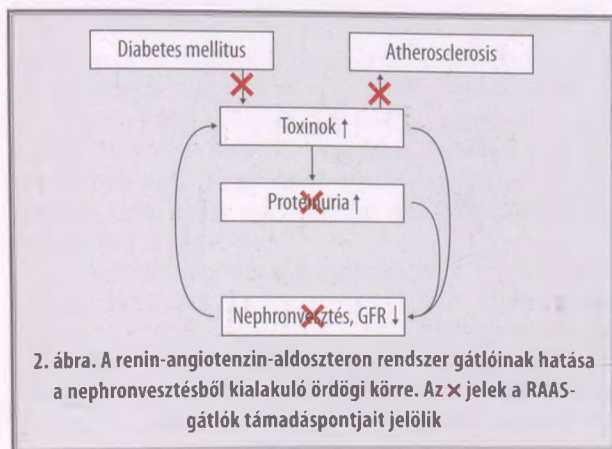
Ezeket a logikai következtetéseket ún. „evidence based medicine” adatok is alátámasztják. Többek között két nagy tanulmányra lehet itt felhívni a figyelmet. Az egyik szerint a perifériás érbetegség,<sup>30</sup>



a másik szerint az összalálózás<sup>2</sup> és az eGFR közötti összefüggés a kóros tartományban folytonos, nincs 60 ml/perc esetén küszöbértéke. Ebből következik, hogy az a feladatunk, hogy minél nagyobb (de természetesen nem hiperfiltrációs) GFR-értéket tartunk fenn az atherosclerosis megelőzése és progressziójának csökkentése érdekében. Másképpen fogalmazva, minden eljárás, ami mérsékli a GFR-vesztést, alkalmas lehet a kardiovaszkuláris és a vesebetegségek kezelésére. Két ilyen, fontossága és elérhetősége alapján kiemelt eljárást, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) gátlását és a sztatinkezelést ismertetem a következőkben.

### A RAAS gátlása egyszerre ér- és vesevédő

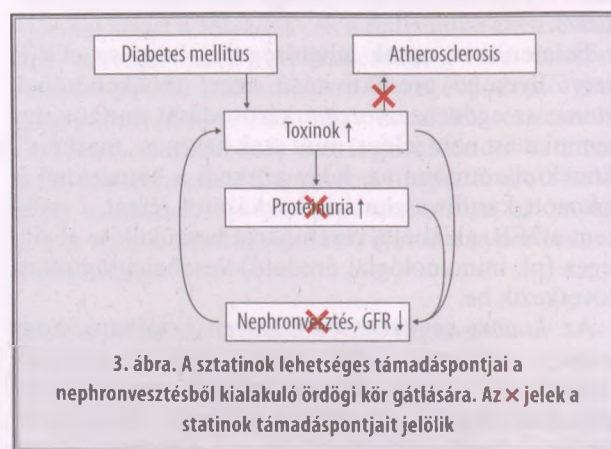
A nemzetközi és a hazai ajánlások szerint egy adott beteg kardiovaszkuláris és vesekockázata jól becsülhető aktuális fehérjeürítése alapján. Erre utal az 1. táblázat is. Az is valószínűsíthető, hogy amilyen mértékben csökkenti egy kezelés a proteinuriát, olyan mértékben csökkenthető a veseelégtelenség, az ischaemiás szívbetegség és a szívelégtelenség kockázata is.<sup>8</sup> Ezeknek a betegségeknek az esetében a RAAS-gátlók több támadásponton is beavatkoznak, ezeket a 2. ábrán mutatom be. A RAAS-gátlók csökkentik az intracelluláris oxidatív stresszt (pl. a NAD(P)H-oxidáz enzim aktivitásának csökkentése révén). A nem enzimátikus glikáció és egyéb toxintermelő folyamatok függenek az oxidatív stressztől, így aktivitásuk RAAS-gátló jelenlétében kisebb, és ezzel a keringésbe kerülő toxinok mennyisége is csökken. A RAAS-gátlók ezáltal és közvetlen módon is mérséklik a fehérjevizelést, ami védi a nephronokat a pusztulástól, azaz megtartja a GFR-t. A RAAS-gátlók közvetlen módon antiatherogének, és ehhez adódik a bemutatott örödi kör megszakítása által kifejtett kedvező hatásuk is. Ezért hypertóniás cukor-, vesebetegnek, metabolikus szindrómában szenvedőnek és nem hypertóniás proteinuriás betegnek – a terhesség idejét kivéve – RAAS-gátló adása javasolt.



### A sztatinkezelés egyszerre ér- és vesevédő

Közismert a sztatinok antiatherogén hatása, és a közelmúltban jelent meg Paragh munkacsoportjának közleménye a sztatinok proteinuriát csökkentő hatásáról.<sup>10</sup> Néhány eredmény a sztatinok ún. pleiotrop hatásának jelentőségét hangsúlyozza a proteinuria csökkentésében.<sup>25,29</sup>

Az eddig vázoltak fényében fontos lehet a sztatinok esetleges GFR-t befolyásoló hatása, és valószínűsíthető, hogy ha mérséklik a proteinuriát, akkor csökkenthetik a GFR-vesztést is. Ilyen szempontból vizsgálva az utóbbi évek közleményeit elsőként a Heart Protection Study eredménye ötlük szembe, amely szerint a simvastatint szedők szérumkreatinin-szintjének növekedése a tanulmány ideje alatt szignifikánsan kisebb volt, mint a placebo csoportban.<sup>6</sup> Egy másik, szintén simvastatinnal végzett vizsgálatban a GFR-megtartó hatás függetlennek tűnt a zsírsavcsere kifejtett hatástól.<sup>29</sup> Pravastatinnal végzett vizsgálatban a GFR-megtartó képesség a GFR <40 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> csoportban kifejezettebb volt, mint az ennél jobb vesefunkciójúakban, ráadásul a proteinuriás betegekben ez a hatás még jelentősebb volt.<sup>28</sup> A GREACE tanulmányban az atorvastatin GFR-megtartó hatását figyelték meg,<sup>3</sup> és a Treat to New Targets tanulmányban ez a hatás dóziszfüggőnek bizonyult.<sup>26</sup> Egy metaanalízis szerint a sztatinok szignifikáns mértékben csökkentették a GFR-vesztést.<sup>23</sup> Rosuvastatin alkalmazása során egészséges önkéntesekben azt tapasztalták a JUPITER tanulmányban, hogy a GFR nagyon kis különbséggel, de szignifikánsan nagyobb maradt a kezelt csoportban a placebohoz képest.<sup>22</sup> Állatkísérletes eredmények azt erősítik meg, hogy a pleiotrop hatás szerepet játszhat a pravastatin vesevédő tulajdonságában.<sup>25</sup> Mindezek alapján a sztatinok kedvező hatását is elhelyeztem ábrámban (3. ábra). A sztatinok tehát csökkentik a proteinuriát, ezen keresztül közvetve, de valószínűleg közvetlen hatásmechanizmussal is mérséklik a GFR-vesztést, ami csökkenti az örödi kör kialakulásának valószínűségét. Így közvetett módon, a vese megtartása révén is, csökkentik az atherosclerosis kialakulásának és progresszióját.



ójának kockázatát. Ezért proteinuriás, GFR-vesztéssel járó betegségek (diabetikus nephropathia, nephroszindróma stb., de nem a gyors progressziójú glomerulonephritis) kezelésében a sztatinok helye lehet.

### Következtetés helyett

Ne feledkezzünk meg arról, hogy a víz romboló erejét a vese tartja kordában, ezért is nagyon fontos a GFR megtartása RAAS-gátlók alkalmazásával. Másrészt ismert ugyan, hogy „Jelenleg a sztatinokat a kardiovaszkuláris betegségek esetén kell használni”,<sup>9</sup> mégis „...nehéz ellenezni a sztatinkezelést mint add-on terápiát krónikus vesebetegségben”.<sup>11</sup>

### Irodalom

1. **Al-Yusuf AR, Kolar J, Bhatnagar SK, Hudak A, Smid J:** Seasonal variation in the incidence of unstable angina and acute myocardial infarction: effect of dry hot climate on the occurrence of complications following acute myocardial infarction. *J Trop Med Hyg* 1986; **89:** 157-161.
2. **Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA:** Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; **351:** 1285-1295.
3. **Andersen UO, Henriksen JH, Jensen G; Copenhagen City Heart Study Group:** Sources of measurement variation in blood pressure in large-scale epidemiological surveys with follow-up. *Blood Press* 2002; **11:** 357-365.
4. **Aronow WS, Ahn C:** Seasonal variation of deaths from fatal myocardial infarction, primary cardiac arrest, sudden cardiac death, and refractory congestive heart failure in older persons living in New York City. *J Am Med Dir Assoc* 2000; **1:** 258-260.
5. **Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M:** The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004; **57:** 728-734.
6. **Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group:** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361:** 2005-2016.
7. **Crawford VL, McCann M, Stout RW:** Changes in seasonal deaths from myocardial infarction. *QJM* 2003; **96:** 45-52.
8. **de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM:** Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; **65:** 2309-2320.
9. **Fried LF:** Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* 2008; **74:** 571-576.
10. **Harangi M, Sztanek F, Paragh Gy:** A sztatinok és a proteinuria. *Hypertonia és Nephrológia* 2007; **11:** 237-243.
11. **Joles JA:** Statins and small GTPases: Koch's postulates and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23:** 433-438.
12. **Ku CS, Yang CY, Lee WJ, Chiang HT, Liu CP, Lin SL:** Absence of a seasonal variation in myocardial infarction onset in a region without temperature extremes. *Cardiology* 1998; **89:** 277-282.
13. **Makhseed M, Musini VM, Ahmed MA, Monem RA:** Influence of seasonal variation on pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; **39:** 196-199.
14. **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A:** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; **28:** 1462-1536.
15. **Marchant B, Ranjadayalan K, Stevenson R, Wilkinson P, Timmis AD:** Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of environmental temperature. *Br Heart J* 1993; **69:** 385-387.
16. **Mavri A, Guzic-Salobir B, Salobir-Pajnic B, Keber I, Stare J, Stegnar M:** Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; **12:** 359-365.
17. **Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Matsuoka H:** Seasonal variations in office and home blood pressures in hypertensive patients treated with antihypertensive drugs. *Blood Press Monit* 1998; **3:** 101-106.
18. **Nakajima J, Kawamura M, Fujiwara T, Hiramori K:** Body height is a determinant of seasonal blood pressure variation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2000; **23:** 587-592.
19. **Näyhä S:** Cold and the risk of cardiovascular diseases. *Int J Circumpolar Health* 2002; **61:** 373-380.
20. **Pados Gy:** Kockázatbesorolás a kardiovaszkuláris veszélyeztetettség szerint. *Metabolizmus* 2008; **6(Suppl):** 33-36.
21. **Prasad GV, Nash MM, Zaltzman JS:** Seasonal variation in outpatient blood pressure in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; **72:** 1792-1794.
22. **Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group Collaborators (I332):** Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; **359:** 2195-2207.
23. **Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M:** Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17:** 2006-2016.
24. **Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G:** Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; **16:** 1585-1592.

25. Sharyo S, Yokota-Ikeda N, Mori M, Kumagai K, Uchida K, Ito K, Burne-Taney MJ, Rabb H, Ikeda M: Pravastatin improves renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the mevalonate pathway. *Kidney Int* 2008; **74**: 577-584.
26. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman, Wenger NK, for the **Treating to New Targets Investigators**: Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the treating to new targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 1131-1139.
27. Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, Wegscheider K, Völler H: Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *Am Heart J* 1996; **132**: 579-585.
28. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC; **Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators**: Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1605-1613.
29. Tonolo G, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Nosadini R: Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int* 2006; **70**: 177-186.
30. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD: Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 629-636.
31. Winnicki M, Canali C, Accurso V, Dorigatti F, Giovinazzo P, Palatini P: Relation of 24-hour ambulatory blood pressure and short-term blood pressure variability to seasonal changes in environmental temperature in stage I hypertensive subjects. Results of the Harvest Trial. *Clin Exp Hypertens* 1996; **18**: 995-1012.

Levelezési cím: Dr. Wittmann István  
 Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum  
 7624 Pécs, Pacsirta u. 1.  
 E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu



# A PRAEDIABETES KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A praediabetes (IFG [emelkedett éhomi vércukor] és/vagy IGT [csökkent glukóztolerancia]) klinikai jelentősége az elmúlt években átértékelődött, miután megfelelően kivitelezett tanulmányok egyértelműen igazolták, hogy ebben az állapotban nemcsak a 2-es típusú diabetes, hanem a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázata is fokozott. A praediabetes felismerésére a klinikai gyakorlatban a terheléses vércukor-vizsgálat elvégzése ajánlott, de indokolt az egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők feltárása is. A praediabeteses egyének kis százalékában diabetes-specifikus microangiopathiás szövődmények is jelen lehetnek, gyanú esetén ezért indokolt a retinopathia, nephropathia vagy neuropathia korai jeleinek vizsgálata. Praediabetesben életmód-terápia folytatandó, az esetleg jelen lévő egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők szükség szerinti gyógyszeres kezelése mellett.

**Kulcsszavak:** diabetes mellitus, praediabetes, IFG (emelkedett éhomi vércukor), IGT (csökkent glukóztolerancia), macroangiopathia diabetica, microangiopathia diabetica

Jermendy Gy: THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF PREDIABETES

**SUMMARY:** The clinical significance of prediabetes (IFG [impaired fasting glucose] and/or IGT [impaired glucose tolerance]) has been markedly changed in the last couple of years because epidemiological studies documented that not only the risk of overt type 2 diabetes but that of cardiovascular morbidity could also increase at these stages of glucose intolerance. In clinical practice, the oral glucose tolerance test is the method of choice for detecting early stages of glucose intolerance. In addition, traditional cardiovascular risk factors should also be evaluated. As diabetes-specific late complications may occur in prediabetes, early signs of diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy should be investigated in subjects with specific symptoms. Life-style changes should be implemented in subjects with prediabetes, however, cardiovascular risk factors should also be treated appropriately.

**Key words:** diabetes mellitus, praediabetes, IFG (impaired fasting glucose), IGT (impaired glucose tolerance), diabetic macroangiopathy, diabetic microangiopathy

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 431–440.

**RÖVIDÍTÉSEK:** ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); IFG: emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose); IGT: csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); OGTT: orális glukóztolerancia-teszt; WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

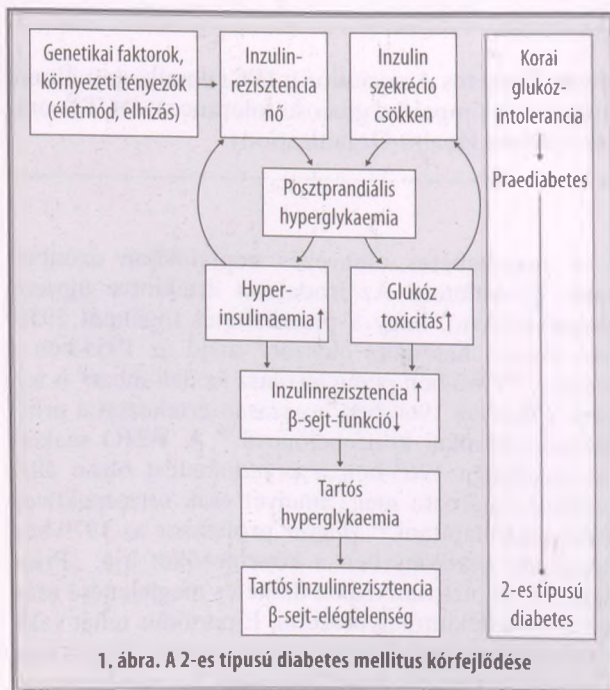
A praediabetes fogalmát az Amerikai Diabetes Társaság (ADA: American Diabetes Association) szakértői bizottsága vezette be néhány évvel ezelőtt. A 2-es típusú diabetes előállapotát jelentő közös megnevezés a prevenció szemléletének térhódításával széles körben elterjedt. A glukóztolerancia praediabetesként megnevezett stádiumához ma az emelkedett éhomi vércukor (IFG: impaired fasting glycaemia, a WHO nevezéktana szerint impaired fasting glucose) és a csökkent glukóztolerancia (IGT: impaired glucose tolerance) sorolandó. Izolált IFG-ről és izolált IGT-ről akkor beszélünk, ha az állapot csak önmagában mutatható ki, egyes esetekben azonban a két állapot együttesen is jelen lehet (IFG/IGT).

A praediabetes elnevezés napjainkban azonban csak újjászületett. Az irodalmat áttekintve ugyanis megállapítható, hogy a praediabetes fogalmát 1950-ben Barach használta először,<sup>4</sup> majd az 1955-ben a lengyel,<sup>16</sup> 1962-ben pedig az olasz irodalomban<sup>3</sup> is feltűnt. Ellenberg 1964-ben hosszasan értekezett a praediabetes klinikai koncepciójáról.<sup>13</sup> A WHO szakértői bizottsága 1965-ben a praediabetest olyan állapotként határozta meg, amelyet csak retrospektíven lehet megállapítani.<sup>46</sup> Magyar professzor az 1979-ben megjelent kézikönyvben a következőket írja: „Praediabetesről biztosan csak a diabetes megjelenése után lehet visszatekintőleg beszélni. E periódus tehát valójában nincsen, legfeljebb volt vagy lehetett. Vagyis csak akkor beszélhetünk praediabetesről, ha már bizonyos,

hogy a betegnek diabete van.”<sup>28</sup> A WHO szakértői bizottsága 1985-ben statisztikai kockázati csoportokat hozott létre,<sup>47</sup> ide sorolva a diabetes korábbi és lehetséges zavarait (previous abnormality of glucose tolerance [PrevAGT], potential abnormality of glucose tolerance [PotAGT]), ezeket a kategóriákat azonban az 1999-ben megújított ajánlás eltörölte.

Az IFG fogalmát (éhomi vércukorérték 6,1–6,9 mmol/l) az ADA szakértői bizottsága – megtartva az IGT kategóriát – 1997-ben vezette be,<sup>38</sup> a fogalmat a WHO is elfogadta.<sup>45</sup> Nem sokkal később (2003-ban) azonban az ADA szakértői bizottsága a kategória alsó határértékét alacsonyabb szinten javasolta meghúzni (IFG: éhomi vércukor 5,6–6,9 mmol/l).<sup>39</sup> Ez a javaslat széles körű vitára adott okot, Európában élesen támadták a gondolatot,<sup>6</sup> s azt a WHO a mai napig nem tette magáévá.<sup>44</sup>

Napjainkban a praediabetes fogalma a szakirodalomban egyre terjed. Ez annak ellenére alakul így, hogy a WHO helyteleníti ezt az elnevezést.<sup>44</sup> Arra hivatkoznak ugyanis, hogy a stigmatizáció az esetek egy részében felesleges aggodalmat kelt (miután nem minden praediabetes-esetből alakul ki ténylegesen diabetes). A WHO a praediabetest jelző állapotra a köztes hyperglykaemia (intermediate hyperglycaemia) elnevezést ajánlotta, ez a megnevezés azonban mind ez ideig egyáltalán nem honosodott meg. Valószínű, hogy a praediabetes fogalma feltartóztatlanul terjedni fog a hazai gyakorlatban is. E helyen kell megemlíteni, hogy a metabolikus szindrómát ma nevezéktanilag nem soroljuk a praediabetes fogalmkörébe, annak ellenére, hogy a metabolikus szindróma szerepe a 2-es típusú diabetes kórfejlődésének kezdeti stádiumában egyértelműen dokumentált.



Szoros értelemben véve ugyancsak nem sorolják a praediabetes körébe a gesztációs diabetest, noha kétértelműen a gesztációs diabetes egyes esetekben alapot teremthet az évekkel később detektálható 2-es típusú diabetes kialakulásához.

### A szénhidrátanyagcsere-zavar stádiumai

Mai ismereteink szerint a 2-es típusú diabetes kórfejlődése évekre elnyúlik, a progresszió jellegzetesen tünetmentes, és a háttérben zajlik. A hosszú kórfejlődés során az inzulinrezisztenciának és a béta-sejtek működési zavarának van jelentősége, a két patofiziológiai eltérés egymáshoz viszonyított jelentősége a kórfejlődés során változik (1. ábra). A szénhidrátanyagcsere-zavar stádiumait az éhomi vércukorszint és az orális glukóztolerancia-teszt (OGTT) 2 órás értéke alapján állapíthatjuk meg. Az 1. táblázat a WHO-kritériumok szerinti kategóriákat tünteti fel.<sup>44</sup> Tünetmentes egyének esetén a kórismét sohasem szabad egyetlen kóros vércukorérték alapján kimondani. Követelmény, hogy ilyen esetben legalább egy további, más alkalommal történő, ismételt vizsgálat eredménye is kóros legyen. A diagnózis megállapításához csak professzionális laboratóriumban mért vércukorértékek használhatók.

### Praediabetes: IFG és/vagy IGT

A diabetes mellitus diagnosztikus kritériumát el nem érő, de a fiziológiás értékektől eltérő vércukorszintek

**1. táblázat. A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006)**

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glukózkoncentráció, mmol/l (vénás plazma, laboratóriumi mérés)
Normális glukóztolerancia	
• Éhomi vércukorszint	≤6,0
• OGTT 2 órás érték	<7,8
Emelkedett éhomi vércukor (IFG)	
• Éhomi vércukorszint	≥6,1 de <7,0 (azaz: 6,1–6,9)
• és OGTT 2 órás érték	<7,8
Csökkent glukóztolerancia (IGT)*	
• Éhomi vércukorszint	≤7,0
• és OGTT 2 órás érték**	≥7,8 de <11,1 (azaz: 7,8–11,0)
Diabetes mellitus	
• Éhomi vércukorszint	≥7,0
• vagy OGTT 2 órás érték	≥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.

\*\*Ha a 2 órás értéket nem méri, a diagnózis bizonytalan, IGT vagy diabetes ugyanis nem zárható ki.

a szénhidrát-anyagcsere enyhébb zavarára utalnak. Az IFG és az IGT a cukoranyagcsere átmeneti állapotai a normális glukóztolerancia és a diabetes mellitus között. Az IFG és az IGT egymással nem helyettesíthető fogalom. Az IFG az éhomi, az IGT pedig a posztprandiális (illetve terhelés utáni) állapotnak az élettanitól való eltérését jelenti. Az IFG-t és IGT-t együttesen károsodott glukózreguláció (impaired glucose regulation) névvel jelölték néhány évvel ezelőtt. Az ADA szakértői bizottsága az IFG-t és IGT-t együtt praediabetes névvel illeti. Az elnevezés arra utal, hogy ez az állapot a diabetes körfejlődése diabetest megelőző stádiumának tekinthető.

Az IFG és IGT kialakulásának hátterében meghúzódó patofiziológiai tényezőket *Faerch és mtsai*<sup>14</sup> a közelmúltban összegezték (2. táblázat). Összefoglaló jelleggel azt lehet megállapítani, hogy az izolált IFG kialakulásában a máj csökkent inzulinérzékenysége, a béta-sejtek diszfunkciója és/vagy csökkent mennyisége, a megváltozott GLP-1-szekréció és az aránytalanul megemelkedett glukagonelválasztás játszik döntően szerepet. Az izolált IGT-t a csökkent perifériás inzulinérzékenység, a közel normális hepatikus inzulinérzékenység, a béta-sejt-funkció progresszív romlása, a GIP csökkent elválasztása és az aránytalanul megemelkedett glukagonelválasztás jellemzi. IFG/IGT együttes fennállása esetén mind a perifériás, mind a hepatikus inzulinérzékenység csökkent, és a béta-sejt-funkció fokozatos károsodása igazolható.

Az IFG és IGT etiológiai tényezői szintén különböznek egymástól (3. táblázat). Összességében véve az állapítható meg, hogy az izolált IFG kialakulásában az örökletes tényezőknek, a dohányzásnak és a férfi nemnek, az izolált IGT esetében pedig a fizikai inaktivitásnak, az egészségtelen táplálkozásnak és az alacsony termetnek van jelentősége.

A 2-es típusú diabetes körfejlődése során általában először a posztprandiális, később az éhomi vércukorérték emelkedik kóros tartományba.<sup>29</sup> Manifeszt 2-es típusú diabetesben mind az éhomi, mind a posztprandiális vércukorérték kóros, s a HbA<sub>1c</sub>-érték is kórossá válik. *Monnier és mtsai* vizsgálatai nyomán tudjuk, hogy kisebb HbA<sub>1c</sub>-érték esetén döntően a posztprandiális, nagyobb HbA<sub>1c</sub>-érték esetén pedig elsősorban az éhomi vércukorérték kap szerepet a hemoglobin glikációjában.<sup>30</sup>

### Praediabetes – a 2-es típusú diabetes kialakulásának prediktora

Mind az IFG, mind az IGT a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának fokozott kockázatát jelenti, ugyanis követéses vizsgálatok szerint a diagnózis után 5 évvel az IFG-s vagy IGT-s egyének átlag 30–40%-a 2-es típusú cukorbeteggé válik. Számos tanulmányban követték az IFG/IGT-s egyének diabetes-konverzióját, az adatokat a 2. ábra szemlélteti. IFG és IGT együttes fennállása esetén a kockázat

2. táblázat. A praediabeteses állapot patofiziológiája (*Faerch K. és mtsai: Diabetes Care 52: 1714-1723, 2009*)

Patofiziológiai háttér	Izolált IFG	Izolált IGT	IFG/IGT együtt
Izomzat			
• inzulinérzékenység	változatlan	csökkent	csökkent
Máj			
• inzulinérzékenység	csökkent	változatlan	csökkent
• hepatikus glukózttermelés	növekedett	változatlan	növekedett
Pancreas			
• első fázisú inzulinválasz	csökkent	csökkent vagy változatlan	csökkent
• diszpozíciós index*	csökkent	csökkent	csökkent
• glukagonszekréció	növekedett	növekedett	növekedett
Bél			
• GLP-1-szekréció	csökkent vagy növekedett	csökkent vagy növekedett	?
• GIP-szekréció	változatlan	csökkent vagy változatlan	?
Zsírszövet			
• inzulinérzékenység	csökkent	csökkent	?
• szabad zsírsav termelés	nem változott	növekedett	?
• adipocitokin-termelés	?	?	?
Központi idegrendszer (agy)	?	?	?
Vese	?	?	?

\*Diszpozíciós index: első fázisú inzulinválasz a perifériás inzulinrezisztencia figyelembevételével

? nem vizsgálták

GLP-1: glukagonszerű peptid-1, GIP: glukózdependens inzulinotrop peptid

**3. táblázat. Az etiológiai tényezők hatása az éhomi vércukor (izolált IFG), a 2 órás posztprandiális vércukor (izolált IGT) és azok együttes (IFG/IGT) alakulására (Fearch K. és mtsai: Diabetes Care 52: 1714-1723, 2009)**

Etiológiai faktor	Éhomi vércukor (izolált IFG)	2 órás posztprandiális vércukor (izolált IGT)	Éhomi és 2 órás posztprandiális vércukor (IFG/IGT)
<b>Környezeti tényezők</b>			
• fizikai inaktivitás	nincs hatása	nő	?
• helytelen táplálkozás	nincs hatása	nő	nincs hatása
• dohányzás	nő	nincs hatása vagy nő	nő
<b>Örökletes tényezők</b>			
• diabetes családi halmozódása	nő	nincs hatása	nő
• TCF7L2	nő	nő	?
• MTNR1B	nő	nincs hatása	?
• GCK	nő	nő	?
• GCKR	nő	nincs hatása	?
• G6PC2	nő	nincs hatása	?
• FTO	nő	nincs hatása	?
• PPARG	nő	nincs hatása	?
<b>Nem és antropometriai adatok</b>			
• férfi nem	nő	csökken	nincs hatása
• alacsony születési súly	nő	nő	?
• alacsony termet felnőttkorban	nincs hatása	nő	?

? nem vizsgálták

TSF7L2: transcription factor 7 like-2; MTNR1B: melatoninreceptor 1B; GCK: glukokináz; GCKR: glukokináz-reguláló fehérje; G6PC2: glukóz-6-foszfátáz C2; FTO: fat mass and obesity-associated (gén); PPARG: peroxisóma proliferátor aktiválta receptor-gamma

számottevően nagyobb, mint izolált IFG vagy izolált IGT esetén.<sup>41</sup>

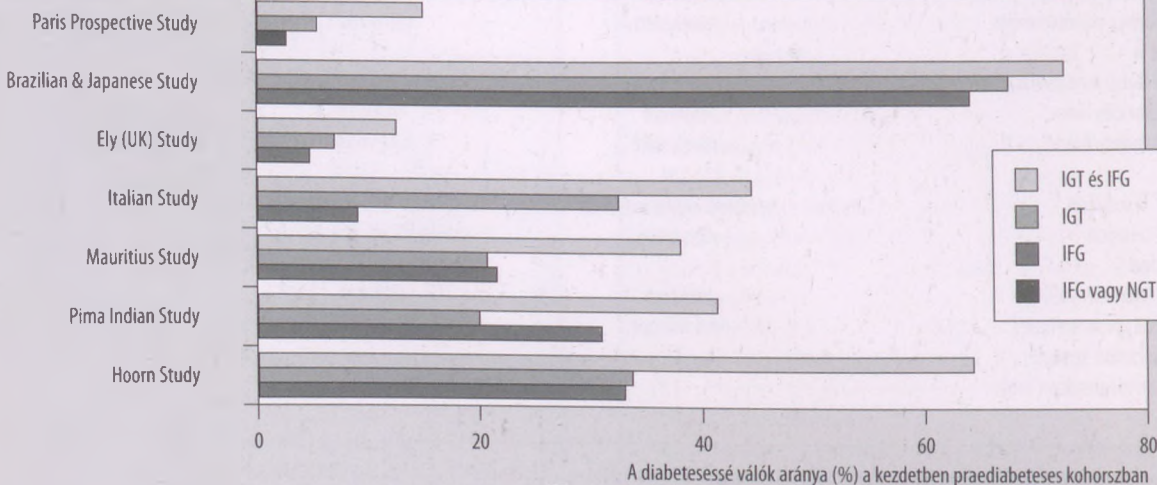
**A praediabetes felismerése**

Az IFG az éhomi vénás vérmintából meghatározott vércukor értéke alapján megállapítható. Az IGT megállapításához előírás szerinti, 75 g glukózzal végzett

**4. táblázat. Klinikai körülmények között terheléses vércukor-vizsgálat (OGTT: orális glukóztolerancia-teszt) végzendő a diabetes és előállapotai tekintetében veszélyeztetett egyének körében<sup>27</sup>**

Veszélyeztetett egyének: Azok a felnőttek (elsősorban 40 év feletti), illetve serdülők (14–18 év közöttiek), akik az alábbi klinikai ismérvek legalább egyikével rendelkeznek:

- Hypertonia (kezelt hypertonia, vagy kezelés nélküli esetben az esti vérnyomás  $\geq 140/90$  Hgmm)
- Elhízás
  - Felnőttek esetén: testtömegindex  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> vagy derékkörfogat >80 cm nőknél, >94 cm férfiaknál
  - Serdülők esetén: az érték meghaladja az életkorra jellemző 90 percentiles értéket
- Elsőfokú rokon 2-es típusú diabetesben szenved
- Elsőfokú rokonok között korai (férfiaknál 55, nőknél 60 év alatt bekövetkezett) kardiovaszkuláris megbetegedés, vagy halálozás szerepel
- Anyák, akik 4000 g súlynál nagyobb gyermeket szültek
- Anyák, akik terhességük alatt cukorbetegek voltak (gesztációs diabetes)
- Érett, kiviselt terhesség után kis (<2500 g) születési súlyú egyének
- Előzményi adatok között szénhidrát- és zsírányagcsere-zavarra utaló adatok szerepelnek (ismert cukorbetegnél nem indokolt cukorterhelés végezni)
- Előzményi adatok között kardiovaszkuláris megbetegedés szerepel



**2. ábra. A 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának gyakorisága praediabeteses egyének 5 éves követése során (Forrás: Unwin és mtsai<sup>41</sup>). IFG: emelkedett éhomi vércukor, IGT: csökkent glukóztolerancia, NGT: normális glukóztolerancia**

OGTT szükséges, a kategorizáláshoz elégséges az éhomi és a 120 perces vércukor mérése. IFG esetén indokolt az OGTT elvégzése. Klinikai körülmények között a praediabetes (illetve diabetes) felismerése érdekében az OGTT elvégzése ajánlott. Népszerűsítő, OGTT-vel végzett szűrővizsgálat nem indokolt, a veszélyeztetett egyének terheléses vércukorvizsgálatát azonban helyes elvégezni. A veszélyeztetett, s ezért OGTT-vel szűrendő egyének felsorolását a 4. táblázat tartalmazza.<sup>27</sup> Az OGTT reprodukálhatósága kívánvalót hagy maga után.<sup>31</sup>

### Kardiovaszkuláris (makrovaszkuláris) kockázat praediabetesben

Praediabetesben (elsősorban IGT-s egyének esetében) gyakoribb a kardiovaszkuláris morbiditás, illetve mortalitás, mint normális glukóztoleranciájú egyének körében<sup>10</sup> (3. ábra). A vércukorérték és a kardiovaszkuláris kockázat közötti összefüggés – a vércukor normális tartományától kezdődően egészen a kóros tartományig bezárólag – folyamatos.<sup>24</sup> A glukóztolerancia fokának minősítésekor ugyanakkor diszkrét kategóriákat (IFG, IGT, diabetes) állítunk fel. Folyamatos változón nyugvó összefüggés esetén a kategorizálás mindig bizonyos önkényességet rejt magában – a kategória határok számszerű értékét tekintve. Noha ez mindig vitára ad okot, de a tényből adódik, hogy manifeszt diabetesben a kardiovaszkuláris kockázat nagyobb, mint praediabetesben, s IGT állapotában nagyobb a kockázat, mint IFG stádiumában. Felmérésekből az is kiderült, hogy IGT és IFG együttes fennállása esetén a kardiovaszkuláris kockázat nagyobb, mint izolált IGT vagy izolált IFG esetén.

Napjainkban a diabetológiai irodalom kimerítően tárgyalja a posztprandiális (illetve terhelés utáni) hyperglykaemia klinikai jelentőségét.<sup>22</sup> Számos adat szól amellett, hogy a posztprandiális hyperglykaemia szerepet kap a 2-es típusú diabetes érrendszeri szövődményeinek patomechanizmusában, de vannak megfigyelések, amelyek ezt a tényt már az IGT stádiumában is igazolták. A posztprandiális hyperglykae-

mia az erek endotheliumát – számos tényező révén – károsítja, s a kóros folyamatok endoteliális diszfunkcióhoz, érösszehúzódáshoz, az érfal simaizomszövetjeinek proliferációjához, s végül atheroscleroticus plakk képződéséhez vezetnek el (5. táblázat).

A posztprandiális (illetve terhelés utáni) hyperglykaemia és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti összefüggés számos epidemiológiai jellegű megfigyelés (DECODE vizsgálat; Honolulu Heart Programme; Rancho-Bernardo Study; Diabetes Intervention Study; Whitehall, Paris és Helsinki Study; Pacific and Indian Ocean Study; Funagata Diabetes Study) igazolta. A praediabetesben (IGT-s egyének körében) végzett randomizált, kontrollált, nagy intervenció vizsgálatok száma azonban kevés, s ezeket a tanulmányokat is elsősorban azért tervezték, hogy adatokat gyűjtsenek a 2-es típusú diabetes megelőzésének lehetőségéről.

### 5. táblázat. A posztprandiális hyperglykaemia vasculotoxicus hatásának összetevői és következményei

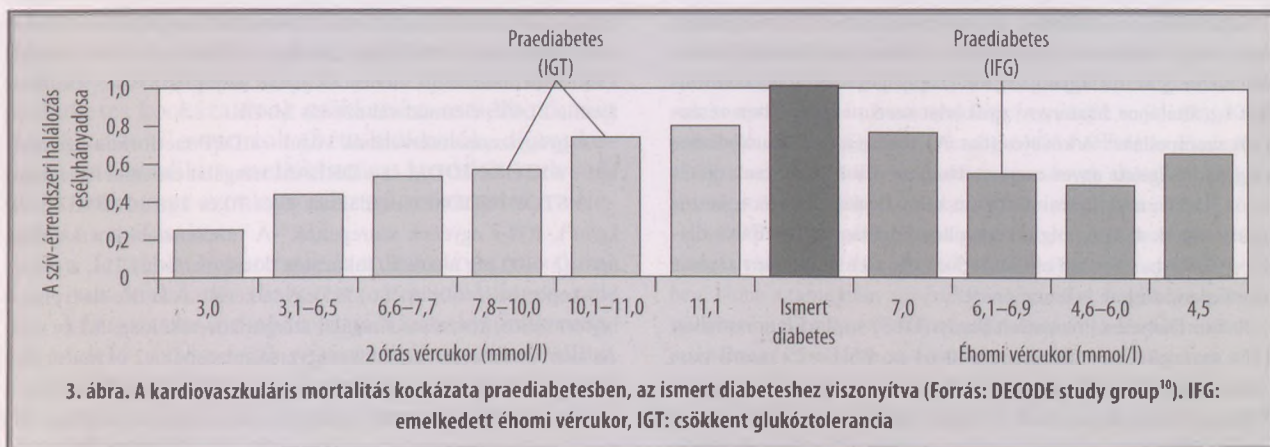
#### Értoxikus tényezők

- szabad gyökök képződése
- adhéziós molekulák expressziójának fokozódása
- inflammatorikus molekulák és citokinek felszabadulása (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ )
- fehérjék glikációja
- endotelin-elválasztás fokozódása
- PKC-aktivitás növekedése
- NO-elválasztás csökkenése
- vazodilatációt eredményező endoteliális relaxáló faktorok csökkenése
- trombocyták adhéziójának növekedése

#### Értoxikus következmények

- endoteliális diszfunkció
- vazokonstriktio
- az érfal simaizomszövetjeinek proliferációja
- aterogén lipidmolekulák felszaporodása
- atheroscleroticus plakk képződése

CRP: C-reaktív protein; IL-6: interleukin-6; TNF- $\alpha$ : tumor nekrosis faktor- $\alpha$ ; PKC: protein kináz C; NO: nitrogén-monoxid



## Mikrovaszkuláris szövődmények praediabetesben

A mikrovaszkuláris szövődményeket (retinopathia, nephropathia és neuropathia diabetica) diabetes-specifikusnak tartjuk, ami azt jelenti, hogy előfordulásukra csak diabetesben számíthatunk.<sup>34</sup> A helyzet azonban nem ennyire egyértelmű. A diabetes diagnózisához használatos határértékeket ugyanis epidemiológiai jellegű tanulmányok eredményeire alapozták, s a manifest diabetesre jellemző vércukor számszerű határértékét ott vonták meg, ahol a microangiopathiás szövődmények (elsősorban a retinopathia diabetica) gyakorisága meredeken emelkedni kezdett. Nyilvánvaló azonban, hogy a határérték közelében, a „normális” tartományban is észlelhető microangiopathiás szövődmény, igaz, hogy csak ritkán. Az irodalomban ennek megfelelően dokumentált, hogy IGT állapotában lévő egyének néhány százalékában kimutathatók a retinopathia vagy nephropathia diabetica enyhe, kezdeti jelei. Az IGT-s egyének körében észlelhető neuropathia diabetica kérdéskörére munkacsoportunk tanulmánya is felhívta a figyelmet.<sup>33</sup> Nem szabad azonban szem elől téveszteni azt, hogy a kezdeti microangiopathiás szövődmények patomechanizmusában nemcsak a glukóztolerancia, hanem kardiovaszkuláris kockázati tényezők, elsősorban a hypertonia jelenléte is bizonyos szerepet kaphat.

## Intervenció praediabetesben a 2-es típusú diabetes kockázatának csökkentése érdekében

A 2-es típusú diabetes megelőzése érdekében életmód-terápiával és gyógyszerekkel végzett intervenciók tanulmányok eredményei ismertek.

Az életmódbeli és étrendi előírások betartásának szerepét, a rendszeres fizikai aktivitás, sportolás jelentőségét több tanulmányban vizsgálták. A régebbi vizsgálatok összegzése *Hu és mtsai* tanulmányában<sup>19</sup> található, az újabb megfigyelések közül kiemelkedik a Kínában végzett Da Qing vizsgálat, a finn Diabetes Prevention Study (DPS), illetve az Egyesült Államokban folytatott Diabetes Prevention Program (DPP) életmódbeli változtatást vizsgáló ága (e tanulmány azonban a gyógyszeres intervenció [metformin, illetve rövid ideig troglitazon] eredményességét is tesztelte).

A Da Qing vizsgálatban IGT-s betegek (n=577) szerepeltek, akiket csak diétát tartó, csak fokozott fizikai aktivitást megvalósítók, illetve a kettőt együtt végzők csoportjába soroltak, kontrollként az általános háziiorvosi gyakorlat szerinti kezelésben részesülők szerepeltek.<sup>32</sup> A követés (hat év) végére a 2-es típusú diabetes gyakorisága az egyes csoportokban az alábbi volt: csak diétát tartók 43,8%, csak fizikai aktivitást megvalósítók 41,1%, a kettőt együtt végzők 46,0%, míg a kontrollcsoportban a 2-es típusú diabetes 67,7%-ban fordult elő. A kedvező hatás a tanulmány zárását követő periódusban is fennmaradt.<sup>25</sup>

A finn Diabetes Prevention Study (DPS) során Finnországban IGT-s egyéneket (n=522, életkor 40–64 év, BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) vizsgálták átlag 3,2 év követési idővel.<sup>40</sup> A bevont egyének egy részét szokásos tanácsokkal látták el (kontrollcsoport), másik részük azonban részletes, egyénre szabott – az étrendi előírások betar-

tását és a fizikai aktivitás fokozását biztosító – tanácsokat kapott (intervenciócsoport). Az utóbbi csoportban a cél az volt, hogy a testsúly legalább 5–10 kg-mal csökkenjen, illetve a BMI kerüljön 25 kg/m<sup>2</sup> alá. A testsúlycsökkenés átlaga az intervenciócsoportban az első év végén 4,2 kg, a második év végén 3,5 kg volt, ez szignifikáns eltérést jelentett a kontrollcsoportban megfigyelt értékekhez (0,8 kg, illetve 0,8 kg; p<0,001) viszonyítva. A 2-es típusú diabetes kumulatív incidenciája négy év után a kontrollcsoportban 23%, az intervenciócsoportban 11% volt, azaz megfelelő étrenddel és életmóddal a 2-es típusú diabetes relatív kockázata 58%-kal csökkenthetőnek bizonyult. A követés alatt az intervenciócsoportban a metabolikus szindrómára gyakorisága jelentősen csökkent.<sup>20</sup> A DPS zárását követően a bevont betegeket tovább követték, az obszervációs vizsgálati periódus medián követési ideje 3 év volt.<sup>26</sup> Ebben a periódusban a 2-es típusú diabetes incidenciája csökkent azok körében, akik az eredeti vizsgálat zárásakor nem szenvedtek diabetesben (intervenciócsoport: 4,6/1000 betegév, kontrollcsoport: 7,2/1000 betegév; p=0,04; relatív kockázat-csökkenés 36%).

A Diabetes Prevention Program (DPP) tanulmány<sup>12</sup> az Egyesült Államokban végezték, a beválasztás kritériumai az alábbiak voltak: életkor ≥25 év, testtömegindex ≥24 kg/m<sup>2</sup>, éhomi vércukor 5,3–6,9 mmol/l és terheléses (75 g glukóz után 120 perccel mért) vércukorérték 7,8–11,0 mmol/l. A beválasztott egyéneket véletlenszerűen az alábbi intervenciócsoportok egyikébe sorolták be:

1. szokásos életmódbeli tanácsok mellett alkalmazott metformin (2×850 mg naponta),
2. szokásos életmódbeli tanácsok mellett alkalmazott placebo naponta kétszer,
3. intenzív életmódbeli tanácsok. Eredetileg volt egy negyediek csoport is troglitazonnal, de ezt az ágat potenciális mellékhatás-veszély miatt idő előtt, 1998-ban bezárták.

A követés átlagos tartama 2,8 év volt, összesen 3234 egyént soroltak be a vizsgálatba (1082 placebo-ágon, 1073 metformin-ágon, 1079 intenzív életmódváltoztatás-ágon). Az életmódváltoztatás-ágon a beválasztott egyének 50%-a elérte a tervbe vett legalább 7%-os testsúlycsökkenést a 24. hónap végén és 38%-uk a záróvizitnél is tartotta ezt az értéket. A fizikai aktivitás fokozását az előírtaknak megfelelően az ide sorolt egyének 74%-a valósította meg a 24. héten, s ez az érték 58% volt a záróvizit alkalmával. A napi kalóriabevitel e csoportban 450±25 kcal-val csökkent. A 2-es típusú diabetes kialakulásának kumulatív incidenciája a három csoportban az alábbi volt: placebo 11,0; metformin 7,8; életmódváltoztatás 4,8 eset/100 betegév. Az életmódváltoztatás ágon a diabetes incidenciája 58%-kal, a metformin-ágon pedig 31%-kal volt alacsonyabb, mint a placebo-ágon. A harmadik évnél becsült kumulatív diabetes-incidencia az alábbi volt: placebo: 28,9%, metformin 21,6%, életmódváltoztatás 14,4%.

A gyógyszeres intervenciók közül – a DPP metformin-ága mellett – a STOP-NIDDM és a DREAM vizsgálat érdemel figyelmet.

A STOP-NIDDM vizsgálatban 40 és 70 év közötti (BMI 25–40 kg/m<sup>2</sup>), IGT-s egyének szerepeltek.<sup>9</sup> A randomizáláskor az aktív ágra (3×100 mg akarbóz, fokozatos dóziszemeléssel) 714, a placebo-csoportba (3×1 placebo) 715 egyén került. A kettős-vak, placebo-kontrollt, követéses vizsgálat átlagos követési ideje 3,3 év volt. Az akarbózzal kezelt egyéneknél (versus placebo) a 2-es típusú diabetes kialakulása 25%-kal csökkent (p=0,0015). Ez a különbség a tanulmány első éve leteltékor jelentkezett, s utána lényegében változatlanul fennmaradt. Az akarbóz előnyös hatása életkortól, nem-

től és BMI-től függetlenül igazolható volt. Az adatokat értékelték az éhomi, ismételt vércukorérték alapján is. Ha csak ezt tekintették, akkor az akarbóz 32%-kal csökkentette ( $p=0,0010$ ) a diabetes kialakulását. Ha az értékelést az OGTT 2 órás, megismételt kóros adata alapján végezték el, akkor az akarbóz a placebohoz viszonyítva 36,4%-kal ( $p=0,0003$ ) csökkentette a diabetes kialakulását. Az akarbóz nemcsak a glukóztolerancia progresszióját (a diabetes kialakulását) csökkentette, hanem értékelhetően növelte a normális glukóztoleranciába való visszajutás arányát is.

A DREAM vizsgálatban izolált IGT, izolált IFG, illetve IFG/IGT egyének szerepeltek.<sup>36</sup> A bevont betegeket kétszer két faktoriális elrendezéssel véletlenszerűen sorolták be ramipril vagy placebo és rosiglitazon vagy placebo csoportba. A követés időtartama 3 év volt. Az elsődleges kimeneteli végpontot (2-es típusú diabetes kialakulása vagy halál) tekintve a ramipril-ág és a placebo-ág között statisztikailag értékelhető különbség nem volt. A rosiglitazon szedők csoportjában az elsődleges kimeneteli végpont relatív kockázat-csökkenése 60% volt ( $p<0,001$ ). A két csoport esemény-görbéje az észlelés első éve után tért el egymástól. A rosiglitazon előnyös hatása egyaránt érvényesült az IFG, IGT és IFG/IGT csoportban. A hatásban nem volt földrajzi, etnikai, nemi és életkori különbség. A rosiglitazon előnyös hatása annál kifejezettebb volt, mint nagyobb volt a betegek testsúlya, BMI-értéke vagy haskörfogata.

A gyógyszeres intervenció vizsgálatok értékesen bővítették ismereteinket a 2-es típusú diabetes megelőzése terén. Mindazonáltal mai tudásunk szerint praediabetesben nem ajánlott a gyógyszeres kezelés a diabetes prevenciója érdekében (házánkban egyetlen készítmény sincs ilyen indikációval regisztrálva). A hazai szakmai irányelv alapján ma praediabetesben egyértelműen életmódbeli tanácsokat kell adni az érintett egyéneknek a diabetes megelőzése, illetve a normális glukóztolerancia stádiumába való visszatérés érdekében.<sup>1</sup> Nem vitatott ugyanakkor az, hogy a praediabetes stádiumában is igazolható kardiovaszkuláris kockázati tényezőket (hypertoniát, lipideltéréseket, fokozottan trombogén állapotot) az útmutatókban rögzített kezelési célértékek elérése érdekében megfelelően megválasztott antihipertenzív és lipidcsökkentő szerrel, illetve thrombocitaaggregáció-gátló készítménnyel szükség szerint kezelni kell.

Jelentősége van azonban annak, hogy a gyakran társuló hypertonia esetén mely hatástani csoportba tartozó antihipertenzív szert választjuk.<sup>5</sup> Az ACE-gátlók és ARB-k alkalmazásától – számos hypertonia-tanulmány eredménye alapján – az újonnan kialakuló diabetes kockázatának csökkenése remélhető, míg más hatástani csoportok (béta-blokkolók, diuretikumok) metabolikus mellékhatása kevésbé kedvező. Két körülményt azonban célszerű mérlegelni e vélemény formálásakor:

1. a legtöbb hypertonia-tanulmányban az újonnan kialakuló diabeteset nem elsődleges célként, s nem a diabetológia kívánalmainak megfelelő módszerrel regisztrálták – ezzel állhat összefüggésben az a váratlan eredmény, amelyet a DREAM vizsgálat ramipril-ágán figyeltek meg;<sup>37</sup>

2. egy adott hatástani csoporton belül is vannak egyedi tulajdonságok (ld. harmadik generációs béta-blokkolók, indapamid), aminek következtében a hatástani csoportra vonatkoztatott általánosítás szakszerűsége nem teljesen alátámasztott.

## Macroangiopathiás szövődmények alakulása praediabetesben folytatott, a 2-es típusú diabetes megelőzését célzó terápia kapcsán

Az életmód-terápia eredményességét vizsgáló finn tanulmányban (DPS) a 4 évre tervezett aktív megfigyelési szakaszt a zárást követően obszervációs követéssel egészítették ki. Bár a 2-es típusú diabetes incidenciája<sup>26</sup> előnyösen alakult az obszervációs „post-trial” adatgyűjtés ideje alatt az eredeti aktív (versus kontroll) ágon, a 10,6 évre elnyúló követés végén nem volt statisztikailag értékelhető különbség az IGT-s csoport és az összehasonlításként szereplő átlagpopuláció között a kardiovaszkuláris mortalitás alakulása terén.<sup>42</sup>

A farmakológiai vizsgálatok között az IGT-s egyének körében folytatott STOP-NIDDM vizsgálat másodlagos végpontjainak post hoc analízise szolgáltatott biztató eredményeket.<sup>8</sup> A tanulmányban másodlagos végpontként a kardiovaszkuláris eseményeket és a hypertonia előfordulását kísérték figyelemmel. A követés átlagosan 3,3 éve alatt összességében véve 47 beteg (32 a placebo-ágon, 15 az akarbóz-ágon) szenvedett el legalább egy kardiovaszkuláris eseményt. Bármely kardiovaszkuláris esemény kialakulásának relatív kockázata az akarbóz-ágon (a placebo-ághoz viszonyítva) 49%-kal kisebb volt (megbízhatóság határ: 5–72%,  $p=0,03$ ). A követés során 13 szívizominfarctust regisztráltak az alábbi megoszlással: 12 esemény a placebo-ágon, 1 esemény az akarbóz-ágon. A relatív kockázat-csökkenés e tekintetben 91%-nak adódott (megbízhatóság határ: 28–99%,  $p=0,02$ ). Az EKG-analízissel további 8 tünetmentesen elszendevett szívizominfarctusra derült fény (7 a placebo-ágon, 1 az akarbóz-ágon). Összevontan értékelve: 19 szívizominfarctus a placebo-ágon, 2 szívizominfarctus az akarbóz-ágon,  $p<0,001$ ). A vizsgálatban az újonnan kialakuló hypertonia előfordulása is visszaszoríthatónak bizonyult az akarbóz-ágon. A STOP-NIDDM vizsgálat jelentőségét az adja, hogy napjainkban ez az egyetlen befejezett, prospektív, randomizált, klinikai tanulmány, amely intervencióként a posztprandiális hyperglykaemia csökkentését célozta meg IGT-s egyének körében. A *post hoc* elemzés eredményeit az irodalomban széleskörűen megvitatták,<sup>23</sup> aminek eredményeképpen ezeket az adatokat – a később publikált MERIA-7 metaanalízis eredményei<sup>17</sup> ellenére – a szakmai közvélemény jelenleg még további vizsgálatokkal megerősítendőnek tartja.<sup>43</sup> Minden bizonnyal ezért tervezték a jelenleg Kínában zajló ACE vizsgálatot (Acarbose Cardiovascular Evaluation trial), amelyben a kardiovaszkuláris események alakulását elsődleges végpontként elemzik akarbóz (versus placebo) mellett.<sup>18</sup>

A DREAM vizsgálat a 2-es típusú diabetes prevenciójának lehetőségét vizsgálta IFG vagy IGT stádiumában lévő egyének körében. Noha a tanulmány egyértelműen igazolta, hogy a rosiglitazon késlelteti a 2-es típusú diabetes kialakulását, a kardiovaszkuláris események a rosiglitazon-ágon kedvezőtlenebbül alakultak, mint a placebo-ágon. E körülményt elsősorban a rosiglitazon vízvisszatartó hatásával összefüggésben kialakuló szívelégtelenség-esetek növekedése magyarázta.<sup>36</sup>

A szakmai közvélemény érdeklődéssel várja a jelenleg még zajló NAVIGATOR (Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research) és ORIGIN (Outcome reduction with an initial glargine intervention) vizsgálatok eredményeit. A NAVIGATOR vizsgálatban<sup>7</sup> IGT-s egyének, az ORIGIN vizsgálatban<sup>15</sup> IFG-s, IGT-s egyének és rövid betegség-tartamú 2-es típusú cukorbetegség szerepelnek. Mindkét tanulmány egyszerre teszteli a vizsgálatban szereplő gyógyszerek (nateglinid és valsartan, illetve glargin) 2-es típusú diabetest és a kardiovaszkuláris szövődeményeket megelőző hatását.

### Microangiopathiás szövődemények alakulása praediabetesben folytatott, a 2-es típusú diabetes megelőzését célzó terápia kapcsán

E téren kevés adattal rendelkezünk. Egy kis tanulmányban, IGT-s egyének körében (n=32) az egy évig folytatott életmód-terápia hatékonyságát, a praediabeteses neuropathia szövettani jeleinek javulását és a fájdalom csökkenését detektálták.<sup>35</sup> A DPP vizsgálatban, IGT-s egyének körében az átlag 3,4 évig folytatott életmód-terápia, illetve metformin adása az albuminuria mértékére nem volt érdemi befolyással annak ellenére, hogy a kardiovaszkuláris kockázati tényezők előnyösen alakultak és az inzulinrezisztencia a követés során csökkent.<sup>11</sup>

### Gyakorlati teendők

A praediabetes klinikai jelentőségét ma másképpen látjuk, mint egy-két évtizeddel ezelőtt.<sup>2,21</sup> Nincs szó arról, hogy ezt az állapotot csak retrospektíve lehet megállapítani, vagy azt statisztikai kockázati csoportnak kellene tekinteni. A mindennapi klinikai gyakorlatban a praediabest fel kell ismerni, mert ebben az állapotban a 2-es típusú diabetes és a kardiovaszkuláris morbiditás kockázata fokozott. Az érintett egyének esetében megfelelő kezelést kell folytatni. Ennek tengelyében ma az életmód-terápia áll, kiegészítve az esetleg detektálható egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők irányelveiben rögzített, szükség szerinti gyógyszeres kezelésével. Ez a ténykedés vezethet el a manifeszt 2-es típusú diabetes és remélhetőleg a kardiovaszkuláris szövődemények incidenciájának csökkenéséhez.

### 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). *Diabetologia Hungarica* 2009; **17**(Suppl 1): 5-67.
2. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J: International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007; **24**: 451-463.
3. Alessio R: Prediabetic state and early diagnosis of diabetes mellitus. *Riforma Med* 1962; **76**: 943-947.
4. Barach JH: The prediabetic state and its clinical importance. *J Fla Med Assoc* 1950; **37**: 145-148.
5. Barna I: A praediabeteshez társult hypertonia kezelése. *Orv Hetil* 2009; **150**: 917-923.
6. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W: Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; **47**: 1396-1402.
7. Califf RM, Boolell M, Haffner SM, Bethel MA, McMurray J, Duggal A, Holman RR; NAVIGATOR Study Group: Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am Heart J* 2008; **156**: 623-632.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; **290**: 486-494.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 2072-2077.
10. DECODE Study Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; **26**: 688-696.
11. Diabetes Prevention Program Research Group: Changes in albumin excretion in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2009; **32**: 720-725.
12. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403.
13. Ellenberg M: Clinical concept of prediabetes. *N Y State J Med* 1964; **64**: 2885-2991.
14. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A: Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009; **52**: 1714-1723.
15. Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J; Origin Trial Investigators: Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; **155**: 26-32.
16. Grott JW: New symptom syndrome and its importance for early diagnosis of diabetes and prediabetic states in aged. *Pol Tyg Lek* 1955; **10**: 418-420.
17. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; **25**: 10-16.
18. Holman RR, Pan CY: Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res* 2007; **4**(Suppl 1): S128.



19. **Hu G, Lindström J, Tuomilehto J:** Prevention of type 2 diabetes by exercise intervention. *Current Medical Literature* 2003; **20:** 91-96.
20. **Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, Peltonen M, Aunola S, Hämäläinen H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group:** Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008; **31:** 805-807.
21. **Jermendy Gy:** Can type 2 diabetes mellitus be considered preventable? *Diab Res Clin Pract* 2005; **68(Suppl 1):** S73-S81.
22. **Jermendy Gy:** Optimal insulin treatment for patients with type 2 diabetes. Basal or prandial insulin supplementation? *Diab Res Clin Pract* 2006; **74S:** S20-S29.
23. **Kaiser T, Sawicki PT:** Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia* 2004; **47:** 575-580.
24. **Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S:** Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; **164:** 2147-2155.
25. **Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH:** The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; **371:** 1783-1789.
26. **Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J:** Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle-intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; **368:** 1673-1679.
27. **Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja (Halmos T, Hidvégi T, Jermendy Gy, Káplár M, Korányi L, Pados Gy, Paragh Gy, Zajkás G):** A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. *Orv Hetil* 2002; **143:** 785-788.
28. **Magyar I:** A diabetes lefolyása és stádiumai. In: Magyar I, Tamás Gy (szerk): *Diabetes mellitus*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1979; 141-147.
29. **Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR:** The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30:** 263-269.
30. **Monnier L, Lapinski H, Colette C:** Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; **26:** 881-885.
31. **Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Kostene PJ, Popp-Snijders C, Heine RJ:** Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1996; **39:** 298-305.
32. **Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howarde BV:** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; **20:** 537-544.
33. **Putz Z, Tabák AG, Tóth N, Istenes I, Németh N, Gandhi RA, Hermányi Z, Keresztes K, Jermendy G, Tesfaye S, Kempler P:** Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009; **32:** 181-183.
34. **Putz Zs, Kempler P, Jermendy Gy:** Diabetes-specifikus szövődmények prediabetesben. *Orv Hetil* 2009; **150:** 2139-2145.
35. **Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton JR:** Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; **29:** 1294-1299.
36. **The DREAM (Diabetes REDuction Assesment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators:** Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368:** 1096-1105.
37. **The DREAM Trial Investigators:** Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; **355:** 1551-1562.
38. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus:** Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; **20:** 1183-1197.
39. **The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus:** Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26:** 3160-3167.
40. **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salinen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group:** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344:** 1343-1350.
41. **Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG:** Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; **19:** 708-723.
42. **Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group:** Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study - secondary analysis of the randomized trial. *PLoS ONE* 4 (5): e5656, 2009. doi:10.1371/journal.pone.0005656
43. **Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ:** Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD005061.
44. **World Health Organization:** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, Geneva, 2006.

45. **World Health Organization:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva, 1999.

46. **World Health Organization:** Diabetes Mellitus: Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1965 (Tech. Rep. Ser., no. 310).

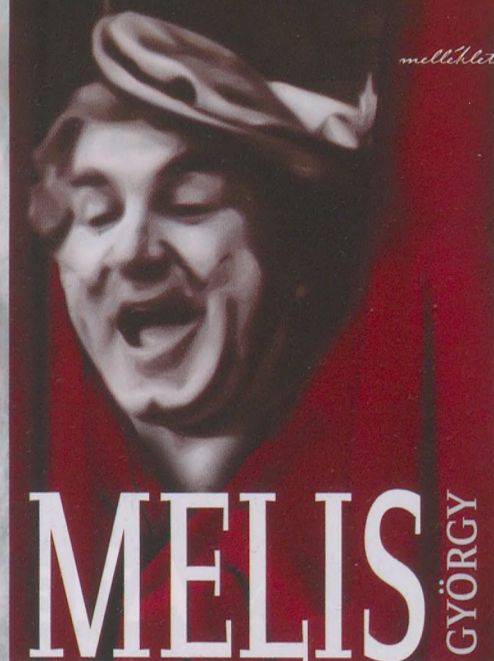
47. **World Health Organization:** Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727).

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

A könyv megjelenésének napjaiban ünnepeltük Melis György színpadra lépésének 60. évfordulóját: 1949. október 19-én Bizet Carmen c. operájának Morales szerepében láthatta őt először a közönség a Magyar Állami Operaházban. Az évfordulóra kiadónk egy portréval készült: Winkler Gábor, a Barangolás az operák világában c. négykötetes „operalexikon” szerzője egy olvasmányos, minden részletre kiterjedő életrajzi könyvet állított össze a művészről személyes beszélgetésekből, korabeli kritikákból, újságcikkekből, illetve saját élményekből. Az életmű megismerését a művész rendelkezésünkre bocsátott közel 120 képe illusztrálja. A könyvet névmutató, valamint a művész operaházi szerepeinek, lemezfelvételeinek, filmszerepeinek és a Magyar Rádió számára készített felvételeinek tematikus listái teszik teljessé.



A kötethez CD melléklet is készült, amely igazi gyöngyszem az érdeklődők számára, hiszen eddig lemezen még meg nem jelent felvételeket tartalmaz. Részletek csendülnek fel – egyebek mellett – Mozart, Rossini, Donizetti, Giordano, Leoncavallo, Puccini, Planquette operáiból, Offenbach, Kálmán Imre, Lehár Ferenc operettjeiből, valamint elhangzik Arany János A fülemile c. verse is a művész tolmácsolásában.



*Egy élet az operaszínpadon  
Portré Melis Györgyről*

*Winkler Gábor*

**A könyv CD-melléklettel  
kedvezményes áron  
{3900 Ft + postaköltség}  
megrendelhető közvetlenül a kiadótól.**

**A kiadótól közvetlenül vásárolt példányokhoz  
hagyományos CD-tokot ajándékozunk,  
hogy a melléklet tartalmához méltó módon  
foglalhasson helyet gyűjteményében.**

**Tudomány Kiadó  
{1} 273-2840  
www.tudomany-kiado.hu**

# Aflamin<sup>®</sup> termékcsalád a gyulladássos, fájdalmas állapotok komplex kezelésére



**Aflamin<sup>®</sup>** *filmtabletta*  
aceclofenac 100 mg



**Aflamin<sup>®</sup> rapid**  
aceclofenac 100 mg


*por szuszpenzióhoz*



**Aflamin<sup>®</sup> krém**  
aceclofenac 15 mg/1 g 60 g



RICHTER GEDEON

 **Almirall**

1103 Budapest, Gyömrői út 44. Operatív Marketing Osztály: 431 5720 [www.richter.hu](http://www.richter.hu)  
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

**AFLAMIN<sup>®</sup> KRÉM Gyógyszer megnevezése:** Aflamin krém **Hatóanyag:** 15 mg aceclofenac 1 g krémbe **Terápiás javallatok:** Mindenféle mozgásszervi eredetű lokális fájdalommal és gyulladással járó folyamat kezelésére alkalmazható, beleértve a traumás sérüléseket is. Alkalmazható az in, inszalag, izom és ízületek gyulladástanak csökkentésére, például randulás, tüleröltetés vagy zúródás esetén, valamint derékfájdalomra (lumbago) illetve torticollis, periarthritis esetén. **Alkalmazás:** a készítmény csak külsőleg alkalmazható és kötés alatt nem használható. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával (aceclofenac) vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Nem adható olyan betegeknek sem, akik egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentőre túlérzékenységet mutattak. Nem alkalmazható olyan betegek kezelésére sem, akiknél korábban az acetil-szalicilsav vagy más nem szteroid gyulladásgátló szer asthma rohamot, urticariát vagy acut rhinitist váltott ki. Gyermekes esetekben nincs tapasztalat az Aflamin krém alkalmazásáról, ezért ellenjavallt az adása. **Rendelhetőség:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer **Forgalombahozatali OGYI engedély száma:** OGYI-T-6689-05 **További részletes információkat az alkalmazási előírás tartalmaz!** Az esetleges változások a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tekinthetők meg.

**AFLAMIN<sup>®</sup> és AFLAMIN<sup>®</sup> RAPID Gyógyszerkészítmény megnevezése:** Aflamin filmtabletta és Aflamin rapid por **Hatóanyag:** 100 mg aceclofenac tablettánként/ tasakonként **Terápiás javallatok:** Gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoietica (Morbus Bechterew), arthrosis, valamint egyéb fájdalmas mozgásszervi körképek (pl. periarthritis humeroscapularis és egyéb extraartikuláris rheumatizmusok) esetén. Különböző fájdalmas állapotokban (mint pl. derékfájás, fogfájás, valamint primer dysmenorrhoea) fájdalomcsillapítóként. **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal vagy egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentővel (pl. diklofenak), ill. a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Acetil-szalicilsav (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopirin) vagy más nem szteroid gyulladáscsökkentő mellett jelentkező asthma, urticaria vagy acut rhinitis. Aktív peptikus fekély vagy gastrointestinalis vérzés. Terhesség, szoptatás. Súlyos szív-, vese- vagy májelégtelenség. Akut vérzések. Gyermekkori alkalmazás. **Rendelhetőség:** Csak vényre kiadható gyógyszer. **TB támogatás:** Aflamin 100 mg 30X: 155 Ft, Aflamin 100 mg 60X: 310 Ft, Aflamin rapid 100 mg 20X: 103 Ft. **EÜ támogatás a 8/a és 8/b igénypontra:** Aflamin 100 mg 30X: 507 Ft, Aflamin 100 mg 60X: 2259 Ft. **Térítési díj:** Aflamin 100 mg 30X: 1518 Ft, Aflamin 100 mg 60X: 2917 Ft; Aflamin rapid 100 mg 20X: 1012 Ft. **Térítési díj a 8/a és 8/b igénypontra:** Aflamin 100 mg 30X: 1166 Ft, Aflamin 100 mg 60X: 968 Ft. **Forgalomba hozatali OGYI engedély száma:** filmtabletta 30X: OGYI-T-6689/01; filmtabletta 60X: OGYI-T-6689/03; rapid OGYI-T-6689/06. **További részletes információkat az alkalmazási előírás tartalmaz!** Az esetleges változások a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tekinthetők meg.

# A COXIBOK KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAI

Dr. Keresztes Katalin

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2)-gátlókat eredetileg a hagyományos nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek gyomor-bélrendszeri mellékhatásainak csökkentése érdekében fejlesztették ki, miközben a fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatás változatlan maradt. A specifikus COX-2-gátlók (coxibok) azonban fokozzák a trombotikus kardiovaszkuláris események (szívizominfarctus, stroke) kockázatát. A coxibok protrombotikus hatása mellett e gyógyszerek kedvezőtlen kardioerenális, illetve vérnyomásemelő hatása is legalább ekkora, vagy még nagyobb jelentőségű a szív-érrendszeri kockázat szempontjából. A szerző a ciklooxygenáz-gátlás biokémiai hátterét és a nagy klinikai vizsgálatok eredményeit összegezve tekinti át a coxibok kedvezőtlen szív-érrendszeri hatásaival kapcsolatos jelenlegi ismereteket.

**Kulcsszavak:** nem szteroid gyulladáscsökkentők, coxibok, kardiovaszkuláris kockázat

## Keresztes K: CARDIOVASCULAR EFFECTS OF THE COXIBS

**SUMMARY:** The selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors were originally developed to minimise the gastric side effects of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs, while maintaining the same analgesic and anti-inflammatory properties. However specific COX-2 inhibitors (coxibs) have been associated with an increased risk of thrombotic cardiovascular events (including myocardial infarction and stroke). Beside the putative prothrombotic effect of these agents, their cardiorenal and blood pressure elevating actions may be of equal if not greater importance to cardiovascular risk. In this review the author links biochemical facts concerning cyclooxygenase inhibitors with data from clinical trials and the current body of evidence regarding the cardiovascular toxicities of coxibs is reviewed.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, coxibs, cardiovascular risk

Magy Belov Arch. 2009; 62. 443–449.

A coxibok kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatására 2004 őszén figyelt fel a világ, amikor az APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) vizsgálat eredményeinek hatására a rofecoxibot kivonták a forgalomból. Az APPROVE vizsgálatban a 25 mg-os rofecoxib hatékonyságát vizsgálták a bélrendszeri polipok kiújulásának kivédésében. A három évre tervezett vizsgálatot idő előtt leállították, mivel a vizsgálat 18. hónapját követően a rofecoxibot szedők között közel kétszeres volt a trombotikus szív-érrendszeri szövődmények előfordulása a placebót szedőkhöz képest.<sup>9</sup> A trombotikus események abszolút gyakorisága alapján kiszámították, hogy minden 100, négy évig kezelt beteg közül háromnál alakul ki súlyos trombotikus esemény a rofecoxib szedése kapcsán.<sup>20</sup> Négy évvel korábban az arthritisben szenvedő betegek gyomor-bélrendszeri szövődményeit tanulmányozó VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) vizsgálatban az 50 mg rofecoxibot szedők esetében még ennél is gyakoribb (2,43-szoros) volt a trombotikus események relatív kockázata a naproxennel kezeltékhez képest.<sup>7</sup> Ezt ekkor azonban még nem a rofecoxib protrombotikus, hanem a

naproxen vélt kardioprotektív hatásának tulajdonították.

A kardiovaszkuláris kockázatot fokozó hatás miatt a rofecoxibot követően 2005-ben a valdecoxibot, majd 2007-ben a lumiracoxibot is kivonták a forgalomból.

A coxibok kedvezőtlen szív-érrendszeri hatásának áttekintése különösen aktuális, mivel a ciklooxygenáz (COX) enzimgátlók alkalmazását szükségessé tevő mozgásszervi betegségek, és az ugyancsak nagyon gyakori kardiovaszkuláris kórképek egyidejű előfordulása igen gyakori.

### A ciklooxygenáz-gátlás hatása a kardiovaszkuláris rendszerre

Kardiológiai szempontból a COX enzim néhány, az érrendszert és a homeosztázist érintő hatásának kifejezett jelentősége van. A ciklooxygenáz enzimnek két fő izoenzime létezik: a ciklooxygenáz-1 (COX-1) és a ciklooxygenáz-2 (COX-2). A jól ismert biokémiai folyamatokban az arachidonsavból a COX-1 és COX-2 hatására prosztaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) képződik, amit az izomerázok bioaktív prosztanoidokká

– köztük prosztaciklinné (PGI<sub>2</sub>), tromboxán A<sub>2</sub>-vé (TXA<sub>2</sub>) és prosztaglandinokká (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>) – alakítanak tovább. A COX-1 „konstitutív” enzim, amely szinte valamennyi sejtben állandóan jelen van, míg a nyugvó sejtekben COX-2 csak igen kis mennyiségben fordul elő. A COX-2 képződését nagyrészt a gyulladási folyamatok „indukálják”,<sup>22</sup> de a nyírófeszültség hatására az ép endotheliumban is képződik COX-2.<sup>4</sup>

A COX-1 elsődleges funkciója a sejt normál működését biztosító prosztaglandinok szintézise. Ezen keresztül lényeges szerepet játszik a gyomornyálkahártya védelmében, a vese só-víz háztartásának szabályozásában, és a vérlemezkék TXA<sub>2</sub>-, valamint az endothelium prosztaciklintermelése révén a homeosztázis biztosításában. A trombocytákban egyedül COX-1 fordul elő, ami az arachidonsavat TXA<sub>2</sub>-vé alakítja. A TXA<sub>2</sub> összességében protrombotikus hatású: aktiválja a trombocytáaggregációt; érösszehúzódást és simaizom-proliferációt okoz.

Normál körülmények között az endotheliumban a prosztaciklin (PGI<sub>2</sub>) termelését is elsősorban a COX-1 katalizálja. Fizikai károsodás és gyulladási citokinek hatására azonban jelentősen fokozódik az endothelsejtek COX-2-tartalma és PGI<sub>2</sub>-termelése. A PGI<sub>2</sub> erős vazodilatátor, gátolja a trombocytáaggregációt és a simaizom-proliferációt, valamint endogén antilipémiás hatása is van. A PGI<sub>2</sub> a fenti folyamatok révén elsősorban antitrombotikus hatású.<sup>32</sup>

A kardiovaszkuláris rendszerben a prosztanoidoknak fontos szerepük van a trombocyták és az érfal közötti kölcsönhatás szabályozásában. A szelektív COX-2-gátlás az endothelium prosztaciklinszintézisének relatív csökkenését eredményezi, mivel a COX-2-gátlás nem érinti a trombocyták TXA<sub>2</sub>-szintézisét. Így a protrombotikus és antitrombotikus hatások egyensúlya megbomlik, és előtérbe kerülnek a trombotikus folyamatok. Az atherosclerosisra jellemző gyulladási folyamat és a scleroticus plakkok területén fellépő sejt-károsodás hatására nagyobb mennyiségben képződik COX-2, aminek igen fontos szerepe van a scleroticus erek prosztaciklin-TXA<sub>2</sub> egyensúlyának fenntartásában. Ebben a helyzetben a szelektív COX-2-gátlás a nagyobb mennyiségű TXA<sub>2</sub> és a csökkent prosztaciklintermelés következtében az ép erekhez képest még inkább előtérbe helyezi a protrombotikus folyamatokat, ezáltal fokozva a trombotikus szív-érrendszeri események kockázatát.<sup>3</sup>

### A nem szteroid gyulladáscsökkentők felosztása

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) az *in vitro* COX-1- és COX-2-gátló képességük alapján a következő 3 csoportba oszthatók:<sup>13</sup>

- *Hagyományos (nem szelektív) NSAID szerek:* mindkét izoenzimet egyformán, vagy a COX-1-et jobban gátolják (pl. ibuprofen, naproxen, aspirin, indometacin, piroxicam, ketoprofen).

- *(Viszonylag) szelektív COX-2-gátlók:* 5–50-szer szelektívebben gátolják a COX-2 enzimet, azonban *in vivo* kisebb-nagyobb mértékben befolyásolják a COX-1-et is (pl. aceclofenac, etodolac, meloxicam, celecoxib, diclofenac, nimesulid).
- *(Erősen) specifikus COX-2-gátlók (coxibok):* több mint 50-szer szelektívebben gátolják a COX-2 enzimet, és *in vivo* alig befolyásolják a COX-1 enzimet (pl. lumiracoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib).

Meg kell jegyezni, hogy a „coxib” WHO-besorolás szigorúan a kémiai struktúrára utal, ezért a megjelölésből önmagában nem következtethetünk a szerek COX-2-szelektivitásának mértékére és egyéb farmakológiai tulajdonságára.<sup>31</sup> Ez magyarázza a fentiekben a celecoxib besorolására vonatkozó látszólagos ellentmondást is.

### A COX-2-szelektivitás mértéke és a kardiovaszkuláris mellékhatások közötti összefüggés

Jól ismert, hogy az NSAID-terápia elsődleges mellékhatásai a COX-1 enzim gátlásával kapcsolatosak. Ma már ismert, hogy a szelektív COX-2-gátlók kedvező gyomor-bélrendszeri mellékhatásprofilja elsősorban a COX-1 enzim aktivitásának megtartásával függ össze, és nem a COX-2-szelektivitás mértékével. Az eltérő COX-2-szelektivitás ellenére mindegyik készítmény mintegy 50%-kal kevesebb gyomor-bélrendszeri mellékhatást okozott. A marketing során súlyosított COX-2-szelektivitás fokozása abszolút értelemben nem jelent kevesebb mellékhatást (sem jobb hatást), sőt ma már egyértelmű, hogy a COX-2-szelektivitás fokozása szív-érrendszeri szempontból még káros is lehet.

*McGettigan és mtsai* 23 megfigyeléses vizsgálat eredményének összegzésével igazolták, hogy a kardiovaszkuláris kockázat COX-2-szelektivitással összefüggő fokozódása már a hagyományos NSAID szerek esetében is fennáll. A relatív kockázat az NSAID-ot nem szedőkhöz képest a naproxen esetében 0,97, ibuprofen és piroxicam szedésekor 1,07, illetve 1,06. Az előzőeknél szelektívebb COX-2-gátló hatással bíró indometacin vagy diclofenac alkalmazásakor már számolnunk kell a szív-érrendszeri szövődmények fokozott kockázatával; esetükben a trombotikus szövődmények relatív kockázata 1,3-, illetve 1,4-szeres az NSAID-ot nem szedőkhöz képest.<sup>18</sup> A COX-2-szelektivitás növekedése és a kardiovaszkuláris kockázat fokozódása közötti összefüggést jól mutatják az NSAID szerek placeboval összehasonlító vizsgálatok is. A legkevésbé COX-2-szelektív naproxen esetében a placebohoz képest a szív-érrendszeri események relatív kockázata 0,92, míg a nagyobb COX-2-szelektivitást mutató diclofenac esetében a relatív rizikó már 1,63.<sup>15</sup> A még szelektívebb celecoxib a placebohoz képest 1,9-szeresre növelte a trombotikus kardiovaszkuláris események kockázatát.<sup>28</sup>

Andersohn és mtsai közel 500000 főt felölelő eset-kontrollos tanulmányukban az akut szívizominfarctus relatív kockázatát elemezték az NSAID-ot nem szedőkhöz képest. A diclofenac és celecoxib szedésekor 1,37-, illetve 1,56-szoros kockázatot igazoltak, míg a rofecoxib, ill. etoricoxib esetében a relatív kockázat 1,29-, illetve 2,09-szeres volt, miután az eredményeket a kardiovaszkuláris kockázatot meghatározó egyéb tényezőkre is korrigálták.<sup>2</sup> A közelmúltban igazolódott, hogy a nem szelektív COX-gátlók az ischaemiás stroke kockázatát 1,68-szorosra növelik az NSAID-ot nem szedőkhöz képest, míg a COX-2-szelektív szerek esetében 4,54-szeres a stroke relatív kockázata.<sup>12</sup>

A COX-2-szelektivitás mértékének jelentőségét hangsúlyozzák a MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) program eredményei is. A MEDAL vizsgálatban az etoricoxib szedésekor előforduló trombotikus kardiovaszkuláris események relatív kockázatát elemezték a diclofenachoz képest.<sup>10</sup> A tanulmányba összesen 34701, reumatoid arthritissben vagy osteoarthritisben szenvedő beteget vontak be, akik átlagosan 18 hónapon keresztül 60 mg, illetve 90 mg etoricoxibot vagy 150 mg diclofenacot kaptak. Az etoricoxib csoportban 320, a diclofenacot szedők között 323 beteg esetében alakult ki trombotikus szív-érrendszeri esemény. Az etoricoxib szedésekor a relatív kockázat 0,95 volt a diclofenachoz képest. Kiemelendő még, hogy a hypertonia miatti kezelés megszakítása az etoricoxib mindkét dózisa mellett, az oedema miatti kezelés megszakítása pedig a 90 mg etoricoxibot szedők esetében jelentősen gyakoribb volt, mint a diclofenacot szedő csoportban. Miközben a MEDAL vizsgálat eredményeiből a szakirodalom kiemeli az etoricoxib „kedvező mellékhatásprofil”-jét,<sup>21</sup> feltétlen figyelembe kell venni, hogy a MEDAL programban „kontroll” szerként használt diclofenac a placebóhoz képest 1,63-szorosra növeli a trombotikus szív-érrendszeri események kockázatát.<sup>15</sup>

A MEDAL program és a már említett VIGOR vizsgálat korábbi interpretálása is felhívja a figyelmet, hogy a coxibokkal folytatott nagy vizsgálatok értékelése során mindenképp figyelembe kell venni, hogy a vizsgált coxib hatását melyik más (mennyire COX-2-szelektív) NSAID szerrel vagy placebóval hasonlították össze.

### **A coxibokkal összefüggő kardiovaszkuláris kockázat gyakorlati kérdései**

Több százezres betegszámot felölelő vizsgálatokban<sup>1,2</sup> igazolódott, hogy a coxibok használatakor a szív-érrendszeri események relatív kockázata a coxibok dóziséval arányosan nő, és a kockázat fokozódása a kardiovaszkuláris kockázati tényezőktől mentes betegekben is megfigyelhető.

A celecoxibbal végzett placebokontrollos vizsgálatok igazolták, hogy a kockázat nemcsak a nagyobb adaggal, de a napi többszöri adagolással,<sup>28,29</sup> az elnyújtott ható-

anyag-felszabadulással és a hosszabb hatástartammal<sup>24</sup> összefüggésben is fokozódik. A colorectalis adenomák megelőzését tanulmányozó PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) és APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) vizsgálatok eredményei alapján napi 1×400 mg celecoxib szedésekor a placebóhoz képest 1,3-szoros volt a szív-érrendszeri események kockázata, míg a napi 2×200 mg-os adagolás esetében 2,6-szoros volt a kockázat. A legnagyobb – 3,4-szeres – kockázattal a napi 2×400 mg-ot szedők esetében kell számolnunk.<sup>28</sup> Solomon és munkatársainak biztonsági elemzése a kiindulási kardiovaszkuláris kockázat jelentőségére hívja fel a figyelmet a celecoxibbal végzett hat randomizált, placebokontrollos vizsgálat összegzése kapcsán.<sup>29</sup> A Framingham-rendszer alapján kis, közepes, és nagy kockázatú csoportba tartozó betegek közül a nagy kockázatú csoportba tartozóknál a legnagyobb a szív-érrendszeri események kockázata az összes vizsgált celecoxibdózis mellett. A mindennapi gyakorlat szempontjából kiemelő, hogy a 2-es típusú cukorbetegség fennállása már önmagában nagy kockázatot jelent, így a cukorbeteg körében a coxibkezelés szív-érrendszeri kockázata különösen megfontolandó.

A coxibok kedvezőtlen szív-érrendszeri hatására vonatkozó további lényeges megfigyelés, hogy a coxibkezelés mellett eltűnik a kis dózisu aspirin védő hatása. Az előzőekben említett<sup>28,29</sup> vizsgálatokon túl, 138 randomizált vizsgálat metaanalízise is alátámasztja,<sup>15</sup> hogy a coxibkezelés melletti vaszkuláris kockázat azonos a kis dózisu aspirinkezelésben részesülő, illetve nem részesülő betegekben.

A CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) és TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) vizsgálatok eredményei ugyanakkor felhívják a figyelmet, hogy a kis dózisu aspirinkezelésben részesülő betegekben megszűnik a coxibok kedvező gyomor-bélrendszeri mellékhatásprofilja.<sup>25,27</sup> Az aspirinnel kezelt betegekben a fekélyes komplikációk gyakorisága celecoxib szedésekor 2%, hagyományos NSAID szedésekor 2,1% volt. Az aspirint szedők esetében a tünetes és szövődményes fekélyek együttes előfordulása is hasonló volt a celecoxib és a hagyományos NSAID-kezelés mellett (4,7% és 6%). Figyelemre méltó, hogy a fekélyes komplikációk relatív kockázata a kis dózisu aspirinnel kezelt betegekben az aspirint nem szedőkhöz képest a hagyományos NSAID-ok egyidejű használatakor 1,7-szeres, míg a celecoxibbal kezelt betegekben e komplikációk kockázata 4,5-szeres az aspirint nem szedőkhöz képest.<sup>27</sup>

Mindezek alapján lényeges, hogy az NSAID-kezelés indításakor figyelembe vegyük a következő szakmai ajánlásokat:

- Szív-érrendszeri betegségben szenvedő, vagy annak kockázatával bíró betegekben szelektív COX-2-gátló kezelést csak akkor alkalmazzunk, ha nincs más alternatív kezelési mód, és akkor is a legkisebb hatékony dózisban és a lehető legrövidebb ideig.<sup>4</sup>

- Az akut ST-elevációs infarctust elszenvedett betegekben a hagyományos NSAID-ok és a szelektív COX-2-gátlók is leállítandók.<sup>5</sup>
- A kardio és/vagy cerebrovaszkuláris prevenció céljából kis dózisu aszpirinkezelésben részesülő betegek esetében nemcsak a hagyományos NSAID-ok, de a coxibok mellett is profilaktikus protonpumpa-gátló kezelésre van szükség.<sup>36</sup>

### A ciklooxygenáz-gátlás hatása a veseműködésre

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek renális mellékhatásait a prosztaglandinok veseműködésre kifejtett hatásai magyarázzák. A só- és vízháztartás szabályozásában a PGE2-nek és a prosztaciklinnek van fontos szerepe. A PGE2 a felszálló vastag szegmentum sejtjeiben gátolja a nátrium visszaszívását. A ciklooxygenáz-gátlás a PGE2-termelés csökkenését eredményezi, ami nátrium- és következményes folyadékretenciót okoz. Ez perifériás oedemaképződéshez, a vérnyomásértékek emelkedéséhez, pangásos szívelégtelenséghez, valamint a vizelethajtók és az antihipertenzív szerek hatékonyságának csökkenéséhez vezethet. A vizelethajtók közül ez különösen a kacsdiuretikumok esetében jelentős, ahol a csökkenés a 15–20%-ot is elérheti.<sup>19</sup>

A PGI2 a renin- és aldosteronszokréción keresztül fokozza a disztális tubulusokban a kálium kiválasztását. A PGI2-szintézis NSAID-ok és coxibok okozta gátlása hyporeninaemiás hypoaldosteronizmust okoz, ami káliumretenciót és következményes hyperkalaemiát eredményezhet. A klinikai gyakorlatban fontos, hogy a hyperkalaemia szempontjából veszélyeztetett betegekben (krónikus vesebetegek, angiotenzin-konvertáló enzim gátlót, illetve káliumspóroló diuretikumot szedők) a hagyományos NSAID-ok mellett a coxibok is jelentős mértékű (szívritmuszavarok veszélyével járó) hyperkalaemiát okozhatnak. Az NSAID-ok vese-funkcióra kifejtett hatását tanulmányozó eddigi vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy a fenti mellékhatások tekintetében a hagyományos NSAID-ok és a coxibok nem különböznek egymástól.<sup>33</sup>

A vesekeringés szabályozásában a COX-2 által termelt prosztaglandinok főként az effektív vértérfogat csökkenésekor (pangásos szívelégtelenség, cirrhosis, nephrosis, veseelégtelenség, vérzés, agresszív diuresis) játszanak jelentős szerepet. Ezekben az állapotokban a PGI2 okozta vazodilatáció fontos a vesekeringés fenntartásában; a coxibok alkalmazása ilyenkor a vese véráramlásának csökkenéséhez, a vese-funkció romlásához, akár akut veseelégtelenség kialakulásához vezethet.<sup>8</sup>

### A coxibok hatása a szívelégtelenség, a hipertonia és a perifériás oedema előfordulására

Már korábban megfigyelték, hogy a hagyományos NSAID-ok megduplázzák a szívelégtelenség miatti

kórházi kezelések számát, a közelmúltban pedig nyilvánvalóvá vált, hogy a coxibok is növelik a szívelégtelenség kockázatát.<sup>14,17</sup>

Hudson és mtsai 2256 fős populációs vizsgálatukban a rekurrens szívelégtelenség előfordulását elemezték a 65 év feletti népességben. Eredményeik alapján az ismétlődő szívelégtelenség hasonló gyakorisággal fordul elő a hagyományos NSAID-ok és a coxibok alkalmazásakor. A hagyományos NSAID-ot szedőkben 100 betegévre 34,4 szívelégtelen esemény, míg a rofecoxib és celecoxib esetében 100 betegévre 32,4, illetve 27,6 visszatérő szívelégtelenség jutott.<sup>14</sup> Mamdani és mtsai több mint 140000 főt felölelő populációs vizsgálata igazolta, hogy a 65 év feletiekben a hagyományos NSAID-ok és a rofecoxib szedésekor 1,9-szer gyakrabban indítanak gyógyszeres kezelést hipertonia és szívelégtelenség miatt, mint az NSAID-ot nem szedők esetében. A hagyományos NSAID-ok és a rofecoxib szedésekor a rekurrens szívelégtelenség relatív kockázata is hasonló volt (2,2-, illetve 1,8-szeres). A celecoxibot szedő csoportban másfélszer gyakoribb volt az újonnan kezdett gyógyszeres kezelés, a visszatérő szívelégtelenség relatív kockázata pedig 1,2-szeres volt.<sup>17</sup>

Mindezek alapján szívelégtelenségben szenvedő betegekben nemcsak a hagyományos NSAID-ok, de a coxibok alkalmazása is igen nagy körültekintést igényel.

Korábban szívelégtelenségben nem szenvedő betegekben a coxibkezelés mellett kialakult dekompenzációs tünetek fel kell, hogy vessék a gyógyszer indukálta szívelégtelenség gyanúját.<sup>26</sup>

A hagyományos NSAID-ok és a coxibok egyaránt emelik a vérnyomást, és perifériás oedemát okozhatnak. Aw és mtsai 19 randomizált, placebokontrollos vizsgálat metaanalízise során kimutatták, hogy a coxibot szedőkben az újonnan kialakult hipertonia relatív kockázata a placebohoz képest 1,61-szeres, de kismértékben a hagyományos NSAID-ot szedőkhöz képest is emelkedett (1,25-szörös).<sup>6</sup> A coxibok a placebohoz képest 3,9/1,1 Hgmm-rel emelték a vérnyomást, míg a hagyományos NSAID-ot szedőkhöz viszonyítva az emelkedés 2,8/1,3 Hgmm volt. A COX-2-szelektívebb rofecoxib még a celecoxibhoz képest is több mint 3 Hgmm-es szisztolés vérnyomás-emelkedést okozott.<sup>6</sup> A CRESCENT (Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial) vizsgálat a 24 órás vérnyomás változását elemezte a kiinduláshoz képest osteoarthritisben szenvedő, hipertoniás, 2-es típusú cukorbetegségben napi 200 mg celecoxib, 25 mg rofecoxib, illetve 2×500 mg naproxen szedése mellett.<sup>30</sup> A hatodik héten elvégzett 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás alapján mindhárom kezelési csoportban a betegek jelentős részének elégtelené vált a korábbi antihipertenzív kezelése. A vizsgálat kezdetén normális 24 órás átlagvérnyomással bíró betegek között különösen a rofecoxib szedésekor volt gyakori (30%) az emelkedett 24 órás átlagvérnyomás



kialakulása, de a celecoxibot és naproxent szedő betegek jelentős részének (16% és 19%) is emelkedett a 24 órás átlagértéke. A colorectalis adenomák megelőzését tanulmányozó PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) és APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) vizsgálatban a napi 2×200 mg és 2×400 mg-os celecoxibkezelés 1 és 3 év elteltével a szisztolés vérnyomás jelentős mértékű emelkedéséhez vezetett (1. ábra).<sup>28</sup>

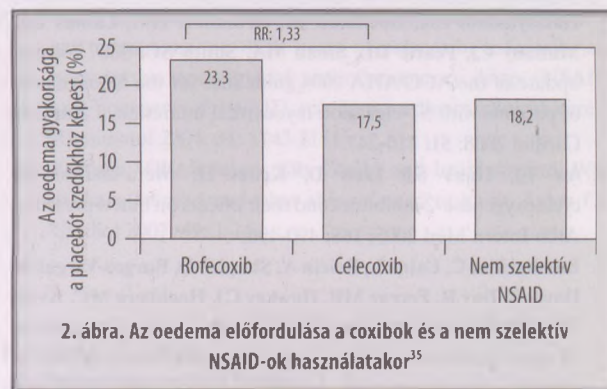
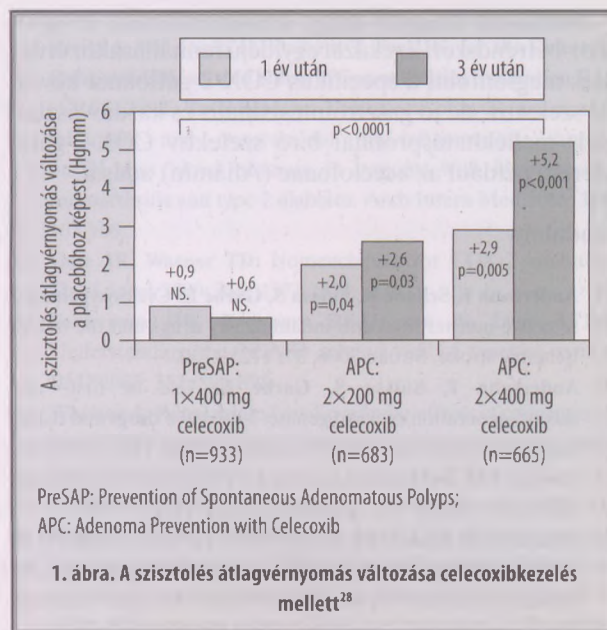
A SUCCESS VI vizsgálatban 810 antihypertenzív kezelésben részesülő idős (>65 év) betegben vizsgálták a vérnyomás változását és az oedema kialakulásának gyakoriságát napi 25 mg rofecoxib, illetve napi 200 mg celecoxib szedésekor. A szisztolés vérnyomás jelentős (20 Hgmm-t meghaladó) emelkedése mindkét csoportban gyakori volt (rofecoxib: 17%, celecoxib: 11%). A szelektívebb COX-2-gátló rofecoxib használatakor a celecoxibhoz képest is gyakoribb (9,5% és 4,9%) volt az oedema kialakulása.<sup>34</sup> Wolfe és mtsai 8538 beteg féléves követése során a hagyományos NSAID-ot és a coxibokat szedők esetében is gyakoribbnak találták a placebohoz képest a perifériás oedema előfordulását (2. ábra).<sup>35</sup>

Mindezek alapján a mindennapi gyakorlatban fontos, hogy a coxibkezelés a vérnyomásértékek emelkedésével járhat, ami újonnan kialakult hypertoniához, a hypertoniás betegekben pedig a korábban jól beállított antihypertenzív kezelés elégtelenségéhez vezet. Emiatt a vérnyomás rendszeres ellenőrzése nemcsak a hagyományos NSAID-, de a coxibkezelés során is elengedhetetlen; a rosszul beállított hypertoniás betegekben pedig alkalmazásuk kerülendő.<sup>4</sup>

### Mit válasszunk fokozott szív-érrendszeri és nagy gyomor-bél rendszeri kockázat esetén?

A Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium állásfoglalása szerint az NSAID-ok alkalmazásakor mind a gyomor-bélrendszeri, mind a szív-érrendszeri kockázatot figyelembe kell vennünk.<sup>11</sup> Amennyiben nincs fokozott kockázat, akkor hagyományos NSAID adható. Nagy gyomor-bélrendszeri kockázat esetén COX-2-szelektív szer, vagy hagyományos NSAID és protonpumpa-gátló együttes adása javasolt. Fokozott szív-érrendszeri kockázatú betegeknek hagyományos NSAID és kis dóziszú acetyl-szalicilsav adása javasolt; protonpumpa-gátló adása csökkenti az ily módon keletkező gyomor-bélrendszeri kockázatot. Az egyidejűleg nagy gyomor-bélrendszeri és fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegek NSAID-kezelése fokozott elővigyázatosságot igényel; ekkor a hagyományos NSAID és a szelektív COX-2-gátló szereket is a legkisebb hatékony dózisban, a lehető legrövidebb ideig, és acetyl-szalicilsav + protonpumpa-gátló védelemben tanácsos adni.<sup>11</sup>

A fenti irányelveket szem előtt tartva érdeemes figyelembe venni, hogy a coxibok és a szelektív COX-2-gátló szerek között jelentős különbségek



vannak a szív-érrendszeri kockázat szempontjából, miközben mindkét csoportnak kedvező a gyomor-bélrendszeri mellékhatásprofilja. Llorente és mtsai igazolták, hogy a hagyományos NSAID szerek és a szelektív COX-2-gátlók közül az aceclofenac esetében a legritkább a felső gasztrointesztinális vérzés előfordulása.<sup>16</sup> A coxibokkal ellentétben a szelektív COX-2-gátló aceclofenac és meloxicam adásakor bizonyítottan nem fokozódik a szív-érrendszeri mellékhatások gyakorisága sem.<sup>20,23</sup> Az aceclofenac, meloxicam, és rofecoxib egyesült királyságbeli forgalomba kerülését követő egy éven belül érkezett spontán mellékhatásjelentések feldolgozása alapján a bejelentett mellékhatások közül a rofecoxib 1743-at, a meloxicam 769-et, míg az aceclofenac mindössze 36-ot tudhat magáénak.<sup>23</sup> Az aceclofenac esetében a rofecoxibhoz képest jelentősen ritkább volt a gyomor-bélrendszeri vérzés, a hasi fájdalom, a májtotoxicitás, a tromboembóliás szív-érrendszeri események, a hypertonia és az odema előfordulása. Az aceclofenac még a meloxicamhoz képest is ritkábban okozott gyomor-bélrendszeri vérzést, hasi fájdalmat és hypertóniát.<sup>23</sup>

Mindezek alapján nagy szív-érrendszeri és gyomor-bélrendszeri kockázat egyidejű fennállásakor érdemes megfontolni a specifikus COX-2-gátlóknál kevésbé szelektív, de jó gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris mellékhatásprofilal bíró szelektív COX-2-gátló szerek, például az aceclofenac (Aflamin) adását.

## Irodalom

1. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E: Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2006; **37**: 1725-1730.
2. Andersohn F, Suissa S, Garbe E: Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; **113**: 1950-1957.
3. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J: Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005; **112**: 759-770.
4. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An update for clinicians: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; **115**: 1634-1642.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC: 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 210-247.
6. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H: Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 490-496.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ, for The VIGOR Study Group: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1520-1528.
8. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, Germain MJ: Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 1149-1153.
9. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, Baron JA, for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1092-1102.
10. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GF, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison in 34,701 patients. *Lancet* 2006; **368**: 1771-1781.
11. Gaál J: Fájdalom és fájdalomcsillapítás a reumatológiában. *LAM* 2008; **18**: 9-15.
12. Haag MDM, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler Monique MB, Stricker Bruno HC: Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008; **168**: 1219-1224.
13. Herndon CM, Hutchison RW, Berdine HJ, Stacy ZA, Chen JT, Farnsworth DD, Dang D, Fermo JD: Management of chronic nonmalignant pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacotherapy* 2008; **28**: 788-805.
14. Hudson M, Richard H, Pilote L: Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005; **330**: 1370-1373.
15. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C: Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; **332**: 1302-1308.
16. Llorente MMJ, Tenías BJM, Zaragoza MA: Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; **94**: 7-18.
17. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA: Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; **363**: 1751-1756.
18. McGettigan P, Henry D: Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; **296**: 1633-1644.
19. Molnár M: Melyiket válasszam? (A szelektív COX-2 enzim gátlók hatékonyságának és mellékhatásprofiljának összehasonlítása a klinikai vizsgálatok eredményei alapján). *Kardiológus* 2003; **Suppl 2F**: 22-31.
20. Molnár M: Meghalt a király, éljen a király? A szelektív COX-2-gátló terápia aktuális kérdései. *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2004; **3**: 37-43.
21. Nemesánszky E: Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) a gasztroenterológus szemével 2008-ban. *Magyar Belorv Arch* 2008; **Suppl 1**: 69-71.
22. Parente L, Perretti M: Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol* 2003; **65**: 153-159.
23. Raber A, Heras J, Costa J, Fortea J, Cobos A: Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag* 2007; **3**: 225-230.
24. Rodríguez LAG, Tacconelli S, Patrignani P: Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1628-1636.
25. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A, Hawkey CJ, for the TARGET Study Group: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 665-674.

26. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, Shor ES, Young JB, Hong Y: Prevention of heart failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2008; **117**: 2544-2565.
27. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; **284**: 1247-1255.
28. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJV, Fowler R, Finn P, Levin B, Eagle C, Hawk E, Lechuga M, Zuber AG, Bertagnolli MM, Arber N, Wittes J, for the APC and PreSAP Trial Investigators: Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006; **114**: 1028-1035.
29. Solomon SD, Wittes J, Peter V, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, Arber N, Levin B, Curtis L, Meinert CL, Martin B, Pater JL, Goss PE, Lance P, Obara S, Chew EY, Kim J, Arndt G, Hawk E, for the Cross Trial Safety Assessment Group: Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 2008; **117**: 2104-2113.
30. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, Kivitz A, van Ingen H, Brabant T, Fort JG, for the Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators: The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis and type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 161-168.
31. Vane JR, Warner TD: Nomenclature for COX-2 inhibitors. *The Lancet* 2000; **356**: 1373-1374.
32. Vonkeman HE, Brouwers RBJJ, van de Laar AFJM: Understanding the NSAID related risk of vascular events. *BMJ* 2006; **332**: 895-898.
33. Whelton A: Renal related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000; **7**: 63-74.
34. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM, on behalf of the SUCCESS VI Study Group: Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; **8**: 85-95.
35. Wolfe F, Zhao S, Pettitt D: Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol* 2004; **31**: 1143-1151.
36. Zarraga IGE, Schwarz ER: Coxibs and heart disease. What we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1-14.

Levelezési cím: Dr. Keresztes Katalin  
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika  
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.  
 E-mail: kkeresztes30@gmail.com

# A NEMI HORMONOK HATÁSA AZ ADIPOKINEK ÉS A GHRELIN KONCENTRÁCIÓJÁRA – KAPCSOLAT AZ ATHEROGENESISSEL. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Dr. Békési Gábor, Dr. Rácz Károly, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők áttekintést adnak a legismertebb adipokinek és a ghrelin nemi hormonok általi szabályozásának mechanizmusáról és az atherosclerosisral való összefüggésről. A közlemény első részében a legfontosabb adipokineket ismertetik, majd bemutatják az adipokinek változásait, amelyek hormonális tényezőkkel függenek össze. Ezt követően a menopauzális hormonterápia egyes típusainak az adipokinekre gyakorolt hatásait részletezik.

**Kulcsszavak:** leptin, adiponektin, rezisztin, ghrelin, szexuálissteroidok, atherosclerosis

Békési G, Rácz K, Tulassay Zs: THE EFFECT OF SEX HORMONES ON CONCENTRATIONS OF ADIPOCYTOKINES AND GHRELIN ACCORDING TO THE LATEST DATA IN LITERATURE – POSSIBLE RELATION TO THE ATHEROGENESIS

**SUMMARY:** The authors in their paper give an updated overview on the sex steroid mediated regulatory mechanism of the most important adipocytokines and ghrelin and on the relation of this topic with the pathogenesis of atherosclerosis. In the first part of the article a short general introduction and the most essential informations on these adipokines are presented. Next the authors go into details about the changes of adipokine levels in connection with the pre- and postmenopause related hormonal alterations. Then they discuss mainly from the cardiovascular point of view the consequences of the different types of menopausal hormone therapy on the adipocytokine levels.

**Key words:** leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, sex steroid hormones, atherosclerosis

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 450–459.

A szív- és érrendszeri megbetegedések a menopauzális korú népesség vezető halálóját jelentik.<sup>67</sup> Az a klinikai észlelés, hogy a hormonálisan aktív korú nők körében az érrendszeri érintettség esélye csekély, és hogy a menopauza beköszöntével ez a „védelem” megszűnik, jogosan vezetett annak feltételezéséhez, hogy az ösztrogéneknek vazoprotektív hatása lenne.<sup>3</sup> Ezt az elképzelést számos epidemiológiai vizsgálat is alátámasztotta.<sup>22</sup> Az újabb, randomizált tanulmányok szerint azonban a menopauzális hormonterápia a coronariaesemények kockázatát növeli (HERS, WHI), legalábbis bizonyos életkor, menopauza-időtartam és készítmény(ek) esetében.<sup>25,56</sup>

Az egymásnak ellentmondó megfigyelések a hormonpótlás megkezdésének időzítésére, a menopauza kezdetétől eltelt időtartamra, a készítmények összetételére, mennyiségére és alternatív megoldásokra irányították a szakmai érdeklődést.

A tibolon mint szintetikus szteroidszármazék ösztrogén, progesztogén és androgén hatással egyaránt rendelkezik. Európában elterjedten alkalmazzák a

klimakteriális tünetek kezelésére és az osteoporosis megelőzésére. Számos kardiovaszkuláris paraméter tekintetében is sikerült előnyös tulajdonságait kimutatni, többek között kevésbé stimulatív hatású az alvadási rendszerre, mint az egyéb hormonok.<sup>28</sup> Ennek ellenére egy újabb keletű, multicentrikus tanulmány eredményei szerint a tibolon is fokozza a stroke kockázatát. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (SERM) tulajdonságú raloxifen indikációs területe szintén a posztmenopauzális osteoporosis. A csontrendszerben ösztrogén-agonista, míg az emlőben és az endometriumon ösztrogén-antagonista hatást fejt ki.<sup>17</sup> E két készítményt részletes, szív- és érrendszeri irányultságú, a gyógyszert szedők életkorát és a menopauza fennállási idejét is figyelembe vevő szempontból azonban még nem vizsgálták.

## Az adipokinek

Az utóbbi évtizedben gyakoribbá vált elhízás számos krónikus szövődményt okoz (diabetes mellitus, athe-

rosclerosis, kolorektális tumorok, degeneratív mozgásszervi elváltozások, cholelithiasis). Hátterében genetikai és életmódbeli eltérések egyaránt kimutathatók.<sup>30,62</sup> A szakirodalomban gyakran lelhetők fel olyan adatok, amelyek a zsírszövetben mint endokrin szervben zajló, szerteágazó biokémiai folyamatok teljesebb megértését teszik lehetővé. A zsírszövetek által termelt, hormonszerűen ható anyagokat gyűjtőnével adipokineknek nevezzük. Számuk napról napra gyarapszik; a legfontosabbak a következők:

**Leptin:** 1994-ben fedezték fel, neve a görög leptos (sovány) szóra vezethető vissza. Ősi hormon, amelynek struktúrája az alacsony rendű állatokban és az emberben szinte azonos. Főleg a szubkután zsírszövet termeli, annak mennyiségével arányos, 146 aminosavból álló polipeptid. Képzését az adipocyták zsírtartalmának növekedése serkenti, szintje étkezést követően nő, éhezéskor csökken, hatástartama néhány óra.

Jóllakottsági hormonként került a köztudatba, mivel a hypothalamus ventromediális részében érvényesülő, negatív feedback-szerű hatása révén csökkenti a táplálékfelvételt, és fokozza az energialeadást. Szerepe fontos a testsúly homeostasisának fenntartásában.<sup>2</sup> A leptinre érzékeny központi idegrendszeri receptor a chorooid plexusban található. Ennek közreműködésével csökkenti az étvágyat és a táplálékfelvételt serkentő neuropeptid Y hypothalamicus termelését. A receptor hibás volta felelős lehet a hatás elmaradásáért. A leptin hiánya súlyos, ritka elhízástípushoz vezet. Elhízottakban a leptinszint általában növekedett (összhangban az adipocyták növekedett leptin-mRNS-koncentrációjával). Ez azonban nem jár étvágycsökkenéssel, feltehetően leptinrezisztencia áll a jelenség hátterében. Ez a rezisztencia különösen jellemző a kis születési súlyú, később elhízott betegekre. Elhízásban a leptinszint, a BMI és az inzulinértékek között pozitív korreláció figyelhető meg. (Egyes feltételezések szerint egyébként az elhízásban szenvedőknek van egy relatív leptinhiányos alcsoportja is.) A leptin lehet tehát a kapocs a túlsúlyt magyarázó két elmélet, a táplálék-felvételi zavar és a hőleadási képesség csökkenésének teóriája között.<sup>53</sup>

További vizsgálatok tisztázták, hogy mind az endotheliumon, mind az érfali simaizomsejtekben található leptinreceptorok, azaz minden bizonnyal érrendszeri hatásaival is számolnunk kell.<sup>43</sup> Igazolódott részben az NO-képzést fokozó és direkt inzulinérzékenyítő hatása, valamint a szimpatikus aktivitást növelő és a tubuláris sóvisszaszívást fokozó, tehát hypertoniát eredményező tulajdonsága. Újabban oxidatív stresszt, endoteliális kóros működést és proliferációt, thrombocytáaggregációt, valamint a simaizomsejtek migrációját, hypertrophiáját-proliferációját és az érfal kalcifikációját okozó szerepe is bizonyítást nyert. Leptinreceptor-hiányos egerek nem képesek bizonyos angiogén jellegű fehérjék szintézisére (mátrix metalloproteinázok [MMP-k], vaszkuláris endoteliális növekedési faktor [VEGF]), amelyeknek proat-

herogen sajátságok tulajdoníthatók. A leptin fokozza a MMP-expressziót. Az eddigiek mellett proinflammatorikus tulajdonsága (szintje korrelál a CRP-vel) is hozzájárul ahhoz, hogy a szív- és érrendszeri történések független kockázati tényezőjeként jöjjen számításba.<sup>7</sup>

**Adiponektin:** A legnagyobb koncentrációjú adipokin a fehér zsírszövetben termelődő, 224 aminosavból álló, fehérjetermészetű, hormonszerű anyag. A plazmában 5–10 µg/ml a koncentrációja, az összes plazmafehérje 0,01%-át teszi ki. Nőkben nagyobb értékek találhatók. Vércsintje felnőttekben fordítottan arányos a test zsírtartalmával. Újszülött- és gyermekkorban ez a kapcsolat nem egyértelmű. A termelődés helye alapján meglepő, és még magyarázatra szorul, az elhízásban észlelhető „down reguláció”. Testsúlycsökkenést követően koncentrációja nő. Elsőként egerekben írták le a differenciálódás folyamata során adipocytákká alakuló úgynevezett prae adipocyták termékeként.

Génje a 3p27-es kromoszómán található, ennek a területnek szerepe van a 2-es típusú diabetes mellitus és az elhízás iránti érzékenység kifejlődésében. A kódoló régió és a környező szekvenciák több polimorfizmusát is sikerült különböző mértékben kapcsolatba hozni a diabetezzel.<sup>64</sup>

Szerkezetében négy különböző régiót azonosítottak. Az elsőnek az extracelluláris szekréción van szerepe, a második egy olyan rövid szakasz, amely fajtotól függően változó; a következő, 65 aminosavat tartalmazó szakasz hasonló a kollagénefehérjékhez, az utolsó pedig a globuláris régió, amelynek háromdimenziós térszerkezete az eltérő aminosavsorrend ellenére is emlékeztet a TNF- $\alpha$ -ra. Az adiponektin önasszociációs készséget mutat. Három molekulájából egy homotrimer, majd ebből egy hexamer szerkezet jön létre. A szexuális dimorfizmus részjelenségeként az összetettebb komplexek aránya ismét a nőkben nagyobb. Nyitott kérdés az, hogy melyik a fiziológiailag aktív forma, és hogy miképp fejti ki hatását.

Az adiponektin a szervezetben számos receptorhoz kötődik, ezek közül kettő hasonló a G-fehérjéhez kötött receptorokhoz. Ezek szövetspecifikusak, és különböző az affinitásuk az egyes adiponektinformák iránt. Diabetesez egérmódellekben a receptorok expressziója csökken, főleg a vázizomzatban és a zsírszövetben.

Az adiponektin hatásspektruma szerteágazó. Úgy tűnik, hogy testsúlycsökkentő hatását az agy működésének befolyásolásával fejti ki a leptinhez hasonlóan. A két anyag valószínűleg additív módon működik együtt. Cukorbetegben koncentrációja kisebb, tehát biztosan kapcsolatban áll a glukózhomoeostasisal. Az inzulin hatását erősítő tulajdonságú,<sup>39</sup> és a 2-es típusú diabetes mellitus mellett metabolikus szindrómában és atherosclerosisissal járó eltérésekben is csökkent a vérszintje. Az állapot javulásával párhuz-

mosan növekszik a plazmakoncentrációja.<sup>60</sup> Inzulin-érzékenyítő hatásán túl gyulladáscsökkentő (szupprimálja a proinflammatorikus citokinek szintézisét), javítja az endothel működését, és antiatherogen tulajdonságú; részt vesz a lipolízis folyamatában, a szabad zsírsavak oxidációjában ( $\beta$ -oxidáció), és befolyásolja a triglicerid clearance-t is. Pozitív hatásai ellenére a szív- és érrendszeri megbetegedésekkel szembeni védő szerepe eddig még nem igazolódott.<sup>24</sup>

Humán terápiás alkalmazása előtt néhány kérdés még megválaszolásra vár. Tisztázandó, hogy melyik a biológiailag aktív molekula, és hogy ez miként állítható elő nagy mennyiségben. Az eddigi állatkísérletes adatok szerint javítja a vércukor- és trigliceridértékeket.

**Rezisztin:** 2001-ben felfedezett, ciszteinben gazdag, 108 aminosavból álló, 12,5 kDa molekulásúlyú adipokin. Neve az állatkísérletekben általa előidézhető inzulinrezisztenciára vezethető vissza. Adipocyták vagy immunsejtek termelik, kísérletesen proinflammatorikus hatásúnak bizonyult.<sup>31</sup> Újabb adatok szerint patkánytestisben is termelődik, ugyanakkor nincs adat arról, hogy állati vagy humán ováriumban is képződik-e. Ha igen, nem kizárt, hogy az ovarialis életkor előrehaladtával képzése csökken.

A rezisztinról bebizonyosodott, hogy fokozza azokat a transzkripcionális eseményeket, amelyek különböző gyulladáscsökkentő citokinek (interleukin-1 [IL-1], interleukin-6 [IL-6], tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) expressziójának növekedéséhez vezetnek.<sup>50</sup> Növeli a vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1 (VCAM-1) és az intracelluláris adhézis molekula-1 (ICAM-1) termelését is.<sup>66</sup>

Az újabb eredmények szerint gyulladáscsökkentő bélbetegségekben (IBD) a szérumban nagyobb rezisztin-koncentráció mérhető, ami összhangban áll a betegek tömegesebb mezenterialis zsírszövetével, illetve az abban is észlelt nagyobb rezisztinmennyiséggel. Nem eldöntött kérdés, hogy a rezisztin az IBD-aktivitás jelzőjének tekinthető-e. Tisztázatlan az is, hogy van-e szerepe a hormon egyes izomerjeinek.

A rezisztin és az elhízás között korrelációt igazolnak az irodalmi adatok. A fokozódó elhízással párhuzamosan nő a rezisztin koncentrációja is,<sup>35</sup> és megfordítva, fogyás hatására mennyisége csökken.<sup>63</sup> Főleg a vizcerális zsírszövet látszik a fokozott rezisztintermelés forrásának,<sup>37,38</sup> és ez is magyarázata lehet a centrális elhízás és az inzulinrezisztencia közötti kapcsolatnak.<sup>19</sup> Ezek alapján érthető az a törekvés, hogy a rezisztinszint farmakológiai csökkentésével is bővídjön a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének fegyvertára.<sup>57</sup>

A rezisztin a kapocs szerepét töltheti be az elhízás és a cukorbetegség között, és egyidejűleg szerepe van a gyulladáscsökkentő válasz kialakulásában is, ezért különösen érdekes, hogy pozitív korreláció mutatható ki az elhízás, az inzulinrezisztencia és a krónikus gyulladás között.<sup>61,68</sup>

Vannak azonban olyan korábbi vizsgálati eredmények is, amelyek szerint az obesitas inkább csökkenti, a súlyvesztés pedig növekedett rezisztinszinttel jár.<sup>40,47</sup> Az ellentmondás hátterében részben az is állhat, hogy rezisztinexpresszió a legújabb adatok szerint az adipocytákon kívül számos más szövetben is jelen lehet. A rezisztin – bár nem minden részletében ismert módon – befolyásolja az energiahomöostasis folyamatát is.

**Ghrelín:** 1999-ben felfedezett, a táplálékfelvétel vágyát fokozó, étvágyserkentő hatású hormon, amely növeli a GH szekrécióját (a GH secretagogue receptor természetes ligandja). Huszonnyolc aminosavból álló peptid, a gyomorban, a belekben és számos más szövetben is termelődik. Szintje az étkezések előtt a legnagyobb, táplálkozás után koncentrációja csökken. A kívánatos ételek illata, megtekintése fokozza termelődését. Kísérletes adatok szerint parenterális adását követően a táplálék látványának hatására az agy bizonyos területeinek vérátáramlása fokozódik a placeboval történő előkezeléshez képest.

A szív- és érrendszerben elterjedten található ghrelinreceptorok a hormon sokrétű szerepére utalnak. Igazolódott, hogy antiinflammatorikus (a proinflammatorikus citokintermelés gátlása és a mononukleáris sejtek endoteliális tapadásának fékezése révén), vérnyomáscsökkentő hatású (vazodilatáció az endotelin-1 vazokonstriktor hatásának antagonizálásával), javítja a perifériás glukózfelhasználást és a vaszkuláris compliance-t.<sup>21</sup> Az aktív ghrelin szintjének csökkenése az oxidatív stressz fokozódásával jár, tehát a hormonnak antiatherogen szerep is tulajdonítható.<sup>52</sup> Metabolikus szindrómában mérsékli az endoteliális kóros működést azáltal, hogy fokozza a nitrogén-monoxid (NO) bioaktivitását.<sup>55</sup> A ghrelin szintje negatív korrelációban áll az éhgyomri inzulinértékkel, tehát az elhízással és inzulinrezisztenciával járó metabolikus szindrómában alacsony ghrelinszint és egyben fokozott atherosclerosis észlelhető.

Állatkísérletes adatok alapján a szexuálszteroidok is szabályozzák a ghrelin szekrécióját. Az ösztrogének moduláló hatásúak a ghrelinexpresszióra nőstény patkányok gyomrában.<sup>36</sup> A policisztás ovárium szindrómával járó hyperandrogenismus csökkent ghrelinszinttel jár, míg ugyanebben a népességben az antiandrogén kezelés emelkedő ghrelinszintet okoz.<sup>20</sup>

Szocioökonómiai szempontból nézve is érdekes kérdések merülnek fel a ghrelinnel kapcsolatban. Tartós éhezés állapotában segíti a kevésbé kívánatos „tömegételek” elfogyasztását is, ugyanakkor a gazdasági jólét és bőség állapotában viszont további kockázatot jelent az elhízás és annak jól ismert szövődésméneinek kialakulásában. (Ez utóbbi hatásával annak ellenére is számolnunk kell, hogy jól működő szabályozási mechanizmusok mellett a ghrelintermelés mértéke tartósan fennáll, kifejezett elhízás esetén mérséklődik, és egyértelműen negatív energiaegyensúly során [anorexia nervosa] fokozódik.<sup>49</sup>) Ésszerű

tehát a gyógyszerfejlesztők azon törekvése, hogy a már létező ghrelingátló hatóanyagok az elhízás kezelésében szerepet kapjanak. Ezeknek viszont depressziót okozó mellékhatásuk van (a ghrelin ugyanis az agy úgynevezett „örömközpontjára” hat). További mérlegelést tesz szükségessé az a tény, hogy a ghrelin az agy ugyanazon területeihez kötődik, amelyeknek a drogfüggőségben is feltételezhető a szerepük (1. táblázat).

## Apoptózis

Az apoptózis szerepe az atherosclerosis körfejlődésében alapvető. A korai szakaszban a gyulladásozó sejtek számának apoptotikus eredetű csökkenése mérsékli az atherogenezis progresszióját azáltal, hogy gátódik a szubintimális monocyták átalakulása „habos sejtekké” (foam cells). A már kialakult atheromatosis plakk területén található simaizomsejtek apoptózisa ugyanakkor a plakk destabilizációjához és következményes rupturájához vezethet.<sup>48</sup>

A Fas-ligand (Fas-L) olyan membránprotein, amely a Fas receptort (Fas) expresszáló sejtekben apoptózist indukál. A szolúbilis Fas (sFas) a membránhoz kötött Fas keringő formája, amely kapcsolatba hozható a szív- és érrendszeri megbetegedések fokozott kockázatával.<sup>59</sup>

## Az adipokinek és a ghrelin mennyiségi változásai a perimenopauza időszakában, hatásuk a nemi hormonokra

A zsírszövet endokrin szerv is, és a nemi hormonok metabolizmusának helye. Az elhízás gyakoribbá válása miatt kérdés, hogy a zsírszöveti eredetű adipokinek befolyásolják-e az elhízás kockázati tényezőit.

Kérdés továbbá, hogy hatnak-e a nemi hormonok a zsírsejtek méretére és eloszlására, az adipokinek termelésére, és hogy a zsírsejtek termékei befolyásolják-e a szexuáliszteroidok szintjeit. Korábbi irodalmi adatok szerint például a leptin növekedett, de még fiziológiás koncentrációja fékezi a domináns folliculus ösztrogéntermelését, valamint az aromataz enzim aktivitását és expresszióját.<sup>1</sup> Egy 2002-es beszámoló szerint japán nőkben az adiponektin koncentrációja nem változik a menopauza beköszöntével.<sup>42</sup> Más japán szerzők negatív korrelációt találtak a ghrelin és az elhízás között posztmenopauzális életkorban, ez az összefüggés azonban nem igazolódott premenopauzában.<sup>26</sup> Ismert az is, hogy az ösztrogén negatív szabályozóként szerepet játszik a rezisztin génjének expressziójában.<sup>23</sup>

Az Egyesült Államokban egy munkacsoport 664 önkéntes nő nyomon követéses (pre-, peri- és posztmenopauzális életkor) eredményeit közölte.<sup>51</sup> Az

1. táblázat. Az adipokinek és a ghrelin legfontosabb jellemzőinek összefoglalása

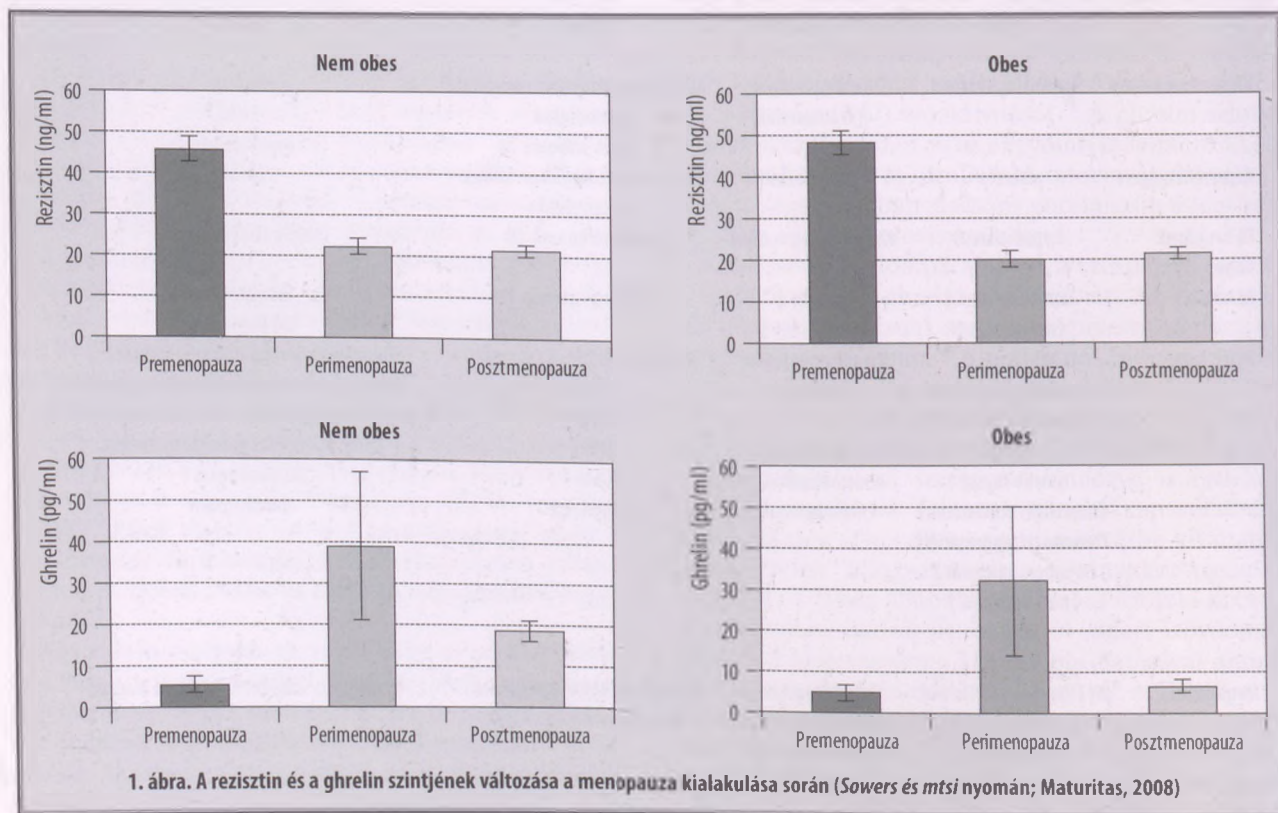
	Leptin	Adiponektin	Rezisztin	Ghrelin
Képzésének helye	Szubkután zsírszövet	Fehér zsírszövet (preadipocyták)	Adipocyták (viszcerális zsírszövet) Immensejtek Egyéb szövetek	Gyomor Belek Egyéb szövetek
Képzésének ingere	Étkezés	Testsúlycsökkenés	Elhízásban nő, fogyáskor csökken koncentrációja	Éhezés
Fő hatásának helye	Hypothalamus	Központi idegrendszer	Inzulinreceptorok (?)	Központi idegrendszer
Fő hatása	Táplálékfelvétel ↓ Energileadás ↑	Testsúly ↓ Inzulinhatás ↑	Inzulinrezisztencia ↑	Étvágyfokozás GH-termelés ↑
Egyéb hatások	NO-képzés ↑ Inzulinérzékenység ↑ Szimpatikus aktivitás ↑ RR ↑ Oxidatív stressz ↑ Endoteliális proliferáció ↑ Thrombocytaaggregáció ↑ Simaizom-migráció ↑ Érfalkalcifikáció ↑ MMP ↑ VEGF ↑	Proinflammatorikus citokinek ↓ Javítja az endothelműködést Antiatherogen	Proinflammatorikus citokinek: IL-1 ↑ IL-6 ↑ TNF-α ↑ NCAM-1 ↑ ICAM-1 ↑	Proinflammatorikus citokinek termelése ↓ Mononukleáris sejtek endoteliális tapadása ↓ Endotelin 1 antagonizálás → vazodilatáció → RR ↓ Javítja a perifériás glukózfelhasználást. NO bioaktivitás ↑ Antiatherogen
Megjegyzés	Az érrendszeri történések független kockázati tényezője	Cukorbetegségben koncentrációja kisebb Nőkben vérszintje magasabb	Gyulladásos bélbetegségekben nagyobb a koncentrációja	Metabolikus szindrómában szintje alacsony

utóbbi csoportba történő sorolás kritériumai a másokkal nem magyarázható, legalább 12 hónapja tartó amenorrhoea és a 40 mIU/ml feletti FSH-értékek voltak. Külön alcsoportként kezelték az elhízott és a normális testsúlyú egyéneket. A vizsgálatból kizárták azokat, akikben az értékelés időpontjáig nem alakult ki a három stádium mindegyike (azaz a beválogatáskor premenopauzás személyeknek posztmenopauzába kellett kerülniük), akik hormonkezelést kaptak, hysterectomián vagy kétoldali oophorectomián estek át, továbbá a diabeteseseket és a pajzsmirigybetegekben szenvedőket. A résztvevők saját maguk kontrolljaiként szerepeltek. A következő eredményeket kapták: Valamennyi csoportban a túlsúlyosak leptinkoncentrációja nagyobb volt a nem kövér alcsoportba tartozók értékeihez képest. Az adiponektin plazmaszintje viszont az elhízottak körében, ha nem is szignifikáns mértékben, de alacsonyabb volt. A nemi hormont kötő fehérje (SHBG) koncentrációja túlsúlyos egyénekben kisebb, és ez hatással van a biológiailag aktív hormonfrakciók (ösztadiol, tesztoszteron) nagyságára. A rezisztin és ghrelin koncentrációjában nem mutatkozott különbség a két súlycsoport között. Ez ellentmond a korábbi megfigyeléseknek, amelyek szerint kifejezett túlsúlyban a rezisztinszint emelkedésével és a ghrelinkoncentráció csökkenésével lehetett volna számolnunk.

A nem kövér alcsoportban az átlagos leptinszint a premenopauzától kezdve a peri- és posztmenopauzális időszakig egyértelműen növekedett a túlsúlyosak-

kal szemben, akiknél a nagyobb koncentráció a klimax folyamatának stádiumaiban végig megmaradt. Az FSH növekedése a menopauza kialakulása során pozitívan korrelált a leptinkoncentráció növekedésével nem elhízott személyekben. Elhízás esetén e tekintetben sem igazolódott szignifikáns kapcsolat. Az ösztradiol- és tesztoszteronszint változása nem állt kapcsolatban a leptinkoncentráció alakulásával. Az SHBG mennyiségi módosulása negatív kapcsolatban volt a nem elhízott személyek plazmaleptinértékének változásával. A leptinről ugyanakkor jelentek meg olyan adatok is, amelyek szerint hatással van a gonadotrop releasing hormon szekréciójára és az ovariális granulosa sejtek szteroidtermelésére is.<sup>41</sup>

Az említett amerikai tanulmányban az átlagos adiponektinszint kisebb volt a perimenopauza stádiumában, mint a pre- és posztmenopauzában. Ez igaz az elhízott és a normális súlycsoportú egyénekre is. Igazolódott, hogy az FSH-értékek változása és az adiponektinszintek között pozitív korreláció áll fenn. Az ösztradiol, a tesztoszteron és az SHBG szintje nem befolyásolta az adiponektinkoncentrációt. A korábbi adatok viszont az ösztradiolnak az adiponektin-termelést fokozó szerepét tételezték fel. Más adatok szerint ugyanakkor eugonad férfiakban növekedett adiponektinszint mérhető a hypogonad csoporthoz képest.<sup>34</sup> Továbbra is kérdés, hogy befolyásolja-e, és ha igen, milyen mértékben az adiponektin az aromataz enzim aktivitását és ezen keresztül a tesztoszteron ösztradiollá történő konverzióját nőkben.



1. ábra. A rezisztin és a ghrelin szintjének változása a menopauza kialakulása során (Sowers és mtsi nyomán; Maturitas, 2008)



Az idézett USA-beli tanulmány szerint a rezisztin szintje a premenopauza időszakában kétszerese a menopauzában vagy posztmenopauzában észlelt értéknek, mind a túlsúlyos, mind pedig az egészséges testsúlyú alcsoportokban. Az FSH, az ösztradiol, a tesztoszteron és az SHBG szintje nem mutatott kapcsolatot a rezisztin koncentrációjával, szemben az ösztradiolnak korábban tulajdonított, rezisztinszintet csökkentő szereppel.

A ghrelin koncentrációja nagyobb volt perimenopauzában a másik két időszakhoz képest mind a két súlycsoportban. Az FSH-szint változása negatív összefüggést mutatott a ghrelinkoncentrációkkal. A tesztoszteronszint változása negatív, míg az ösztradiol koncentrációé pozitív összefüggésben volt a ghrelin értékével, és ez az eredmény megfelelt a korábbi megfigyelések adatainak.

Feltételezhető, hogy az adiponektin- és ghrelin-szint perimenopauzális változása azon fiziológiai események részjelenségét képezi, amelyek az ezen időszakra jellemző zsírszöveti depozíció és csipőkörfogat növekedés hátterében állnak.

A menopauzába való átmenet időszaka tehát a zsírszövettel kapcsolatban álló anyagokat érintő, fontos változásokkal is együtt jár (1. és 2. ábra).

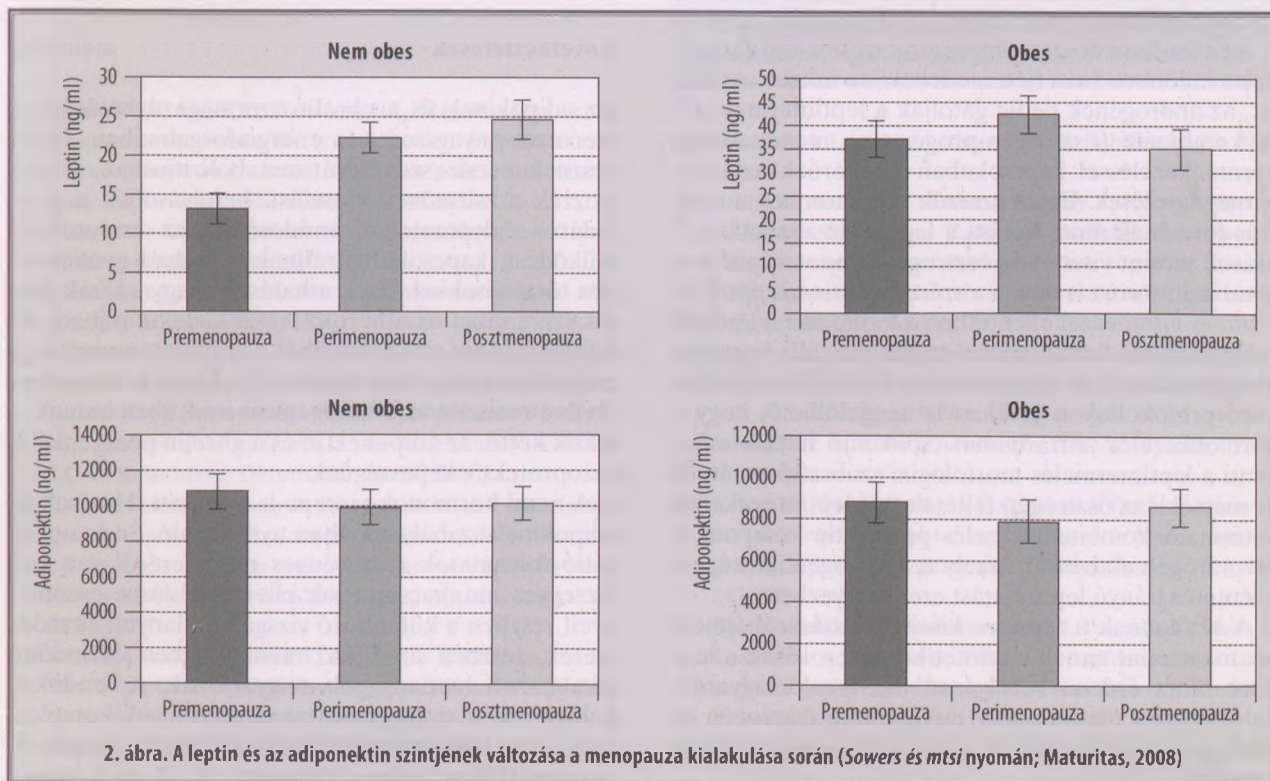
#### A hormonpótló kezelés hatása a keringő leptin és ghrelin szintjére

Egy athéni munkacsoport 2008-ban publikált vizsgálatában 88 posztmenopauzális korú, különböző típusú

hormonpótló kezelésben részesülő nő adatait követte három hónapon keresztül. A vizsgálatba bevont személyeket öt különböző csoportba osztották:

- I. konjugált equin ösztrogént 0,625 mg napi dózisban kapók (CEE),
- II. 1 mg 17- $\beta$ -ösztradiolt plusz 0,5 mg noretiszteron acetátot szedők (E2/NETA),
- III. 2,5 mg tibolont alkalmazók,
- IV. 60 mg raloxifenkezelésben részesülők és
- V. nem kezelték.

Kiinduláskor és három hónapos kezelést követően meghatározták a leptin- és ghrelin szinteket, az ösztradiol, a tesztoszteron- és inzulinkoncentrációkat, valamint a receptor által közvetített apoptózis markereit. A vizsgálatból kizárták azokat, akik a megelőző hat hónapon belül hormonkezelésben részesültek, és azokat is, akiknek komolyabb klimakteriális panaszuk volt, akiknél szív- és érrendszeri, thromboemboliás vagy onkológiai megbetegedés szerepelt a kórelőzményben. Diabetesez, pajzsmirigybetegségben szenvedő, illetve lipidcsökkentő vagy antihipertenzív terápiában részesülő személyeket sem vontak be a tanulmányba. Eredményeik a következők: A szérumszintje negatív korrelációban állt a ghrelinnel és pozitív összefüggésben a leptinnel. Ez összhangban áll azzal az ismert ténnyel, hogy az inzulin a leptinszekréció fontos stimulusa.<sup>18</sup> A testtömegindex (BMI) pozitív, míg az FSH negatív korrelációban állt a leptin szérumszintjével. Ez a megfigyelés ellentétben áll a korábban idézett amerikai tanulmány adataival. A szérumsFas-koncentráció lineárisan növe-



kedett az emelkedő leptinszintekkel párhuzamosan. Nem volt kimutatható kapcsolat az apoptózis marke- re és a ghrelin között. A szérumban leptinkoncentráció- ja szignifikánsan csökkent az E2/NETA csoportban, és növekedett a raloxifennel kezeltékben. A ghrelin- szint szignifikánsan csökkent a raloxifen-csoportban, a többiben azonban a kiindulási értékekhez képest nem változott.

### Kiegészítő adatok és megfontolások

Felvetődik az is, hogy a leptin érfali proliferatív hatá- sa nem csak az angiogenetikus tulajdonságú vegyüle- tek fokozásával magyarázható, hanem azzal is, hogy fékezi az endothelsejtek apoptózisát.<sup>4</sup> A leptinszinttel párhuzamosan emelkedő sFas-koncentráció hatásá- ra feltehetőleg inaktívulódik a Fas-L, és így gátlódik a „habos sejtek” forrásául szolgáló monocyták apoptó- zisa, azaz az atherogenesis kezdeti szakasza zavarta- lanul haladhat előre. Igazolódott az is, hogy a leptin az egerhepatocyták, illetve -lymphocyták apoptózisát csökkenti.<sup>45</sup> Úgy tűnik tehát, hogy a sFas és a szív- és érrendszeri kockázat közötti kapcsolat kulcsa éppen a leptin.<sup>9</sup>

A menopauzával párhuzamosan a test abszolút és relatív zsírtartalma növekszik, és egyben a zsírszövet android, viszcerális típusú eloszlása is megfigyelhe- tő. A posztmenopauzális időszakra jellemző fokozott szív- és érrendszeri esendőség okaként ez a változás is felvethető. A BMI és az inzulin éhgyomri szintje a keringő leptin koncentrációjával pozitív korreláció- ban áll, a zsírmassza és a leptin viszonya viszont fordított.

Az ellentmondó irodalmi adatok szerint az ösztrogé- nek a különböző kísérleti modellekben inkább serken- tik, az androgének pedig gátolják a leptintermelést.<sup>54</sup> A kombinált (ösztrogén-progesztin) menopauzális hormonkezeléssel kapcsolatban is eltérőek az eddi- gi megfigyelések. Egyes szerzők szerint ennek a terá- piás formának nincs hatása a leptinfelszabulásra.<sup>32</sup> Mások szerint viszont az ösztrogén-monoterápia és a kombinált forma is növeli a szérumban leptinszintjét.<sup>29</sup> *Di Carlo és mtsai* ezzel ellentétben a leptin termelésének csökkenéséről számoltak be transzdermális hormon- terápia során.<sup>16</sup> Az ellentmondások okaként a külön- böző protokollokon kívül az is megjelölhető, hogy a hormonkezelés zsírtartalmat csökkentő hatása csök- kenti a leptintermelés morfológiai szubsztrátumát, és ez mérsékli az ösztrogén feltételezett leptint serkentő hatását. A kombinált kezelés progesztin komponen- se androgén aktivitású, amely az ösztrogénhez képest ellentétes irányú leptinhatást eredményezhet.

A tibolonnak a leptinre kifejtett hatásáról ismert adatok szerint ennek a szintetikus szteroidnak a lep- tinre nincs érdemi befolyása.<sup>44</sup> Ez azzal magyaráz- ható, hogy a tibolon aktív metabolitjai ösztrogén és androgén aktivitásúak, és e két hatás semlegesítheti egymást.

A raloxifennel kapcsolatos megfigyelések sem egy- értelműek. Egyesek szerint nem befolyásolja a leptin szekrécióját,<sup>58</sup> mivel nincs hatással a test zsírtartalmá- ra. Adatok szólnak azonban a leptinszint növekedé- séről is ezen ösztrogénreceptor-modulátor vegyület alkalmazása során.<sup>10</sup> Ennek hátterében valószínűleg közvetlen ösztrogénszerű hatás áll.

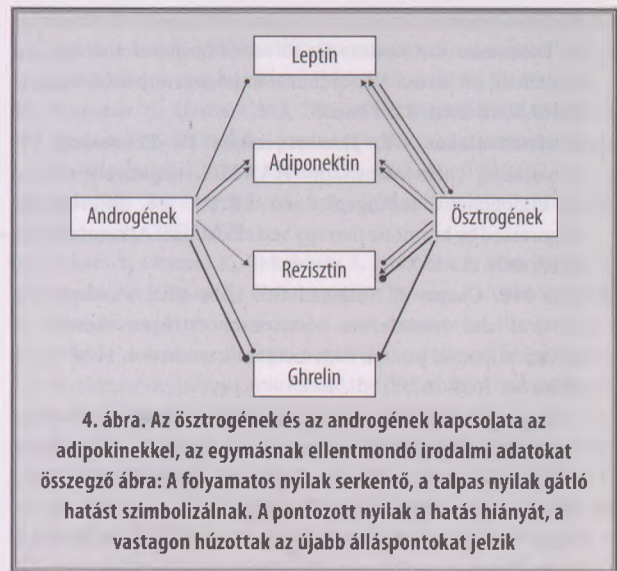
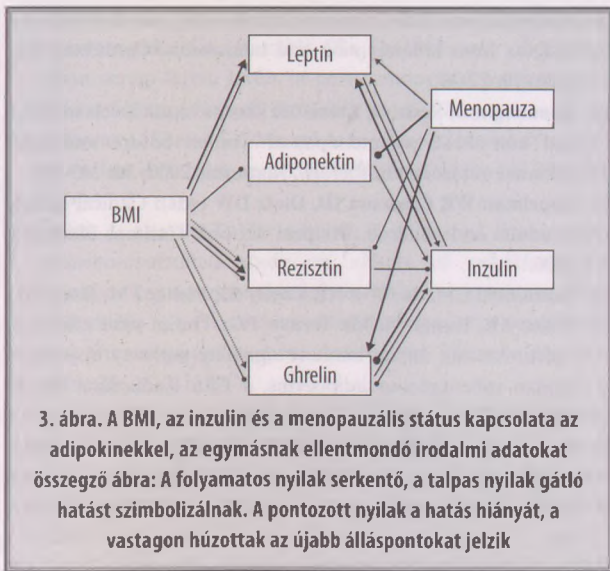
A menopauzális hormonterápiás módszerek és a keringő ghrelin szintje közötti kapcsolat sem tisztá- zott. Egyesek szerint nincs különbség az össz-ghre- linszintben a hormonpótlásban részesülő és az azt nem alkalmazó személyek között.<sup>65</sup> Más vizsgálatok szerint a raloxifen csökkenti a ghrelin szintet.<sup>14</sup> *Kello- koski és mtsai* viszont ösztrogénkezelés után az aktív ghrelin plazmaszintjének növekedését észlelték.<sup>27</sup> Az ellentmondásos vélemények hátterében feltehetőleg az alkalmazott dózisok és mérési módszerek különbö- zősége (összes, illetve aktív ghrelinfrakciók) állhat.

A raloxifen tehát növeli a leptin, és csökkenti a ghrelin szintjét. Ennek alapján az atherogen hatása fokozott. Az atherogenesis viszont összetett folyamat. Több adat is szól arról, hogy ezek közül nem egyet vazoprotektív jelleggel befolyásol a raloxifen: javítja a lipidprofilot,<sup>5</sup> az NO/endotelin arányt,<sup>46</sup> a homociszte- in-11 és a VCAM-szintet,<sup>15</sup> előnyösen hat a VE-cad- herinre<sup>12</sup> és a keringő kemoattraktánsokra (RAN- TES<sup>13</sup> [regulated upon activation normal T cell exp- ressed and secreted]) is. Feltehetőleg ezen utóbbi hatásai magyarázzák a RUTH vizsgálat<sup>6</sup> (Raloxifen Use for The Heart) pozitív következtetéseit, amely- ben azt észlelték, hogy 5 év után sem nőtt a corona- riaeemények száma.

### Következtetések

Az adipokinek és a ghrelin szerteágazó hatásúak a szervezet anyagcsere- és energiaforgalmában. Részt vesznek a zsír-/szénhidrát-metabolizmusban, szabá- lyozzák a zsírszöveti eloszlást, befolyásolják a gyul- ladásos folyamatokat, módosítják az endoteliális működést, kapcsolatban állnak a szabad gyökös-re- dox történésekkel. Ezek a hatások magyarázzák fon- tos szerepüket az atherosclerosis kialakulásában. Az érfalkárosodás szempontjából e vegyületszintű négy említett, legismertebb képviselője közül kettő, a lep- tin és a rezisztin az atherogenesis irányában hatnak, a másik kettő, az adiponektin és a ghrelin pedig inkább vazoprotektív képességűek.

A nemi hormonok szerepe is összetett. Hatásuk az adipokinek szabályozásában nyilvánvaló. Serkentő és gátló folyamatok szövevényes rendszeréről van szó. Az egyes munkacsoportok ellentmondásos eredmé- nyeit részben a különböző vizsgálati alanyok és mód- szerek, részben az eltérő mennyiségben és módon alkalmazott hatóanyagok magyarázzák. Az endokri- nológiában a szabályozási mechanizmusok komplex, bonyolult, több egymással ellentétes támadáspontú, visszacsatolós jellege köztudott (3., 4. és 5. ábra).

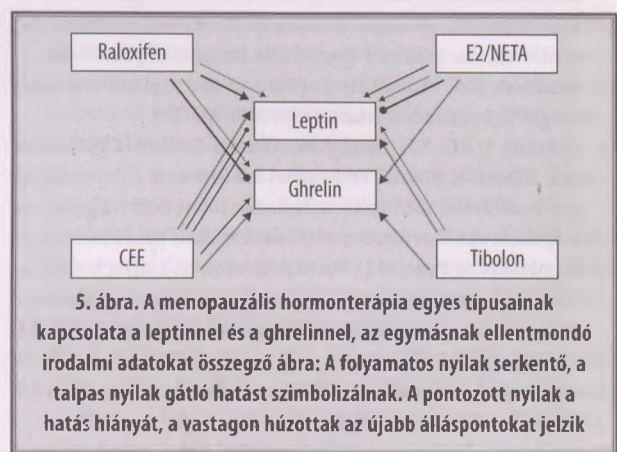


Az ösztrogének közvetlen értágító hatása ismert, ugyanakkor fokozzák a leptinszintet is, ami a szimpatikus aktivitás növekedésével az értágító hatás ellen is hat. Az ösztrogének és az androgének is természetes antioxidánsként ismertek,<sup>8</sup> viszont a prooxidánsként számon tartott leptinre kifejtett hatásuk által a szabadgyök-anyagcserében ellentétes is lehet a szerepük. A raloxifen fokozza az atherogén leptin és csökkenti a vazoprotektív hatású ghrelin koncentrációját,<sup>33</sup> más oldalról ugyanakkor vazoprotektív tulajdonságú.

A még nem ismert összefüggések felfedezése további vizsgálatokat igényel.

## Irodalom

1. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA: Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-1 augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1072-1076.
2. Ahima RS: Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab* 2005; **16**: 307-313.
3. Alexander J, Clearfield M: Cardiovascular disease after menopause: a growing epidemic. *Minerva Ginecol* 2006; **58**: 35-40.
4. Artwohl M, Roden M, Holzenbein T, Freudenthaler A, Waldhausl W, Baumgartner-Parzer SM: Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**: 577-580.
5. Barratt-Connor E, Grady D, Sashegyi A: MORE investigators (multiple outcomes of raloxifene evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four year results from the MORE trial. *J Am Med Assoc* 2002; **287**: 847-857.
6. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P: Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; **355**: 125-137.
7. Beltowski J: Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; **189**: 47-60.
8. Békési G, Kakucs R, Sándor J, Sárváry E, Kocsis I, Sprintz D, Várbíró Sz, Magyar Z, Hrabák A, Fehér J, Székács B: Plasma concentration of myeloperoxidase enzyme in pre- and post-climacterial people: related superoxide anion generation. *Experimental Gerontology* 2001; **37**: 137-148.
9. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E: Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk. Atorvastatin on inflammatory markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 168-174.
10. Cakmak A, Posaci C, Dogan E, Caliskan S, Guclu S, Altunyurt S: Raloxifene increases serum leptin levels in postmenopausal women: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 347-351.
11. Christodoulakos G, Lambrinoukaki I, Panoulis C, Rizos D, Coutoukos J, Creatas G: Effect of raloxifene, estrogen, and hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003; **79**: 455-456.



12. **Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, Papadias C, Economou E, Creatsas G:** Effect of hormone therapy and raloxifene on serum VE-cadherin in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; **82**: 634-638.
13. **Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Economou EV:** Circulating chemoattractants RANTES, negatively related to endogenous androgens, and MCP-1 are differentially suppressed by hormone therapy and raloxifene. *Atherosclerosis* 2007; **193**: 142-150.
14. **Chu MC, Cospser P, Nakhuda GS, Lobo RA:** A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2006; **86**: 1669-1675.
15. **Colacurci N, Manzella D, Fornaro F, Carbonella M, Paolisso G:** Endothelial function and menopause, effects of raloxifene administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2135-2140.
16. **Di Carlo C, Tommaselli GA, Sammartino A, Bifulco G, Nasti A, Nappi C:** Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause* 2004; **11**: 466-473.
17. **Francucci CM, Romagni P, Boscaro M:** Raloxifene: bone and cardiovascular effects. *J Endocrinol Invest* 2005; **28**: 85-89.
18. **Friedman JM, Halaas JL:** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; **395**: 763-770.
19. **Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, Sherer P, Rosetti L, Brazilai N:** Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine mediated process? *Diabetes* 2002; **51**: 2951-2958.
20. **Gambineri A, Pagotto U, Tschöp M:** Anti-androgen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; **26**: 629-634.
21. **Garcia EA, Korbonits M:** Ghrelin and cardiovascular health. *Curr Opin Pharmacol* 2006; **6**: 142-147.
22. **Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ:** Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 1-8.
23. **Huang SW, Seow KM, Ho LT:** Resistin mRNA levels are downregulated by estrogen in vivo and in vitro. *FEBS Lett* 2005; **579**: 449-454.
24. **Hug C, Lodish HF:** The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Op Pharmacol* 2005; **5**(2): 129-134.
25. **Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E:** Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; **280**: 605-613.
26. **Iwamoto I, Yoshimitsu N, Fujino T, Douchi T:** Menopausal status influences the relationship between serum ghrelin levels and fat mass in healthy women. *J Endocrinol Invest* 2005; **28**: 405-409.
27. **Kellokoski E, Poykko SM, Karjalainen AH:** Estrogen replacement therapy increases plasma ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2954-2963.
28. **Koch KK, Yoon BK:** Controversies regarding hormone therapy: Insights from inflammation and hemostasis. *Cardiovasc Res* 2006; **70**: 22-30.
29. **Konukoglu D, Serin O, Ercan M:** Plasma leptin levels in obese and non-obese postmenopausal women before and after hormone replacement therapy. *Maturitas* 2000; **36**: 203-207.
30. **Kopelman WP, Caterson ID, Dietz DW (eds):** Clinical obesity in adults and children. Malden, Oxford, Carlton, Blackwell, 2006.
31. **Kusminski CM, da Silva NF, Creely SJ, Fisher FM, Harte AL, Baker AR, Kumar S, Mc Ternan PG:** The in vitro effects of resistin on the innate immune signaling pathway in isolated human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**(1): 270-276.
32. **Lambrinoudaki IV, Christodoulakos GE, Panoulis CP:** Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum leptin levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; **48**: 107-113.
33. **Lambrinoudaki IV, Christodoulakos GE, Economou EV, Vlachou SA, Panoulis CP, Alexandrou AP, Kouskouni EE, Creatsas GC:** Circulating leptin and ghrelin are differentially influenced by estrogen/progestin therapy and raloxifene. *Maturitas* 2008; **59**: 62-71.
34. **Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E:** Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2004; **60**: 500-507.
35. **Lee JH, Bullen Jr JW, Stoyneva VL, Mantzoros CS:** Circulating resistin in lean, obese and insulin resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; **288**: E625-E632.
36. **Matsubara M, Sakata I, Wada R, Yamazaki M, Inoue K, Sakai T:** Estrogen modulates ghrelin expression in the female rat stomach. *Peptides* 2004; **25**: 289-297.
37. **Mc Ternan CL, Mc Ternan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S:** Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; **359**: 46-47.
38. **Mc Ternan PG, Mc Ternan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, Crocker J, Barnett AH, Kumar S:** Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2407.
39. **Menzaghi C, Trischitta V, Doria A:** Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; **56**(5): 1198-1209.
40. **Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R:** Regional adipose tissue differences of resistin and adiponectin expression in genetically obese rats: effect of weight loss. *Obesity Research* 2002; **10**: 1095-1103.
41. **Nagatani S, Guthikonda P, Thompson RC, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL:** Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting. *Neuroendocrinology* 1998; **67**: 370-376.
42. **Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K:** Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; **51**: 2734-41.
43. **Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M:** Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001; **47**: 141-150.

44. **Panidis DK, Rousso DH, Kourtis AI, Stergiopoulos KN, Mavromatidis GA, Katsikis IK:** The influence of tibolone upon serum leptin levels in post-menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; **96**: 85-87.
45. **Quamar A, Sheikh SZ, Masud A:** In vitro and in vivo protection of stellate cells from apoptosis by leptin. *Dig Dis Sci* 2006; **51**: 1697-1705.
46. **Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D:** Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma no concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 1512-1519.
47. **Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S:** Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; **50**: 2199-2202.
48. **Seli E, Guzeloglu-Kayisli O, Cakmak H, Kayisli UA, Selam B, Arici A:** Estradiol increases apoptosis in human coronary artery endothelial cells by up-regulating fas and fas ligand expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4995-5001.
49. **Shiyya T, Nakazato M, Mizuta M:** Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 240-244.
50. **Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ:** Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **334**(4): 1092-1101.
51. **Sowers MFR, Wildman RP, Mancuso P, Eyvazzadeh AD, Karvonen-Gutierrez CA, Rillamas-Sun E, Jannausch ML:** Change in adipocytokines and ghrelin with menopause. *Maturitas* 2008; **59**: 149-157.
52. **Suematsu M, Katsuki A, Sumida Y:** Decreased circulating levels of active ghrelin are 407.
53. **Szollár L (szerk):** Kórélettan. Semmelweis Kiadó, 2001; 175.
54. **Tchernof A, Poehlman ET, Després JP:** Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy. *Diab Metab* 2000; **26**: 12-20.
55. **Tesaro M, Schinzari F, Iantorno M:** Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation* 2005; **112**: 2986-2992.
56. **The Writing Group for The Women's Health Initiative Investigators:** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; **288**: 321-333.
57. **Tjokroprawiro A:** New approach in the treatment of T2DM and metabolic syndrome (focus on a novel insulin sensitizer). *Acta Med Indones* 2006; **38**(3): 160-166.
58. **Tommaselli GA, Di Carlo C, Di Spiezo Sardo A:** Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women treated with tibolone and raloxifene. *Menopause* 2006; **13**: 660-668.
59. **Troyanov S, Herbert MJ, Masse M, Vigneault N, Sirois I, Madore F:** Soluble Fas: a novel predictor of atherosclerosis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 1043-1051.
60. **Tulassay Zs (szerk.):** A belgyógyászat alapjai. Medicina Budapest, 2007; 1579.
61. **Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y:** Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; **96**: 1723-1732.
62. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators:** Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; **366**: 1640-1649.
63. **Valsamakis G, Mc Ternan PG, Chetty R, Al Daghi N, Field A, Hanif W, Barnett AH, Kumar S:** Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favourable changes in serum adipocytokines. *Metab Clin Exp* 2004; **53**: 430-434.
64. **Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, Froguel P:** The genetics of adiponectin. *Curr Diab Rep* 2003; **3**(2): 151-158.
65. **Veldhuis JD, Keenan DM, Iranmanesh A, Mielke K, Miles JM, Bowers CY:** Estradiol potentiates ghrelin-stimulated pulsatile growth hormone secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3559-3565.
66. **Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA:** Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; **108**(6): 736-740.
67. **Wagner JD, Kaplan JR, Brukman RT:** Reproductive hormones and cardiovascular disease mechanism of action and clinical implications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; **29**: 475-493.
68. **Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME:** Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **316**: 924-929.

Levelezési cím: Dr. Békési Gábor  
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 E-mail: bekesig@invitel.hu

# MICROALBUMINURIA COLORECTALIS CARCINOMÁBAN

Dr. Szigeti Nóra, Dr. Molnár Gergő Attila, Dr. Markó Lajos, Dr. Fábián György, Dr. Cseh Judit, Mérei Ákos,  
Dr. Szijártó István, Dr. Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A microalbuminuria számos kórkép kialakulásában rizikófaktornak számít. A diabeteses nephropathia korai markere, diabeteses és nem-diabeteses populációban egyaránt az atherosclerosis, a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás, valamint az ösztörtalitás mutatója. Közlemények arról is beszámolnak, hogy a microalbuminuria malignus betegségekben is gyakoribb lehet, mértéke összefüggést mutathat a betegek túlélésével, a terápia hatékonyságával, bizonyos daganatokban a malignus betegség kiterjedésével. A szerzők célkitűzése az volt, hogy újonnan diagnosztizált colorectalis carcinomában szenvedő betegek vizeletalbumin-ürítését vizsgálják immunológiai (immunturbidimetriás) és nagy teljesítményű folyadékromatográfiás módszerrel, és összefüggést keressenek a vizelet albumin-kreatinin hányados, a klinikai mutatók, valamint a colorectalis carcinoma stádiuma között. Azt találták, hogy a colorectalis carcinomától mentes kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan gyakoribb volt a microalbuminuria a colorectalis carcinomában szenvedő betegek között a diabetes mellitus és/vagy a hypertonia fennállásától függetlenül. A microalbuminuria összefüggést mutatott néhány klinikai paraméterrel, nem függött azonban a colorectalis carcinoma stádiumától.

**Kulcsszavak:** microalbuminuria, colorectalis carcinoma, nagy teljesítményű folyadékromatográfiás módszer, immunturbidimetriás módszer

Szigeti N, Molnár GA, Markó L, Fábián Gy, Cseh J, Mérei Á, Szijártó I, Wittmann I: MICROALBUMINURIA IN COLORECTAL CANCER

**SUMMARY:** Microalbuminuria has been found as a risk factor in many disorders. It is an early marker of diabetic nephropathy. In diabetic and non-diabetic patients it has been proved to be a risk factor for atherosclerosis, for cardiovascular diseases and mortality. It also predicts all-cause mortality. Increased albuminuria has also been detected in individuals with different locations of cancers. Furthermore, it can be related to the patients' survival, to the efficacy of the treatment and in some cases to the disease extent, too. The aim of the authors in the present paper was to measure albuminuria by means of two different methodologies (immunturbidimetry and high-performance liquid chromatography) in newly-diagnosed patients with colorectal cancer to investigate whether the albumin-creatinine ratio was associated with clinical characteristics and with cancer stage. It was found that microalbuminuria was significantly higher in patients with colorectal cancer than in control group, independent of diabetes and/or hypertension. Urinary albumin-creatinine ratio was an independent predictor of colorectal cancer and it was not depend on the cancer extent.

**Key words:** microalbuminuria, colorectal cancer, high-performance liquid chromatography, immunturbidimetry

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 460–465.

A microalbuminuria (MAU) számos kórkép kialakulásában kockázati tényezőnek számít. A diabeteses nephropathia korai markere,<sup>31</sup> a diabeteses és nem-diabeteses népességben az atherosclerosis<sup>7</sup> és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás<sup>9,10,15,35</sup> jelzője. Több tanulmány szerint a nem-diabetesesekben is az ösztörtalitás mutatója.<sup>3,30,35</sup> Az akut fázis válasszok jelzője, így krónikus gyulladáshos bélbetegségben (IBD) is kimutatható.<sup>16,17,33</sup>

Több vizsgálat szerint a MAU malignus betegségekben is gyakoribb.<sup>12,28</sup> Összefüggést találtak a MAU és a carcinoma jelenléte között vese-,<sup>12,34</sup> húgyhólyag-<sup>12</sup> és tüdőrákban,<sup>12,23,29</sup> valamint Hodgkin- és nem-Hodg-

kin-lymphomában.<sup>5,22,24,26</sup> Az összefüggés nem volt kimutatható colorectalis és prostatarákban.<sup>12</sup> Emlőrákban az eredmények megoszlanak.<sup>12,27</sup> Néhány tanulmány azt mutatja, hogy a MAU mértéke összefüggést mutat a betegek túlélésével,<sup>4,19,27,34</sup> valamint a terápia hatékonyságával,<sup>25</sup> bizonyos daganatokban pedig a malignus betegség kiterjedésével is.<sup>23,28</sup>

A MAU kialakulásának mechanizmusa malignus betegségekben nem pontosan tisztázott.<sup>28</sup> Malignus kórképekhez gyakran társul a glomerulusok hisztopatológiai károsodása.<sup>6,13,18</sup> Elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálatok tumorantigének és immunkomplexek lerakódását mutatják a glomeru-

láris bazálmembránban.<sup>21,23,32</sup> Feltehetőleg a tumorsejtek okozta citokintermelés eredményezi a glomeruláris permeabilitás fokozását és a filtrált albumin csökkent tubuláris reabszorpcióját, amelyek az albuminuria kialakulásához vezetnek.<sup>8,23</sup>

Az albuminuria meghatározásához a legjobb módszer a 24 órán át gyűjtött vizelet vizsgálata lenne, de ez nehézkes, a gyűjtési pontatlanság miatt sokszor nem megbízható, ezért a különböző tanulmányok a reggeli első vizeletből származó albumin-kreatinin hányadost (ACR) praktikus és használható alternatívának tartják.<sup>14</sup> Az albuminuria mérésére leggyakrabban a hagyományos immunológiai módszereket (például az immunturbidimetriát [IT]) használják, amelyekkel az intakt (immunkémiaailag reaktív albumin), a 12 kD-nál nagyobb albuminfragmentumok és a polimer albuminaggregátumok mutathatók ki.<sup>15</sup> *Comper és mtsai* 2003-ban alkalmazták először az ún. nagy teljesítményű folyadékromatográfiás módszert (HPLC), amely méretük alapján képes a különböző molekulákat elkülöníteni, és nemcsak az intakt, immunkémiaailag reaktív, hanem a nem-reaktív (együtt adják a teljes albuminmennyiséget) forma mennyiségének mérésére is szolgál.<sup>2,20</sup>

Tanulmányunk célja az volt, hogy colorectalis carcinomás (CRC) betegek vizeletalbumin-ürítését vizsgáljuk hagyományos immunológiai (IT) és HPLC-módszerrel, majd összefüggést keressünk a kapott adatok és a CRC stádiuma között.

## Betegek és módszerek

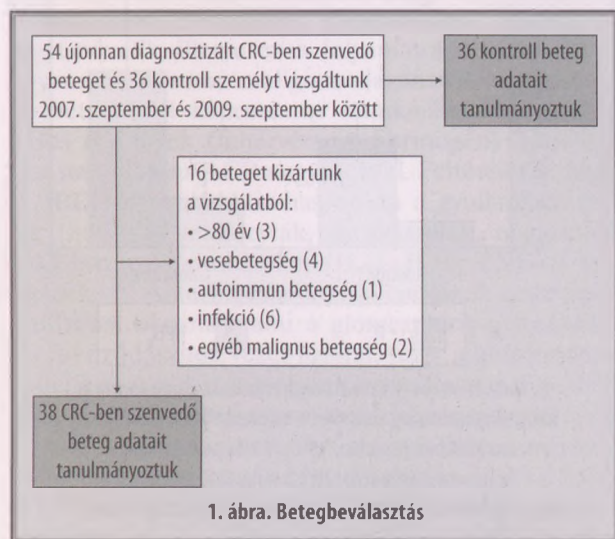
### *Betegek, laboratóriumi paraméterek és eszközös vizsgálatok*

Vizsgálatunkba klinikánkon 2007. szeptember és 2009. szeptember közötti időszakban 54 újonnan diagnosztizált CRC-ben szenvedő beteget vontunk be. A diagnózis kolonoszkópos vizsgálaton és a lézióból vett minta hisztológiai vizsgálatán alapult. A

betegekben ezt követően rutin laboratóriumi (szérum nátrium, kálium, kalcium, foszfát, bilirubin, karbamidnitrogén [CN], kreatinin, össz-koleszterin, LDL-, HDL-koleszterin, triglicerid [TG], GOT, GPT, ALP, LDH, GGT, amiláz, összfehérje, albumin, nagyérzékenyű CRP [hs-CRP], vas, transferrin, transferrinszaturáció, ferritin, B<sub>12</sub>-vitamin, folsav, protrombin, teljes vérkép, vérsülyedés [We], carcinoembrionalis antigén [CEA], CA19-9) és vizeletvizsgálat történt. A rutin laboratóriumi vizsgálatokat a PTE Laboratóriumi Medicina Intézete végezte. A vizelet kreatininszintjét Jaffé-módszerrel határoztuk meg.<sup>11</sup> A betegség kiterjedésének meghatározására mellkasröntgen, hasi ultrahang, hasi és kismedencei CT-vizsgálatok történtek.<sup>1</sup> A betegséget TNM-beosztás szerint osztályoztuk, majd az UICC szerint osztottuk stádiumokra.<sup>1</sup> A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik valamilyen, CRC-től eltérő malignus daganatban, végstádiumú májbetegségben, autoimmun betegségben, akut kórképekben, mint pl. sepsisben szenvedtek, vagy traumán, égésen estek át, valamilyen fertőzésük zajlott, perifériás, cerebrális vagy kardiovaszkuláris akut ischaemiás károsodásuk volt, 80 évnél idősebbek voltak, nem-szteroid gyulladásgátlókat szedtek, mivel ezen állapotok és gyógyszerek befolyásolhatják az albuminürítést.<sup>16,17,33</sup> Nem zártuk ki azonban azokat a betegeket, akik diabetes mellitusban (DM), hypertoniában (HT) szenvedtek, diuretikumokat, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókat vagy angiotenzin II-receptor-blokkolókat (ARB) szedtek. Bár ezek a betegségek és szerek a MAU-t befolyásolhatják, de a betegek életkori jellemzőiből adódóan populációbeli előfordulásuk rendkívül nagy volt. Így végül 38 beteg vizsgálatára került sor. Kontrollként 36 fős, életkorra, valamint DM és HT jelenlétére, ACE-gátló, ARB és diuretikum szedésére is illesztett betegcsoport részletes vizsgálatára került sor (1. ábra). A kontroll- és a betegcsoport klinikai jellemzőit az 1. táblázat mutatja. A vizsgálat a PTE ÁOK Etikai Bizottságának engedélyével történt, a vizsgálatban részt vevő egyének vizsgálati beleegyező nyilatkozatot töltöttek ki.

### *Vizeletalbumin-meghatározás*

A betegek reggeli első vizeletéből származó mintát centrifugálás után (10 perc, 2500 g) -80 °C-on fagyaszta tároltuk és 2 héten belül felhasználtuk. A vizelet albuminmennyiségét IT-módszer-



**1. táblázat. A kontroll- és a betegcsoport klinikai jellemzői**

	Kontroll (n=36)	Colorectalis carcinoma (n=38)
Kor (év)	48–72	54–76
Nem (férfi/nő)	15/21	20/18
Nem-diabetéses, nem-hypertoniás	12	12
Csak diabetes mellitus	2	2
Csak hypertonia	11	12
Diabetéses és hypertoniás	11	12
ACE-gátlót szedő*	13	16
ARB-t szedő*	1	2
Diuretikumot szedő*	5	5

\*Néhány beteg többféle gyógyszeres kezelésben is részesült

rel<sup>16,17,33</sup> (Roche/Hitachi Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) Roche/Hitachi 812 Modular P analizátort használva, valamint HPLC-módszerrel (Shimadzu SPD 10 AVvp, Shimadzu Corp., Japán) Accumin<sup>TM</sup> kittet<sup>20</sup> (Accumin Diagnostics Inc., New York, NY, USA) használva határoztuk meg. A HPLC-módszer a molekulákat méretük alapján választja el, és az albumin koncentrációját 214 nm-es hullámhosszon, UV-abszorpciója alapján méri.

### Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez SPSS 13.0 (SPSS In., IE, USA) software-t használtunk. Az adatok eloszlásának normalitását megvizsgáltuk. A CRC- és a kontrollcsoport normál eloszlású adatait t-próbával hasonlítottuk össze. A nem-normál eloszlású értékeket (így például a MAU mértékét) Mann-Whitney U-tesztel hasonlítottuk össze, az eloszlást medián (25 és 75-ös percentilis) megadásával jellemeztük. Nem-paraméteres korreláció és lineáris regressziós analízis segítségével vizsgáltuk a vizeletalbumin-ürítés és a klinikai paraméterek közti összefüggéseket.

### Eredmények

#### Klinikai jellemzők

A CRC-ben szenvedők és a kontrollcsoport között a DM és a HT előfordulásában, az ACE-gátló, az ARB és a diuretikum szedésének tekintetében a megfelelő illesztésnek köszönhetően nem volt különbség (1. táblázat). A CRC hisztológiai típusainak megoszlása a betegek között a következő volt: adenocarcinoma: 29, adenocarcinoma muciparum: 8, adenocarcinoma és sigillocellularis carcinoma: 1. A CRC-ben szenvedő betegek TNM/UICC stádium szerinti megoszlását a 2. táblázat mutatja.

#### Microalbuminuria colorectalis carcinomában

Betegcsoportunkban mind az IT-vel, mind a HPLC-vel mért ACR nagyobb volt a CRC-ben szenvedőkben,

2. táblázat. A colorectalis carcinomában szenvedő betegek megoszlása a TNM/UICC stádiumokban

TNM		UICC	
Stádium	Eset	Stádium	Eset
TisNOMO	(1)	0.	(1)
T1NOMO	(1)	I.	(6)
T2NOMO	(5)		
T3NOMO	(8)	II.	(8)
T4NOMO	(0)		
T1-2N1-3M0	(1)	III.	(15)
T3N1-2M0	(9)		
T4N1-2M0	(5)		
T1-4N1-2M1	(8)	IV.	(8)

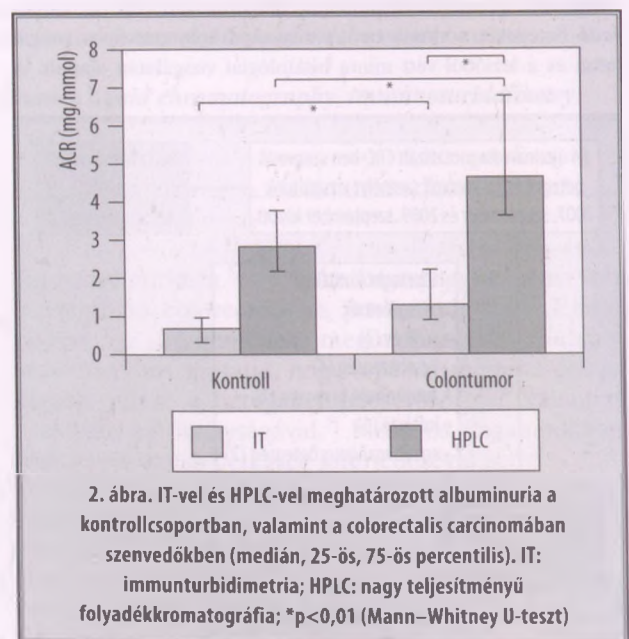
mint a korra és a DM, valamint a HT jelenlétére, ACE-gátló, ARB és diuretikum szedésére illesztett kontrollokban (IT-ACR: 1,31 [0,71–2,08] vs. 0,69 [0,33–0,99] mg/mmol,  $p < 0,05$ ; illetve HPLC-ACR: 4,62 [3,01–9,12] vs. 2,81 [2,18–3,78] mg/mmol,  $p < 0,05$ ; medián [25–75 percentilis]) (2. ábra). A HPLC-vel mért albuminuria mind a CRC-, mind a kontrollcsoport esetén nagyobb volt, mint az IT-vel mért érték (2. ábra).

#### Microalbuminuria és a colorectalis carcinoma stádiumai

A CRC-ben szenvedő betegeket UICC szerinti stádiumokba osztottuk.<sup>1</sup> Nem találtunk szignifikáns összefüggést sem az IT-vel, sem a HPLC-vel mért albuminuria és a CRC stádiumai között (IT-ACR vs. stádium:  $r = -0,033$ ;  $p = 0,858$ ; HPLC-ACR vs. stádium:  $r = 0,019$ ,  $p = 0,916$ ). Hasonlóan, a kétféle módszerrel mért MAU és a CEA vagy a CA19-9-érték között sem volt szignifikáns összefüggés.

#### Összefüggések a klinikai jellemzők és az IT-ACR-, HPLC-ACR-értékek között

A CRC-ben szenvedő betegekben szignifikáns összefüggés volt kimutatható az IT-vel mért ACR és a vörösvértestszám (vvt-szám), a hematokrit (htk), valamint a CN-érték között (3. táblázat). A HPLC-vel mért ACR a vvt-számmal, az LDL-koleszterin és a TG értékével mutatott összefüggést (3. táblázat). A MAU-értékek és a vvt-szám közötti kapcsolat életkortól, vesefunkciótól, a vasanyagcsere paramétereitől független volt. Nem találtunk összefüggést az IT-ACR vagy HPLC-ACR és a We, a hs-CRP, a hemoglobin, a vas, a transferrin, a transferrinszaturáció, a ferritin,





3. táblázat: Összefüggések az IT-vel és a HPLC-vel meghatározott ACR és a klinikai jellemzők között colorectalis carcinomában

Változók	IT-ACR		HPLC-ACR	
	Korrelációs együttható (R)	Szignifikancia (p-érték)	Korrelációs együttható (R)	Szignifikancia (p-érték)
Vörösvértestszám	-0,546	0,001	-0,456	0,009
Hematokrit	-0,389	0,030	n.s.	n.s.
LDL-koleszterin	n.s.	n.s.	-0,411	0,022
Triglicerid	n.s.	n.s.	-0,524	0,002
Karbamidnitrogén	0,368	0,042	n.s.	n.s.

IT: immunturbidimetria; HPLC: nagy teljesítményű folyadékkromatográfia; ACR: albumin-kreatinin hányados; n.s.: nem szignifikáns

a GOT, a GPT, az LDH, az ALP, a GGT, az összfehérje, az albumin, az össz-koleszterin, a HDL-koleszterin, a kreatinin, a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-175)-formula szerinti becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) között. A vvt-szám nem korrelált a vesefunkcióval (CN, kreatinin, eGFR), a szérum vas-, a B<sub>12</sub>-vitamin-szintjével, a hs-CRP-vel, viszont szignifikánsan korrelált a MAU mellett a folsavszinttel ( $r=0,340$ ;  $p=0,042$ ) is. Lineáris regressziós analízissel az IT-ACR htk-tól, vesefunkciótól független prediktora a vvt-szám ( $\beta=-0,540$ ;  $p=0,002$ ), a HPLC-ACR vvt-számtól, LDL-koleszterintől és foszfáttól független prediktora a TG volt ( $\beta=-0,466$ ;  $p=0,014$ ).

### Megbeszélés

Több közlemény beszámol arról, hogy a MAU malignus betegségekben is gyakoribb,<sup>5,12,22-24,26,28,29,34</sup> nem találtak viszont összefüggést a CRC és a MAU között.<sup>12</sup>

A MAU az endoteliális funkciózavar korai markere,<sup>12</sup> gyulladáshoz vezető jelzője.<sup>12,16,17,33</sup> Malignus kórképekben való megjelenésének oka nem teljesen tisztázott.<sup>28</sup> Feltételezik, hogy a gyulladáshoz vezető folyamatok a carcinomák kialakulásának valószínűségét növelik, illetve ezen folyamatokat kísérhetik.<sup>12</sup> Jorgensen és mtsai malignus daganatokban szenvedő betegekkel kapcsolatos munkájában<sup>12</sup> a gyulladáshoz vezető markerek (fehérvérsejt, fibrinogén) összefüggést mutattak az ACR nagyságával. Feltételezik, hogy az IBD-ben leírtakhoz hasonlóan a gyulladáshoz vezető sejtek (neutrofil leukocyták, lymphocyták, macrophagok) bizonyos citokineket (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) termelnek.<sup>12,26</sup> A keringésbe kerülő citokinek szisztémás gyulladást okoznak, ami a glomeruláris permeabilitás fokozódásához vezet azáltal, hogy a glomeruláris epiteliális sejtek megemelkedett szuperoxid szabad gyök termelése befolyásolja a glikozaminoglikánok (GAG) metabolizmusát. A GAG-ok fontos szerepet játszanak a glomeruláris bazálmembrán barrier funkciójának megtartásában; csökkenésük a MAU megjelenéséhez vezet.<sup>33</sup> Más nézet szerint a MAU kialaku-

lásában a filtrált albumin tubuláris reabszorpciójának csökkenése is szerepet játszik.<sup>8</sup>

Munkánkban az újonnan diagnosztizált CRC-ben szenvedő betegek és a kontrollcsoport reggeli első vizeletét immunológiai (IT) és HPLC-módszerrel vizsgáltuk. Mivel a HPLC az immunológiai reaktív albuminon kívül a nem-immunreaktív formát is kimutatja, ezért a diabeteses nephropathia kialakulását 2,4–3,9 évvel előbb mutatja, mint az immunológiai módszerek (IT), valamint IBD-ben is az aktivitás érzékenyebb mutatója.<sup>33</sup>

Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a CRC-ben szenvedő betegek vizeletének ACR-értéke szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollcsoporté mindkét módszer alkalmazva, ami ellentmond Jorgensen és mtsai CRC-ben észlelt eredményének.<sup>12</sup> Ez az eredmény nem függött a HT és a DM fennállásától. Munkánkban nem találtunk összefüggést a CRC stádiuma és az ACR között. Nem találtunk összefüggést az akut gyulladást jelző laborparaméterek és az ACR között sem. Korrelációt láttunk viszont az IT-vel mért ACR és a vvt-szám, a htk, valamint a CN-érték, továbbá a HPLC-vel mért ACR és a vvt-szám, az LDL-koleszterin és a TG-érték között. Feltételezzük, hogy a nagyobb ACR-értékhez tartozó kisebb vvt-szám és htk-érték a CRC-ben gyakran látott vérvesztéssel függhet össze, a nagyobb ACR-hez tartozó alacsonyabb LDL-koleszterin- és TG-szint a malignus betegségekre jellemző katabolikus folyamatokra utalhat.<sup>1</sup> Bár munkánkban az ACR nem mutatott összefüggést a CRC stádiumával, adataink alapján nagyobb ACR-érték esetén fokozott vérvesztés és katabolizmus feltételezhető. A nagyobb ACR-hez tartozó nagyobb CN-érték oka többféle lehet. Legvalószínűbb, hogy akut vérvesztést jelez, mivel az ACR a vesefunkciótól független volt. Csupán a vvt-szám mutatott összefüggést mind az IT-ACR-, mind a HPLC-ACR-értékekkel. Ebből arra következtethetünk, hogy az ACR-érték feltehetőleg a CRC-hez kapcsolódó vérvesztéssel mutat legszorosabb összefüggést.

Összefoglalva, az ACR a CRC DM-től és HT-től független, érzékeny markere, mely annak stádiumával azonban nem mutat összefüggést. A HPLC-ACR

a MAU kialakulását az immunológiai módszereknél érzékenyebben jelzi CRC-ben is. Mivel nem találtunk összefüggést a gyulladási laboratóriumi paraméterek és az ACR között, felmerül CRC-ben a MAU kialakulásának a gyulladási sejtek citokintermelésétől független oka is.

Munkánk értékét korlátozza, hogy a vizsgálatban részt vevő betegek között nagy számban fordultak elő DM-ben, HT-ben szenvedők és ACE-gátlót, ARB-t, bizonyos diuretikumot szedők. Ezek a kórképek és gyógyszerek a MAU-t nagymértékben befolyásolhatják. A CRC jellemzően időskori előfordulása miatt<sup>1</sup> azonban ezek a betegségek és gyógyszerek az adott betegcsoportban rendkívül gyakoriak.

Mivel korábban nem készült olyan tanulmány, ami csak a CRC és a MAU kapcsolatát vizsgálná, összefüggést keresne a MAU és a CRC stádiuma között, munkánkat figyelemfelkeltőnek is szántuk. További, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek a MAU CRC-diagnosztikában és betegkövetésben betölthető szerepének tisztázására.

## Irodalom

1. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Vastagbél- és végbélrák. Készítette: A Sebészeti Szakmai kollégium.
2. Comper WD, Osicka TM, Jerums G: High prevalence of immunounreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 336-342.
3. Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD, Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; **300**: 297-300.
4. de Vos FY, Nuver J, Willemse PH, van der Zee AG, Messerschmidt J, Burgerhof JG, de Vries EG, Gietema JA: Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy; cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 696-700.
5. Dilek I, Demir C, Ustün Y, Erkoç R: Microalbuminuria in Hodgkin's disease. *Int J Clin Pract* 2005; **59**: 330-332.
6. Eagen JW: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977; **11**: 297-303.
7. Furtner M, Kiechl S, Mair A, Seppi K, Weger S, Oberhollenzer F, Poewe W, Willeit J: Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population. *Eur Heart J* 2005; **26**: 279-287.
8. Georgiannos SN, Weston PM, Goode AW: Correlation between albuminuria and positively charged amino acids in gastrointestinal cancer. *Int Surg* 1995; **80**: 49-52.
9. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; **286**: 421-426.
10. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; **106**: 1777-1182.
11. Hoogwerf BJ, Laine DC, Greene E: Urine C-peptide and creatinine (Jaffe method) excretion in healthy young adults on varied diets: sustained effects of varied carbohydrate, protein, and meat content. *Am J Clin Nutr* 1986; **43**: 350-360.
12. Jørgensen L, Heuch I, Jenssen T, Jacobsen BK: Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 992-998.
13. Kaplan BS, Klassen J, Gault MH: Glomerular injury in patients with neoplasia. *Annu Rev Med* 1976; **27**: 117-25.
14. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort RT: Albuminuria Assessed From First-Morning-Void Urine Samples Versus 24-Hour Urine Collections as a Predictor of Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Am J Epidemiol* 2008; **168**(8): 897-905.
15. Lambers Heerspink HJ, Brinkman JW, Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D: Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; **15**: 631-636.
16. Mahmud N, McDonald GS, Kelleher D, Weir DG: Microalbuminuria correlates with intestinal histopathological grading in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; **38**: 99-103.
17. Mahmud N, Stinson J, O'Connell MA, Mantle TJ, Keeling PW, Feely J, Weir DG, Kelleher D: Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; **35**: 1599-604.
18. Norris SH: Paraneoplastic glomerulopathies. *Semin Nephrol* 1993; **13**: 258-272.
19. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, van den Berg MP, Burgerhof JG, Hockstra HJ, Sluiter WJ, Gietema JA: Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 701-706.
20. Owen WE, Roberts WL: Performance characteristics of an HPLC assay for urinary albumin. *Am J Clin Pathol* 2005; **124**: 219-225.
21. Pascal RR, Iannaccone PM, Rollwagen FM, Harding TA, Bennett SJ: Electron microscopy and immunofluorescence of glomerular immune complex deposits in cancer patients. *Cancer Res* 1976; **36**: 43-47.
22. Pedersen LM, Johnsen HE: Microalbuminuria is associated with impaired glomerular permselectivity in lymphoma patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; **65**: 477-484.
23. Pedersen LM, Milman N: Microalbuminuria in patients with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 76-80.
24. Pedersen LM, Sørensen PG: Clinical significance of urinary albumin excretion in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1999; **107**: 889-891.
25. Pedersen LM, Sørensen PG: Urinary albumin excretion is a predictor of response to treatment and disease progression in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; **45**: 547-551.
26. Pedersen LM, Sørensen PG: Mediators of inflammation correlate with microalbuminuria in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; **121**: 275-279.
27. Pedersen LM, Sørensen PG: Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. *Acta Oncol* 2000; **39**: 145-149.

28. **Pedersen LM, Terslev L, Sørensen PG, Stokholm KH:** Urinary albumin excretion and transcapillary escape rate of albumin in malignancies. *Med Oncol* 2000; **17:** 117-22.
29. **Puolijoki H, Mustonen J, Pettersson E, Pasternack A, Lahdensuo A:** Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. *Nephrol Dial Transplant* 1989; **4:** 947-950.
30. **Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjær H:** Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; **42:** 466-473.
31. **Simpson LO:** Microalbuminuria to predict nephropathy in diabetics. *Lancet* 1982; **2:** 330-331.
32. **Sutherland JC, Mardiney MR Jr:** Immune complex disease in the kidneys of lymphoma-leukemia patients: the presence of an oncornavirus-related antigen. *J Natl Cancer Inst* 1973; **50:** 633-644.
33. **Szigeti N, Markó L, Molnár GA, Fábíán Gy, Cseh J, Figler M, Király Á, Kőszegi T, Wittmann I:** Microalbuminuria krónikus gyulladásoos bélbetegségekben. Az immunturbidimetriás és a nagy felbontású folyadékkromatográfiás módszer összehasonlítása Crohn-betegekben és colitis ulcerosában szenvedókben. *Magyar Belorv Arch* 2009; **62:** 26-33.
34. **Vaglio A, Buzio L, Cravedi P, Pavone L, Garini G, Buzio C:** Prognostic significance of albuminuria in patients with renal cell cancer. *J Urol* 2003; **170:** 1135-1137.
35. **Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham NJ:** European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 2004; **33:** 189-198.

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



# ISMERETLEN EREDETŰ LÁZ ELKÜLÖNÍTŐ KÓRISMÉJE

Dr. Bencze Ágnes,<sup>(1)</sup> Dr. Vértesaljai Márton,<sup>(2)</sup> Dr. Szücs Nikolette,<sup>(1)</sup> Dr. Damenija Givi,<sup>(2)</sup> Dr. Soltész Beáta,<sup>(2)</sup>  
Dr. Tulassay Zsolt<sup>(3)</sup>

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

(2) Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az ismeretlen eredetű lázas állapotok elkülönítő kórisméje mindig nagy kihívás. Az alapos kórtörténet, a körültekintő fizikális vizsgálat, a tünetekre fókuszált, „célorientált” kiegészítő eljárások jelenthetik a megoldás kulcsát. A szerzők egy fiatal nőbeteg kórtörténetét ismertetik, aki hetek óta fennálló lázas állapot és szívelégtelenség tünete miatt került felvételre. A lázas állapot elkülönítő kórisméje céljából számos laboratóriumi és képalkotó vizsgálat történt. A transthoracalis echokardiográfia súlyos hemodinamikai következményekkel járó, mitrális elzáródást okozó bal pitvari myxomát igazolt. A betegen sürgős műtéti beavatkozás történt. A kórszövettani vizsgálat a feltételezett kórismét megerősítette. A pitvari myxoma az ismeretlen eredetű lázas állapot igen ritka oka. Ennek időben történő felismerése és műtéti megoldása jelentheti a sikeres túlélést.

**Kulcsszavak:** ismeretlen eredetű láz, pitvari myxoma

Bencze Á, Vértesaljai M, Szücs N, Damenija G, Soltész B, Tulassay Zs: FEVER OF UNKNOWN ORIGIN-DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

**SUMMARY:** Diagnosis of fever of unknown origin (FUO) is always a great challenge to internists. The main clues for the accurate diagnosis are the comprehensive and meticulous history, the careful and elaborate physical examination completed with procedures focused on the detailed history of symptoms. The authors are presenting the case history of a young female patient, who had been hospitalized with symptoms such as duration of fever for several weeks and cardiac failure. Several laboratory tests and different imaging procedures were used for performing differential diagnosis concerning the state of fever. Transthoracic echocardiography had shown left atrial myxoma causing mitral obstruction with major hemodynamic consequences. Urgent surgical intervention was performed on the patient. Preliminary diagnosis was histologically proven. Atrial myxoma is a rare cause of fever of unknown origin. The key of success was the early recognition of the cause and the surgical solution.

**Key words:** fever of unknown origin, atrial myxoma

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 467–470.

Az ismeretlen eredetű láz leggyakoribb okai a fertőzések, a malignus tumoros betegségek és a szisztémás autoimmun kórképek. Kisszámban előfordulnak egyéb kóroki tényezők is. Ezek közé tartozik a pitvari myxoma, amelynek kimutatására a transthoracalis echokardiográfia alkalmas. A pitvari myxoma benignus szívtumor, műtét után azonban esetenként újra kialakulhat. A kórkép tünetei a szövődmények következményei: embólia keletkezése, legfőképpen az agyi keringésben, illetve a mitrális szájadék elzáródása miatt kialakuló szívelégtelenség. A pitvari myxoma okozhat olyan általános tüneteket is, mint a láz, a fogyás és a gyengeség.

## Esetismertetés

A 36 éves nőbetegét háziorvosa utalta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájára tartós láz kivizsgálása és kezelése cél-

jából. Kórelőzményében jelentősebb betegség, műtét nem szerepelt. Külföldön nem járt, intravénás kábítószer nem használt. A közelmúltban fogászati beavatkozás, illetve egyéb eszközös vizsgálat a betegnél nem történt. Családjában, környezetében lázas megbetegedés nem szerepelt, állapotokkal nem volt kapcsolatban. Lázat okozó gyógyszert nem szedett. Általános panaszai felvételét megelőzően 6–8 héttel kezdődtek. 37,5–38,5 °C között ingadozó testhőmérsékletet mért, állapota fokozatosan romlott, fáradékonyra vált. Jó étvágy ellenére testsúlya 6 kg-mal csökkent. Fejfájást, látászavart, illetve egyéb neurológiai tünetet nem tapasztalt. Hasi fájdalom nem volt, széklettrend-változásról, vizeleti panaszról nem számolt be. A hetek óta fennálló szubfebrilitás és időnként lázas állapot mellett fizikai terhelhetősége fokozatosan romlott. Kezdetben csak terhelésre, majd a későbbiekben nyugalomban is jelentkező légszomjat panaszolt, száraz köhögése jelentkezett.

Fizikális vizsgálata során a sápadt küllemű nőbetegen egyéb bőrijelenségeket nem észleltünk, kórosan megnagyobbodott nyirok-

csomót, hepato-splenomegaliát nem találtunk. Hallgatóság során pulmonális szörtyzörejeket és a mitrális szájadék felett halk diasztolés zörejt hallottunk. Egyéb kórjelző eltérése nem volt.

A tünetek és panaszok ismeretlen okú lázas állapotot vetettek fel. Az immunserológiai vizsgálatok eltérést nem igazoltak. Bár jelentősen gyorsult süllyedést (110 mm/h), kóros CRP (125 mg/ml) értéket mértünk, fertőzést nem sikerült bizonyítanunk. Fehérvérsejt-szaporulata nem volt, minőségi vérképében eltérést nem találtunk. A vizelet bakteriális tenyésztése negatív volt, a hemokultúra vizsgálata aerob, anaerob és gombatenyésztés irányában véráramfertőzést nem igazolt. A hepatitis szerológiai tesztek, valamint az Epstein-Barr- és citomegalovírus szerológia negatívnak bizonyultak. Mérsékelt normocytar anaemiája krónikus betegséghez társuló vérszegénységnek felelt meg. Májfunkciós értékei, veseműködése normális volt. A mellkasi röntgen- és hasi ultrahangvizsgálat érdemi eltérést nem véleményezett. A lázas állapot háttérben nögyógyászati ok is kizárható volt. Tekintettel a beteg száraz köhögésére, szubfebrilitására és lázára atipikus felső légúti fertőzés vagy malignus betegség gyanúja is felmerült. A tüdőgyógyászati véle-

mény a szubfebrilitásra, a kóros CRP-re való tekintettel antibiotikumkezelést javasolt, bár a fertőzés nem volt igazolható.

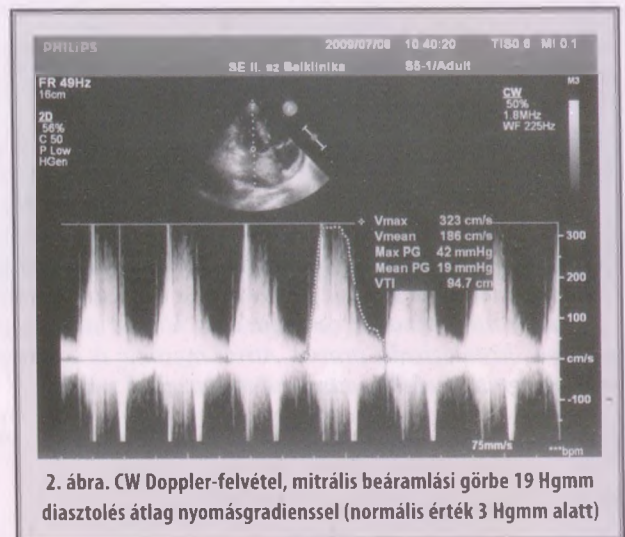
A szívelégtelenség tünetei, a szívzöreje és a lázas állapot miatt transthoracalis echokardiográfiát végeztünk. Endocarditisre utaló eltérést nem találtunk, viszont a bal pitvarban egy 4,5×3,5 cm-es, a pitvari sövényhez tapadó echodús képletet láttunk, amely myxomának felelt meg. A terime, mobilitása és nagysága miatt, a mitrális szájadék felé prolabált, diasztolében elzáródást képezett, következményes pulmonális hypertoniát is okozott (1., 2. ábra).

Ezek után a betegünket szívsebészeti osztályra helyeztük át. Transoesophagealis echokardiográfiát végeztek, amely megerősítette a korábbi véleményt. Az embóliaveszélyt okozó pitvari tumor sürgős műtéti beavatkozást igényelt. A pitvari terimét eltávolították (3. ábra), a műtét során keletkezett pitvari sövényhiányt foltal zárták.

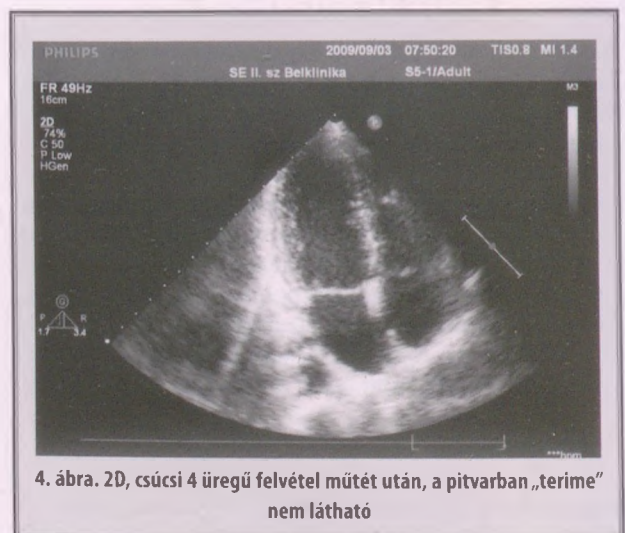
Anaemiáját transzfúzióval rendezték. A szívsebészeti beavatkozás másnapján EKG-eltéréseket, enyhe mértékű nekroenzim-kiáramlást tapasztaltak. Szívizominfarctus gyanúja miatt koszorúérfestés történt, ennek során ép koszorúereket találtak. Az EKG-eltérések (ST-eleváció minden elvezetésben) és a klinikum (perikardiális dörzszöreje) alapján post-cardiotomiás pericarditist véleményeztek.



1. ábra. 2D echokardiográfia, csúcsi 4 üregű felvétel, nagyméretű echodús képlet a bal pitvarban, amely diasztolében a mitrális szájadék elzáródását okozza



2. ábra. CW Doppler-felvétel, mitrális beáramlási görbe 19 Hgmm diasztolés átlag nyomásgradienssel (normális érték 3 Hgmm alatt)



4. ábra. 2D, csúcsi 4 üregű felvétel műtét után, a pitvarban „terime” nem látható

nem-szteroid gyulladáscsökkentő mellett a beteg állapota néhány nap alatt javult. A műtét során eltávolított daganat kórszövettani vizsgálata pitvari myxomát igazolt, malignitásra utaló jel nem volt.

A beteget a műtétet követő 6. héten ellenőriztük. A jó általános állapotú beteg fizikai terhelhetősége jelentősen javult, testsúlya gyarapodott, láztalan volt, száraz köhögése megszűnt, légszomjat nem panaszkodott. Vérvizsgálat és echokardiográfia történt. A korábban kóros tartományban lévő vörösvérsejt-süllyedés és CRP-érték a normális tartományba került, anaemiája megszűnt. Echokardiográfiai vizsgálatán pitvari terimét nem láttunk, a pitvari sövényen visszamaradó shunt nem ábrázolódott, kisvérköri nyomásfokozódása megszűnt (4. ábra).

## Megbeszélés

Az ismeretlen eredetű láz fogalmát több mint 40 évvel ezelőtt, 1961-ben a Yale Egyetem munkatársai, *Petersdorf és Beeson* alkották meg.<sup>16</sup> Ebbe olyan betegeket soroltak, akiknek a betegsége már több mint három hete tart, ezen időszak alatt lázuk több alkalommal meghaladta a 38,3 °C-ot, és akiknél egyhetes kórházi kivizsgálás után sem lehetett az elhúzódó láz okát megállapítani.<sup>16,19</sup> Évtizedek múlva, a modern orvosi technika térhódításával párhuzamosan (UH, CT, MRI), a korábbi meghatározásba megadott 7 napos kivizsgálási időszakot 3 napra módosították.<sup>5,19</sup> A legújabb ajánlások szerint az ismeretlen eredetű láz fogalmát négy betegcsoport kapcsán használják. Az ún. „klasszikus” ismeretlen eredetű láz megfelel az eredeti meghatározásnak, de emellett ma már beszélnek: neutropeniás (abszolút granulocytaszám <500/mm<sup>3</sup>) betegek, nozokomiális és HIV-pozitív betegek ismeretlen eredetű lázáról.<sup>19</sup> Az irodalmi adatok szerint fiatal betegek esetében az ismeretlen eredetű lázas állapotokat fertőzések, malignus betegségek, immunpatológiai kórképek, illetve kisszámban egyéb ritka betegségek okozzák.<sup>3,20</sup> Ezen betegek kivizsgálásában a részletes és alapos kórtörténet, szükség esetén a többször is megismételt fizikális vizsgálat, illetve a tünetek alapján elvégzett „cél-orientált” vizsgálatok jelentik a kórisme kulcsát.<sup>1,3,4,19,22</sup> A rutin laborvizsgálatok, mikrobiológiai tenyésztések, szerológiai vizsgálatok, Mantoux-próba, illetve mellkasröntgen és hasi ultrahang elvégzése alaplépésnek számít. Ezek után a kórkép egy betegcsoportba sorolható, majd a továbbiakban már egy bizonyos szervre összpontosítva „célorientáltan” folytatjuk vizsgálatainkat, amelyek többnyire képalkotóak (CT, MRI, endoszkópia, izotópvizsgálatok, PET-CT, echokardiográfia).<sup>19</sup> Számos szerző hangsúlyozza a szövettani vizsgálat szükségességét.<sup>4,19</sup> Esetünkben a transthoracalis echokardiográfia jelentette a megoldást.

Mi a pitvari myxoma? A szív elsődleges rosszindulatú daganatai ritkák, és főleg gyermekkorban fordulnak elő. Másodlagos rosszindulatú daganatok áttét formájában vagy ráterjedéssel érik el a szívet.<sup>20</sup> A szívtumorok nagy részét benignus daganatok alkotják, ezen belül a leggyakoribb a pitvari myxoma, amely az esetek több mint 50%-át jelenti.<sup>11</sup> Előfordulása 30–60 éves kor között a legvalószínűbb, nőkben kétszer gy-

koribb, mint a férfiakban. A subendocardium pluripotens mesenchymalis sejtjeiből származik. Ezek a sejtek több irányban fejlődhetnek (simaizom, fibroblast, myxomasejt).<sup>2</sup> A myxoma a pitvarokból kiinduló szívüregbe terjedő daganatforma. Kocsonyás vagy lebenyes szerkezetű, lehet sima felszínű, de gyakran bolyhos, „villosus”, amely embóliaforrás lehet.<sup>20</sup> Méretük a néhány mm-től akár a 15 cm-es nagyságig is terjedhet.<sup>2</sup> Az esetek 90%-ában a bal pitvarban található, a pitvari sövény fossa ovalis területén, ritkábban látható a jobb pitvarban, de leírtak olyan eseteket is, ahol mindkét pitvarban észleltek myxomát.<sup>9</sup> A kamrába növekedő myxoma előfordulása extrém ritka.<sup>18,24</sup>

Pitvari myxoma okozta tünetek három fő csoportba sorolhatók: az embólia, a mitrális szájadék elzáródása és az általános tünetek.<sup>2,8,11,12,17</sup> A betegek 10%-a tünetmentes.<sup>15</sup>

Az embóliás szövödmények bal pitvari elhelyezkedés esetén a betegek mintegy 40–60%-ában, jobb pitvari növekedés esetén ennél ritkábban, 8–10%-ban fordulnak elő. Az embólia gyakorisága nem a tumor méretével, hanem annak felszínével, morfológiai sajátosságával van összefüggésben. Kocsonyás szerkezetű, villosus, csápos tumorok gyakrabban okoznak embóliát, mint a nagy méretű, sima felszínűek. Az embolizáció leggyakoribb helye az agyi keringés,<sup>14,23</sup> illetve a perifériás erek.<sup>2</sup> Szív- és érrendszeri kockázati tényezők hiányában (magas vérnyomás, diabetes, dyslipidaemia, vitium, pitvarfibrilláció) a stroke-os betegek kórokának tisztázásakor gondolni kell a pitvari myxomára is.<sup>21,23</sup> A tumor kis részleteinek leszakadása után a koszorúerekbe jutva annak elzáródását okozhatják, így a pitvari myxoma szívizominfarctus kóroki tényezőjeként is szerepelhet. Ezekben a betegekben a spontán rekanalizáció miatt normális koszorúereket találhatunk. Ép koszorúerek mellett észlelt szívizominfarctust szenvedő betegeknél a pitvari myxoma lehetőségével számolni kell, és ilyen esetekben a transthoracalis echokardiográfia elvégzése indokolt.<sup>2</sup>

A pitvari myxoma vezető tünete, amely a betegek 61–70%-ában fordul elő, a mitrális (jobb oldali elhelyezkedés esetén tricuspidalis) elzáródással magyarázható.<sup>8,17</sup> A nagy méretű pitvari myxomák, akárcsak esetünkben is, diasztolében a mitrális szájadék felé prolabálnak, ott elzáródást okoznak. Funkcionális mitrális szűkület alakul ki, és ennek megfelelő hallgatózási leletet észlelünk: diasztolés zörej, amelyet nyitási kattanás nem kísér, de hallható „tumoros plopp”.<sup>20</sup> A mitrális szájadék elzáródása súlyos hemodinamikai következményekkel jár. A pitvar-kamrai nyomásgradiens emelkedik, a kisvérkörben jelentős nyomásfokozódás jön létre, ez az ún. „másodlagos pulmonális hipertónia”. Esetünkben a beteg száraz köhögése nem fertőzés jele volt, hanem, akárcsak a terhelésre és nyugalomba egyaránt jelentkező légszomj, a száraz köhögés is ezen hemodinamikai eltéréseknek a következménye. A hemodinamikai eltérések okozhatnak hirtelen szívhalált, kardiogén shockot is.<sup>8</sup>

A pitvari myxomához kapcsolódó harmadik tünetcsoport az ún. általános tünetek, a hőemelkedés, a láz, a fáradékonyság, a fogyás, a gyorsult vörösvérsejt-süllyedés és a kóros CRP-érték. Ezek a tünetek egyes tanulmányok szerint 10–45%-ban,<sup>8,12</sup> más szerzők szerint ennél jóval gyakrabban, 65–90%-ban<sup>10</sup> fordulnak elő, és a proinflammatorikus citokin IL-6 aktivitásával magyarázhatók. A myxomás betegeknek az IL-6 szérumszintje növekedett, és műtét után normálissá válik, utókövetésre alkalmas paraméterként említik.<sup>2,13</sup>

A pitvari myxomák kórisméje echokardiográfiával történik. A transthoracalis echokardiográfia érzékenysége 95%, transoesophagealis echokardiográfia esetén ez az arány eléri a 100%-ot.<sup>15</sup> Az érvényben lévő „szakmai ajánlások” szerint ezen betegek echokardiográfias vizsgálatának a következő kérdésekre kell választ adnia: myxoma alakja, mérete, tapadási helye, okoz-e a mitrális vagy tricuspidalis szájadékon elzáródást, mekkora a transvalvuláris gradiens, van-e következményes pulmonális hypertonia, mekkora ennek a mértéke. A transoesophagealis echokardiográfia kiegészítő vizsgálat, amely pontosabb adatokat szolgáltat a myxoma morfológiájáról, az embóliaveszélyről, de nyilatkoznunk kell az egyéb szívéregekről és a társuló eltérésekről is.<sup>7</sup>

Az esetleges koszorúér-betegségek egyidejű kórisméje céljából 40 évnél idősebb betegekben a koronarográfia elvégzése kötelező.<sup>2</sup>

A pitvari myxomák műtéti megoldást igényelnek.

A betegség kórjóslata kiváló, a 20 éves túlélés 85%-os, recidíva mindössze 5%-ban fordul elő.<sup>11</sup> A betegek utókövetése echokardiográfiával ajánlott, de alkalmas erre az IL-6-szint ellenőrzése is. A pitvari myxoma leggyakrabban sporadikus előfordulású, de ismertek familiáris esetek is.<sup>6,15</sup> Ez utóbbira főleg a recidiváló esetekben kell gondolnunk. A Carney-szindróma genetikai rendellenességekre vezethető vissza. Ezekben a betegekben a recidiváló pitvari myxoma mellett szív-érrendszeren kívüli jelenségek is vannak (foltos bőrpigmentáció, bőr-myxoma, az emlő myxomája, mellékvesekéreg-túlműködés, férfiaknál heretumor). Familiáris betegség gyanúja esetén a családtagok szűrése indokolt.<sup>6,11</sup>

## Irodalom

1. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ: Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009; **39**(2): 81-87.
2. Braun S, Schrötter H, Reynen K, Schwencke C, Strasser RH: Myocardial infarction as complication of left atrial myxoma. *Int J Cardiol* 2005; **101**(1): 115-121.
3. Cunha BA: Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am* 2007; **21**(4): 1137-1187.
4. Dupond JL: Fever of unknown origin: diagnostic strategies and tactical approaches. *Rev Med Interne* 2008; **29**(11): 946-956.
5. Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin – reexamined and redefined. *Curr Clin Top Inf Dis* 1991; **11**: 35-51.
6. Edwards A, Bermudez C, Piwonka G, Berr ML, Zamorano J, Larrain E, Franck R, Gonzalez M, Alvarez E, Maiers E: Carney's syndrome: complex myxomas. Report of four cases and review of the literature. *Cardiovasc Surg* 2002; **10**(3): 264-275.
7. Forster T, Kádár K, Lengyel M: Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Kardiológiai Útmutató I. Echocardiographia, 2004; 51.
8. Gavrielatos G, Letsas KP, Pappas LK, Dedeilias P, Sioras E, Kardaras F: Large left atrial myxoma presented as fever of unknown origin: a challenging diagnosis and a review of the literature. *Cardiovasc Pathol* 2007; **16**(6): 365-367.
9. Irani AD, Estrera AL, Buja LM, Safi HJ: Biatrial myxoma: a case report and review of the literature. *J Card Surg* 2008; **23**(4): 385-390.
10. Krishnamoorthy KM, Desai NB: Myxoma producing right-sided inflow and outflow obstruction. *Int J Cardiol* 2001; **79**(2-3): 325-326.
11. S, Pressman GS, Figueredo VM: Primary cardiac tumors. *Int J Cardiol* 2009; **133**(2): 152-156.
12. Markel ML, Waller BF, Armstrong WF: Cardiac myxoma. A review. *Medicine (Baltimore)* 1987; **66**(2): 114-125.
13. Maze Y, Kajimoto M, Tenpaku H, Satou T: Left atrial myxoma with severe inflammatory response. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **52**(4): 221.
14. O'Rourke F, Dean N, Mouradian MS, Akhtar N, Shuaib A: Atrial myxoma as a cause of stroke: case report and discussion. *CMAJ* 2003; **169**(10): 1049-1051.
15. Percell RL Jr, Henning RJ, Siddique Patel M: Atrial myxoma: case report and a review of the literature. *Heart Dis* 2003; **5**(3): 224-230.
16. Petersdorf RB, Beeson PB: Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 1961; **40**: 1-10.
17. Pinede L, Duhaut R, Loire R: Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; **80**(3): 159-172.
18. Robert J, Brack M, Hottinger S, Kadner A, Baur HR: A rare case of left ventricular cardiac myxoma with obstruction of the left ventricular outflow tract and atypical involvement of the mitral valve. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**(4): 593-595.
19. Szalka A (szerk.): Probléma orientált infektológia. Golden Book Kiadó, 2003; 153-158.
20. Tulassay Zs (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó, 2007; 378-379, 568-569.
21. Vahedi K, Amarenco P: Cardiac Causes of Stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2000; **2**(4): 305-318.
22. Williams J, Bellamy R: Fever of unknown origin. *Clin Med* 2008; **8**(5): 526-530.
23. Yeh HH, Yang CC, Tung WF: Young stroke, cardiac myxoma, and multiple emboli: a case report and literature review. *Acta Neurol Taiwan* 2006; **15**(3): 201-205.
24. Yu SH, Lim SH, Hong YS, Chang BC, Kang MS: Clinical experiences of cardiac myxoma. *Yonsei Med J* 2006; **47**(3): 367-371.

Levelezési cím: Dr. Bence Ágnes  
Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati  
Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
E-mail: benceagnes@hotmail.com



## XII. ENDOKRIN SZIMPÓZIUM

Gyula, 2009. június 23.

Idestova negyedszázada annak, hogy sor került az első gyulai endokrin szimpóziumra, melynek és a soron következő további konferenciának állandó vendége volt *Kovács Kálmán professzor* Torontóból. Jól esett most is üdvözölni őt *Leövey András professzorral*, aki ugyancsak több alkalommal volt aktív szereplője összejöveteleinknek, melyekről utóbb rendszeresen beszámoltunk a Magyar Belorvosi Archivum oldalain.

A kétvétenként sorra kerülő szimpóziumok legfrissebbikét 2009. június 23-án rendeztük mintegy 50–60 résztvevővel. A tudományos program 12 előadásból állott és négy nagyobb témakört foglalt magában (diabetez, hipofízis betegségei, pajzsmirigy, egyéb).

A hagyományoknak megfelelően az első előadás gyulai előadók tartották (*Gazdag Andrea, Barabás Zsolt, Dudás Mihály*). Ebben évtizedes tapasztalataikról számoltak be diabetezes ketoacidózisos betegek megfigyelése során (334 beteg, 423 epizód). Újdonságként említették az alkoholizmus kiváltó szerepének fokozódását és a renitens esetek gyarapodását. Terápiás eredményeik a korábbiakhoz viszonyítva javuló tendenciát mutatnak. *Soltész Gyula professzor* ugyancsak nagyszámú betegen számolt be a gyermekkori diabetezesek kezeléséről. Kiemelte az egyre fiatalabb korosztály (0–4 év közöttiek) megbetegedésének szaporodását, és hangsúlyozta azt, hogy a modernebb terápiás irányelvek (inzulinanalógok, pumpakezelés) alkalmazása ellenére a gyermekkori cukorbetegségben áttörő siker ez ideig nem figyelhető meg. A két diabetezes vonatkozású előadáshoz csatlakozott *Bakó Gyula* (Debrecen) az idős-kor endokrinológiájáról szóló összefoglalója, ebben elsősorban a menopauza és andropauza kezeléséről, illetve ennek szükségességéről beszélt. *Bajnok László* (Pécs) az obezitás személyre szabott és mindenképpen motivált kezelését hangsúlyozta, s ennek elérésében olyan mehökkentőnek látszó kijelentést is tett, hogy az elhízott beteg otthoni ételle ne legyen túlzottan ízletes(!).

A hipofízis betegségeivel ketten foglalkoztak. *Kovács Kálmán* azt emelte ki, hogy a hipofízis daganatai túlnyomórészt jóindulatúak, az 1% körüli malignus daganatok felkutatásában az egyre szaporodó biomarkerek juthatnak szerephez. A mikrokörnyezeti tényezők megismerésével, illetve figyelembevételével a terápiás eredmények is javulnak. *Góth Miklós* előadásában a traumás agysérülések (ökölhívás, labdarúgás) hipofízisre gyakorolt káros hatását hangsúlyozta (izolált növekedéshormon-hiány több esetben).

A pajzsmirigybetegségek témaköréből az első előadást *Hegedűs László professzor* tartotta (Odense, Dánia). 42 éves és néhány éve ismert benignus multimoduláris nem toxikus golyvás beteg újszerű kezeléséről számolt be. A jóízotópos kezelés struma-csökkentő hatását egy nappal előbb adott rekombináns TSH (0,3 mg) kombinálásával oldotta meg, így a göbök jóval jelentősebben és gyorsabban kisebbedtek meg, mint a csak izotópkezelés folyamán. A hallgatóság részéről ehhez az angol nyelvű előadáshoz volt a legtöbb hozzászólás (*Hegedűs professzor* kisgyermekkor óta él külföldön, de ért magyarul).

A hazai előadók közül *Balázs Csaba professzor* (Budapest) az endokrin orbitopathiák képeiben megnyilvánuló, nem mindig pajzsmirigyeredetre visszavezethető problémás esetekről (pl. myasthenia) és ezek terápiás nehézségeiről is szólt. *Nagy Endre professzor* (Debrecen) endokrin krízises betegek közül példaként bizonyította, hogy manapság is „oda kell figyelni” a tireotoxikus krízises, a hipotireotikus kómás és a hipadréniás krízises betegek megfelelő kezelésére. *Szabolcs István professzor* arról beszélt, 10 év alatt hogyan változtak egyes irányelvek a pajzsmirigybeteg ellátásában. Hangsúlyozta, hogy a diagnosztikus irányelvek (és a terápiás eredmények) alakulása adott esetekben az ellenőrzések gyakoriságát is csökkentette.

A két utolsó előadás közül *Rácz Károly professzor* egy 33 éves férfi kórlefolyása kapcsán kitért arra, hogy a beteg fokozott noradrenális vizeletürítése kapcsán extraadrenális tumort találtak, annak eltávolítása után 5 hónappal olyan koponya- és nyaki recidíva derült ki, melyet a lokalizáció miatt csak izotópterápiával lehetett gyógykezeltetni. Génmutációs vizsgálattal kiderítették, hogy családi (mindig a férfi örökíti) előfordulású génmutációs szindrómáról van szó. A szimpózium utolsó, 12. előadását *Julesz János professzor* tartotta a hypercortisolismus kérdéseiről Cushing eredeti közleményére és saját klinikai tapasztalataira támaszkodva. Ezek figyelembevételével tette „helyre” a Cushing-kór – Nelson-szindróma – Cushing-szindróma – ektópiás ACTH/CRH szindróma körképeket.

A szimpózium utáni napon (2000 óta immár ötödik alkalommal) társasági programként ötnapos erdélyi buszkirándulás kezdődött. Önköltséges alapon nagy körutat tettek a résztvevők: Aranyos-völgy, Verespatak, Torockó, Dicsőszentmárton, Berethalom, Prázmár, Illyefalva volt az első két nap fontosabb állomása. Ezután Háromszék több nevezetessége következett: a Bodza-forduló, Zágon a Mikes kúriával, Kőrösi

Csoma Sándor emlékmúzeuma Csomakőrösön, majd a következő napokban Csíkszereda, Bözöd (nevezetes XIII. századi freskójával), végül pedig Kalotaszeg több szép temploma került sorra. A túravezető Béres István volt, a Békés Megyei Földrajzi társaság nyugalmazott elnöke, a házigazda szerepét pedig Pocsay Gábor és felesége, Szüle Olga töltötte be. A 36 részt-

vevő, endokrinológusok és más szakmabeliek érdekes és értékes néprajzi és történelmi ismeretekkel gazdagodtak, benyomásokat szereztek a magyarság helyzetéről, és a feladatokról, melyeket a sors állított elénk.

*Iványi János dr.  
Pocsay Gábor dr.*

## VI. KELET-MAGYARORSZÁGI DIABÉTESZ HÉTVÉGE ÉS IV. SZEGEDI DIABÉTESZ NAP

Szeged, 2009. október 8–10.

A Dunántúli Diabétesz Hétfége ülései az újabban Tihanyban kétévenként rendezett országos diabetológiai kongresszusok mellett egyre inkább túlnóttek regionális határokon és hasonlóan országos jellegűekké váltak. Mindezek ellenére merült fel 10 éve olyan igény is, hogy Kelet-Magyarország diabetológusai is számoljanak be a saját területükön folyó munkáról ugyancsak kétévenként egy-egy diabéteszgondozó állomás székhelyén. Így került sorra Miskolc, Kecskemét, Eger, Baja, Nyíregyháza eddig, s a tapasztalatok azt bizonyították, hogy a kezdeményezésnek volt létjogosultsága.

*Dr. Gyimesi András* osztályvezető főorvos diabetológus területi referens javaslatára 2009-ben Szeged vállalta el, hogy helyet ad a VI. Kelet-magyarországi Diabétesz Hétfégének, s erre 2009. október 8–10-én került sor. A lebonyolítás sikeres volt, a szakmai hátteret az I. Belklinika és a két szegedi diabéteszgondozó biztosította. Mint ismert, az I. Belklinikán dolgozott 1947–1959 között 12 éven át *Hetényi Géza*. A komplex klinikai egység létrehozásával országosan elismert iskolát teremtett, ennek része volt a diabétesz iránti – egészen 1933-ig visszavezethető – elkötelezettsége is. 1949-től kezdődött a klinikán ambuláns rendelés formájában a szegedi cukorbeteg gondozása. Újabb 10–15 évvel ezután a klinikáról kikerült számos diabetológus elsősorban a dél-alföldi régióban teremtette meg a klinika eszmei irányításával a cukorbeteg-gondozást, s ez a munka a későbbi utódok irányításával napjainkban is eredményesen folyik.

Igy nem csodálható, hogy az I. Belklinika jelenlegi munkatársai közül *Holzinger Gábor*, *Várkonyi Tamás* és *Lengyel Csaba* vállalta a kongresszus megszervezését, lebonyolítását *Wittmann Tibor* professzor, a klinika igazgatójának érdeklődő támogatásával. Előrebocsátva megállapítható, hogy a szervezés (564 regisztrált résztvevő) sikeres volt. Ebben a szegedi szervezőkön kívül jelentős szerepe volt a már említett Gyimesi András területi referensnek, a főszponzorok (Novo-Nordisk, Lilly, 77 Elektronika Kft.) mellett a számos egyéb gyógyszercégnek és a zökkenésmentes lebonyolítást biztosító Stand-Art Ügynökség Kft.-nek is.

A 3 napos kongresszus valamennyi előadására a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) József Attila Tanulmányi és Információs Központ modern új épületében került sor. A 3. nap kizárólag a szegedieké volt a IV. Szegedi Diabétesz Nap keretében.

A megnyitó, a bevezető előadás, több szimpózium a nagy-, ún. kongresszusi teremben hangzott el,

a szekcióülések kisebb szekciótermekben. Ezek nem voltak egymástól messze, úgyszintén a kávészünet és az ebéd is az előadótermek szomszédságában volt igénybe vehető.

Lássuk ezek után a szakmai programokat. Ezeket megtisztelte jelenlétével és aktív szereplésével a Magyar Diabetes Társaság vezérkara is, jelezvén azt, hogy Szegeden nemcsak regionális rendezvény, hanem országos jellegű kongresszusról van szó. *Winkler Gábor* professzor, az MDT elnöke a diabetológiában az utolsó 40-45 évben észlelt eseményekről beszélt bevezető előadásában „Mérföldkövek a diabetológiában” címmel. Érintette az egyre alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-érték körjelző szerepének alakulását, a bővülő terápiás lehetőségeket, továbbá a cukorbetegség késői szövődményeként fellépő kardiometabolikus kockázat egyre fontosabb tényezőit és kezelésbevitelüket. Hangsúlyozta a 2-es típusú cukorbetegség szükség szerinti korai inzulinkezelésének bevezetését is. Ő is, mások is említették az egy héttel korábban Bécsben lezajlott Európai Diabetes Kongresszuson (EASD) elhangzott nagy betegszámú terápiás tapasztalatok összehasonlító elemzéseinek eredményeit, s ezek felhasználhatóságát a (hazai) gyakorlatban is.

A továbbiakban a Diabétesz Hétfége programját támogató gyógyszergyárak szimpóziuai részben a gyógyszeres kezelések hatásosságával (inzulinanalógok és humán inzulinok), az újabb orális antidiabetikumokkal szerzett tapasztalatokkal, az inzulinpumpa terápiás eredményeivel, a 2-es típusú diabéteszben alkalmazott glitazonok kardiovaszkuláris biztonságának összehasonlításával foglalkoztak a diabetológia számos kiváló képviselőjének tolmácsolásában. Név szerinti felsorolásuk meghaladja e beszámoló kereteit.

Voltak még a gyermekdiabétesz számos aspektusával (akut anyagcsere-állapotok, késői szövődmények korai jelei, a gondozás kérdései, a táborozás az edukáció folyamatában) foglalkozó előadások. Hasonlóan fontos témakör volt a diabéteszes neuropathia is. Ebben *Kempler Péter* és *Wittman Tibor* professzorok irányításával különböző szempontok szerinti megvitatásra 8 előadásban került sor. E téma mellett a genetika és diabétesz, továbbá a diabétesz és teresség összefüggéseit is több szempontból tárgyalták előadói (így *Soltész Gyula*, *Korányi László*, *Somogyi Anikó* professzorok, *Gaál Zsolt*, *Baranyi Éva*, *Körner Anna*, *Holzinger Gábor* és más kiváló előadók). A diabétesz-dyslipidaemia című fejezetben az összefüggéseket *Karády István* professzor hangsúlyozta, és kiemel-

te az LDL-koleszterin-szint minél kifejezettebb csökkentésének fontosságát.

A fentebb már említett társuló IV. Szegedi Diabétesz Nap előadásai részben külön témákban (hypoglykaemia, „double” diabétesz, korai orális vagy korai inzulin – *Halmos Tamás, Jermendy György* professzorok, *Gyimesi András*; sitagliptin – *Holzinger Gábor*; nephropathia-hipertónia-diabétesz – *Wittmann István, Ábrahám György* professzorok, *Légrády Péter*) hangzottak el. Melléjük csatlakoztak a szekció előadásai (házi orvos-üzem orvos – *Neuwirth Gyula* vezetésével; szakdolgozói – *Halmos Tamásné* irányításával), részben szimpóziumok keretében elmondottak (Bayer Hungária – akarbóz – *Kempler Péter* professzor, *Holzinger Gábor*, 77 Elektronika – vércukor-önellenőrzés – *Hidvégi Tibor*, távgondozás – *Tamás Gyula* professzor, Medtronic – pumpakezelés és hypoglykaemia – *Kerényi Zsuzsa*, Lilly Hungária – Competact-kombináció 1 tablettában – *Gyimesi András*; cukorbetegség és kardi-ovaszkuláris halálozás – *Tomcsányi János* főorvos).

A háromnapos konferencia végül tesztírással fejeződött be.

Társasági programokról is gondoskodtak a szervezők, így jól sikerült fogadás volt a Fehértói Csárdában, valamint színházi est a szegedi Nemzeti Színházban (Orpheus az alvilágban, modern operettes átdolgozásban) fogadással, városnézés hajókirándulással egybekötve.

Összegezve a szegedi kongresszus tapasztalatait, a sikeres lebonyolítás mindenképpen hangsúlyozandó. A tudományos program is jól választott volt sok gyakorlati mondanivalójával, valamennyi előadót név szerint nem tudtam felsorolni, de a nevekből látható, hogy a diabetológia legkiválóbb hazai képviselőit láthattuk és hallhattuk, túlnyomóan Budapestről. Ez így jó volt, de nem alakulhatott ki olyan kép, amely alapján tájékozódni lehetett volna arról is, hogy a Kelet-magyarországi régióban, annak gondozóiban milyen munka folyik, a tapasztalatok azonosak-e az országban másutt működő cukorbeteg-gondozó állomásokon dolgozó kollégák véleményével, eredményeivel. Erre is ki lehet majd térni a következő szonoki Diabétesz Hétvégén.

*Iványi János dr.*

# A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

*Ránki Júlia rovata*

**„Emeld föl a szívedet és hallgass!”**

A jóakarátú felszólítás latinul díszíti a Zeneakadémia nagytermét olyan magasan, hogy szabad szemmel nem is látható. Ha nem ismerjük, akkor is hat ránk: már az előcsarnokba belépve elámulunk, és emelkedett hangulatban várunk a zenére.

A tehetséges gyerekeknek ne kelljen külföldön tanulniuk – ez volt a zeneakadémia megalapításának

eszméje. A korszerű szándék 1870-től kezdve mozgatta a politikusok és a művészek kezében összefutó szálakat. Amikor 1907-ben átadták az épületet, már senki nem élt az alapító atyák közül. De Liszt Ferenc és Erkel Ferenc szelleme beépült a falakba és otthonra lelt a termekben. A zene, a közönség, a tanítás 102 éve tartó hű szolgálata után a szépséges épület



Dicsőség és szépség: a hely szellemei zenehallgatás közben



A Zeneakadémia egyik tantermében koncertre készülve a világhírű tanári kar három tagja: Perényi Eszter, Szokolay Balázs, Gyöngyössi Zoltán



Arcok és arany – a szecessziós díszítés egyedülállóvá teszi az épület belső világát. Az építéskor nem engedélyezték, hogy a külső is ebben a stílusban készüljön el

megújul. Építése 5 évig tartott, felújítására két és fél évet szánnak.

Története során most először készült színes fotósorozat a Zeneakadémia ismert és titkos, szép és lehangoló részleteiről, és a dokumentálás folytatódik az átépítés idején. A több évig tartó munka Schiller Kata fotós feladata. A több ezer képből ezt a

néhányat arra az időre szánjuk az olvasónak, amíg 2011 végén majd ismét a zenéről szól az épület.

*Ránki Júlia*

*Fotók: Schiller Kata*



A színpad, ahogyan csak a fotós és a mérnökök láthatják: a nagyterem fölötti vasbeton szerkezet mögül, amely az első volt Magyarországon



A híres kék gömb: a lépcsőfordulóban épp kézre esnek. A legenda úgy tartja, aki a kék gömböt megérinti, hallani fogja a zenét



Batta András rektor – a Zeneakadémia minden sikere, szépsége és gondja az ő felelőssége

# ERŐ ÉS VÉDELEM



Terápiás lépésváltás  
a hipertónia  
kezelésében<sup>1</sup>

**EXFORGE**<sup>®</sup>  
amlodipine besylate/valsartan

**NOVARTIS**

1114 Budapest, Barik Béla ut 43-47.  
Tel.: 457-8500, Fax: 457-8600

EXF07/09APR

Exforge 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg filmtabletta  
Exforge filmtabletta 5 mg/80 mg vagy 5 mg/160 mg vagy 10 mg/160 mg  
amlodipint és valsartant tartalmaz.

**Terápiás javallatok** – Esszenciális hipertónia kezelése. Az Exforge olyan  
betegek kezelésére javasolt, akiknek a vérnyomását amlodipin vagy  
valsartan monoterápiával nem lehet megfelelően kontrollálni.

**Adagolás** – Az Exforge ajánlott adagja napi egy tablettá.

**Ellenjavallatok** – A készítmény hatóanyagaival, dihidropiridin-szár-  
származékokkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,  
súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis vagy kolesztázis. Súlyos  
vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) és dializált betegek esetében  
biztonság.

**Főleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos  
intézkedések** – Nátrium- és/vagy volumendepláció esetén az Exforge  
kezelés megkezdése előtt ezen állapot rendezése, illetve a kezelés  
megkezdésekor szoros orvosi felügyelet javasolt. Enyhe-középsúlyos  
mértékben beszűkült vesefunkció esetén nem szükséges módosítani az  
Exforge adagját. Nincsenek adatok az Exforge alkalmazásáról kétoldali  
vesetartária szűkületben, illetve szoliter vese esetén egyoldali vesetartá-

riában szenvedő betegek Exforge kezeléséről. Enyhe-középsúlyos  
mértékben beszűkült májfunkció vagy epeút-elzáródásban szenvedő  
betegek Exforge kezelése különös óvatosságot igényel. Más értágítók  
alkalmazásához hasonlóan, különös óvatosság szükséges az aorta vagy  
mitrális billentyű szűkülete, illetve obstruktív hipertrófiás kardiomiopátia  
esetén. A tervezett terhességet megelőzően, illetve a terhesség  
megállapításakor a beteget át kell állítani megfelelő alternatív kezelésre.  
18 éves kor alatt alkalmazása nem ajánlott.

**Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók** – Amennyiben valsartan  
kezeléssel egyidejűleg a kálium-szintet befolyásoló gyógyszert rendelnek  
a betegnek, a plazma kálium-koncentrációjának monitorozása javasolt.

**Nemkívánatos hatások, mellékhatások** – A leggyakrabban megfigyelt  
nemkívánatos események: nasopharyngitis, influenza, fejfájás, oedema,  
gyengeség, kipirulás, szédülés, tachycardia, orthostatikus hypotonia,  
köhögés, torokfájás, hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, constipatio,  
erythema, ízületi duzzanat, fájdalom, hátfájás. Ritka mellékhatások, melyek  
súlyosak lehetnek: túlérzékenység. Klinikai vizsgálatokban az amlodipin,  
ill. a valsartán monoterápia mellett jelentett nemkívánatos események,  
melyek súlyosak lehetnek: gastritis, gingivahyperplasia, gynecomastia,

leucopenia, nyelvi pancreatitis, hepatitis, thrombocytopenia, vasculitis,  
neutropenia. Hosszútávú klinikai vizsgálatokban NYHA III-IV stádiumú  
szívelégtelenségben az amlodipin a pulmonális oedema kockázatát  
növelte.

**Megjegyzés** – A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:  
2007.01.17., száma(I): EU/1/06/370/001-036.

A feltüntetett árak és támogatások forrása: a www.oep.hu honlapon  
szakmai oldalak/gyógyszer/végleges publikus gyógyszerértéksz. Bővebb  
információért kérjük, hogy olvassa el a gyógyszer érvényben lévő teljes  
alkalmazási előírását (2009. március 27.)!

Kiszárlás	Fogy. ár	Támogatás	Térítési díj
Exforge 5/80 mg	6092 Ft	3351 Ft	2741 Ft
Exforge 5/160 mg	7618 Ft	4190 Ft	3428 Ft
Exforge 10/160 mg	7618 Ft	4190 Ft	3428 Ft

Az árak hatálybalépésének időpontja: 2009. április 1.

1. Orvosok Lapja Szakmai interjú rovat; 2008. január, 31. oldal

# Ön és betege nyugodtan alszik.

**A naponta egyszer bevett Pritor – 24 órás felezési idejének köszönhetően – a veszélyes éjszakai órákban is óvja betegét!**

Pritor® 20 mg / 40 mg / 80 mg tabletták

**ATC kód: C09DA07 Hatóanyag:** 20 mg / 40 mg / 80 mg telmizartán tabletánként. **Javallat:** Esszenciális hipertónia kezelése felnőtteknél. **Adagolás és alkalmazás:** a leginkább hatékonynak ítélt adag naponta egyszer 40 mg. A betegek egy részében azonban már napi 20 mg adása is hatásos lehet. Ha a vérnyomás nem csökken a kívánt értékre, a telmizartán dózisát maximum naponta egyszer 80 mg-ra lehet növelni. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás általában a terápia kezdete után 4-6 héttel alakul ki. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, a terhesség második és harmadik trimesztere, szoptatás az epesúlvak obstruktiiv rendellenességei, súlyos májműködési zavar. **Figyelmeztetések:** nem javasolt: a terhesség első trimesztere, adatok hiánya miatt 18 év alatti gyermekek számára, primer aldosteronizmus; óvatossággal alkalmazandó: májműködési zavar, renovasculáris hipertónia, veseműködés zavar és vesetranszplantáció, hypovolemia, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó egyéb állapotok, aorta- és mitrális stenosis, hypertrophás obstructiv cardiomyopathia, hyperkalcaemia, örökletes fruktóz intolerancia. **Kölcsönhatások:** egyidejű alkalmazás nem javasolt: káliumpórló vizhájtók vagy káliumpótló készítmények, lítium. **Mellékhatások:** Telmizartánnal kapcsolatban jelentett mellékhatások összeállítását előfordulási gyakorisága általában hasonló volt a placebohoz. Nagyon gyakori: hyperkalcaemia, syncopé, vertigo, hypotonia, hasmenés, szájszárazság, myalgia, vesekárosodás, beleértve a heveny veselégtelenséget, mellkasi fájdalom; ritka: angiodoéma. GYK

**Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**

**Kiadhatóság, vényre:** Forgalomba hozatali engedély jogosultja Bayer Schering Pharma AG 13342 Berlin Németország. Forgalomba hozatali engedély első kiadásának/megújításának dátuma: 1998. december 11./2006. december 11.



a beteg vérnyomása, vagy ha a beteg állapota korábban a telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, a terhesség második és harmadik trimesztere, a szoptatás, cholelithiasis és az epesúlvak obstruktiiv rendellenességei, súlyos májműködési zavar, súlyos veseműködési zavar, refrakter hypokalcaemia, hypercalcaemia. **Figyelmeztetések:** nem javasolt: a terhesség első trimesztere, adatok hiánya miatt 18 év alatti gyermekek számára, primer aldosteronizmus; óvatossággal alkalmazandó: májműködési zavar, renovasculáris hipertónia, veseműködés zavar és vesetranszplantáció, hypovolemia, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó egyéb állapotok, aorta- és mitrális stenosis, hypertrophás obstructiv cardiomyopathia, anyagcsere- és endokrin hatások, elektrolitgyensúly zavar, hyperkalcaemia, örökletes fruktóz intolerancia. **Kölcsönhatások:** egyidejű alkalmazás nem javasolt: lítium, káliumszintet emelő és hyperkalcaemiát okozó gyógyszerek. **Mellékhatások:** PritorPlus®-szal kapcsolatban jelentett mellékhatások összeállítását előfordulási gyakorisága hasonló volt a csak telmizartánnal kezeltettséghez. Gyakori: szédülés, szorongás; nem gyakori: hypokalcaemia, syncopé, arhythmia, hypotonia, hasmenés, szájszárazság, myalgia, erectilis dysfunctio, mellkasi fájdalom, hyperuricaemia, ritka: angiodoéma. GYK. A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során megfigyelt mellékhatások PritorPlus® tablettát szedő betegekben is előfordulhatnak.

**Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**

**Kiadhatóság, vényre:** Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Bayer Schering Pharma AG 13342 Berlin Németország. Forgalomba hozatali engedély első kiadásának/megújításának dátuma: 2002. április 19./2007. április 19. Aktuális árak és támogatások a [www.osp.hu](http://www.osp.hu) oldalon találhatóak.

PritorPlus® 40 mg/12,5 mg / 80 mg/12,5 mg / 80 mg/25 mg tabletták

**ATC kód: C09DA07 Hatóanyag:** 40 mg / 80 mg telmizartán és 12,5/25 mg hidroklorotiazid tabletánként. **Javallat:** Esszenciális hipertonia kezelése ha a beteg vérnyomása telmizartán monoterápiával vagy PritorPlus® 80 mg/12,5 mg terápiával nem állítható be megfelelően vagy ha a beteg állapota korábban a külön adott telmizartán és hidroklorotiazid mellett stabilizálódott. **Adagolás és alkalmazás:** Alkalmazása azoknak a betegeknek javasolt, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására: PritorPlus® 40 mg/12,5 mg tablettát adható, ha Pritor 40 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása; PritorPlus® 80 mg/12,5 mg tablettát adható, ha Pritor 80 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása; A PritorPlus® 80 mg / 25 mg tablettát akkor adható, ha a PritorPlus® 80mg/ 12,5 mg tablettával nem állítható be megfelelően

	A forg. hoz. eng. száma:	Bruttó fogyasztói ár:	TB támogatás:	Tartóidő díj:
Pritor 40 mg 28x	EU/1/98/089/002	4305 Ft	2368 Ft	1937 Ft
Pritor 80 mg 28x	EU/1/98/089/007	5476 Ft	3012 Ft	2464 Ft
PritorPlus 40/12,5 mg 28x	EU/1/02/215/002	4979 Ft	2345 Ft	2634 Ft
Pritor Plus 80/12,5 mg 28x	EU/1/02/215/007	8600 Ft	2889 Ft	3711 Ft
Pritor Plus 80/25 mg 28x	EU/1/02/215/016	6414 Ft	2889 Ft	3525 Ft



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

Bayer Hungária Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 50.  
Tel: (1) 487-4100 Fax: (1) 212-1574

[www.bayerscheringpharma.hu](http://www.bayerscheringpharma.hu)



**PRITOR®**