

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



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**

A KIADVÁNY A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

DR. TULASSAY ZSOLT 373 KÖSZÖNTŐ

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. NAGY ZSOLT 374 A PERIFÉRIÁS CIRKADIÁN ÓRÁK
DR. RÁCZ KÁROLY JELENTŐSÉGE AZ ANYAGCSEREZAVAROK
DR. PATÓCS ATTILA KIALAKULÁSÁBAN

DR. TAKÁCS ÉVA JUDIT 381 A DIABETES MELLITUSBAN ELŐFORDULÓ
DR. VIZI JÁNOS SZEXUÁLIS DISZFUNKCIÓK KOMPLEX
SZEMLÉLETE

DR. TÓTH MIKLÓS 390 A KOMPUTERTOMOGRAFIA ÉS A MÁGNESES
DR. JAKAB ZSUZSA MAGREZONANCIA VIZSGÁLAT SZEREPE
DR. KARLINGER KINGA A MELLÉKVESEDAGANATOK
DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KÖVETÉSÉBEN

DR. BODNÁR NÓRA 396 GOLIMUMAB (SIMPONI) – KLINIKUS
DR. SZEKANECZ ZOLTÁN SZEMMEL A KRÓNIKUS GYULLADÁSOS
REUMATOLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

GÁSPÁR BARBARA OH. 399 A HYPONATRAEMIA ELŐFORDULÁSA
DR. BÓDIS BEÁTA ÉS OKAI EGY BELGYÓGYÁSZATI-
DR. NEMES ORSOLYA ENDOKRINOLÓGIAI OSZTÁLY KÉTÉVES
DR. SZUJÓ SZABINA BETEGANYAGÁBAN
DR. BAJNOK LÁSZLÓ
DR. MEZŐSI EMESE

DR. BERTA ESZTER 406 GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK ÉS KÓROS
DR. HARANGI MARIANN PAJZSMIRIGYHORMON-STÁTUSZ
DR. ZSÍROS NOÉMI VIZSGÁLATA SZTATINNAL KEZELT
DR. NAGY V. ENDRE HYPERLIPIDAEMIÁS BETEGEKBE
DR. PARAGH GYÖRGY
DR. BODOR MIKLÓS

ESETISMERTETÉS

- DR. TŐKE JUDIT 412 MALIGNUS PHAECHROMOCYTOMA ESETE –
BALOGH BEATRICE OH. 47 ÉVE TARTÓ KÓRTÖRTÉNET
DR. CSÖREGH ÉVA
DR. JAKAB ZSUZSA
DR. DABASI GABRIELLA
DR. PATÓCS ATTILA
DR. RÁCZ KÁROLY
DR. TÓTH MIKLÓS

GYÓGYSZEREINK

- DR. EGGENHOFER JUDIT 418 A LEUKOTRIÉNEK,
MINT A GYÓGYSZERKUTATÁS CÉLPONTJAI

PROGRAMELŐZETES

- 424 XVI. BUDAPEST DIABETES SZIMPÓZIUM

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Berta Eszter

Orvos, orvos közgazdász. Orvosi diplomáját 2004-ben szerezte a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Karán. Ezt követően a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetében tevékenykedett klinikai orvosként, jelenleg belgyógyász szakorvos jelölt. 2011 óta nappali tagozatos PhD hallgató. 2013-ban abszolutóriumot szerzett, PhD védésének várható időpontja 2015 eleje. 2012-ben orvos közgazdász diplomát szerzett a Miskolci Egyetemen. Felsőfokú angol nyelvvizsgával rendelkezik. Érdeklődési területe az endokrin és anyagcsere-betegségek, valamint a klinikai farmakológia területei, rendszeresen vesz részt klinikai farmakológiai fazis I-II vizsgálatokban. 2013 óta Nemzeti Kiválóság Program Apáczai Csere János Ösztöndíjában részesül.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerészi szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Gáspár Barbara

Veszprémben érettségizett, jelenleg a Pécsi Tudományegyetem 6. éves orvos-tanhallgatója. Gyakorlatait Pécsen, Veszprémben és a ciprusi Apollonion Hospitalban végezte. Tudományos Diákköri munkáját az I. Belgyógyászati Klinika „Hetényi Géza” Endokrinológiai és Anyagcsere Osztályán, dr. Mezősi Emese egyetemi docensnél végzi. Angol és német nyelvből középfokú vizsgával rendelkezik.

Dr. Nagy Zsolt

2013-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2013 óta a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola hallgatója és az MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport munkatársa. Kutatási területe a glükokortikoidreceptor β -izomformájának funkcionális vizsgálata, valamint a glükokortikoidreceptor szerepe a cirkadián ritmus szabályozásában.

Dr. Takács Éva Judit

1995-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2001-ben klinikai laboratóriumi vizsgálatokból, 2006-ban belgyógyászatból, 2011-ben endokrinológiából tett szakvizsgát. 2009-ben megszerezte a Magyar Diabétesz Társaság diabetológus orvosa minősítést, majd 2014-ben a diabetológia licenc vizsgát. 2007 óta a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ II. Belgyógyászati Osztályának munkatársa. Fő érdeklődési területe a szexuális medicina, ezen belül a krónikus és daganatos betegségek hatása a szexuális funkciókra. 2009-től részt vett az Európai Szexuális Medicina Társaság által szervezett kurzusokon, majd 2012-ben Amszterdamban sikeres szakvizsgát tett. Több nemzetközi és hazai orvosi társaság tagja.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel.sote.hu

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. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Káhn Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rác Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Hartmut Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

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

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2014

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagok – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

Dr. Tóth Miklós

1980-ban avatták orvossá. Hétéves patológusi tevékenységet követően, 1987-től a Semmelweis Egyetem II. Belklinikáján dolgozik. Patológus, belgyógyász, endokrinológus és onkológus. Kutatásai fókuszában a hypophysis és a mellékvese betegségei, kiemelten a Cushing-szindróma állnak. 1997 óta vezeti a klinika DEXA-laboratóriumát. 2012-ben megvédte MTA doktori értekezését. Jelenleg egyetemi tanári beosztásban dolgozik. További érdeklődési területei a kalcium-anyagcsere betegségei és a neuroendokrin daganatok.

Dr. Tőke Judit

2001-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2010-ben PhD fokozatot szerzett a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájában, 2011 óta belgyógyászat szakvizsgával rendelkezik. Jelenleg a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik egyetemi tanársegédként. Tudományos és szakmai érdeklődésének előterében a klinikai endokrinológia áll.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2015/1. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Baffy György: Az obesitas és a bél mikroflórája

Dr. Palatka Károly: Életminőség kérdése a biológiai kezelés során

Dr. Zsigmond Ferenc: Testsúlyalapú biológiai kezelés IBD-ben

Dr. Mihály Emese: Nyálkahártya gyógyulása gyulladásos bélbetegségekben

Dr. Werling Klára: Az alkoholos hepatitis újabb szempontjai

Dr. Gyöngyösi Nóra: A gyulladásos bélbetegségek immunszuppresszív és anti-TNF-alfa-kezelésének bőrgyógyászati mellékhatásai

Dr. Müllner Katalin: A TNF-alfa-kezelési-rezisztencia okai gyulladásos bélbetegségekben

Dr. Eggenhofer Judit: A gyógyszer formájának és hatásának összefüggése

Dr. Székely György: Fischer Annie rendkívüli élete

KEDVES KOLLÉGÁK!

Közeledik a karácsony, a Megváltó születésének ünnepe. Barátok, ismerősök köszöntik egymást, kegyelmet, erőt kívánva a továbbiakhoz. Számvetésre is sor kerül ilyenkor, az elért eredmények és veszteségek újragondolása. Szeretteink és a barátok elvesztése a legnagyobb fájdalom. Ebben az évben tért meg Teremtőjéhez barátunk, a magyar gasztroenterológia kitűnősége, dr. Újszászy László, aki a miskolci kórház főorvosaként alkotott maradandót. Lacinak szokása volt, hogy barátait a karácsony közeledtével levélben köszönti,

Ünnep közeleg. Eljön az ünnep. A felkészülés, a várakozás és a beteljesült ígéret ünnepe áll előttünk. 2000 éve változatlan a jelentése és a súlya ennek a tél végi napnak. Hosszú az éjszaka és rövidre torzult a nappal. A 2000 év alatt megváltozott az ünnep köntöse, de jelentése óhatatlanul még változatlanul bennünk ég. Az utakon hömpölyög az emlékezés, készül a lélek, hogy találkozzon az elcsendesedés, a találkozás és az ígéret beteljesedésével, az ünneppel.

Hajnal van. Körülölel a csend. Odakint havalik, szeretteink gyűlnek a világító sötétben. Régmúlt barátai, közelebbi és távolabbi rokonok és ismerősök jelenléte oldja az ölelő egyedüllétet. Jó velük találkozni. Együtt készülünk a várakozásra, a közös elcsendesedésre, az ígéret beteljesedésére. Tisztul a lélek, távolabbra halványulnak a hétköznapiok küzdelmei.

amelynek hangvétele, lírája az ő egyéniségét, gondolkodásmódját tükrözte. 2000 karácsonyán is kaptam tőle levelet. Tizenöt év elteltével nem köszönhetném méltóbban a Magyar Belorvosi Archivum olvasóit a közelgő karácsony alkalmából, minthogy Lacinak az akkor hozzám írt levelét közzéteszem. Újszászy Lacira és a többi jó barát-ra emlékezve kívánok valamennyi kedves olvasónak kegyelemteljes karácsonyt és eredményes új évet.

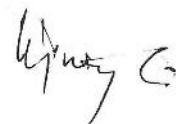
Tulassay Zsolt

Távoli kutyaugatás zökkent vissza a lámpa búvőkörébe. A sérült sínen sikolt egyet az éjszakai vilamos. Holnap már megint más hangulat jön, feszésre duzzasztja a tennivaló, egymásba torlódnak az események, újra pördül egyet a világ, békés órák helyett rohanó percek halmozódnak ismét egymásra, de advent van, a felkészülés és várakozás ünnepe, és az ünnep jön. Szeretnék rá felkészülni, szeretném ünneplőbe öltöztetni lelkemet, szeretném tudni befogadni a jót, a szépet, a közöset.

Az ünnep jön, az Ünnep eljön, a felkészülés, a várakozás és a beteljesedett ígéret ünnepe ismét bekövetkezik.

Elcsendesedésre alkalmas békés karácsonyt és teljesíthető feladatokkal színesre fészített új évet kívánok mindannyiunknak.

Őszinte szeretettel és tisztelettel:



A PERIFÉRIÁS CIRKADIÁN ÓRÁK JELENTŐSÉGE AZ ANYAGCSEREZAVAROK KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Nagy Zsolt,^(1, 2) Dr. Rácz Károly,^(1, 3) Dr. Patócs Attila^(2, 4)

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

(2) MTA – Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

(3) MTA – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(4) Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A természetes élettani ritmus megváltozása számos betegség kialakulásában játszhat szerepet. A környezet ritmikus változásaihoz való alkalmazkodást a szervezetünkben található cirkadián óra segíti. A cirkadián óra zavarainak következtében a szervezet összehangolt működése megszűnik, ami különböző betegségek kifejlődéséhez vezethet. A cirkadián órát számos tényező, fény, hőmérséklet, hormonális mechanizmusok és az étkezés során keletkező anyagcseretermékek is képesek befolyásolni. A központi óra mellett az elmúlt évek kutatásainak eredményeként a figyelem egyre inkább a perifériás cirkadián órák jelentősége felé fordult. A perifériás cirkadián óra szinte minden szervünkben megtalálható, és számos szövetspecifikus folyamat szabályozásában vesz részt. Az ún. „óra gének” működésének zavara összefüggésbe hozható az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség és a magas vérnyomás betegség kialakulásával. Az összefoglalóban a szerzők áttekintik, hogy a természetes élettani ritmus megváltozása, illetve az egyes szervekben található óra gének működésének zavara milyen mechanizmusok útján vezethet különböző kóros állapotok létrejöttéhez.

Kulcsszavak: cirkadián óra, metabolikus szindróma, cirkadián szabályozás, óra gének

NAGY ZS, RÁ CZ K, PATÓ CS A: IMPORTANCE OF THE PERIPHERAL CIRCADIAN CLOCKS IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC DISORDERS

SUMMARY: Alterations in physiological rhythms may play a role in the development of several pathological conditions. The circadian clock regulates the optimal adaptation of the organism to the environment. Disturbances of the circadian clock machinery disrupt the harmony of homeostasis of the organism which may lead to the development of several diseases. The circadian clock is driven by several factors such as light, temperature, hormonal mechanisms and feeding. In the past years it has become clear that in addition to the central clock, peripheral circadian clocks are present in almost all organs and they may govern the tissue-specific expression of several genes. Perturbations of clock genes are associated with the development of obesity, type 2 diabetes mellitus and hypertension. In this review the authors highlight the molecular background which may explain how the altered physiological rhythm and disturbances of clock genes may lead to the development of different pathological conditions.

Keywords: circadian clock, metabolic syndrome, circadian regulation, clock genes

Magy Belorv Arch 2014; 67: 374–380.

Már a XVIII. században megfigyelték, hogy számos élőlény biológiai aktivitása napszaktól függően változik. A nappalok és éjszakák periodikus váltakozása számos élettani és magatartás funkciókat szabályoz. Sokáig nem volt azonban ismert, hogy mely környezeti tényezők vezérlik az élőlények természetes ritmusát. Megfigyelték, hogy a folyamatos sötétségben, állandó körülmények között tartott állatok is szabadon futó, megközelítőleg 24 órás periodicitású biológiai aktivitást mutatnak. Az 1950-es években számos, az állatok biológiai ritmusát vizsgáló kísérletet végeztek. Ezek a

fény, valamint a külső hőmérséklet szabályozó szerepét igazolták.³⁶ A cirkadián ritmus molekuláris hátterének feltárása az 1970-es években ecetmuslicákon (*Drosophila melanogaster*) végzett kísérletekkel kezdődött.¹⁷ A cirkadián rendszer molekuláris mechanizmusára vonatkozó ismereteink azonban csak az elmúlt két évtizedben gyarapodtak ugrásszerűen.

A molekuláris cirkadián óra széles körben elterjedt a földi élőlények (cianobaktériumok, gombák, növények, állatok) között, és megközelítőleg 24 órás ciklussal oszcillál. Feltételezések szerint a cirkadián óra

már az ősi bakteriális rendszerekben is kialakulhatott, és a Naptól érkező ultraibolya fény DNS-károsító hatásainak kivédése céljából szabályozta a sejtosztódás folyamatát.^{8, 36} Emlősökben a cirkadián óra csaknem minden sejtben megtalálható, önálló működésre képes rendszer, amelyeknek összehangolt működése szükséges az élettani folyamatok fenntartásához.

Centrális és perifériás cirkadián óra

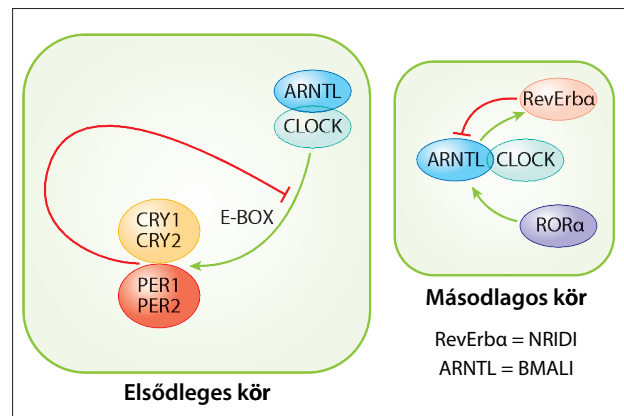
A központi cirkadián óra a hypothalamus nucleus suprachiasmaticus (SCN) magjában helyezkedik el. Az SCN-ben található idegsejtek különböző idegpályákon keresztül szabályozzák a táplálékfelvétel, az aktivitáspihenés és a testhőmérséklet napszaki ritmusát.²⁹ Az SCN központi cirkadián szabályozó szerepét igazoló kísérletekben kimutatták, hogy az SCN eltávolítása után egerekben a motoros aktivitás szabálytalanná válik, míg az SCN transzplantációjával a napszaki aktivitás visszatért.⁶ A legtöbb emlősben a fény-sötétség váltakozása vezérli a központi cirkadián órát, azonban egyes tengeri, illetve éjszakai életmódot folytató élőlényekben ismertek ár-ápolás szerinti váltakozások, valamint a holdciklus vezérelte cirkadián rendszerek is. A fény a retina ganglionsejtjei, a retinohypothalamicus pálya közvetítésével az SCN-ben található neuroendokrin sejtek összefüggő, szinkronizált választát váltják ki. Az SCN sejtjei a fény serkentő hatása nélkül is akár hetekig képesek összehangolt ritmikus működésre, és sejttenyészetben állandó körülmények között tartva hetekig autonóm cirkadián aktivitást mutatnak.⁶ Ép retinohypothalamicus pálya szükséges ahhoz, hogy az SCN neuronjai mindig a külső környezetnek megfelelő fázisban működjenek. Az SCN sejtjei az autonóm idegrendszeren keresztül képesek a perifériás órák szabályozására, illetve különböző neuropeptidok (GABA, AVP, VIP, PK2) elválasztásával befolyásolják más agyi területek működését.⁶

A perifériás cirkadián óra legtöbb szervünkben megtalálható. Az SCN az autonóm idegrendszeren keresztül központi pacemakerként képes a perifériás órák működésének szabályozására. A perifériás órák azonban önálló, az SCN szabályozó szerepétől független működésre is képesek.⁴⁵ Egyes szervekből nyert szövettenyészetekben néhány napig fokozatosan csillapodó amplitúdóval a cirkadián gének ritmikus expressziója mutatható ki. Az önálló sejtek továbbra is fenntartják ritmusukat, sőt a sejtosztódás során átadják ezt a tulajdonságukat az utódsejteknek.^{31, 51} Megfelelő szinkronizáló hatás nélkül a különböző sejtek molekuláris órái – a kissé eltérő periódusuk következtében – egymáshoz képest fokozatosan eltolódnak, végül szöveti szinten kioltják egymást. Az SCN eltávolításával megszűnik az autonóm idegrendszeren keresztül történő szabályozás, és a különböző szervekben a perifériás órák összehangoltsága is eltűnik.⁵³ A perifériás cirkadián órák működését a centrális idegrendszertől függetlenül a hőmérséklet változása, a táplálékfelvétel során keletkező

metabolitok, valamint hormonális mechanizmusok is szabályozzák.^{7, 28}

A cirkadián óra molekuláris mechanizmusa

A cirkadián óra molekuláris szinten két egymáshoz kapcsolódó szabályozó körből áll. A fő szabályozó körben a BMAL1, illetve CLOCK fehérjék egymással heterodimert alkotva serkentik a period (*PER1*, *PER2*, *PER3*), valamint cryptochrom (*CRY1*, *CRY2*) gének transzkripcióját. A period és cryptochrom gének gátolják a heterodimer transzkripció aktivitását, ezáltal megakadályozzák saját átíródásukat. A második szabályozó körben a BMAL1/CLOCK heterodimer aktiválja a *ROR*, valamint *RevErb* gének transzkripcióját. Míg a *ROR* család tagjai aktiváló, addig a *RevErb* család tagjai gátló hatást fejtenek ki a *BMAL1* gén átíródására.¹⁶ A szabályozó körök visszacsatolási folyamatainak eredményeként a molekuláris cirkadián óra megközelítőleg 24 órás ciklussal oszcillál. A cirkadián óra megfelelő működésében poszttranszkripcionális módosulások (foszforiláció, ubikvitinálás) is fontos szerepet játszanak (1. ábra).¹⁹



1. ábra. A cirkadián óra molekuláris szerkezete

Rövidítések: ARNTL: aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like; BMAL1: brain and muscle Arnt-like 1; PER1, -2: period 1, -2; CRY1, -2: cryptochrome-1, -2; NR1D1: nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1; E-box: enhancer box

A cirkadián ritmus zavarának következményei

Számos bizonyíték áll rendelkezésünkre, hogy a megváltozott alvás-ébrenlét ciklus, a rendszertelen táplálkozás elhízáshoz, 2-es típusú cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek kialakulásához vezethet.²⁶ Pan és munkatársai éjszakai munkát végző ápolónővérek egészségének alakulását vizsgálták. A nagy elemszámú, prospektív vizsgálat összefüggést mutatott ki a testsúly, a 2-es típusú diabetes és az éjszakai munkavégzés között.³⁵ Ramadan ideje alatt a kizárólag nap-

nyugta utáni táplálkozás megváltoztatja a természetes cirkadián ritmust. Ramadan-gyakorlókban a kortizolszint este is magas marad, élettani ritmusa megszűnik. A megváltozott leptin- és adiponektinszintek mellett reggel, valamint este is a korábbiakhoz képest emelkedett inzulinrezisztenciát figyeltek meg.¹ A cirkadián ritmus zavarának élettani következményei kísérletes körülmények között rövid távon is előidézhetőek. Egy tanulmányban a résztvevőket 10 napon keresztül laboratóriumi körülmények között a szokásos, illetve megváltoztatott étkezési és alvási ritmus mellett vizsgálták. A szokásos ritmus megváltoztatása megfordította a kortizolelválasztás mintázatát, emelkedett étkezés utáni (posztprandiális) glükózsztintet váltott ki, valamint megemelte az átlagos artériás középnyomás értékét. A cirkadián ritmus eltolódása alacsonyabb leptinszintet eredményezett, ami az éhségérzet növelésén és az energiafelhasználás csökkentésén keresztül elhízáshoz vezethet.⁴⁰ A cirkadián ritmus megváltozása és az elégtelen mennyiségű alvás molekuláris szinten is kimutatható változásokat okoz. Az alvásmegvonás befolyásolja a cirkadián órát kódoló gének expresszióját, illetve megváltoztatja a génexpresszió szabályozásában, a gyulladásban, az immun- és stresszválaszban szerepet játszó gének transzkripcióját is.³⁰

Centrális cirkadián óra és a HPA tengely kapcsolata

A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely hierarchikus szabályozása jól ismert. A hypothalamus paraventricularis magjában található neuroendokrin sejtek corticotrop releasing hormon (CRH) termelése serkenti a hypophysis mellső lebenyben az adrenocorticotrop hormon (ACTH) elválasztását. ACTH hatására a mellékvesekéregben fokozódik a kortikoszteroidok szintézise, ami negatív visszacsatolással szabályozza a corticotrop sejtek ACTH-termelését. Az endokrin rendszer megfelelő működésében igen fontos szerepe van a hormonok pulzatilis – ultradián, illetve cirkadián – elválasztásának. A CRH, valamint a kortikoszteroidok szintézisében is jelentős diurnális ritmus figyelhető meg.⁵⁰ A kortikoszteroidok a biológiailag aktív napszak kezdetén érik el csúcskoncentrációjukat a plazmában, emberben az ébredés előtti hajnali, míg rágcsálókban az esti órákban. A CRH ritmikus expressziójának fenntartásában fontos szerepe van az SCN-ből kapott beidegzésnek.¹⁵ Az SCN sejteiben termelt számos neuropeptid közül elsősorban a vazopresszin szerepe ismert a HPA tengely szabályozásában. A vazopresszin szintje diurnális váltakozást mutat a cerebroszpinális folyadékban, és fontos szerepe van a ritmikus CRH-elválasztás szabályozásában.⁴⁶ Érdekes azonban, hogy nem sikerült egyértelműen kimutatni, hogy a plazma kortikoszteroidszintjében bekövetkező változásokat megelőzné a CRH vagy az ACTH ritmikus felszabadulása.^{12, 15} Bár a hypophysiseredetű ACTH elengedhetetlen a mellékvesekéreg fiziológiás

működéséhez, úgy tűnik, a szteroidszintézis szabályozásában más tényezők is szerepet játszanak.³ Hypophysectomizált állatokban folyamatosan adagolt ACTH mellett is fennmaradt a plazma kortikoszteroidkoncentrációjának napszaki ingadozása.²⁷ A kortizol napszaki ritmusa főmélőskben dexamethasonnal szupprimált ACTH-szint mellett sem szűnik meg, bár a plazma kortikoszteroidkoncentrációja jelentősen csökken.⁴⁷

Az SCN az autonóm idegrendszeren keresztül beidegzi a mellékvesét, így idegi úton képes a külvilágból érkező fényhatás közvetítésére.⁵ Kimutatták, hogy fény hatására a szérumban és a nyálban is megemelkedik a kortizol szintje.^{14, 39} A fénynek így az SCN közvetítésével fontos szerepe lehet a HPA tengely megfelelő működésében. A fény azonban nem az egyetlen szabályozó; állatkísérletek alapján úgy tűnik, az étkezés időzítése a cirkadián óra módosításán keresztül befolyásolhatja a HPA tengely működését.¹²

A perifériás cirkadián órák jelentősége

Mellékvese

Perifériás cirkadián óra a mellékvese kéreg- és velőállományban is megtalálható. Microarray vizsgálatok alapján a mellékvesében expresszálódó gének közel 5%-a mutat cirkadián mintázatot. A cirkadián óra számos gén expresszióját szabályozza, amelyek a catecholaminok bioszintézisében, a koleszterin- és lipidanyagcserében, a kortikoszteroid-bioszintézisben, valamint a fehérje lebomlásának szabályozásában részt vevő fehérjéket kódolják.^{23, 33} Állatkísérletek alapján a perifériás cirkadián óra napszaktól függően befolyásolhatja a mellékvesekéreg ACTH-érzékenységét.³⁴ Az óra zavara esetén megszűnik a kortikoszteroidok diurnális ritmusa, és a mellékvesekéreg képtelenné válik arra, hogy ACTH hatására megfelelő mennyiségű kortikoszteroidot képezzen. Mindezek befolyásolják a stresszválasz kialakulását is. A mellékvesekéregre szelektív Arntl –/– géniütött egerekben akut stressz hatására elmarad a jellemző magatartási válaszreakció, kevésbé emelkedik a kortikoszteroidok plazmaszintje, és az egerekben a krónikus stressz okozta viselkedési változások sem alakulnak ki.²² A perifériás cirkadián óra az ACTH-tól függetlenül, közvetlenül is képes befolyásolni a kortikoszteroidok termelését. A kortikoszteroidszintézis mértékének meghatározó lépése a koleszterin mitokondriumba történő felvétele, melyet a StAR transzportfehérje végez. A *StAR* gén többek között a cirkadián óra szabályozása alatt is áll, és expressziója cirkadián ingadozást mutat.⁴² Bár microarray vizsgálatok nem erősítették meg a *StAR* ritmikus expresszióját, a kortikoszteroid-szintézisben részt vevő számos egyéb gén expressziójának napszaki ingadozását igazolták.

A cirkadián óra működésének zavara a mineralokortikoid-elválasztást is befolyásolja. A *Cry1/Cry2*

gének párhuzamos kiütése egerekben a plazma aldosteronkoncentrációjának emelkedését okozta, ami együtt járt a plazma reninaktivitásának csökkenésével. A génmódosított egerek átlagos vérnyomása alap körülmények között nem mutatott eltérést, de megszűnt a vérnyomás napszaki változékonysága. Nagy sótartalmú diéta hatására azonban a mutáns egyedekben rövid időn belül aldosteronfüggő magas vérnyomás alakult ki.⁹

Endokrin hasnyálmirigy

A cirkadián ritmus felborulása emberben gyakran vezet anyagcserezavarhoz és cukorbetegség megjelenéséhez. Egyéb tényezők mellett a hasnyálmirigy β -sejtjeiben található cirkadián óra is felelős lehet a megfelelő inzulinválasztásért és glükózhomeosztázisért.³⁸ 2-es típusú diabeteses betegek szigetsejtjeiben a *PER2*, *PER3* és *CRY2* gének expressziója szignifikánsan alacsonyabb az egészséges egyénekhez képest, és összefüggést mutat a sejtek inzulintartalmával, valamint a glikozilált hemoglobin koncentrációjával.⁴³ A *Bmall* gén kiütésével megzavart cirkadián ritmusú egerekben β -sejt-diszfunkció és cukorbetegség alakul ki.^{20, 24} A cirkadián óra β -sejtekre szelektív zavarát kiváltó kísérletek is azt igazolták, hogy az endokrin szigetsejtekben expresszálódó perifériás cirkadián óra működésének zavara felelős a glükózhomeosztázis megváltozásáért.^{21, 38} Ezek az egerek normális testsúllyal, étvágygal és energiafelhasználással rendelkeztek. A *Bmall* gén szövetspecifikus kiütésével azonban a sejtek nem voltak képesek glükóz hatására a megfelelő mennyiségű inzulin szekréciójára. Ezen kívül a β -sejtekben reaktív oxigénszármazékok halmozódtak fel a sejtek károsodott antioxidáns védekezésének következményeként.²¹ A *RevErb α* (*NR1D1*) a perifériás cirkadián óra része, ugyanakkor nukleáris receptorként fontos szerepet tölt be a sejtek metabolizmusában.⁵² A *RevErb α* silencer RNS-ekkel (siRNA) történő csendesítésével a β -sejtek inzulinexpressziója és -tartalma változatlan maradt, ugyanakkor glükóz hatására csökkent inzulinszekréciót figyeltek meg. A folyamat hátterében az exocitózisért felelős gének expressziójának csökkenését mutatták ki. Megfigyelték, hogy magas zsírtartalmú diéta hatására a *RevErb α* expressziós mintázata megváltozik, így elképzelhető, hogy az elhízás az előbbi mechanizmus alapján is kiválthatja az inzulinszekréció zavarát.⁴⁸

A nikotinsav-amid- (NAD-) bioszintézis meghatározó enzime, a NAMPT és a NAD-dependens deacetyláz SIRT1 enzim működését a cirkadián óra is szabályozza. Ezek az enzimek számos metabolikus folyamatban érintettek; szerepüket a glükoneogenezisben, valamint a glükózfüggő inzulinválasztásban is kimutatták.²⁶ A sejtek NAD-ellátottsága nemcsak a sejtek anyagcsere-folyamatait határozza meg, hanem képes a cirkadián óra befolyásolására is. Mindez további fontos kapcsolatot jelenthet a cirkadián óra és a metabolikus funkciók között.

Zsírszövet

Több állatfajban igazolták, hogy a fény-sötétség hossza hatással van a testsúlygyarapodásra, a lipidszintézist elősegítő enzimek működésére, valamint az energia-háztartásra.⁴ Elhízás során a zsír szövet mennyisége megnövekedik, és ez metabolikus változásokat is okoz. A visceralis zsír szövet tömege összefüggést mutat a metabolikus szindróma és kardiovaszkuláris betegségek megjelenésével. Több bizonyíték utal arra, hogy a cirkadián óra befolyásolhatja a zsírsejtek keletkezését és a visceralis-subcutan zsír szövet megoszlását.²⁶ Egerekben a *Bmall* gén kiütésével az embrionális fibroblastok nem képesek zsírsejteké differenciálódni. Ugyanakkor, ha a sejtekbe visszajuttatták a *Bmall* gént, a differenciálódás folyamata újra elindult.⁴¹ A fehér és barna zsír szövetben is kimutatták a perifériás cirkadián óra jelenlétét, amely számos gén periodikus expresszióját szabályozza.⁵⁵ Érdekes jelenség, hogy a visceralis zsír szövetben a subcutan zsír szövethez képest ellentétes ritmusú a peroxiszóma-proliferátor receptor gamma (*PPAR γ*) és a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz (*HSD11B1*) expressziója, így a cirkadián óra működése régióként különbözhet.¹³ Kimutatták, hogy a *RevErb α* a *PPAR γ* -val kölcsönhatásban fontos szerepet játszik a zsírsejt-differenciálódás szabályozásában.¹¹ A 11 β -HSD1 enzim belül a kortizon kortizollá alakításával befolyásolhatja a lokális kortikoszteroidszintet; az enzim megváltozott aktivitása gyakran mutatható ki metabolikus betegségekben. Extrém mértékben elhízott betegek visceralis és subcutan zsír szövetében egyes óra gének expressziós szintje összefüggést mutat a derékbősséggel és a BMI-vel.²⁶

A zsírsejtek az egész szervezet energia-háztartását befolyásoló számos hormonális hatású vegyületet, úgynevezett adipokinetet termelnek. Közülük a szinte kizárólag zsírsejtekben képződő leptin szerepe gyakran merült fel az éhségérzet és az alapanyagcsere szabályozásában. Az SCN eltávolításával megzavart cirkadián órájú kísérleti állatokban megszűnik a leptin napszaki ritmusa. Elhízottakban a leptin szintje kisebb amplitúdójú diurnális ingadozást mutat. Egészségesekben az alvásmegvonás is hasonló változásokat okoz.⁴ A pancreas β -sejtjeiben kimutatták, hogy a leptin szabályozza a nukleáris receptor *RevErb α* expresszióját, így az elhízás a β -sejtek perifériás cirkadián órájának módosításán keresztül is befolyásolhatja az inzulinszekréciót.⁴⁸

Máj

A máj központi szerepet játszik a glükóz- és lipidhomeosztázis fenntartásában. Más szövetekhez hasonlóan a cirkadián óra a májban is számos gén szövetspecifikus periodikus expresszióját szabályozza.^{44, 49} Ezek között a glikolízisben, a lipidmetabolizmusban, a sejtsztruktúra fenntartásában és a vezikuláris transzportban szerepet játszó gének is megtalálhatók.² Az SCN

eltávolításával számos gén veszíti el cirkadián expresszióját a májban.^{2, 37} Glükokortikoidok szinkronizáló hatására azonban ezekben az állatokban a máj transzkriptom közel 60%-a újra cirkadián ritmust mutat.³⁷ Mellékvesekéreg-eltávolított egerekkel végzett kísérletek alapján úgy tűnik, hogy a májban bizonyos gének cirkadián ritmusához elengedhetetlen a glükokortikoidok jelenléte.³²

Egerekben a *Bmal1* gén májra szelektív kiütésével már rövid éhezés alatt is hypoglykaemia alakult ki, amelynek hátterében a glükózhomeosztázist szabályozó gének megváltozott expressziója állt. Ezekben az állatokban a glükóz bolusban történő adását követően a vércukorszint magasabb, ráadásul lassabban tér vissza a fiziológiás szintre, mint a kontroll egerekben.¹⁸ Mindez a máj megváltozott inzulinérzékenységével hozható összefüggésbe. Kimutatták, hogy a Clock/*Bmal1* heterodimer a *SIRT1* gén expressziójának szabályozásán keresztül befolyásolhatja a máj inzulinérzékenységét.⁵⁴

Mindezeket túl állatkísérletek során megfigyelték, hogy 2-es típusú cukorbetegségben és magas zsírtartalmú diéta hatására megváltozik az óra gének működése.²⁶

A lipidanyagcserében részt vevő fehérjék közül több fehérje mutat cirkadián mintázatot. Az epesav- és az apolipoprotein-szintézis szabályozásában is igazolható az óra gének szerepe.²⁶ A nukleáris receptor Rev-erba hiánya esetén a májsejtek nem képesek elegendő mennyiségű epesavat kiválasztani.¹⁰ A Rev-erba az epesavszintézist végző koleszterin-7 α -hidroxiláz (CYP7A1) és a sterol regulatory element binding protein (SREBP) szabályozásán keresztül is befolyásolja a koleszterin- és lipidanyagcserét.²⁵

Következtetések

A közelmúltban számos kutatás igazolta a perifériás cirkadián órák fontos, szövetspecifikus szabályozó sze-

1. táblázat. A perifériás cirkadián óra működészavarának következményei az egyes szervekben

Referencia	Megváltoztatott óra gén	Tulajdonságok
Mellékvese		
Oster et al. ³⁴	Per2 ^{-/-} Cry1 ^{-/-}	<ul style="list-style-type: none"> • Megváltozott ACTH-érzékenység • Kortizol ritmusa megszűnt
Leliavski et al. ²²	Bmal1 ^{-/-}	<ul style="list-style-type: none"> • Elégtelen stresszválasz • Kortizol ritmusa megszűnt
Son et al. ⁴²	Per1 ^{-/-} Per2 ^{-/-} és Cry1 ^{-/-} Cry2 ^{-/-}	<ul style="list-style-type: none"> • StAR ritmikus expressziója eltűnt • Kortizol ritmusa megszűnt
Doi et al. ⁹	Cry1 ^{-/-} Cry2 ^{-/-}	<ul style="list-style-type: none"> • Emelkedett plazmaaldoszteron-koncentráció • Sóbevitel-dependens magas vérnyomás
Hasnyálmirigy β-sejtek		
Sadacca et al. ³⁸	Bmal1 ^{-/-}	<ul style="list-style-type: none"> • Változatlan étvágy és testsúly mellett glükózintolerancia • Elégtelen inzulinszekréció
Lee et al. ²⁰	Bmal1 siRNS	<ul style="list-style-type: none"> • Glükóz hatására elégtelen inzulinszekréció • ROS felhalmozódás
Vieira et al. ⁴⁸	RevErb α siRNS	<ul style="list-style-type: none"> • Elégtelen inzulinszekréció • Gátolt β-sejt-proliferáció
Zsírszövet		
Shimba et al. ⁴¹	Bmal1 ^{-/-}	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastok nem voltak képesek zsírsejtekké differenciálódni
Fontaine et al. ¹¹	RevErb α fokozott expresszió	<ul style="list-style-type: none"> • PPARγ-val kölcsönhatásban zsírsejt-differenciáció szabályozása
Máj		
Lamia et al. ¹⁸	Bmal1 ^{-/-}	<ul style="list-style-type: none"> • Éhezési hypoglykaemia • Megváltozott glükózhomeosztázis
Zhou et al. ⁵⁴	Clock és Bmal1 siRNS	<ul style="list-style-type: none"> • Csökkent inzulinérzékenység a májsejtekben
Duez et al. ¹⁰	RevErb α KO	<ul style="list-style-type: none"> • Csökkent epesavszintézis
Le Martelot et al. ²⁵	RevErb α KO	<ul style="list-style-type: none"> • Megváltozott koleszterinmetabolizmus • Csökkent epesav-termelődés

repét (1. táblázat). A gének expressziójának megfelelő időzítése elengedhetetlen a szervezet homeosztázisának fenntartásához és az egyes szervek összehangolt működéséhez. Egyre több ismeret tárul fel arról, hogy a természetes cirkadián ritmus megváltozása a rendszertelen étkezés és a nem megfelelő mennyiségű és minőségű alvás következtében betegségek kifejlődéséhez vezet. A perifériás cirkadián órák működészavara magyarázatot adhat a betegségek hátterében zajló molekuláris folyamatokra. Az óra gének szerepének egyre pontosabb megértése a közeljövőben a perifériás órákat célzó gyógyszerek kifejlesztésével új támadáspontot tárhat fel számos betegség kezeléséhez.

Irodalom

1. **Ajabnoor GM, Bahijri S, Borai A, Abdulkhalq AA, Al-Aama JY, Chrousos GP:** Health impact of fasting in Saudi Arabia during Ramadan: association with disturbed circadian rhythm and metabolic and sleeping patterns. *PLoS One* 2014; **9**: e96500.
2. **Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES, Clayton JD, King VM, Smith AG, Gant TW, Hastings MH, Kyriacou CP:** Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol*.2002; **12**: 540–550.
3. **Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP:** Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 2008; **19**: 175–180.
4. **Bray MS, Young ME:** Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes Rev* 2007; **8**: 169–181.
5. **Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, Kalsbeek A:** Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 1999; **11**: 1535–1544.
6. **Dibner C, Schibler U, Albrecht U:** The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 2010; **72**: 517–549.
7. **Dickmeis T:** Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol* 2009; **200**: 3–22.
8. **Dickmeis T, Foulkes NS:** Glucocorticoids and circadian clock control of cell proliferation: At the interface between three dynamic systems. *Mol Cell Endocrinol* 2011; **331**: 11–22.
9. **Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GTJ, Okamura H:** Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nat Med* 2010; **16**: 67–74.
10. **Duez H, van der Veen JN, Duhem C, Pourcet B, Touvier T, Fontaine C, Derudas B, Bauge E, Haviga R, Bloks VW, Wolters H, van der Sluijs FH, Vennström B, Kuipers F, Staels B:** Regulation of Bile Acid Synthesis by the Nuclear Receptor Rev-erbalpha. *Gastroenterology* 2008; **135**: 689–698.
11. **Fontaine C, Dubois G, Duguay Y, Helledie T, Vu-Dac N, Gervois P, Soncin F, Mandrup S, Fruchart J-C, Fruchart-Najib J, Staels B:** The orphan nuclear receptor Rev-Erbalpha is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003; **278**: 37672–37680.
12. **Girotti M, Weinberg MS, Spencer RL:** Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: system-wide shifts in response to a restricted feeding schedule. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; **296**: E888–897.
13. **Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Herández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, Garaulet M:** Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity (Silver Spring)* 2009; **17**: 1481–1485.
14. **Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H:** Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005; **2**: 297–307.
15. **Kalsbeek a, van der Spek R, Lei J, Ender E, Buijs RM, Fliers E:** Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol* 2012; **349**: 20–29.
16. **Ko CH, Takahashi JS:** Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006; **15** Spec No: R271–277.
17. **Konopka RJ, Benzer S:** Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci* 1971; **68**: 2112–2116.
18. **Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ:** Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 15172–15177.
19. **Lee C, Etchegaray J, Cagampang FRA, Loudon ASI, Reppert SM:** Posttranslational Mechanisms Regulate the Mammalian Circadian Clock. *Cell* 2001; **107**: 855–867.
20. **Lee J, Kim M-S, Li R, Liu VY, Fu L, Moore DD, Ma K, Yechoor VK:** Loss of *Bmal1* leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in β -cells. *Islets* 2011; **3**: 381–388.
21. **Lee J, Moulik M, Fang Z, Saha P, Zou F, Xu Y, Nelson DL, Ma K, Moore DD, Yechoor VK:** *Bmal1* and β -cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced β -cell failure in mice. *Mol Cell Biol* 2013; **33**: 2327–2338.
22. **Leliavski A, Shostak A, Husse J, Oster H:** Impaired glucocorticoid production and response to stress in *Arntl*-deficient male mice. *Endocrinology* 2014; **155**: 133–142.
23. **Lemos DR, Downs JL, Urbanski HF:** Twenty-four-hour rhythmic gene expression in the rhesus macaque adrenal gland. *Mol Endocrinol* 2006; **20**: 1164–1176.
24. **Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J:** Disruption of the clock components *CLOCK* and *BMAL1* leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010; **466**: 627–631.
25. **Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, Moschetta A, Schibler U:** REV-ERBalpha participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol* 2009; **7**: e1000181.
26. **Maury E, Ramsey KM, Bass J:** Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010; **106**: 447–462.
27. **Meier AH:** Daily variation in concentration of plasma corticosteroid in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1976; **98**: 1475–1479.
28. **Mendoza J:** Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol*. 2007; **19**: 127–137.

29. **Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS:** Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annu Rev Neurosci* 2012; **35:** 445–462.
30. **Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, Lo JCY, Santhi N, von Schantz M, Smith CP, Dijk D-J:** Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; **110:** E1132–1141.
31. **Nagoshi E, Saini C, Bauer C, Laroche T, Naef F, Schibler U:** Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells. *Cell* 2004; **119:** 693–705.
32. **Oishi K, Amagai N, Shirai H, Kadota K, Ohkura N, Ishida N:** Genome-wide expression analysis reveals 100 adrenal gland-dependent circadian genes in the mouse liver. *DNA Res* 2005; **12:** 191–202.
33. **Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G:** Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythms* 2006; **21:** 350–361.
34. **Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcakova V, Abraham D, Tian J, Hoffmann MW, Eichele G:** The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006; **4:** 163–173.
35. **Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB:** Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 2011; **8:** e1001141.
36. **Pittendrigh CS:** TEMPORAL ORGANIZATION: Reflections of a Darwinian Clock-Watcher. *Annu Rev Physiol* 1993; **55:** 17–54.
37. **Reddy AB, Maywood ES, Karp N a, King VM, Inoue Y, Gonzalez FJ, Lilley KS, Kyriacou CP, Hastings MH:** Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology* 2007; **45:** 1478–1488.
38. **Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ:** An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia* 2011; **54:** 120–124.
39. **Scheer FA, Buijs RM:** Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84:** 3395–3398.
40. **Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA:** Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; **106:** 4453–4458.
41. **Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, Wada T, Aoyagi T, Tezuka M:** Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102:** 12071–12076.
42. **Son GH, Chung S, Choe HK, Kim H-D, Baik S-M, Lee H, Lee H-W, Choi S, Sun W, Kim H, Cho S, Lee KH, Kim K:** Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105:** 20970–20975.
43. **Stamenkovic JA, Olsson AH, Nagorny CL, Malmgren S, Dekker-Nitert M, Ling C, Mulder H:** Regulation of core clock genes in human islets. *Metabolism* 2012; **61:** 978–985.
44. **Storch K-F, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ:** Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002; **417:** 78–83.
45. **Tahara Y, Kuroda H, Saito K, Nakajima Y, Kubo Y, Ohnishi N, Seo Y, Otsuka M, Fuse Y, Ohura Y, Komatsu T, Moriya Y, Okada S, Furutani N, Hirao A, Horikawa K, Kudo T, Shibata S:** In vivo monitoring of peripheral circadian clocks in the mouse. *Curr Biol* 2012; **22:** 1029–1034.
46. **Tonsfeldt KJ, Chappell PE:** Clocks on top: the role of the circadian clock in the hypothalamic and pituitary regulation of endocrine physiology. *Mol Cell Endocrinol* 2012; **349:** 3–12.
47. **Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Ebensperger R, Méndez N, Campino C, Richter HG, Valenzuela GJ, Serón-Ferré M:** Circadian cortisol secretion and circadian adrenal responses to ACTH are maintained in dexamethasone suppressed capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol* 2008; **70:** 93–100.
48. **Vieira E, Marroquí L, Batista TM, Caballero-Garrido E, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A, Quesada I:** The clock gene *Rev-erba* regulates pancreatic β -cell function: modulation by leptin and high-fat diet. *Endocrinology* 2012; **153:** 592–601.
49. **Vollmers C, Schmitz RJ, Nathanson J, Yeo G, Ecker JR, Panda S:** Circadian oscillations of protein-coding and regulatory RNAs in a highly dynamic mammalian liver epigenome. *Cell Metab* 2012; **16:** 833–845.
50. **Watts AG, Tanimura S, Sanchez-Watts G:** Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin gene transcription in the hypothalamic paraventricular nucleus of unstressed rats: daily rhythms and their interactions with corticosterone. *Endocrinology* 2004; **145:** 529–540.
51. **Welsh DK, Yoo S-H, Liu AC, Takahashi JS, Kay SA:** Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression. *Curr Biol* 2004; **14:** 2289–2295.
52. **Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, Mangelsdorf DJ, Evans RM:** Nuclear Receptor Expression Links the Circadian Clock to Metabolism. *Cell* 2006; **126:** 801–810.
53. **Yoo S-H, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Siepkka SM, Hong H-K, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M, Takahashi JS:** PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101:** 5339–5346.
54. **Zhou B, Zhang Y, Zhang F, Xia Y, Liu J, Huang R, Wang Y, Hu Y, Wu J, Dai C, Wang H, Tu Y, Peng X, Wang Y, Zhai Q:** CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1. *Hepatology* 2014; **59:** 2196–2206.
55. **Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, Wu X, Goh BC, Mynatt RL, Gimble JM:** Characterization of Peripheral Circadian Clocks in Adipose Tissues. *Diabetes* 2006; **55:** 962–970.

Levelezési cím: Dr. Patócs Attila
 Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Lendület Kutatócsoport
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 Tel: +36 1 266-0926, fax: +36 1 266-0816
 e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu

A DIABETES MELLITUSBAN ELŐFORDULÓ SZEXUÁLIS DISZFUNKCIÓK KOMPLEX SZEMLÉLETE

Dr. Takács Éva Judit^(1, 2), Dr. Vizi János⁽²⁾

(1) Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály

(2) Nyíró Gyula Kórház – Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Szexuális Medicina Ambulancia

ÖSSZEFOGLALÁS: *A szexualitással kapcsolatos fizikai, érzelmi, mentális és szociális jóllét nem pusztán csak a betegség, diszfunkció hiánya. A szexuális egészség része a szexualitáshoz, a szexuális kapcsolatokhoz történő pozitív hozzáállás, valamint a kielégítő, biztonságos, erőszaktól, diszkriminációtól mentes szexuális élmények megélése. A szexualitáshoz való jog mindenkit megillet, respektálni, védeni kell (WHO, 2006). A modern egészségügy adta egyre javuló gyógyszeres terápiás lehetőségeknek, páciensbarát gyógyászati segédeszközöknek, széles körben rendelkezésre álló edukációs anyagoknak köszönhetően a diabetes mellitus kezelésében, a gondozásban a cukorbeteg életminősége egyre inkább előtérbe kerülő téma. Mivel a szexualitás is az életminőség egyik meghatározó eleme, így egyre több figyelmet kell/kellene kapnia a gondozás során. A szerzők áttekintik a diabetes hatását a szexuális funkciókra.*

Kulcsszavak: *szexuális egészség, diabetes mellitus, életminőség, szexuális diszfunkció*

TAKÁCS ÉJ, VIZI J: COMPLEX UNDERSTANDING OF SEXUAL DYSFUNCTIONS IN DIABETES

SUMMARY: *Sexual health is a state of physical, emotional, mental and social well-being in relation to sexuality; it is not merely the absence of disease, dysfunction or infirmity. Sexual health requires a positive and respectful approach to sexuality and sexual relationships, as well as the possibility of having pleasurable and safe sexual experiences, free of coercion, discrimination and violence. For sexual health to be attained and maintained, the sexual rights of all persons must be respected, protected and fulfilled. (WHO, 2006) (1) In light of the improvements in the availability of medical treatment options, user friendly home medical equipment, and the wide range of accessible educational material the treatment of diabetes, the quality of life of affected patients is of increasing focus. Since sexuality is one of the prime components of the quality of life, it deserves increasing attention during care. The authors elaborate on the effect of diabetes on sexual functioning.*

Keywords: *Sexual health, diabetes mellitus, quality of life, sexual dysfunction*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 381–389.

A „szexuális funkciók összeomlását”, mint a diabetes egyik lehetséges szövődményét már Avicenna (960–1037) is megemlíti orvosi enciklopédiájában, a Canon of Medicine-ben. 1906-ban Naunyn az impotenciát a diabetes egyik leggyakoribb szövődményeként értékelte.

Annak ellenére, hogy a megfigyelések a szexuális diszfunkciók és a diabetes kapcsolatát megerősíteni látszottak, az USA-ban a diabetológia „pápája”-ként emlegetett Joslin – orvosoknak és pácienseknek írt kézikönyveiben – 1919–1946 között nem is említette a

Rövidítések jegyzéke: DM: diabetes mellitus; ED: erektilis diszfunkció; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; FSFI: Female Sexual Function Index; MFSSQ: Monash Female Sexual Satisfaction Questionnaire; IIEF: International Index of Erectile Function; SEAR: Self-Esteem And Relationship; RE: retrográd ejakuláció; MMAS: Massachusetts Male Aging Study; CVD: kardiovaszkuláris megbetegedés; TT: összes tesztoszteron; BT: biológiailag hozzáférhető tesztoszteron; FT: szabad tesztoszteron; SHBG: sex hormon binding globulin; ADAM: androgen deficiency in the aging male; TOM: testosterone in older men with mobility limitations; IAD: ischemic arterial disease; FSD: female sexual dysfunction; FSFI: Female Sexual Function Index; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; BDI: Beck Depression Inventory; B-KI: Blatt-Kuppermann Index; CBT: Cognitive Behavioral Therapy; SD: szexuális diszfunkció; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

szex, az impotencia és a terhesség kérdését. Később pedig a szexuális zavarokat ritka panaszként értékelte, amelyek a diabetes kezelésének hatására „elmúlnak”. Ennek oka az volt, hogy abban az időben a közismer- ten prúd amerikai társadalomban a szexualitásról beszélni tabu volt.

A diabeteses nők szexuális funkcióinak tanulmányozása 1921-ben, az inzulinkezelés megjelenése után kezdődött. Az inzulin felfedezése tette ugyanis lehetővé, hogy az I-es típusú diabeteses lányok megérhessék a fertilis kort és szülhessenek. Az 1950-70-es években az irodalom a diabetes anyára és magzatra való hatásával, a diabeteses férfiak szexuális funkciózavaraival foglalkozott. A cukorbetegségnek a nők szexuális funkcióit érintő hatásáról először 1971-ben jelent meg cikk Kolodny tollából.¹¹

Ahogy bővültek a szexualitás élettanával kapcsolatos ismeretek, jelentek meg sorban az erektilis diszfunkció (ED) sebészi, a 80-as évektől az intrakavernó- zus injekciós, 1998-ban – a sildenafil piacra kerülésével – az első valóban hatékony per os kezelési lehetőségei, egyre nagyobb szükség volt a szexualitást holisztikusan szemlélő szakemberekre. Az emberi szexualitással és betegségeivel foglalkozó tudomány a szexuális medicina, amely az elmúlt 25 évben önálló orosi szakterületté vált.

A szexuális medicinában a diszfunkciók osztályozására gyakran az Amerikai Pszichiátriai Társaság pszichiátriai betegségek osztályozására kidolgozott Diagnostic and Statistical Manual (DSM) rendszerét használjuk. Az első kiadásban (1952) a személyiségzavarok fejezetben tárgyalták a „szexuális devianciákat”, a homoszexualitást és egyes, ma parafilias zavaroknak nevezett zavarokat. Az impotencia és a frigiditás a pszichofiziológiai autonóm és visceralis zavarok között szerepelt. A második kiadásban (1968) ezeket a zavarokat „psycho-physiological genitourinary disorder”-nek nevezték. Az 1977-ben kiadott harmadik változatban jelentős elmozdulás történt a korábbi pszichoanalitikus-pszichoszomatikus alapokon álló kategorizálástól a biológiai pszichiátria felé. Jelenleg a 2013 májusában kiadott DSM-V van érvényben (1. táblázat), de a szexuális medicinában végzett tanulmányok többsége még a DSM-IV és ennek módosított változata, a DSM-IV TR kritériumrendszere alapján készült.²

A szexuális medicina szemlélete

Egy tanulmányban erektilis diszfunkció (ED) management tanfolyamra jelentkezett orvosokat kérdezték arról, hogy milyen arányban veszik fel betegük szexuális anamnézisének, és mennyire érzik magukat jártasnak a problémák kezelésében. A belgyógyász képesítéssel rendelkezők az első kérdésre 75,8%-ban, a másodikra 41,1%-ban adtak pozitív választ.³² Egy másik vizsgálatban háziorvosok töltötték ki kérdőívet arról, hogy melyek azok az anamnesztikus adatok, amelyek ismerete esetén betegek szexuális anamnézisének is felveszik.

1. táblázat. Szexuális diszfunkciók (DSM-V)

Késleltetett ejakuláció
 Erektív zavar
 Női orgazmus zavar
 Női szexuális érdeklődés/készenlét zavara
 Genitális-kismedencei fájdalom/behatólási zavar
 Férfi hipoaktív szexuális vágy zavar
 Idő előtti (korai) ejakuláció
 Szer/gyógyszer kiváltotta szexuális diszfunkció
 Nemi szerep (gender) diszfória
 Nemi szerep diszfória gyermekeknél
 Nemi szerep diszfória kamaszoknál és felnőtteknél
 Egyéb meghatározott nemi szerep diszfória
 Egyéb meghatározott szexuális diszfunkció
 Nem meghatározott szexuális diszfunkció
 Parafilias zavarok

Ezek a kardiovaszkuláris betegség (56%), urológiai betegség jelenléte (66%), családtervezési szándék (72%), szexualitást negatívan befolyásoló gyógyszerek felírása (78%) voltak. Leggyakrabban, 84%-ban diabeteses betegeknek érdeklődtek szexuális funkciózavarról. A családorvosok többsége a nyílt párbeszédet részesíti előnyben a strukturált kérdőívek használatával szemben, és a diagnózist 52,6%-ban saját kritériumrendszerre, 31,6%-ban az ICD-10, és csak 15,8%-ban a DSM-IV alapján állítja fel. A betegeket megkérdezve, mindössze 14% merte orvosa segítségét kérni szexuális problémájával kapcsolatban.²⁷ Magyarországi vizsgálatok nem ismertek, de a gyakorlati tapasztalatok alapján vélhetően a hazai adatok az idéetteknek kedvező- lenebbek.

Ahhoz, hogy a szexuális problémák az orvosi rendelésben felszínre kerüljenek, az orvosnak és páciensnek is le kell győznie a témával kapcsolatos szorongásait. Ebben nyújt segítséget a szexuális zavarok viszonylag új szemléleti kerete, a szexuális medicina. Korábban az általános egészség és a szexualitás kapcsolata többé-kevésbé egyoldalúnak tételeztük fel. Azt már régóta tudjuk, hogy különféle testi betegségek (pl. szív-érrendszeri zavarok, cukorbetegség stb.), illetve mentális zavarok (pl. depresszió, szorongás stb.) a szexuális funkciók romlását okozzák. Az utóbbi időben azonban egyre több bizonyíték látott napvilágot azzal kapcsolatban, hogy igen erős fordított összefüggések is vannak. A szexuális zavarok különféle fiziológiai és pszichológiai utakon rontják a szomatikus és mentális egészségproblémákat. Örögi kör alakul ki, a „kiváltó ok” és a szexuális zavar kölcsönösen tovább rontják egymást. A szexuális medicina paradigmaváltása egyfelől abból áll, hogy elszakad a strukturális diagnózistól, kiemelt figyelmet szentel a szexuális zavarok egymással, illetve egyéb egészségproblémákkal való összefüggéseinek. Emellett természetesen a szexuális zavarokat a személyiség, a párkapcsolat, a pszichoszor-

ciális tényezők, valamint a kultúra összefüggésében szemléli. A paradigmaváltás másik összetevője, hogy a szexuális medicina műveléséhez ma sajátos interdiszciplináris megközelítést tartunk szükségesnek. Az egyes zavarok oki tényezőinek feltárásához általában alapvető klinikai ismeretekre van szükség több szakterületről (pl. belgyógyászat, endokrinológia, nőgyógyászat, urológia, pszichiátria). Az alapvető ismeretek, készségek elsajátítása után a gyakorló klinikus a szexuális problémákkal hozzá forduló pácienseinek többségét el tudja látni, és csak a bonyolultabb eseteket kell specialistákhoz továbbküldenie. Legalább hozzávetőleges diagnózist tud felállítani, és meg tudja állapítani, vajon az ő kompetenciája elégséges-e az adott páciens, az adott probléma kezeléséhez. Fontos cél, hogy legalább a „rutin eseteket” egy helyen tudják ellátni, a betegnek legyen gazdája, ne „essen szét” a különféle specialisták között. A szexuális medicina alapismereteivel felvértezett klinikus magabiztosabban léphet fel, kevésbé hátrítja a szexuális zavarokat. Képes ezeket feltárni, kezelési stratégiát kialakítani, ezért páciense is nagyobb bizalommal fordul felé. Ennek terápiás haszna nemcsak a szexuális zavarok terén jelentkezik, hanem az alapbetegség kezelésében is. A terápiahűség egyik leggyakoribb akadályát ugyanis a gyógyszerek szexuális funkciókra gyakorolt mellékhatásai képezik. Számos tanulmány igazolta, hogy a betegek nagy része ezek miatt hagyja abba bizonyos gyógyszereket (pl. antihipertenzívumok) szedését, ráadásul anélkül, hogy ezt a tényt kezelőorvosaikkal közölnék.

A szexuális anamnézis felvétele tehát az általános anamnéziszelfvétel része kell kellene legyen. A diagnózis felállításában strukturált, validált kérdőívek lehetnek segítségünkre (Grade A kérdőívek pl. FSFI, MFSSQ, IIEF, SEAR).²⁶ Sajnos közülük kevés érhető el magyar nyelven. Jól használható, magyarul is hozzáférhető pl. az ED felismeréséhez az IIEF rövidített változata, az IIEF-5 (2. táblázat).

Cukorbeteg férfiakban gyakorta előforduló, a szexualitást is érintő állapotok

Retrográd ejakuláció (RE): Normál orgazmus mellett a hólyagnyak belső záróizom rendellenes működése miatt az ejakulátum a húgyhólyagba kerül. Diabeteselekben az RE prevalenciája 5–7% között van, a háttérben az autonóm neuropathia kialakulása és gyógyszer-mellékhatás (alfa-receptor-blokkolók) áll.^{3, 8}

Peyronie-betegség (PD): A penis tunica albuginea-jából és/vagy a corpus cavernosum septumából kiinduló fibrotikus elváltozások, amelyek plakkokat képezve a penis görbületéhez, rövidüléséhez, deformitáshoz vezetnek. Gyakran társul hozzá ED, ill. a penisartériák/-vénák diszfunkciója. A cukorbetegség szignifikánsan gyakrabban érintettek, a PD prevalenciája esetükben >8%.²⁸

Balanitis, phimosis: A glans penis gyulladása. Leggyakrabban gombás fertőzés okozza. Hosszú távon

fitymaszkület kialakulásához vezethet. A balanitis sokszor a DM első jele.

Erektilis diszfunkció (ED): A kielégítő szexuális együttéléhez szükséges erekció elérésének és megtartásának képtelensége.

Jelenleg a világon kb. 347 millió diabetese él. Figyelembe véve az ED epidemiológiai vizsgálatokban talált 35–90% közötti prevalenciáját, sok millió cukorbeteg és partnerét érintő problémáról van szó.²²

A témában az egyik „mértőldkő” tanulmány a Massachusetts Male Aging Study (MMAS) volt, mely szerint az ED prevalenciája a 40–70 év közötti, Boston környéki ambuláns férfiakban 52%-nak adódott; 17,2% volt az enyhe, 25,2% a közepes és 9,6% a súlyos fokú ED. Az életkor előrehaladtával nőtt az ED tüneteinek mutatók száma, és nagyobb volt a közepes-súlyos fokú ED aránya. Ugyanebből a tanulmányból tudjuk, hogy életkorhoz illesztve a hipertónia jelenléte megkétszerezte, a diabetes megháromszorozta, a kezelt szívbetegség megnégyszerezte az ED előfordulását. Az ED életkorhoz illesztett, évenkénti incidenciája cukorbetegségben kétszerese a nem cukorbetegségének. Kiderült, hogy a diabetese férfiakban az ED 10-15 évvel korábban jelentkezik, súlyosabb fokú és nehezebben kezelhető.¹⁵

Egy Olaszországban, 555 cukorbeteg férfit vizsgáló tanulmányban¹⁷ a résztvevők közel 60%-a számolt be erektilis funkciózavarról, 23%-ban súlyos vagy komplett volt az ED. Ebben a vizsgálatban az ED kialakulásának legerősebb prediktorai az életkor és a nem megfelelő szénhidrát-anyagszere (magas, 7% feletti HgA1c) voltak.²⁹ Itt kell megjegyezni, hogy vannak vizsgálatok, amelyekben nem találtak szignifikáns összefüggést az ED és HgA1c értéke közt.³⁴

Az ED tüneteinek miatt orvoshoz fordulóknak 12%-ában találtak korábban még nem diagnosztizált diabetest.

Számos rizikófaktor ismert, amely cukorbetegségben növeli az ED kialakulásának esélyét (3. táblázat). Két vagy három rizikófaktor jelenléte esetén 96–100%-ban organikus eredetű ED-ről van szó. Természetesen az organikus kiindulást követően általában a pszichés komponensek is megjelennek.

Az ED rizikófaktorai lényegében megegyeznek a kardiovaszkuláris betegségek (endoheldiszfunkció) rizikófaktoráival. Ezt figyelembe véve alkották meg Montorsi és munkatársai hipotézisüket, amely szerint az ED tüneteinek előre jelzik valamely kardiovaszkuláris történés majdani bekövetkeztét. Ahhoz, hogy egy ér ellátási területén funkciókiesés következzen be, az érátmérőnek kb. ¼-re kell csökkennie. Nyilvánvaló, hogy ugyanakkora plakk egy kisebb éren (penisartéria átmérője 1-2 mm, coronaria 3-4 mm) hamarabb okoz szűkületet, így az ED jelentkezése többnyire megelőzi az AMI, a stroke, az alsó végtagi érszűkület jelentkezését.²³

Az ED jelenléte tehát lehetőséget teremt a kezelőorvosok számára, hogy szűrjék betegeiket kardiovaszkuláris betegségek irányában. Mivel az ED 3–5 évvel

2. táblázat. IIEF-5 kérdőív

1. Milyen fokúnak értékelné a magabiztosságát a tekintetben, hogy erekiót érhet el és képes azt fenntartani?

Nagyon alacsony	1 pont
Alacsony	2 pont
Mérsékelt	3 pont
Magas	4 pont
Nagyon magas	5 pont

2. Milyen gyakran volt a himveszője elég merev a behatoláshoz, amikor ingerlésre merevedése volt?

(Szexuális ingerlés: Beletartozik a partnerrel folytatott szerelmi játék, erotikus képek, filmek nézése stb.)

Nem volt szexuális ingerlés vagy közösülés	0 pont
Soha, vagy majdnem soha	1 pont
Ritkán; jóval kevesebbszer, mint az esetek felében	2 pont
Gyakran; körülbelül az esetek felében	3 pont
Többnyire; jóval többször, mint az esetek felében	4 pont
Mindig, vagy majdnem mindig	5 pont

3. Milyen gyakran volt képes közösüléskor fenntartani a merevedését a partnerbe való behatolás után?

(Közösülés: A partner hüvelyébe történő behatolást jelenti.)

Nem volt szexuális ingerlés vagy közösülés	0 pont
Soha, vagy majdnem soha	1 pont
Ritkán; jóval kevesebbszer, mint az esetek felében	2 pont
Gyakran; körülbelül az esetek felében	3 pont
Többnyire; jóval többször, mint az esetek felében	4 pont
Mindig, vagy majdnem mindig	5 pont

4. Mennyire volt nehéz közösüléskor fenntartani a merevedést a közösülés befejezéséig?

Nem próbálkozott közösüléssel	0 pont
Rendkívül nehéz	1 pont
Nagyon nehéz	2 pont
Nehéz	3 pont
Kissé nehéz	4 pont
Nem volt nehéz	5 pont

5. Milyen gyakran volt Ön elégedett a közösüléssel, amikor megpróbálkozott vele?

Nem próbálkozott közösüléssel	0 pont
Soha, vagy majdnem soha	1 pont
Ritkán; jóval kevesebbszer, mint az esetek felében	2 pont
Gyakran; körülbelül az esetek felében	3 pont
Többnyire; jóval többször, mint az esetek felében	4 pont
Mindig, vagy majdnem mindig	5 pont

Értékelés:

1–7: súlyos fokú ED; 8–11: közepes fokú ED; 12–16: enyhe-közepes fokú ED; 17–21: enyhe ED; 22–25: nincs ED

megelőzi a kardiovaszkuláris történést (CVD), ennyi időnk van, hogy a pácienssel együttműködve módosítsuk a rizikófaktorokat. Az életmódváltás (diéta, testmozgás növelése) tehát nemcsak a nem kívánt CVD-t előzheti meg, hanem javíthatja a szexuális élet minőségét, ezáltal a teljes életminőséget.^{7, 16}

Esposito és munkatársai véletlen besorolásos vizsgálatban 209 páciensük közül 104-nek részletes tanácsokat adtak az életmódváltással, testsúlycsökkenéshez vezető diétával, testmozgással kapcsolatban (intervenciós csoport), 105-öt csak általános információkkal láttak el (kontroll csoport). Az erektilis funkciót mérő

IIEF-5 kérdőívet töltötték ki mindkét csoporttal a vizsgálat kezdetén és két évvel később. Kezdetben az intervenciós csoport 34, a kontroll csoport 36%-ában találtak normál erektilis funkciót. Két év múlva ez 56 és 38% volt. Vagyis az intenzív életmódváltás a szexuális funkciók javulását eredményezte.¹⁴ A nagyobb, ugyancsak véletlen besorolásos Look AHEAD vizsgálatban szintén egy általános információkkal ellátott és egy egyénre szabott fizikai aktivitást és diétát tartó, túlsúlyos/elhízott, 2-es típusú diabeteses betegekből álló csoport töltötte ki az IIEF kérdőívet. Egy év múlva az intervenciós csoportban mindössze 8%-ban tapasztal-

3. táblázat. Az ED rizikófaktorai diabetesben

Életkor

Diabetestartam, jelen lévő szövődmények, nem megfelelő glükémiás kontroll

Társbetegségek (hypertonia, hyperlipidaemia, obesitas, depresszió)

Mozgásszegény életmód, dohányzás

Gyógyszerek, rekreációs szerek, alkohol fogyasztása

ták az ED rosszabbodását, 70%-ban az ED a kezdeti mértékű maradt, és 22% számolt be javulásról. A kontroll csoportban ez 20, 57 és 23% volt, tehát a testsúlycsökkenés kismértékben hozzájárult az erektilis funkció javulásához, vagy legalább az eredeti állapot fenntartásához.³³

ED gyógyszeres kezelése

Lehetőség szerint először a mellékhatásként ED-t okozó gyógyszereket [centrálisan ható antihipertenzív szerek, nagy dózísú diuretikumok (indapamidot kivéve), béta-receptor-blokkolók (nebivolol, carvedilol kivételével), citosztatikumok, antidepresszánsok, antiépileptikumok] tekintjük át, és tegyük meg a szükséges változtatásokat. Ez azért is fontos, mert a szexualitást negatívan befolyásoló gyógyszerek a betegek rossz terápiás közreműködéséhez vezetnek. ED szempontjából semleges vérnyomáscsökkentők a fent említetteken kívül a Ca-antagonisták és ACEI-k, az ARB-k pedig még javíthatják is a szexuális funkciót.⁹

PDE-5-gátlók (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil): Diabetesesekben mind a négy gyógyszer közel azonos hatásfokú, de kevésbé hatékonyak a nem diabetesesekhez viszonyítva. Cukorbetegekben ezen szerek maximális dózisa alkalmazandó (sildenafil 100 mg, vardenafil 20 mg, tadalafil 20 mg, avanafil 200 mg). Szóba jön még a tadalafil 5 mg-jának napi rendszerességgel történő adagolása. A PDE-5-gátlók hatásatlansága gyakran nem megfelelő használatukból (pl. sildenafil bőséges étkezést követő bevétele, nem megfelelő szexuális inger) ered, ezért terápiamódosítás előtt megpróbálkozhatunk a páciens/pár ismételt edukációjával.

Ha ez sem segít vagy egyéb krónikus betegség is fennáll, ajánlott a tesztoszteron- (TT-) szint mérése. T-hiány esetén – az ED-n kívül a hypogonadismus egyéb tüneteit is figyelembe véve – gondos mérlegelést követően, hormonszubsztitúció szóba jön.

Az orális terápia sikertelensége esetén intrakavernózus injekciók (papaverin, alfa-adrenerg blokkolók (phentolamin, moxisylyt, PGE-1) akár kettős/hármas kombinációban is és intraurethralis PGE-1 adagolása segíthet.¹⁰

ED nem gyógyszeres kezelése: A gyógyszeres kezelés sikertelensége, ellenjavallata esetén vákuum pumpa használata, hímvesszőprotézis beültetése jelenthet

megoldást. Az organikus problémák mellett jelen lévő, a szexuális funkciókat tovább rontó önértékelési, családi, párkapcsolati, pénzügyi, munkahelyi problémák, szexualitással összefüggő tévhitek esetén szexterápiával, párterápiával, kognitív viselkedésterápiával is érdemes megpróbálkozni.

Hypogonadismus: A tesztoszteron hiánya, amely különböző fizikális és pszichés változásokat idézhet elő. Ilyenek a fáradékonyság, lehangoltság, motivációcsökkenés, testmagasság, izom- és csonttömegvesztés, a testzsír tömegének növekedése, hõhullámok, alvászavarok. A szexualitást érintõ változások: a nemi vágy, a reggeli erekció gyakoriságának csökkenése, ED, a fertilitás csökkenése.

Az állapot felismerését az anamnézis felvételén, laboratóriumi vizsgálatokon kívül kérdőívek (pl. ADAM, ANDROTEST) segíthetik.

A tesztoszteron 2-3%-ban szabad (free), 20–40%-ban albuminhoz, 60–80%-ban SHBG-hez kötött formában kering a vérben. A nem SHBG-hez kötött frakció az ún. „biológiailag hozzáférhető” (BT).

Jelenlegi ajánlások szerint 8 nmol/l alatti összesztoszteron (TT), 0,255 nmol/l alatti szabad tesztoszteron (fT) és 2,5 nmol/l alatti biológiailag hozzáférhető tesztoszteron (BT) érték esetén beszélünk hypogonadismusról, 8–12 nmol/l TT és 2,5–4,0 nmol/l közti BT-érték a „szürke” zóna, 12 nmol/l TT és 4,0 nmol/l BT a referenciatartomány alsó határa.

A NHANES III vizsgálatban részt vevő 1413, 20 év feletti férfi tesztoszteronszintjét mérték, és fT-értékét számították. Az eredmények azt sugallták, hogy a tesztoszteronhiány a testsúlytól független kockázati tényező a diabetes kialakulására nézve.³⁰

A visceralis obesitas az inzulinrezisztencia kialakulásának egyik fontos tényezője. Számos tanulmányban igazolódott az fT-szint és a kövérség mértéke közti fordított összefüggés. A felszaporodott zsírszövet, benne az aromatázaktivitás (T-ből ösztradiol képződik) tovább növeli a T-hiány súlyosságát. Alacsony TT-szint mellett nő az adipocyták trigliceridtartalma, amely adipocytaproliferációhoz és további aromatázaktivitásnövekedéshez vezet. A hypothalamicus szinten kialakult leptinrezisztencia a hypophysis LH-elválasztását csökkentve, tovább fokozza az androgénhiányt.

Kapoor és munkatársai a hypogonadismus gyakoriságát vizsgálták 2-es típusú diabetesben.²⁰ Együtt értékelték a fizikális tüneteket és a laboratóriumi eredményeket. A 355 cukorbeteg 17%-ában észleltek egyidejűleg a hypogonadismus tüneteit (pozitív ADAM score) és 8 nmol/l alatti TT-szintet. További 25% esetében merült fel a hypogonadismus gyanúja 8-12 nmol/l-es TT-szinttel. A BT-szintet vizsgálva, az 14%-ukban hypogonadismusra utalt (BT <2,5 nmol/l) és további 29% esetében merült fel a lehetősége (BT 2,5-4,0 nmol/l közt). A vizsgált személyek 42%-ában volt az fT 0,255 nmol/l alatt. A hypogonadismus gyakorisága az életkorral együtt nőtt.

A vizsgálatban az alacsony tesztoszteronszintű dia-

beteses férfiak 70%-ában jelen voltak az ED tünetei, 63%-uk csökkent nemi vágyról, 23%-uk a hypogonadismus egyéb tünetéről számolt be. Mindössze az alacsony tesztoszteronszinttel rendelkezők 14%-a volt tünetmentes. Az ED-ben szenvedőkben a BT- és az fT-szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ED tüneteiket nem észlelőkben. A két csoport TT-szintje között viszont nem volt szignifikáns különbség.

Grossmann és munkatársai tanulmányukban szintén a tesztoszteronhiány prevalenciáját vizsgálták 574 2-es és 69 1-es típusú cukorbetegben.¹⁸ Ők csak a laboratóriumi leleteket rögzítették, a T-hiány tüneteiket nem. 1-es típusban a 7%-os TT-prevalencia nem különbözött a hasonló életkorú, nem cukorbetegétől. 2-es típusban az alacsony TT prevalenciája 43% volt. Korhoz, BMI-hez illetve ez négyszeres kockázatot jelent a nem diabetesesekhez viszonyítva. 1-es típusban 20%, 2-esben 57% volt az alacsony, kalkulált (Vermeulen-formula) szabad tesztoszteron (cfT) szint prevalenciája.

Az inzulinrezisztencia (IR) független rizikótényezőnek bizonyult a csökkent TT-re, az inzulinérzékenység mértéke pedig a cfT-re nézve. Vannak tanulmányok, amelyek T-pótlás mellett a glikémiás kontroll javulását, az inzulinérzékenység növekedését, az inzulinrezisztencia csökkenését igazolták.^{21, 31}

Annak ellenére, hogy az inzulinérzékenység összefüggést mutat a T-hiánnyal, nincsenek evidenciák, hogy az inzulinérzékenységet javító szerek emelnék a T-szintet. Vannak viszont bizonyítékok a testmozgás és a testsúlycsökkentés T-szint-emelő hatásáról.¹⁹ A hormonpótló kezelés előnyei-hátrányai jelenleg vita tárgyát képezik. A T-pótlás kardiovaszkuláris biztonságát a TOM (Testosterone in Older Men with Mobility Limitations) tanulmány kérdőjelezte meg, amit 2009 decemberében állítottak le. A vizsgálatban az átlagosan 74 éves, mobilitásukban korlátozott résztvevők fele napi 100 mg T-pótlást kapott gél formában fél évig. Az aktívan kezelt betegekben nőtt az izomerő, viszont 106 betegből huszonháromban bekövetkezett valamilyen kardiovaszkuláris történés (a 103 kontroll személyből csak ötnél).⁴ A 2013-ban közölt French 3C vizsgálatban a plazma teljes tesztoszteronszintje és a bekövetkezett ischaemiás, artériás betegségek (IAD) közt J alakú összefüggést találtak. Vagyis a nagyon alacsony és a magas T- és BT-szint jár emelkedett IAD-kockázattal idős férfiakban. 2014. szeptemberében az FDA tanácsadó testülete csaknem egyhangúlag a tesztoszteronkészítmények alkalmazási előíratainak pontosítását szorgalmazta. Véleményük szerint a primer hypogonadismus mellett a T-pótlás második indikációjaként megjelölt hypogonadotrop hypogonadismuson belül az „idiopathiás gonadotropin hiány” megfogalmazás nyithatott utat a T-tartalmú termékek jelenlegi mértékű felírásának és használatának (az USA-ban 2009–2013 közt 65%-os növekedést tapasztaltak, a használók 21%-ában soha nem történt T-szint-ellenőrzés). A tanácsadó testület néhány tagja a T-pótlást viszszaszorítaná a primer hypogonadismus indikációjára.

Mások az „idiopathiás” jelzőt hagynák el az ajánlásból, és konkrét algoritmust fogalmaznának meg az alacsony T-szint monitorozásának tekintetében, és figyelembe vennék az Endokrin Társaság ajánlását, amely szerint a T-hiány klinikai tüneteinek jelenlétének (ED, nemi vágy csökkenés, csontsűrűség-csökkenés stb.) rögzítése is szükséges a hormonpótlás megkezdése előtt. A testület megállapította, hogy a T-pótlás kardiovaszkuláris biztonságosságának tekintetében hiányosak az ismereteink, további vizsgálatokra van szükség. 2014 októberében az EMA [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)] szintén kiadott egy nyilatkozatot, miszerint nincsen elegendő és egybehangzó bizonyíték a T-pótlás súlyos CV mellékhatásai mellett. Véleményük szerint a hormonpótlás előnyei meghaladják a hátrányait, de a hypogonadismus tényét minden esetben a laboratóriumi eredmények és a klinikai jelek együttes értékelése alapján kell megállapítani. Szerintük a készítmények leírásának tartalmaznia kell, hogy a T-pótlás hatékonysága és biztonságossága 65 év felett még nem kellően tisztázott.

A diabetes hatása a nők szexualitására

A férfiakéhoz hasonlóan a nők szexualitását is számos biológiai (életkor, hormonális változások, menopauza, kismencedei műtétek, diabetes, szexualitást befolyásoló gyógyszerek szedése, élvezeti szerek használata stb.), pszichés (személyiségfejlődés, testképzavar, szexuális erőszak stb.) és szociális faktor (partnerkapcsolat minősége, partner egészségi állapota, vallási, etikai, családi normák) befolyásolja. Ezek mind lehetnek a szexuális diszfunkcióra hajlamosító, azt kialakító és fenntartó tényezők. Ha a diabetesnek a nők szexualitását befolyásoló hatását tanulmányozó vizsgálatokat keresünk, megállapíthatjuk, hogy viszonylag kevés, kis esetszámot vizsgáló, eltérő diagnosztikai rendszert alkalmazó közleményt találunk. Több tanulmányban nem tettek különbséget 1-es és 2-es típusú diabetes között, és nem rögzítették a diabetes jelen lévő szövődeményeit.

Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a nők jó része az aktus során nem a klasszikus (Masters & Johnson féle), lineáris (izgalom-plató-orgazmus-oldódás) válszmodellt követi, hanem egy ún. cirkuláris modellt (amelyben a szexuális vágy gyakran követi és nem megelőzi az izgalmi fázist), nehezítve a női szexuális zavarok (FSD) meghatározását és diagnosztikáját.^{5, 6}

Általánosságban megállapítható, hogy a hyperglykaemia csökkentheti a hüvely nyálkahártyájának nedvesedését, növeli a hüvelyi fertőzések gyakoriságát, fájdalmassá téve a közösülést. A diabetes okozta érelváltozások, neuropathia csökkent genitális véráramláshoz vezethetnek, melynek következményeként nem megfelelő izgalmi válasz alakul ki. A cukorbetegséghez, mint krónikus betegséghez való hozzáállás, a diabetesben az átlagnépességhez képest gyakrabban jelen lévő depresszió szintén negatívan befolyásolja a szexuális funk-

ciókat. Állatkísérletekben igazolták, hogy a glükóztoxicitás kedvezőtlenül hat a hüvelyizomzat kontraktilitására, valamint a clitoris és a hüvely kötőszövetének fibrosisa alakulhat ki, amely az izgalmi és az orgasmuszavarhoz vezethet.

1971-ben Kolodny 125 cukorbeteg és 100 nem cukorbeteg páciens-t vizsgált. Az első csoportban 35, a másodikban 6%-ban talált orgazmuszavart, amely az életkorral, diabetestartammal, a neuropathia súlyosságával nem mutatott összefüggést. 1981-ben Jensen nem talált különbséget a diabetesesek és a kontroll csoport szexuális funkciói közt. A cukorbeteg vezetõ panaszja a hüvelynedvesedés mértékének csökkenése volt. 1983-ban Schreiner-Engel vetette fel, hogy a diabetes két típusában különbség lehet a szexuális funkciókat illetően (2-es típusban gyakrabban talált szexuális problémákat).

2003-ban Enzlin és munkacsoportja megállapította, hogy diabeteses nõkben, hasonlóan a cukorbeteg férfiakhoz, nagyobb a szexuális diszfunkciók kialakulásának kockázata az átlagnépességhez viszonyítva. Szignifikáns különbséget az izgalmi fázist érintően talált. Az FSD kialakulásának prediktorai a párkapcsolati problémák, a depresszió jelenléte, a diabeteshez való negatív hozzáállás, a terápiával kapcsolatos elégedetlenség voltak. Nem talált összefüggést az FSD és az életkor, a menopauzális státusz, a diabetestartam, a BMI, a jelen lévõ diabetes szövõdmények közt.¹²

Az 1-es típusú diabetesesek körében végzett DCCT utánkövetéses vizsgálatának (EDIC) 10. évében (2003) a felkért 652-bõl végül 424 nõ töltötte ki a szexuális diszfunkciók felmérését célzó kérdõívet (FSFI rövidített változat), és felelt meg a beválasztási kritériumoknak (217 konvencionális, 207 intenzív terápiás ágon). A depresszió diagnózisát a DSM-IV TR kritériumrendszere alapján állapították meg. A részt vevõ, szexuálisan aktív, 1-es típusú cukorbeteg nõk 35,4%-ában fordult elõ szexuális funkciózavar (FSD). Az FSD-ben szenvedõk a nem szenvedõkhöz képest szignifikánsan nagyobb arányban voltak házások, menopauzában, igazoltak náluk mikrovaszkuláris szövõdményt és depressziót. 57%-uk csökkent nemi vágyról, 51% orgazmusproblémákról, 47% nem megfelelõ hüvelyi lubrikációról, 38% inadekvát izgalmi állapotról, 21% a közösülés során érzett fájdalomról számolt be. A résztvevõk 25%-a érzett általános szexuális elégedettséget.¹³

2011-ben Nowosielski és munkacsoportja 242 [1TDM = 109 (44,4%) és 2TDM = 133 (55,65%)] 18-55 év közötti diabeteses nõvel töltötte ki a depresszív, menopauzális tüneteket mérõ (BDI, B-KI), a szexuális diszfunkcióra vonatkozó FSFI-t és a partnerkapcsolat minõségét mérõ Likert-skálát. A DSM-IV TR alapján 32,6%-ban (n = 64) diagnosztizáltak FSD-t. A 2TDM-es nõk a fájdalomra utaló kérdéseken kívül minden pontban alacsonyabb FSFI pontszámot értek el, kevésbé voltak elégedettek partnereikkel, mint az 1TDM-ben szenvedõ társaik. A szexuális diszfunkcióban (SD)

szenvedõk kevésbé voltak szexuálisan aktívak, kevésbé voltak elégedettek szexuális partnerükkel, kevésbé voltak számukra fontos a szex, ritkábban éltek szexuális életet, mint az SD-ben nem szenvedõk. Szexuális diszfunkció kialakulására statisztikailag legerõsebb prediktor a depresszív tünetek megléte volt.²⁴

2013-ban Pontiroli és munkatársai 26, a diabetes és a nõi szexuális funkciózavarok (FSD) kapcsolatát vizsgáló tanulmány metaanalízisét végezték el.²⁵ Ez összesen 3168 diabeteses és 2823 korban illesztett kontroll személyt jelentett. A tanulmányok egy részében az FSD gyakoriságát, másutt az FSFI és BDI kérdõív kitöltésében szerzett pontokat rögzítették. Az FSD a diabetes mindkét típusában gyakrabban fordult elõ a kontrollokhoz képest (OR: 2,27 1TDM-ben, 2,49 2TDM-ben, 2,02, ahol nem tettek különbséget a diabetestípusok közt). Az FSD gyakoribb volt premenopauzában és alacsonyabb FSFI pontszámot értek el a magasabb BMI-vel rendelkezők. Ötbõl négy tanulmányban, ahol a BDI kitöltése során elért pontszámot is vizsgálták, a cukorbeteg nõk alacsonyabb pontot értek el, vagyis nagyobb valószínûséggel voltak depressziósok, mint a kontrollok.

Az FSD terápiás lehetõségei

A diabeteses nõk szexuális funkciózavarainak kezelésére nem állnak rendelkezésre irányelvek. Bármilyen terápiás próbálkozás sikertelen, ha nem vesszük figyelembe a páciens pszichoszociális körülményeit. Cukorbeteg esetében különösen fontos az életmódváltás (diéta, testmozgás) támogatása, a megfelelõ glikémiás kontroll elérése. Ugyancsak nagy figyelmet kell fordítani a társuló depresszió diagnózisára és kezelésére is. Át kell tekinteni a beteg gyógyszerelését, mérlegelni a kockázat-haszon arányt, és ha lehetséges, a szexualitást negatívan befolyásoló gyógyszereket le kell cserélni, vagy elhagyni. A potenciálisan szóba jövõ szerek: béta-receptor-blokkolók, digoxin, spironolakton, H₂-receptor-blokkolók, orális kontraptív szerek, antidepresszánsok, antipszichotikumok, benzodiazepinek, lítium, antikolinerg szerek, fenitoin. A sztatinnal kapcsolatban is felvetõdött a szexuális diszfunkció gyanúja, de ennek pontos gyakorisága nem adható meg.

Természetesen pl. bizonyos daganatos betegségekben alkalmazott, a hormonális rendszert befolyásoló gyógyszerek (GnRH-agonista/analóg, tamoxifen, aromatázgátlók) nem lecserélhetõk, de ismernünk kell ezek szexuális funkciókat befolyásoló hatását is. Sokszor a betegek megfelelõ felvilágosítása, a mellékhatások elmagyarázása segít kiküszöbölni a kezeléssel kapcsolatos negatív érzelmeket, amely már önmagában javíthatja a szexuális életet. Megtaníthatjuk betegeinket, hogy a hormonhiány miatt csökkent szexuális vágy kompenzálható pl. a szexuális ingerekre való nagyobb odafigyeléssel. Vagyis az FSD terápiájában helye van a viselkedésterápiának (CBT), szexterápiá-

nak, párterápiának és a mindfulness technikának is (amit leginkább „tudatos figyelem”-ként fordíthatunk, és stresszcsökkentésre, a koncentrációs képesség, figyelem fenntartásának javítására használhatunk).

A nők csökkent nemi vágyának kezelésére ígéretesen tűnt a nemi izgalmat fokozó és gátló neurotranszmitterek közötti egyensúlyt helyreállító flibanserin (5-HT1A-receptor-agonista és 5-HT2A-receptor-antagonista), de az FDA nem engedélyezte a forgalomba hozatalát. Vannak bizonyítékok, hogy a tibolon (androgén, ösztrogén, progeszteron aktivitás) javítja az izgalom (arousal) és a nemi vágy (desire) zavarait, de nincs forgalomba hozatali engedélye ebben az indikációban. A PDE-5-inhibitorok elméletileg segítik a hüvelyben és a clitorisban a vasodilatációt, javíthatják a lubrikációt, de az adatok arra utalnak, hogy az élettani izgalmi jelek kevésbé függenek össze a szubjektív módon átélt izgalommal és az orgazmuskészséggel. A lokális ösztrogénkezelés bizonyos esetekben segíthet az aktus során jelentkező fájdalmak csökkentésében. Szisztémás ösztrogénpótlás ebben az esetben nem javasolt.

Összefoglaló megjegyzések

A szexualitás a cukorbetegség életminőségének is az egyik meghatározó eleme. A diabetes szövődményeként kialakuló vaszkuláris és neurológiai eltérések szexuális diszfunkcióhoz vezethetnek, amelynek gyakorisága a nem cukorbeteghez viszonyítva mindkét nemben jelentősen emelkedett. Ennek ismeretében különösen fontos a szexuális anamnézis felvétele, lehetőséget teremtve betegeinknek a segítség kérésére. Ahhoz, hogy szexuális problémákkal foglalkozó orvosok legyünk, nem szükséges, hogy szexuális medicina szaképesítést szerezzünk. A szexuális problémák, szexualitást érintő szorongások többsége a mindennapi gyakorlatban felismerhető és megnyugtató módon megoldható. „Csak” a szexualitásra és a szexuális problémákra érzékeny, figyelmes orvosra van szükség.

Míg a cukorbeteg férfiakban a szexuális funkciózavarok az életkorral, BMI-vel, glikémiás és kardiovaszkuláris státusszal való összefüggése jól körvonalazott, nőkben az FSD legerősebb prediktora a depresszió jelenléte.

Irodalom

1. www.who.int/reproductivehealth/gender/sexualhealth.html
2. **American Psychiatric Association:** Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 2013
3. **Arafa M, Tabie OE:** Medical Treatment of Retrograde Ejaculation in Diabetic Patients: A Hope for Spontaneous Pregnancy. *J Sex Med* 2008; **5**: 194-198.
4. **Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S:** Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 109-122.
5. **Basson R:** The female sexual response: a different model. *J Sex Marital Ther* 2000; **26**: 51-65.
6. **Basson RJ, Rucker BM, Laird PG, Conry R:** Sexuality of women with diabetes. *J Sex Reprod Med* 2001; **1**: 11-12.
7. **Corona G, Maggi M:** Conventional and Unconventional Cardiovascular Risk Factors in Men with Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013; **10**: 305-308.
8. **Dunsmuir WD, Holmes SA:** The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; **13**: 700-708.
9. **Düsing R:** Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003; **2**: 29-34.
10. **Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis A, McVary K, Munarriz R, Won Lee S:** Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2010; **7**: 524-540.
11. **Enzlin P, Mathieu C, Demyttenaere K:** Diabetes and Female Sexual Functioning: A State-of-the-Art. *Diabetes Spectrum* 2003; **16**: 4
12. **Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K:** Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**: 409-414.
13. **Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, Brown J, Wessells H, Gattcomb P, Rutledge B, Chan KL, Cleary PA, DCCT/EDIC Research Group:** Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: Long-term findings from the DCCT/EDIC study cohort. *Diabetes Care* 2009; **32**: 780-785.
14. **Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, Giugliano G, Nicoletti G, D'Andrea F, Giugliano D:** Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med* 2009; **6**: 243-250.
15. **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB:** Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; **151**: 54-61.
16. **Gazzaruso C, Solert SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, Valenti C, Giustina A, Garzaniti A:** Erectile Dysfunction as a Predictor of Cardiovascular Events and Death in Diabetic Patients With Angiographically Proven Asymptomatic Coronary Artery Disease: A Potential Protective Role for Statins and 5-Phosphodiesterase Inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; **51**: 2040-2044.
17. **Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K:** Determinants of Erectile Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Int J Impot Res.* 2010; **22**: 204-209.
18. **Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, Zajac JD, Jerums G:** Low Testosterone Levels Are Common and Associated with Insulin Resistance in Men with Diabetes. *JCEM* 2008 **93**: 1834-1840.
19. **Hawkins VN, Foster-Schubert K, Chubak J, Sorensen B, Ulrich CM, Stanczyk FZ, Plymate S, Stanford J, White E, Potter JD, Mctiernan A:** Effect of Exercise on Serum Sex Hormones in Men: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Med Sci Sports Exerc* 2008; **40**: 223-233.
20. **Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer K, Jones TH:**

- Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007; **4**: 911-917.
21. **Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH:** Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006, **154**: 899-906.
 22. **Malavige LS, Levy JC:** Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009; **6**: 1232-1247.
 23. **Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Montorsi F:** The Artery Size Hypothesis: A Macrovascular Link Between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 19-23.
 24. **Nowosielski K, Skrzypulec-Plinta V:** Mediators of Sexual Functions in Women with Diabetes. *J Sex Med* 2011; **8**: 2532-2545.
 25. **Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A:** Female sexual dysfunction and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2013; **10**: 1044-1051.
 26. **Editors: Porst H, Reisman Y:** The ESSM Syllabus of Sexual Medicine (Written by the ESSM Educational Committee), 2012
 27. **Ribeiro S, Alarcão V, Simões R, Miranda L, Carreira M, Galvão-Teles A:** General Practitioners' Procedures for Sexual History Taking and Treating Sexual Dysfunction in Primary Care. *J Sex Med* 2014; **11**: 386-393.
 28. **Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, Levine L:** The Management of Peyronie's Disease: Evidence-based 2010 Guidelines. *J Sex Med* 2010; **7**: 2359-2374.
 29. **Rhoden EL, Ribeiro EP, Riedner CE, Teloken C, Souto CA:** Glycosylated haemoglobin levels and the severity of erectile function in diabetic men. *BJU Int.* 2005; **95**: 615-617
 30. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) **Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, Dobs A, Basaria S, Hill Golden S, Platz EA:** Androgens and Diabetes in Men. *Diabetes Care* 2007; **30**: 234-238.
 31. **Simon D, Charles MA, Lahlou N, Nahoul K, Oppert JM, Gouault-Heilmann M, Lemort N, Thibault N, Joubert E, Balkau B, Eschwege E:** Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone. *Diabetes Care* 2001; **24**: 2149-2151.
 32. **Tsimtsiou Z, Hatzimouratidis K, Nakopoulou E, Kyrana E, Salpigdis G, Hatzichristou D:** Predictors of Physicians' Involvement in Addressing Sexual Health Issue. *J Sex Med* 2006; **3**: 583-588.
 33. **Wing RR, Rosen RC, Fava JL, Bahnson J, Brancati F, Gendrano Iii IN, Kitabchi A, Schneider SH, Wadden TA:** Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. *J Sex Med* 2010; **7**: 156-165.
 34. **Zheng H, Fan W, Li G, Tam T:** Predictors for erectile dysfunction among diabetics *Diabetes Res Clin Pract* 2006; **71**: 313-319.

Levelezési cím: Dr. Takács Éva Judit
 MH EK, II. Belgyógyászat
 1069 Budapest, Podmaniczky u. 109-111.
 e-mail: takacsevadr@gmail.com

A KOMPUTERTOMOGRAFIA ÉS A MÁGNESES MAGREZONANCIA VIZSGÁLAT SZEREPE A MELLÉKVESE-DAGANATOK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KÖVETÉSÉBEN

Dr. Tóth Miklós⁽¹⁾, Dr. Jakab Zsuzsa⁽¹⁾, Dr. Karlinger Kinga⁽²⁾

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

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A hasi keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok széles körű használata egyre több véletlenül felfedezett mellékvese-daganatot eredményez. A komputertomográfia (CT) és mágneses magrezonancia képalkotás (MRI) rendszerint elegendőek ahhoz, hogy megítéljük a mellékvese-daganat várható biológiai viselkedését és kövessük a beteget. A lipidgazdag adenomák, a mellékveseciszták és a myelolipomák kórjelző CT-és/vagy MRI-jellemzőkkel bírnak. A szerzők bemutatják a mellékvese-daganatokra kidolgozott képalkotó módszerek és speciális technikák alapelveit és gyakorlatát, amelyekkel elkülöníthetők a lipidszegény adenomák és a nemadenomák (adrenocorticalis carcinoma, pheochromocytoma, metasztázisok). Végül a szerzők röviden ismertetik az Amerikai Radiológiai Kollégium legutóbbi irányelveit, amelyek segítik a gyakorló orvosokat abban, hogy a mellékvese-daganatos betegek kórismezéséhez és a betegkövetésre a legmegfelelőbb képalkotó vizsgálati technikákat alkalmazzák.

Kulcsszavak: mellékvese-daganat, képalkotó módszerek, elkülönítő kórismezés, betegkövetés

TÓTH M, JAKAB ZS, KARLINGER K: COMPUTER TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF ADRENAL TUMORS.

SUMMARY: With increasing use of cross sectional abdominal imaging techniques, an increasing number of adrenal tumours are detected as incidentalomas. Computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) are usually sufficient for characterization of the biologic behaviour and follow-up of these tumours. Benign adrenal tumours such as lipid-rich adenomas, adrenal cysts and myelolipomas have pathognomic CT and/or MRI features. The authors shortly describe the principles and the use of dedicated imaging techniques and protocols for adrenal tumours which may help to differentiate between lipid-poor adenomas and so-called non-adenomas (adrenocortical carcinomas, pheochromocytomas and metastases). Finally, the authors outline the most recent guideline of the American College of Radiology which may assist referring physicians in choosing the most appropriate imaging techniques for the diagnosis and follow-up of patients with adrenal tumours.

Keywords: adrenal tumours, imaging techniques, differential diagnosis, follow-up

Magy Belorv Arch 2014; 67: 390–395.

A mellékvese-daganatos betegek kivizsgálásának három alappillére a klinikai kép, a beteg tüneteinek és panaszaik helyes értelmezése, a megfelelő hormonvizsgálatok és a képalkotó vizsgálatok elvégzése. A három pillér által szolgáltatott adatok a beteg kivizsgálásának mind az első szakaszában, mind pedig a betegkövetés során kölcsönösen befolyásolják egymást. A korszerű képalkotó vizsgálatok kiterjedt használata – többek között – a mellékvesében is nagyszámú, incidentálisan felfedezett daganat kimutatását eredményezi, amelyeknek nemcsak az első kivizsgálása, hanem a mellékvese-daganat ellenőrzése is a beteg kezelőorvosainak feladata.

Az adatok helyes értékeléséhez, az egészségügyi kapacitások ésszerű felhasználásához elengedhetetlen, hogy a képalkotó vizsgálatokat helyesen javalljuk, azokat megfelelő sorrendben, megfelelő technikával, a betegkövetés során pedig megfelelő gyakorisággal végezzük el. Jelen közleményünkben – elsősorban belgyógyászok és endokrinológusok számára – igyekszünk röviden összefoglalni az ultrahang (UH), a komputertomográfia (CT) és a mágneses magrezonancia képalkotás (MRI) helyét, szerepét, a vizsgálatok nyújtotta információk helyes értékelését a mellékvese-daganatok diagnosztikája során.

A leggyakoribb mellékvese-daganatok

A gyakorlatban leginkább incidentálisan felfedezett mellékvese-daganattal találkozunk,²¹ az összes CT-vizsgálat során 1-2% gyakorisággal. A mellékvese-incidentalomák gyakorisága az életkorral nő, 70 éves korban elérheti a 8-10%-ot. A mellékvese-incidentalomák értékelése során külön kezelendő alcsoport az onkológiai (aktív daganatos vagy gyógyultnak tartott) betegek csoportja. A betegcsoport kórszövettanilag is heterogén voltát az 1. táblázattal illusztráljuk, amelyben egy multicentrikus olasz vizsgálat 380 operált mellékvese-daganatos betegének kórszövettani adatait mutatjuk be.¹³ Meg kell azonban jegyezni, hogy ezek a gyakorisági adatok nem reprezentatívak egy általános incidentalomás népesség tekintetében, elsősorban azért, mert a műtéti javallat emeli az adrenocorticalis adenomától eltérő okok gyakoriságát.

1. táblázat. 380 operált mellékvese-incidentalomák szövettani diagnózis szerinti megoszlása (Mantero és mtsai)¹³

Szövettani diagnózis	Gyakoriság (%)
Adrenocorticalis adenoma	52
Adrenocorticalis carcinoma	12
Phaeochromocytoma	11
Myelolipoma	8
Mellékveseciszta	5
Ganglioneuroma	4
Metasztázis	2
Egyéb	6

A mellékvese-daganatok CT- és MRI-jellemzőinek biológiai alapjai

A belgyógyász-endokrinológusnak a mellékvese CT- és MRI-vizsgálatával szemben támasztott legfontosabb elvárásainak egyike az, hogy a vizsgálat a daganat dignitása vonatkozásában a lehető legpontosabb információt nyújtsa. Az adrenocorticalis daganatok malignitásának máig gyakran használt, önmagában azonban meglehetősen pontatlan jelzője a daganat legnagyobb átmérője.⁸ A mellékvesekéreg-daganatok CT- és MRI-képi differenciáldiagnosztikáját a malignitást sugalló, jól ismert jellemzők (2. táblázat) mellett napjainkban a daganatok intracitoplazmatikus lipidtartalmának és vérellátási sajátosságainak vizsgálatára alapozzuk.^{17, 20}

A daganatok denzitásának mértékegysége a Hounsfield egység (HU), amit kontrasztanyag adása előtt (0 perc, natív denzitás) és iv. kontrasztanyag adása után 1, valamint 10 és/vagy 15 perccel szokás meghatározni. Tájékoztató jelleggel megadunk néhány, natív CT-vizsgálat során mérhető jellemző denzitásértéket (3. táblázat), valamint az egyes mellékvese-daganatokra

2. táblázat. Adrenocorticalis adenoma és carcinoma elkülönítése a hagyományos radiomorfológiai kritériumok alapján

	Adenoma	Carcinoma
Méret	jellemzően 1-4 cm	rendszerint >4 cm
Kontúr	sima	egyenetlen
Környezeti infiltráció	nincs	van
Homogenitás	homogén	inhomogén
Nekrózis	-	±
Vérzés	-	±
Kontrasztanyag-dúsulás a daganat széli részén	nem	igen
Meszesedés	rendszerint nincs	igen (30%)
Zsírtartalom	rendszerint magas	rendszerint alacsony
Erezettség	bőséges	kevésbé
Vénás terjedés (v. cava inf.)	nem	igen (10-20%)

3. táblázat. Natív CT-vizsgálat során mérhető jellemző denzitásértékek (HU) (Sundin nyomán)²⁰

	Jellemző denzitás (HU)
Levegő	-1000
Zsírszövet	-100
Víz	0
Keringő vér	30-45
Parenchymás szervek	30-70
Szívacsos csont	700
Corticalis csont	3000

jellemző natív denzitásértéket (4. táblázat). A mellékvesekéreg-adenomák gyakran alacsony denzitása (jel-

4. táblázat. Mellékvese-daganatok natív CT-vizsgálat során mérhető jellegzetes CT-denitászértékei (HU)^{15, 17, 18, 20}

	Denitász (HU)
Myelolipoma	-100 - < 0
Mellékvesekéreg-adenoma	-30 - +30
lipidgazdag	< +10
lipidszegény	> +10
Simplex ciszta	0 - +15
Mellékvesekéreg-carcinoma	+15 - +45
Phaeochromocytoma	> +10

lemző értékek: $-30 - +30$ HU) a daganatsejtek citoplazmája magas lipidtartalmának köszönhető. A zsírszövet denzitása azonban még ennél is jóval alacsonyabb (≈ -100 HU).

Kontrasztanyag iv. történő adása után mért CT-denztás-értékeket a daganat vérellátási sajátosságai határozzák meg. A legnagyobb denztásértékeket általában a beadás után 1 perccel mérjük, ezt követően a kontrasztanyagnak a daganatból való kimosódása miatt a denztás csökken. A kimosódás mértékét az 1 perces felvételen meghatározott denztás (rendszerint ez a csúcscenztás: denztás¹) százalékában adjuk meg, leggyakrabban a 10 és/vagy 15 perces denztásértékek figyelembevételével (késői denztás, denztás¹⁰, ill. denztás¹⁵). Ha a natív denztás (denztás⁰) is rendelkezésünkre áll, meghatározzuk az abszolút kimosódás %-os értékét is. A mellkasi CT protokollokban a natív vizsgálat rendszerint nem szerepel, így ekkor csak a relatív kimosódás %-os értékét tudjuk számolni. Az alábbiakban megadjuk a kimosódási %-ok számításának egyenleteit, a 10 perces értékek alapján:

$$\text{Abszolút kimosódás}^{10} (\%): \frac{\text{denztás}^1 - \text{denztás}^{10}}{\text{denztás}^1 - \text{denztás}^0}$$

$$\text{Relatív kimosódás}^{10} (\%): \frac{\text{denztás}^1 - \text{denztás}^{10}}{\text{denztás}^1}$$

A kontrasztanyag-kimosódás értékelése elsősorban a mellékvesekéreg-eredetű adenomák, ill. carcinomák elkülönítését segíti. A carcinomák érhálózatának endothelje ugyanis „lyukacsos”, így a kontrasztanyag a daganat interstitiumába is könnyebben kilép, ill. onnan lassabban mosódik ki.²⁰

Az alacsony dóziszú CT-vizsgálatok (pl. szűrővizsgálatként végzett mellkasi CT vagy CT-kolonoszkópia) során incidentálisan felfedezett mellékvese-daganatok denztásának értékelésére szisztémás vizsgálat nem történt. Egy szakértői állásfoglalás értelmében az alacsony dóziszú CT denztás-határértékei azonosak a konvencionális CT-vizsgálatra kidolgozott értékekkel.²

A mellékvesék MRI-vizsgálata során T1-, T2-súlyozott és protondenztású képeket készítünk. A jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítése – a malignitás hagyományos radiomorfológiai jellemzői mellett (2. táblázat) – az MRI esetében is a daganatok eltérő lipid tartalma alapján történik. Az ún. kémiai jeleltolódás módszere azon alapszik, hogy a vízhez kötött, valamint a lipidekben jelen lévő hidrogén (H) fizikai sajátosságai eltérőek. Az ún. „in-phase” állapotban a vízben és a lipidekben lévő H-ból származó jelek erősítik, az „out-of-phase” állapotban pedig kioltják egymást.²⁰ Ez az ún. zsírsuppresszió jelensége, ami a jóindulatú kéregadenomák jellemzője, de hiányzik az adrenocorticalis carcinomák esetében. Gadolinium iv. adását követő jelintenzitás-változások alacsonyabb szenzitivitással

és specificitással választják el a benignus és a malignus tumorokat, mint az iv. kontrasztanyag CT-vizsgálat.

A ¹⁸F-fluoro-dezoxiglükóz pozitronemissziós komputertomográfiának (FDG-PET-CT) a mellékvese-daganatok radiológiai differenciáldiagnosztikájában egyelőre csak korlátozott szerep jut. Az FDG-PET-CT vizsgálat során nyert felvételeket megítélhetjük pusztán megtekintéssel (kvalitatív vizsgálat), vagy a daganat standardizált glükózfelvételi értékének (standardized uptake value – SUV) kvantitív meghatározásával.

A leggyakoribb mellékvese-daganatok radiomorfológiai jellemzői

Előrebocsátjuk, hogy a radiológiai irodalom a mellékvese-daganatok vonatkozásában előszeretettel használja az adenoma – nemadenoma kategóriákat. A nemadenoma kifejezés azokra az esetekre utal, amikor az adrenocorticalis adenoma radiomorfológiai kritériumai (l. alább) nem állnak fenn. A nemadenoma terminus technicusa alatt a CT és MRI radiomorfológiai kritériumok alapján rendszerint tovább nem differenciálható három daganatfélése – adrenocorticalis carcinoma, más szervből kiindult áttétes daganat, pheochromocytoma – egyike áll fenn. Bár szó szerint értelmezve ide tarthatnának a myelolipomák és a mellékveseciszták is, ezek radiomorfológiája oly mértékben jellegzetes, hogy rendszerint teljes biztonsággal azonosíthatóak, és így nem szükséges ezeket a nemadenomák vegyes csoportjába helyezni.

Adrenocorticalis adenoma

A mellékvese-daganatok túlnyomó többségét a mellékvesekéreg-eredetű jóindulatú adenomák teszik ki. A malignitásra utaló hagyományos morfológiai kritériumok teljes hiánya nem elegendő az adenoma diagnózisának kimondásához. A CT- és MRI-jellemzők alapján megkülönböztetünk lipidgazdag (az összes adenoma kb. 70%-a) és lipidszegény (kb. 30%) altípusokat. A két csoport elkülönítése azért fontos, mert a lipidgazdag altípus gyakorlatilag mindig (mérettől függetlenül is) benignus. A lipidgazdagság CT-kritériuma a 10 HU-nál kisebb natív denztás, MRI-kritériuma a zsírsuppressziót jelző kémiai jeleltolódás. A 10 HU-nál magasabb natív denztás esetén már felmerül adrenocorticalis carcinoma lehetősége; ezekben az esetekben kontrasztanyag CT-vizsgálattal vagy a zsírsuppresszió módszerét is alkalmazó MRI-vizsgálattal lehet továbblépni.

A kontrasztanyag CT-vizsgálatnál a benignus-malignus elkülönítést szolgáló leginformatívabb paraméter a kontrasztanyag kimosódásának kvantitatív vizsgálata; a nemzetközileg leggyakrabban alkalmazott határértékeket az 5. táblázatban mutatjuk be. A gyors kontrasztanyag-kimosódás – a zsírtartalomtól függetlenül – benignus daganatra, adenomára utal. A natív CT során 20 HU-nál alacsonyabb denztású daga-

5. táblázat. A kontrasztanyag 10 és 15 perces kimosódási határértékei a benignus és malignus adrenocorticalis daganatok elkülönítésére^{17, 20}

		Benignus	Malignus
10 perc	Abszolút kimosódás	>50%	<50%
	Relatív kimosódás	>40%	<40%
15 perc	Abszolút kimosódás	>60%	<60%
	Relatív kimosódás	>50%	<50%

natok esetében a kontrasztanyag-kimosódás vizsgálataival közel egyenértékű a kémiai jeleltolódást vizsgáló MRI¹⁹. Adenomát jelez, ha az „out-of-phase” MRI során jelcsökkenést észlelünk.

Adrenocorticalis carcinoma

Az adrenocorticalis carcinomák felismerésükkor rendszerint már nagy daganatok. A 6 cm-nél nagyobb mellékvese-daganatoknak azonban csak 25%-a malignus, ezért a gyakran alkalmazott 6 cm-es méretkritérium a malignitás radiológiai diagnózisához nem elegendő. A malignus mellékvesekéreg-daganatok rendszerint hordozzák a hagyományos malignitási kritériumok legáltalább egyikét (2. táblázat). Ezen túlmenően az adrenocorticalis carcinomákra a lipidszegénység (CT-denzitás >10 HU és/vagy a zsírszuppresszió hiánya), és a CT-vizsgálat során a lassú kontrasztanyag-kimosódás jellemző.

Újabban számos vizsgálatot végeztek a FDG-PET-CT értékének felmérésére. Az FDG-felvétel kvantitatív értékelése (SUV vizsgálata) során a benignus és malignus mellékvese-daganatok elkülönítéséhez legérzékenyebbek a 2,68–3,00 közötti SUV határértékeket tartják (szenzitivitás 98,5%, specificitás 92%, pozitív prediktív érték 89,3%, negatív prediktív érték 98,9%).^{3, 5, 7, 17} A mellékvese glükóz-felvételének egyéb szervekhez –leggyakrabban a májhoz – történő hasonlításával is történtek vizsgálatok.^{11, 17} Bár az FDG-PET-CT érzékenysége megfelelő, a vizsgálat alacsony specificitása (vagyis az álpozitív esetek viszonylag nagy száma) miatt egyelőre szélesebb körű használata nem terjedt el.^{11, 20} FDG-PET-CT-vel pozitívak az áttétes daganatok, a lymphomák és gyakran a phaeochromocytomák is.²⁰

Phaeochromocytoma

A phaeochromocytoma a CT- és MRI-vizsgálatok eredményeként a nemadenomák csoportjába sorolódik, azaz biztos elkülönítésük az áttétes daganatoktól és az adrenocorticalis carcinomáktól, de gyakran még a lipidszegény adenomáktól sem lehetséges.¹⁵ Korábban úgy tartottuk, hogy a kéregeredetű daganatok és a phaeochromocytomák a T2-súlyozással nyert képek alapján elkülöníthetők. Mai ismereteink szerint a T2-

súlyozással jelgazdag phaeochromocytoma viszonylag ritka. A phaeochromocytoma biztos diagnózisához a megfelelő laboratóriumi vizsgálatokra és/vagy ¹³¹I-MIBG szcintigráfiára van szükség. Újabb vizsgálatok szerint a mellékvese-daganat alacsony natív denzitása (<10 HU) olymértékben valószínűtlenné teszi a phaeochromocytoma lehetőségét, ami akár még a catecholamin(metabolit)-meghatározásokat is szükségtelenné teszi.^{15, 18}

Myelolipoma

A myelolipoma zsírszövetet és myelopoieticus szövetet változó arányban tartalmazó daganat. Rendszerint nagyméretű, mindig benignus, így műtéti eltávolítást rendszerint nem igénylő daganat. A zsírszövet és a myelopoieticus szövetek arányától függően denzitásuk jellegzetesen alacsony ($\approx -50 - -100$ HU), ami lehetővé teszi a CT-vel történő biztos kórismézésüket.^{11, 20} Amennyiben a zsírszövet és a lágy részként viselkedő vérképző szigetek egyenetlenül keverednek, a daganat lehet inhomogén, de a kontrasztanyag nélküli, legalább egyes góciókban -30 HU-nál alacsonyabb CT-denzitás ekkor is lehetővé teszi a myelolipoma diagnózisának kimondását. Az inhomogenitástól eltekintve a malignitás hagyományos radiomorfológiai jelei (2. táblázat) hiányoznak. MRI során zsírszuppressziót észlelünk.^{10, 12} Mivel ezek a daganatok mindig benignusak, a műtéti indikáció mérlegelésekor a myelolipoma mérete az esetek többségében érdektelen, műtetre az igen ritkán előforduló kompressziós tünetek esetén teszünk javaslatot.

Mellékveseciszta

A mellékveseciszták vékony falú, folyadéktartalmú képletek, CT-denzitásuk <20 HU. Kontrasztanyag adása után denzitásuk nem változik, a ciszta falában meszesedés előfordulhat. Gyakori, hogy a követés során a ciszta növekszik, ezt nem kell malignitás jeleként értékelni.¹⁶ A mellékveseciszták elkülönítő diagnosztikája során számításba kell venni a cisztás phaeochromocytoma és carcinoma lehetőségét is.

Mellékvesevérzés

Mellékvesevérzés újszülött- és csecsemőkorban fordul elő viszonylag gyakrabban, felnőtteknél jóval ritkább. A vérömleny kialakulhat tumor talaján, nemritkán magát a tumort is elfedve, máskor súlyos hasi traumát követően, antikoagulálás vagy haemorrhagiás diathesis szövődményeként. A vérömleny radiológiai sajátosságai elsősorban a bevérzés idejétől függenek, legfontosabb jellemzője, hogy a radiomorfológiai kép szokatlanul gyorsan változik.

Az ultrahangvizsgálat szerepe

A mellékvese-betegségek képalkotó vizsgálatával történő diagnosztikájában még ma is gyakori szűrővizsgálat az ultrahang- (UH-) vizsgálat, és fordítva, a mellékvese-incidentalomák jelentős részét még ma is hasi UH-vizsgálat során fedezzük fel. Az aktuális radiológiai irányelvek szerint a mellékvese-terime UH-val történő felismerését követően a daganat pontosabb jellemzésére minden esetben CT- és/vagy MRI-vizsgálatra van szükség.^{8,9} A megfelelő protokoll szerint elvégzett CT- és/vagy MRI-vizsgálatokat követően UH-vizsgálatra nincs szükség.⁸ Megfelelő CT- és/vagy MRI-vizsgálat hiányában a mellékvese-UH még ma is szolgálhat hasznos információval, pl. ciszták és myelolipomák esetében, vagy a daganat követése során (l. később).

A mellékvese-daganatok radiológiai diagnosztikájának algoritmusai

A mellékvese-daganatok radiomorfológiai diagnosztikájának optimális algoritmusát az Amerikai Radiológiai Kollégium ajánlásait követve, öt különböző, gyakori klinikai forgatókönyv szerint foglaljuk össze:^{8,9}

- A) *1–4 cm-es daganat, első kivizsgálás, malignus daganat az anamnézisben nem szerepel*
Első vizsgálatként kontrasztanyag adása nélküli hasi CT javasolt, aminek során a radiológus dönt a kontrasztanyag adásának szükségességéről. Malignitásra utaló radiomorfológiai jelek hiányában és 10 HU-nál alacsonyabb natív denzitás esetén rendszerint nincs szükség kontrasztanyag adására. Kontrasztanyag adása esetén meg kell adni a késői (10 és/vagy 15 perces) kimosódási értékeket. A mellékvese-daganat miatti első vizsgálatként – a költséghatékonysági szempontoktól eltekintve – elfogadható a hasi MRI is; ebben az esetben azonban kontrasztanyag (gadolinium) adása a javaslat szerint nem szükséges.
- B) *1–4 cm-es daganat kontrollvizsgálata, az első kivizsgálás eredménye nem egyértelmű, malignus daganat az anamnézisben nem szerepel*
CT- vagy MRI-kontroll-vizsgálat 12 hónap múlva javasolt, akkor, ha az első kivizsgálás során a benignitás-malignitás kérdésében egyértelmű állásfoglalás nem történt. A kontrollvizsgálat során a legfontosabb értékelési szempont a daganat méretének esetleges változása, ehhez a javaslat szerint kontrasztanyag adása sem CT-, sem MRI-vizsgálatkor nem szükséges.
- C) *4 cm-nél nagyobb daganat, első kivizsgálás, malignus daganat az anamnézisben nem szerepel*
A reszekció indikálásának mérlegeléséhez az első vizsgálatként javasolt CT-t és MRI-t egyaránt választhatjuk, 4 cm-nél nagyobb daganat eseté-

ben mindkét vizsgálathoz kontrasztanyag adása javasolt. FDG-PET-CT is megfelelő lehet.

- D) *Az anamnézisben malignus daganat, a (rendszerint szoliter) mellékvese-daganat 4 cm-nél kisebb, első kivizsgálás*
Első vizsgálatként kontrasztanyag adása nélküli hasi CT javasolt, aminek során a radiológus dönt a kontrasztanyag adásának szükségességéről. 10 HU-nál magasabb natív denzitás esetén kontrasztanyag adása szükséges. Kontrasztanyag adása esetén ki kell számolni a késői (10 és/vagy 15 perces) kimosódási értékeket. A mellékvese-CT alternatívájaként első vizsgálatként végezhetünk hasi MRI-t is, kontrasztanyag (gadolinium) adása a javaslat szerint nem szükséges. Első vizsgálatként a CT- és MRI-vizsgálatok alternatívájaként végezhető FDG-PET-CT is. Amennyiben az előző vizsgálatok nem adnak egyértelmű diagnózist és a pheochromocytoma lehetősége kizárásra került, biopsziás mintavételre kerülhet sor.
- E) *Az anamnézisben malignus daganat, a mellékvese-daganat 4 cm-nél nagyobb*
Ha a beteg anamnézisében malignus daganat szerepel és a mellékvese-daganat >4 cm, továbbá a mellékvese-daganat természetének eldöntése klinikai relevanciával bír (rendszerint szoliter mellékvese-daganat), sem CT-, sem pedig MRI-vizsgálat nem ajánlható. Ekkor metasztázis kizárása érdekében első vizsgálatként biopszia végezése javasolt, ezzel egyenértékűnek tekinthető az FDG-PET-CT.

A képalkotó vizsgálatok szerepe a nem operált mellékvese-daganatok követésében

A mellékvese-daganatok jó-, ill. rosszindulatúságának definitív eldöntése még ma is csak a kórszöveti vizsgálatról várható. A műtétre nem kerülő mellékvese-daganatos betegek esetében a legkorszerűbb CT- és MRI-készülékek és protokollok használata esetén is fennáll annak az esélye, hogy nem ismerjük fel az első kivizsgálás során a daganat malignus voltát. Emiatt, abban az esetben, ha az első kivizsgálás során a malignitás teljesen egyértelműen nem volt kizárható, a műtéti indikáció vonatkozásában a végső döntést a betegkövetés során nyerhető információk alapján kell meghoznunk. A daganat radiológiai követése során a periódiás paraméter a daganat méretváltozása, ehhez kontrasztanyag adása – sem CT, sem MRI esetén – nem szükséges.^{8,9}

Bár az 1–3 éves követés során a jóindulatú mellékvese-daganatok 5–10 mm-es növekedése sem ritka jelenség,⁴ a legnagyobb átmérő két vizsgálat közötti 8–10 mm-nél nagyobb növekedését rendszerint malignitás gyanúját felvetőnek, és ezért műtéti indikációnak tekintjük.¹⁴ Meg kell jegyezni azonban, hogy e vonatkozásban nagyszámú beteget feldolgozó hosszú távú követéses vizsgálat eddig nem történt.

Még kevésbé egységesek az állásfoglalások a radiológiai követés időtartamára és az egyes vizsgálatok közötti időintervallumra vonatkozóan.⁶ Az egyik legkorábbi állásfoglalás¹ szerint 4-5 éven át, 6–12 havonta történő kontrollvizsgálat javasolt. Bár az ajánlások többsége CT-t és/vagy MRI-t javasol a követés eszközeként, saját tapasztalataink szerint – amennyiben a daganat megfelelően ábrázolódik – a méretváltozás detektálására az UH is megfelelő.

Az Amerikai Radiológiai Kollégium 2012-ben megújított ajánlása alapján az első kivizsgálás során kétségkívül benignusnak tartható mellékvese-daganatok (pl. myelolipoma, 4 cm-nél kisebb lipidgazdag adenoma, simplex ciszta) esetében további kontrollra nincs szükség. A nem egyértelműen besorolt vagy 4 cm-nél nagyobb daganatok esetében 12 hónap múlva esedékes az első kontrollvizsgálat. Változatlan méret esetén további kontrollra nincs szükség.^{8,9}

Irodalom

1. **Anonymus:** NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements 2002; **19**: 1-25.
2. **Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Baker ME, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ:** Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol 2010; **7**: 754-773.
3. **Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR, Boland GW:** Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy-initial experience. Radiology 2006; **238**: 970-977.
4. **Bulow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thoren M, Wahrenberg H, Valdemarsson S, Wangberg B, Ahren B:** Adrenal incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study. Eur J Endocrinol 2006; **154**: 419-423.
5. **Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, Mackie G, Shulkin BL:** Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. Acad Radiol 2007; **14**: 468-475.
6. **Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S:** Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol 2009; **161**: 513-527.
7. **Chong S, Lee KS, Kim HY, Kim YK, Kim BT, Chung MJ, Yi CA, Kwon GY:** Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. Radiographics 2006; **26**: 1811-1824; discussion 1824-1816.
8. **Choyke PL, Criteria ACRCOA:** ACR appropriateness criteria on incidentally discovered adrenal mass. J Am Coll Radiol 2006; **3**: 498-504.
9. **ACR Appropriateness Criteria®** incidentally discovered adrenal mass. 2012 update; <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=37940>
10. **Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, Yacoub I:** Adrenal myelolipoma. AJR Am J Roentgenol 1996; **166**: 395-400.
11. **Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD:** Adrenocortical carcinoma. Endocr Rev 2014; **35**: 282-326.
12. **Guo YK, Yang ZG, Li Y, Deng YP, Ma ES, Min PQ, Zhang XC:** Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. Eur J Radiol 2007; **62**: 359-370.
13. **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A:** A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000; **85**: 637-644.
14. **Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS, Siperstein A, Berber E, Shepardson LB, Bravo EL, Hamrahian AH:** Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. Endocr Pract 2010; **16**: 577-587.
15. **Patel J, Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM:** Can established CT attenuation and washout criteria for adrenal adenoma accurately exclude pheochromocytoma? AJR Am J Roentgenol 2013; **201**: 122-127.
16. **Ricci Z, Chernyak V, Hsu K, Mazzariol FS, Flusberg M, Oh S, Stein M, Rozenblit A:** Adrenal cysts: natural history by long-term imaging follow-up. AJR Am J Roentgenol 2013; **201**: 1009-1016.
17. **Sahdev A, Willatt J, Francis IR, Reznick RH:** The indeterminate adrenal lesion. Cancer Imaging 2010; **10**: 102-113.
18. **Sane T, Schalin-Jantti C, Raade M:** Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? J Clin Endocrinol Metab 2012; **97**: 2077-2083.
19. **Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK:** Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT. AJR Am J Roentgenol 2014; **202**: 1043-1050.
20. **Sundin A:** Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. Theranostics 2012; **2**: 516-522.
21. **Young WF Jr.:** Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 2007; **356**: 601-610.

Levelező szerző: Dr. Tóth Miklós
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 Tel: +36 20 825 0482, Fax: +36 1 267 4927
 e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu

GOLIMUMAB (SIMPONI) – KLINIKUS SZEMMEL A KRÓNIKUS GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN

Dr. Bodnár Nóra, Dr. Szekanecz Zoltán

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A reumatológiai gyógyszeres terápia nagy változáson ment keresztül az utóbbi évtizedekben. Amíg a „hagyományos” gyógyszerek (nem szteroid gyulladásgátlók, kortikoszteroidok, DMARD-ok: methotrexat, leflunomid, sulfasalazin, azathioprin stb.) klinikai alkalmazása hosszú ideig nagyrészt empirikus adatokon nyugszik, és rendszerint több támadásponton hatnak, addig a '90-es évektől megjelentek az egyetlen jól meghatározott célponton (pl. egy adott citokin szintjén) ható biológiai terápiás szerek, közülük elsőként a TNF α -gátlók. Ezek a bonyolult mechanizmusokból álló, kórosan működő patogenetikai hálózatot egy adott ponton szakítják meg. A TNF α mint proinflammatorikus citokin szerepét elsőként vizsgálták és írták le polyarthritises állapotmodellekben, majd rheumatoid arthritisben (RA). Számos más gyulladásos kórképben, spondylitis ankylopoetica (SPA), arthritis psoriaticában (PsA), psoriasisban, gyulladásos bélbetegségben és uveitisekben is kimutatták ennek a citokinnek a fokozott termelődését. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján a TNF α -gátlók gyulladásos reumatológiai kórképekben hatékonyak bizonyultak a klinikai tünetek és a radiológiai progresszió csökkentésében, a munkaképesség növelésében, valamint a remisszió indukciójában. A golimumab (Simponi[®], Centocor/Schering-Plough/MSD) egy teljesen humán, IgG1 izotípusú anti-TNF α monoklonális antitest, amely mind a szolúbilis, mind a membránhoz kötött TNF α -t semlegesíti. Számos nagy klinikai vizsgálat történt MTX-re nem reagáló RA-ban (GO-FORWARD), de MTX-naív (GO-BEFORE) és korábbi biológiai terápiára nem megfelelő választ adó betegekben is (GO-AFTER). A golimumabot SPA-ban (GO-RAISE) és PsA-ban (GO-REVEAL) is kipróbálták. E multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatok eredményeit ismertetik a szerzők röviden, és megállapítják, hogy a golimumab reumatológiai (RA, SPA és PsA) indikációban megfelelő választás az anti-TNF-terápiára naív betegek kezelésében.

Kulcsszavak: golimumab, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, extraarticularis megnyilvánulások, biológiai terápia

BODNÁR N, SZEKANECZ Z: GOLIMUMAB IN CHRONIC INFLAMMATORY RHEUMATOLOGICAL DISEASES

SUMMARY: Drug treatment of rheumatological diseases developed dramatically during the last decades. While the clinical use of traditional medication (non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, DMARDs: methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, azathioprine, etc.) is based on empirical background for a long time and they regularly take effect on several targets, the biologics – amongst them TNF α -inhibitors as the first representatives – appeared from the '90s take effect only on one well defined target, for example on the level of a defined cytokine. The biologics interrupt the abnormally active pathogenetic chain consisted of complicated mechanisms on a specific point. The role of the TNF α , as pro-inflammatory cytokine, was investigated and published in polyarthritises animal models and rheumatoid arthritis at first. The increased production of this cytokine was detected in several other inflammatory diseases, such as ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel diseases and uveitis too. Based on the clinical trials' results the TNF α -inhibitors have been proved to be effective in the reduction of clinical symptoms, radiological progression, in the improvement of employability and remission induction in inflammatory rheumatological conditions. Golimumab (Simponi[®], Centocor/Schering-Plough/MSD) is a fully human IgG1 monoclonal antibody that neutralizes both the soluble and transmembrane forms of TNF- α . There were several large clinical trials in RA refractory to MTX (GO-FORWARD), moreover in MTX-naïve patients (GO-BEFORE) and after inadequate response to biologics (GO-AFTER). Golimumab was tested in SPA (GO-RAISE) and in PsA (GO-REVEAL) as well. The authors present the results of these multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials and they state that golimumab is an appropriate therapeutic option to treat anti-TNF-naïve patients in rheumatology (RA, SPA and PsA) indications.

Keywords: golimumab, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, extraarticular manifestations, biological treatment

Magy Belorv Arch 2014; 67: 396–398.

A golimumabbal szerzett tapasztalatok rheumatoid arthritisben

Az 52 hétig tartó *GO-BEFORE*, fázis III klinikai vizsgálatban a golimumab hatékonyságát vizsgálták metotrexat- (MTX-) naiv RA-s betegekben. A betegeket négy csoportba randomizálták: MTX + placebo (n = 160), 100 mg golimumab + placebo (n = 159), 50 mg golimumab + MTX (n = 159), 100 mg golimumab + MTX (n = 159). Elsődleges végpont az ACR50 választ mutató betegek aránya volt a 24. hétnél, ill. a strukturális progresszió gátlása az 52. héten (Sharp/van der Heijde score-ban történt változás alapján). A golimumab + MTX csoportban a betegek 38,4%-a érte el az ACR50 választ, szemben a placebo + MTX csoport 29,4%-ával. Szignifikáns különbség volt a DAS28, az ACR70 és ACR90 választ adóknál a CRP-szintben és a HAQ-ban is. A radiológiai progressziót szignifikánsan csökkentette a golimumab + MTX kombinációs terápia. Az ötéves eredményeket tekintve a betegek 84,3%-a érte el az ACR20 választ. A DAS28-CRP EULAR válasz a betegek 93,9%-ában teljesült, 80,6%-ukban volt észlelhető $\geq 0,25$ HAQ-DI javulás, és a golimumab + MTX csoportban 64%-uknál nem volt radiológiai progresszió. A vizsgálat ötéves kiterjesztésében a betegek 66%-a (419/637) maradt a terápián.^{2,3}

Az 52 hétig tartó *GO-FORWARD*, fázis III vizsgálatban a golimumab hatékonyságát vizsgálták azokban az RA-s betegekben, akiknél MTX bázisterápia mellett is aktivitás volt észlelhető. A vizsgálatnak ötéves nyílt kiterjesztése történt. A betegek TNF α -gátlót nem kaphattak korábban. A résztvevőket négy csoportba randomizálták: placebo + MTX (n = 133), 100 mg golimumab + placebo (n = 133), 50 mg golimumab + MTX (n = 89), ill. 100 mg golimumab + MTX (n = 89). A nem megfelelő választ mutatók a 16. héten aktív kezelési, ill. a nagyobb dózisú karba léphettek. Az elsődleges végpont az ACR20 választ elérők aránya volt a 14. hétnél, illetve a HAQ-DI javulása a 24. héten. A golimumab + MTX csoportban a betegek 55,6%-a érte el az ACR20 választ, összehasonlítva a placebo + MTX csoport 33%-ával. Szignifikáns különbség volt a HAQ javulás vonatkozásában a MTX + golimumab terápiát kapóknál. A vizsgálat kiterjesztésében az öt évet is teljesítő betegekben az ACR20 választ 77%-ban, az ACR50 54%-ban, az ACR70 38%-ban teljesült. DAS28-CRP EULAR válasz 89,5%-ban, remisszió (DAS28-CRP <2,6) 48%-ban teljesült. Az ötéves eredmények alapján a betegek magas arányban (71%; 313/444) maradtak a terápián.^{7,8}

A *GO-AFTER*, fázis III vizsgálatban olyan RA-s betegekben vizsgálták a golimumab hatékonyságát, akik korábban más TNF α -gátló kezelésre nem reagáltak. A betegeket placebo (n = 155), 50 mg golimumab (n = 153), ill. 100 mg golimumab (n=153) csoportba randomizálták. A 16. héten nem megfelelő választ mutatók aktív kezelési, ill. nagyobb adagú karba léphettek. DMARD-terápia megengedett volt, de nem volt feltétel.

Az elsődleges végpont az ACR20 választ mutatók aránya volt a 14. héten, amelyet a golimumabterápiát kapó betegek 37%-a ért el, szemben a placebo csoport 18%-ával. A vizsgálat kiterjesztésében az öt évet is teljesítő betegekben az ACR20 választ 60,3%-ban, az ACR50 42,3%-ban, az ACR70 21,7%-ban teljesült. DAS28-CRP EULAR válasz 84,3%-ban, remisszió (DAS28-CRP <2,6) 29,0%-ban volt észlelhető.^{9,10}

A golimumabbal szerzett tapasztalatok spondylitis ankylopoeticában és arthritis psoriaticában

RA-n kívül más gyulladásos reumatológiai kórképekben is vizsgálták a golimumab hatékonyságát. A *GO-RAISE* multicentrikus, fázis III, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatba NSAID-, illetve DMARD-terápia ellenére is aktív SPA-s betegeket vontak be. 356 beteget randomizáltak három csoportba: placebo (n = 78), 50 mg golimumab (n = 138) és 100 mg golimumab (n = 140). A 16. héten a nem megfelelően reagáló betegeket a vakosítást fenntartva a placebokezelésről az 50 mg golimumab kezelésre, ill. az 50 mg golimumab kezelésről a 100 mg golimumab kezelésre állították át (korai mentés). Az elsődleges végpont az ASAS 20 javulást mutatók aránya volt a 14. héten, amelyet szignifikánsan több beteg ért el a golimumabot kapók közül (50 mg golimumab: 59,4%, 100 mg golimumab: 60,0%), szemben a placebo csoporttal (21,8%). Szignifikáns javulást tapasztaltak a BASDAI, BASFI értékekben, a CRP-szintekben, valamint azokban az állapotokban, amelyeket az SPA károsíthat, így a golimumab javította az alvásminőséget, a produktivitást és a fizikális funkciót. A klinikai javulás fennmaradt az ötéves követés során, ezen időszak végére a betegek 71%-a (252/356) maradt a terápián.^{1,4}

A *GO-REVEAL* fázis III, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban a golimumab hatékonyságát vizsgálták NSAID-, ill. DMARD-terápia ellenére is aktív PsA-s betegekben. 405 beteget randomizáltak három csoportba: placebo (n = 113), 50 mg golimumab (n = 146) és 100 mg golimumab (n = 146). A nem megfelelő választ mutatók a 16. héten az aktív kezelési, ill. a nagyobb dózisú karba léphettek. Az elsődleges végpont az ACR20 választ mutató betegek aránya volt a 14. héten; emellett vizsgálták a Psoriasis Area Severity Index (PASI), a Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) alakulását, továbbá dactylitis, enthesitis jelenlétét. A 14. hétre a golimumabterápiát kapó betegek 48%-a érte el az ACR20 választ, szemben a placebo csoport 9%-ával. Szignifikáns különbség volt az ACR50, 70 válaszokban is. Szignifikáns volt a javulás úgy a psoriasisos bőrtünetekben (PASI), mint a körömtünetekben (NAPSI), továbbá a dactylitis, enthesitis (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score – MASES) indexben is. Szignifikáns javulás volt a fizikális funkcióban, az életminőségben, a reggeli ízületi merevségben, valamint a Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) és az European League

Against Rheumatism (EULAR) válaszbán is. A vizsgálat ötéves kiterjesztésében a betegek 69%-a folytatta a golimumabkezelést a 252. hétig.^{5,6}

Az ismertett tanulmányokban igazolódott a szer klinikai, radiológiai hatékonysága a gyulladáshoz vezető reumatológiai kórképekben. Ami a mellékhatásokat illeti, a fázis III vizsgálatokban a súlyos mellékhatások gyakorisága nem különbözött az 50 mg és 100 mg golimumab, illetve a placebo csoportokban.

A golimumab hatásossága az extraarticularis manifesztációkban

Az extraarticularis (szisztémás) manifesztációkat tekintve a GO-REVEAL vizsgálatban PsA-ban a psoriasisos bőrtünetekre is hatékonyan bizonyult a golimumab. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek – mint extraarticularis manifesztáció – tekintetében a golimumab hatásosnak mutatkozott a colitis ulcerosa kezelésében, amely indikációra nemrég, 2013-ban törzskönyvezték. A harmadik lényeges extraarticularis manifesztáció az uveitis, amely elsősorban spondyloarthritisekben (SpA) fordul elő. Ezen uveitisekben ismert, hogy az anti-TNF monoklonális antitestek hatékonyabbak, mint a receptor fúziós proteinek. Elsődleges uveitisekben, mint tudjuk, valamennyi TNF α -gátló indikáción kívül („off-label”) adható, de SpA-kban alkalmazva a biológikumok szemgyulladásra gyakorolt hatása is. A golimumab hatásáról uveitis vonatkozásában esetközlések vannak, amelyek jó hatékonyságot sugallnak.

Összességében a golimumab hatékony és megfelelő biztonsággal alkalmazható RA-ban, SPA-ban és PsA-ban is. A szer hatékony SpA-k extraarticularis manifesztációiban is. Első vonalbeli szerként vagy első váltás („switch”) során javasolt alkalmazása. Fontos kiemelni azt is, ami a vizsgálatokban is igazolódott, hogy rheumatoid arthritisben az MTX-szel történő kombinációja fokozza a hatást.

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerzők véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlítt termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Deodhar A, Braun J, Inman R, van der Heijde D, Zhou Y, Hsu B: Long-term safety and efficacy of golimumab in the treatment of ankylosing spondylitis: results through 5 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis* 2013; **72** (Suppl 3): 283.
2. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LJ, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W,

Rahman MU: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 2272-2283.

3. Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante E, Churchill M, Park W, Pons-Estel B, Han C, Gathany T, Zhou Y, Xu S, Hsia EC: Five-year safety and efficacy of golimumab in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis: final study results of the phase 3, randomized, placebo-controlled GO-BEFORE trial. *Ann Rheum Dis* 2013; **72** (Suppl 3): 432.
4. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; **58**: 3402-3412.
5. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A: Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 976-986.
6. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, Zhou Y, Lu J, Leu JH, Goldstein N, Beutler A: Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomized, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 1689-1694.
7. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU: Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 789-796.
8. Keystone E, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae S-C, Han C, Gathany T, Zhou Y, Xu S, Hsia EC: Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2013; **72** (Suppl 3): 867.
9. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU; GO-AFTER study investigators: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; **374**: 210-221.
10. Smolen JS, Kay J, Landewé R, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J, Murphy FT, Han C, Gathany T, Xu S, Zhou Y, Hsia EC, Doyle MK: Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite previous anti-tumor necrosis factor therapy: final study results of the phase 3, randomized, placebo controlled GO-AFTER trial. *Ann Rheum Dis* 2013; **72** (Suppl 3): 232.

Levelezési cím: Dr. Szekanecz Zoltán

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék

4012 Debrecen, Nagyerdei körút 98.

e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

A HYPONATRAEMIA ELŐFORDULÁSA ÉS OKAI EGY BELGYÓGYÁSZATI-ENDOKRINOLÓGIAI OSZTÁLY KÉTÉVES BETEGANYAGÁBAN

Gáspár Barbara *oh.*, Dr. Bódis Beáta, Dr. Nemes Orsolya, Dr. Szujó Szabina, Dr. Bajnok László,
Dr. Mezősi Emese

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hyponatraemia a kórházi kezelés gyakori, jelentős morbiditással és mortalitással járó oka. Az elektrolitzavar hátterében álló kórállapot tisztázása gyakran nem könnyű. A jelen vizsgálat célja PTE KK I. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Anyagcsere Osztályán 2012-2013-ban hyponatraemia diagnózissal kezelt betegek adatainak retrospektív feldolgozása volt. Ezen időszakban 75 beteg igényelt kórházi felvételt alacsony nátriumszint miatt, döntően az idősebb betegek – a medián életkor 73 év volt –, s női dominancia érvényesült (52 nő, 23 férfi). Az átlagos felvételi nátriumszint 114,5 mmol/l volt, a betegek 76%-a súlyos hyponatraemiában szenvedett. Ötvennyolc beteg ismételt kórházi felvételt alacsony nátriumszint miatt. A betegek 79%-ában gyógyszerkiváltotta hyponatraemia volt valószínűsíthető. Ezen betegek 84%-ában szerepelt thiazid vagy thiazidszerű diuretikum a gyógyszerek között, de a betegek többsége több hyponatraemiát okozó szert szedett egyidejűleg. A gyógyszerindukált hyponatraemiában szenvedő betegek idősebbek voltak és több volt közöttük a nő. A feltételezett kiváltó gyógyszer elhagyását követően 64%-ban a későbbiekben nem fordult elő ionzavar, 25%-ban a kiváltó gyógyszer nem volt elhagyható. A legtöbb hyponatraemia nyáron jelentkezett. Összefoglalva, a gyógyszerkiváltotta hyponatraemia gyakori eltérés, amelynek hátterében általában a kiváltó tényezők komplex együttes hatása áll, de a thiazid diuretikumok kiemelt jelentőségűek. A hyponatraemiát okozó gyógyszer elhagyása sok további szenvedéstől kíméli meg a betegeket.*

Kulcsszavak: *gyógyszerkiváltotta hyponatraemia, thiazid diuretikumok, indapamid, SIADH*

GÁSPÁR B., BÓDIS B., NEMES O., SZUJÓ SZ., BAJNOK L., MEZOSI E. : INCIDENCE AND CAUSES OF HYPONATREMIA IN A HOSPITAL WARD WITH INTERNAL MEDICINE – ENDOCRINE PROFILE DURING TWO YEARS

SUMMARY: *Hyponatremia is a common cause of hospitalization with significant morbidity and mortality. The clarification of the pathological processes behind the electrolyte disturbance sometimes is challenging. The aim of this study was to analyze retrospectively the data of patients treated with hyponatremia at the 1st Department of Internal Medicine, Division of Endocrine and Metabolic Disorders in 2012-2013. During this time, 75 patients required hospitalization because of low sodium level; mainly elder patients were affected, the median age was 73 years and women dominance was found (52 women, 23 men). The average sodium level was 114.5 mmol/L, severe hyponatremia was detected in 76% of the patients. Fifty-eight patients were treated with recurrent hyponatremia. Drug-induced hyponatremia was probable in 79% of the patients, thiazides or thiazide-like medications were suspected as provoking factors in 84% of these cases. The majority of patients were treated with a number of drugs potentially causing hyponatremia. The patients with drug-induced hyponatremia were elder and women dominance was detected. Hyponatremia did not recur after the withdrawal of the presumed drug in 64% of the patients; complete abandoning of the provoking drug was not possible in 25% of cases. Most cases were entered during the summer season. In summary, drug-induced hyponatremia is a common electrolyte disorder with complex mechanisms in the background but thiazide diuretics have an outstanding importance. The withdrawal of the provoking drug may protect the patients from further suffering and complications.*

Keywords: *drug-induced hyponatremia, thiazide diuretics, indapamide, SIADH*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 399–405.

Rövidítések jegyzéke: ADH: antidiuretikus hormon; GFR: glomerulusfiltrációs ráta; HCT: hydrochlorothiazid; SIADH: nem megfelelő ADH szekréciós szindróma

A hyponatraemia a kórházi kezelést igénylő betegek között a leggyakoribb elektrolit-rendellenesség.¹⁸ A súlyos, akut hyponatraemia jelentős morbiditással és mortalitással jár.¹⁹ Hyponatraemiában gyakoribbak az esések és a csonttörések,³ mégis idősekben gyakran nem is merül fel a hyponatraemia a járásbizonytalanság hátterében. Súlyosság szerint három fokozatot különítenek el: enyhe (125–135 mmol/l), közepesen súlyos (120–124 mmol/l) és súlyos (120 mmol/l alatt) hyponatraemia.² Enyhe hyponatraemiában étvágytalanság, hányinger jellemzik a klinikai képet. A hyponatraemia súlyosbodásával az idegrendszeri tünetek kerülnek előtérbe, fejfájás, nyugtalanság, dezorientáció, letargia, ataxia, izomgörcsök, epilepszia, végül kóma alakul ki.⁴ A hányás lehet a hyponatraemia oka és következménye is, az egyéb okból fennálló hyponatraemiát a hányás jelentősen súlyosbítja. A hyponatraemia okát gyakran nem könnyű tisztázni.¹ Erre utal, hogy a betegek jelentős része ismételten kórházi kezelést igényel hyponatraemia miatt. A hyponatraemia hátterében álló okok tisztázásához segítséget nyújthat az 1. táblázat, amely a plazmaozmolaritás alapján osztályozza az alacsony nátriumszinttel járó állapotokat.¹⁶

Az izotóniás és hipertóniás formák általában nem jelentenek diagnosztikus nehézséget. Annál inkább probléma az alacsony plazmaozmolaritással járó formák okának tisztázása.⁴ A hypovolaemiás hyponatraemia hátterében álló okok két csoportra oszthatók: ext-

1. táblázat. A hyponatraemiák osztályozása

<i>Izotóniás pseudohyponatraemia</i> – plazmaozm. 280–295 mOsmol/l
magas triglicerid
plazmaexpanderek
immunglobulinok
lithium
<i>Hipotóniás hyponatraemia</i> – plazmaozm. <280 mOsmol/l
hypovolaemiás
euvolaemiás
hypervolaemiás
<i>Hipertóniás hyponatraemia</i> – plazmaozm. >295 mOsmol/l
hyperglykaemia
mannitol, glicerol

rarenalis és renalis okokra. Az előbbihez tartoznak: hányás, hasmenés, fistulák, hipertóniás hashajtók, bélelzáródás, pancreatitis, peritonitis, ascites, fokozott izzadás, trauma, égés. A diuretikus kezelések, tubuláris betegségek, az akut tubuláris nekrozis rekonvaleszcens szakasza, különféle tubuláris toxinok (acetaminophen), obstruktív uropathia megoldása utáni állapot, krónikus vesebetegségek (polycystás vese), mineralokortikoidhiány és a cerebrális sóvesztő szindróma pedig a renalis csoportba tartozó okokat képviselik. Euvolaemiás

2. táblázat. Gyakran hyponatraemiát okozó gyógyszerek és a hyponatraemia patomechanizmusa

A só- és vízháztartásra ható szerek	A hypothalamicus ADH-elválasztás serkentői	ADH-hatásra érzékenyítő szerek	Az ADH-szekréción küszöbértékének csökkentői
<i>Diuretikumok</i>	<i>Antiepileptikumok</i>	<i>Antiepileptikumok</i>	<i>Antiepileptikumok</i>
thiazidok	carbamazepin	carbamazepin	carbamazepin
indapamid	oxcarbazepin	lamotrigin	
amilorid	valproát		
kacsiuretikumok	<i>Antidepresszánsok</i>	<i>Nem szteroid fájdalomcsillapítók</i>	<i>Antidepresszánsok</i>
	tricyklikus antidepresszánsok		venlafaxin
	szelektív szerotonin-visszavétel gátlók		
	monoamin-oxidáz-gátlók		
	<i>Kemoterápiás szerek</i>	<i>Kemoterápiás szerek</i>	
	vinca alkaloidok	alkiláló ágensek	
	platinaszármazékok	cyclophosphamid	
	alkiláló ágensek		
	egyéb		
	methotrexat		
	interferon		
	<i>Antipszichotikumok</i>		
	phenothiazinok		
	butyrophenonok		
	<i>Opiátok</i>		

hyponatraemia háttérében állhat SIADH (nem megfelelő ADH szekréción szindróma), glükokortikoid-hiány, hypothyreosis és diuretikus kezelés. Hypervolaemiás hyponatraemia nem megfelelő parenteralis folyadékterápia esetén, illetve oedemával járó állapotokban alakul ki (szívelégtelenség, májcirrhosis, nephrosis szindróma, veseelégtelenség).¹¹ A háttérben álló lehetséges okok áttekintése alapján nem meglepő a hyponatraemia gyakorisága. A gyakorlatban a nem megfelelő ADH szekréciónal járó állapotok jelentik a legnagyobb kihívást.⁹ Ide tartoznak a paraneoplasziás SIADH, a központi idegrendszer és a tüdő betegségei, valamint nagyszámú gyógyszerindukált hyponatraemia. Ezen betegségek diagnosztikájában óriási előrelépést jelentene, ha rendelkeznének megbízható laboratóriumi paraméterrel az ADH-szekréción vonatkozásában. A jövőben erre a copeptinmeghatározás rutinszerű elérhetősége teremthet lehetőséget. Az orvosi közvéleményben jól ismert, hogy például a kisajtes tüdőrák gyakran termel ADH-t.⁹ A gyógyszerkiváltotta hyponatraemiák azonban gyakran még a legsúlyosabb esetekben sem kerülnek felismerésre. A gyakran hyponatraemiát okozó gyógyszereket és a hyponatraemia mechanizmusát a 2. táblázat foglalja össze. Számos egyéb gyógyszerrel is leírták, hogy okozhatnak alacsony nátriumszintet, ezeket ritka okként a 3. táblázat tünteti fel.¹³

3. táblázat. Ritka okok a gyógyszerindukált hyponatraemia háttérében

Antihipertenzív szerek
ACE-gátlók
amlodipin

Protonpumpagátlók

Antibiotikumok
ciprofloxacin
trimethoprim-sulfamethoxazol

Antiaritmiás szerek
amiodaron
propafenon

Immunglobulinok
Theophyllin
Bromocriptin

Egyéb antidepresszánsok
bupropion
duloxetin

Munkánk célja volt, hogy egy belgyógyászati-endokrinológiai osztály két éves beteganyagában felmérjük a hyponatraemia előfordulását, súlyosságát, következményeit és ahol ez nem történt meg, kísérletet tegyünk a hyponatraemia okának megállapítására. A gyógyszerindukált hyponatraemiák értékelésénél a 2. és 3. táblázat adataira támaszkodtunk.

Betegek és módszerek

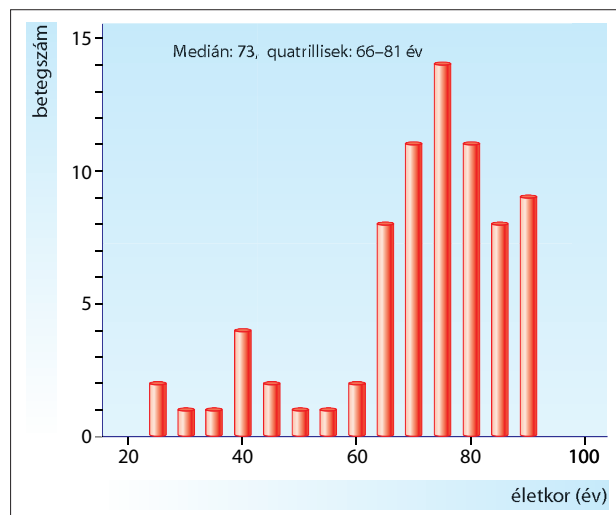
A PTE KK I. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Anyagszere Osztályán 2012. január 1. és 2013. december 31. között hyponatraemia diagnózissal kezelt 75 beteg adatait retrospektív módon dolgoztuk fel. Ezen időszakban az osztályon 1400 beteget kezeltünk, a betegek 5,4%-ának diagnózisai között szerepelt a hyponatraemia. A klinika adatbázisában szükség esetén a betegek korábbi és későbbi adatait is ellenőriztük az ismétlődés megállapítása céljából, így a legkorábbi nátriumszint 2007. május 15-i, a legkésőbbi 2014. május 04-én készült. A régióban más fekvőbeteg-ellátó intézmény nincsen, így a betegek további sorsáról (ismételt hospitalizáció, csonttörés, halálozás) megbízható adatok nyerhetők.

A statisztikai értékelést az SPSS 22.0 verziójával végeztük (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Az értékek eloszlását Kolmogorov–Smirnov-tesztel ellenőriztük. Normális eloszlás esetén az adatokat átlag \pm SE, nem normális eloszlásnál medián és kvartilis formában adtuk meg. A nem normális eloszlású csoportok összehasonlítására Mann–Whitney-féle U-tesztet alkalmaztunk. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettünk.

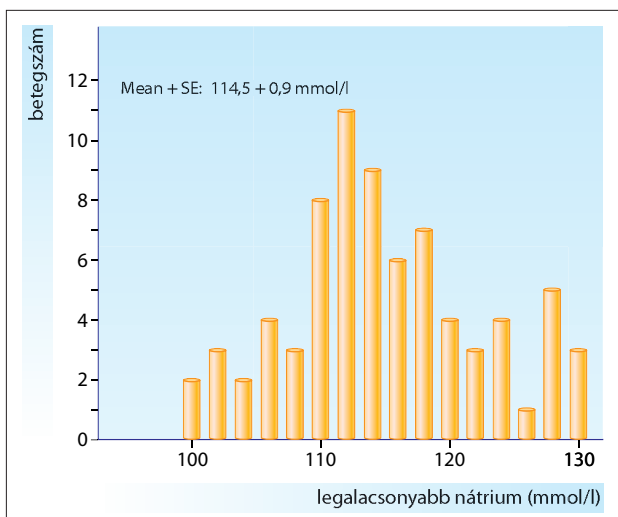
Eredmények

A betegek életkori megoszlása az 1. ábrán látható. A több éven át követett betegeknél az osztályunkon 2012–2013 között történt hospitalizáció idejére számított életkort vettük figyelembe. A medián életkor 73 év volt, a hyponatraemia elsősorban az idős betegeknél jelentett problémát.

Az ismert női dominancia a mi betegeinknél is érvényesült, 52 nő és 23 férfi adatait dolgoztuk fel. A hyponatraemia súlyosságának jellemzésére a követési idő alatt mért legalacsonyabb nátriumszintet használ-



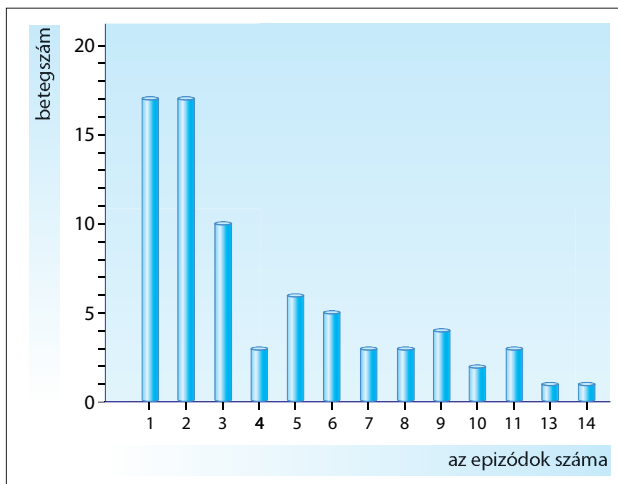
1. ábra. A hyponatraemiával kezelt betegek életkor szerinti megoszlása (n = 75)



2. ábra. A nátriumszintek megoszlása (n = 75)

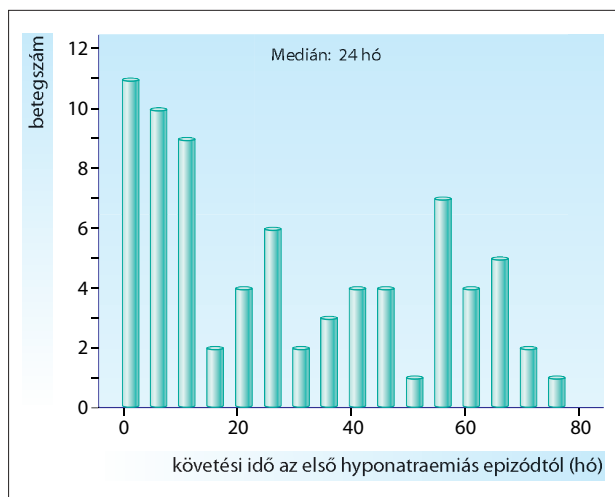
tuk. A nátriumszintek megoszlása a 2. ábrán látható, az átlag 114,5 mmol/l volt. A hyponatraemiákat súlyosság szerint csoportosítva, a betegek 76%-ának súlyos hyponatraemiája volt, <120 mmol/l nátriumszinttel. Ez alapján felmerül, hogy a hyponatraemia sokkal gyakoribb lehet a sürgősségi osztályok beteganyagában és csak a legsúlyosabb esetek kerülnek felvételre.

A betegek 77,3%-ánál (58 beteg) a hyponatraemia nemcsak egy alkalommal fordult elő, hanem többször ismétlődött, extrém esetekben akár több mint 10 alkalommal. Az epizódok számát a 3. ábra mutatja, medián 3, quartilisek: 2–6.

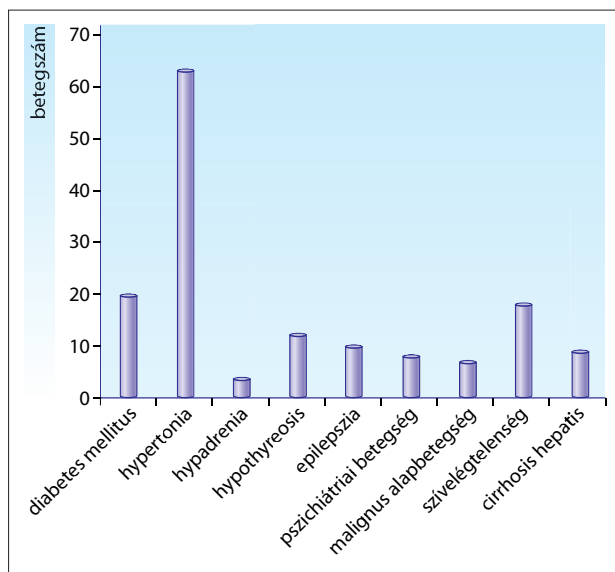


3. ábra. A hyponatraemiás epizódok száma (n = 75)

A követési idő az első hyponatraemiás epizódtól: medián 24 hó, min: 1, max: 78 hó, quart: 7–54 hó volt (4. ábra). Ezen időszak alatt 7 beteg hunyt el (9,3%), hyponatraemiához köthető esés 13 esetben (17,3%), csonttörés 8 betegnél (10,6%) szerepel a dokumentációban.



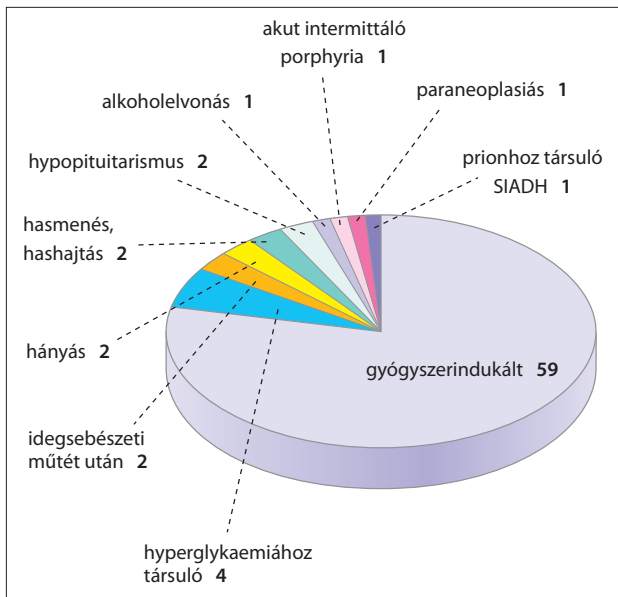
4. ábra. Követési idő az első hyponatraemiás epizódtól (n = 75)



5. ábra. A hyponatraemia miatt hospitalizált betegek társbetegségei (n = 75)

A hyponatraemia okainak és a hajlamosító tényezőknek az értékeléséhez részletesen elemeztük a társbetegségeket, amelyeket a 5. ábra foglal össze. A leggyakoribb társbetegség a varakozásnak megfelelően a hypertonia volt, a betegek 84%-ában. Ugyancsak nem meglepő a diabetes mellitus és a szívelégtelenség előfordulása a betegek egynegyedében. A vártól ritkábban találtunk malignus alapbetegséget (9,3%).

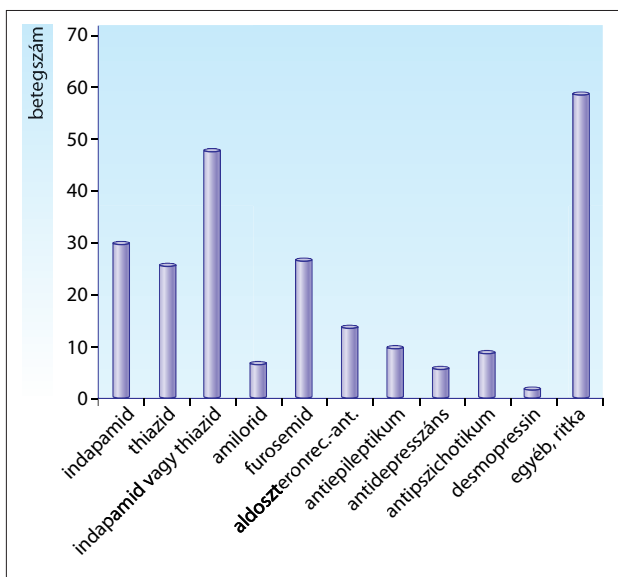
A hyponatraemia okait elemezve meglepően magas arányban, 59 betegnél (79%) gyógyszerkiváltotta hyponatraemia volt valószínűsíthető. Néhány esetben magas vércukorhoz társuló, hypertoniás hyponatraemiáról volt szó. Két-két betegnél fordult elő idegsebészeti műtét után kialakuló átmeneti SIADH, valamint hányás, hasmenés és hypopituitarismus következtében jelentkező alacsony nátriumszint. Paraneoplasziás



6. ábra. A hyponatraemia feltételezett okai (n = 75)

SIADH-t mindössze egy betegnél állapítottunk meg, egyéb ritka okok között szerepeltek az akut intermittáló porphyria, a Creutzfeldt–Jakob-betegséghez társuló SIADH (patológián igazolt) és az alkoholelvonás (6. ábra). Az utóbbi valószínűleg nem olyan ritka, de a deliráló betegek először nem endokrinológiai osztályra kerülnek.

A gyógyszerindukált hyponatraemiák értékeléséhez minden megjelenés során rögzítettük a szedett gyógyszereket és azt, ha a feltételezett kiváltó szer elhagyásra került. A 7. ábrán a gyakran hyponatraemiát okozó gyógyszereket egyenként feltüntettük, míg a ritka okok

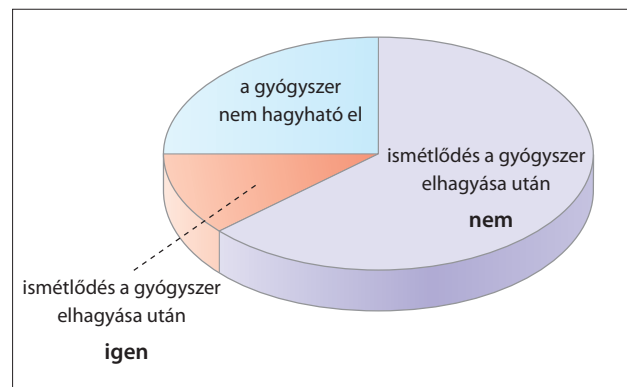


7. ábra. A hyponatraemia háttérében valószínűsíthető gyógyszerek (n = 59)

összevontan szerepelnek. Az 59 betegből két esetben egyértelműen desmopressin-túladagolásról volt szó, így a kiváltó szert 57 esetben kell keresni. Harminc beteg indapamidot, 26 egyéb thiazid diuretikumot szedett. Ha az indapamidot (mint thiazidszerű diuretikum) és a thiazidokat összevonjuk, 48 beteg volt érintett, ami a gyógyszerindukált esetek 84%-át jelentette (néhány beteg együtt szedte az indapamidot és a HCT-t). Az eddigiek mellett a betegek fele furosemidet, egynegyede aldosteronreceptor-antagonistát (főleg spironolakton) is szedett. Mindössze egy esetben fordult elő, hogy a beteg a furosemidet más vízhajtó nélkül szedte. Nem volt kivételes a három vagy négyféle vízhajtó együttes szedése. Néhány esetben antiepileptikum, antidepresszáns vagy antipszichotikum is szerepelt a gyógyszerlistában, ezekre is jellemző volt, hogy általában nem egyedül, hanem más szerrel együtt adva okoztak hyponatraemiát.

Fontos megjegyezni, hogy bár a ritka okokra (3. táblázat) kivételesen gondolunk, valamennyi beteg szedett legalább egy ritka okként szereplő gyógyszert, a többség többfélével is. A gyakran hyponatraemiát okozó szerekből átlagosan kettőt, időnként ötöt is szedtek a betegek.

A hyponatraemia gyógyszerkiváltotta voltát leginkább az bizonyítja, ha a kiváltó szer elhagyása után nem ismétlődik az állapot. Megdöbbentő volt, hogy a betegek jelentős részénél csak többszöri hospitalizáció után került sor a kiváltó gyógyszer elhagyására (a hyponatraemiás epizódok maximális száma 14 volt a fel dolgozott beteganyagban). A rutin ellátás során rendszeresen parenterális nátriumpótlás, majd hazabocsátás következett, változatlan gyógyszeres kezeléssel. A 8. ábra feltünteti, hogy milyen gyakori volt a hyponatraemia ismétlődése a feltételezett kiváltó szer elhagyása után. A betegek 64%-ánál nem fordult elő a későbbiekben hyponatraemia, 25%-ban a kiváltó szerek nem voltak elhagyhatóak. Ide tartoznak a végstádiumú szívelégtelenségben, májcirrhosisban szenvedő, illetve a diabetes insipidusos betegek. Mindössze 10%-ban ismétlődött a hyponatraemia a kiváltó szerek egy részének elhagyása után, gyakran enyhébb formában.



8. ábra. A hyponatraemia ismétlődése a feltételezett kiváltó szer elhagyása után

A hyponatraemia patomechanizmusának tisztázásában segíthet a szezonális vizsgálata is, nyáron a betegek jobban izzadnak, és általában több folyadékot fogyasztanak. A várakozásnak megfelelően az esetek 43%-a nyáron fordult elő. A tavaszi, őszi és téli előfordulás ennél ritkább, 27, 16, illetve 15%-os.

A gyógyszerindukált eseteket tovább elemezve, ezek a betegek szignifikánsan idősebbek voltak ($p = 0,001$) és több volt közöttük a nő ($p = 0,002$). A társbetegségek közül egyedül a hypertóniával sikerült összefüggést kimutatni, amit magyaráz, hogy leggyakrabban diuretikum szerepel a hyponatraemia kiváltásában.

Megbeszélés

Osztályunk hyponatraemia miatt hospitalizált két éves beteganyagának feldolgozása számos tanulsággal járt. A betegek 79%-ában gyógyszerkiváltotta hyponatraemia volt valószínűsíthető, ezen esetek 84%-ában thiazid vagy thiazidszerű diuretikum szerepelt a gyógyszerek között. A betegek többsége azonban nem egy hyponatraemiát okozó szert szedett, hanem többet, időnként csak a gyakran hyponatraemiát okozó szerekből ötöt. Ha ehhez még hozzáadjuk, hogy a ritkán hyponatraemiát okozó gyógyszerek is kivétel nélkül szerepeltek a gyógyszerpalettán, átlagosan legalább három szer oki szerepe merült fel. Az előfordulás nyári szezonálisitása is azt mutatja, hogy a hyponatraemiára érzékeny betegeknél több tényező együttes hatásával kell számolni, elég lehet a fokozott folyadékfogyasztás, vagy a bőségesebb izzadás a súlyos hyponatraemia kiváltásához. Máskor egy új gyógyszer hozzáadása, például a vízkiválasztást gátló nem szteroid gyulladásgátló vagy egy protonpumpagátló hozzáadása (a ritka okok között szerepelnek) felelős a már meglévő, de enyhébb elektrolitzavar súlyosbításáért. Azt is meg kell állapítani, hogy az orvosi köztudatban a gyógyszerek hyponatraemiát kiváltó szerepe nincs előtérben. A kiváltó gyógyszerek elhagyása általában csak többszöri hospitalizációt követően történik meg, gyakran még a trauma történések sem hívják fel a figyelmet a hyponatraemiára. Az irodalmi adatokkal egyezően a mi vizsgálatunkban is az idősek a leginkább veszélyeztetettek a gyógyszerek hyponatraemiát provokáló hatására, egyidejűleg ők szedik a legtöbb gyógyszert is.⁷ Az idősek embekeket számos, öregedéssel járó tényező érzékenyíti a só-víz háztartás zavaraira: csökken a test teljes víztartalma, csökken a GFR és a vese koncentráció és hígító képessége, az ADH-szekréció érzékenyebben reagál a plazmaozmolaritás változásaira, csökken a szomjúságérzés. A hyponatraemia egyéb okai ritkán fordultak elő belgyógyászati profilú osztályunk anyagában, valószínűleg más a helyzet pulmonológiai vagy pszichiátriai osztályokon, ez is vizsgálatot érdemelne.

A dolgozat keretei nem teszik lehetővé, hogy akár csak a gyakran hyponatraemizáló gyógyszerek patomechanizmusát tárgyaljuk (2. táblázat), a thiazidok kiemelt szerepe azonban feltétlenül megbeszélést igényel.

¹⁵ A thiazidok a nem kórházi körülmények között kialakuló hyponatraemia leggyakoribb okai, a diuretikumok közül is döntően a thiazidok és a thiazidszerű szerek felelősek az alacsony nátriumszintért.^{6, 14, 17} A kacsdiuretikumok a NaCl-reabszorpciót gátolva, a Henle-kacs felszálló szárában csökkentik a vesemedulla ozmolaritását, és mind a koncentráció, mind a hígító mechanizmusokat gátolják.¹⁰ Ezzel szemben a thiazid diuretikumok csak a disztális tubulussejteken hatnak (itt gátolják a Na^+/Cl^- szimportert), és nem befolyásolják a vese koncentráció képességét, valamint az ADH hatását.¹³ A thiazidindukált hyponatraemia pontos mechanizmusa számos vizsgálat ellenére máig sem tisztázódott.⁸ A fontosabb elméletek a következők: 1. a diuretikum által okozott volumenvesztés stimulálja az ADH-szekréciót, emiatt a renális sóvesztés meghaladja a vízkiválasztást, mert érvényesül az ADH vízviszogatartó hatása; 2. fokozott szomjúságérzés, következményes polydipsiával; 3. az egyidejűleg fennálló hypokalaemia miatt transzcelluláris kationcsere; 4. hypomagnesiaemia; 5. a vese hígító képességének közvetlen gátlása. A súlyos hyponatraemiával észlelt betegeknél valószínűleg több mechanizmus is szerepet játszik.¹²

Összefoglalva, a kórházi kezelést igénylő súlyos hyponatraemia gyakori, háttérben gondolni kell a gyógyszerindukált hyponatraemia lehetőségére, elsősorban a thiazidokra és thiazidszerű készítményekre. A betegek általában több hyponatraemizáló gyógyszert is szednek. A hyponatraemiát kiváltó vagy súlyosbító gyógyszer(ek) elhagyása sok további szenvedéstől óvja meg a betegeket.

Irodalom

1. **Adrogué HJ, Madias NE:** The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1140-8.
2. **Al Qahtani M, Alshahrani A, Alskaini A, Abukhalid N, Al Johani N, Al Ammari M, Al Swaidan L, Binsalih S, Al Sayyari A, Theaby A:** Prevalence of hyponatremia among patients who used indapamide and hydrochlorothiazide: a single center retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; **24**: 281-5.
3. **Arampatzis S, Gaetcke LM, Funk GC, Schwarz C, Mohaupt M, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G:** Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. *Maturitas* 2013; **75**: 81-6.
4. **Assadi F:** Hyponatremia: a problem-solving approach to clinical cases. *J Nephrol* 2012; **25**: 473-80.
5. **Castillo JJ, Vincent M, Justice E:** Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist* 2012; **17**: 756-65.
6. **Cohen DL, Townsend RR:** Hyponatremia and thiazides. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; **14**: 653.
7. **Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG:** Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; **42**: 349-70.

8. **Egom EE, Chirico D, Clark AL:** A review of thiazide-induced hyponatraemia. *Clin Med* 2011; **11:** 448-51.
9. **Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A:** The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011; **119:** c62-73.
10. **Fadel S, Karmali R, Cogan E:** Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2009; **20:** 30-4.
11. **Filippatos TD, Elisaf MS:** Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013; **5:** 317-28.
12. **Glover M, Clayton J:** Thiazide-induced hyponatraemia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther* 2012; **30:** e219-26.
13. **Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M:** A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; **52:** 144-53.
14. **Mann SJ:** The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; **10:** 477-84.
15. **Rastogi D, Pelter MA, Deamer RL:** Evaluations of hospitalizations associated with thiazide-associated hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; **14:** 158-64.
16. **Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR:** Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006; **332:** 702-5.
17. **Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ:** Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; **103:** 601-6.
18. **Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE:** Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; **119:** S30-5.
19. **Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH:** Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; **120:** S1-21.

Levelezési cím: Mezősi Emese dr.
 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs, Ifjúság u. 13.
 e-mail: mezosi.emese@pte.hu

A GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK ÉS A KÓROS PAJZSMIRIGYHORMON-STÁTUSZ VIZSGÁLATA SZTATINNAL KEZELT HYPERLIPIDAEMIÁS BETEGEKBEN

Dr. Berta Eszter^(1,3), Dr. Harangi Mariann⁽²⁾, Dr. Zsíros Noémi⁽²⁾, Dr. Nagy V. Endre⁽¹⁾,
Dr. Paragh György⁽²⁾, Dr. Bodor Miklós^(1,3)

(1) Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Endokrinológia Tanszék, Debrecen

(2) Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

(3) Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Farmakológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A sztatínok a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének világszerte használt hatékony eszközei, azonban az általuk elérhető maximális kardiovaszkuláris kockázatsökkentést mellékhatásaik korlátozzák. A hypothyreosis és a sztatínokkal megegyező citokróm P450 rendszeren biotranszformálódó gyógyszerek egyidejű terápiás alkalmazása növeli a sztatínindukált mellékhatások, köztük a myopathia kialakulásának kockázatát. A vizsgálat során 101 sztatínindukált mellékhatás miatt jelentkező hyperlipidaemiás beteg (átlagéletkor $61,3 \pm 9,9$ év) szabad pajzsmirigyhormon-értékeit és az egyidejűleg szedett gyógyszerek által használt citokróm útvonalakat vizsgáltuk. A mellékhatás 56 esetben myopathia (55,4%), 39 esetben hepatopathia (38,6%) és 24 esetben gyomor-bél rendszeri bántalom volt (23,8%). A betegek között öt esetben (4,95%) találtunk kóros pajzsmirigyhormon-értékeket, közülük két betegnél hypo-, három beteg esetében pedig hyperthyreosis mutatkozott, ezen kívül további 11 beteg kórtörténetében fordult elő hypothyreosis (10,9%). A pajzsmirigy-alulműködéses betegcsoportban egy, míg a túlműködésben szenvedő csoportban két esetben jelentkezett myopathia a sztatín mellékhatásaként. A sztatín által kiváltott myopathiás, illetve egyéb gyógyszer mellékhatások miatt szenvedő betegek között nem mutatkozott különbség a TSH-, fT4- és fT3-szintekben. A betegek közül 78-an (77,2%) szedtek a sztatínkezelés mellett egyidejűleg a sztatínok által is használt CYP izoformákon metabolizálódó gyógyszereket. A myopathiás betegcsoportban szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4-en metabolizálódó gyógyszert, mint az egyéb mellékhatással küzdő csoportban ($p < 0,05$). A szimvasztatinnal kezelt betegek között nagyobb arányú volt a myopathiás mellékhatás (52% vs. 38%, ns.), míg az összes mellékhatástípushoz viszonyítva a myopathiás betegek között szignifikánsan kevesebb volt a fluvasztatint szedők aránya (13% vs. 33%, $p < 0,05$). A pajzsmirigyhormon-státusz normalizálásával, valamint az egyidejűleg szedett gyógyszerek figyelembevételével a sztatín által kiváltott mellékhatások kockázata csökkenthető.

Kulcsszavak: sztatín, hyperlipidaemia, hypothyreosis, myopathia, hepatopathia, CYP-P450, metabolikus útvonal, gyógyszerkölcsonhatás

BERTA E, HARANGI M, ZSÍROS N, NAGY VE, PARAGH GY, BODOR M: EFFECT OF THYROID HORMONE STATUS AND CONCOMITANT MEDICATION ON STATIN INDUCED ADVERSE EFFECTS IN HYPERLIPIDEMIC PATIENTS

SUMMARY: Statins are effective treatment for the prevention of cardiovascular diseases and used extensively worldwide. However, adverse effects induced by statins are the major barrier of maximizing cardiovascular risk reduction. Hypothyroidism and administration of drugs metabolized on the same cytochrome P450 (CYPP450) pathways where statin biotransformation occurs represent a significant risk factor for statin induced adverse effects including myopathy. Simvastatin, atorvastatin and lovastatin are metabolized by CYP3A4, fluvastatin by CYP2C9, while rosuvastatin by CYP2C9 and 2C19. The authors investigated the levels of the free thyroid hormones and CYP metabolism of concomitant medication in 101 hyperlipidemic patients (age 61.3 ± 9.9 ys) with statin induced adverse effects including myopathy (56 cases; 55.4%), hepatopathy (39 cases; 38.6%) and gastrointestinal adverse effects (24 cases; 23.8%). Abnormal thyroid hormone levels were found in 5 patients (4.95%); clinical hypothyroidism in 2 and hyperthyroidism in 3 cases. 11 patients had a positive history for hypothyroidism (10.9%). Myopathy occurred in one patient with hypothyroidism and two patients with hyperthyroidism. There were no significant differences in the TSH, fT4 and fT3 levels between patients with statin induced myopathy and patients with other types of adverse effects. 78 patients (77.2%) were administered drugs metabolized by CYP isoforms also used by statins (3A4: 66 cases (65.3%); 2C9: 67 cases (66.3%); 2C19: 54 cases (53.5%)). Patients with myopathy took significantly more drugs metabolized by CYP3A4 compared to

patients with other types of adverse effects ($p < 0.05$). More myopathy cases were found in patients on simvastatin treatment (52% vs. 38%, ns.), while significantly less patients with myopathy were on fluvastatin treatment (13% vs. 33%, $p < 0.05$) compared to patients with other types of statin induced adverse effects. Normalizing the thyroid hormone status and optimizing of the concomitant medication may reduce the risk of statin induced adverse effects.

Keywords: *statin, hyperlipidemia, hypothyreosis, myopathy, hepatopathy, CYP-P450, metabolic pathway, drug interaction*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 406–411.

Számos randomizált klinikai vizsgálat bizonyítja, hogy a szérum összkoleszterin- és LDL-koleszterin-szintjét csökkentő kezelésekkel a kardiovaszkuláris kockázat szignifikánsan mérsékelhető.² A sztatinok a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A-reduktáz (HMG-CoA) enzim gátlásával hatékonyan mérséklék a dyslipidaemiát, így a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének (világ)szerte széles körben használt, hatékony eszközei.²² A sztatinokkal elérhető kardiovaszkuláris kockázatsökkentést korlátozó legfontosabb tényező a mellékhatásprofiljuk.^{14, 18}

A hypothyreosis az egyik leggyakoribb endokrin kórkép, amelynek kialakulásakor a klasszikus tünettan részeként az esetek egy részében myopathiás panaszok is megfigyelhetők.²³ A hypothyreosis egyik első klinikai megnyilvánulása lehet a polymyositiszerű szindróma, amely proximális izomgyengeséggel és az izomeredetű enzimek szérumszintjének emelkedésével jár.¹⁶ Egy korábbi vizsgálatban szubklinikus hypothyreosisban pozitív összefüggést írtak le a kreatinkináz (CK) és a thyreoideastimuláló hormon szintek (TSH) között.⁴ Sztatinkelés során egyidejű hypothyreosis jelenléte mellett megnő a myopathia kialakulásának kockázata, hiszen az izomérintettség kialakulásának hát-terében közös etiológiai faktorok is állnak. A hypothyreosis és a sztatinkezelés okozta myopathiás tünettan hasonlósága miatt minden myopathiás mellékhatással jelentkező, sztatinnal kezelt betegben indokolt a TSH-szint ellenőrzése, illetve a sztatinkezelés elindítása előtt a hypothyreosis kizárása.²³ A pajzsmirigy-alulműködés mellett a hyperthyreosist is gyakran kísérheti a proximális és distális vázizomzat érintettsége.²⁷

Minden gyógyszer kívánatos, terápiás hatása és mellékhatása a szöveti koncentrációtól függ, amelyet az alkalmazott dózis és a gyógyszer molekula farmakokinetikai jellemzői (felszívódás, eloszlás, lebomlás, kiválasztódás) határoznak meg. A gyógyszermetabolizmus folyamatát befolyásolja többek között a beteg kora, neme, társbetegségei, egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerei, illetve az étkezési faktorok.^{1, 10} A gyógyszer-metabolizmusban részt vevő enzimek és transzporterek gátlása magasabb szisztémás gyógyszer-koncentrációhoz, illetve gyógyszerkölcsonhatások kialakulásához vezet, míg az enzimindukció csökkenti a gyógyszer molekula és metabolitjainak koncentrációját, amelynek nyomán az együtt alkalmazott gyógyszerek szérumszintje és terápiás hatása csökken.^{10, 11, 12}

Az I-es fázis reakciók döntő többsége a citokróm P450 (CYP450) enzim szupercsalád segítségével történik. A CYP450 gén polimorfizmusai az expresszió hatására képződő enzimek metabolikus aktivitását nagymértékben befolyásolhatják. A rosszul metabolizálók (poor metabolizers, PM) esetében igen alacsony enzimaktivitás figyelhető meg, míg a normális enzimaktivitással rendelkező egyének az átlagos (intermediate, IM) vagy jelentős (extensive, EM) metabolizálók csoportját alkotják.^{16, 17}

A rosszul metabolizáló egyénekben gyógyszerotoxicitás jelentkezhet, ha nincs alternatív metabolikus útvonal, vagy olyan esetben, ha több, ugyanazon a CYP alegységen lebomló szer egyidejű alkalmazása történik. A CYP450 enzimes család tagjai úgy exogén, mint endogén anyagok lebontására képesek, ugyanakkor a xenobiotikumok (mesterségesen szintetizált, természetben elő nem forduló anyagok) metabolizmusa során toxikus metabolitokat is előállíthatnak. Ezáltal az egyes CYP enzimek gátlása vagy serkentése gyógyszerkölcsonhatások kialakulásához vezet.^{13, 15, 16} A CYP metabolizáló alegységek indukciója vagy éppen inhibíciója (gyógyszerek, ételek, gyulladásos faktorok stb. útján) jelentősen befolyásolja a képződött szubsztátokat (xenobiotikumok vagy gyógyszerek) toxikológiai vagy farmakológiai hatását.^{8, 19, 20}

A farmakológiai ágensek – így a gyógyszerek – primer metabolizmusának döntő részéért a citokróm P450 enzim szupercsalád hat tagja felelős: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP2E1.²⁵ A citokróm P450 2D6 (CYP2D6) a klinikumban használatos gyógyszerek biodegradációjának több mint 25%-áért felelős, így az antiarrhythmiaszerek, a β -receptor-blokkolók, az opioid analgetikumok, a triciklikus antidepresszánsok és a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók ezen alegységen bomlanak le.⁹ A CYP3A4 izoenzim bontja le a gyógyszerek több mint 50%-át.^{6, 7} Ezáltal a CYP2D6 és a CYP3A4 tehető felelőssé a gyógyszerkölcsonhatások és a nem kívánt mellékhatások döntő hányadáért.

A szimvasztatin, atorvasztatin és lovasztatin a CYP3A4, a fluvasztatin a CYP2C9, míg a rozuvasztatin a CYP2C9 és CYP2C19 alegység segítségével bomlik le.^{3, 24} Ennek eredményeképpen a sztatinok lebomlási útvonaláért felelős citokróm P450 alegység egyikén lebomló gyógyszer alkalmazása esetén a sztatinindu-

kált mellékhatások – így a myopathia – kockázata jelentősen megnövekszik.

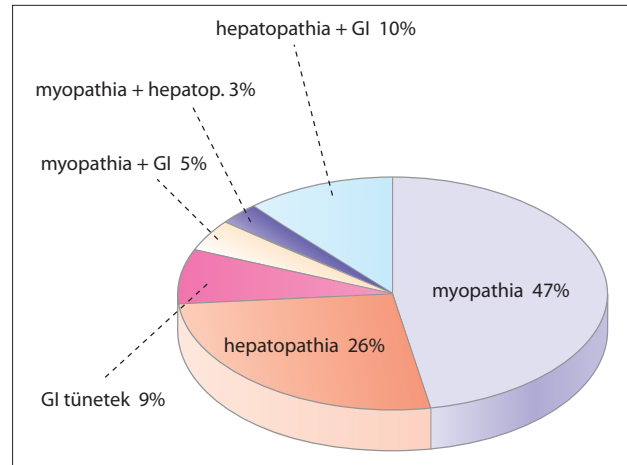
Vizsgálatunkban a pajzsmirigyműködést a szérumban thyreotropin, valamint a szabad pajzsmirigyhormonok meghatározásával és követésével vizsgáltuk, ugyanakkor a 101 hyperlipidaemiás beteg egyéb, párhuzamosan alkalmazott gyógyszerelését is követtük, akik esetében sztatint által okozott mellékhatás (izomérzékenység, hepatopathia, gastrointestinalis tünet) jelentkezett.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba 101 sztatint okozta mellékhatást mutató hyperlipidaemiás beteget választottunk be (átlagéletkor $61,3 \pm 9,9$ év) a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének szakrendeléseiről. A vizsgálatban részt vevő betegek háziorvosi javaslatra szimvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint, rozuvasztatint vagy pravasztatint szedtek. Ötvenhat beteg esetében sztatint által okozott myopathia (izomfájdalom kreatininkináz-emelkedéssel vagy a nélkül), 39 betegnél májenzim-emelkedéssel járó hepatopathia, 24 esetben pedig gastrointestinalis mellékhatás jelentkezett (1. ábra).

A jelentősebb mennyiségű alkoholt fogyasztó vagy kábítószer-élvező, malignus betegségben szenvedő és antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket kizártuk a vizsgálatból. Minden beteget tájékoztattunk a vizsgálat természetéről és céljáról, beleegyezésüket, részvételi szándékukat írásban rögzítettük. A vizsgálatához a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága engedélyt adott.

Tizenkét órás éhezést követően 10 ml vénás vért vettünk a vizsgálatban részt vevő betegektől a reggeli órákban, 07.30 és 08.00 között. A mintákból meghatá-



1. ábra. A sztatint okozta mellékhatások típusának megoszlása (myopathia 47%, hepatopathia 26%, gastrointestinalis mellékhatás 9% és ezek kombinációja 10, 5 és 3%)

(GI = gastrointestinalis)

roztuk a szérumban koleszterinszintjét (LDL- és HDL-koleszterin), a trigliceridszintet és az apolipoprotein (ApoA- és ApoB-) szinteket. Meghatároztuk a kreatininkináz- és a C-reaktív protein (CRP-) szinteket. A pajzsmirigyműködését a szabad pajzsmirigyhormon szintek [trijódtironin (fT3) és tiroxin (fT4)] és a thyreoidestimuláló hormon (TSH) rögzítésével mértük fel. A klinikai jellemzők és a laboratóriumi eredmények az 1. táblázatban vannak feltüntetve.

Az egyidejűleg szedett gyógyszeres kezelést minden betegben rögzítettük, az egyes gyógyszerek meta-

1. táblázat. A sztatint által kiváltott myopathiás és egyéb mellékhatást mutató betegek laboratóriumi értékei és egyéb jellemzői

	Myopathia (n = 56)	Myopathia nélkül (n = 55)	Összes beteg (n = 101)
Életkor (év)	62,6 ± 8,9	59,5 ± 10,9	61,3 ± 9,9
BMI (kg/m ²)	28,9 ± 4,0	27,2 ± 4,5	28,2 ± 4,29
Derékkörfogat (cm)	101,6 ± 10,9	94,0 ± 11,6	98,5 ± 11,7
Teljes koleszterin (mmol/l)	7,33 ± 1,57 (<5,2)	7,63 ± 1,69 (<5,2)	7,46 ± 1,62 (<5,2)
LDL-C (mmol/l)	4,64 ± 1,59	4,66 ± 1,45	4,65 ± 1,52
HDL-C (mmol/l)	1,39 ± 0,4	1,53 ± 0,44	1,45 ± 0,43
Triglicerid (mmol/l)	2,45 (1,6-4,3)	2,4(1,6-4,3)	2,43(1,5-4,3)
ApoB (g/l)	1,30 ± 0,35	1,31 ± 0,36	1,30 ± 0,35
ApoA (g/l)	1,60 ± 0,32	1,72 ± 0,41	1,65 ± 0,36
CRP (mg/l)	3,11(1,6-5,8)	2,67(1,7-8,1)	2,79(1,7-5,8)
Kreatininkináz (U/l)	198 (121-308)	94(67-128)	131,5(87-235)

BMI: testtömegindex; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; ApoA, -B: apolipoprotein A, B; CRP: C-reaktív protein

bolizmusában részt vevő citokrom P450 útvonalat a Pharmindex adatbázis használatával derítettük fel (<http://www.pharmindex-online.hu>).

A statisztikai feldolgozás a Windows 7 és az IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programok segítségével történt. A normális eloszlást a Kolmogorov–Smirnov-teszttel mértük fel. Korrelációanalízishez Anova programot és t-tesztet alkalmaztunk. Az adatokat átlag \pm standard deviációban (SD) adtuk meg normális eloszlás, illetve átlagban (alsó/felső kvartilis) nem normális eloszlás esetén. Az eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Öt beteg (4,95%) pajzsmirigyhormon-anyagcseréjében találtunk eltérést, két esetben hypo-, három esetben hyperthyreosis mutatkozott. Tizenegy esetben a betegek kórelőzményében fordult elő hypothyreosis (10,9%). A kóros pajzsmirigyhormon-értékű betegek közül háromban jelentkezett myopathia. E betegek közül egy személynél a pajzsmirigy alulműködése, kettőnél túlműködés volt megfigyelhető.

A sztatín által kiváltott mellékhatás szerint elkülönítve a betegeket nem találtunk szignifikáns különbséget a TSH-, fT4- és fT3-szintekben a sztatínindukált myopathiás és az egyéb mellékhatást mutató betegcsoportok között (2. táblázat).

A vizsgálatban összesen 78 beteg (77,2%) szedett a sztatínok biotranszformációját is biztosító útvonalon

metabolizálódó gyógyszereket (3. táblázat), főként antihipertenzív készítményeket és antidiabetikumokat. A sztatinnal egy időben szedett gyógyszerek 66 beteg (65,3%) esetében a CYP3A4 útvonalat, 67 esetben (66,3%) a CYP2C9 útvonalat használták metabolizmusuk során, míg 54 beteg (53,5%) egy időben szedett gyógyszerre a 2C19 segítségével bomlott le.

A vizsgálatban részt vevő sztatín által kiváltott myopathiát mutató betegek között szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 által metabolizált gyógyszert, mint a más mellékhatást mutató betegcsoportokban ($p < 0,05$).

A szimvasztatinnal kezelt betegcsoportban több myopathiás mellékhatással találkoztunk (52% vs. 38%, ns.), míg szignifikánsan kevesebb izomérzékenység jelentkezett a fluvasztatinkezelésben részesülő betegpopulációban (13% vs. 33%, $p < 0,05$) az egyéb, sztatínindukált mellékhatásokkal küzdő betegekhez képest (2. ábra).

Megbeszélés

A hidroximetil-glutaril-koenzim-A-reduktáz-inhibitorok (sztatínok) széles körben használt gyógyszerek, ám biztonságosságukat más gyógyszerekkel történő együttes használatuk kedvezőtlenül befolyásolhatja.²¹

A pajzsmirigyműködés rendellenességei hatással vannak az zsíryanagycserére. Manifeszt hypothyreosisban az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) receptorok száma a májban csökken, amelynek hatására csök-

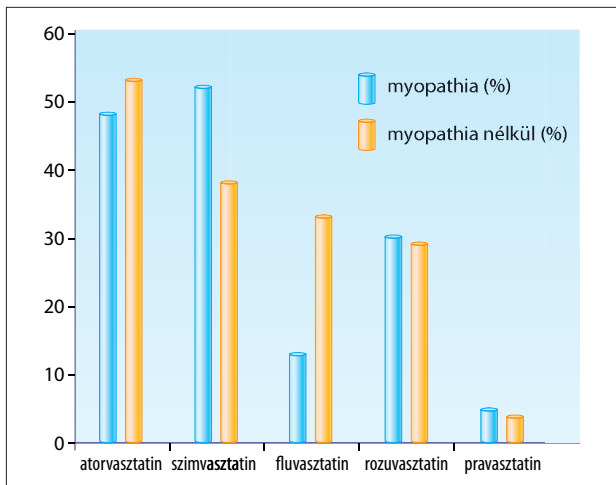
2. táblázat. A myopathiás és egyéb mellékhatással jelentkező betegek pajzsmirigyfunkcióját leíró laboratóriumi paraméterek

	Myopathia (n=56)	Myopathia nélkül (n = 55)	Összes beteg (n = 101)
sTSH (mU/l)	5,05 \pm 16,35	2,09 \pm 2,26	3,78 \pm 12,5
fT3 (pmol/l)	5,1 \pm 2,38	4,74 \pm 0,96	4,94 \pm 1,88
fT4 (pmol/l)	15,38 \pm 4,8	14,55 \pm 4,3	15,2 \pm 4,58

sTSH: szenzitív thyreoidestimuláló hormon; fT3: szabad trijód-tironin; fT4: szabad tiroxin

3. táblázat. Az egyidejűleg más gyógyszert is szedő betegek száma és az egyidejű gyógyszerelés metabolikus útvonalai

	CYP3A4	%	CYP2C9	%	CYP2C19	%
Betegek	66	65,3	67	66,3	54	53,5
Egyidejűleg szedett, az adott izoenzimen metabolizálódó gyógyszerek	147		128		81	



2. ábra. A különböző sztatinkezelések esetén a myopathia és az egyéb, nem myopathiás mellékhatás kialakulásának előfordulása

ken az LDL-clearance, ezáltal hypercholesterinaemia és jelentős LDL- és apolipoprotein B (apoB-) emelkedés jön létre. Emellett a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) szint normális vagy akár emelkedett marad, mivel a májeredetű lipáz és koleszterin-észter-transzferáz működése csökken, amely enzimek a pajzsmirigyhormonok által szabályozottak.^{5, 26}

Egyéves követési időszakunkban öt sztatindukált mellékhatással kezelt betegnél észleltünk pajzsmirigyhormon-anyagsere eltérést (4,95%), két esetben hypothyreosist, három betegnél pajzsmirigy-túlműködést találtunk, amely megfelel a pajzsmirigyműködés zavarainak normális, egészséges népességre jellemző incidenciájának. Tizenegy esetben a betegek kórelőzményében szerepelt pajzsmirigy-aluműködés (10,9%), ez az arány a normális népességben észlelt előfordulási aránynál (2,8–4,5%) kissé magasabb.²⁸ Az eltérés magyarázatául szolgálhat, hogy e betegek levothyroxint szedtek, amelyet szintén a CYP 3A4 izoforma bont le, ennek megfelelően a sztatindukált mellékhatások megjelenésének kockázata emelkedik pajzsmirigyhormon-pótlás esetén. Mindemellett hypothyreosisban a thyroxinpótlás a TSH-t szupprimáló adagban a hyperlipidaemiát is javítja.⁵ Myopathia vizsgálatunkban egy hypo- és két hyperthyreosisos betegnél jelentkezett. Nem volt szignifikáns különbség a sztatindukált myopathia vagy egyéb gyógyszer mellékhatás tekintetében az érintett betegek TSH-, FT3- vagy FT4-szérumszintjében.

Vizsgálatunkban a sztatinnélkülséssel jelentkező betegek 77,2%-a részesült a sztatinnel azonos CYP izoformákon metabolizálódó gyógyszeres kezelésben is [3A4: 66 beteg (65,3%); 2C9: 67 beteg (66,3%); 2C19: 54 beteg (53,5%)]. A myopathiás betegcsoportban szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 aleggységen lebomló gyógyszert, mint az egyéb mellékhatással küzdő csoportokban (p <0,05). Szimvasztatinkezelés

esetén az egyéb sztatint szedő csoporthoz viszonyítva több myopathiás eset fordult elő, vélhetően a sztatinnak és a CYP3A4-en bomló egyéb gyógyszerek kompetíciója következtében (52% vs. 38%, ns.). A fluvasztatint szedő csoportban szignifikánsan kevesebb esetben fordult elő myopathia, mint egyéb mellékhatás (13% vs. 33%, p <0,05).

Összefoglalva, mind a kóros pajzsmirigyhormonstátusz, mind az elsődleges gyógyszer-metabolizmusban szerepet játszó CYP3A, 2C9 vagy 2C19 enzimútvonalon biotranszformálódó gyógyszerek szedése viszonylag gyakran fordulnak elő olyan betegek esetében, akiknél sztatinnel okozott mellékhatások jelentkeztek. A pajzsmirigyhormonstátusz normalizálása, valamint az egyidejűleg szedett gyógyszerek megfelelő gondossággal történő megválasztása – különös tekintettel az ugyanazon CYP aleggységen átalakuló medikációkra – csökkentheti a sztatinnel okozott mellékhatások kialakulását.

Berta Eszter publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

A kutatócsoport többi tagját a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 projekt támogatta.

Irodalom

1. **Alsheikh-Ali AA, Karas RH:** Adverse Events with Concomitant Amiodarone and Statin Therapy. *Preventive Cardiology* 2005; **8:** 95–97.
2. **Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirrby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R:** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment; prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; **366:** 1267-1278.
3. **Bailey KM, Romaine SPR, Jackson BM, Farrin AJ, Efthymiou M, Barth JH, Copeland J, McCormack T, Whitehead A, Flather MD, Samani NJ, Nixon J, Hall AS, Balmforth AJ:** Hepatic Metabolism and Transporter Gene Variants Enhance Response to Rosuvastatin in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2010; **3:** 276-285.
4. **Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkine N, Cogan E, Fuss MJ:** Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998; **8:** 1029-1031.
5. **Duntas LH:** Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; **12:** 287-293.
6. **Evans WE, Relling MV:** Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; **286:** 487-491.
7. **Guengerich FP:** Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; **39:** 1-17.

8. **Harris R, Jang G, Tsunoda S:** Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacokinet* 2003; **13:** 1071-1088.
9. **Ho MT, Kelly EJ, Bodor M, Bui T, Kowdley KV, Ho RJ:** Novel cytochrome P450-2D6 promoter sequence variations in hepatitis C positive and negative subjects. *Annual Hepatology* 2011; **10:** 327-332.
10. **Huang SM, Temple R:** Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2008; **84:** 287-294.
11. **Huang SM, Temple R, Throckmorton DC, Lesko LJ:** Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **81:** 298-304.
12. **Huang SM, Strong JM, Zhang L, Reynolds KS, Nallani S, Temple R, Abraham S, Al HS, Baweja RK, Burckart GJ, Chung S, Colangelo P, Frucht D, Green MD, Hepp P, Karnaukhova E, Ko HS, Lee JI, Marroum PJ, Norden JM, Qiu W, Rahman A, Sobel S, Stifano T, Thummel K, Wei XX, Yasuda S, Zheng JH, Zhao H, Lesko LJ:** New era in drug interaction evaluation: US food and drug administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. *J Clin Pharmacol* 2008; **48:** 662-70.
13. **Jarin C, Ute MK, Rachel MM, Lawrence MS, Paul FH:** Mechanism-based inactivation of cytochromes P450 2B1 and P450 2B6 by 2-phenyl-2 (1-piperidinyl) propane. *Drug Metab Dispos* 2000; **8:** 905-911.
14. **Klein I, Danzi S:** Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; **116:** 1725-1735
15. **Li AP, Maurel P, Gomez-lechon MJ, Cheng LC, Jurim-Romet M:** Preclinical evaluation of drug-drug interaction potential: present status of the application of primary human hepatocytes in the evaluation of cytochrome P450 induction. *Chem Biol Interact* 1997; **2:** 5-16.
16. **Madariaga MG, Gamarra N, Dempsey S, Barsano CP:** Polymyositis-Like Syndrome in Hypothyroidism: Review of Cases Reported Over the Past Twenty-Five Years. *Thyroid* 2002; **12:** 331-336.
17. **McConnachie L, Bodor M, Kowdley K, Levy A, Tung B, Thummel K, Phillips B, Bajpai M, Chi V, Esmay JD, Shen DD, Ho RJY:** Human liver cytochrome P450 2D6 genotype, full-length messenger ribonucleic acid, and activity assessed with a novel cytochrome P450 2D6 substrate. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004; **75:** 282-297.
18. **Nichols GA, Koro CE:** Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther.* 2007; **29:** 1761-1770.
19. **Nicholson TE, Renton KW:** Modulation of cytochrome P450 by inflammation in astrocytes. *Brain Res* 1999; **8:** 12-18.
20. **Paolini M, Biagi GL, Cantelli-Forti G:** The many consequences of chemical- and genetic-based modulation of drug metabolizing enzyme activities. *Life Sci* 1999; **8:** 75-79.
21. **Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, American College of Cardiology, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute:** ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40:** 567-572.
22. **Rosenson RS:** Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; **173:** 1-12.
23. **Rush J, Danzi S, Klein I:** Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *The Endocrinologist* 2006; **16:** 279-285.
24. **Shitara Y, Sugiyama Y:** Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology and Therapeutics* 2006; **112:** 71-105.
25. **Sikka R, Magauran B, Ulrich A, Shannon M:** Bench to bedside: Pharmacogenomics, adverse drug interactions, and the cytochrome P450 system. *Acad Emerg Med.* 2005; **12:** 1227-1235.
26. **Tan KC, Shiu SW, Kung AW:** Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83:** 2921-2924.
27. **Olson BR, Klein I, Benner R, Burdett R, Trzepacz P, Levey GS:** Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. *Thyroid* 1991; **1:** 137-141.
28. **Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET:** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology* 1995; **43:** 55-68.

Levelezési cím: Dr. Bodor Miklós
 Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet A épület
 4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98., Pf. 19
 e-mail: mbodor@internal.med.unideb.hu

MALIGNUS PHAEOCHROMOCYTOMA ESETE – 47 ÉVE TARTÓ KÓRTÖRTÉNET

*Dr. Tőke Judit⁽¹⁾, Balog Beatrice oh.⁽¹⁾, Dr. Csöregh Éva⁽¹⁾, Dr. Jakab Zsuzsa⁽¹⁾, Dr. Dabasi Gabriella⁽²⁾,
Dr. Patócs Attila⁽³⁾, Dr. Rácz Károly⁽¹⁾, Dr. Tóth Miklós⁽¹⁾*

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

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *A sporadikus, látszólag benignus phaeochromocytoma miatt operált betegek egy részében a műtétet követően hosszabb-rövidebb idővel recidív betegség vagy áttétek alakulhatnak ki. A diagnózis idején, távoli áttétek hiányában a primer tumor dignitásának egyértelmű meghatározása jelenleg nem lehetséges. Ezért a betegek utánkövetése a primer tumor eltávolítását követően szükséges. A szerzők egy jelenleg 67 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik, akinél 21 éves korban phaeochromocytoma miatt jobb oldali adrenalectomia történt. A beteg tünete és panaszai 32 éves korában ismét megjelentek, a háttérben álló kétoldali tüdőáttéteket azonban csak a beteg 53 éves korában, 2000-ben lehetett kimutatni. 2000 és 2008 között nyolc alkalommal történt ¹³¹I-MIBG-kezelés, aminek hatására a tüdőáttétek teljes remissziót mutattak. Néhány évvel később mediastinalis lymphadenopathia alakult ki, ami súlyos tüdő- és szív működési zavarokhoz vezetett. Két ciklus ⁹⁰Y-DOTATOC-kezelés a mediastinalis tumormassza részleges remisszióját okozta, amit a vizelettel ürülő catecholaminok mennyisége is megerősített. A rosszindulatú betegség és az általa okozott súlyos szövődmények ellenére betegünk jelenleg kielégítő általános állapotban van, 47 évvel a phaeochromocytoma első diagnózisa után.*

Kulcsszavak: *malignus phaeochromocytoma, ¹³¹I-MIBG-kezelés, ⁹⁰Y-DOTATOC-kezelés, hosszú távú utánkövetés, esetismertetés*

**TŐKE J, BALOGH B, CSÖREGH É, JAKAB ZS, DABASI G, PATÓCS A, RÁCZ K, TÓTH M:
MALIGNANT PHAEOCHROMOCYTOMA – A CASE WITH 47 YEARS HISTORY**

SUMMARY: *Patients undergoing surgery for sporadic, apparently benign phaeochromocytoma not infrequently manifest with local recurrence or metastatic phaeochromocytoma shortly after the operation or after a long time period. In a patient with solitary pheochromocytoma, the differential diagnosis between benign and malignant pheochromocytoma is often impossible even using the most sophisticated techniques. Therefore, long-term postoperative follow-up of these patients is indispensable. The authors report the history of a 67-year-old woman who underwent unilateral adrenalectomy for pheochromocytoma at the age of 21 years. Her signs and symptoms recurred at the age 32 of years, however, the underlying bilateral pulmonary metastases have been diagnosed at the age of 53 years in 2000. Between 2000 and 2008, she was treated with 8 courses of ¹³¹I-MIBG which resulted in a complete remission of pulmonary metastases. Some year's later mediastinal lymphadenomegaly developed causing severe cardiac and pulmonary complications. Two courses of ⁹⁰Y-DOTATOC treatment resulted in a partial remission of the mediastinal mass and a decrease of elevated urinary catecholamine excretion. Despite the malignant disorder and its complications, our patient is in an acceptable general health and has a good performance status, 47 years after the initial diagnosis of pheochromocytoma.*

Keywords: *malignant pheochromocytoma, ¹³¹I-MIBG therapy, ⁹⁰Y-DOTATOC treatment, long-term follow-up, case report*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 412–417.

A phaeochromocytomák és a paragangliomák ritka, catecholamintermelő endokrin tumorok. A daganatsejtek az embrionális velőcsőből kifejlődő kromaffin sejtekből származnak. A tumorok a vegetatív idegrendszer bármely anatómiai helyén előfordulhatnak. A WHO

ajánlása alapján a mellékvesevelőben kialakuló daganatokat phaeochromocytomának, a vegetatív idegrendszer egyéb helyein kialakult tumorokat paragangliomának nevezzük. A paragangliomák további besorolása az elhelyezkedés alapján történik, így megkülönbözte-

tünk kismedencei, hasi, mediastinalis vagy intrathoracalis és fej-nyaki paragangliomákat.⁵ A phaeochromocytomák incidenciája 0,4-9,5 beteg/1 millió ember, a paragangliomák esetében az előfordulási gyakoriság 1,5 beteg/1 millió ember. A daganatok kialakulása a harmadik-negyedik életévétizedben a leggyakoribb, a betegség előfordulása férfiakban és nőkben egyenlő arányú. A tumorok 90%-a jóindulatú, azonban az esetek kb. 10%-a rosszindulatú körlefolyást mutat. A malignitás meghatározása komoly diagnosztikai kihívást jelent, mivel jelenleg nem ismert olyan hisztológiai vagy egyéb marker, ami a dignitást egyértelműen eldönthetné. A WHO legutóbbi iránymutatása alapján a malignitás egyetlen kritériuma a távoli áttétek jelenléte. Ezek az áttétek azonban a primer daganat eltávolítása után is megjelenhetnek, ami azt jelenti, hogy sok esetben a malignitás igazolása csak a primer daganatszövet eltávolítását követően eltelt hosszabb-rövidebb idő után lehetséges.¹⁴ A betegség kórjólata benignus kórkép esetén kedvező, az 5 éves túlélési arány 89%-os. A rosszindulatú phaeochromocytomában szenvedő betegek 5 éves túlélési aránya ennél rosszabb, a közlések szerint 20–70%-os.¹⁶

Jelen közleményben a szerzők egy 67 éves, malignus phaeochromocytomában szenvedő nőbeteg kórtörténetét mutatják be, akinél a daganatáttétek megjelenése a primer tumor eltávolítása után 32 évvel volt igazolható. Az esetbemutatás mellett a szerzők összefoglalják a phaeochromocytoma-metasztázisok jelenleg elérhető kezelési lehetőségeit.

Esetismertetés

A jelenleg 67 éves nőbeteg 20 éves korában tapasztalt először típusos, phaeochromocytomára jellemző klinikai tüneteket (paroxysmalis tachycardia, fejfájás, egy alkalommal tüdőoedema). Az endokrinológiai kivizsgálás katecholamintermelő, jobb oldali mellékvesedaganatot igazolt, aminek sebészeti eltávolítása 1968-ban megtörtént. A 11 × 10 × 6 cm-es, 350 g-os tumor szövettani vizsgálata phaeochromocytomát igazolt. A beteg családi anamnézisében phaeochromocytoma nem fordult elő. A műtétet követően a beteg tünetmentessé vált, két egészséges gyermeket szült. 1979-ben a panaszok újból jelentkeztek. Paroxysmalis, a hajnali órákban fellépő, erős tarkó táji fájdalom, szívdobogásérzés, mellkasi szorító fájdalom miatt ismételt endokrinológiai kivizsgálás indult, azonban a felmerült phaeochromocytoma-recidiva gyanúját az akkor rendelkezésre álló módszerekkel [normális vanillin-mandulasav- (VMA-) ürítés, glukagonnal és metoclopramidral végzett provokációs tesztek] nem lehetett megerősíteni.

Tüdőszűrés során, 2000-ben a jobb tüdőben több kerek árnyékot találtak. A transthoracalis tüdőbiopsziával nyert minták citológiai vizsgálata phaeochromocytoma-metasztázist igazolt. 24 órás vizeletgyűjtéssel megnövekedett VMA-ürítést találtak (20 mg/nap, norm.: 3,6–6,5 mg/nap). ¹³¹I-MIBG-szcintigráfiával mindkét tüdőfélben számos, 1–1,5 cm-es, kerek, fokozott izotópfelvételű képlet ábrázolódott, ezért a beteg 2000 és 2008 között hét alkalommal nagy dózissal (3700 MBq/alkalom) ¹³¹I-MIBG izotóppezelésben részesült. A tüdőáttétek vonatkozásában az izotópterápia hatékonynak

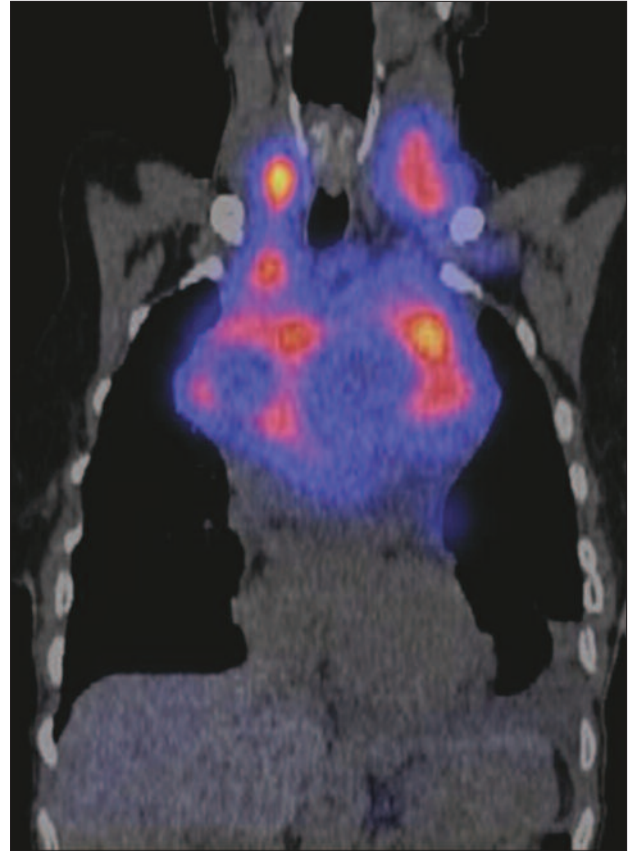
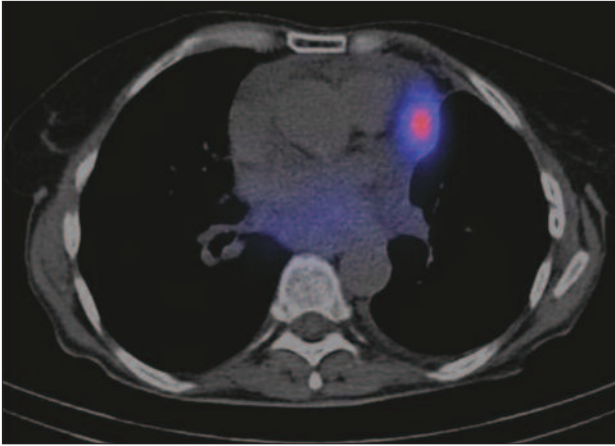
bizonyult, a 7. kezelés után készített szcintigráfiás felvételek az áttétek komplett remisszióját mutatták.

2008-ban rekedtség, hirtelen beszédzavar és bal oldali n. recurrens paresis alakult ki. Mellkasi és hasi CT-vizsgálat patológiás mediastinalis nyirokcsomókat igazolt (1. ábra), amelyek kóros MIBG radiofarmakon felvételt mutattak. 18FDG-PET-CT vizsgálat a bal felső tüdőlebenyben is áttéteket mutatott ki, a VMA-ürítés a referenciatartomány felső határán volt (13,4 mg/nap; norm.: 1,4–13,6 mg/nap). 2009-ben bal felső tüdőlebeny reszekciója történt. A műté-



1. ábra. Mellkas-CT-vizsgálat felvételei (2008. 12. 20)

A bal hilus előtt a mediastinumban egy 38 mm-es és egy 22 mm-es képlet ábrázolódik, amelyek patológiás mediastinalis nyirokcsomóknak felelnek meg. A tüdőparenchymában kóros nincs



2. ábra. Az első ⁹⁰Y-DOTATOC-kezelés után készült posztterápiás scan felvételei

Intenzív izotópfelvétel látható a mediastinalis tumortömegben, leginkább az aorto-pulmonalis régióban. A bal főhörgő komprimált. Mindkét supraclavicularis régió nyirokcsomói érintettek. Az arteria pulmonalis truncusa mellett is látható egy, az epi-, illetve pericardiumot érintő tumormassza

ti radikalitás érdekében a tumoros folyamat által érintett bal oldali nervus vagus is feláldozásra került. A szövettani vizsgálat a tüdőparenchymában daganatszövetet nem igazolt, a hilusi mintát pheochromocytoma nyirokcsomóáttétének véleményezték. 2011-ben a CT-vizsgálat jelentős mediastinalis lymphadenopathiát igazolt. Bronchoszkópos vizsgálat a bal főhörgő tumoros infiltrációját mutatta. Mellkassebészeti konzílium a mediastinalis-paraaorticus

daganat sebészeti eltávolítását nem tartotta lehetségesnek. Mivel a tumormassza intenzív MIBG-felvételt mutatott, 2012-ben ismételt nagy dózisu ¹³¹I-MIBG izotópkezelés történt (4033 MBq, kumulatív dózis 30 GBq).

Oktreotid-szcintigráfia a mediastinalis és hilaris nyirokcsomókonglomerátum intenzív izotópfelvételét igazolta. 2013. márciusban (2. ábra), és júniusban a beteg 90Y-DOTATOC-kezelésben



3. ábra. A mediastinalis tumormassza ábrázolódása mellkasi, coronalis síkú CT-felvételeken az ⁹⁰Y-DOTATOC-kezelések előtt (2012) és után (2013, 2014).

A képeken a tumormassza méretének csökkenése látható

1. táblázat. Vizelettel ürülő catecholaminok és a szérumban kromogranin-A mennyiségének alakulása

	VMA (mg/nap)	HVA (mg/nap)	NA (µg/nap)	Adrenalin (µg/nap)	Dopamin (µg/nap)	MN (µg/nap)	NMN (µg/nap)	3-metoxi- tiramín (µg/nap)	CgA (ng/ml)
Ref. tartomány	1,8–6,7	0,0–6,2	12,1–85,5	1,7–22,4	0–498	64–302	162–527	103–434	19,4–98,1
2011. 07. 06.	29,2	4,6	427	alacsony	179	94	19992	1946	5040
2011. 07. 07.	21,6	2,7	278	0,5	123	56	15588	1379	5505
2013. 05. 22.	-	-	-	-	-	945	46271	7934	-
2013. 10. 11.	19,1	4,1	-	-	-	184	7449	904	-
2014. 05. 22.	34,7	5,7	612	1,7	502	402	6964	1461	4428

Rövidítések: VMA: vanillin-mandulasav; HVA: homovanillinsav; NA: noradrenalin; MN: metanefrin; NMN: normetanefrin; CgA: kromogranin-A

részesült Baselben, alkalmanként 120 mCi dózisban. A kezelést követő felvételeken az ismert mediastinalis, ill. pericardialis tumormasszán kívül egyéb izotópfelvételt nem észleltek, így a rekesz alatti régiókban és a csontokban sem. A 2. kezelés másnapján készült felvételeken a bal főhörgő kompressziója mérséklődött, a pericardialis tumortömeg legnagyobb átmérője 70 mm-ről 64 mm-re csökkent.

Az 1. DOTATOC-kezelés utáni napon súlyos, atrioventricularis nodalis re-entry tachycardia alakult ki, ami miatt lassú pálya abláció történt a Semmelweis Egyetem Kardiovaszkuláris Centrumában. A későbbiekben a ritmuszavar nem ismétlődött. 2013. szeptemberben pericardialis carcinosissal magyarázott pericardialis tamponád miatt pericardiocentesis történt. Palliatív célzattal, a bal főhörgőt elzáró tumormassza miatt bronchoszkópia során a bal felső lebeny csonkban levő tumort elektrokauterrel reszekálták, és egy öntáguló fémstentet helyeztek be.

A második DOTATOC-kezelés után 4 és 11 hónappal történt mellkasi CT-vizsgálatok a mediastinalis tumortömeg fokozatos zsugorodását jelezték (3. ábra). A vizelettel ürülő catecholamin-metabolitok vizsgálata is a daganat parciális remisszióját jelezte (1. táblázat). A beteg általános állapota, erőnléte jelentősen javult. A radiológiai és biokémiai remisszió a kézirat leadásakor (2014. augusztus) is tart.

A beteg perifériás véréből nyert DNS-minták molekuláris genetikai vizsgálata az SDHB és SDHD géneken mutációt nem igazolt.

Megbeszélés

A pheochromocytomában szenvedő betegek megfelelő kezelési stratégiájának kialakításához ideális lenne, ha a primer daganat kivizsgálása során, illetve a tumor sebészeti eltávolítását követően egyértelműen megállapítható lenne a daganat dignitása. Jelenleg intenzív patológiai kutatások tárgya olyan szövettani pontrendszer kidolgozása vagy megfelelő biomarker azonosítása, amely egyértelműen azonosítaná a malignus pheochromocytomákat.^{12, 13} A pheochromocytoma malignitásának megállapítása azonban még napjainkban is csak áttétes betegség igazolása esetén lehetséges. Egy közelmúltban megjelent, mintegy 1500 pheochromocytoma miatt operált beteg adatait összefoglaló meta-

analízis szerint az esetek csupán 5,5%-ában lehet a műtét idején áttétet kimutatni. A betegek több, mint 90%-a a primer tumor eltávolítását követően klinikailag tumormentessé válik, perzisztáló betegségnek semmilyen klinikai, biokémiai vagy radiológiai jele nincs. Ugyanakkor azt találták, hogy a sporadikus, látszólag benignus tumor miatt operált betegek 11,3%-ában alakul ki a posztoperatív követés során áttétes pheochromocytoma, akár évtizedekkel a primer tumor eltávolítását követően.¹ A pheochromocytomák esetében a mellékvesében kimutatott primer daganat mérete a daganat dignitásának jó, de nem kellően szenzitív markere. Az 5 cm-nél nagyobb tumorok gyakrabban malignusak és rosszabb prognózisúak, ugyanakkor a kisebb daganatok is lehetnek rosszindulatúak.³ Betegünknel a primer daganat igen nagy volt (11 × 10 × 6 cm), ami retrospektív elemzéssel megerősíti a malignus betegség lehetőségét.

A pheochromocytomák kivizsgálásának sarokköve évtizedek óta a vizelettel ürülő catecholaminok és metabolitjaik mennyiségének meghatározása. Korábban csak a vanillin-mandulasav kiválasztásának vizsgálatára volt lehetőség, azonban ma már a nagyobb diagnosztikai értékű catecholaminok és O-metilált metabolitok (metanefrinek) mennyiségének meghatározására is lehetőség van. A malignus daganatsejteknél gyakori, hogy a catecholaminok bioszintéziséhez szükséges enzimek expressziója csökkent, ami a catecholamin-prekursorok és metabolitjaik felhalmozódásához vezet. Ezzel magyarázható, hogy malignus pheochromocytomás betegekben gyakran megnövekedett dopaminürítés észlelhető. Ennek a vizsgálatnak is alacsony azonban a szenzitivitása és a specificitása (mivel benignus tumorok is okozhatnak magas dopaminszintet). Újabb vizsgálatok szerint a dopamin O-metilált metabolitja, a metoxi-tiramín érzékenyebb jelzője a metasztatikus betegség megjelenésének.⁶ Betegünk esetében a primer daganat kivizsgálásakor csak a VMA meghatározására volt lehetőség. A betegség későbbi, metasztatikus szakaszában azt találtuk, hogy – bár a

dopamin mennyisége normális volt – az O-metilált metabolitja nagy mennyiségben ürült a vizelettel. Emellett a noradrenalin és a normetanefrin mennyisége is emelkedett volt (csak 2011-től került meghatározásra).

A malignitás előrejelzésének újabb lehetőségei az egyre szélesebb körben hozzáférhető genetikai vizsgálatok. A legújabb adatok szerint az összes phaeochromocytoma kb. 30%-át örökletes genetikai eltérés okozza, aminek hátterében mintegy 10 féle gén csírasedes mutációit sikerült eddig azonosítani. Az összes eset 25–30%-ában a phaeochromocytoma autoszomális domináns öröklődésű, familiáris tumor szindróma, mint a multiplex endokrin neoplázia (MEN) 2A és 2B, von Hippel–Lindau- (VHL-) szindróma és a neurofibromatosis 1-es típus (NF-1) részjelensége. Az örökletes phaeochromocytomák további csoportját a familiáris phaeochromocytoma-paraganglioma szindrómák alkotják, amelyek hátterében a szukcinil-dehidrogenáz (SDH) enzim A, B, C és D alegységeit kódoló gének, továbbá egyéb gének (SDHAF2, TMEM127, MAX) csírasedes mutációi állnak. Közülük az *SDHB* gén mutációi okoznak legyakrabban malignus phaeochromocytomát: az *SDHB* mutációt hordozók kb. 20–50%-ában rosszindulatú phaeochromocytoma alakul ki, továbbá az összes malignus phaeochromocytomás eset kb. 50%-át *SDHB* mutáció okozza.¹⁵ Betegünk esetében familiáris tumor szindróma nem igazolódott, a negatív családi körelőzmény alapján az eltávolított primer phaeochromocytoma sporadikus volt. A genetikai diagnózis algoritmusának ajánlásait figyelembe véve,⁷ a molekuláris genetikai vizsgálat során az *SDHB* és az *SDHD* gének mutációanalízise történt meg, azonban mutáció nem volt kimutatható.

A betegek kivizsgálása és posztoperatív követése során érdemes néhány radiológiai aspektust is figyelembe venni. A CT- és MRI-vizsgálatokon kívül a phaeochromocytomák detektálásának hagyományos módja a metajód-benzilguanidin- (MIBG-) szcintigráfia. Malignus phaeochromocytomák, illetve metasztatikus esetekben azonban előfordulhat, hogy a tumor jelenléte ellenére az MIBG-scan negatív eredményt ad. Ennek hátterében a daganatos sejtek csökkent noradrenalin-transzporter-expressziója állhat, így a katecholamin-prekursor MIBG nem jut be a daganatos sejt citoplazmájába. A legtöbb álnegatív MIBG-szcintigráfias eredményt VHL-szindrómában és *SDHB* mutációk által okozott tumorok esetében figyelték meg. Ezekben az esetekben a ¹⁸F-DG-PET-CT használata indokolt, amivel a metasztatikus tumorok is kimutathatók.¹⁰ Ha a metasztatizáló malignus daganat felveszi az izotóppal jelölt (általában ¹²³I vagy ¹³¹I) MIBG-t, akkor nagy dóziszú izotóp mellett az MIBG terápiás célra is felhasználható.^{2, 17} A szomatosztatinanalógok (pl. oktreotid) kettős – diagnosztikai és terápiás – használata ugyanezen az elven történik. Ezek a vegyületek a neuroendokrin daganatsejteken expresszálandó szomatosztatinreceptorokhoz kötődnek.⁹ Betegünk esetében a phaeochromocytoma áttéteinek kimutatása és a primer

tumor eltávolítása között 32 év telt el. Az áttétek intenzív izotóppal jelölt ¹³¹I-MIBG halmozást mutattak, ezért az áttétes betegség első kezeléseként hét éven keresztül nagy dóziszú ¹³¹I-MIBG-terápia történt. A kezelés hatására a pulmonalis áttétek teljes remissziót mutattak. A metasztatikus betegség második szakaszában, pozitív oktreotid-szcintigráfia alapján DOTATOC-kezelés történt, ami részleges remissziót okozott, a beteg klinikai állapotának nagymértékű javulása mellett.

A betegünknel 2013-ban kialakult, sürgősségi ellátást indokló eseményeket (AVNRT tachycardia, pericardialis tamponád, bronchusobstrukció) a daganatos betegség szövödményeinek tekintjük, bár a tachycardia esetében – az időbeli szoros egybeesés miatt – felmerül a DOTATOC-kezelés a szerepe is.

A phaeochromocytoma miatt operált betegek utánkövetésének fontosságát betegünk kórtörténete, valamint a fentebb bemutatott epidemiológiai adatok is igazolják. Az említett metaanalízis eredményeit figyelembe véve, a szerzők ajánlása szerint a műtét után egy évvel, majd a továbbiakban két évente a betegünk részletes klinikai (adrenerg tünetek és vérnyomás ellenőrzése) és laboratóriumi (vizelettel ürülő katecholaminok mennyiségének meghatározása) ellenőrzés szükséges. Ha a phaeochromocytoma hátterében örökítő betegség igazolódik vagy az eltávolított daganat 5 cm-nél nagyobb, a műtét után 6 hónappal, majd évente szükséges az említett paraméterek ellenőrzése. A betegek utánkövetése minden esetben élethosszig kell, hogy tartson. Az utánkövetés ezen stratégiáját más szerzők is megerősítették.^{4, 8, 11}

Következtetések

Betegünk kórtörténete azt példázza, hogy phaeochromocytoma sikeres eltávolítása után hosszú évekkel-évtizedekkel is jelentkezhet metasztázis. Betegünkben a tüdőkből és a mediastinalis nyirokcsomókban jelentkező daganat egyértelműen metasztatikus betegségnek felelt meg, multifokális aszinkron tumor lehetősége kizárható volt. Megfelelő kezelés mellett a malignus metasztatikus phaeochromocytoma is lehet hosszú éveken át stabil vagy csak minimálisan progresszív.

Betegünk esetében a ¹³¹I-MIBG izotóp egyértelműen hatékonyan bizonyult a tüdőáttétek kezelésében, azok komplett remissziójára vezetve. A betegség legújabb szakaszában elvégzett két DOTATOC-kezelés részleges remisszióra vezetett, a beteg általános állapotának lényeges javulását eredményezve.

Irodalom

1. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, Plouin PF: Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012; **44**: 385-389.

2. **Arias Martinez N, Barbado Hernandez FJ, Couto Caro R, Gil Guerrero L, Coronado Poggio M, Navarro T, Gomez Cerezo J, Casal Esteban V, Vazquez Rodriguez JJ:** [Treatment of malignant pheochromocytoma with 131I MIBG: a long survival]. *An Med Interna* 2003; **20**: 575-578.
3. **Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, Busaidy N, Cote GJ, Perrier N, Phan A, Patel S, Waguespack S, Jimenez C:** Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 717-725.
4. **Baudin E, Habra M, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Rouche J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Leboulleux S, Jimenez C:** Therapy of endocrine disease: Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014; **171**: R111-22.
5. **DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU (eds):** Tumours of endocrine organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
6. **Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, Mannelli M, Linehan WM, Adams K, Timmers HJ, Pacak K:** Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 2012; **48**: 1739-1749.
7. **Erlc Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Mussig K, Muresan M, Schaffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plockinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HP:** Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 6378-6385.
8. **Goldstein RE, O'Neill JA, Jr., Holcomb GW, 3rd, Morgan WM, 3rd, Neblett WW, 3rd, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott HW, Jr.:** Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; **229**: 755-764; discussion 764-756.
9. **Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Singh S, Law C:** Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; **24**: 294-308.
10. **Havekes B, Lai EW, Corssmit EP, Romijn JA, Timmers HJ, Pacak K:** Detection and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas: current standing of MIBG scintigraphy and future role of PET imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; **52**: 419-429.
11. **Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, Friberg P, Oden A, Stenstrom G, Hansson G, Stenquist O, Wangberg B, Tisell LE, Jansson S:** Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. *J Intern Med* 2005; **258**: 55-66.
12. **Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M:** Pathological grading for predicting metastázis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014; **21**: 405-414.
13. **Korevaar TI, Grossman AB:** Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential. *Endocrine* 2011; **40**: 354-365.
14. **Lowery AJ, Walsh S, McDermott EW, Prichard RS:** Molecular and therapeutic advances in the diagnosis and management of malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Oncologist* 2013; **18**: 391-407.
15. **Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C:** Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *Jama* 2004; **292**: 943-951.
16. **Timmers HJ, Brouwers FM, Hermus AR, Sweep FC, Verhofstad AA, Verbeek AL, Pacak K, Lenders JW:** Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2008; **15**: 1127-1133.
17. **van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP:** (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; **80**: 487-501.

Levelezési cím: Dr. Tőke Judit
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088, Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: tokejudit@hotmail.com

A LEUKOTRIÉNEK, MINT A GYÓGYSZERKUTATÁS CÉLPONTJAI

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI-OGYI

ÖSSZEFOGLALÁS: *A gyulladásoos kórképek – ezek közül is különösen a légúti megbetegedések – kialakulásában fontos szerepet játszanak az ún. leukotriének. A szerző a közleményben sorra veszi azokat az enzimeket, endogén anyagokat, amelyek összefüggésben állnak az arachidonsav metabolizmusával, az ún. arachidonsav-kaszkáddal. Kifejlesztés alatt álló vegyületek, vagy már régóta alkalmazott gyógyszerek hosszabb-rövidebb ismertetésére is sor kerül.*

Kulcsszavak: *arachidonsav, arachidonsav-kaszká, leukotriének, 5-lipoxigenáz enzim, cisz-LT₁-receptor-antagonisták, 5-lipoxigenáz-inhibitorok, LTA₄-hidroláz enzim inhibitorok*

EGGENHOFER J: LEUKOTRIENES, AS TARGETS OF DRUG RESEARCH

SUMMARY: *Leukotrienes are playing very important role in the development of inflammatory, especially respiratory diseases. The author lists those enzymes, endogenous materials which are connected with the metabolism of arachidonic acid in other words arachidonic acid cascade. This article refers briefly to those products which are under development or drugs which have already been used for several years in the practies.*

Keywords: *arachidonic acid, arachidonic acid cascade, leukotrienes, 5-lipoxigenase enzim, cis-LT₁-receptor antagonists, 5-lipoxigenase inhibitors, LTA₄-hydrolase enzim inhibitors*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 418–423.

A gyulladásoos megbetegedések kialakulásában igen fontos szerepet játszó endogén anyagok az arachidonsav metabolizmus során keletkező leukotriének. Ez a metabolizmus, azaz más néven az arachidonsav-kaszká többlépcsős folyamat, amelyben számos, többségében proinflammatorikus hatással rendelkező anyag keletkezik. Ebben a többfelé ágazó endogén reakció-sorban meghatározó szerepet játszanak a katalitikus hatású enzimek. A metabolikus folyamatban mind a gyulladások kialakulásában részt vevő endogén anyagok – elsősorban a leukotriének –, mind a keletkezésüket katalizáló enzimek kiváló célpontot jelentenek terápiás hatással rendelkező molekulák kifejlesztésére.

A következőkben egyrészt a fiziológiás folyamat részletezésére, másrészt terápiás hatással rendelkező molekulák, hatóanyagok ismertetésére kerül sor.

Arachidonsav

Az arachidonsav többszörösen telítetlen zsírsav. Kémiai neve: eikozá-tetraénsav. Bizonyos megközelítésekben arachidonsavnak neveznek mindenfajta eikozá-tetraénsavat. Ugyanakkor a tudományos világ megfogalmazása szerint arachidonsav csakis az eikozá-5,8,11,14-tetraénsav.^{2, 14}

A szervezetben a sejtmembrán foszfolipidjeiből hidrolízis útján, elsősorban a foszfolipáz-A₂ enzim közreműködésével válik szabaddá. A szabaddá vált arachidonsavnak ezt követően három féle útja lehet: visszaalakul foszfolipidekké, kidiffundál a sejtekből vagy metabolizálódik. A metabolizáció vagy más néven az ún. arachidonsav-kaszká oxidációs folyamat, amelyet intracellulárisan három enzim – a ciklooxigenáz, a lipoxigenáz és a citokró, P450 izoenzimek – katalizál.

A metabolikus folyamatban az arachidonsav-kaszkában a ciklooxigenáz enzim katalizálja a prostaglandinok, a tromboxán-A₂ és a prostaciklin (PGI₂) képződését. A ciklooxigenáz enzim több izoformája ismert. Ezek a COX-1 és a COX-2 génben kódoltak. A COX-1 gén a konstitutív COX-1 izoenzimet, a COX-2 gén az indukálható COX-2 izoenzimet kódolja.

A ciklooxigenáz enzim a gyulladásoos folyamatok, kórképek gyógyszeres terápiájában sikeresen és nagy gyakorisággal alkalmazott nem szteroid gyulladásgátlók célpontja.

Az arachidonsav metabolizmusában a ciklooxigenáz enzimrendszer mellett az 5-lipoxigenáz enzim (5-LO) játszik fontos szerepet. Az 5-lipoxigenáz a leukotriének és a HIETE képződését katalizálja. A leukotriének a sejtmembránban elhelyezkedő kofaktor közreműködésével képződnek arachidonsavból.

A *citokróom-P450* izoenzimek a gyógyszer-metabolizmus, ezen keresztül a gyógyszerhatás alapenzimei.

Leukotriének

A leukotrién elnevezés egyrészt abból ered, hogy a csoport tagjait először a leukocytákban mutatták ki, másrészt pedig abból, hogy a konjugált trién szerkezeti elem mindegyik leukotrién kémiai szerkezetében megtalálható. Számos gyulladásos és allergiás kórképben – a légzőszervrendszert is beleértve – fontos kémiai mediátorok.¹⁴

Két csoportba sorolhatók. Az egyik csoport az ún. proinflammatorikus hatású *leukotrién-B₄* (LTB₄), a másik csoportot a görcskeltő *leukotrién-C₄*, *leukotrién-D₄* és *leukotrién-E₄* alkotja. Ezt a csoportot a szakirodalom összefoglaló néven *ciszteinil-leukotriéneknek* (más néven peptidinil-leukotriének) nevezi.

A leukotriének bioszintézise az ún. lipoxigenáz út. Itt az első lépésben a szabad arachidonsavból két egymást követő reakcióban leukotrién-A₄ (LTA₄) keletkezik. Ezt az átalakulást az 5-lipoxigenáz enzim katalizálja. Az enzim számára az arachidonsav-forrás a sejtmembránban lévő kofaktor, az 5-lipoxigenáz-aktivátor-protein, a FLAP. Ezt a bioszintézis két különböző útja követi. Az egyik útból az LTA₄-ből az LTA₄-hidroláz (LTA₄-H) enzim által katalizált sztereoselektív hidrolízissel LTB₄ keletkezik. Az LTB₄ a legjelentősebb kemotaktikus molekulák egyike. Az LTB₄ és a folyamatban igen fontos szereppel bíró LTA₄-hidroláz enzim részletes ismertetésére a későbbiekben kerül sor.⁵ A bioszintézis másik lépésében az LTA₄-ből az LTC₄-szintáz enzim először LTC₄-et produkál, majd ezt követi az LTD₄ és az LTE₄ képződése. Ezek a már említett ciszteinil-leukotriének.¹⁰

Leukotriénekre ható szerek

Ciszteinil-leukotrién-receptorok

A ciszteinil-leukotriének (cisz-LT) a leukotriének igen fontos csoportját alkotják. Az arachidonsav metabolizmusának termékei. Ez az ún. lipoxigenáz út. A folyamatot – mint ahogy az már említésre került – az 5-LO, a FLAP kofaktor és az LTC₄-szintáz enzim katalizálja. A metabolizmus során az első termék az LTC₄, amelyből a további metabolikus lépések során keletkezik az LTD₄ és az LTE₄. Ezek az ún. ciszteinil-leukotriének. Simaizom-, bronchus- és coronariagörcsöt képesek kiváltani. Bronchusgörcsöt kiváltó hatásuk a hisztaminénál mintegy 1000-szer erősebb. Különböző patofiziológiai rendellenességekben, állapotokban játszanak jelentős szerepet, beleértve az asztmát és az allergiát. A három ciszteinil-leukotrién közül az LTC₄ és az LTD₄ közel azonos farmakológiai aktivitással rendelkezik, míg a leggyengébb hatású az LTE₄. Hatásukat a cisz-LT₁- és a cisz-LT₂-receptorokon keresztül fejtik ki. A cisz-LT₁-receptorok a légúti simaizomsejtekben és

macrophagokban, illetve más proinflammatorikus sejtekben található. Ezek a receptorok vesznek részt a bronchusgörcs kialakulásában.⁵

Cisz-LT₁-receptor-antagonisták

Ebbe a gyógyszer-csoportba sorolható a pranlukaszt, a montelukaszt és a zafirlukaszt.

Pranlukaszt

Az orálishan aktív leukotriénreceptor-antagonistákra vonatkozó, mintegy 10 évet felölelő, széles körű szakirodalom szerint a pranlukaszt volt az első, már klinikai gyakorlatban is alkalmazott cisz-LT₁-receptor-antagonista. Első klinikai vizsgálataira 1987-ben Japánban került sor. Ezt követően csak 10 évvel később, 1997-ben közölte az irodalom az első Európában végzett klinikai vizsgálatot. A preklinikai és humán vizsgálatok is igazolták leukotriénreceptor-antagonista hatását.¹¹

Montelukaszt

A Mont a molekula nevében a gyógyszert kifejlesztő Merck gyógyszer-cég működési helyére, Montrealra utal.⁸

A montelukaszt orálishan aktív vegyület. Erős affinitással és magas szelektivitással kötődik a cisz-LT₁-receptorhoz. Klinikai vizsgálatokban mindössze 5 mg-os adagban is már jelentős mértékben blokkolta a belélegzett LTD₄ által indukált bronchoconstrictiót. Szájon át történő alkalmazást követően 2 órán belül bronchodilatációt figyeltek meg. A β-receptor-agonisták és a montelukaszt egy időben történő alkalmazásakor a bronchustágító hatás összeadódott.

Terápiás javallatok

A montelukaszt hatóanyagot tartalmazó Singulair 10 mg filmtabletta OGYI által elfogadott hivatalos Alkalmazási előíratában következőképpen került megfogalmazásra:

A Singulair kombinációs terápiaként javallt az asztma kezelésében, azon betegek esetében, akik enyhe vagy közepes fokú perzisztáló asztmában szenvednek, és akiknél az inhalációs kortikoszteroidok és a szükség szerint adagolt rövid hatású β-receptor-agonisták nem biztosítják kielégítően az asztma klinikai kontrollját. Azon asztmás betegek esetében, akiknél a Singulair az asztma kezelésére javallt, a Singulair enyhíti a szezonális allergiás rhinitis tüneteit is.

A Singulair az asztma megelőzésére is javallt olyan esetekben, mikor a predomináns ok a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictio.

A montelukaszt terápiás hatása az asztma jellegzetes tüneteire igen rövid idő alatt, már egy napon belül jelentkezik.

A gyomor-bél rendszerből gyorsan szívódik fel. A plazma-csúskoncentráció éhgyomorra adva felnöttek-

nél a bevételt követően 3 óra alatt kialakul. Előnye, hogy a naponta egyszeri alkalmazás elegendő.

Speciális betegcsoportok

Idős betegek: Időskorban történő alkalmazás esetén nem szükséges a dózis módosítása.

Veseelégtelenség fennállásakor: Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs ok dózismódosításra. Vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával még nem végeztek vizsgálatokat.

Májelégtelenség fennállásakor: Enyhe vagy közepes súlyos májelégtelenségben dózismódosítás nem szükséges. Súlyos májelégtelenségben szenvedőkre vonatkozóan adatok nem állnak rendelkezésre.

Terhesség alatti alkalmazás: Állatkísérletekben végzett célzott vizsgálatok nem mutattak embrionális/magzati fejlődési rendellenességeket. Humán tapasztalatok csak csekély mértékben állnak rendelkezésre. A montelukaszt terhesség alatti alkalmazása során szerzett adatok nem utalnak arra, hogy a szer alkalmazása okozati összefüggésben állna a forgalomba hozatalt követően ritkán jelentkező rendellenességekkel.

A készítmény terhességben csak akkor adható, ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás időszakában történő alkalmazás: Patkányokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a montelukaszt kiválasztódik az anyatejbe. Ugyanakkor nem ismeretes, hogy emberi anyatejbe is kiválasztódik-e.

A készítmény szoptatás időszakában csak akkor adható, ha az egyértelműen szükséges.

Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése: A montelukaszt várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Igen ritka esetekben azonban alkalmazása során jelentettek álmodást vagy szédülést.¹³

Zafirlukaszt

A zafirlukaszt orálisan ható, nagymértékben szelektív és hatékony cisz-LT₁-receptor-antagonista vegyület. Kompetitív antagonistája az LTC₄-, LTD₄- és LTE₄-peptidil-leukotriéneknek, amely molekulák az SRS-A („slow reacting substance of anaphylaxis”) komponensei. *In vitro* vizsgálatok szerint a zafirlukaszt egyenlő mértékben gátolja az emberi légutakban mindhárom ciszteinil-leukotrién (LTC₄, LTD₄, LTE₄) simaizomösszehúzó hatását. A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy hatását specifikusan a leukotriénreceptorokon fejti ki, és nem hat a prosztaglandin-, a tromboxán-, a kolinerg (acetil-kolin-) és a hisztaminreceptorokon. Blokkolva a ciszteinil-leukotriéneknek a cisz-LT₁-receptorokon kifejtett hatását, csökkenti a légutak összeszűkülését, a tüdőben a nyák feldúsulását és a légutak gyulladását.

A zafirlukaszt plazma-csúcskoncentrációja a bevételt követően kb. 3 órán belül alakul ki. Átlagos felezési ideje kb. 10 óra. Jelentős mértékben metabolizáló-

dik. Metabolitjai számottevő farmakológiai aktivitással nem rendelkeznek.

Terápiás javallatok

A zafirlukaszt hatóanyagot tartalmazó Accolate 20 mg filmtabletta OGYI által elfogadott hivatalos Alkalmazási előíratában következőképpen került megfogalmazásra:

Asthma bronchiale megelőzése és hosszan tartó kezelése felnőtteknél és 12 évesnél idősebb gyermekeknél.

A zafirlukaszt az asztmás rohamok megelőzésére szolgál, ezért a gyógyszert rendszeresen és folyamatosan kell alkalmazni mind tünetmentes periódusban, mind az asthma bronchiale akut exacerbációjának idején. Alkalmazhatóságáról fontos tudni, hogy nem alkalmas az akut asthma bronchiale roham során fellépő bronchospasmus megszüntetésére.

Bár a hivatalos Alkalmazási előíratban mint terápiás javallat nem szerepel, de a szakirodalom adatai szerint allergiás rhinitis kezelésében, annak tüneteinek csökkentésére is alkalmazzák.¹

Speciális betegcsoportok

Idős betegek: 65 év feletti életkorban csökkenhet a C_{max} és az AUC értéke. A mellékhatások gyakoriságának növekedését a klinikai alkalmazás során nem tapasztalták.

Gyermekkor: Biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Amíg a gyermekkori alkalmazásra vonatkozóan további adatok nem állnak rendelkezésre, az Accolate nem javasolt ebben a korcsoportban.

Vesekárosodás: Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, ezért egyértelmű adagolási javaslat nem adható. Ebben a betegcsoportban csak elővigyázatossággal alkalmazható.

Csökkent májműködés esetén: Alkalmazása májkárosodásban, beleértve a májcirrhosist ellenjavallt.

Terhesség alatti alkalmazás: A zafirlukaszt állatkísérletekben nem volt kimutatható hatással a fertilitásra, és úgy tűnik, hogy a szernek nincs teratogén vagy szelektív magzatkárosító hatása.

A gyógyszerkészítmény terhesség ideje alatt csak akkor adható, ha az feltétlenül szükséges, gondosan mérlegelve a terhesség alatt folytatott kezelés hasznát és kockázatát, mivel emberi terhesség során nem bizonyított az, hogy a kezelés nem rendelkezik kockázattal.

Szoptatás időszakában történő alkalmazás: Szoptatás esetén a készítmény nem adható, mivel a zafirlukaszt az anyatejbe kiválasztódik.

Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése: Nem áll rendelkezésre arra vonatkozóan adat, hogy a gyógyszer befolyásolná a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.¹

5-lipoxigenáz

Az arachidonsav lebontásában a COX enzimrendszer mellett az 5-lipoxigenáz (5-LO) enzimnek van jelentős szerepe. Ez az ún. lipoxigenáz út, amelyben első lépésben a szabad arachidonsavból két egymást követő reakcióban leukotrién- A_4 (LTA_4) keletkezik. Ezt az átalakulást az 5-lipoxigenáz enzim katalizálja. Az enzim számára az arachidonsav-forrás a sejtmembránban lévő kofaktor, az 5-lipoxigenáz-aktivátor-protein, a FLAP.

Az 5-LO a lipoxigenáz enzimek családjába tartozik. Feladata a többszörösen telítetlen zsírsavak leukotriénné történő átalakítása. Mivel a leukotriének fontos szerepet játszanak a légzőszervi és gyulladásos betegségekben, az 5-LO enzim gátlása jó célpont lehet olyan gyógyszerek kutatására, amelyek kedvezően befolyásolhatják ezeket a kórképeket.

5-lipoxigenáz-inhibitorok

Zileuton

A zileuton orálisan aktív, specifikus 5-LO-inhibitor, így gátolja az LTB_4 , és ciszteinil-leukotriének – LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 – képződését. Hatását *in vitro* és *ex vivo* kísérletek igazolták. Humán vizsgálatokban a zileuton-előkezelés kivédte a hideg levegő okozta bronchusösszehúzódást asztmában szenvedő betegekben.

Orálisan adva gyorsan felszívódik. A plazma-csúcskoncentráció 1,7 óra alatt alakul ki. Felezési ideje 2,5 óra. A plazmakoncentráció dóziszfüggő.

Terápiás javallatok

A zileuton asztma prevenciójára és krónikus kezelésére javallt felnőtt és 12 évnél idősebb gyermekek részére.

Speciális betegcsoportok

Idős betegek: Az elvégzett vizsgálatok eredményei szerint a 65 év feletti egészséges felnőttek, illetve a 20 és 40 év közötti egészséges fiatalok farmakokinetikai értékei – egyszeri és ismételt alkalmazást követően – hasonlóak voltak.

Veseelégtelenség: Egészséges vizsgálati egyéneknél és enyhe, mérsékelt és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekben a zileuton farmakokinetikája hasonló volt. Hemodialízist igénylő veseelégtelenség esetén sem szükséges dózismódosítás.

Gyermekkor: A zileuton biztonságos alkalmazhatósága és hatásossága 12 év alatti életkorban nem igazolt.

Májkárosodás: Aktív májbetegségben a zileuton alkalmazása ellenjavallt.

Terhesség alatti alkalmazás: Patkányban az anyagegyület és metabolitja is átjut a placentán. Állatkísérletekben a javasolt maximális humán dózis patkányok-

ban fejlődési rendellenességet okozott. Értékelhető és jól kontrollált vizsgálatok eredményei terhes nők bevonásával nem állnak rendelkezésre, ezért a zileuton terhességben csak akkor adható, ha a foetusra nézve a potenciális előny felülmúlja a potenciális rizikót.

Szoptatás időszakában történő alkalmazás: Arra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat, hogy az állatkísérletekhez hasonlóan az emberi anyatejbe is megjelenik-e a zileuton, illetve metabolitja. Mivel számos gyógyszer kiválasztódik az emberi anyatejben, illetve a zileuton célzott állatkísérleteiben tumorkeltő hatás lehetősége volt megfigyelhető, adott esetben eldöntendő, hogy vagy a szoptatást vagy a zileuton adását kell felfüggeszteni, figyelembe véve a kezelés szükségességét az anyára nézve.¹⁶

MK-886, L 663536

Bár az MK-886 kódjelzésű vegyület terápiás hatása nem illik bele az eddig ismertetett vegyületek terápiás indikációjába, mégis meg kell említeni, mivel ez a vegyület is leukotriénantagonista. Gátolja a leukotriének bioszintézisét. Nagy affinitással kötődik a FLAP-hez, és ezáltal blokkolja az 5-LO enzim aktivitását. A leukotriének jelentős szerepet játszanak az atherogenesisben, így feltételezhető, hogy az MK-886 csökkentheti az atherosclerosis kifejlődését. A vegyület tulajdonosai a molekulát sem terápiás, sem diagnosztikai céllal nem szándékoznak gyógyszerre fejleszteni.⁷

LTA_4 -hidroláz enzim és LTB_4

Az arachidonsav metabolizmusában az 5-lipoxigenáz út első lépésében a szabad arachidonsavból két egymást követő reakcióban leukotrién- A_4 (LTA_4) keletkezik. A metabolizmus egyik további útja az LTC_4 -szintáz katalitikus hatására képződő ún. ciszteinil-leukotriének képzése. A másik metabolikus útban az LTA_4 -hidroláz (LTA_4H) enzim által katalizált sztereoszelektív hidrolízissel LTB_4 keletkezik. Az LTA_4 -hidroláz kettős funkcióval rendelkező enzim, epoxid-hidroláz és aminopeptidáz hatása van. Az enzim epoxid-hidroláz aktivitása katalizálja az LTB_4 -produkciót. Ez a hatás az LTB_4 -re nézve specifikus. Az LTB_4 az arachidonsav-kaszkádnak egyik legrészletesebben tanulmányozott és leírt molekulája. A gyulladások lipidmediátora. Kettős tulajdonsággal rendelkezik. Proinflammatorikus és immunstimuláló hatású. A gyulladásos reakciókban részt vevő sejteket aktiválja, és azok hatását felerősíti, ami szövetkárosító hatáshoz vezethet. Mindezzel támogatja a gyulladás kialakulását. Immunstimuláló folyamatokban pedig jelentős mediátor. Megemelkedett szintje bizonyítottan szerepet játszik a gyulladások kóréletében.

Az arachidonsav-kaszkádnak a gyulladásos megbetegedéseket kiváltó LTB_4 hatásának gátlására, csökkentésére két lehetséges pont áll rendelkezésre. Gátolható magának a molekulának a hatása, de gátolható az

LTB₄-képződést katalizáló enzim, az LTA₄-hidroláz hatása is.^{3,9}

LTA₄-hidroláz enzim inhibitorok

JNJ-26993035

A JNJ-26993035 hatásos, szelektív és orálisan aktív LTA₄H-inhibitor. A ciszteinil-leukotriénekre nem hat. *In vitro* és *ex vivo* vizsgálatokban hatása dóziszfüggő. Irodalmi közlések szerint szelektív inhibitor, emeli a gyulladásgátló LXA₄ szintjét, LTB₄-függő gyulladásoz betegségek kezelésében az 5-LO és a FLAP kofaktor gátlásánál jelentősebb terápiás hatással rendelkezhet.⁹

JNJ-40929837

A JNJ-40929837 orálisan aktív LTA₄H enzim inhibitor. Hatását számos klinikai vizsgálatban tesztelték asztma kezelésében és különböző asztma modelleken. A molekula LTB₄-szintet csökkentő hatása az alkalmazott teszteken – teljes vér, köpet – igazolást nyert.³

Cystás fibrosis kezelésére kifejlesztett molekula

A kísérleti fázisban lévő molekulát a fejlesztő gyógyszer-cég a cystás fibrosis nevű ún. orphan kórkép kezelésére szánja. Mivel ennek a betegségnek specifikus állapotmodellje nincs, így *in vitro* és *ex vivo* modelleken vizsgálták a molekula hatását. Az eddigi vizsgálatok igazolták ennek az új, szintetikus kis molekulának LTA₄-hidroláz enzimet gátló hatását. Későbbi klinikai vizsgálatainak feladata lesz a terápiás hatás bizonyítása.¹⁵

LTB₄-receptor-antagonisták

Az LTB₄ specifikus receptorokon keresztül hat. Ezek az LTB₄-receptorok. Számos szelektív és viszonylag hatásos LTB₄-antagonista hatású vegyület vált ismertté, de ezek közül csak néhány – például az LY-293111 vagy az amelubant (BIIL284BS) – érte el a humán alkalmazást klinikai vizsgálatokban.⁶

LY-293111

Az LY-293111 az LTB₄-receptor-antagonisták második generációjának képviselője. A célzott kutatás eredményei azt mutatták, hogy két molekula, az LY-223952 és az LY-255283 – mint az LTB₄-receptor-antagonisták első képviselői – hatásosoknak bizonyultak. Hátrányuk volt, hogy orálisan hatástalanok voltak. A további kutatásokban jelentős mértékű biohasznosulással rendelkező, orálisan hatásos molekulákat kerestek. Ennek a kutatásnak az eredménye az LY-293111 molekula, amely *in vitro* vizsgálatokban jelentős receptorgátló hatást és szelektivitást mutatott. *In vivo* állatkísérletes vizsgálatok is igazolták receptorantagonista hatását és kedvező farmakokinetikai sajátosságát, azaz, hogy orálisan is

aktív. Ezen eredmények alapján feltételezhető volt, hogy az olyan gyulladásoz kórképekben, amelyek kialakulásában az LTB₄ szerepet játszik, hatásos molekula lehet.⁶

Amelubant (BIIL284BS)

Az amelubant új LTB₄-receptor-antagonista. Prodrug. Az anyavegyület az LTB₄-receptorokhoz jelentéktelen aktivitással kötődik, azonban két aktív metabolitja a BIIL260 és a BIIL315 kódjelzésű vegyület jelentős affinitással kötődik az LTB₄-receptorokhoz. A cystás fibrosisban szenvedő felnőtt- és gyermek-betegpopuláció bevonásával végzett klinikai vizsgálatát azonban idő előtt fel kellett függeszteni nagy gyakorisággal jelentkező súlyos légúti mellékhatásai miatt.^{4,12}

Összefoglaló megjegyzések

A fentiekben leírtak összefoglalásaként megállapítható, hogy a gyógyszerkutatás jól használja ki azokat a lehetőségeket, amelyek alkalmasak arra, hogy olyan gyógyszerek jelenjenek meg, amelyek a gyulladásoz betegségek kialakulásában szerepet játszó endogén anyagok, illetve ezek keletkezését katalizáló enzimek aktivitását csökkentik vagy akár blokkolják.

Irodalom

1. Accolate 20 mg filmtabletta (Astra/Zeneca) Alkalmazási előírás
2. **Ádám V (szerk.):** Orvosi Biokémia. Lokális hormonok egyes szervek működését befolyásoló hatása. Az eikozanoidok. Medicina Kiadó 2006; 579-588.
3. **Barchuk W, Lambert J, Fuhr R, Jiang JZ, Berteisen K, Fourie A, Liu X:** Effects of JNJ-40929837, a leukotriene A4 hydrolase inhibitor, in a bronchial allergen challenge model of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; **29**: 15-23.
4. **Birke FW, Meade CJ, Anderskiewitz R, Speck GA, Jenne- wein HM:** In vitro and in vivo pharmacological characterization of BIIL 284, a novel and potent leukotriene B4 receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; **297**: 458-466.
5. **Haeggström JZ:** Structure, function and regulation of leukotriene A4 hydrolase. Leukotrienes as targets for the treatment of asthma. *Current Basic and Clinical Research* 2000; S25-S31.
6. **Jackson WT, Froelich LL, Boyd RJ, Schrementi JP, Saussy DL, Schultz RM, Sawyer JS, Sofia MJ:** Pharmacologic actions of the second-generation leukotriene B4 receptor antagonist LY293111: in vitro studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; **288**: 286-294.
7. L 663536 Wikipedia, the free encyclopedia
8. Montelukast. Wikipedia, the free encyclopedia
9. **Navin LR, Dunford PJ, Xue X, Jiang X, Lundeen KA, Coles F, Riley JP:** Anti-inflammatory activity of a potent, selective leukotriene A4 hydrolase inhibitor in comparison with the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; **321**: 156-1160.
10. Novel leukotriene receptor antagonists and their uses. Szabadalmi leírás

11. Pranlukast. Wikipedia, the free encyclopedia
12. **Schmitt-Grohé S, Zielen S:** Leukotriene receptor antagonists in children with cystic fibrosis lung disease: anti-inflammatory and clinical effects. *Pediatric Drugs* 2005; **7**: 353-363.
13. Singulair 10 mg filmtabletta (MSD Pharma Hungary Kft.) Alkalmazási előírás
14. **Szabó Zs:** A ciklooxygenáz metabolizmus asztmában. Doktori (PhD) értekezés. SE Tudományági Doktori Iskola, Budapest, 2005; 8-16.
15. Törzskönyvi dokumentáció
16. Zyflo – zileuton tablet, film coated (Abbott Lab.). Patients Information

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
GYEMSZI-OGYI
1054 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu

XVI. BUDAPEST DIABETES SZIMPÓZIUM

2015. február 21. szombat 09.00–13.30 óra

Semmelweis Egyetem NET díszterem,

Budapest VIII., Nagyvárad tér 4.

A DIABETOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Szervezők:

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

09.00–09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Az előadások tartama 20 perc + 5 perc diszkusszió

Üléselnök: Dr. Jermendy György

09.30–09.55 Dr. Halmos Tamás: Az inzulinrezisztencia sokszínű arca

09.55–10.20 Dr. Gerő László: Langerhans-sziget-transzplantáció, őssejtterápia diabetesben –
hitek és tények

10.20–10.45 Dr. Kempler Péter: Neuropathia diabetica: egyértelmű kérdések, bizonytalan válaszok

10.45–11.10 Dr. Karádi István: Lipidcsökkentő terápia diabetesben – miért vannak ellentmondások
az új, nemzetközi szakmai irányelvekben?

11.10–11.40 Szünet

Üléselnök: Dr. Halmos Tamás

11.40–12.05 Dr. Wittmann István: Van-e a vesének patogenetikai szerepe a szénhidrátanyagcsere-
zavar kialakulásában és fenntartásában?

12.05–12.30 Dr. Jermendy György: Klinikai tapasztalatok SGLT-2-gátló terápiával

12.30–12.55 Dr. Winkler Gábor: Szulfanilurea vagy DPP-4-gátló? A szulfanilurea-terápia mellett
szóló érvek

12.55–13.20 Dr. Hidvégi Tibor: Szulfanilurea vagy DPP-4-gátló? A DPP-4-gátlók mellett
szóló érvek

Zárszó

13.30 Állófogadás

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

XV. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA

Az Orvostudományi Egyetemek, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság
és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium támogatásával

Budapest, 2015. február 13-14.

A Konferencia helyszíne: **Marriott Hotel, Budapest**

1052 Budapest, Apáczai Csere János u. 4.

A Konferencia elnöke: **Dr. Tulassay Zsolt** akadémikus, egyetemi tanár

Tudományos információ:

Dr. Herszényi László egyetemi docens
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
II. Sz. Belgyógyászati Klinika
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
Tel.: 266-0120, fax: 266-4616
e-mail: herszenyi.laszlo@gmail.com

A továbbképzés tudományos bizottsága:

Dr. Altorjay István
Dr. Herszényi László
Dr. Hunyady Béla
Dr. Tulassay Zsolt
Dr. Vincze Áron
Dr. Wittmann Tibor

Szervezési információ:

Bagdi Károly ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf.: 11.
Tel.: 299-0184, -85, -86
e-mail: kbagdi@convention.hu

PROGRAM

2015. FEBRUÁR 13. PÉNTEK

08.00–08.45	Regisztráció	10.30–11.00	Kávészünet
08.45–09.00	Megnyitó	11.00–12.00	II. SZIMPÓZIUM
09.00–10.30	I. SZIMPÓZIUM		1. Alvadásgátlás májbetegségekben Előadó: Szalay Ferenc
	1. Elhízás és az emésztőrendszer daganatai Előadó: Lohinszky Júlia		2. A hepatitis C kezelésének új távlata Előadó: Hunyady Béla
	2. Az emésztőrendszeri daganatok célzott kezelése Előadó: Dank Magdolna		3. Alkoholos májbetegség: új szempontok Előadó: Baffy György
	3. A gyomor rákelőző állapotai Előadó: Micsik Tamás	12.00–13.00	III. SZIMPÓZIUM
	4. Heveny hasi kórképek időskorban Előadó: Bene László		1. Kezelhető-e a GERD PPI nélkül? Előadó: Herszényi László

	2. A PPI-kezelés vitatott pontjai Előadó: Rácz István		2. Az IBD kezelésének célja, a nyálkahártya gyógyulása Előadó: Molnár Tamás
	3. Terápia Magna Előadó: Herszényi László		3. Mikrobiota és gyulladásoz bélbetegségek Előadó: Lakatos Péter
13.00–14.00	Ebédészünet		4. Gluténérzékenység: az új divat? Előadó: Bajor Judit
14.00–15.30	IV. SZIMPÓZIUM	10.30–11.30	VII. SZIMPÓZIUM
	1. Vastagbél-diverticulosis Előadó: Mihály Emese		1. Nem felszívódó antibiotikumok az emésztőrendszer betegségeiben Előadó: Altorjay István
	2. Fokozott zsigeri érzékenység. Az elmélet és a gyakorlat nehézsége Előadó: Wittmann Tibor		2. Székletátültetés Előadó: Vincze Áron
	3. Ételallergia és az eosinophil oesophagitis – amit a gasztroenterológusnak tudnia kell Előadó: Juhász Márk		3. Gyógyszerforma és -hatás összefüggése gyulladásoz bélbetegségben Előadó: Miheller Pál
	4. Antibiotikumok emésztőrendszeri mellékhatásai Előadó: Czákó László	11.30–12.00	Kávészünet
15.30–16.00	Kávészünet	12.00–13.00	VIII. SZIMPÓZIUM
16.00–18.00	V. SZIMPÓZIUM		1. Crohn-betegség anélis megjelenése Előadó: Csatár Éva
	1. Keringési zavarok ritka májbetegségben Előadó: Székely György		2. Székletinkontinencia Előadó: Lestár Béla
	2. Emésztőrendszeri betegségek kezelése: a gyermek- és felnőttkori átmenet Előadó: Veres Gábor		3. Aranyérbetegség Előadó: István Gábor
	3. A hasnyálmirigy-betegségek minimálisan invazív kezelése Előadó: Harsányi László	13.00–14.00	IX. SZIMPÓZIUM
	4. A gyulladásgátlók új csoportja, a leukotriének Előadó: Eggenhofer Judit		1. We do not dream of success – we work for it Előadó: Elizabeta Suhadolc
	5. Az emésztőrendszeri endoszkópia szövödményei Előadó: Madácsy László		2. Diagnosis and endoscopic treatment of early neoplasia in the upper GI Előadó: Johann Weight
	6. Magisztrális gyógyszerek az emésztőrendszeri betegségek kezelésében Előadó: Birinyi Péter		3. Életminőség és költségek a GERD kezelésében Előadó: Gasztonyi Beáta
	2015. FEBRUÁR 14. SZOMBAT		4. Extraoesophagealis GERD: indokolt-e mindig az endoszkópia? Előadó: Rosztóczy András
09.00–10.30	VI. SZIMPÓZIUM	14:00	Tesztírás, a konferencia zárása, ebéd
	1. Mit tegyünk, ha a biológiai kezelés hatástalan IBD-ben? Előadó: Banai János		