

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



LX. ÉVFOLYAM



2/2007

VANNAK EGYENLETEK,
MELYEK EGYÉRTELMŰEK...

$$E = m \times c^2$$

$$a^2 + b^2 = c^2$$

Ha LDL-C > 3 = SZTATIN + EZETROL®
sztatín-terápia esetén mmol/l

Ha LDL-C > 3 = SZTATIN + **EZETROL**®
sztatín-terápia esetén mmol/l

Manifeszt CV betegség, diabetes, metabolicus sy. vagy tünetmentes nagy kockázatú állapot esetén (www.terapiaskonszenzus.hu).

Amennyiben sztatinkezelés után LDL-C > 3 mmol/l,
használjon **EZETROL**®-t kombinációs terápiában!



Az EZETROL (ezetimib) csak vényre kiadható gyógyszer (II/1. csoport). Egy doboz (30x) filmtabletta térítési díja 1083 Ft (teljes ára: 10 829 Ft, tb-támogatás: 9 476 Ft [a 2007.01.16-tól érvényes Eü-pontok alapján; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu]).

Javallatok: Primer hiperkoleszterinémia diéta melletti adjuváns kezelésére sztatinhoz adva, ha a sztatín önmagában nem elégséges (homozigóta familiáris formában egyéb adjuvánsal is kiegészíthető), III. önmagában adva, ha a sztatín nem megfelelő vagy nem tolerált. Homozigóta fitoszterinémia diéta melletti adjuváns kezelésére. **Ellenjavallatok:** Hiperszenzitivitás bármely összetevőre. Középsúlyos-súlyos májelégtelenségben és szoptatás idején nem adható, terhességben pedig csak akkor, ha feltétlenül szükséges. Sztatinnal együtt adása ellenjavallt terhesség, szoptatás, aktív májbetegség vagy tisztázatlan eredetű, tartós transzamináz-emelkedés esetén. Az együttes alkalmazáshoz kérjük, olvassa el az adott sztatín alkalmazási előírását. **Főbb mellékhatások** (>1%): fejfájás, hasfájás, hasmenés. Sztatinnal együtt emellett: fáradékonyság, székrekedés, flatulencia, hányinger, myalgia, transzamináz-emelkedés. Az esetleges máj- vagy izomhatásokra vonatkozóan az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontja ad részletes tájékoztatást. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1) és a figyelmeztetésekre (4.4).** (OGYI 16109/41/2005).



MSD Magyarország Kft.*
1123 Budapest, Alkotás u. 50.
Telefon: 888-5300, Fax: 888-5382



SCHERING-PLOUGH CE AG
MAGYARORSZÁGI KER. KÉPVISELET
1123 Budapest, Alkotás u. 53.
Telefon: 457-8500, Fax: 457-8510

Az EZETROL (ezetimib) az MSP Singapore Company, LLC bejegyzett védjegye. Copyright © 2006 MSP Singapore Company, LLC. Minden jog fenntartva. Látogasson el honlapunkra: <http://www.ezetrol.hu> * A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata.
09-2007-EZT-2006-HU-1274-J

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

SEMMELEIS EGYETEM
Budapest, 1085 Üllői út 26.

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY **Központi Könyvtár**

- DR. NAGY VIKTOR 79 TÖRVÉNYES GENERIKUMOK ÉS A KLINIKAI EVIDENCIÁK (*Legal generics and clinical evidence*)
- ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK**
- DR. JERMENDY GYÖRGY 87 TIAZOLIDINDIONOK A KLINIKAI GYAKORLATBAN (*Thiazolidinediones in the clinical practice*)
- DR. GERŐ LÁSZLÓ 99 INKRETINEK: A FELFEDEZÉSTŐL A GYÓGYSZERIG (*from discovery to medicine*)
- DR. BARANYI ÉVA 109 INZULINKEZELÉS 1-ES TÍPUSÚ DIABETESBEN (*Insulin treatment in type 1 diabetes*)
DR. WINKLER GÁBOR
- DR. NAGY GÉZA 115 ÚJABB EREDMÉNYEK A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES
DR. ROSTA KLÁRA MELLITUS GENETIKAI TÉNYEZŐIRŐL (*Recent findings
DR. RUZICKA ÉVA about the genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus*)
DR. SOMOGYI ANIKÓ
DR. SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA
- DR. SOMFAI GÁBOR MÁRK 123 DIABETESES RETINOPATHIA A XXI. SZÁZAD ELEJÉN:
DR. FERENCZ MÁRIA PREVENCIÓ, DIAGNOSZTIKA ÉS TERÁPIA (*Diabetic
DR. FIEDLER ORSOLYA retinopathy at the beginning of the 21st century: prevention,
DR. VARGA TÍMEA diagnostics and therapy*)
DR. SOMOGYI ANIKÓ
DR. NÉMETH JÁNOS
- DR. FÖLDES JÁNOS 129 ÚJABB SZEMPONTOK A HYPOTHYREOSIS
KEZELÉSÉBEN (*New aspects in the replacement therapy of
primary hypothyroidism*)
- DR. KONRÁDY ANDRÁS 137 PARADIGMAVÁLTÁS A DIFFERENCIÁLT
PAJZSMIRIGYRÁKOK KEZELÉSÉBEN ÉS
GONDOZÁSÁBAN (*Paradigm shift in the medical
management and follow-up of differentiated thyroid cancers*)
- EREDETI KÖZLEMÉNYEK**
- DR. MOLNÁR JEANNETTE 144 GESZTÁCIÓS DIABETESES ÉS KONTROLL TERHESEK
DR. GARAMVÖLGYI ZOLTÁN SZÉRUMSZELÉN- ÉS C-REAKTÍV PROTEIN
HEROLD MAGDOLNA KONCENTRÁCIÓJA
WIMMER ALEXANDRA OH A TERHESSÉG MÁSODIK TRIMESZTERÉBEN (*Serum
DR. SOMOGYI ANIKÓ selenium and C-reactive protein concentrations of gestational
DR. RIGÓ JÁNOS JR. diabetic and control pregnant women in the second trimester
of pregnancy*)

DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

a legjobb formában



- ✓ Hatékony¹
- ✓ Biztonságos¹
- ✓ Pancreas szelektív²
- ✓ Béta-sejt protektív³

1. Schemthaler G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542. 2. Gribble FM, Ashcroft FM. *Diabetologia* 1999; 42:845-848. 3. KimotoK, Susuki K, Kizaki T et al. *Biochem Biophys Res.Com.* 2003;33: 112-119.

DIAPREL® MR: retard tableta **Összetétel:** 30 mg gliclazidum tablettánként. **Terápiás javallatok:** Nem-inzulindependens (NIDDM) 2-es típusú, diabetes mellitus, ha diétával nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A *Diaprel® MR* napi adagja 30-120 mg; naponta egyszerre kell bevenni. **Kezdő adag:** 30 mg (egy tableta) naponta, amely 2 hetente 30mg-onként módosítható. **Fenntartó kezelés:** 1-3, szükség esetén 4 tableta naponta. Max: napi 120 mg (4 tableta/nap)

Ellenjavallatok: gliclaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; inzulindependens diabetes, diabeteses ketoacidosis és praecoma; súlyos vese- vagy májelégtelenség; miconazol egyidejű adása, terhesség és szoptatás időszaka, súlyos égési sérülés, trauma vagy fertőzés. **Gyógyszerkölcsonhatások:** *Nem adható együtt:* azol típusú gombaölőszerekkel (pl. miconazol) *Óvatosan adható együtt:* acetil-szalicilsavval, szalicilátokkal, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel, egyéb antidiabetikus készítményekkel, β -blokkolókkal; cimetidinnel, ranitidinnel; ACE-gátlókkal fibrátokkal; MAO-inhibitorokkal, szulfonamidokkal; antikoagulánsokkal; tetraciklinekkel; androgénekkkel; bromokriptinnel, piridoxinnal, teofilinnel; kloramfenikollal; alkohollal; flukonazollal. **A gliclazid hatását csökkentik így hyperglykaemiához vezetnek:** enzim induktorok (barbiturátok, fenitoin, rifampicin), triciklikus antidepresszánsok, nikotinsav, danazol, chlorpromazin, progesztinek, rityardin, salbutamol, terbutalin, hormonális fogamzásgátlók, laxatív szerek túlzott alkalmazása, tiazid diuretikumok, kortikoszteroidok, kortikotropin, kalciumcsatorna-blokkolók, glukagon, pajzsmirigyhormonok. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** hypoglykaemia, enyhe gastrointestinalis panaszok, mint émelygés, emésztési zavar, hasmenés és székrekedés. Ritka mellékhatások: pruritus, urticaria, maculopapulás bőrkiütés; anaemia, leucopenia, thrombocytopenia; májenzimek aktivitásának fokozódása; kivételesen ritka esetekben hepatitis. **Farmakodinamiás tulajdonságok:** Az inzulin-szekréciónak serkentve csökkenti a vér glükózsintjét. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztást fokozza. A gliclazid erőteljes extra-pancreaticus hatásokat is kifejti; különböző metabolikus folyamatokon kívül az érfalra és a haemorreológiai jellemzőkre is hat. **Csomagolás:** 60 db tableta bliszterben, faltartonban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) **Kiadhatóság:** Csak vényre kiadható gyógyszer. (II. csoport.) **Alkalmazási előírás** OGYI-eng. száma: 8011/55/05 **kf. alapjával elf.ár: 1694 Ft, tám.összege: 932 Ft, térítési díj: 762 Ft**

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



DR. MÁCSAI EMÍLIA 149 KARDIÁLIS BIOMARKEREK SZINTJÉT BEFOLYÁSOLÓ
DR. MIZSIK TÜNDE TÉNYEZŐK – A FLUVASTANIN HATÁSA (*Influential
DR. FODOR BERTALAN factors of cardiac biomarkers in haemodialysed diabetic
DR. TRESZL ANDRÁS patients – effect of statins*)
DR. VÁSÁRHELYI BARNA

DR. TÓTH MIKLÓS 154 A SPORADIKUS ÉS FAMILIÁRIS PRIMER
DR. TŐKE JUDIT HYPERPARATHYREOSIS KLINIKAI ÉS
DR. HORÁNYI JÁNOS LABORATÓRIUMI JELLEMZŐI (*Clinical and laboratory
STENCZER BALÁZS V. É. OH features of sporadic and inherited forms of primary
DR. PATÓCS ATTILA hyperparathyroidism*)
DR. BALOGH KATALIN
DR. JAKAB ZSUZSA
DR. SZÜCS NIKOLETTE
DR. GERGICS PÉTER
DR. VARGA IBÓLYA
DR. RÁCZ KÁROLY
DR. TULASSAY ZSOLT

DR. KELTAI KATALIN 160 AZ ENDOTELIN GÉN EXPRESSZIÓ MIOKARDIÁLIS
DR. VÁGÓ HAJNALKA ISCHAEMIA/REPERFÚZIÓ SORÁN (*Endothelin gene
DR. ZSÁRY ANDRÁS expression during ischaemia and reperfusion*)
DR. KARÁDI ISTVÁN
DR. KÉKESI VIOLETTA
DR. MERKELY BÉLA

ESETTANULMÁNYOK

DR. SALLAI LÁSZLÓ 165 TÍPUSOS DIABETESSES TALPI FEKÉLY EGY
DR. LAKATOS PÉTER CUKORBETEGSÉGBEN NEM SZENVEDŐ BETEGBEN:
DR. TÍMÁR CSABA A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK ÉS AZ
DR. PUTZ ZSUZSANNA ESSZENCIÁLIS THROMBOCYTHAEMIA SZEREPE
DR. ISTENES ILDIKÓ (*the role of cardiovascular risk factors and essential
DR. SPEER GÁBOR thrombocythaemia*)
DR. DEMETER JUDIT
DR. KEMPLER PÉTER

KÖNYVISMERTETÉS

DR. KERESZTES KATALIN 171 GERŐ LÁSZLÓ – JERMENDY GYÖRGY:
INZULINANALÓGOK
172 BESZÁMOLÓ A VII. GASZTROENTEROLÓGIAI
TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAMRÓL

E számunk hirdetői

Berlin-Chemie Menarini Kft.	Meforal	78
Genzyme Europe B.V. Képviselet	Thyrogen	136
GlaxoSmithKline Kft.	Avandamet	86
Lilly Hungária Kft.	Inzulinok	Borító III
Merck Kft.	Euthyrox	128
MSD Kft.	Ezetrol	Borító II
MSD Kft.	Hyzaar	135
MSD Kft.	Zocor	Borító IV
Novo Nordisk Hungária Kft.	Levemir	108
Servier Hungária Kft.	Diaprel MR	74
Ubepharma Képviseleti Iroda	Difrel E	122
Wörwag Pharma	Thiogamma	169

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

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

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rácz Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető
a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági
díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés
beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2007. Minden
jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Baranyi Éva

Belgyógyász, diabetológus, az OGYK Központi Diabetológiai Szakrendelésének vezetője, kandidátus. A Magyar Diabetes Társaság Oktatási, Minősítő és Koordinációs Bizottságának elnöke. Érdeklődési területe a cukorbetegség, ezen belül a normoglikémia megvalósításának lehetőségei, valamint a diabéteszrel társuló terheesség kezelése és gondozása.

Dr. Földes János

Budapesten végezte az orvostudományi egyetemet 1951-ben. Belgyógyász, endokrinológus szakorvos. Fő tudományos tevékenysége a pajzsmirigy betegségeinek a vizsgálatára és a radioizotópok klinikai alkalmazására terjed ki. Az orvostudományok kandidátusa 1966-ban, az orvostudományok doktora 1975-ben lett. A Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján a pajzsmirigy-szakrendelés és a radioizotóp-laboratórium vezetője volt, majd nyugdíjba vonulása óta a Szent János Kórház II. Belgyógyászati Osztályán dolgozik. Két önálló monográfiája, 212 közleménye jelent meg, több monográfia társszerzője.

Dr. Gerő László

1968-ban szerezte meg orvosi diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. Kezdetől az Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi tanára. 1973-ban belgyógyászból, 1982-ben endokrinológiából tett szakvizsgát. A Magyar Diabetes Társaság diabetológus, és a Magyar Atherosclerosis Társaság lipidológus orvosa. 1979–80-ban, majd 1990–91-ben 1–1 évet Németországban dolgozott, mint Humboldt-ösztöndíjas. 1993-ban három hónapon át a Mainz-i Gutenberg Egyetemen volt vendégprofesszor. 1998–2001 között Széchenyi Professzori ösztöndíjban részesült. 1994-ben lett az MTA doktora.

Dr. Jermendy György

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

Dr. Keltai Katalin

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán végzett 1991-ben, azóta az Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. 1996-ban belgyógyászból, 1999-ben kardiológiából szerzett szakvizsgát. A Klinikán működő kardiológiai munkacsoport tagja. Fő érdeklődési területe a non-vasiv kardiológia, echokardiográfia, aritmiák, kutatási területe a vazoakív peptidek kardiológiai vonatkozásainak vizsgálata.

Dr. Konrády András

1964-ben végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. 1965–1994-ig a Fővárosi Balassa János Kórházban dolgozott. 1979-től osztályvezető belgyógyász főorvos. 1994 óta a váci Jávorszky Ödön Kórház Belgyógyászati és Izotóp Részlegét vezeti. Szakképesítései: belgyógyászat, nukleáris medicina, endokrinológia. 1978-ban kandidátusi fokozatot szerzett, 1986-ban egyetemi docensi címet kapott. Fő érdeklődési területe a jó- és rosszindulatú pajzsmirigybetegségek felismerése és kezelése, különös tekintettel a radiojód alkalmazására.

Dr. Mácsai Emília

1988-ban végzett a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán, 1994-ben belgyógyászat, majd 1997-ben nefrológia szakvizsgát, 2003-ban diabetológiai minősítővizsgát tett. 1994-től a Miskolci Nefrológiai Központban dolgozott, 2006 áprilisától a Diósgyőri Kórház Belgyógyászati Osztályán és Diabetológiai Szakambulanciáján főorvosi munkakörben tevékenykedik. Fő érdeklődési köre a nefrológia és diabetológia határterületi kérdései.

Dr. Molnár Jeannette

Diplomáját a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen szerezte 1992-ben. 1992 és 1994 között TEMPUS-ösztöndíjjal Nagy-Britanniában táplálkozás-tudományi szelén- és E-vitaminkutatásokat végzett, 1994-ben Master of Science fokozatot szerzett orvosi biotechnológiából. 1997-ben kandidátusi disszertációját védte meg. 1994 óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának klinikai orvosa. Belgyógyász és klinikai farmakológus szakképezéseket szerzett. Érdeklődési területe: diabetes és anyagcsere, táplálkozás, szelén és egyéb nyomelemek szerepe belgyógyászati kórképekben.

Dr. Nagy Géza

Általános orvosi diplomáját a Semmelweis Egyetemen szerezte 2004-ben, 2000 óta tagja a II. sz. Belgyógyászati Klinikán működő Diabetes és Anyagcsere munkacsoportnak. 2006. októberéig a Semmelweis Egyetem belgyógyász központi gyakornoka, azóta a SE. II. sz. Belgyógyászati Klinika ösztöndíjas Ph.D. hallgatója. Szakmai érdeklődési területe a cukorbetegség, a cukorbetegséggel szövődött depresszió, és ezek genetikai rizikófaktorai.

Dr. Nagy Viktor

Az orvosi pályát 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológus szakvizsga megszerzését követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap és a Lege Artis Medicinae szerkesztője.

Dr. Sallai László

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen szerzett orvosi diplomát 1999-ben. Az Európai Molekuláris Biológiai Laboratórium PhD-programjában vett részt 1999–2003 között, az intézet hamburgi kutatóhelyén bakteriális transzkripció faktorok szerkezeti biokémiájával foglalkozott. 2003-tól a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, érdeklődési területe a kardiiovaszkuláris és anyagcsere-betegségek kapcsolata.

Dr. Somfai Gábor Márk

Egyetemi diplomáját 2001-ben szerezte a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2001-től három évig a SE ÁOK II. sz. Szemészeti Klinika ösztöndíjas hallgatója, majd 2004-től ugyanott központi gyakornok, jelenleg klinikai orvos. Szakmai érdeklődési területe a diabeteses kisérvizsgálata vizsgálatára kísérletes és klinikai modellen.

Dr. Tóth Miklós

Egyetemi diplomát a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett 1980-ban. 1987-ig pathológus, 1987-től a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Pathológus, belgyógyász, endokrinológus és klinikai farmakológus szakvizsgával rendelkezik. 1999-ben PhD-fokozatot szerzett. Osztályvezető egyetemi adjunktus, a klinikai osteodensitometriai laboratórium vezetője. Szakmai érdeklődési területe a klinikai endokrinológia, szekunder osteoporosis.

TUDOMÁNY

KIADÓ

Minden egy helyen:
www.tudomany-kiado.hu







A
Magyar Belorvosi Archivum
előfizetői részére
évi 18 kreditpontoszerzési
lehetőség
a regisztrációt követően.

A részleteket a
www.tudomany-kiado.hu
weboldalunkon olvashatja.

TUDOMÁNY

KIADÓ






metformin
MEFORAL[®]

Kezdjen vele új életet!

Első választandó kezelés 2-es típusú diabetes mellitusban:



életmódváltoztatás + metformin¹ egyidejűleg

-  Felezhető tablettával könnyebb a kezelés felépítése.²
-  A metformin csökkenti az inzulin rezisztenciát, elősegíti a testsúly csökkenését, illetve megtartását.^{3,4}
-  A metformin szignifikánsan csökkenti a CV mortalitást.⁴



Referencia:

- Nathan et al, Diabetologia, 2006;49:1711-1721
- Garber et al, Am J Med. 1997; 103: 491-7
- Giannarelli et al, Diabetes Metab. 2003; 29 6S28-35.
- Johnson et al, Diabetes Care 2002; 25:2244-8

Meforal 500, 850, 1000 filmtabletta rövidített alkalmazási előírása

Összetétele: 500, 850 ill. 1000 mg metformin-hidroklorid. Segédanyagok: magnézium-sztearát, hipromellóz, povidon K 25, makrogol 6000, titán-dioxid (E171). Javallatok: Felnőttek 2-es típusú diabetes mellitusának kezelésére, különösen túlsúlyos páciensek esetében, amikor a diétás megszorítások és a testmozgás nem eredményeznek megfelelő vércukorszintet. A metformin-hidroklorid alkalmazható monoterápiában, illetve kombinációban más orális antidiabetikumokkal, vagy inzulinnal. Túlsúlyos, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő páciensek esetében a diétás megszorítások eredménytelenségét követően, a metformin első vonalbeli alkalmazása esetén a diabeteses komplikációk előfordulásának csökkenését tapasztalják. Adagolás: A szokásos kezdő dózis 500-850 mg metformin-hidroklorid 2-3 alkalommal naponta, étkezések közben, vagy étkezések után bevéve. 10-15 nap elteltével a vércukormértések alapján a dózis módosítható. A dózis lassú, fokozatos növelése javítja a gastrointestinalis toleranciát. A javasolt maximális adag 3g metformin-hidrokloriddal, vagy a készítmény egyéb alkotórészeivel szembeni túlérzékenység; diabéteszes ketoacidózis, diabéteszes pre-coma; veseelégtelenség, vagy csökkent vesefunkció (szérum kreatinin-szint > 135 µmol/l férfiakban, vagy szérum kreatinin-szint > 110 µmol/l nőkben); akut állapotok, amelyek megváltoztathatják a vesefunkciót (mint például: dehidráció, súlyos fertőzés, sokk); jód tartalmú kontrasztanyag intravasculáris adása; akut, vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hipoxiát okozhatnak (mint például: szív vagy légzési elégtelenség, akut myocardális infarctus, sokk); májelégtelenség, akut alkoholos intoxikáció, alkoholizmus; szoptatás. **Nemkívánatos hatások:** Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalomak, étvágy csökkenése. Fémes íz érzése. Túlérzékeny betegek esetében enyhe erythema. Hosszú távon metforminnal kezelt betegekben a B₁₂ vitamin csökkeni felszívódását, és csökken a széklet B₁₂ vitamin-szinteket észlelték, a jelenségnek úgy tűnik nincs klinikai jelentősége. Igen ritka esetben lactacidosis.

Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek. Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást is!

OGYI-T-8104/01-03; OGYI-T-8105/01-03; OGYI-T-10104/01-04 (Meforal 500, 850, 1000)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma és dátuma 29823/41/05 2006.07.21. (Meforal 500 és 850);

6017/40/05 2005.03.16. (Meforal 1000) Térítési díj: Meforal 500 60x: 571 Ft,

ártámogatásban nem részesül. Meforal 850 60x: 430 Ft, fix normatív ártámogatásban részesül

(teljes ár 874 Ft, a támogatás összege 444 Ft). Meforal 1000 60x: 445 Ft, fix normatív

ártámogatásban részesül (teljes ár 957 Ft, a támogatás összege 512 Ft).



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301

TÖRVÉNYES GENERIKUMOK ÉS A KLINIKAI EVIDENCIÁK

Dr. Nagy Viktor

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A generikumok az eredeti hatóanyag forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező másolatai. A generikus gyógyszerpiac fellendítése jelentős mértékben csökkentheti egy ország egészségügyi szolgáltatásainak költségét, illetve az így elért megtakarítások lehetőséget teremthetnek az újabb innovatív molekulák ártámogatására. Az innovatív termékek védelme azért fontos, mert amennyiben az új gyógyszerek kifejlesztésébe befektetett tőke nem térül meg, akkor gyorsan elfognak a lemásolható molekulák. A morbiditásért és mortalitásért felelős betegségek kezelésére érdemes kihasználni az olcsó generikumok nyújtotta lehetőségeket. Ha azonban a piaci verseny nem érvényesülhet (mivel törvény írja elő a mindenkori legolcsóbb gyógyszer használatát), akkor a generikumok egymás közti cserélgetése nemcsak a költségeket növeli meg, hanem szakmailag sem helyénvaló, mert a generikumok között soha nem végeznek bioekvivalencia-vizsgálatot.

Kulcsszavak: generikumok, innováció, bioekvivalencia

Nagy V: LEGAL GENERICS AND CLINICAL EVIDENCE

SUMMARY: A generic drug is a copy of the original active substance with marketing authorisation. Boosting the generics industry can substantially decrease the national health-care expenditures, and the savings achieved this way can create an opportunity to reimburse novel innovative molecules. The protection of innovative products is important because without a return on investments in the development of new drugs we will soon run out of molecules that can be copied. For the treatment of conditions responsible for morbidity and mortality, it is worth making good use of the opportunities provided by cheap generics. If, however, there is no room for competition in the market (the legislation forces the physicians to use the currently least expensive medications) then switching among generics would not only increase costs but is also professionally inappropriate since generics are never compared in bioequivalence studies.

Key words: generics, innovation, bioequivalence

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 79–85.

Módszertani ajánlások és szakmai protokollok határozzák meg manapság az orvoslás számos területén az optimális kezelés felépítést. Általában különféle célértékek kerülnek megállapításra, pl. célvérnyomás vagy a koleszterinnek a kockázati besorolástól függő szintje. A gyógyszerek dózisának lépcsőzetes növelése, a kombinációk alkalmazása pedig evidenciákon nyugszik, aki ettől eltér, az akárhogyan is szépítjük, nem követi a szabályokat. A különféle betegségek kezelésének vezérfonalát megalkotó szakmai grémium tagjai – lévén ők is orvosok – azonban pontosan tudják, hogy az ember nem egy olyan gép, amelyet mondjuk 35,6 óránként három helyen kell megolajozni ahhoz, hogy megfelelően működjön. Az állásfoglalásokat ezért úgy formálják, hogy bizonyos keretek között ne sérüljön meg a gyógyítás szabadsága (v. ö. számolni kell a gyógyszerallergiával, az olykor alacsony responder-aránnyal, vagy éppen az individuális gyógyszer-interakcióval).

Az elmúlt 2–3 évtizedben sok országban vérszesen fogyni kezdett a gyógyszerkassza. Tudni kell ehhez

azt, hogy a fejlett világ népessége öregszik, és ez nem elsősorban a betegségek prevenciójának, hanem az egyre korszerűbb, hatékonyabb és – valljuk be – drágább gyógyszereknek köszönhető. Az idősebb lakosság kezelésének költsége ezért természetesen egyre nagyobb. Az egészségbiztosítók és a kormányok gyorsan felismerték a generikumokban rejlő lehetőségeket. A különféle egészségügyi rendszerekben ezért egyre nagyobb arányban részesednek a generikumok, amelyeket az innovatív gyógyszerekhez képest 20–80%-kal olcsóbban forgalmaznak. Magyarországon az originális („referencia”) készítményhez képest kb. 30%-kal kisebb áron már elérhetők a generikumok, de ez a különbség tovább csökkenhet vagy el is tűnhet, mert az originális készítmények ára gyakran csökken a generikus kompetíció hatására. A kérdés azonban az, hogy a szabadalmi oltalommal védett, drágább innovatív, vagy pedig a szabadalmi védeltséget már nem élvező, olcsóbb generikus gyógyszerek szolgálják jobban – ha közvetve is – a gyógyulás érdekeit, vagy pedig magát az egészséget és

az egészségpolitikát teljesen szét kell-e választani. Arról van ugyanis szó, hogy amennyiben elfogadható az a tétel, hogy a generikumok az eredeti gyógyszereknek bioekvivalens másolatai, és az állami, illetve lakossági gyógyszerkiadásokat elég nagy hatékonysággal csökkentik, akkor azt is tudomásul kell venni, hogy ezeket is valamikor, mint innovációt, hihetetlenül nagy szellemi és anyagi befektetés mellett állították elő.

A generikumokkal kapcsolatos törvényi szabályozás

A gyógyszergyártás folyamatában a kutatás-fejlesztésnek igen nagy szerepe van. Egy új termék kifejlesztése részben hosszabb időt vesz igénybe, részben meglehetősen kockázatos vállalkozás, hiszen a szabadalommal levédett több ezer molekula közül tíz jut el az emberekre való kipróbálás fázisáig, és közülük is csupán egy kerül piacra. Egy-egy ígéretesebb molekula III. humán fázisban bekövetkező kudarca a fejlesztő cég részvényárfolyamát olyan mértékben ronthatja, hogy a vállalat piaci értéke több tízmilliárd dollárral csökkenhet, és a kisebb cégek a felvásárlás sorsára is juthatnak. A gyártó cégnek ezért időre van szüksége ahhoz, hogy a kifejlesztett gyógyszere visszatérítse a befektetést és még profitot is termeljen. Ezt biztosítja a szabadalmi jog nyújtotta kizárólagosság. Míg azonban egyetlen sikeres gyógyszerbevezetés költsége a 2000-es évek elejére 1,7 milliárd dollárra nőtt, a nyereség a befektetésnek 5%-ára csökkent a kutatás-fejlesztés romló produktivitása, a piaci költségek növekedése és a rövidülő kizárólagossági időszak miatt.⁴ Amennyiben ezt a védettséget az eredeti készítményeket kifejlesztő „innovatív” cégek nem kapnák meg, a gyógyszerkutatás végletesen lelassulna. Egyébként is lassul,⁵ amit jól mutat az évente forgalomba hozott új molekulák számának csökkenése az 1960-as évektől (80–100/év) az utóbbi évtizedig (30–40/év). A szabadalmi idő 20 év, de a szabadalom kezdete – a levédés – és a piacra kerülés között a biztonsági vizsgálatok elvégzése okán csaknem 10–12 év telik el. Történelmi érdekesség az, hogy Magyarországon korábban (1895–1994 között) az ún. eljárás-szabadalom volt életben, ami a hatóanyag eredeti szintézisétől eltérő úton engedélyezte a molekula előállítását és forgalmazását. Így volt lehetőség a külföldi gyógyszergyárak által az 1940–80-as években kifejlesztett molekulák hazai gyártására és kelet-európai forgalmazására (pl. penicillin G, sztreptomycin, hidrokortizon, indometacin, penicillamin, amitriptilin, karbidopa/levodopa, metildopa, etakrinsav, amilorid, hidroklorotiazid, famotidin, enalapril, lizinopril stb.).

Annak érdekében, hogy az innovatívok továbbra is fejlesszenek, a generikumok pedig az árcsökkenéssel részben versenyt gerjesszenek, részben mérsékeljék a lakosság és az állam kiadásait, az USA-ban 1984-ben megalkották a Waxman–Hatch-törvényt.

Amennyiben egy gyógyszergyártó valamely korábban szabadalmi védettség alatt álló gyógyszer gene-

rikus változatának forgalomba hozatalát kéri, akkor gyorsított folyamatban egyszerűsített kérelmet nyújthat be. Az eljárás az USA-ban maximum 6 hónapig (Magyarországon újabban 90 helyett 60 napig) tart. A generikumok ugyanis ismert, kipróbált és hatásos anyagot tartalmaznak, amelyek preklinikai és klinikai vizsgálatát éppen ezért nem kell megismételni. Ehelyett igazolni kell a bioegyenértékűséget, sőt az erre vonatkozó vizsgálatokat már a szabadalmi védettség lejárta előtt elvégezhetik azért, hogy akár az oltalmi idő lejárta utáni napon – vagy akár egy kicsivel korábban – megkezdhessék a gyógyszer forgalmazását. Az innovatív cégek pedig e törvény bevezetésével kapták meg a 20 év védettséget (korábban ugyanis az rövidebb volt), sőt az bizonyos esetekben meghosszabbítható, de ez nem lehet több 5 évnél, illetve nem haladhatja meg a forgalomba hozataltól számított 14 évet. A törvény hatására a generikus ipar komoly fejlődést produkált, a felírt generikus gyógyszerek aránya mintegy megháromszorozódott, s manapság gyakorlatilag minden lejárt védettségű gyógyszernek van alternatívája. Egyes innovatív cégek pedig ma már öngenerikumokat is készítenek, sőt csaknem 25%-kal növelték meg a kutatás-fejlesztésre szánt összegeket.

Elmondhatjuk tehát, hogy a generikumok gerjesztette árverseny és az innovatívoknak biztosított oltalmi idő meghosszabbítása elősegítette a gyógyszeripar fejlődését, és a társadalmi és egyéni kiadások csökkentését egyaránt.²

A bioekvivalencia meghatározása

A szabadalom lejárta után az eredeti hatóanyag szabadon másolható, és amennyiben megkapja a forgalomba hozatali engedélyt, az így előállított gyógyszer szabadon forgalmazható.

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló, 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet szerint azokat a másolatokat nevezzük generikumoknak, amelyek a referencia-gyógyszerrel a hatóanyagok tekintetében azonos minőségi és mennyiségi összetételű, illetve azonos gyógyszerformájú gyógyszerek, és amelyeknek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. Valamely hatóanyag különböző sóit, észtereit, étereit, izomerjeit, izomerkeverékeit, komplexeit vagy származékait egyazon hatóanyagként kell tekinteni, kivéve, ha tulajdonságaik jelentősen különböznek a biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében. A generikus gyógyszerre minősülés szempontjából a különböző azonnali hatóanyagleadású orális gyógyszerformák egy és ugyanazon gyógyszerformának tekintendők. A rendelet szerint tehát legfeljebb a biológiai egyenértékűség igazolására van szükség a generikumok törzskönyvezéséhez, bizonyos – kevéssé definiált – esetekben arra sem („ha a kérelmező igazolni tudja, hogy a generikus gyógyszer eleget tesz a vonatkozó kritériumoknak a megfelelő részletes, az Ügynökség bizottsága által ki-

adott és az OGYI honlapján közzétett, a bioegyenértékűség vizsgálatáról szóló útmutatóban meghatározottak szerint”).

A generikum engedélyezésének technikája a következő:^{8,13}

- meghatározni a referenciavegyületet,
- előállítani azzal gyógyszerészetileg egyenértékű gyógyszert,
- a gyártástechnológiát és az összetételt addig módosítani, amíg az bioegyenértékű nem lesz a referenciával,
- a bioegyenértékűséget humán vizsgálattal igazolni,
- e dokumentumokra hivatkozva kérni a gyógyszer engedélyezését.

Farmakológiai egyenértékűségről akkor beszélhetünk, ha a két szer azonos dózisu hatóanyag-tartalommal rendelkezik, sőt a szennyezésprofilja, a kristályforma (szilárd gyógyszerek esetén), a szemcseméret eloszlása, eltarthatósága is azonos. Farmakológiaiilag tehát nem egyenértékű pl. egy 80 mg-os innovációs (sztatin)készítménnyel 8 db 10 mg-os generikus (sztatin)tablettával. Szintén különbözőséget jelez a segédanyagoknak a mennyisége és minősége. Arra természetesen nevetséges hivatkozni, hogy a két gyógyszer aktív hatóanyaga bár megegyezik, de a segédanyagok anynyira eltérnek, hogy az már nem is tekinthető vérsírcsökkentőnek, vagy mondjuk antibiotikumnak. Az viszont megfontolandó, hogy a vivőanyagok laktóz- vagy keményítőtartalma éppenséggel hogyan befolyásolja a glutenszenzitív enteropathia remisszióját vagy a laktóztoleráns beteg tüneteit. Ez azt jelenti, hogy bioekvivalencia esetén sem kerülhet forgalomba az aktív segédanyagokban alapvetően eltérő készítmény. Különbségek viszont lehetnek, erre példa az eredeti simvastatin és három generikumának összehasonlítása. Kiderült, hogy az egyik generikum átlagos tömege (rosszabb lenyelhetőség), egy másik aszkorbinsav- és butil-hidroxi-anizol- (antioxidáns, amelynek farmakológiai mennyisége az apoptózist fokozza) kioldódása kétszerese volt az eredeti készítménynek.⁷

Farmakológiai alternatíva azt jelenti, hogy a két szer azonos aktív hatóanyagot tartalmaz, de különböznek a kémiai formában, dózisban vagy formulációban.

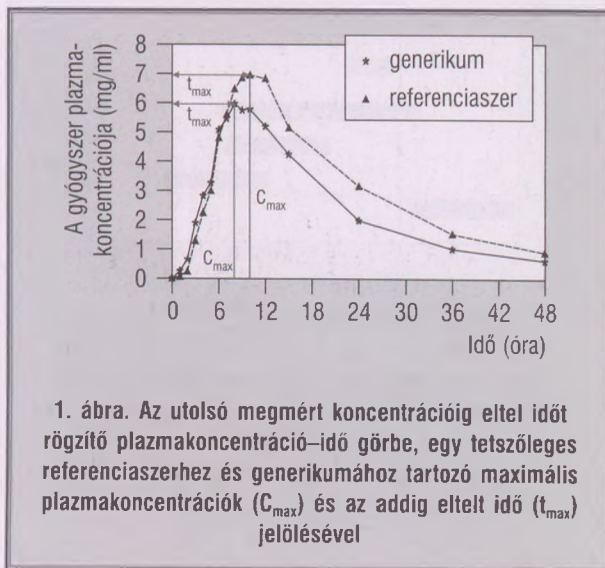
Bioekvivalenciáról van szó akkor, ha farmakológiai egyenértékűség, vagy alternatíva mellett azonos dózisban való alkalmazás után biológiai hatásuk olyan mértékben hasonló, hogy gyakorlatilag azonosnak tekinthető. Ez nem jelenti még a terápiás ekvivalencia igazolását (azt noninferioritási vizsgálatokban lehetne elvégezni releváns klinikai hatásmutatókon, de alig akad ilyenre példa). Ezt a gyakorlati egyenértékűséget többféleképpen lehet vizsgálni és bizonyítani, mindenestre a legelterjedtebben farmakokinetikai vizsgálatokat végeznek. Vagy egyszeri beadás után, vagy pedig előzetesen kialakult egyensúlyi állapot során ellenőrzik a két szer vérszint-idő (bizonyos esetekben lehet egybe-

váladék, pl. vizelet vagy széklet is) görbéjének lefutását, illetve a biológiai hozzáférhetőség azonosságát.

Zömében 12–46, egészséges 18–55 év közötti, a BMI alapján normális testsúlyú önkéntes személyen végzik a vizsgálatokat, gyakran a fogamzóképes nők biztonsága érdekében csak férfiakon. A cél a vizsgálat közben fellépő esetleges variabilitás minimalizálása, hiszen a gyógyszerhatások közötti különbségek csak így tárhatók fel, ezért az összehasonlítás szigorú protokoll szerint történik, amely meghatározza az étkezést, a folyadékfogyasztást, de még a testhelyzetet, a fizikai aktivitást is.

Általában meghatározzák a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területet (AUC), a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) és a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges időt (t_{max}). Az 1. ábra egy tetszőleges referenciavegyület és generikuma plazmakoncentráció-idő görbéjét szemlélteti. A bioekvivalencia matematikai bizonyítása azon alapszik, hogy a két görbe, illetve azok diszkrét pontjai nem térnek el lényegesen egymástól. Két készítmény akkor tekinthető bioegyenértékűnek, ha a logaritmusos skálán mért fő farmakokinetikai paraméterek (AUC, C_{max}) teszt/referencia arányainak 90%-os megbízhatósági tartományai (konfidenciaintervallumai) nem nyúlnak túl a 0,80 és 1,25 (nagy intraindividuális variabilitást mutató gyógyszerek esetén a C_{max} a 0,75–1,33) közötti tartományon (lásd 2. ábrát is). Ezzel csupán 5%-os esély marad, hogy a generikus szer farmakokinetikai paramétere valójában az eredeti készítményénél több mint 20%-kal kisebb (arány $<0,80$) vagy több mint 25%-kal nagyobb (arány $>1,25$), aminek már klinikai relevanciája (hatás/mellékhatás) lehet. A t_{max} teszt és a referenciakészítményre vonatkozó eltérést Wilcoxon (Mann–Whitney)-teszttel (nonparaméteres statisztikai próba) elemzik.

A bioekvivalencia-vizsgálatok alapján tehát az innovatív készítmény kicserélhető a generikumára, hiszen abszorpciója érdemben nem különbözik, illetve



1. ábra. Az utolsó megmért koncentrációig eltelt időt rögzítő plazmakoncentráció-idő görbe, egy tetszőleges referenciaszerhez és generikumához tartozó maximális plazmakoncentrációk (C_{max}) és az addig eltelt idő (t_{max}) jelölésével

feltételezhetjük azt, hogy a fenti tartományban azonos, esetleg egy kicsit jobb, olykor rosszabb lehet. Az engedélyezéshez csatolt dokumentumokat azonban – így a bioegyenértékűségi vizsgálatot is – nem közlik.

A várható torzítás miatt két generikum bioekvivalencia-vizsgálatára nem kerül sor és értelme sincs, mert a generikumokat a referenciakészítmény helyettesítésére „találták ki”. Akkor azonban, ha szankcionálás mellett törvényben írják elő a legolcsóbb generikum használatát, lehetne-e jogosabb elvárás, mint az, hogy a törvényhozó finanszírozza az éppen aktuális „új referenciakészítményhez” a többi készítmény bioegyenértékűségi vizsgálatát? Az orvos számára ugyanis nyilvánvaló, hogy egyéb költséget növelő vizsgálat nélkül (orvosi vizit, laboratóriumi ellenőrzés stb.) kizárólag a referenciavegyület cserélhető ki generikumra, mert az egyenértékűség csak ebben az összefüggésben bizonyított.

Bioegyenértékűség és a klinikai gyakorlat

A biológiai egyenértékűség csak a biológiai hasznosulás (lényegében a felszívódás) ekvivalenciáját (–20% és +25% között) jelenti. A klinikai gyakorlat szempontjából jelentősebb lenne a terápiás egyenértékűség ismerete, amely valamely terápiás hatás ekvivalenciáját jelentené. A generikumok klinikai hatását/mellékhatását az innovatív készítményekével összehasonlító (non-inferioritási) vizsgálatokat azonban gyakorlatilag nem végeznek, mert a jogszabályok nem teszik ezeket szükségessé. Sőt a gyógyszerismertetőkből gyakran az eredeti készítménnyel végzett vizsgálatra történik utalás, anélkül, hogy ez a tény (ti. nem a generikummal végezték a tanulmányt) megemlítésre kerülne. A bio-

ekvivalencia-vizsgálatok elégséges volta azon a feltételezésen alapul, miszerint ha egy hatóanyag a vérben hasonló mennyiségben jelenik meg (az idő függvényében), akkor minden bizonnyal a hatás helyén, a célszervben is hasonló mennyiségben lesz jelen, tehát a hatása is hasonló lesz azokhoz a klinikai hatásokhoz és mellékhatásokhoz, melyeket az innovatív készítményekkel összességében gyakran több tízezres betegpopulációkon, randomizált klinikai vizsgálatokban igazoltak. Ez az extrapoláció természetesen sokak számára nem elfogadható, hiszen a bioekvivalenciát rendszerint kis létszámú (<200, a mindennapi gyakorlatban 12–46 fő) egészséges fiatal férfit populáción igazolják, amely számos tulajdonságában eltér a terápiás célcsoporttól. Kérdéses tehát az, hogy az így nyert adatok mennyiben általánosíthatók a nőkre, idősekre, más gyógyszert is szedőkre, szívbetegre stb. A gyógyszerexpozíció is rendkívül limitált (gyakran csak egyetlen vagy néhány dózis), ezért a mellékhatásprofilra végképp nem vonatkozhat le következtetések, főként azokra a mellékhatásokra vonatkozóan, melyek az abszorpció előtt következnek be (pl. nyelőcső-irritáció).

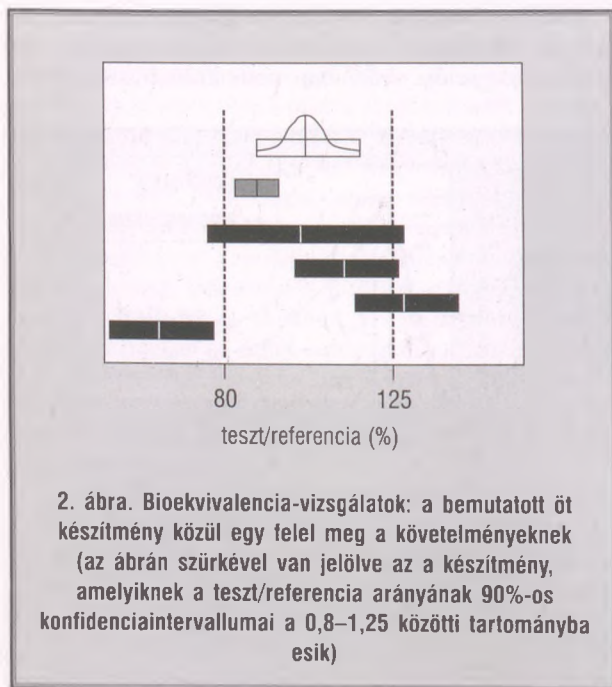
Mindazonáltal több olyan súlyos betegséget érdemes generikummal kezelni, amely tartós gyógyszeres kezeléssel jár, gyakran kombinációs terápia formájában. A leggyakoribbak:

- hipertónia,
- diabetes mellitus,
- magas koleszterinszint,
- asthma bronchiale,
- depresszió,
- epilepszia,
- rákbetegség,
- súlyos bakteriális fertőzések.

A hipertónia, diabetes mellitus, atherogen dyslipidaemia esetén pontosan meghatározott célértéket kell elérni, az asztmás, depressziós, epilepsziás, daganatos beteget lehetőség szerint remisszióban kell tartani, az infekciókat természetesen gyógyítani kell.

A depressziós, illetve epilepsziás beteg panaszmentes állapota nagyfokban függ az alkalmazott gyógyszer vérszintjétől, amelynek kitérítése nehéz orvosi feladat. Igazán nem tekinthető szerencsésnek az, ha a beteg az egymással helyettesíthetőség okán teljesen véletlenszerűen kapja az azonos hatóanyag-tartalmú szer valamelyikét. A tableta szorgalmas beszedése mellett a gyógyszer plazmaszintjének nem is túlzottan kritikus esése előidézheti a korábban már súlyosan megélt panaszok ismételt megjelenését és az orvosba vetett, nehezen felépített bizalom elvesztését.¹⁵

Amikor egy hipertóniás betegpopuláció gyógyszert kap és csökken a vérnyomása, akkor megfelelő gyógyszerválasztás esetén idővel csökken a populáció kardiovaszkuláris morbiditása és mortalitása. A szisztolés vérnyomás nem túlzottan nagy, mindössze 2 Hgmm-es csökkenése a stroke-mortalitás kockázatát 6, az ischaemiás szívbetegségét 4%-kal csökkenti.¹⁷ Az pontosan meghatározható, hogy egy hatóanyag x vagy y mennyi-



sege mekkora vérnyomáscsökkenést okoz, általánosságban az ún. napi ajánlott dózis mintegy 20/10 Hgmm-rel csökkenti a vérnyomást; a féldózis kb. felével, a duplázás viszont a dózis-hatás görbe szigma alakú összefüggése miatt jóval kevesebb, mint kétszeresével.⁸ Az sem állítható, hogy a dupla dózis farmakokinetikai paraméterei kétszeresen haladják meg a szimpla dóziséét, hiszen az eltérés a gyakorlatban jóval több.¹⁹ Egy másik megközelítésben az viszont már nem zárható ki, hogy két generikum több farmakokinetikai jellemzője egymástól csaknem 40–45%-kal különbözik.^{8,13} Ez valószínűleg megmutatkozik a vérnyomás csökkenésében, s látható, hogy csupán 2 Hgmm-es szisztolés vérnyomáskülönbség mekkora kardiovaszkuláris mortalitáskülönbséget eredményezhet.

A Kardiovaszkuláris Betegségek Megelőzéséről és Preventív Kezeléséről szervezett II. Magyar Terápiás Konszenzuskonferencián lipidológiai szempontból a következő célértékeket fogadták el:¹

- nagyon nagy kockázatú betegcsoportban: összkoleszterin <3,5 mmol/l, LDL-koleszterin <1,8 mmol/l,
- nagy kockázatban:
 - ha fennáll kardiovaszkuláris betegség, diabetes mellitus vagy metabolikus szindróma: összkoleszterin <5,2 mmol/l, LDL-koleszterin: <2,5 mmol/l, triglicerid: <1,7 mmol/l, HDL-koleszterin >1,0 mmol/l (férfi, >1,3 mmol/l (nő),
 - ha a beteg kardiovaszkuláris tünetektől mentes: összkoleszterin: <5,2 mmol/l, LDL-koleszterin: <2,5,

1. táblázat. Különböző nagy sztatintanulmányok adatai alapján az elérhető LDL-koleszterin-csökkenéshez tartozó ISzB-prevenció^{3,10,14,16,18}

Tanulmány, kezelés, időtartam	Kezelt személyek	Átlagos LDL-K bevonáskor (mmol/l)	LDL-K csökkenése (mmol/l [%])	ISzB-esemény csökkenése (%)	ISzB-halál csökkenése (%)	Összhalálozás csökkenése (%)	Revaszkularizáció csökkenése (%)
WOSCOPS (18) pravastatin, 1×40 mg 4,9 év	6595 férfi, ismert ISzB nélkül	4,95	-1,30 (-26)	31*	28	22	46*
AFCAPS/TexCAPS lovastatin (3) 1×20–40 mg 5,2 év	5608 férfi, 997 nő, ismert ISzB nélkül	3,90	-0,90 (-25)	24*	27	nem közölt végpont	33*
4S study (14) simvastatin, 1×20–40 mg 5,4 év	4444 férfi, ISzB	4,85	-1,70 (-35)	34*	42*	30*	37*
CARE study (16) pravastatin, 1×40 mg 5 év	3583 férfi, 576 nő, ISzB	3,60	-1,10 (-30)	24*	20	9	27*
LIPID study (10) pravastatin, 1×40 mg 6,1 év	7498 férfi, 1516 nő, ISzB	3,90	-0,90 (-25)	23*	24*	22*	20*

WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; AFCAPS/TexCAPS: Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events trial; LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease study; LDL-K: low-density lipoprotein cholesterol; ISzB: ischaemiás szívbetegek

*p<0,01; # az együttműködő betegekben

- közepes kockázatú betegcsoportban: összkoleszterin <5,2 mmol/l,
- kis kockázatú betegcsoportban: összkoleszterin <6,5 mmol/l.

E változatos célértékek úgy alakultak ki, hogy az évek során újabb és újabb sztatinok egyre nagyobb dózissal mellett elért egyre kisebb koleszterinszintek tovább és tovább csökkentették a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás kockázatát. Az 1. táblázat tartalmazza az LDL-koleszterin-szint néhány nagy sztatinvizsgálat során elért csökkenést és az ISZB-események ehhez tartozó változását.^{3,10,14,16,18} Nagyon fontos eredmény volt az, amikor intrakoronáriás ultrahangvizsgálat alkalmazása kapcsán igazolódott, hogy az LDL-koleszterin szintjének mintegy 50%-os csökkentése a REVERSAL tanulmányban megállította az atheroma térfogatának növekedését.¹² Végül megfigyelhető egy érdekes dóziszfüggő tulajdonság, a sztatinok kiindulási dózisének minden megkétszerezése hozzávetőleg további 6%-kal növeli meg a koleszterinszint csökkentésének mértékét^{6,11} (2. táblázat). A két táblázatban bemutatott számok átlagok, amelyek a vizsgált sztatinok különféle dózissal mellett az egyes tanulmányokban realizálódtak, illetve ezekből volt kiszámolható. Ha a célértékeket nem érik el, akkor a várható kardiovaszkuláris kockázatsökkenés elmarad, kisebb lesz. A sztatinok dózisének a gyakoribbá váló mellékhatások miatt azonban egy tartományon túl növelni már nem lehet, hanem kombinációs kezelést kell indítani. A hipertónia kezelésénél leírtak értelmében két generikum közötti véletlenszerű csere után nem kizárt a hatékonyság alapos csökkenése, aminek valós oka akár rejtve is maradhat, hiszen erre éppen nem gondol senki, mert a reklámok egészen mást sugallnak (v. ö. „azonos tartalom, azonos hatás”, „kiváló minőség kedvező áron”). A következmény pl. a hatás csökkenésében rövid időn belül lemérhető, s az a dózis növeléséhez vagy a kombinációs kezelés bevezetéséhez vezethet, mindkettő természetesen a költséget megemelő tényező. A rend kedvéért meg kell említeni, hogy a hatás növekedése is felléphet, ami természetesen hasznos, csak ebben az esetben is felborul a korábban

nehezen kialakított egyensúly (a célérték elérése nehéz feladat), ez pedig megnöveli a vizitek és a laboratóriumi vizsgálatok számát, vagyis megint növekszik a költség. Amit tehát a beteg megnyer a havi gyógyszerköltség csökkentésén, azt bőven elveszítheti a vizitdíjon. Ráadásul, ha gyógyszeresere után a megszokotthoz képest gyakoribb ellenőrzés válik szükségessé, érezhetően csökken a compliance, ami szintén a célértékek elérése ellen hat.

Összegzés

A generikumok versenyszempontból fontos szereplői a piacnak. Versenynyomást fejthetnek ki egyrészt magára az originális termékre, másrészt más generikus versenytársaikra. A márkahűség szintén gyakori jelenség a gyógyszerpiacon. Azzal, hogy elsőként és a szabadalmi idő alatt egyedülként van jelen a piacon, az originális termék teljes mértékben helyzeti előnyben van, s a szabadalommal ellentétben a márkahűség nem jár le, azaz a verseny szempontjából a márkahűség is jelentős tényező. A szabadalmi védelem ideje lehetővé teszi a gyártók számára a márkanev jó pozicionálását, amivel a generikumokkal piacra lépők vagy érdemi árcsökkenéssel, vagy szintén csak a saját márkanevük megismertetését célzó jelentős befektetésekkel vehetik fel a küzdelmet. Azt természetesen tudomásul kell venni, hogy új gyógyszer csak innováció révén készíthető el, s ennek ára van. Évekig eltartott, amíg a Waxman–Hatch-törvény – ma már hazánkban is érezhető hatásként – olyan új piaci egyensúlyt teremtett, amelyre úgy volt jellemző a generikumok térnyerése, hogy közben az innovatív készítmények bevezetési üteme nem lassult le. Ha azonban törvényi szabályozással valamely hatalmon levő kötelező teszt a legolcsóbb gyógyszer felírását, akkor a piac belső szabályai szerint addig, amíg megéri, minden gyártó árat fog csökkenteni. Egyik hónapban várhatóan az egyik cég megy kicsit a másik árai alá, a másik hónapban a másik, azután megáll a folyamat, s várhatóan kiegyenlítődnek az árak. Bioekvivalencia-vizsgálatok szerint a referenciaterméktől adott határokon belül a

2. táblázat. Az átlagos LDL-koleszterin-szint különféle sztatin dózissal mellett észlehető csökkenése^{6,11}

Sztatin	LDL-koleszterin csökkenése (%)			
	10 mg sztatin	20 mg sztatin	40 mg sztatin	80 mg sztatin
• atorvastatin	38	46	51	54
• fluvastatin	–	17	23	33
• lovastatin	–	29	31	48
• pravastatin	19	24	34	40
• simvastatin	28	35	40	48
• rosuvastatin	46	52	55	

LDL: low-density lipoprotein

generikum eltérhet. Ebből viszont nem következik az, hogy két generikum is bioekvivalens lenne...

Az orvoslás manapság bizonyítékokon és nem pillanatnyi érdekeken alapul, ezért a magasabb tartomány felé szóró 1–2 Hgmm vérnyomáskülönbség és a plazma koleszterinszintjének néhány tized mmol/l eltérése 3–4 év alatt megállíthatja a jelenleg nagy erőfeszítéssel elért, kedvezően változó kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.

Irodalom

- II. Magyar Terápiás Konszenzus a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. *Metabolizmus* 2006; **4**(Suppl A): A1-A74.
- Bodrogi J, Farkas M:** A generikus dilemma kezelésének amerikai példája. *Informatika és Menedzsment az Egészségügyben* 2006; **5**: 40-44.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr:** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; **279**: 1615-1622.
- Gilbert J, Henske P, Singh A:** Rebuilding big pharma's business model. *In Vivo. The Business Medicine Report* 2003; **21**: 10.
- Horrobin DF:** Innovation in the pharmaceutical industry. *J R Soc Med* 2000; **93**: 341-345.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D:** Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; **81**: 582-587.
- Kalász H, Antal I:** Azonos és mégis más? Különbségek a bioekvivalens készítmények összetételében. *Medicus Universalis* 2004; **37**: 2-5.
- Kovács P, Róna K:** A bioekvivalencia vizsgálata. In: Gachályi B, Lakner G, Borvendég J (szerk): *Klinikai farmakológia a gyakorlatban*. Budapest, Springer, 2002; 146-160.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE:** Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; **326**: 1427-1434.
- LIPID Study Group (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease):** Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; **359**: 1379-1387.
- McKenney JM, Jones PH, Adameczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW; STELLAR Study Group:** Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; **19**: 689-698.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators:** Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **291**: 1071-1080.
- Paál T:** Generikus gyógyszerek. *Orvostovábbképző Szemle* 2006; **13**: 13-23.
- Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyorala K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ:** Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; **97**: 1453-1460.
- Rajna P:** Generikumok alkalmazása az epilepszia gyógyszeres kezelésében. *LAM* 2005; **15**: 537-548.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E:** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1001-1009.
- Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee:** Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; **288**: 1882-1888.
- WOSCOPS study investigators:** Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; **97**: 1440-1445.
- Zhang P, Zhang Y, Chen X, Li R, Yin J, Zhong D:** Pharmacokinetics of telmisartan in healthy Chinese subjects after oral administration of two dosage levels. *Arzneimittelforschung* 2006; **56**: 569-573.

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor
Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu



Amikor a metformin nem elég*, hasznosítsuk szervezetének saját inzulinját!

- Az Avandamet javítja a szervezet saját inzulinjának felhasználását:^{1,4}
- javítja a β -sejt funkciót^{1,3,5}
- helyreállítja és fenntartja a glikémiás kontrollt.^{1,6}

AVANDAMET®
rosiglitazone maleate / metformin HCl

*Maximális tolerálható dózisban szedett metformin esetén

AVANDAMET rövidített alkalmazási előírás
Hatóanyag: 2/500 filmtableta: 2mg roziglitazon és 500mg metformin; 2/1000 filmtableta: 2mg roziglitazon és 1000mg metformin; 4/1000 filmtableta: 4mg roziglitazon és 1000mg metformin.
Tablettánként Terápiás javallatok: Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen súlyos betegeknek: – akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. – hármas orális terápiában szulfanilurea-származékú olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. **Adagolás és alkalmazás:** A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatásfokosságokban áll rendelkezésre. Az AVANDAMET szokásos kezdeti dózis napi 4mg roziglitazon és 2000mg metformin (2 x 1 tbl AVANDAMET 2/1000). A roziglitazon 8mg/nap-ra emelhető 8 hét után, nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8mg roziglitazon és 2000mg metformin (2 x 1 AVANDAMET 4/1000). Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat. **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység roziglitazonra, metforminra vagy bármely segédanyagra. Szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA II-fokozat). Szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzési elégtelenség, közelmúltban lezajlott szívizom infarktus, sokk, májkárosodás. Akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus. Diabéteses ketoacidózis vagy diabéteses pre-coma. Veseelégtelenség vagy káros veseműködés, pl. > 135 $\mu\text{mol/l}$ szérum kreatinin szint férfiaknál, illetve > 110 $\mu\text{mol/l}$ nőknél és/vagy < 70 ml/perc kreatin clearance. Akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést mint például: dehidratáció, súlyos fertőzés, sokk, jód tartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása. Szoptatás. AVANDAMET inzulinval kombinációban történő adása is ellenjavallt. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** **Tejsavas acidosis** Metforminnal kezelt betegeknél a tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni kell, mérlegelve az egyéb rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketózis, tartós kópiatás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely állapot, amely társulhat a tejsavas acidosis kialakulásához. Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérum kreatinin szintjét rendszeresen kell ellenőrizni: legalább évente egyszer normál veseműködés esetén; évente legalább 2-4-szer azoknál, akiknél a szérum kreatinin szint a normál értékek felső határán van és az idősebb betegekben. **Folyadékretenció és szívelégtelenség:** A folyadékretenció jeleit és tüneteit, köztük a súlygyarapodást, monitorozni kell. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodása esetén. **A májkárosodás monitorozása:** Az AVANDAMET terápia nem kezdhető meg olyan betegekben, akikben a kiindulási májenzim értékek magasak (az ALT a normál tartomány felső határának > 2,5-szeresénél vagy bármely más, májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT értékek az AVANDAMET terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosára fölé emelkednek (ismételt mérésel), úgy a terápia félbe kell szakítani. **Jód tartalmú kontrasztanyag adása:** Metformin hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et le kell állítani jód tartalmú kontrasztanyag adása előtt és csak 48 órával később szabad újra kezdeni. Roziglitazon alkalmazásakor ritkán macula ödéma kialakulásáról számoltak be, ezért a látásélesség romlása esetén szemészeti kivizsgálás javasolt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Anémia, hypoglikémia, hypercholesterinémia, súlygyarapodás, anorexia, flatulencia, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, fáradtság, fejfájás, székrekedés, oedema, ritkán májenzim emelkedés, fémek íz érzése. **Tejsavas acidosis** nagyon ritka (0,08 eset/100 betegév). **A forgalomba hozatall engedély száma** Avandamet 2/500: EU/1/03/258/004-006 Avandamet 2/1000: EU/1/03/258/007-009 Avandamet 4/1000: EU/1/03/258/010-011 EU/1/03/258/014

Az Avandamet térítési díja EÜ. tár. köt. 5000-00 támogatással:

	Bruttó fogyasztói ár	Támogatás mértéke	Beteg térítési díja
Avandamet 2/500 (56x)	6300 Ft	3150 Ft	3150 Ft
Avandamet 2/1000 (56x)	7452 Ft	3726 Ft	3726 Ft
Avandamet 4/1000 (56x)	11708 Ft	5854 Ft	5854 Ft

Felírásra jogosult: Dokumentáltan meghatározott 2-es típusú diabeteses beteg részére (BNO: E11), akikben a hiperglikémia diétával, súlycsökkentéssel, életmód-változtatással, és egyéb gyógyszeres kezeléssel már nem befolyásolható kielégítően, a beteggyógyász szakorvos, a diabetológiai szakrendelés szakorvosa vagy a háziorvos, házi gyermekorvos.

Referenciák: 1. Avandamet alkalmazási előírás, November 2006. 2. Avandia alkalmazási előírás, November 2006. 3. Jones TA et al. Diab Obes Metab 2003; 5: 163-170. 4. Fonseca V et al. JAMA 2000; 283(13): 1695-1702. 5. Bailey CJ et al. Clin Ther 2005; 27(10): 1542-1561. 6. Rosak C et al. Int J Clin Pract 2005; 59(10): 1131-1136.



Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást! További információkért forduljon képviselőnközhöz: 1124 Budapest, Csörsz u. 43. MOM Park, Gesztenyés Torony • Tel.: (06-1) 225-5300 • Fax: (06-1) 225-5302 • www.gsk.hu

THIAZOLIDINDIONOK A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Dr. Jermendy György

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A thiazolidindionok (TZD-k) napjainkban a 2-es típusú diabetesben szenvedők széles körben alkalmazott orális antidiabetikumává váltak. A diabetológusok hazánkban rosiglitazonnal, külföldön pioglitazonnal is tapasztalatokat szerezhettek. A hatástani csoport fő előnye, hogy az idetartozó készítmények a 2-es típusú diabetesben igen gyakran észlelhető inzulinrezisztenciát csökkentik. A TZD-k jól kombinálhatók más hatástani csoporttal (elsősorban metforminnal, ill. szulfonilureával). A TZD-k jellegzetes hatásmechanizmusa a PPAR- γ (peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor- γ) agonista tulajdonságukkal áll összefüggésben. E hatásmechanizusból vezethető le a vércukorcsökkentő hatás, de a PPAR- γ -aktivációval magyarázhatók azok a jellegzetes változások is, amelyek túlmutatnak a diabetes terápiáján, s megalapozzák azt, hogy a TZD-knek szerepe legyen a diabetes prevenciójában, a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzésében és más klinikai kórformák kezelésében is. A számos előnyös tulajdonság tényleges klinikai értékét megfelelően kivitelezett tanulmányok több vonatkozásban már igazolták, más téren azonban a hipotézis kellő bizonyítása még várat magára. A TZD-k jellegzetes mellékhatásprofilal rendelkeznek, ezért a haszon-kockázat arány mérlegelésére minden beteg esetében különös hangsúlyt kell fektetni.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes, inzulinrezisztencia, kardiovaszkuláris szövődmények, thiazolidindionok, rosiglitazon, pioglitazon, diabetesprevenció

Jermendy Gy: THIAZOLIDINEDIONES IN THE CLINICAL PRACTICE

SUMMARY: The use of thiazolidinediones (TZDs) for treating patients with type 2 diabetes has been expansively increasing. Rosiglitazone is the only drug available in Hungary while pioglitazone can also be used in several countries worldwide. Insulin resistance as one of the major pathological alterations in type 2 diabetes can be decreased by using TZDs. TZDs can be used in combination with other oral antidiabetic drugs, preferably with metformin or sulfonylureas. The effect of TZDs can be explained by their PPAR- γ (peroxisoma proliferator activator receptor- γ) activating characteristics. Activation of PPAR- γ can lead to the lowering of blood glucose in diabetic patients but this mechanism can also result in prevention of type 2 diabetes. TZDs, due to their specific PPAR- γ activation can be used for reducing cardiovascular risk and even for decreasing some cardiovascular events. In addition, TZDs are considered promising for the treatment of patients with clinical conditions other than diabetes. Some of the benefits of TZDs has been documented by randomised controlled clinical trials while others are still to be proven. TZDs have well characterised side effects, therefore the benefit-risk ratio should carefully be considered in every patient.

Key words: type 2 diabetes, insulin resistance, cardiovascular complications, thiazolidinediones, rosiglitazone, pioglitazone, preventing diabetes

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 87–98.

Rövidítések

ADOPT: A Diabetes Outcome Progression Trial; **CHICAGO:** Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone; **CRP:** C-reaktív protein; **DREAM:** Diabetes REduction Assesment with ramipril and rosiglitazone Medication; **DPP:** Diabetes Prevention Program; **GLUT₄:** glukóztranszporter-4; **HOMA:** homeostasis model assessment; **IFG:** impaired fasting glycaemia (emelkedett éhomi vércukor);

IGT: impaired glucose tolerance (csökkent glukóztolerancia); **IMT:** intima-media falvastagság (intima-media thickness); **NASH:** nem alkoholos steatohepatitis; **TRIPOD:** Troglitazone In Prevention Of Diabetes; **PCOS:** polycystás ovarium szindróma; **PIPOD:** Pioglitazone In Prevention Of Diabetes; **PPAR:** peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor; **PROACTIVE:** PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; **TNF-alfa:** tumor nekrozis faktor-alfa; **TZD:** thiazolidindion

A 2-es típusú cukorbetegség döntő többsége az étrendi és életmódbeli előírások megtartása mellett orális antidiabetikus kezelésben részesül. Az orális antidiabetikumok választéka az utóbbi években a tiazolidindionok (TZD-k) felfedezésével örvendetes módon bővült. A hatástani csoport első képviselőjeként a troglitazon került forgalomba az Egyesült Államokban. A nagy sikernek ígérkező piaci karriert azonban rövid időn belül súlyos fiaskó szakította félbe, miután a készítményt több, fatális kimenetelű hepatikus szövődmény miatt ki kellett vonni a forgalomból, s így európai bevezetésére már nem is került sor.² Az ezt követő időszak kutatásai és klinikai megfigyeléseinek előterében az állt, hogy a hatástani csoport olyan képviselőit állítsák elő, amelyek mentesek az érdemi hepatikus mellékhatásoktól. Ma már megállapítható, hogy a TZD-k később piacra került, s széles körben forgalmazott további két képviselője, a rosiglitazon és a pioglitazon alkalmazásakor nem kell számítani olyan mérvű hepatikus károsodás kialakulására, mint ami a troglitazon esetében megfigyelhető volt.³² A mellékhatásprofil e vonatkozásban tehát szerkezetfüggő (1. ábra), s nem tekinthető csoporttulajdonságnak. Az adatok széles körű megerősítése után a TZD-k használata számos országban meredeken felfelé ívelt. Napjainkban a rosiglitazont világszerte forgalmazzák,⁶¹ hazánkban Avandia®, ill. metforminnal kombinált változata Avandamet® néven érhető el. Noha hazánkban a pioglitazont is regisztrálták, a készítmény ez ideig nem került forgalomba, külföldön Actos® néven áll a betegek rendelkezésére,⁶⁵

A TZD-k jellegzetes hatásmechanizmusa a PPAR- γ -agonista tulajdonságukkal áll összefüggésben,^{9,11} E hatásmechanizusból vezethető le a vércukorcsökkentő

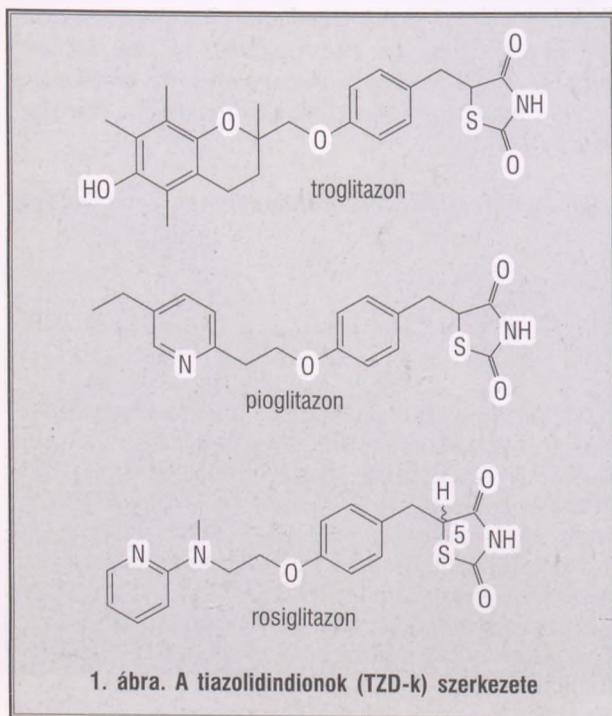
hatás, de a PPAR- γ -aktivációval magyarázhatók azok a jellegzetes változások is, amelyek túlmutatnak a diabetes terápiáján, s megalapozzák azt, hogy a TZD-knek szerepe legyen a diabetes prevenciójában, a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzésében és más klinikai kórformák kezelésében is. A számos előnyös tulajdonság tényleges klinikai értékét megfelelően kivitelezett tanulmányok több vonatkozásban már igazolták, más téren azonban a hipotézis kellő bizonyítása még várta magára.

1. A TZD-k hatásmechanizmusa

A TZD-eket inzulinérzékenyítő (inzulin-sensitiser) szereknek nevezzük, hatásukat a PPAR- γ -receptorok aktiválásával fejtik ki.^{7,21,25} A PPAR-receptorok DNS-kötő és ligandkötő résszel rendelkeznek, aktivitásukhoz a ligand megkötésén kívül egy másik transzkripciós faktorttal, az RXR-receptorral történő dimerizáció szükséges, és a hatást számos további fehérje szabályozza. A PPAR-receptorok családjának alapvetően három fő tagja ismeretes: a PPAR- α -, a PPAR- γ -, és a régebben PPAR- β -ának is nevezett PPAR- δ -receptor. A PPAR- α -receptorok legfontosabb természetes ligandjai a telített zsírsavak. A PPAR- γ -receptorok természetes ligandjai a többszörösen telítetlen zsírsavak. A PPAR- δ -receptor mind a telített, mind pedig a telítetlen zsírsavakat kötni képes. A PPAR- α és a PPAR- γ legfontosabb farmakológiai ligandjai a fibrátok, ill. a TZD-k.⁶⁷

A PPAR- γ -receptort először a zsírszövet kifejlődésében nélkülözhetetlen transzkripciós faktorként írták le.³⁴ Ezt alátámasztja, hogy a receptor aktiválásával számos olyan, a lipidmetabolizmusban alapvető szerepet játszó gén szintézise indul be, amely hozzájárul a zsírszövet kialakulásához: így pl. növekszik számos zsírsavtranszporter és a zsírsavakat aktiváló acil-CoA-szintetáz szintézise.

Miután a PPAR- γ -át kezdetben a zsírszövet fejlődésében kulcsszerepet játszó transzkripciós faktorként tartották nyilván, nem volt teljesen érthető, hogy a receptorhoz kötődő TZD-k miért lehetnek hatékony inzulin-sensitiserek és miként okozhatják a főként izmokhoz, ill. a májhoz kötött fokozott glukózhasznosulást. Kiderült azonban, hogy a PPAR- γ aktiválása az izomban növeli az inzulinérzékeny glukóztranszportert, a GLUT₄ szintjét, és hatására az izomzatban fokozódik a glukózfelvétel, a glikogénszintézis és a glikolízis. Az aktivált PPAR- γ elősegíti a mitokondriális szétkapcsoló-fehérjék szintézisét is. Míg a fenti hatások közvetlenül segítik a glukóz kivonását a véráramból, és az inzulin hatásainak felerősödését, az a tény, hogy a PPAR- γ kizárólag a zsírszövetben segíti a zsírsavfelvételt, és az izomban ilyen hatása nincs, kétszeresen is tehermentesíti az izmokat a vér fokozott zsírsavszintjének inzulinhatást csökkentő szerepétől. A PPAR- γ aktiválásával a „fiatal”, kis méretű, lipidgyűjtő, inzulinérzékeny adipociták termelődése indul be, az „idős”, nagy méretű, lipidbontó, inzulinhatásokra kevésbé válaszoló adipociták



mennyisége nem nő, sőt csökken. Így a véráramból a glukóz kivonását a keletkező adipociták tovább segítik, és számottevően hozzájárulnak a vér zsírsavszintjének csökkentéséhez is.¹⁸

A TZD-k az inzulinérzékenységet növelik, más szóval az inzulinrezisztenciát csökkentik. Kiderült az is később, hogy a TZD-k csökkentik a TNF- α szintjét, a leptinszintet és a rezisztinszokrécíót, növelik az adiponektin szintjét.^{16,72} Az utóbbi években igazolták, hogy a PPAR- γ -aktiváció a vércukor-, vérlipid- és széruminzulinszint-csökkentő hatáson túl vérnyomáscsökkentést és CRP-szint-mérséklést is eredményez.^{3,16,18,19,24,36,54,57} További megfigyelések alátámasztották azt, hogy TZD adása mellett csökken a microalbuminuria mértéke,³ csökken a plazminogénaktivátor-inhibitor (PAI)-1 és a mátrix-metalloproteináz szintje,^{8,37} javul az endot-helfunkció.^{22,41} Összességében véve a TZD-k számos kardiovaszkuláris kockázati tényező alakulására előnyös hatással vannak (1. táblázat). Kisebb klinikai tanulmányokban igazolták azt is, hogy TZD adása során a vizcerális zsírszövet mennyisége csökken, a szubkután zsírszöveté nő, így a vizcerális/szubkután zsírszövet megoszlása előnyös módon változik.^{1,39,40} A TZD-k antiinflammációs és antiaterogén hatása függetlennek bizonyult az anyagcserekontroll javulásától, így az minden bizonnyal a közvetlen PPAR- γ -aktiváció következménye.⁴⁸

A TZD-k az inzulinérzékenység növelésén túl a béta-sejtekre is hatással vannak.^{13,62} Ez a hatás részben közvetett (glukóz- és lipotoxicitás csökkentése), részben közvetlen (növelik a béta-sejt-tömeget, a béta-sejt-proliferációt, az inzulinszintézist, a gyors első inzulinválaszt, csökkentik a proinzulinszintet és a béta-sejtek

apoptózisát) (2. táblázat). Ezek az adatok döntően állatkísérletes és *in vitro* megfigyelésekből származnak. Ha ez a hatás humán körülmények között is egyértelműen igazolható, akkor annak komoly klinikai jelentősége van, mert az a béta-sejtek működésének megóvását, azaz a 2-es típusú diabetes kialakulásának, ill. progressziójának megelőzését alapozhatja meg.

A fenti hatásmechanizmusból következik, hogy a TZD-k jól hasznosíthatók a dominálónan inzulinrezisztens 2-es típusú cukorbeteg orális antidiabetikumaként. Hamar az érdeklődés előterébe került azonban az is, hogy a TZD-nek az antihyperglykaemiás hatáson túlmutató tulajdonságaiból adódóan további klinikai haszna is lehet.⁴⁷ Ezért nagy erővel vizsgálták, s vizsgálják még napjainkban is a TZD-k kardiovaszkuláris eseményeket megelőző hatását. Legújabbban a rosiglitazon tesztelték a 2-es típusú diabetes megelőzése terén, s gyűlnek az egyelőre csak szórványos klinikai adatok, amelyek a TZD-k nem-diabetológiai alkalmazásáról számolnak be.

2. TZD-k a diabetológiai gyakorlatban

A TZD-k csökkentik az éhomi és az étkezés utáni vércukorszintet úgy, hogy közben az inzulinszint is csökken. Értelemszerűen csökken a HbA_{1c} értéke is, a rosiglitazon a klinikai kipróbálás stádiumában monoterápiában adva³¹ a HbA_{1c} értékét 0,9–1,5%-kal csökkentette. A lipidszintekre kifejtett hatás tekintetében a rosi- és a pioglitazon között különbség mutatkozik, e vonatkozásban a pioglitazon előnyösebb.¹⁷ A hazai forgalomban elérhető rosiglitazon (Avandia®) átlagos dózisa napi 4–8 mg. Hatását hosszabb idő alatt fejti ki: a vércukorszint általában 6–7 hét alatt, a HbA_{1c} értéke 8–12 hét alatt csökken. A pioglitazon napi dózisa 15–45 mg, hyperglykaemiát csökkentő hatása azonos mértékű a rosiglitazonéval. Fontos körülmény, hogy TZD-k mellett hypoglykaemia kialakulására nem kell számítani.

1. táblázat. A tiazolidionionok (TZD-k) kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő hatásai

Kardiovaszkuláris kockázat	TZD-k hatása
Inzulinrezisztencia	csökkentik az inzulinrezisztenciát
Hyperglykaemia	csökkentik az éhomi és étkezés utáni vércukrot, a HbA _{1c} értékét
Hypertonia	csökkentik a vérnyomást
Dyslipidaemia*	javítják az atherogen dyslipidaemiát
Endothel-inflammáció	csökkentik a CRP-szintet, csökkentik a fibrinogénértéket, csökkentik a mátrix-metalloproteináz szintjét
Protrombogén állapot	csökkentik a PAI-1-szintet csökkentik a thrombocytá-aggregációt
Microalbuminuria	csökkentik a microalbuminuriát

*A rosiglitazon és a pioglitazon lipidhatása egymástól eltér, a pioglitazoné kedvezőbb, mint a rosiglitazoné

2. táblázat. A tiazolidionionok (TZD-k) közvetett és közvetlen hatása a béta-sejtek működésére

Lipotoxicitás	csökken
Glukóztotoxicitás	csökken
Inzulinrezisztencia	csökken
Inzulinigény	csökken
Glukózhasznosulás	fokozódik
Béta-sejtek tömege	nő
Béta-sejt-proliferáció	nő
Béta-sejt-apoptózis	csökken
Béta-sejt-morfológia	javul
Inzulin-jelátvitel	javul
Inzulinszintézis	fokozódik
Inzulinszokrécíó	fokozódik, első fázis nő
Proinzulin-szokrécíó	csökken

A TZD-k hatásukat akkor fejtik ki, ha a szervezetben még működő béta-sejt van jelen. Tekintettel arra, hogy a 2-es típusú diabetes természetes kórlefolyása során a béta-sejtek funkciókárosodása egyre markánsabb lesz, kézenfekvő, hogy a TZD-eket a betegség kezdeti stádiumában célszerű választani.²⁸

A TZD-k mellékhatásai között kiemelt figyelmet érdemel a potenciális hepatotoxikus hatás. A troglitazonnal kapcsolatban ismertté vált, idioszinkhrasián alapuló, előre nem látható, sürgős májtranszplantációt igénylő, ill. egyes esetekben halálos kimenetelű hepatikus károsodás végül a gyógyszer kivonásához vezetett. Ezután érthető, hogy az újabb vegyületek esetében a hepatikus mellékhatást rendkívüli körülményekkel követték. Ma már egyértelmű, hogy rosi- vagy pioglitazon mellett súlyos hepatikus mellékhatásra nem kell számítani.³² A TZD-k további mellékhatásai között klinikai jelentősége van a vízviszataratásnak, amely klinikailag manifeszt oedemához, dilúciós anaemiához, ill. idősebb, szívbetegségben is szenvedő cukorbeteg esetében szívelégtelenséghez vezethet.^{43,59} TZD mellett a testsúly gyarapodása olykor jelentős is lehet.

2.1. TZD-monoterápia

A jelenleg érvényes hazai (európai) alkalmazási előirat szerint rosiglitazon-monoterápia csak metformin-intolerancia vagy -ellenjavallat esetén jön szóba. Az Egyesült Államokban az előírás ehhez viszonyítva engedékenyebb. Pioglitazon-monoterápiával kisebb tanul-

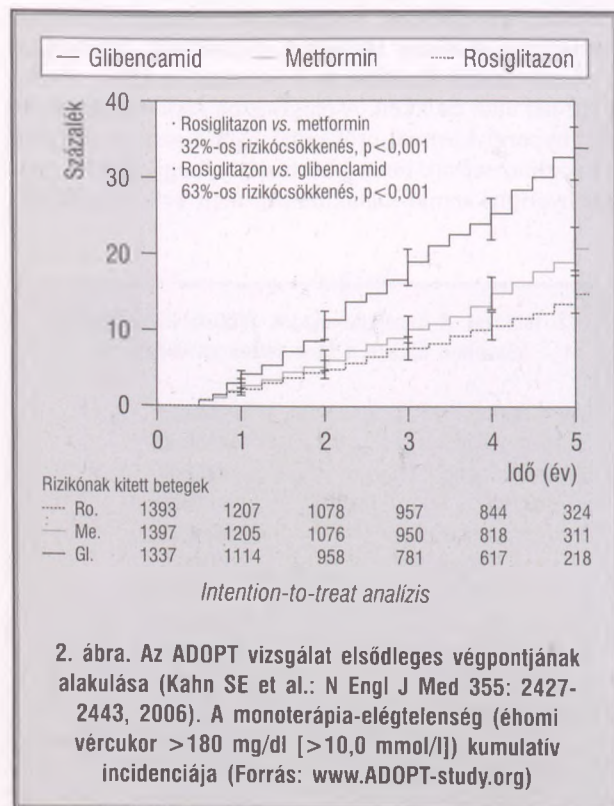
mányokat végeztek,⁴⁵ a rosiglitazonnal folytatott TZD-monoterápia eredményességét a közelmúltban publikált ADOPT vizsgálat helyezte új megvilágításba, s várható, hogy az eredményeknek hatása lesz az eddig érvényes alkalmazási előíratra is.

Az ADOPT vizsgálat azt volt hivatott tisztázni, hogy a rosiglitazon-monoterápia milyen terápiás effektust biztosít (metformin-, ill. glibenclamid-monoterápiával szemben) újonnan felismert, korábban csak diétás kezelésben részesülő 2-es típusú diabetesben szenvedők körében.²⁷

A vizsgálatban 2-es típusú cukorbetegek vettek részt. Alapvető beválasztási kritérium az újonnan (<3 év) felismert, de csak diétával kezelt diabetes mellitus volt. A betegek életkora 30–75 év között, az éhomi vércukor értéke 7,0–10,0 mmol/l között lehetett. A rosiglitazon-ágon 1456, a metformin-ágon 1454, a glibenclamid-ágon pedig 1441 beteg szerepelt. Az orális antidiabetikumok kezdő napi dózisa az alábbi volt: rosiglitazon 4 mg, metformin 500 mg, glibenclamid 2,5 mg. Az éhomi vércukor kezelési célértéke <7,8 mmol/l volt. A gyógyszerek dózisát fokozatosan növelni lehetett akkor, ha a kezelési éhomi vércukor-célértéket nem érték el. Az alkalmazható maximális napi dózisok az alábbiak voltak: rosiglitazon 2x4 mg, metformin 2x1 g, glibenclamid 2x7,5 mg. A vizsgálat elsődleges végpontja a monoterápia-elégtelenség időpontja volt. Monoterápia-elégtelenséget akkor állapítottak meg, ha az éhomi vércukor értéke >10,0 mmol/l volt, két egymást követő vizsgálati időpontban, a protokoll által előírt, ill. a beteg által tolerált maximális gyógyszerdózis mellett. A vizsgálatban értékelték a HbA_{1c}-értéket, a testsúlyváltozást, az inzulinérzékenységet és a béta-sejt-funkciót (HOMA-modell) is. A kardiovaszkuláris eseményeket (beleértve a szívelégtelenséget is) független kardiológusok minősítették.

Monoterápia-elégtelenség a rosiglitazonnal kezelt csoportjában 143 betegnél, a metformint kapók között 207 betegnél és a glibenclamidot szedők között 311 betegnél alakult ki. A monoterápia-elégtelenség relatív kockázata a rosiglitazont kapók csoportjában 32%-kal (metforminnal szemben), ill. 63%-kal (glibenclamiddal szemben) csökkent (2. ábra). A betegek alcsoport szerinti analízise igazolta azt, hogy a rosiglitazonnak metforminnal szemben bizonyított előnye inkább az idősebb (>50 év), ill. a nagyobb (>110 cm) háskörfoggal rendelkezők körében volt markáns. A rosiglitazonnak glibenclamiddal szemben talált előnye minden alcsoportban egyértelmű volt. HOMA-modell elemzéssel megállapítható volt, hogy az ADOPT elsődleges végpontjának alakulásához (a rosiglitazon mellett megfigyelt leghosszabb monoterápia-eredményességhez) a rosiglitazon mindkét hatása (az inzulinérzékenységet növelő és a béta-sejt-funkciót megóvó tulajdonsága) együttesen járult hozzá.

A vizsgálatban megfigyelt mellékhatások lényegében az egyes gyógyszerek jól dokumentált mellékhatásainak feleltek meg. A rosiglitazont kapók között vízviszatar-



tartás (oedema), a metformin szedőknél gasztrointesztinális mellékhatás, ill. a glibenclamid-csoportban hypoglykaemia fordult elő a leggyakrabban. A kardiológusok által szívéltelenségnek minősített eseményeket tekintve a három vizsgálati ág értékelhetően nem tért el egymástól. Váratlan mellékhatásként regisztrálták, hogy a rosiglitazon-ágon (nők körében) statisztikailag értékelhetően több csonttörés fordult elő, mint a másik két vizsgálati ágon.

2.2. TZD-k helye a kombinált antidiabetikus terápiában

A közelmúltban publikált nemzetközi konszenzusajánlás alapján 2-es típusú diabetesben a metformin szerepel az elsőként választandó gyógyszerként.⁴² A betegek jelentős hányadában azonban a megkívánt kezelési célérték ($HbA_{1c} < 7,0\%$) elérése érdekében kombinált kezelési rendszerre kell áttérni. Ennek egyik válfaja lehet a metformin + tiazolidindion adása. A kezelésben helye lehet a hármas kombinációnak is. Nem szabad azonban szem elől téveszteni, hogy a 2-es típusú diabetes progresszív jellege miatt, fokozatosan romló anyagcserehelyzet esetén az inzulinterápia megkezdése előbb-utóbb elkerülhetetlenné válik. Adatok vannak azonban arra nézve, hogy TZD-terápiával az inzulin megkezdésének időpontja érdemben kitolható.¹⁰

Kettős kombináció

A TZD-k kombinálhatók metforminnal vagy szulfonilureával. Adható együtt prandiális glukozregulátorral vagy akarbozzal is, ez utóbbi kombinációkkal azonban egyelőre kevés a klinikai tapasztalat. Elméletileg a legszerencsésebb a metformin + TZD kombináció, s nem véletlen, hogy a metformin + rosiglitazon fix (az összetevők különböző dózisait tartalmazó) kombinációja (Avandamet[®]) a hazai piacon is elérhető. Külföldön forgalmazzák a metformin + pioglitazon fix kombinációját is, s megjelent a rosiglitazon + glimepirid fix kombinációja is. A metformin + TZD kombináció előnye abban rejlik, hogy mindkét készítmény az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejt ki hatását, de míg a metformin esetében ez döntően hepatikus támadásponttal valósul meg, addig a TZD-k elsősorban a zsír- és izomszövetben fejtik ki hatásukat. Előnyös az is, hogy a TZD-k mellékhatásaként jelentkező testsúlynövekedést a metformin testsúlycsökkentő hatása ellensúlyozni tudja. A rosiglitazon kombinációs kezelésben (metforminnal vagy szulfonilureával együtt adva) a HbA_{1c} -érték átlagosan 1%-ra tehető csökkenését eredményezi, a bevezetés előtt mért értékhez viszonyítva.^{14,26,69}

Hármas kombináció

Vannak, akik a TZD-t hármas kombináció tagjaként (szulfonilureával és metforminnal együtt) adják.⁴ Bár elméletileg a hármas kombináció nem nehezményez-

hető, tudni kell a gyakorlatban, hogy az így kezelt betegek előbb-utóbb inzulinterápiára szorulnak. A HbA_{1c} kezelési célértékét jelentősen meghaladó aktuális érték esetén azonban a kettős kombináció után célszerűbb inzulinra váltani.⁵² Fontos körülmény, hogy hazánkban a rosiglitazon inzulinval együtt nem adható, a vízvizsztatartás veszélyének fokozódása miatt.

2.3. TZD-k a 2-es típusú diabetes prevenciójában

A 2-es típusú diabetes megelőzése terén a troglitazont a TRIPOD és a DPP, a pioglitazont a TRIPOD folytatásaként a PIPOD, ill. a rosiglitazont a DREAM vizsgálat tesztelte. A vizsgált betegek minden esetben a 2-es típusú diabetes kialakulásának fokozott kockázatával rendelkeztek. A troglitazon mellett megfigyelt eredmények ugyan bővítették ismereteinket, de a nyert adatok a klinikum számára irrelevánsak, mert a készítményt végleg kivonták a forgalomból.

A TRIPOD tanulmányban⁵ korábban gesztációs diabetesben szenvedő, spanyol származású nőket vizsgáltak. Az aktív ágra besorolt 133 nő közül 114, a placebo-ágon a beválasztott 133 nő közül 122 fejezte be a vizsgálatot. A kettős vak, placebokontrollos, randomizált, követéses vizsgálatot (átlagos követési idő 28,1–30,9 hó) Los Angelesben végezték. Az aktív ágon napi 400 mg troglitazont kaptak a betegek. Az aktív ágon a diabetes éves, átlagos incidenciája 5,4%, a placebo-ágon 12,1% volt ($p < 0,01$). A diabetes kialakulásának relatív kockázata így az aktív ágon 55%-kal csökkent. Ez a szám alig változott, ha figyelembe vették a kiindulási alapadatokat, ill. a kiesőket. Mindent tekintve a troglitazon legalább 50%-kal csökkentette a diabetes kialakulásának relatív kockázatát. A gyógyszer preventív hatása még a zárást követő nyolc hónap múlva is kimutatható volt.

A PIPOD tanulmány⁷⁰ a TRIPOD vizsgálat folytatása. A munkacsoport tagjai megkeresték a TRIPOD vizsgálatban szereplő asszonyokat, s a folytatásra vállalkozóknál a pioglitazon diabetes megelőző hatását tanulmányozták. Etikai okokból eredően a PIPOD vizsgálatban már nem szerepelt placebo-ág, a PIPOD így lényegében a TRIPOD nyílt kiterjesztésének tekinthető, melynek során nem troglitazont, hanem pioglitazont alkalmaztak (kezdő dózis napi 30 mg, a dózist napi maximum 45 mg-ig lehetett emelni). A vizsgálat tartama 3 év volt, a vizsgálat végén egy további 6 hónapos wash out periódust iktattak be. Az újonnan kialakuló diabetes évenkénti incidenciagyakorisága 5,2%-nak adódott (a zárás utáni wash out periódust is tekintve ez a szám 4,6% volt). A PIPOD vizsgálatban a diabetes évenkénti incidenciája közel azonos volt a TRIPOD vizsgálat placebo-ágán és troglitazon-ágán szereplők körében (4,1% versus 5,2%, $p=0,67$). A TRIPOD és a PIPOD lényegében azonos eredményhez vezetett. Összességében véve megállapítható volt, hogy – szemben a béta-sejt-funkciónak a TRIPOD vizsgálatban a placebo-ágon kapók között megfigyelt romlásával – pioglitaz-

zon adásával a béta-sejt-funkció stabilizálhatóvá vált. A pioglitazon mérsékelte a perifériás inzulinrezisztenciát, minek következtében csökkenhetett az inzulinszekréció szükségessége, s ez összességében a diabetes incidenciájának csökkenését eredményezte.

A DPP tanulmányt az Egyesült Államokban végezték, a beválasztás kritériumai az alábbiak voltak: életkor ≥ 25 év, testtömeg-index ≥ 24 kg/m², éhomi vércukor 5,3–6,9 mmol/l és terheléses (75 g glukóz után 120 perccel mért) vércukorérték 7,8–11,0 mmol/l. A beválasztott egyéneket véletlenszerűen az alábbi intervenció-csoportok egyikebe sorolták be:

1. Szokásos életmódbeli tanácsok mellett alkalmazott placebo naponta kétszer.
2. Szokásos életmódbeli tanácsok mellett alkalmazott metformin (2x850 mg naponta).
3. Intenzív életmódbeli tanácsok.
4. Troglitazon naponta 400 mg, ezt az ágat azonban a potenciális mellékhatásveszély miatt idő előtt bezárták, de az eredményeket végül mégis közölték.²⁹

Az átlagos 0,9 éves követés alatt az újonnan kialakuló diabetes incidenciája a troglitazon-ágon volt a legkedvezőbb (incidencia [esetszám/100 betegév] sorrendben: 12,7; 6,7; 5,1; 3,0).

A DREAM tanulmány⁶⁰ kétszer két faktoriális elrendezéssel a rosiglitazon, ill. a ramipril hatékonyságát tesztelte placebóval szemben a 2-es típusú diabetes előállapotaiban (IFG és/vagy IGT). A rosiglitazon-ágon 2635, a placebo-ágon pedig 2634 beteg szerepelt. A rosiglitazon hatékonyságát vizsgáló részben a betegek 57%-ában izolált IGT-t, 14%-ában izolált IFG-t, ill. 29%-ában IFG-t és IGT-t együtt lehetett megállapítani. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a 2-es típusú diabetes kialakulása és a bármilyen okból bekövetkező haláleset szerepelt. A rosiglitazon kezdő dózisa napi 4 mg volt, melyet 2 hónap elteltével napi 8 mg-ra emeltek, az átlagos követési idő 3 év volt. A rosiglitazont szedők csoportjában az elsődleges kimeneteli végpont relatív kockázat-csökkenése 60% volt ($p < 0,001$), a két

csoport eseménygörbéje az észlelés első éve után tért el egymástól (3. ábra). A rosiglitazon előnyös hatása egyaránt érvényesült az IFG, IGT és IFG/IGT csoportban, a hatás annál kifejezettebb volt, minél nagyobb volt a betegek testsúlya, BMI-értéke vagy haskörfogata. A rosiglitazon nemcsak a 2-es típusú diabetes kialakulását csökkentette, hanem jelentősen elősegítette a normális glukóztoleranciába való visszajutást is. Ez utóbbi igaz volt akkor, ha a normális éhomi vércukornak a $< 6,1$ mmol/l értéket tekintették, de igaz volt akkor is, ha a határt az $< 5,6$ mmol/l értéknél vonták meg.

Bár a fent említett tanulmányok sokban bővítették ismereteinket a TZD-k hatékonyságáról, fontos tudni, hogy jelenleg egyetlen TZD sincs regisztrálva diabetesprevenciót célzó indikációval.

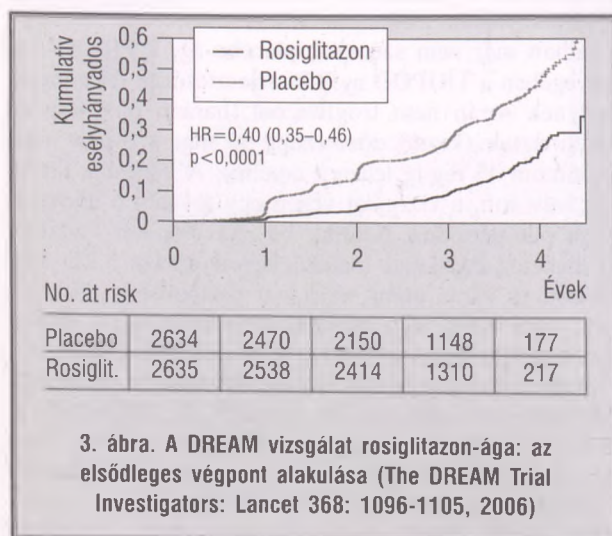
3. A TZD-k kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő hatása

Követéses klinikai tanulmányokban részben a kardiovaszkuláris események köztes végpontjának tekintett carotis intima-media falvastagság (IMT), ill. az in-stent-restenosis alakulását vizsgálták 2-es típusú cukorbetegség körében. Kemény végpontú vizsgálatként éteren a PROACTIVE tekinthető.

A pioglitazon a carotis IMT értékét japán 2-es típusú cukorbetegség körében 6 hónap alatt csökkentette, szemben a szulfonilurea-készítményekkel, amelyek alkalmazása során az érték növekedését lehetett megfigyelni.³⁰ A CHICAGO vizsgálatban a pioglitazont glimepiriddel hasonlították össze.³⁸ A 72 hétig tartó vizsgálat igazolta, hogy glimepirid mellett a carotis IMT átlagértéke, ill. maximális értéke fokozatosan növekedett, de a progresszió mértéke számottevően visszaszorítható volt pioglitazon adásával. Cukorbetegség nélküli coronaria-betegekben a napi 8 mg rosiglitazon (versus placebo) 48 héten keresztül alkalmazva az IMT szignifikáns csökkenését eredményezte.⁵⁶

A coronaria-stent implantáció után kialakuló in-stent-restenosis gyakorisága 2-es típusú cukorbetegség körében rosiglitazon adásával érdemben visszaszoríthatónak bizonyult (rosiglitazont kapók között 17,6% versus placebo kapók 38,2%; $p = 0,03$).⁶ Hasonló megfigyelésről pioglitazon adása során is beszámoltak.⁴⁴

A PROACTIVE arról gyűjtött klinikai adatokat, hogy a pioglitazon csökkenti-e a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők kardiovaszkuláris eseményeinek kialakulását.¹⁰ A vizsgálatban 35–75 év közötti, 2-es típusú diabetesben szenvedő, ismert cukorbetegség vettek részt. Beválasztási kritériumként szerepelt a körelőzményben dokumentált legalább egy kardiovaszkuláris esemény a következők közül: myocardialis infarctus, stroke legalább 6 hónappal korábban, coronariaplasztika vagy coronariaműtét legalább 6 hónappal korábban, coronaria szindróma legalább 3 hónappal korábban, coronariabetegség vagy alsó végtagi érszűkület. A vizsgálatba bevont betegek a véletlen besorolás és a kettős vak vizsgálat elve szerint pioglitazont vagy placebót kaptak



3. ábra. A DREAM vizsgálat rosiglitazon-ága: az elsődleges végpont alakulása (The DREAM Trial Investigators: Lancet 368: 1096-1105, 2006)

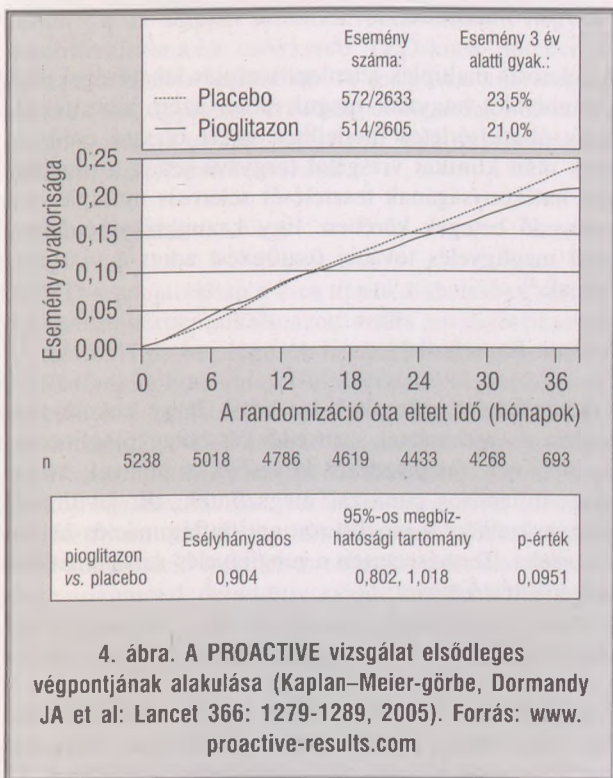
a zajló antidiabetikus kezelés fenntartása mellett. A betegek esetleg szükséges antihipertenzív, antilipaemiás vagy thrombocytaaggregáció-gátló kezelése nem változott. A pioglitazon dózisa az első hónapban 15 mg, a második hónapban 30 mg, majd a harmadik hónaptól 45 mg volt, ha a betegek jól tolerálták a készítményt. A vizsgálatot a tervezett idő előtt be lehetett zárni, mert a vártnál gyorsabban haladt a betegbeválasztás. Az átlagos követési idő végül 34,5 hónapnak adódott. Elsődleges végpontként összetett kimenetel (összmortalitás, nem végzetes myocardialis infarctus – beleértve a silent myocardialis infarctust, stroke, akut coronaria szindróma, a coronariák és az alsó végtagi artériák endovaszkuláris vagy sebészi intervenciója, boka feletti amputáció) szerepelt.

Az elsődleges végpont értékelésekor kiderült, hogy a pioglitazon szedők között kevesebb esemény fordult elő, mint a placebo kapók között, a relatív kockázat-csökkenés 10%-nak adódott, a változás azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,095$) (4. ábra). A legfontosabb másodlagos végpont (összmortalitás, nem végzetes myocardialis infarctus – kizárva a silent myocardialis infarctust, stroke) analízisekor igazolható volt, hogy a pioglitazon szedők között kevesebb esemény fordult elő, mint a placebo kapók között, a relatív kockázat-csökkenés 16%-nak adódott, a változás statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,027$) (5. ábra). Az eredményeket beárnyékkolták a mellékhatások.⁷¹ A vizsgálat során ugyanis gyakrabban fordult elő szívelégtelenség a pioglitazon szedők, mint a placebo kapók között, noha a végzetes kimenetelű szívelégtelenség gyakori-

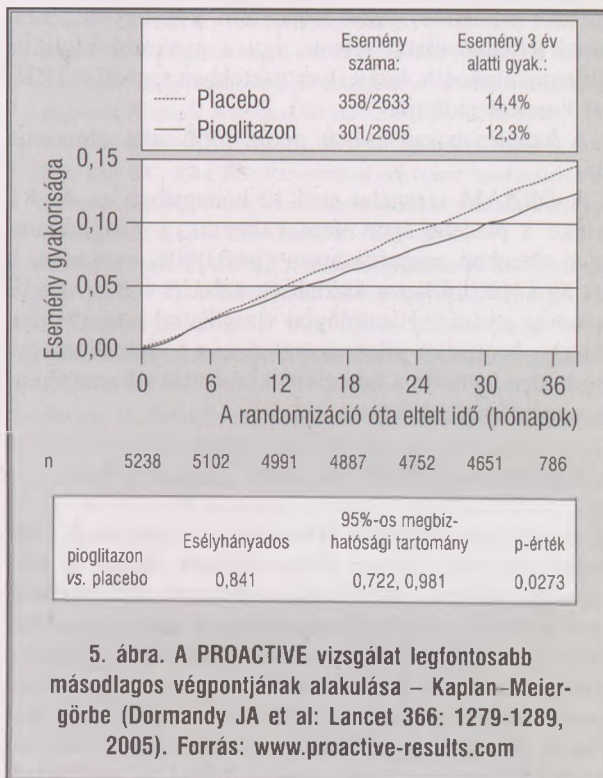
ságát tekintve a két vizsgálati csoport érdemben nem különbözött egymástól.

A PROACTIVE-populáció előre elhatározott további analízisét közelmúltban tartott kongresszusokon ismertették. A reinfarctus alakulását elemezve igazolható volt, hogy pioglitazonnal a reinfarctus myocardii a statisztikai értékelhetőség határán visszaszoríthatónak bizonyult (relatív kockázat-csökkenés 28%, $p=0,045$).¹² A pioglitazon számottevően csökkentette a stroke újbóli kialakulását (relatív kockázat-csökkenés 47%; 95%-os megbízhatósági tartomány 15–66%), de érdekes módon nem volt megelőző hatással a stroke első megjelenésére.⁶⁶

A kardiovaszkuláris szövődmények alakulását elemezték az ADOPT vizsgálatban²⁷ is, noha a tanulmány tervezésekor nyilvánvaló volt, hogy ezen a téren csak kevés esemény előfordulására lehet majd számítani, s a statisztikai erő kétséges lesz. A haláleseteket tekintve a három vizsgálati csoport egymástól nem különbözött. A kardiovaszkuláris eseményeket tekintve a rosiglitazon-ág és a metformin-ág egymástól nem különbözött, a glibenclamid-ágon azonban statisztikailag értékelhetően kevesebb esemény fordult elő. A szívelégtelenséget tekintve a rosiglitazon-ág és a metformin-ág nem különbözött egymástól, a glibenclamid-ágon azonban statisztikailag értékelhetően kevesebb esemény fordult elő. Mindazonáltal a kardiológusok által szívelégtelenségnek minősített eseményeket tekintve a három vizsgálati ág értékelhetően nem tért el egymástól. A rosiglitazon ágon több beteg szedett diuretikumot és/vagy statint, mint a másik két vizsgálati ág.



4. ábra. A PROACTIVE vizsgálat elsődleges végpontjának alakulása (Kaplan–Meier-görbe, Dormandy JA et al: Lancet 366: 1279-1289, 2005). Forrás: www.proactive-results.com



5. ábra. A PROACTIVE vizsgálat legfontosabb másodlagos végpontjának alakulása – Kaplan–Meier-görbe (Dormandy JA et al: Lancet 366: 1279-1289, 2005). Forrás: www.proactive-results.com

Összességében véve a TZD-k kardiovaszkuláris eseményeket megelőző hatása jelenleg még további megerősítésre vár. Nem vitatott, hogy a TZD-k számos kardiovaszkuláris kockázati tényezőt előnyösen befolyásolnak, de a klinikai eseményekben bekövetkező csökkenés placebohoz viszonyítva az eddigi adatok szerint csak szerény (tendencia jellegű, vagy gyenge statisztikai erővel bizonyított), metforminhoz viszonyítva azzal egyenértékű. Mindehhez társul a szívelégtelenség kockázatának növekedése, amely azonban gondos betegválasztással, ill. diuretikum adásával ellensúlyozható. A kombinációban (metformin vagy szulfonilurea mellé) adott rosiglitazon kardiovaszkuláris eseményeket megelőző és tartós anyagcserekontrollt biztosító hatását a RECORD vizsgálat hivatott tisztázni, a betegbeválasztás már lezárult, az eredmények 2009-re várhatók.²³

A hazai gyakorlatban gondot jelent, hogy rosiglitazont nem lehet adni a NYHA I–IV. klinikai stádiumában lévő szívbetegnek, mert ezt a körülményt az alkalmazási előírat kontraindikációnak minősíti. Megalapozottnak látszik az a vélemény, amely szerint ez az álláspont túl szigorú, s talán elég lenne a korlátozást a NYHA III–IV. stádiumra fenntartani.³⁵

4. TZD-k és a NASH (nem alkoholos steatohepatitis)

Diabetesben meglehetősen gyakran találkozunk NASH-re utaló klinikai-laboratóriumi konstellációval. Elméletileg ezen kórállapot kezelésében a TZD-k jó eséllyel alkalmazhatók. A gondot az jelenti, hogy a TZD-k ismert mellékhatásaként hepatikus funkcióromlás, transzamináz-emelkedés jöhet létre, ami a gyógyszer adásának ellenjavallatát jelenti. Így a gyakorló klinikus elbizonytalanodik, hogy ilyen esetekben szabad-e TZD-vel kezelést indítani.

A kezelés hasznosságát pedig több adat támasztja alá.

A DREAM vizsgálat első 12 hónapjában az ALAT értéke a placebo-ágon nem változott, a rosiglitazon-ágon azonban szignifikánsan ($p < 0,0001$) csökkent, a két ág közötti átlagos különbség 4,2 U/l volt a rosiglitazon-ág javára.⁶⁰ Hisztológiai vizsgálattal megerősített, placebo-kontrollos pilot-vizsgálatban a rosiglitazon egyértelműen javította a hepatikus károsodás laboratóriumi és morfológiai jeleit.⁴⁹

5. TZD-k és a PCOS

A PCOS-ben szenvedő nőbeteget nőgyógyászok, endokrinológusok, olykor diabetológusok látják. A kórállapotra jellemző inzulinrezisztencia jól csökkenthető metforminnal, minek következtében a testsúly gyakran csökken, a menstruációs ciklus helyreáll, s terhesség következik be. A gond az szokott lenni, hogy a metformin nincs regisztrálva a PCOS kezelésére (csak manifeszt diabetesben alkalmazható). Szórványos klinikai megfigyelés támasztja alá, hogy a TZD-k is hatékonyak

lehetnek PCOS-ben is,⁵⁸ de ez esetben is a metforminnál tapasztalt gonddal kell szembesülni (ez a gyógyszer sincs regisztrálva ezzel az indikációval).

6. A TZD-k nem-diabetológiai alkalmazása

A TZD-k széles skálájú hatásmechanizmusa folytán több klinikai kórképben gyűjtöttek tapasztalatokat a TZD-k hatékonyságáról. Alapvetően fontos megjegyezni, hogy mindezek a kórképek jelenleg a gyógyszer alkalmazásának „off label” indikációját jelentik.

Psoriasis vulgaris

A PPAR- γ -receptorok expresszálódnak a keratocitákban, a TZD-k humán kultúrában visszaszorították a keratociták proliferációját. Legelőször 1998-ban figyelték meg, hogy a psoriasis bőrjelenségei troglitazon adásakor javuló tendenciát mutattak.⁴⁶ Később néhány esetközlés (pioglitazon, rosiglitazon volt az alkalmazott gyógyszer) szintén bizakodásra adott okot.⁵¹ Végül 2005-ben publikálták e téren az első placebo-kontrollos pilot-vizsgálat eredményét, amely megerősítette, hogy a pioglitazon értékelhetően javította a bőrfolyamatokat.⁵⁵ Mindezek alapján a dermatológiai érdeklődés igen nagy.¹⁵ Egyértelmű azonban, hogy a bőrgyógyászati eredményességről még további adatokat kell gyűjteni. A megfigyelések jelenlegi klinikai relevanciája hazánkban az, hogy psoriasisban és 2-es típusú diabetesben szenvedő cukorbeteg esetében a TZD (rosiglitazon) jó választás lehet.

Sclerosis multiplex

A sclerosis multiplex jelenlegi terápiás lehetőségei több kívánnivalót hagynak maguk után, ezért kézenfekvő, hogy állatkísérletes modellben nyert biztató eredmények után klinikai vizsgálat tárgyává tették a pioglitazon hatékonyságának tesztelését sclerosis multiplexben szenvedő betegek körében. Egy kazuisztikai érdekességű megfigyelés további ösztönzést adott a vizsgálatoknak.⁴⁷

Asthma bronchiale

Esetközlésként számoltak be arról, hogy cukorbetegségben és asthmában szenvedő két beteg pioglitazonterápiájának megkezdését követően a betegek köhögéses-fulladásos panaszai megszűntek, ill. javultak.²⁰ Magyaratzként a pioglitazon anti-inflammációs hatása jön szóba. Természetesen a megfigyelés szisztematikus megerősítést igényel.

Colitis ulcerosa

Állatkísérletes modellben nyert tapasztalatok után colitis ulcerosában szenvedő, nem diabeteszes betegeket ($n=15$) vontak be egy pilot-vizsgálatba. A betegek 12

hétig napi 2x4 mg rosiglitazont kaptak. A betegek egy részében jelentős klinikai javulást lehetett detektálni, a szteroidigény csökkent.³³ Magyarazatként az jön szóba, hogy a PPAR- γ -aktiváció helyreállította a colitis ulcerosára jellemző csökkent PPAR- γ -működést.

HIV-fertőzés okozta lipomatropia

Nagy reményeket fűztek a PPAR- γ -agonisták klinikai alkalmazásához a HIV-fertőzés okozta szubkután zsírszövet-csökkenés, ill. -eltűnés kezelésében. A várakozást az alapozta meg, hogy a TZD-k a zsírszövet átrendeződéséhez vezetnek, a szubkután zsírszövet mennyiségét növelik, a vizcerálisét pedig csökkentik. Az e betegcsoportban rosiglitazonnal végzett kontrollált klinikai tanulmány azonban negatív eredménnyel zárult.⁶⁸

Daganatos megbetegedések

A PPAR- γ -aktiváció turmosejt-növekedést lassító hatása experimentális körülmények között, különféle sejtvonalakat használva igazolható volt. A kezdeti klinikai tapasztalatok (kissejtes tüdő-, prostata-, hólyag-, hepatocelluláris, colorectalis, pajzsmirigy-, emlő-, pancreascarcinómában) azonban inkább kiábrándítóak voltak.⁵³

Alzheimer-kór

Több adat utal arra, hogy az inzulinrezisztenciának patogenetikai szerepe lehet az Alzheimer-kórra jellemző egyes jellegzetes morfológiai eltérések kialakulásában,⁶³ s ez alapján kézenfekvőnek látszott, hogy az inzulinrezisztenciát csökkentő TZD-knek potenciális szerepe is lehet a terápiában. A rosiglitazonnal végzett előzetes megfigyelések eredményei biztatóak voltak,⁶⁴ s megalapozták a további, szélesebb körű, szisztematikus klinikai vizsgálatok tervezését.

7. Összefoglalás

A TZD-k napjainkban a 2-es típusú diabetesben szenvedők széles körben alkalmazott orális antidiabetikumai-vá váltak. A diabetológusok hazánkban rosiglitazonnal, külföldön pioglitazonnal is tapasztalatokat szerezhetek. Fő előnye a hatástani csoportnak, hogy az idetartozó készítmények a 2-es típusú diabetesben igen gyakran észlelhető inzulinrezisztenciát csökkentik. A TZD-k jól kombinálhatók más hatástani csoporttal (elsősorban metforminnal, ill. szulfonilureával). A metformin + TZD kombináció különösen előnyös, mert eltérő hatásmechanizmussal, de additív módon csökkentik az inzulinrezisztenciát, s az alkalmazás során hypoglykaemia kialakulására nem kell számítani. A TZD-k a 2-es típu-

sú diabetes előállapotaiban igazoltan csökkentik a diabetes manifesztációjának kockázatát. A TZD-k kedvezően befolyásolják az atherosclerosis köztes végpontjait (carotis IMT), a pioglitazon bizonyos kardiológiai klinikai események csökkenését is eredményezi. A TZD-k – jellegzetes hatásmechanizmusuk folytán – szerepet kaphatnak további, diabetológiai határterületi kórállapotok (NASH, PCOS), ill. nem-diabetológiai kórképek terápiájában is. Az utóbbi esetek jelenleg a TZD-k „off label” alkalmazását jelentik. Ez a minősítés csak akkor fog változni, ha ezekben a kórállapotokban a TZD-k tényleges klinikai hasznát megfelelően kivitelezett klinikai tanulmányok eredményei erősítik majd meg. A TZD-k jellegzetes mellékhatásprofilal rendelkeznek, ezért a haszon-kockázat arány mérlegelésére minden beteg esetében különös hangsúlyt kell fektetni.⁵⁰

Irodalom

1. Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K: Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1067-1071.
2. Bailey CJ: The rise and fall of troglitazone. *Diabetic Med* 2000; **17**: 414-415.
3. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, Porter LE: Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006; **24**: 2047-2055.
4. Bell DSH, Ovalle F: Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2002; **8**: 271-275.
5. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP: Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; **51**: 2796-2803.
6. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, Lim SK, Lee HC, Cha BS: Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2654-2660.
7. Cseh K, Palik É, Tóth J, Salamon F, Szőcs A, Porochnev M, Hajós P, Winkler G: PPAR γ -agonista ligandok az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Farmakológiai és klinikai vonatkozások. Diabetol hung* 2005; **13**: 15-26.
8. Derosa G, Dangelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo S, Montagna L, Gravina A, Ferrari I, Galli S, Paniga S, Cicero AF: Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Int Med Res* 2006; **34**: 545-555.
9. Diamant M, Heine RJ: Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 2003; **63**: 1373-1405.

10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirgas V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, on behalf of the PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1279-1289.
11. Elte JW, Blickle JF: Thiazolidinediones for the treatment of type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2007; **18**: 18-25.
12. Erdmann E, Charbonnel B, Dormandy J, Massi-Benedetti M, Skene A, Wilcox R, Yates J: Pioglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and a history of myocardial infarction: subgroup analyses from PROactive stratified by gender, age, and duration of diabetes (abstract). *Diabetologia* 2006; **49(Suppl 1)**: 755.
13. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, Buckingham RE: Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes* 2001; **50**: 1021-1029.
14. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A: Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; **283**: 1695-1702.
15. Friedmann PS, Cooper HL, Healy E: Peroxisome proliferator-activated receptors and their relevance to dermatology. *Acta Derm Venereol* 2005; **85**: 194-202.
16. Ghanim H, Dhindsa S, Aljada A, Chaudhuri A, Viswanathan P, Dandona P: Low-dose rosiglitazone exerts an antiinflammatory effect with an increase in adiponectin independently of free fatty acid fall and insulin sensitization in obese type 2 diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3553-3558.
17. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT, Jacober SJ, GLAI Study Investigators: A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1547-1554.
18. Goldberg RB: Impact of thiazolidinediones on serum lipoprotein levels. *Curr Atheroscler Rep* 2006; **8**: 397-404.
19. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI: Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; **106**: 679-684.
20. Hashimoto Y, Nakahara K: Improvement of asthma after administration of pioglitazone. *Diabetes Care* 2002; **25**: 401.
21. Hauner H: The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18(Suppl 2)**: S10-S15.
22. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, Walcher D, Kratzer W, Hombach V, Häring HU, Koenig W, Marx N: Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 1804-1809.
23. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, Komajda M, Gubb J, Biswas N, Jones NP: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005; **48**: 1726-1735.
24. Ishibashi M, Egashira K, Hiasa K, Onoue S, Ni W, Zhao Q, Usui M, Kitamoto S, Ichiki T, Takeshita A: Antiinflammatory and antiatherosclerotic effects of pioglitazone. *Hypertension* 2002; **40**: 687-693.
25. Jermendy Gy, Csermely P: Tiazolidindionok – az orális antidiabeticumok új hatástani csoportja. *Orv Hetil* 2001; **142**: 1547-1554.
26. Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP: Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2003; **5**: 163-170.
27. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G for the ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2427-2443.
28. Kendall DM: Thiazolidinediones. The case for early use. *Diabetes Care* 2006; **29**: 154-157.
29. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE, Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; **54**: 1150-1156.
30. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y: Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 3452-3456.
31. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI: Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 280-288.
32. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI: Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials. Evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002; **25**: 815-821.
33. Lewis JD, Lichtenstein GR, Stein RB, Deren JJ, Judge TA, Fogt F, Furth EE, Demissie EJ, Hurd LB, Su CG, Keilbaugh SA, Lazar MA, Wu GD: An open-label trial of the PPAR γ -ligand rosiglitazone for active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 3323-3328.
34. Lowell BB: PPAR γ : an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell* 1999; **99**: 239-242.
35. Macfarlane DP, Fisher M: Thiazolidinediones in patients with diabetes mellitus and heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; **6**: 297-304.
36. Martens FMAC, Visseren FLJ, Lemay J, Koning EJP de, Rabelink TJ: Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; **62**: 1463-1480.
37. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, Scharnagl H, Hombach V, Koenig W: Antidiabetic PPAR γ -activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 283-288.

38. **Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, Perez A, Provost JC, Haffner SM:** Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; **296**: 2572-2581.
39. **Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y:** Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; **22**: 908-912.
40. **Nakamura T, Funahashi T, Yamashita S, Nishida M, Nishida Y, Takahashi M, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Ohuchi N, Nishimura T, Kishino BI, Ishikawa K, Kawamoto T, Tokunaga K, Nakagawa C, Mineo I, Watanabe F, Tarui S, Matsuzawa Y:** Thiazolidinedione derivative improves fat distribution and multiple risk factors in subjects with visceral fat accumulation-double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; **54**: 181-190.
41. **Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A, Yudkin JS, Ferrannini E:** Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1349-1357.
42. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B:** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; **49**: 1711-1721, Erratum: *Diabetologia* 2006; **49**: 2816-2818.
43. **Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Le Winter M, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R:** Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; **108**: 2941-2948.
44. **Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, Shigemitsu M, Fukui T, Kawamura K, Itoh S, Konno N, Katagiri T:** A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 101-106.
45. **Pavo I, Jermendy G, Varkonyi T, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, Shestakova M, Herz M, Johns D, Schluchter BJ, Festa A, Tan MH:** Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indications of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 1637-1645.
46. **Pershadsingh HA, Sproul JA, Benjamin E, Finnegan J, Amin NM:** Treatment of psoriasis with troglitazone therapy. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1304-1305.
47. **Pershadsingh HA:** Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : therapeutic target for diseases beyond diabetes: quo vadis? *Expert Opin Investig Drugs* 2004; **13**: 215-228.
48. **Pfutzner A, Hohberg C, Lubben G, Pahlner S, Pfutzner AH, Kann P, Forst T:** Pioneer study: PPAR γ activation results in overall improvement of clinical and metabolic markers associated with insulin resistance independent of long-term glucose control. *Horm Metab Res* 2005; **37**: 510-515.
49. **Ratziu V, Jacqueminer S, Giral P, Podevin P, Serfaty L, Charlotte F, Bruckert E, Bernhardt C, Grimaldi A, Poynard T:** A one-year, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of rosiglitazone in non alcoholic steatohepatitis: Results of the FLIRT pilot trial (abstract). *Diabetologia* 2006; **49(Suppl 1)**: 755.
50. **Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH:** Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**: CD006060.
51. **Robertshaw H, Friedmann PS:** Pioglitazone: a promising new therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 189-191.
52. **Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G:** Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 29: 554-559, 2006;
53. **Rumi MA, Ishihara S, Kazumori H, Kadowaki Y, Kinoshita Y:** Can PPAR gamma ligands be used in cancer therapy? *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004; **4**: 65-477.
54. **Sarafidis PA, Nilsson PM:** The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels – a systematic review. *Blood Press* 2006; **15**: 135-150.
55. **Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Gupta M, Kumar B, Sandhu K:** Pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 2005; **44**: 328-333.
56. **Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC:** Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 930-934.
57. **St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, Patel J, Freed M:** A comparison of the effect of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 2058-2064.
58. **Stout DL, Fugate SE:** Thiazolidinediones for treatment of polycystic ovary syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; **25**: 244-252.
59. **Tang WH, Fracis GS, Hoogwerf BJ, Young JB:** Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *JACC* 2003; **41**: 1394-1398.
60. **The DREAM (Diabetes REDuction Assesment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators:** Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**: 1096-1105.
61. **Wagstaff AJ, Goa KL:** Rosiglitazone. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; **62**: 1805-1837.
62. **Walter H, Lubben G:** Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; **65**: 1-13.
63. **Watson GS, Craft S:** The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003; **17**: 27-45.

64. **Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S:** Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; **13**: 950-958.
65. **Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM:** Pioglitazone: a review of its use in type 2 diabetes. *Drugs* 2006; **66**: 85-109, Erratum: *Drugs* 2006; **66**: 340-341.
66. **Wilcox R, Bousser MG, Dormandy J, Perez A:** Effect of pioglitazone in stroke prevention in type 2 diabetes: a prespecified subgroup analysis of PROactive (abstract). *Diabetes* 2006; **55**(Suppl 1): A138.
67. **Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR:** The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; **43**: 527-550.
68. **Wohl DA:** Diagnosis and management of body morphology changes and lipid abnormalities associated with HIV Infection and its therapies. *Top HIV Med* 2004; **12**: 89-93.
69. **Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN:** Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; **17**: 40-47.
70. **Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan TA:** Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; **55**: 517-522.
71. **Yki-Järvinen H:** The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005; **366**: 1242-1242.
72. **Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM:** The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; **51**: 2968-2974.

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

A MBT Dunántúli Szekciójának LIV. Vándorgyűlése

A Magyar Belgyógyász Társaság Vezetőségének döntése alapján 2007-ben az LIV. Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlést a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati osztályai rendezik.

A Vándorgyűlés időpontja: 2007. június 14-16.,

helyszíne: Balatonalmádi, Hotel Ramada Balaton

A kongresszus mottója: Korszerű belgyógyászati terápia, 2007 –

A belgyógyászat helye Magyarországon a XXI. század elején

A felkért referátumokban a belgyógyászat fontos kórképeinek kezelésével kapcsolatos legújabb információkat igyekszünk átadni.

Más évekhez hasonlóan a kardiológia, a gasztroenterológia, az anyagcserebetegségek, a hematológia területéről és érintőlegesen az onkológia belgyógyászati vonatkozású kérdéseiről szól a tudományos program.

A kongresszus sikere a minél nagyobb számú résztvevőn, a bejelentett csatlakozó előadásokon és posztereken múlik. Nagy megtiszteltetést jelent számunkra, ha munkatársaival minél nagyobb számban vesznek részt a Kongresszuson, külön öröm, ha ezt saját munka bemutatásával együtt teszik.

Szeretettel hívjuk és várjuk, hogy részvételével, illetve szakmai munkájának előadás vagy poszter formájában való bemutatásával járuljon hozzá a kongresszus sikeréhez.

Dr. Lakatos László
a Szervezőbizottság elnöke

Tudományos szervezés:

Dr. Lakatos László, oszt. vez. főorvos

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Belgyógyászat

8200 Veszprém, Kórház u. 1.

Tel.: 06-88/556-000

E-mail: lakatos.laszlo@vmkorhaz.hu

A kongresszus szervezője:

Dr. Udvarhelyi Ágnes, Agnusmed Kft.

1114 Budapest, Eszék u. 4/a

Tel./fax.: 06-1/365-1668

Honlap: www.agnusmed.hu

online jelentkezés: február 15-től

FIGYELEM! Az Agnusmed Kft. címe 2007. március 15-től: 1119 Budapest, Bornemissza u. 10.

Kérjük, hogy absztraktját elektronikus formában küldje el, maximum 2500 leütés terjedelemben. A cím és a szerzők feltüntetését a közleményeknél megszokott módon kérjük. Cím, szerzők (arab számmal számozva), munkahelyek (számozva).

Absztrakt leadási határidő: 2007. március 31.

INKRETINEK: A FELFEDEZÉSTŐL A GYÓGYSZERIG

Dr. Gerő László

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Inkretineknek nevezzük azokat a bélben termelődő, hormonszerű peptideket, amelyek glukózdependens módon fokozzák az inzulinszekréciót. Bár az inkretin hatás több mint 100 éve ismert, az inkretin hormonok képviselőit csak az elmúlt évtizedekben sikerült azonosítani. Ma a glukagonszerű peptid-1-et (GLP-1) tartjuk a legfontosabb inkretin hormonnak. Mivel a keringésbe jutott GLP-1-et szinte azonnal elbontja a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4), ezért a humán terápiában vagy analógjait használjuk, amelyek rezisztensek a DPP-4-gyel szemben, vagy szelektíven gátoljuk a DPP-4-et, meghosszabbítván ezzel a természetes inkretinek hatását. Mindkét gyógyszercsoporttal vannak már klinikai megfigyelések. A szerző az inkretinek felfedezésének történetét foglalja össze, majd áttekinti a kezeléssel szerzett tapasztalatokat.

Kulcsszavak: inkretinek, exenatid, DPP-4-gátlók, 2-es típusú diabetes

Gerő L: INCRETINS: FROM DISCOVERY TO MEDICINE

SUMMARY: The incretins are intestinal polypeptides with the ability to enhance insulin secretion in a glucose-dependent manner. Although the incretin effect was discovered more than 100 years ago the active peptides were identified only during the last decades. At present the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is thought to be the most important incretin hormone. Unfortunately, incretin hormones are almost immediately degraded by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Therefore, DPP-4 resistant GLP-1 analogues (incretin mimetics) can be applied in human therapy. The other possibility is to use selective DPP-4 inhibitors, in order to prolong the effect of natural incretins. Clinical experiences have been accumulated with both types of drugs. The author summarizes the history of incretins' discovery and gives a review of the experiences in incretin therapy.

Key words: incretines, exenatide, DPP-4 inhibitors, type 2 diabetes

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 99–107.

1. Az inkretinek felfedezése

Az inkretin hatás felfedezése a múlt század elejére nyúlik vissza: 1902-ben Bayliss és Starling bélkivonat hatására az inzulinszekréció növekedését figyelték meg, s ezzel elsőként igazolták, hogy valamilyen, a bélben termelődő, ismeretlen kémiai szerkezetű anyag(ok) fokozni képes(ek) az inzulinelválasztást.⁵ A „szekretin”-ként posztulált anyag azonosítása és aminosav-összetételének meghatározása jóval később történt meg.¹⁸ Az 1930-as évek elején La Barre feltételezte, hogy a szekretin kétféle hatást fejt ki: a pancreas exokrin működését stimuláló exkretin, és a mirigy belsőelválasztását aktiváló inkretin hatást.²² Ma inkretin hormonoknak nevezzük mindazokat a bélben termelődő, hormonszerű peptideket, amelyek potenciálják az orális glukóz által stimulált inzulinszekréciót.

Az 1960-as években két munkacsoport egymástól függetlenül igazolta, hogy ha ugyanazon személyekben orális glukózbevitellel, majd intravénás glukóz adásával azonos mértékű vércukorszint-emelkedést idézünk elő, akkor a vércukorszint emelkedését követő inzulinválasz

nem ugyanolyan mértékű lesz: az orális cukorbevitel után mintegy 2–2,5-szer több inzulin áramlik ki a béta-sejtekből, mint a glukóz intravénás bevétele után (*1. ábra*). A jelenség nyilvánvaló magyarázata az, hogy a szájon át bevitt glukóz nem csupán az inzulin szekrécióját, hanem egyúttal olyan „bélhormonok” elválasztását is fokozta, amelyek szintén inzulinotrop aktivitással rendelkeznek, és hatásuk hozzáadódott a glukóz inzulinotrop hatásához.^{11,25}

A későbbiekben a kutatás elsősorban arra irányult, hogy azonosítsák azokat a bélhormonokat, amelyek az étkezést követő inzulinszekréció-fokozódásban szerepet játszanak. A vizsgálatok számos anyag (szekretin, gasztrin, pankreozimin, kolekisztokinin, VIP stb.) inzulinotrop aktivitását igazolták, ezek a hatások azonban kismértékűek voltak, az inkretin hatásnak mindössze néhány százalékát magyarázták, és szignifikáns mértékű szekréciófokozódást csak farmakológiai dózisos alkalmazásával lehetett elérni.^{1,32}

Az 1970-es évek elején fedezték fel, hogy a duodenum és a jejunum K-sejtjeiben termelődő GIP jelentősen képes fokozni az inzulin elválasztását. Így hamarosan

a GIP lett az elsőszámú humán inkretin, erre utal korábbi elnevezésének megváltoztatása is (GIP: gastric inhibitory polypeptide, újabb nevén: glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Állatkísérletekben azonban a GIP antiszérummal történő lekötése nem szüntette meg az inkretin hatást.¹⁰ Klinikai megfigyelések szerint azokban a betegekben, akikben a vékonybél részleges reszekcióját végezték (pl. a Whipple-műtét során, ahol a pancreasfej mellett az antrum, a duodenum és a jejunum egy szakaszának eltávolítása történik), a maradék inkretin hatás nem a GIP koncentrációjával, hanem a megmaradt ileumszakasz hosszával korrelált. Mindez amellel szövelt, hogy a GIP mellett kell lenni egy másik fontos inkretin hormonnak is, amelyik feltehetően az ileumban képződik. Hamarosan elindultak a vizsgálatok e másik inkretin hormon azonosítására is. Ez a kutatómunka azonban számos buktatóval járt.

Régóta ismert volt, hogy a Langerhans-szigetek alfa-sejtjeiben termelődő glukagon stimulálja az inzulinválasztást. A pancreasglukagon 29 aminosavból álló, 3485 dalton molekulású peptid. Az is hosszú ideje ismert volt, hogy a bélben is termelődik glukagon, az ileum és a colon ún. L-sejtjeiben, ez a „bélglukagon” azonban szerkezeti szempontból csak részben azonos a pancreasglukagonnal. Mint a későbbi vizsgálatok kiderítették, a bélglukagon (glicentin) tartalmaz egy nagyobb molekulát, az oxintomodulint, amely magában foglalja a glukagont és egy kisebb peptidet. A vizsgálatok szerint az oxintomodulin jelentősen stimulálta az inzulinsekreciót. Ugyanakkor a teljes molekulának, a bélben termelődő enteroglukagonnak nem volt inzulinotrop hatása.

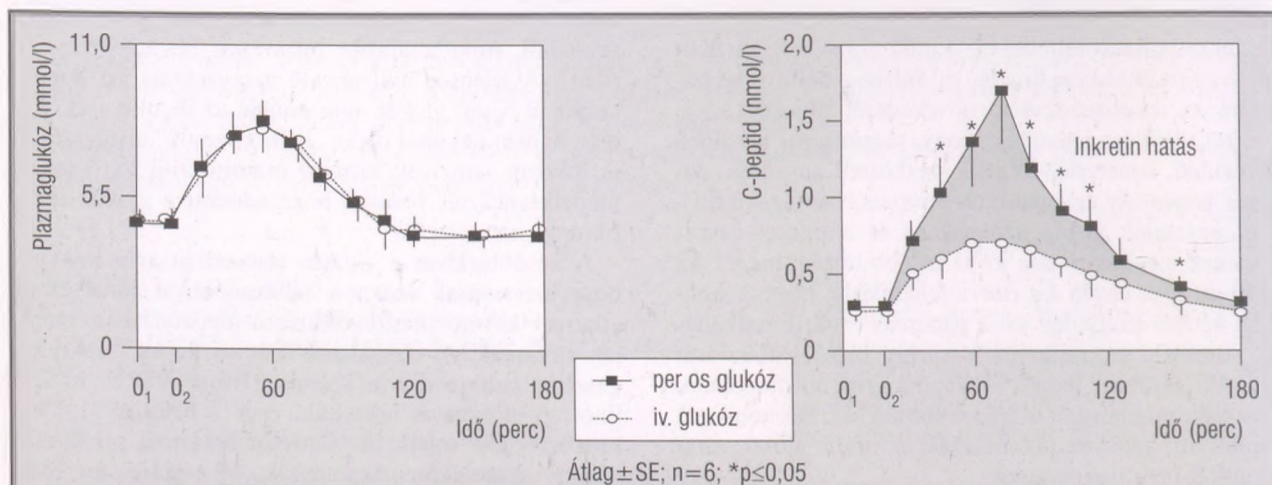
Az ellentmondásos eredményeket a proglukagon szerkezetének megismerése oldotta fel. Ez a 158 aminosavból álló prohormon a szervezetben három helyen, a Langerhans-szigetekben, a bélben (elsősorban az ileum

L-sejtjeiben) és az agyban (nagy részt a hypothalamusban) képződik. A proglukagon hasadása szövetspecifikus, azaz más a pancreas alfa-sejtjeiben, és más a bélben, ill. az agyban. Emiatt az említett három szövetben képződő hatékony peptidhormon is eltérő. A Langerhans-sziget alfa-sejtjeiben a pancreasglukagon képződik, valamint egy nagyobb molekula (major proglukagon fragment), amely magában foglalja a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1)-et és a GLP-2-t, és még néhány kisebb peptidet. Ezen utóbbi peptidhormonok azonban nem válnak szabaddá. Az N-terminális részen van a GRPP (glicentin-related polipeptid).

A bélben és az agyban elsősorban GLP-1 és GLP-2 képződik, ezenkívül GRPP és oxintomodulin (amely tartalmazza a glukagonmolekulát is). A 29 aminosavból álló GLP-1 a teljes proglukagonmolekulán belül a 78–107. pozíciójú aminosavakat foglalja magában. Gyakoribb azonban, hogy az aminosavak számozásánál a glicentint külön veszik, és így a karboxi-terminális részben a GLP-1-et a „7–36”-os aminosavak képezik (csaknem azonos biológiai aktivitással rendelkeznek a „7–37” és a „7–36-amid” struktúrák is).^{15,17,20,21}

A proglukagon szerkezete és a belőle képződő peptidok a 2. ábrán láthatók.

Mai ismereteink szerint a két legfontosabb inkretin hormon a GLP-1 és a GIP. Csupán a teljesség kedvéért említjük meg, hogy a tágabb értelemben vett glukagonszerű peptidok szupercsaládjába beletartozik még a szekretin, az exendin-4, a GLP-2, a PHM (humán peptid hisztidin metionin), a PACAP-38 (humán hypophys adenilcikláz-aktiváló polipeptid), a GRF (growth hormone-releasing factor) és a VIP (vazoaktív intesztinális polipeptid). E peptidok aminosav-összetétele nagyfokban hasonló, a glukagon és a GLP-1 összetétele 48%-ban azonos, és ez a szerkezet jelentős konzervatívizmust mutat az evolúció során: a humán és az anglerfish (*Lophius pis-*



1. ábra. A plazmaglukózsintek és a szérum-C-peptid-koncentráció változása per os, ill. intravénás (IV) glukózerhelés során. A per os terhelés során a C-peptid-koncentrációk 7 időpontban is szignifikánsan magasabbak voltak az iv. terhelés alatt mért értékeknél

catorius) glukagonmolekulája 75%-ban, a GLP-1 79%-ban azonos. A szerkezet ilyen mértékű megőrzöttsége több mint 300 millió éven át jól jelzi e peptidek kiemelt fontosságát bizonyos élettani folyamatokban, elsősorban az anyagcserében és a neurotransmisszióban.

2. Az inkretinek hatása a szénhidrát-anyagcserére

Egészséges anyagcseréjű személyekben étkezést követően a béta-sejtekből prompt inzulin kiáramlás indul el, amely maximumát 30–45 perc múlva éri el, majd az inzulin koncentráció mintegy 2 óra alatt fokozatosan visszatér a kiindulási szintre. Az inzulinszekréció fokozódásával egyidejűleg a glukagon elválasztása szupprimálódik. A béta-sejtek „normális” működésekor a szekretált inzulinnak legfeljebb 5%-a proinzulin. Minden olyan állapotban, amikor a béta-sejtek működése „túlfeszített”, az elválasztott inzulin mennyiségén belül a proinzulin aránya nő.

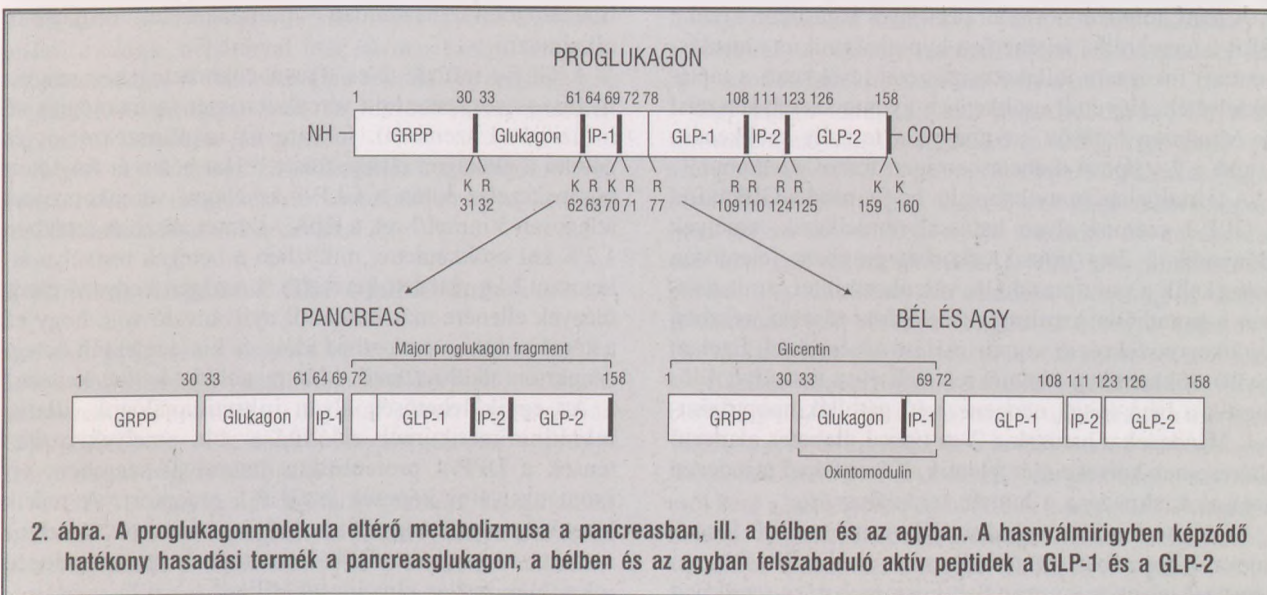
2-es típusú cukorbetegségben az inzulin és glukagon szekréciójának finom szabályozása fokozatosan megszűnik. A glukózingerre adott inzulinválasz késik, és az ún. korai inzulinválasz már a betegség mindkét előfázisában (IGT: csökkent glukóztolerancia és IFG: emelkedett éhomi vércukorszint) kórosan alacsony, majd a diabetes manifesztációjával az inzulinszekréció korai fázisa gyakorlatilag eltűnik. A késői inzulinszekréció viszont fokozott, sokáig az is marad, és csupán a betegség előrehaladásával kezd csökkenni. A proinzulin/inzulin arány nő. Ugyanakkor a 2-es típusú diabetesben a glukagonelválasztást nem csökkenti az étkezés.

A fenti eltérések követően a vércukorszint túl magasra emelkedik, mivel nincs elegendő inzulin a vérben, ami ezt mérsékelné. A magas glukagonszint fokozza a hepatikus glukózprodukción, és ez is hozzájárul a korai posztprandiális vércukorszint-emelkedéshez. Ugyanakkor

kor 3–4 órával az étkezés után, amikor a vércukorszint már csökken, viszont az inzulinszint még magas, nem ritka az enyhe (relatív) hypoglykaemia, amely miatt újabb étkezés válik szükségessé (utóbbi tünet főleg a betegség előfázisában és korai stádiumában fordul elő).

A GLP-1 és a GIP felerősíti a glukózbevitelre adott inzulinválaszt. Elsősorban a korai inzulin kiáramlás fokozódik (ami alapvető különbség más szekretagóg gyógyszerekkel, pl. a szulfonilureákkal szemben, amelyek a késői inzulinválaszt fokozzák). Ugyanakkor mindkét hormon gátolja a glukagon elválasztását (a GLP-1 lényegesen erősebben, mint a GIP). Más szóval: az inkretinek éppen a 2-es típusú diabetesben észlelhető kóros hormonválaszokat korrigálják. A hatás kifejezetten glukózdependens. Kimutatták azt is, hogy 2,7 mmol/l vércukorszint alatt az inkretinek már nem növelik az inzulinelválasztást, azaz nem (vagy alig) okoznak hypoglykaemiát, csak a kórosan magas vércukorszintet mérsékelik.

Munkacsoportunk a 70-es évek közepén Magyar Imre professzor vezetésével azt vizsgálta, hogy milyen mértékű az inkretin hatás 2-es típusú diabetesben szenvedő, ill. kontroll személyekben. Diétával kezelt cukorbetegségben (n=10, akikben előzőleg igazoltuk, hogy inzulintermelésük megtartott) és kontroll egyének egy kis csoportján 0,33 g/tskg glukózt juttattunk be a szervezetbe, az első alkalommal intravénásan, majd egy második alkalommal duodenális szondán át. A vércukorszintek magasabbak voltak a glukóz intravénás adása után. Ennek ellenére a kontroll személyekben magasabb inzulinszinteket mértünk a duodenális terhelés során. A tíz cukorbeteg közül azonban 9 betegben alacsonyabbak voltak az inzulinszintek a duodenális terhelés után, ami arra utalhat, hogy e betegekben nem működött normálisan az ún. entero-inzuláris tengely. E gondolatot a Magyar Belorvosi Archívum hasábjain vetettük fel 1976-ban.²⁴ Ezek a korai megfigyelések kis esetszámon történtek, emiatt statisztikai értékelést sem végeztünk.



Számos technikai nehézség miatt a vizsgálatot nem folytattuk, s nemzetközi publikációra sem került sor.

Tíz évvel később, 1986-ban *Nauck és mtsai* közölték, hogy az inkretin hormonok működése 2-es típusú diabetesben kóros: a GIP vérszintje normális, de a hormon hatékonysága csökkent.²⁷ A GLP-1 hatékonysága megtartott, de a hormon elválasztása csökkent. Mivel a hormonok aktivitását nehezebb befolyásolni, mint vérszintjüket, ezért a GLP-1 klinikai alkalmazása keveset több terápiás alternatívának tűnt, mint a GIP-é.

3. Az inkretinek egyéb hatásai

A későbbi – részben humán, de nagyobb részt állatkísérletes – vizsgálatok még a két peptid számos további kedvező hatására derítettek fényt. Mindkét hormonra igaz (de a GLP-1-re nézve több bizonyíték áll rendelkezésre), hogy nem csak az inzulin elválasztását növelelik, hanem az inzulin bioszintézisének minden lépését fokozzák. Egyúttal a GLP-1 elősegíti az inzulin gén transzkripcióját. Mindkét hormon gátolja a béta-sejtek apoptózisát, ugyanakkor elősegítik a béta-sejt-regenerációt és e sejtek neogenezisét.¹² Utóbbi hatással kapcsolatban ki kell emelnünk, hogy az inkretinek (elsősorban a GLP-1) nem csak a Langerhans-szigeteken belül, hanem extrainzulárisan is fokozzák az új béta-sejtek keletkezését. Az új béta-sejtek a pancreas exokrin részében, feltehetően a tubuláris hámszövetekből keletkeznek.⁶ Mindennek következménye tehát, hogy az inkretinek hatására a béta-sejtek apoptózisa lelassul, túlélésük, regenerációjuk és újdonszövődésük fokozódik.

Egyes adatok szerint a GLP-1 nem csak az inzulin szekrécióját, hanem annak hatékonyságát is fokozza. Kimutatták, hogy a GLP-1 egérből izolált izomszöveten közvetlenül is elősegíti a glukózfelvételt.³⁰

Említettük már a gyomor ürülésének lassítását (ami szintén a posztprandiális vércukorszint-emelkedést mérsékli).

A fenti, mindkét hormonra érvényes hatásokon kívül a GLP-1 (cerebrális, feltehetően hypothalamikus támadásponttal) fokozza a jóllakottságérzetet, csökkenti a táplálékfelvételt. Egyúttal csökkenti a gyomorsav-elválasztást is. Mindezen hatások eredménye a testsúly csökkenése – ami a 2-s típusú diabetesben igen fontos szempont.¹²

A leírtak alapján nyilvánvaló, hogy mind a GIP, mind a GLP-1 számos olyan hatással rendelkezik, amelyek előnyösek a 2-es típusú cukorbetegségben: jelentősen mérsékelik a posztprandiális vércukorszintet, amit részben a prandiális inzulinszekréció fokozásával, részben a glukagonszekréció szupprimálásával érnek el. Ezekon kívül csökkentik a táplálékfelvételt és a testsúlyt. Elősegítik a béta-sejtek neogenezisét, gátolják apoptózisukat. Mindezek a hatások a 2-es típusú diabetes alapvető eltéréseinek korrekcióját jelentik. Kézenfekvő mindezen hatások kiaknázása a humán terápiában is.

Sajnálatos módon mind a GIP, mind a GLP-1 csak injekciós formában juttatható a szervezetbe. További nehézséget jelent, hogy mindkét hormon hatása rendkívül

rövid, felezési idejük a plazmában kevesebb, mint 2 perc, mivel enzimatikus bontásuk a keringésben szinte azonnal bekövetkezik.

3. Az inkretinek metabolizmusa

A GIP és a GLP-1 rövid élettartamának oka az, hogy egy enzim, a DPP-4 mindkét hormont percekben belül elbontja, és a metabolitoknak nincs hatásuk az inzulin- és glukagonszekrécióra. A DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4) a prolil-oligopeptidáz enzimes családba tartozó szerinproteáz, amely különböző peptideket és fehérjéket bont. A hasítás általában a prolin aminosavat követően (ritkábban alanint követő helyen, mint a GLP-1 esetében is), preferenciálisan a polipeptid N-terminális végénél történik. Ezenkívül a DPP-4, mint antigén, szerkezeti részét képezi az aktivált (CD26+) T-lymphocytáknak. Az enzim nagy mennyiségben fordul elő az exokrin pancreasban, nyálmirigyekben, valamint a béltraktusban, a vesében, a nyirokcsomókban, de megtalálható a mellékben, a placéntában és a prosztatában is. Az enzim az említett szervekben az endothelhez kötődik, és számos endokrin-parakrin polipeptid, ill. neuropeptid bontásában vesz részt. E peptidek közé tartoznak a GIP és a GLP-1, valamint a glukagoncsalád egyéb peptidjei is.¹⁶

A DPP-4 mindkét hormonból 1–1 dipeptidet hasít le a molekulák N-terminális részén, így a GIP(1–42)-ből GIP(3–42), a GLP-1(7–36)-ból GLP-1(9–36) lesz. Mindkét bontási termék hormonálisan inaktív. Nyilvánvaló, hogy terápiás alkalmazásra csak az intakt, tartós hatású inkretinek lehetnek alkalmasak.

4. Terápiás lehetőségek inkretinekkel

Mint említettük, a humán terápiában elsősorban a GLP-1 került alkalmazásra. Tekintettel a hormon igen rövid felezési idejére, kezdetben megpróbálták a GLP-1-et folyamatos infúzióban, ill. – az inzulinhoz és inzulinanalógokhoz hasonlóan – pumpakezelés formájában alkalmazni.

A GLP-1-infúzió 2-es típusú cukorbetegségeken szignifikánsan csökkentette a vércukorszintet (a fiziológiás só infúziójával szemben), fokozta az inzulinszekréciót és gátolta a glukagon elválasztását.³¹ Hat héten át folytatott pumpakezelés során a GLP-1 az éhomi vércukorszintet átlagosan 5 mmol/l-rel, a HbA_{1c}-szintet abszolút értékben 1,2%-kal csökkentette, miközben a betegek testsúlya átlagosan 2 kg-mal lett kevesebb.³⁷ Az igen kedvező eredmények ellenére már kezdetől nyilvánvaló volt, hogy ez a kezelési forma csak rövid ideig és kis, szelektált betegcsoporton alkalmazható. Más megoldást kellett keresni.

Az egyik lehetőség olyan inkretinanalógok, illetve inkretinmimetikumok előállítására volt, amelyek rezisztensek a DPP-4 proteolitikus hatásával szemben, viszont aktiválni képesek a GLP-1 receptort. A másik lehetőség olyan vegyületek kifejlesztése volt, amelyek szelektíven gátolják a DPP-4 enzimet, és így az endogén inkretinek hatása elnyújtottá válik.¹⁴

Az első terápiás próbálkozások nem jártak sikerrel: néhány korai inkretinanalóg féléletideje mindössze 1–2 perccel volt hosszabb, mint a GLP-1-é, ezeket a vegyületeket nem fejlesztették tovább.

Az első olyan GLP-1-mimetikum, amely valóban elnyújtott hatással rendelkezett, az exenatid (exendin-4) volt. A vegyület érdekessége, hogy természetes anyag: megtalálható egy, az arizoniai sivatagban élő kétélű, a *Gila monster* (*Heloderma suspectum*) nyálában. Pontos biológiai szerepe nem ismert, mivel az exendin-4 mellett a *Gila monster* rendelkezik saját, a bélben termelődő GLP-1-gyel is. Mindenesetre, az exenatid a klinikai vizsgálatokban – naponta egyszer szubkután beadva – kifejezett GLP-1-szerű hatást fejtett ki, és stabil vegyületnek bizonyult a DPP-4 proteolitikus hatásával szemben. Aminosavszerkezete 50%-ban egyezik a humán GLP-1 szerkezetével, és *in vitro* vizsgálatokban a szintetikus GLP-1-gyel azonos mértékben és azonos affinitással kötődött a béta-sejteken lévő GLP-1-receptorokhoz.²⁹

Legújabbban kifejlesztették az exenatid „long-acting-release” változatát is, amelyet hetente egyszer is elég adagolni. A bejuttatás itt is szubkután injekció formájában történik.

Egy további GLP-1-mimetikum, amellyel szintén elkezdődtek a klinikai vizsgálatok, a liraglutid. Ebben a vegyületben az elhúzódó hatást úgy érték el, hogy a molekulához palmitinsavat kötöttek. A zsírsavlánc fokozza a vegyület albuminkötődését, és így elnyújtott, egyenletes hatás alakul ki (az előállító cég tehát a gyógyszer elhúzódó hatásának érdekében ugyanolyan típusú kémiai módosítást alkalmazott, mint amit a Detemir inzulinanalóg esetében, ahol mirisztinsav hozzáadásával érték el az egyenletes, 14–20 órás hatástartamot). A liraglutid adagolása napi egyszeri szubkután injekció formájában történik.

A másik terápiás lehetőség olyan vegyületek kifejlesztése volt, amelyek gátolják a DPP-4 enzimet, és így elnyújtják a természetes endogén inkretinek hatását. Több mint 10 ilyen DPP-4-inhibitor vegyület kifejlesztéséről tudunk, néhányval már hármas fázisú vizsgálatok eredményei is rendelkezésre állnak. Az eredmények megerősítik mindazt, amit az inkretinek anyagcserehatásairól korábban leírtunk.

A béta-sejtek apoptózisának gátlására, valamint a regenerációra és neogenezisre vonatkozóan egyelőre nem rendelkezünk klinikai adatokkal.

5. Klinikai vizsgálatok GLP-1-mimetikumokkal

Az első gyógyszer, amely klinikai használatra került, és számos klinikai vizsgálatban hatékonyak bizonyult, az exenatid volt, amelyet Bayetta® néven regisztrált az FDA 2006-ban. A közelmúltban megtörtént a gyógyszer európai regisztrációja is.

A GLP-1 analógokat számos klinikai vizsgálatban tesztelték. Három tanulmányban, amelyekben 30 héten át alkalmazták a Bayettát olyan 2-es típusú cukorbetegekben, akiknek szénhidrát-anyagcseréje metformin

vagy metformin + szulfonilurea kezeléssel, illetve szulfonilurea-monoterápiával már nem volt kellő egyensúlyban ($HbA_{1c} > 8,2-8,6\%$), az exenatid hozzáadása után (5–10 µg/nap szubkután) a HbA_{1c} -szint dóziszfüggő mértékben 0,8–1,0%-kal, a testsúly 1,6–2,8 kg-mal csökkent ($p < 0,05-0,0001$ a placebo-ághoz képest). A hypoglykaemia, valamint a hányinger, hányás és hasmenés gyakorisága 2–3-szorosra nőtt a Bayetta-kezelés mellett – a mellékhatások gyakorisága szintén dóziszfüggő volt.^{7,9,19}

A betegek egy részében a fenti vizsgálatokat kiterjesztették két évre. Ennek végén a HbA_{1c} -szint csökkenése (a kiindulási szinthez képest) 1,1%, a testsúly átlagos csökkenése 4,7 kg volt ($p < 0,005$), azaz a HbA_{1c} -szint már nem csökkent tovább a 30. hetes állapothoz képest, a testsúly azonban igen. A legfontosabb mellékhatások továbbra is gasztrointesztinálisak voltak: hányinger, hányás, hasmenés. Ezekon kívül – viszonylag ritkán – hypoglykaemia is előfordult. A két éves periódus végére az exenatiddal kezelt betegek 38%-ában lehetett antitesteket kimutatni a gyógyszerrel szemben, az anyagcsere-paraméterek és az antitestszintek között azonban nem mutatkozott összefüggés. Az exenatidterápia lehetőségeit és előnyeit részletes hazai összefoglalók is tárgyalták.^{35,36}

Érdekes eredményt hozott az a vizsgálat, amelyben 2-es típusú cukorbetegek kezelését az egyik ágon exenatiddal, a másik ágon napi egyszeri glargin-inzulinval egészítették ki. A HbA_{1c} -szint azonos mértékben csökkent a kétféle kezelés mellett (1,1%), és a HbA_{1c} célértékét elérők százalékos aránya sem különbözött a kétféle kezelés mellett. Hypoglykaemiás rosszullét ritkán, de előfordult. Az exenatid mellett több volt a nappali, a glargin mellett az éjszakai hypoglykaemia. Az exenatid mellett súlycsökkenést, a glargin mellett súlynövekedést észleltek. Hányinger az exenatidkezelés során a betegek 57%-ában, hányás 17%-ban fordult elő (ugyanezen adverz események gyakorisága a glargin adása mellett 9%, ill. 4% volt). A glarginkezelésnek – a hypoglykaemiától eltekintve – nem volt mellékhatása. A szénhidrát-anyagcsere normalizálása tekintetében a két szer azonos hatékonyságúnak bizonyult.¹⁶

Egy másik tanulmányban a szulfonilurea-, ill. metforminterápiát vagy exenatiddal ($n=253$), vagy napi kétszeri bifázisos (30/70 premix) aszpart-inzulinanalóggal ($n=248$) egészítették ki olyan 2-es típusú cukorbetegekben, akiken az említett orális szerekekkel az anyagcsere már nem volt rendezhető ($HbA_{1c} 8,6 \pm 1,0\%$ mindkét csoportban). A tanulmányban összesen 13 ország 66 diabetescentruma vett részt, a kezelés 52 héten át tartott. A HbA_{1c} -szint hasonló mértékben csökkent az exenatid és a bifázisos aszpartinzulin-kezelés mellett (–1,04% vs. 0,89%, $p=0,07$). A $HbA_{1c} < 6,5\%$ célértéket a betegek 18,3%-a érte el az exenatid-, és 8,6%-a az aszpartkezelés mellett ($p=0,002$). Az éhomi vércukorszint hasonlóan csökkent a két kezelési ágon (1,8 és 1,6 mmol/l). Meglepő módon, a posztprandiális vércukorszintek jobban csökkentek az exenatid-, a reggeli előtti és a hajnali (03.00 óra) értékek a premixinzulin-kezelés során. A testsúly az

exenatid mellett 2,5 kg-mal csökkent, az aszpartkezelés mellett 2,9 kg-mal nőtt ($p < 0,001$). Az exenatidterápia mellett a betegek 7,8%-án észleltek adverz reakciót, az inzulinkezelés mellett ilyen reakció nem volt. Az exenatid leggyakoribb mellékhatása a hányinger volt, amely a betegek 33%-ában fordult elő. A visszavonási ráta 21,3% (54/253 beteg) volt az exenatid, és 10,1% (25/248 beteg) a bifázisos aszpartinzulinanalóg-kezelés mellett.²⁸

Az exenatid-LAR (long-acting release) egy elhúzó hatású készítmény, amelyben a gyógyszert mikroszferikus partikulák tartalmazzák. Ezekből csak lassan, fokozatosan szabadul fel az aktív hatóanyag, ezért hetente egyszer adott szubkután injekció is elegendő a kezeléshez. Heti 2 mg egyszeri adása mellett 15 hetes kezelés során a HbA_{1c}-szint átlagosan 1,7%-kal, a testsúly 3,8 kg-mal csökkent. A betegek 85,7%-a érte el a HbA_{1c} < 7,0% célszintet. A 15 hetes kezelés végére a betegek 67%-ában lehetett exenatidellenes antitesteket kimutatni. Ennek esetleges klinikai jelentősége egyelőre tisztázatlan, de az anyagcserehatások és az antitestszint között itt sem mutatkozott összefüggés.²³

A liraglutidkezeléssel szintén rendelkezésre állnak már klinikai eredmények. Egy 14 hetes vizsgálatban, amelybe olyan 2-es típusú cukorbetegeket ($n=165$) soroltak be, akik diétával vagy monoterápiában adott orális antidiabetikummal már nem voltak egyensúlyban tarthatók, az addigi kezelést naponta egyszeri szubkután liraglutiddal egészítették ki. A liraglutidkezelés szignifikánsan növelte a korai inzulinszekréción, a béta-sejtek teljes szekréción kapacitását, és – dózisfüggő módon – szignifikánsan csökkentette a PAI-1, a BNP (agyi natriuretikus peptid), a triglicerid szintjét, valamint a vérnyomást.⁸ A kedvező eredmények még megerősítést igényelnek, hosszabb időtartamú terápia során.

6. Klinikai vizsgálatok DPP-4-gátlókkal

Jelenleg két DPP-4-gátló gyógyszerrel, a sitagliptinnel és a vildagliptinnel állnak rendelkezésre III-as fázisú vizsgálatok eredményei. Számos további „gliptin” áll kifejtés alatt. A sitagliptinnel és a vildagliptinnel végzett, a közelmúltban véget ért III. fázisú vizsgálatok eredményei az alábbiakban foglalhatók össze.

Vizsgálatok sitagliptinnel

A tanulmányok egy részében a különböző dózisokban alkalmazott sitagliptin-monoterápia hatékonyságát és a mellékhatások gyakoriságát vizsgálták. A tanulmányok nagyobb részében a sitagliptint olyan betegcsoportokban tesztelték, amelyekben más orális antidiabetikummal (pioglitazon, metformin, szulfonilurea, esetleg az utóbbi kettő kombinációja) már nem volt biztosítható az anyagcsere kellő egyensúlya.

Egy 741 betegen tett megfigyelés szerint a monoterápiában adott napi 100 vagy 200 mg sitagliptin 24 hetes kezelés során (a placebokezeléshez képest) szignifikánsan ($p < 0,001$), abszolút értékben 0,79–0,94%-kal

csökkentette a HbA_{1c}-szintet. A kétféle gyógyszeradag mellett közel azonos mértékben csökkent az éhomi (1,0 vs. 1,2 mmol/l) és a posztprandiális (2,6 vs. 3,0 mmol/l) vércukorszint. Javult az inzulin- és C-peptid-szekréción, valamint a HOMA-index. A proinzulin/inzulin arány a placebokezeléshez képest jelentősen ($p < 0,01$) csökkent, a kétféle dózis között ebben a tekintetben sem volt szignifikáns különbség. A mellékhatások gyakorisága azonos volt a három (a placeboval és a 100, ill. 200 mg sitagliptinnel kezelt) betegcsoportban.⁴

Egy másik vizsgálatban a pioglitazon-monoterápiát egészítették ki sitagliptinnel (vagy placeboval). A pioglitazon-monoterápián a betegek átlagos HbA_{1c}-szintje 8,0%, az éhomi vércukorszint 9,2 mmol/l volt. A 24 hetes kezelés során a HbA_{1c}-szint 0,7%-kal ($p < 0,001$) csökkent. A HbA_{1c} < 7,0% célszintet a betegek 45%-a érte el a sitagliptinnel, és 23% a placeboval kiegészített kezelési csoportban ($p < 0,001$). A proinzulin/inzulin arány szignifikánsan csökkent a sitagliptinkezelés mellett. A pioglitazon okozta testsúlynövekedést a sitagliptin nem növelte tovább. Enyhe és ritkán előforduló gasztrointesztinális tünetektől (hányinger, hasi fájdalom) eltekintve a sitagliptinnek nem volt lényeges mellékhatása.³⁴

Egy további tanulmányban a metformin-monoterápiát sitagliptinnel (vagy placeboval) kiegészítve a fentihez hasonló előnyös változásokat figyeltek meg (HbA_{1c}-szint abszolút csökkenése 0,65%, posztprandiális vércukorszint csökkenése 2,8 mmol/l, $p < 0,001$ mindkét esetben). A hypoglykaemia és a gasztrointesztinális mellékhatások gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a „metformin+placebo” és a „metformin+sitagliptin” kezelési csoportokban, és ez az arány az egy évig kiegészített kezelés során is változatlan maradt.²⁶

Az utóbbi tanulmánynak volt egy másik ága is, ahol a metformint utólag glipiziddal egészítették ki. A glipizid hatékonysága gyakorlatilag azonos volt a sitagliptinével, de a testsúly átlagosan 2,5 kg-mal, a hypoglykaemia gyakorisága pedig 18%-ra nőtt a glipizidkezelés mellett (szemben a sitagliptin mellett észlelt 1%-os hypoglykaemia-gyakorisággal).

Egy további vizsgálatban a metforminnal nem kellően rendezett anyagcserejű betegeknek már kezdettől vagy sitagliptint, vagy glipizidet adtak. A HbA_{1c}- és a vércukorszint azonos mértékben csökkent a két csoportban, de a proinzulin/inzulin arány csak a sitagliptin mellett javult. A testsúly nem változott a sitagliptin- és szignifikánsan nőtt a glipizidkezelés során. A hypoglykaemiás reakciók gyakorisága 7–15-ször volt gyakoribb a glipizidterápia mellett.

Egy másik tanulmányban, amelybe összesen 441 2-es típusú cukorbeteg soroltak be, a glimepirid-, ill. a glimepirid+metformin kezelést egészítették ki sitagliptinnel vagy placeboval. A sitagliptinnel történő terápiakiegészítés (a placebokezeléssel szemben) 0,6 és 0,9%-kal csökkentette a HbA_{1c}-szintet ($p < 0,001$ mindkét esetben). Javult a proinzulin/inzulin arány és a HOMA-index is.

Tanulságos eredményekkel zárult az a vizsgálat, amelyben több mint ezer, diétával már nem jól kezel-

hető 2-es típusú betegen alkalmazták vagy a sitagliptint, vagy a metformint, vagy a kettő kombinációját különböző dózisokban. A HbA_{1c}-szint minden kezelési csoportban jelentősen csökkent, abban a csoportban, amelyikben a betegek napi 2×50 mg sitagliptint és 2×1000 mg metformint kaptak, abszolút értékben 2,1%-kal. Ugyanebben a csoportban a 2 órás vércukorszint átlagosan 6,4 mmol/l-rel csökkent (p<0,001), és e betegek 66%-a érte el a 7,0% alatti HbA_{1c}-szintet.³³

Az eredmények alapján az FDA 2006 októberében regisztrálta a sitagliptint (Januvia® néven). A közeljövőben várható a hazai regisztráció is.

Vizsgálatok vildagliptinnel

Több klinikai vizsgálatban tesztelték a vildagliptin (napi 25–100 mg) hatását a szénhidrát-anyagcsere paramétereire, az inzulin- és glukagonszintekre.

Diétás kezeléssel már nem kellő egyensúlyban lévő 2-es típusú cukorbetegeken a terápia vildagliptinnel történő kiegészítése csökkentette mind az éhomi, mind a posztprandiális vércukorszintet. Csökkent a glukagonszint is, de az inzulinkoncentráció csak nagyobb dózisok (100 mg) hosszabb alkalmazásakor nőtt. A napi 100 mg vildagliptin egyúttal jelentősen mérsékelte a zsírdús étkezést követő trigliceridszint-emelkedést is.²

Egy 24 hetes összehasonlító tanulmányban a vildagliptin a rosiglitazonnal azonos mértékben (1,1%) csökkentette a HbA_{1c}-szintet. A vildagliptin nem növelte a testsúlyt, és a mellékhatások elhanyagolhatóak voltak.

Metforminterápia kiegészítéseként adva 12 hét alatt a vildagliptin HbA_{1c}-szint további 0,7%-os csökkenését eredményezte. A vizsgálatot egy évre kiterjesztve a HbA_{1c}-szint tartósan 1,0–1,1%-kal maradt a kiindulási

érték alatt. HOMA-vizsgálattal igazolták, hogy a vildagliptin fokozta az inzulinérzékenységet is.³

A vildagliptin Galvus® néven vár regisztrálásra.

7. GLP-1-mimetikumok vagy DPP-4-gátlók?

Felmerül a kérdés, hogy hosszú távon melyik gyógyszer-típus lesz megfelelőbb a 2-es típusú diabeteses betegek kezelésére, a GLP-1-mimetikumok vagy a DPP-4-gátlók.

Az ismertetett vizsgálatokban a szénhidrát-anyagcsere paramétereit a két gyógyszer-csoport hasonló mértékben befolyásolta. Bár eltérő effektivitással, de mindkét gyógyszer-csoport lassítja a gyomor motilitását, ezzel is mérsékelvén a vércukorszint posztprandiális emelkedését. A testsúly a GLP-1-mimetikummal való kezelés mellett szignifikánsan csökkent, a DPP-4-gátlók mellett kissé csökkent vagy nem nőtt. A gasztrointesztinális mellékhatások gyakrabban alakultak ki és kifejezettebbek voltak a GLP-1-mimetikumok adása mellett. Antitestképződést csak az exenatidterápia során észleltek, ennek késői klinikai jelentősége nem ismert.

A mindennapi terápia szempontjából lényeges különbség, hogy a DPP-4-gátlókat elég naponta egyszer per os adagolni, a GLP-1-mimetikumok viszont csak injekciós formában alkalmazhatók. Valószínű, hogy azok az idős cukorbetegek, akik monoterápiával vagy két orális antidiabetikus szer kombinációjával már nem tarthatók kellő egyensúlyban, de szeretnék elkerülni az inzulinterápiát, a DPP-4-gátlókkal történő terápiakiegészítést részesítik majd előnyben. Mindezt természetesen a következő évek tapasztalatai döntenek el.

A két gyógyszer-csoport sajátosságait, mellékhatásait táblázatban is összefoglaltuk (1. táblázat).

1. Táblázat. GLP-1-mimetikumok és DPP-4-gátlók összehasonlítása

	Inkretin-mimetikumok	DPP-4-gátlók
Bejuttatás módja	szubkután injekció	per os
Inkretin hormonhatás	GLP-1 hatás	GLP-1 + GIP hatás
GLP-1-koncentráció	farmakológiai	élettani
Inzulinelválasztás növelése	+++	+
Glukagonelválasztás gátlása	+++	+++
Gyomorürülés	gátolt	minimálisan gátolt
Gyomorsav-elválasztás	minimálisan gátolt	gátolt
Étvágy	kissé csökken	csökken
Vagus-hatás	nem kifejezett	kifejezett
Testsúly	csökken	nem változik v. kissé csökken
Hányinger, hányás	gyakori	ritkán előfordul
Antitestképzés	kimutatható	nem mutatható ki
Béta-sejt-védelem	kimutatható*	kimutatható*
Béta-sejt-neogenezis	kimutatható*	kimutatható*

*kísérletes adatok

Mint említettük, a DPP-4 enzim egy szerinproteáz, amely különböző peptidekből egy dipeptidet hasít le a molekula N-terminális részén, általában a prolin (ritkábban az alanin) aminosavat követően. A bontás lokalizációja a „H₂N-X-Pro-↓...” képlettel jellemezhető. Számos hasonló struktúrájú enzimet ismerünk még, amelyeket összefoglalóan DASH (DPP-4 activity and/or structure homologue) proteineknek neveznek. Ebbe az enzimesaládba tartoznak többek között a DPP-7, a DPP-8, a DPP-9, a quiescent cell prolin dipeptidáz (QPP), a fibroblast activation protein, az attraktin, a DPP-4-béta stb. Mindegyik enzim aktivitására a fehérjék és peptidok poszt-prolin hasítása jellemző. Mivel ezen enzimek szerkezete jelentős mértékű hasonlóságot mutat, elvben előfordulhat, hogy a DPP-4-et gátló vegyületek esetleg egyéb DASH proteinek aktivitását is gátolják.

Patkányokon végzett kísérletekben a DPP8/9 gátlása alopeciát, thrombo- és reticulocytopeniát, valamint splenomegaliát okozott, jelentős elhullással. Ugyanez az inhibitor vegyület kutyákon toxikus gasztrointesztinális tüneteket váltott ki. Egy másik, preferenciálisan QPP-inhibitor hatású szer patkányokban anaemiát okozott, más állatokban nem volt mellékhatása. *In vitro* humán sejtenyészetben a DPP 8/9 inhibitor gátolta a T-lymphocyták aktivációját. Egy szelektív DPP-4-gátló vegyület azonban a fenti kísérletek mindegyikében mellékhatásmentesnek bizonyult.

A leírtak alapján a DPP-4-gátlók biztonságos gyógyszernek tekinthetők, de ennek feltétele az abszolút szelektivitás. A kísérletes vizsgálatok eredményeit erősítik meg az utóbbi években több ezer betegen szerzett tapasztalatok, amely szerint enyhe és nem túl gyakori gasztrointesztinális mellékhatásokon, valamint a viszonylag ritkán kialakuló hypoglykaemián kívül a szelektív DPP-4-gátlóknak nincs lényeges mellékhatásuk.

Az inkretinterápia perspektívái

Az inkretin hormonok terápiás alkalmazása a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésének új perspektíváját jelenti. Az ismertetett tanulmányokban mind a GLP-1-mimetikumok, mind a DPP-4-gátlók szignifikánsan csökkentették az éhomi és a posztprandiális vércukorszintet, valamint a HbA_{1c}-koncentrációt, és a normálshoz közelítették a proinzulin/inzulin arányt. Ezekon kívül csökkentették az étvágyat és a testsúlyt. Mindezek alapján az inkretin hormonok alkalmazása optimális terápiás alternatívát jelenthet a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében.

Az inkretinek béta-sejt-protéktív és béta-sejt-újdonképződést fokozó hatását egyelőre csak kísérletes adatok támasztják alá. Amennyiben ez a hatás a humán terápiában is igazolást nyer, akkor a GLP-1-mimetikumok és a DPP-4-gátlók alkalmazása a fentiekén kívül még egy további fontos indikációs területtel gyarapodhatna.

Jól ismert, hogy a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája világszerte félelmetesen nő, a WHO előrejelzése szerint e betegek száma 2010-re meghaladja a 200 milliót, 2030-ra eléri a 330 milliót. A 2-es típusú cukorbetegség szignifikánsan növeli a kardiovaszkuláris halálozást. A civilizált világban a vezető halálokat a szív- és érrendszeri betegségek képezik, a lakosság mintegy 55%-a hal meg kardiovaszkuláris szövődményben. Ugyanez a halálozási arány a 2-es típusú diabetesben 75–80%. Emiatt a diabeteses betegek élettartama kb. 10 évvel rövidebb, mint nem-diabeteses kortársaiké. Ezt a magas kardiovaszkuláris halálozási arányt a legújabb, leghatékonyabb antidiabetikus kezelési módszerekkel sem sikerült lényegesen csökkenteni. Emiatt az elmúlt években egyre nagyobb hangsúlyt kapott a betegség megelőzése.

A diabetes prevenciók lehetőségeire vonatkozóan több nagy tanulmány sikeres eredményei is közlésre kerültek. Mind életmód-változtatás, mind orális antidiabetikumok (acarbose, metformin, troglitazon, rosiglitazon) alkalmazása mellett szignifikánsan csökkent az új 2-es típusú diabetes kialakulása. Inzulin-szekretagóg gyógyszerek hasonló hatásáról eddig nem jelent meg közlés.

A 2-es típusú diabetes kialakulásában az inzulinrezisztencia, és az azt egyre kevésbé kompenzálni képes, csökkenő béta-sejt szám/funkció játszik szerepet. A kialakult diabetes progresszív jellegű betegség: megfelelő kezelés ellenére a HbA_{1c}-szint az évek során fokozatosan emelkedik, s kifejlődnek a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények – amint azt többek között a UKPD tanulmány tízéves követése során nyert adatok is bizonyítják. A progresszivitást elsősorban a csökkenő béta-sejt-működés magyarázhatja. Amennyiben az inkretin-mimetikumok, illetve DPP-4-gátlók béta-sejt-protéktív és béta-sejt-neogenezist fokozó hatása klinikailag is igazolást nyer, úgy mind a betegség kialakulásának, mind progressziójának kivédésére egy új, hatékony gyógyszer csoport áll majd rendelkezésünkre.

Irodalom

1. Ahren B, Holst JJ, Efendic S: Antidiabetogenic action of cholecystokinin-8 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1043-1048.
2. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A: Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycaemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2078-2084.
3. Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A: Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1936-1940.
4. Aschner P, Kipnes M, Luncford J, Sanchez M, Mickel C, Davies MJ, Williams-Herman D: Sitagliptin monotherapy improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; **49**(Suppl 1): A0005.
5. Bayliss WM, Starling EH: The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; **28**: 325-353.

6. **Brubaker PL, Drucker DJ:** Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut and central nervous system. *Endocrinology* 2004; **145:** 2653-2659.
7. **Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD for the Exenatide-113 Clinical Study Group:** Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27:** 2628-2635.
8. **Courreges JP, Zdravkovic M, Le-Thi bT, Krarup T, Schmitz O, Vilsboll T, Verhoeven R, Buganova L, Madsbad S:** Liraglutide treatment, blood pressure and biomarkers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: 14 weeks monotherapy study. *Diabetologia* 2006; **49(Suppl 1):** A0003.
9. **DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Finean MS, Baron AD:** Effects of Exenatide (Exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28:** 1092-1100.
10. **Ebert R, Unger H, Creutzfeldt W:** Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gastric extract by immunoadsorption. *Diabetologia* 1983; **24:** 449-454.
11. **Elrick H, Stimmler L, Hlad GJ Jr, Aray Y:** Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; **24:** 1076-1082.
12. **Farilla L, Hui H, Bertolotto C:** Glucagon-like peptide-1 promotes islet-cell growth and inhibits apoptosis in Zucker rats. *Endocrinology* 2002; **143:** 4397-4408.
13. **Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ:** Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; **101:** 515-520.
14. **Green BD, Flatt PR, Bailey CJ:** Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006; **3:** 159-165.
15. **Habener JF, Kieffer TJ:** Glucagon and glucagon-like peptides. In: Kahn CR, Weir GC, King JJ, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds): *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 179-193.
16. **Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG:** Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; **143:** 559-569.
17. **Holst JJ:** Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006; **49:** 253-260.
18. **Jorpes E, Mutt V:** On the biological activity and amino acid composition of secretin. *Acta Chem Scand* 1961; **15:** 1790-1795.
19. **Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD:** Effects of Exenatide (Exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; **28:** 1083-1091.
20. **Kieffer TJ, Habener JF:** The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; **20:** 876-913.
21. **Kreyman B, Williams G, Ghatge MA, Bloom SR:** Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; **43:** 1300-1304.
22. **La Barre J:** Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad R Med Belgique* 1932; **12:** 620-634.
23. **Maggs D, MacConell L, Zhuang D, Schnabel C, Taylor K, Trautmann R, Kim D:** Safety and effects of a once-weekly, long-acting release formulation of exenatide over 15 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; **49(Suppl 1):** A002.
24. **Magyar I, Gerő L, Korányi L, Baranyi E, Kovács E:** Intravénás és duodenális cukortherhelés cukorbetegben. *Az enterohormonok szerepe. Magyar Belorvosi Archívum* 1976; **29:** 57-64.
25. **McIntyre N, Holsworth CD, Turner DS:** New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; **20:** 20-21.
26. **Meininger G, Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meehan M:** Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in type 2 diabetes patients who were inadequately controlled on metformin alone. *Diabetologia* 2006; **49(Suppl 1):** A0006.
27. **Nauck M, Stockmann F, Ebert R:** Reduced incretin effect in type-2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; **29:** 46-52.
28. **Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M:** A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; **50:** 259-267.
29. **Nielsen LL, Baron AD:** Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): for treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Invest Drugs* 2003; **4:** 401-405.
30. **O'Harte EP, Gray AM, Abdel-Wahab YH, Flatt PR:** Effects of non-glycated and glycated glucagon-like peptide-1 (7-36)amide on glucose metabolism in isolated mouse abdominal muscle. *Peptides* 1997; **18:** 1327-1333.
31. **Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC:** Near-normalisation of diurnal glucose concentration by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997; **40:** 205-211.
32. **Reimers J, Nauck M, Creutzfeldt W:** Lack of insulinotropic effect of endogenous and exogenous cholecystokinin in man. *Diabetologia* 1988; **31:** 271-280.
33. **Riddle MC, Drucker DJ:** Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide-1. *Diabetes Care* 2006; **29:** 435-449.
34. **Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, McCrary C, Lu K, Stein P:** Addition of Sitagliptin to pioglitazone improved glycemic control with neutral weight effect over 24 weeks in inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; **49(Suppl 1):** A0039.
35. **Winkler G, Cseh K:** Az inkretinmimetikum Exenatid – új kezelési lehetőség 2-es típusú diabetesben. *Diabetol hung* 2005; **13(Suppl 3):** 20-29.
36. **Winkler G:** Exenatid a klinikai gyakorlatban, hosszabb távú alkalmazásának tapasztalatai 2-es típusú diabetesben, irodalmi áttekintés alapján. *Diabetol hung* 2006; **14(Suppl. 4):** 5-12.
37. **Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ:** Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; **359:** 824-830.

Levelezési cím: Dr. Gerő László
 Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.
 E-mail: gero@bell.sote.hu

Kiszámítható mindennapok



kedd



vasárnap



csütörtök

Rövidített alkalmazási előírás: 1. A gyógyszerkészítmény megnevezése: Levemir® 100 E/ml oldatos injekció patronban. 3. Gyógyszerforma: Oldatos injekció patronban. Penfill®. A Levemir® tiszta, színtelen, semleges oldat. 4.1 Terápiás javallatok: A diabetes mellitus kezelése. 4.2 Adagolás és az alkalmazás módja: A Levemir® hosszú hatástartamú inzulin-analóg, amely bázális inzulinként használható étkezéshez kapcsolódó rövid hatású vagy gyors hatású inzulin mellett. Adagolás: A Levemir® adagolását személyre szabottan kell beállítani. A Levemir® injekciót a beteg szükségletének megfelelően napi egy vagy két alkalommal kell beadni. Azok a betegek, akik a glikémiás kontroll optimalizálása érdekében naponta két adagot igényelnek, az esti adagot este vagy lefekvéskor adhatják be. Átállítás más inzulinkészítményről: A közepes vagy hosszú hatástartamú inzulinokról a Levemir® injekcióra való áttérés a dózis és a beadás idejének módosítását teheti szükségessé (lásd a 4.4 pontot). Mint minden inzulin esetében, az átállítás ideje alatt és az azt követő hetekben a vércukorszint szoros ellenőrzése ajánlott. Szükségessé válhat a párhuzamos anti-diabetikus kezelés (az egyidejűleg adott rövid hatású inzulinok dózisának és beadási idejének) módosítása. Mint minden inzulinál, idős és vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a vércukrot fokozottan kell ellenőrizni, és a detemir inzulin dózisát személyre szabottan kell beállítani. A Levemir® hatékonyságát és biztonságosságát 6-17 éves korú gyermekek és serdülők esetében 6 hónapon keresztül végzett vizsgálatokkal igazolták. 6 éves kor alatti gyermekek esetében nem vizsgálták a Levemir® hatékonyságát és biztonságosságát. Amennyiben a beteg fizikai aktivitása fokozódik, szokásos étrendje megváltozik vagy egyéb betegség fordul elő, akkor szükség lehet az adagolás megváltoztatására. Alkalmazás: Bőr alá történő beadásra. A Levemir® injekciót a combba, a hasfalba vagy a felkarba subcutan kell beadni. Mint a humán inzulinok esetében, a detemir inzulin felszívódásának sebessége és mértéke nagyobb lehet a hasfalai vagy a deltoid régióra történő subcutan alkalmazás esetén, mint a comb esetén. Az injekció beadásának helyét ezért váltogatni kell ugyanazon a területen belül. A Levemir® Penfill® patronról a csomagolásában található betegájékoztató részletes használati útmutatója szerint kell használni. A Levemir® Penfill® patronokat a Novo Nordisk inzulinbeadó eszközökkel és a NovoFine® tűkkel történő használatra tervezték. A beadó eszközt a csomagolásában lévő részletes útmutató szerint kell használni. 4.3 Ellenjavallatok: A detemir inzulinallergiával vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. 7. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Novo Nordisk A/S (Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánia). 8. A forgalomba hozatali engedély száma(i): EU/1/04/278/001, EU/1/04/278/002, EU/1/04/278/003 Rendelhetőség: „J”. A Levemir® Penfill® 5x3ml injekció ára és rendelkezésére: 15 534 Ft, TB támogatás: 15 534 Ft, segédlet a gyógyszerkészítmények rendeléséhez és kiadásához 2006. Egészségügyi Közlöny Különszám 2006.02.15.

A „Minőségi és mennyiségi összetétel” (2.); „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” (4.4.); „Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók” (4.5.); „Terhesség és szoptatás” (4.6.); „A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre” (4.7.); „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” (4.8.); „Túl-adagolás” (4.9.); Farmakológiai tulajdonságok (5.); Gyógyszerészeti jellemzők (6.); pontokat lásd a teljes alkalmazási előírásban.

A készítmény rendelése előtt kérjük, olvassa el a legfrissebb teljes alkalmazási előírást (2006. 07.)

Új bázis inzulinanalóg, mely:

- kiszámíthatóbb hatásprofillal rendelkezik
- kevesebb éjszakai hipoglikémiát okoz
- hatékony anyagcsere-kontrollt biztosít megbízható adagolóeszközzel
- nem okoz nemkívánatos testsúlygyarapodást



Novo Nordisk Hungária Kft. 1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35.
Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169
Ingyenesen hívható zöld szám, munkanapokon 9-12-ig 06-80-200-970
www.novonordisk.hu

Levemir®
(detemir inzulin)
kiszámítható mindennapok

INZULINKEZELÉS 1-ES TÍPUSÚ DIABETESBEN

Dr. Baranyi Éva,⁽¹⁾ Dr. Winkler Gábor⁽²⁾

(1) Országos Gyógyintézeti Központ, Központi Diabetológiai Szakrendelés

(2) Fővárosi Szent János Kórház, II. Belosztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A krónikus érszövődmények kialakulásának és progressziójának 1-es típusú diabetesben bizonyítottan legalapvetőbb megelőzési módja a beteg (közel)normoglykaemiás állapota. Ennek biztosítására e diabetestípusban csak az intenzív inzulinkezelés alkalmas, amelynek lehetséges módozatait tekintik át a szerzők. Tárgyalják a bolus-bázis elvű intenzív konvencionális inzulinkezelés (ICT) klasszikus – humán inzulinkészítmények adagolásán alapuló – formáit, valamint újabb – ultragyors, illetve hosszú hatású analóg inzulinok alkalmazásával megvalósított – lehetőségeit. Áttekintik az egészséges ember inzulinelválasztásához leginkább hasonló inzulinpumpa-kezelés (CSII) javallatait, előnyeit, hátrányait és korlátait. Megállapítják, hogy az alternatív inzulinkezelési lehetőségek közül egyelőre csupán az inhalációs bejuttatás jelent tényleges klinikai lehetőséget, bár ennek sem az 1-es típusú diabetes lehet reális alkalmazási területe. A kezelési formák és készítmények széles választéka egyénre szabott alkalmazást tesz lehetővé.

Kulcsszavak: 1-es típusú diabetes, glykaemiás kontroll, érszövődmények, intenzív konvencionális inzulinkezelés, bolus-bázis kezelési elv, inzulinpumpa-kezelés

Baranyi É, Winkler G: INSULIN TREATMENT IN TYPE 1 DIABETES

SUMMARY: It has been proved, that long-term (near)normoglycemic state of the patient is indispensable for the prevention of chronic vascular complications in type one diabetes mellitus. To achieve normoglycemia intensive insulin therapy is required, the forms of which are overviewed in the article. Classical – using human insulins – and newer methods – based on analogue insulin substitution – of the bolus-basal type intensive conventional insulin treatment (ICT), as well as indications, limitations, advantages and disadvantages of the insulin-pump therapy (CSII) are discussed. Concerning methods of the alternative insulin applications only the inhaled insulin provides a real clinical possibility at present, though its correct indication is rather the type 2, than the type 1 diabetes. The wide spectrum of different treatment regimes and preparations allows appropriate and individualised therapy for nearly all patients.

Key words: type 1 diabetes, glycemic control, vascular complications, intensive conventional insulin treatment, bolus-basal strategy, insulin-pump therapy

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 19–114.

Rövidítések

CSII: inzulinpumpa-kezelés (continuous subcutan insulin infusion); **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial; **1-, 2DM:** 1-es, 2-es típusú cukorbetegség; **EDIC:** Epidemiology of Diabetes, Interventions and Complications (Study); **ICT:** intenzív konzervatív inzulinkezelés (intensive conservative insulin treatment); **LADA:** felnőttkorban kezdődő, lassan progrediáló autoimmun cukorbetegség (latent autoimmune type diabetes in adults); **pp:** posztprandiális

A cukorbetegség kezelésének legalapvetőbb célja a (közel)normoglykaemiás állapot hosszú távú fenntartása. Csak ennek biztosításával várható a cukorbeteg ember egészségesekével egyenértékű életminőségének megva-

lósítása, valamint a késői érszövődmények lehető leg-hatékonyabb megelőzése, és előrehaladásuk lassítása. 1-es típusú diabetesben (1DM) e cél megvalósításához inzulinkezelés szükséges.

Anyagcserekontroll és érszövődmények

Az Egyesült Államokban 1983 és 1993 között folytatott Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) a diabetológia egyik mérföldkönek bizonyuló vizsgálata volt. Eredményei alapvetően kijelölték az 1DM kezelésének követendő irányvonalát. E vizsgálat igazolta ugyanis, hogy a (közel)normoglykaemiás állapot elérése és fenntartása az esetek zömében csak intenzív inzulinkezeléssel (ICT) alkalmazásával lehetséges, az addig legelterjedtebben használt konvencionális inzulin-

kezeléssel, napi 1–2 inzulininjekció adásával nem. ICT során a megfigyelési periódus mintegy tíz éve alatt sikerült a betegek átlagos HbA_{1c}-szintjét 7,4% körüli szinten tartani, szemben a konvencionálisan kezelték átlagosan 9,15%-os értékével. Igazolódt az is, hogy ICT alkalmazásával a microangiopathiás szövődmények előfordulása szignifikánsan, az összes szövődménytípusra vonatkoztatva mintegy 50%-kal csökkent, s mérséklődött a nagyér-károsodások előfordulása is, bár e tekintetben szignifikáns összefüggés nem volt megerősíthető. A mikrovaszkuláris szövődmények tekintetében a vizsgálat azt találta, hogy minden 1% HbA_{1c}-szint-csökkenés 35%-kal mérsékelte a szövődményrátát, és e kedvező hatást illetően alsó határ nem volt kimutatható. A hosszan tartó (közel)normoglykaemia előnye a vizsgálat primer és szekunder intervenció ágában egyaránt megfigyelhető volt. A DCCT legfőbb következtetése az volt, hogy az IDM-es betegek életminősége és hosszú távú életkilátásai ICT bevezetésével számottevően javulnak, ezért - az esetek döntő többségében, megfelelő feltételek betartása mellett – e kezelési formát kell alkalmazni.²⁷ A tanulmány az evidenciákon alapuló orvoslás feltételeinek megfelelően igazolta a korábbi, rövidebb időtartamú és kisebb esetszámú vizsgálatok, valamint az ezekből levont metaanalízisek következtetéseinek helytálló voltát.^{13,24}

Bár a betegek egy részében – a betegség remissziós fázisában, vagy a felnőttkorban kezdődő, lassan progresszív autoimmun cukorbetegség, a LADA (latent autoimmun type diabetes in adults) kezdeti szakaszában – a részben helyreálló, illetve még megtartott inzulintermelés miatt mellőzhető az ICT alkalmazása IDM-ben, nem követünk el hibát, ha ilyenkor is fenntartjuk e kezelési formát. Mert bár igaz, hogy a terápiás cél, a közel-normoglykaemia elérése és fenntartása ilyenkor más, egyszerűbb módon is megvalósítható, azonban az esetleges anyagcsere-kisiklások, jelentősebb vércukor-ingadozások megelőzése ily módon jobban biztosítható. Le kell mondanunk az ICT-ről olyankor, ha biztonságos és eredményes alkalmazását a beteg fizikai vagy szellemi képességei nem teszik lehetővé, ezekben az esetekben azonban nem lehet szó normoglykaemiás anyagcsere-vezetéről.

A DCCT nem adott választ az anyagcserekontroll és a nagyér-szövődmények összefüggésére, illetve hogy a kedvező anyagcsere-állapot vazoprotektív hatása mennyi ideig és milyen mértékben érvényesül. E kérdésekre volt hivatott választ adni a DCCT-ben részt vett betegek egy részének utánvizsgálata, az ún. EDIC (Epidemiology of Diabetes, Interventions and Complications) tanulmány.^{28,29}

A DCCT lezárását követően, az eredmények ismeretében, az addig konvencionális inzulinkezelésben részesülő betegek túlnyomó többségét is intenzív inzulinkezelésre állították. ICT-n maradtak a korábban e kezelésben részesülők is. E két csoport anyagcsere- és szövődményadatait először a további követés 4. évére vonatkozóan értékelték.²⁸ Azt találták, hogy az eredetileg intenzíven, illetve konvencionálisan kezelt csoportok anyagcserehelyezete közeledett egymáshoz (HbA_{1c} 7,9 vs. 8,2%). Az intenzíven kezelték valamelyest rosszabbodott, a korábban konvencionálisan kezelték kismértékben javult. Megfigyelték továbbá, hogy mind a micro- (retino-, nephropathia), mind a macroangiopathiás (arteria carotis falvastagság, koszorúér-meszesedés) szövődmények progressziója kisebb mértékű volt az eredetileg intenzíven kezelt csoportjában. E jelenséget „metabolikus memória” névvel illették. E fogalommal azt a közelebről még nem tisztázott természetű mechanizmust jelölték, amely biztosítja, hogy a hosszan tartó normoglykaemia vazoprotektív hatása éveken át megmarad, szinte függetlenül az aktuális anyagcserehelyzettől. A progresszió vonatkozásában észlelt kedvező különbség a makrovaszkuláris szövődmények vonatkozásában kisebb mértékű volt a kísér-károsodások terén tapasztaltakhoz képest, de protektív hatás ezen az érszakaszon is igazolható volt.

A követés 11. évében a két csoport anyagcsere-állapota szinte azonos volt (HbA_{1c} 7,9 vs. 7,8%), mégis jelentős különbség mutatkozott az eredetileg ICT-vel kezelték javára mind a nephropathia, mind a kardiovaszkuláris szövődmények vonatkozásában. A DCCT kezdetétől számított 20. évben az eredetileg ICT alcsoporthoz soroltak között mintegy 50%-os kardiovaszkuláris kockázatsökkenés volt kimutatható a konvencionálisan kezeltékéhez képest.²⁹ A felsoroltak alapján az EDIC legfőbb tanúsága az, hogy az ICT, illetve az általa biztosított kedvezőbb anyagcsere-állapot nemcsak a mikro-, hanem a makrovaszkuláris szövődmények vonatkozásában is hosszú távú védőhatást biztosít.

A DCCT kohorsz esetében azt is vizsgálták, vajon a HbA_{1c} által jellemzett átlagos vércukorszint, avagy a napszakos vércukor-ingadozások szerepe a nagyobb jelentőségű a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulása szempontjából. Azt találták, hogy a vércukorszint változékonysága nem súlyosbító tényező a kísér-szövődmények tekintetében. Eredményeik azt támasztják alá, hogy a pre- és posztprandiális (pp.) vércukorértékek e tekintetben azonos prediktív értékkel rendelkeznek.^{5,12} (Ez a megállapítás természetesen csak az 1-es típusú diabetes mikrovaszkuláris szövődményeire vonatkozik, az értékelt feldolgozásban ugyanis csak ilyen esetek szerepeltek!)

A teljesség kedvéért megjegyezzük, hogy a közlemény megjelenését követően számos észrevétel jelent meg a közreadó lap hasábjain, amelyek kétségbe vonják a közölt adatok elegendő információtartalmát az egyértelmű vélemény megfogalmazásához, s további prospektív, folyamatos cukormonitorozást is magában foglaló vizsgálatokat tartanak szükségesnek a kérdés tisztázásához.^{9,14,21,30}

Az intenzív inzulinkezelés „klasszikus” formái

Az ICT célja az élettanilag lehető legjobban megközelítő inzulinellátottság biztosítása, a vércukorszint „nor-

mális” – 5–8 mmol/l közötti – értéken tartása olyan, személyre szabott módon, hogy a cukorbeteg közben teljes életet élhessen. E cél kívülről bejuttatott inzulin adagolásával legjobban úgy biztosítható, ha a főétkezések előtt gyors hatású inzulint adunk „bolus” inzulinként, és ezt naponta 1–3 alkalommal hosszabb (intermedier) hatású inzulin alkalmazásával egészítjük ki. (Mivel ez utóbbi a bázisinzulinszükséglet fedezésére szolgál, a szokásos szóhasználat „bázis” inzulinadásról beszél. Valójában azonban nem valódi bázis, azaz hosszú, hanem közepes hatástartamú inzulinokról van ilyenkor szó.) E kezelés alapelemei közé nemcsak a naponta három vagy több alkalommal történő, többkomponensű inzulinadás tartozik, hanem az időben és mennyiségben egyaránt megfelelően elosztott, az alkalmazott készítmény hatásdinamikájához igazodó szénhidrátbevitel, a gyakori, napi 4–6 alkalommal végzett vércukor-önellenőrzés, valamint az inzulinadagok életritmust és anyagcsere-állapotot követő, előre tervezett módosítása is.

A korábban legelterjedtebben alkalmazott, bázis-bolus elvű ICT gyors és intermedier hatású humán inzulinkészítmények kombinálásán alapult.²⁶ E kezelési forma előnye, hogy gyakrabban alkalmaz relatíve kisebb mennyiségű inzulint, mint a konvencionális inzulinkezelés, ezért egyenletesebb és az élettantit jobban megközelítő vércukorszintet eredményez. Alkalmazásával csökkenthető az anyagcsere kisiklások előfordulása, illetve kialakulásuk esetén korrekciójuk gyorsabban kivitelezhető. Flexibilisebb életmódot tesz lehetővé annak ellenére, hogy az inzulinadások, valamint az étkezések időpontja csak bizonyos határok között változtatható. Hátrányként említhető a készítmények élettantitól eltérő hatásdinamikája, a felszívódás intra- és interindividuális különbségei, a hatás tartamának dóziszfüggő természete, a lefekvés előtt bázisinzulinként adott intermedier készítmények ún. csúcseffektusa – ami hajnali hypoglykaemiát eredményezhet –, valamint a gyors és intermedier inzulinok hatásának interferenciája. Mindezen hátrányok klinikai következményekkel járhatnak. A gyors hatású komponens terhére írható a pp. hyperglykaemia esetenként kevéssé befolyásolható volta, valamint, a kívánnál hosszabb hatásból adódó preprandiális hypoglykaemia kialakulása. Az intermedier komponens hatástani sajátosságaira vezethető vissza a kívánnál rövidebb hatástartam, az éhomi vércukor-emelkedés kellő ellensúlyozásának ebből eredő hiánya (=dawn jelenség), valamint éjszakai hypoglykaemiák kialakulása. Az esetek egy részében a nap második felében is megfigyelhető, a kora reggelinél kisebb mértékű, vacsora előtti maximumú vércukor-emelkedés (=dusk phenomenon, alkonyi jelenség).^{3,6} E hatástani sajátosságok – elsősorban igen labilis anyagcsere-állapotú 1DM-es betegeken – nem teszik lehetővé a kívánt glykaemias kontroll megvalósítását. Ezekben az esetekben jelenthet segítséget a napi többszöri – 5–7-szeri – gyors hatású inzulinadás, az inzulinanalógokat alkalmazó ICT bevezetése, illetve az inzulinpumpa-kezelés.

A „klasszikus” ICT egyik legeredményesebb és legbiztonságosabb, de kötöttségei miatt kényelmetlen, kevésbé flexibilis, ezért nem-terhes állapotban csak kivételesen, igen labilis anyagcserejű, vagy kifejezett hajnali jelenséggel rendelkező személyeken alkalmazott formája humán gyors hatású inzulin napi 5–7-szeri adása.² E kezelés során az inzulin felszívódásának intra- és interindividuális különbsége jelentősen csökken, az inzulinhatás interferenciája mérséklődik, valamint jól ellensúlyozható a hajnali, sőt az alkonyi jelenség is. Mindezek következtében az anyagcsere-labilitás mérséklődik, s a glykaemias kontroll rövid időn belül jelentősen javul. Az inzulinadás legjobban bevált időpontjai részben egybeesnek a bázis-bolus elvű kezelés során is alkalmazottakkal (6.00, 12.00, illetve 17.00 óra), lényegi különbség azonban, hogy az éjszakai és reggeli órák normoglykaemias állapotának biztosítására nemcsak lefekvés előtt (22.00 órakor), hanem hajnalban (03.00 órakor) is egy-egy további, gyors hatású injekció beadására kell sort keríteni. Ritkán szükség lehet néhány egységnyi, kiegészítő inzulin beadására a délelőtti órákban (10.00 óra körül), illetve a kora délutáni időszakban (15.00 óra körül) is. E kezelési forma igen gyakori, napi 7–9-szerre elosztott, alkalmanként azonban kisebb mennyiségű szénhidrátbevitelt igényel.

Analóg inzulinok alkalmazása intenzív inzulinkezelési rendszerekben

A humán inzulinkészítmények élettantitól eltérő hatásdinamikája, az egyes komponensek hatásának interferenciája, az ebből eredő vércukorszint-kilengések és -ingadozások tették szükségessé a humán inzulinokétól eltérő szerkezetű, ún. analóg inzulinkészítmények előállítását és klinikai alkalmazását. Elsőként ún. ultragyors hatású származékok kerültek előállításra (sorrendben: lizpro [Humalog], aszpart [NovoRapid], glulisin [Apidra]), amelyek rokon természetű, de egymástól eltérő szerkezetmódosulásaiknak köszönhetően azonnali hatáskezdetű, 45–60 perces hatásmaximumú, mintegy 180–240 perces hatástartamú, összességében a reguláris humán inzulinokénál gyorsabban ható készítmények. Alkalmazásuk előnyét a pp. vércukorszint hatékonyabb csökkentése, a köztes étkezések elhagyhatóvá válása, alacsonyabb hypoglykaemia-kockázat és flexibilisebb életvezetés lehetősége jelenti.^{10,18,22,25} Ezen analógok napi háromszori, főétkezések előtt történő adását az ICT kezelési rendszerekben eleinte humán intermedier hatású, „bázis inzulinpótlásként” napi 1–4 alkalommal adott NPH-típusú készítményekkel kombinálták. Ez az alkalmazási mód napjainkban is elfogadott, bár a valódi bázisinzulinként szolgáló analóg hosszú hatású inzulinok megjelenésével háttérbe szorult.

További előrelépést jelentett a hosszú hatású inzulinanalógok hozzáférhetővé válása (sorrendben: glargin [Lantus], detemir [Levemir]). E készítmények felszívódása egyenletes, így az inzulinhatás közel állandó. A glargin csúcshatásmentes, a detemir-inzulin klinikai-

lag elhanyagolható hatásúccsal rendelkezik. A glargin hatástartama közel 24, a detemir inzuliné 10–16 óra. Ebből adódóan a glargin 1- és 2DM-ben egyaránt napi egyszeri adással bázisinzulinként viselkedik, míg a detemir esetében IDM-ben az esetek többségében napi kétszeri adagolás szükséges.^{1,7} A (közel) huszonegy órás hatásból eredően a glargin-inzulin beadása bármely napszakban történhet, fontos azonban, hogy alkalmazására lehetőség szerint mindig azonos időpontban kerüljön sor. Az egyenletes hatás fontos további előnyökkel is jár: az NPH-típusú inzulinokéhoz képest jóval ritkább a hypoglykaemiák előfordulása, s eredményesebb az éhomi vércukorszint csökkentése is. Megoszlanak a vélemények abban a tekintetben, hogy a glargin-inzulin alkalmas-e a hajnali jelenség megelőzésére, egyértelmű azonban az álláspont az éhomi vércukorszintet csökkentő tulajdonságát illetően.⁸ A detemir-inzulin hajnali jelenségre gyakorolt hatásáról ez idő szerint még kevés az adat. Kétszeri adásából adódóan kedvező hatású lehet. Gyakorlatunkban azt figyeltük meg, hogy a naponta háromszor, a főétkezések előtt adott gyors hatású humán inzulin mellé lefekvéskor, bázisinzulinként alkalmazott detemir-inzulin a hajnali jelenség ellensúlyozására alkalmas lehet.

Analóg bázisinzulin egyaránt alkalmazható a főétkezések előtt bolusként humán reguláris (gyors hatású), illetve analóg gyors hatású inzulint használó ICT kezelési rendszerekben. Az utóbbi évek klinikai tapasztalatai azonban a kombinált analóg inzulinkezelési formák eredményesebb voltát támasztják alá.^{3,6,22} A hazai gyakorlatot a készítmények támogatással történő felírására vonatkozó korlátozások némileg befolyásolják, a szakmai érvek azonban inkább az analóg kombinációk mellett értékelhetők. Egyes megfigyelések szerint a glargin-inzulin hatása nem mindig éri el a kívánatos huszonnégy órás tartamot. Ilyenkor több megoldási lehetőség kínálkozik. Az egyik alternatíva a glargin adását megelőző étkezéskor bevitt ultragyors hatású analóg humán gyors hatású készítményre történő váltása. Másik – talán eredményesebb – lehetőségként az ultragyors hatású inzulininjekciók számának eggyel történő növelése, egy negyedik ultragyors hatású analóg néhány egységnyi adagolása jöhet szóba a glargin

beadását megelőző időszakban. Megfigyelések szerint ugyanis elsősorban a prandiális hatású inzulinok adagjának változtatásától várható a megfelelő megoldás.³

Felmerül a kérdés, mikor indokolt analóg inzulinokat alkalmazó ICT bevezetése. Elsősorban azokban az esetekben, amikor kifejezett pp. hyperglykaemia áll fenn – és ez az étrend többszöri módosításával sem befolyásolható – és/vagy ismétlődő hypoglykaemiás epizódok jelentkeznek. Analóg bázisinzulin adása jöhet szóba azokban az esetekben, amikor a hajnali jelenség nem vagy alig befolyásolható és/vagy éjszakai vércukoresések fordulnak elő. (Indikáció lehet, de ezt egyéb indokok hiányában a hazai felírási szabályzat jelenleg nem támogatja, a változó életvitel igényelte flexibilisebb inzulinadagolás és étkezések szükségessége is. Analóg inzulinok kombinációját alkalmazó ICT-k esetén ugyanis mód nyílik az étkezések időpontjának és szénhidrát tartalmának bizonyos határokon belüli változtatására.)

Inzulinpumpa-kezelés 1-es típusú diabetesben

A kívánatos, normoglykaemiás anyagcsere-állapot az ICT említett formáival az IDM-es betegek döntő többségében elérhető vagy legalább megközelíthető. Az esetek kisebb részében azonban – ez a legújabb irodalmi adatok szerint mintegy 15–20%-ra tehető¹⁵ – a beteg és a kezelőcsapat legnagyobb igyekezete ellenére sem sikerül biztosítani. Azokban az esetekben, amikor a közel-normoglykaemiás állapot ICT-vel hosszabb távon sem biztosítható, inzulinpumpa-kezelés jön szóba, ami folyamatos szubkután inzulininfúzió (continuous subcutan insulin infusion: CSII) alkalmazását jelenti. A CSII kezelés klinikai bevezetése már az 1970-es években megtörtént,¹⁷ mára az IDM elfogadott intenzív inzulinkezelési formájává vált.^{11,16} Az utóbbi öt évben – számos metaanalízis^{4,31} és összefoglaló közlemény^{15,20,32} tanúsága szerint – kikristályosodtak alkalmazásának javallatai, előnyei és lehetséges hátrányai is.

Hazánkban a CSII kezelés – a Magyar Diabetes Társaság Konszenzusértekezetének állásfoglalása szerint¹¹ – IDM-ben elsősorban akkor jön szóba, ha megfelelően végzett ICT ellenére:

1. táblázat. Inzulinpumpa-kezelés előnyei és lehetséges hátrányai^{16,31,32}

Előnyök

- a glykaemiás kontroll javulása
- az anyagcsere labilitásának mérséklődése
- a hypoglykaemiák számának csökkenése, súlyos hypoglykaemiák előfordulásának ritkábbá válása
- a hajnali (dawn-) és az alkonyi jelenség (dusk-phenomen) eredményes befolyásolása
- a napi inzulinigény csökkenése
- az életminőség javulása
- a kezelés elfogadásának javulása

Lehetséges hátrányok

- a testsúly esetenként megfigyelt növekedése
- az ICT-nél nagyobb költség
- a készülékkel kapcsolatos technikai/technológiai hibákból adódó potenciális szövődmények fellépte (diabeteses ketoacidózis kialakulása)
- katéterinfekciók bekövetkezése
- helytelen indikáció és/vagy téves betegkiválasztás alapján folytatott kezelés

a) a beteg vércukor-ingadozása jelentős, a HbA_{1c} -érték emelkedett és/vagy kifejezett hajnali, illetve alkonyi jelenség észlelhető, gyakori hypoglykaemiás epizódok vagy ketoacidózisos kisiklások jelentkeznek,

b) prekonceptcionális gondozás során nem sikerül a normoglykaemiát biztosítani,

c) az anyagcsere-állapot rossz és ez az előrehaladott stádiumú szövödmények további progresszióját eredményezheti.

Vesetranszplantáltak esetében a c) pont szerinti indikáció különös mérlegelési szempont. További javallatot képezhet, ha a beteg rendszertelen életmódja (pl. versenyszerű sportolás) az ICT-vel biztosítható normoglykaemia akadálya. (Gyermekkorban a növekedés jelentős elmaradásával járó cukorbetegség ugyancsak CSII alkalmazását indokolhatja.)

A legutóbbi években tisztázódott, hogy a CSII kezelés eredményességét a kiindulási HbA_{1c} -érték jelentősen befolyásolja:¹⁹ kifejezetten rossz anyagcserekontroll esetén (HbA_{1c} 10%) várható a legnagyobb mértékű javulás (a HbA_{1c} csökkenése kb. 2%), míg a relatíve jól kontrollált esetekben (HbA_{1c} 7% körül) az anyagcsere-változás viszonylag szerény (a csökkenés mértéke $\leq 0,5\%$).

A kezelés előnyeit és hátrányait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a CSII kezelés bizonyos személyi-alkalmassági feltételekhez is kötött, ami egyaránt magában foglalja a beteg motíváltságát, együttműködési készségét, technikai ismeretek iránti fogékonyságát és annak pszichés elfogadását, hogy rendezett anyagcsere-állapota egy készülék hibátlan működéséhez és folyamatos viseléséhez kötött.

Alternatív inzulinkezelési lehetőségek

Alternatív inzulinbejuttatási módok keresésének célja a naponkénti, sőt naponta többszöri injekciós elkerülése vagy ritkítása. Próbálkoztak inzulin bukkális, rektális, transzdermális és inhalációs bevitelével. A felsoroltak között van olyan, ami jelen ismereteink szerint tévútnak tartható (a transzdermális alkalmazás), és van olyan is, ami klinikailag kivitelezhető ugyan, de körülményes, kényelmetlen, ezért a szúrások elkerülésére vagy csökkentésére nem igazán vehető számításba (pl. a rektális bevitel). Legeredményesebbnek az inhalációs bejuttatás bizonyult, ami már a közeljövőben a prandiálisan adott inzulininjekciók reális alternatívája lehet.

Ez utóbbi alkalmazás során a mikroszemcsékké porlasztott inzulin felszívódása a tüdőalveolusokon keresztül történik. A bejuttatás speciális eszközt igényel – amelynek jelenlegi mérete jóval nagyobb a hagyományos beadó tollaknál (pen) –, s az alkalmazott inzulin koncentrációja is eltér az injekciós változatokétól. A biztonságos felszívódás ép légutakhoz, intakt légzőfelülethez kötött. Bár ismertek közlések krónikus légúti betegségben szenvedőkön és dohányosokon való alkalmazásáról is, ezen esetek hosszú távú nyomon követéséről még kevés adat áll rendelkezésre. Nem tisztázottak a beviteli mód egyértelmű javallatai és ellenjavallatai

sem, miként az sem, hol van helye a különböző kezelési lehetőségek sorában. Reális indikációnak 2DM-ben történő alkalmazása látszik, ahol csak prandiális – gyors hatású – inzulin is megfelelő anyagcserekontrollt biztosíthat. 1DM-ben felmerülhet a remisszió idején történő eredményes alkalmazása az inzulininjekciók kiváltására. Azokban a betegekben, akikben napi többszöri inzulinadás és bázisinzulinként szolgáló készítmény bevitel is szükséges, az inhalációs inzulin csak a gyors hatású komponens kiváltását teszi lehetővé.²³ Használata elsősorban azoknál jöhet számításba, akik kifejezetten ódzkodnak a tűvel történő szúrástól, vagy testileg alkalmatlanok arra.

Mindent egybevetve az inzulin alternatív bejuttatása ma még inkább elvi lehetőség, mint megvalósult klinikai gyakorlat. Az injekcióval történő beadás számos lehetősége azonban lehetővé teszi, hogy minden esetben az adott egyének legmegfelelőbb kezelési forma kerüljön alkalmazásra.

Irodalom

1. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD: Twice daily compared with once daily insulin glargin in people with type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med* 2006; **23**: 879-886.
2. Baranyi É, Winkler G: Inzulinanalóg- és inzulin-pumpa-kezelés diabéttel társult terhességben. *Diabetol Hung* 2005; **13**(Suppl. 3): 37-43.
3. Bloomgarden ZT: Insulin treatment and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 936-944.
4. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC: Insulin pump therapy in the 21st century. *Postgrad Med* 2002; **111**: 69-77.
5. Bolli G: Glucose variability and complications (Editorial). *Diabetes Care* 2006; **29**: 1707-1709.
6. Bolli GB: Long-term intervention studies using insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; **12**(Suppl 1): 80-84.
7. Bott S, Tusek C, Jacobsen LV, Endahl L, Draeger E, Kapitza C, Heise T: Insulin detemir under steady state conditions: no accumulation and constant metabolic effect over time with twice daily administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2006; **23**: 522-528.
8. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK: Glargin is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated hemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 2005; **35**: 536-542.
9. Hirsch IB, Brownlee M: The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 186-187.
10. Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, Friberg HH: Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2006; **71**: 131-139.
11. Kautzky L: Az inzulin-pumpa (CSII) a diabetes kezelésének „gold standard”-ja. *Diabetol Hung* 2004; **12**(Suppl 2): 42-48.
12. Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S: The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1486-1490.

13. **Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL:** Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; **260**: 2864-2871.
14. **Monnier L, Colette C, Leiter L, Ceriello A, Hanefeld M, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J, Davidson J on behalf of the PGR Group:** The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 185-186.
15. **Pickup JC:** Are insulin-pumps underutilized in type 1 diabetes? Yes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1449-1452.
16. **Pickup J, Keen H:** Continuous subcutan insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use for insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 593-598.
17. **Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM:** Continuous subcutan insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *BMJ* 1978; **i**: 204-207.
18. **Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitch B, Sommer R, Hirschberger S, Pieber TR:** A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 2053-2057.
19. **Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-BROUTIN H, Heine RJ, Melki V, Zinman B:** Continuous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2590-2596.
20. **Schade DS, Valentine V:** Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? No. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1453-1455.
21. **Service FJ, O'Brien PC:** The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 186.
22. **Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR:** Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (online, 2006. ápr. 19., p. CD003287).
23. **Skyler JS:** Relationship of glycemic control to diabetic complications. In: *Porte D jr, Sherwin RS, Baron A (eds.): Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus. 6th Ed. McGraw-Hill Med Publ Div, New York, Chicago, etc., 2003; 909-926.*
24. **Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich GE, Gerstein HC, The Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group:** Use of inhaled insulin in a basal bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1630-1635.
25. **Stamberger I, Seipke G, Bartels T:** Insulin glulisine- a comprehensive preclinical evaluation. *Int J Toxicol* 2006; **25**: 25-33.
26. **Tamás Gy, Kerényi Zs:** Intenzív inzulinkezelés: I. A megvalósítás elvi eszköztára. *Magy Belorv Arch* 1995; **48**: 153-157.
27. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-986.
28. **The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group:** Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; **342**: 381-389.
29. **The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group:** Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2643-2653.
30. **The Diabetes Research in Children Network (direct Net) Study Group:** The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**: 185-186.
31. **Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R:** Insulin-pump therapy: a metaanalysis. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1079-1087.
32. **Winkler G, Hajós P, Tóth J, Baranyi É:** Az inzulinpumpa-kezelés helye felnőttkori 1-es és 2-es típusú diabetesben. *Diabetol Hung* 2005; **13**: 77-84.

Levelezési cím: Dr. Baranyi Éva
 Országos Gyógyintézeti Központ, Központi Diabetológiai Szakrendelés
 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.
 E-mail: baranyi@ogyik.hu

ÚJABB EREDMÉNYEK A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS GENETIKAI TÉNYEZŐIRŐL

Dr. Nagy Géza,⁽¹⁾ Dr. Rosta Klára,⁽²⁾ Dr. Ruzicska Éva,⁽¹⁾ Dr. Somogyi Anikó,⁽¹⁾ Dr. Sasvári-Székely Mária⁽²⁾

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Orvosi és Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szénhidrátanyagcsere-betegségek közül a diabetes mellitus jelenleg kb. 150 millió embert érint. Jelentőségét növeli, hogy az International Diabetes Federation (IDF) előrejelzése szerint prevalenciája 2025-re várhatóan megduplázódik. A 2-es típusú diabetes az esetek többségében komplex öröklődésű betegség, melyet a glukóztolerancia jellemez. A poligénesen öröklődő diabetes kialakulásáért a különböző genetikai rizikófaktorok és a környezeti hatások együtt felelősek. Ebben a munkában a szerzők összefoglalják a legfontosabb géneket, melyek ritka mutációi monogénesen öröklődő diabetest okoznak. Bemutatják az utat, mely elvezetett a kalpain-10 gén diabetesre hajlamosító polimorfizmusának felfedezéséhez, majd részletesen tárgyalnak néhány olyan génvariációt, melyről a közelmúltban felmerült, hogy hajlamosító tényező lehet az obesitas, az inzulinrezisztencia és a diabetes kialakulásában. Végül a szerzők felvetik annak a lehetőségét is, hogy a genetikai rizikófaktorok feltérképezése új terápiás és diagnosztikai lehetőségek kidolgozásához is hozzásegíthet.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes, genetikai rizikófaktorok, komplex öröklődés, kandidáns gének, polimorfizmus

Nagy G, Rosta K, Ruzicska É, Somogyi A, Sasvári-Székely M: RECENT FINDINGS ABOUT THE GENETIC RISK FACTORS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SUMMARY: Approximately 150 million people are affected by type 2 diabetes, and its prevalence is estimated to double by 2025 according to the prediction of the International Diabetes Federation (IDF). In the vast majority of the cases, type 2 diabetes is a complex genetic disease with a phenotype characterized by glucose intolerance. Diabetes with a polygenic background will manifest as an interaction between environmental and genetic risk factors. Here we summarize some of the rare mutations with mendelian inheritance of type-2 diabetes, as well as provide an example of Calpain 10, a candidate gene arising from mapping of chromosomal susceptibility regions. Several other common polymorphisms are also presented as established risk factors of type 2 diabetes. Examples of candidate genes of obesity, insulin resistance and diabetes are also provided. Finally the question is discussed whether the discovery of candidate genes could help the development of novel therapeutic and diagnostic tools.

Key words: type 2 diabetes mellitus, genetic risk factors, complex inheritance, candidate genes, polymorphism

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 115–122.

A 2-es típusú diabetes egyetlen génmutáció révén is létrejöhet

Az esetek meghatározó részében a cukorbetegség kialakulásáért öröklött és környezeti tényezők egyaránt felelősek. Ezzel szemben ismerünk olyan eseteket is, amikor a diabetes kialakulásáért egyértelműen egyetlen gén mutációja felelős. A monogénesen öröklődő diabetes hat, különböző MODY (maturity-onset diabetes of the young) szubtypust foglal magába, továbbá az inzulinrezisztencia szindrómákat és a mitokondriális eredetű diabetest.

MODY (maturity-onset diabetes of the young)

A legismertebb monogénes öröklésmenetű diabestípusok a maturity-onset diabetes of the young (MODY) kategóri-

ába sorolhatók. A kifejezést 1965-ben Fajans használta először,¹¹ jellemzője a fiatalkori, általában 25 év előtti kezdet, a családi halmozódás, legalább három generáció érintettsége, az autoszomális domináns öröklődés, az obesitas hiánya és a béta-sejt-működés primer zavara. A mai napig hat különböző gén mutációit hozták összefüggésbe a MODY-val, ennek megfelelően hat alcsoportot ismerünk (MODY1-6). Érdemes megjegyezni, hogy valamennyi MODY mutáció domináns öröklésmentű (1. táblázat).

A MODY1 és MODY3 klinikai megjelenése hasonló. A betegeket kezdetben mérsékelt hyperglykaemia jellemzi, de életük későbbi időszakában orális antidiabetikum- vagy inzulininterápia lehet szükséges. A MODY1-ért a hepatocita nukleáris faktor 4 α (HNF-4 α) gén mutációja felelős, míg a MODY3 esetében a hepatocita nukleáris faktor 1 α (HNF-1 α) funkciója romlik el. A HNF-4 α a

1. táblázat. A monogénes öröklésmentű 2-es típusú diabetes fő formái

	Génlokusz	Gén neve	Öröklés- menet	Fenotípusos jellemzők
MODY (maturity-onset diabetes of the young)				
MODY1	20q	hepatocita nukleáris faktor 4 α (HNF-4 α)	AD	Kezdeti mérsékelt hyperglykaemia, később orális antidiabetikumot vagy inzulint igényelhetnek, gyakoriak a késői diabeteses komplikációk.
MODY2	7p	glukokináz (GCK)	AD	Homozigótákban neonatális permanens diabetes mellitus. Heterozigóták panaszmentesek és csak diétára szorulnak, ritkák a diabeteses szövődmények.
MODY3	12q	hepatocita nukleáris faktor 1 α (HNF-1 α)	AD	Lásd. MODY1
MODY4	13q	inzulin promoter faktor (IPF-1)	AD	Orális antidiabetikumot vagy inzulint igényelő diabetest okoz.
MODY5	17q	hepatocita nukleáris faktor 1 β (HNF-1 β)	AD	Vesecysták, proteinuria, veseelégtelenség. Orális antidiabetikumot vagy inzulint igényelő diabetest okoz.
MODY6	2q32	neurogén differenciációs faktor 1 (NeuroD1)	AD	Orális antidiabetikumot vagy inzulint igényelő diabetest okoz.
Inzulinrezisztencia szindrómák				
Donahue-szindróma	19q	inzulinreceptor (INSR)	AR	Extrém inzulinrezisztencia, éhezési hypoglykaemia és posztprandiális hypreglykaemia, intrauterin retardáció, lipopatrófia, arcdiszmorfia, jellemzi. Egy éven belül halálhoz vezet.
Rabson–Mendenhall-szindróma	19q	inzulinreceptor (INSR)	AR	Inzulinrezisztencia, éhezési hypoglykaemia és posztprandiális hypreglykaemia, acanthosis nigricans, korai pszeudopubertás, gyakori diabeteses ketoacidózis, krónikus komplikációkkal. Egy évnél hosszabb túlélés.

20q kromoszómán található, míg a HNF-1 α -t a 12q kromoszóma hordozza. A MODY3 és a MODY1 fenotípusos hasonlóságának alapja az, hogy a HNF-4 α szabályozza a HNF-1 α működését.^{36,42} Ezek a transzkripciós faktorok az inzulin gén kifejeződését irányítják a béta-sejtekben, illetve olyan génekét, melyek a glukóz transzportjában és metabolizmusában részt vevő fehérjéket kódolják. A legtöbb humán populációban a MODY leggyakoribb oka a HNF-1 α gén hibája, melyet jelenlegi tudásunk szerint több mint 120 mutáció okozhat. Ugyanakkor a MODY1 hátterében álló HNF-4 α gén mutációk viszonylag ritkák, idáig összesen 13 családot azonosítottak ebben a típusban.¹³

A MODY2-t a 7q kromoszómán található glukokináz gén mutációja okozza, több mint 100 mutáció ismert. A mutáció hatására csökken a glukokináz aktivitás, ezáltal csökken a glukózára adott inzulinválasz és a posztprandiális glikogénszintézis a májban. A mutáció homozigóta formában neonatális permanens diabetes mellitust okoz, mely inzulinkezelést igényel.^{20,30} A betegek legtöbbször panaszmentesek, csupán diétára szorulnak, ritkák a diabeteses szövődmények.³⁸

Az inzulin promoter faktort (IPF-1) kódoló gén egy igen ritka mutációja okozza a MODY4-et. A gén a 13. kromoszómán helyezkedik el. A mutáció homozigóta formában pancreas-agenesist és újszülöttkori diabetest okoz. Az IPF-1 is transzkripciós faktor, mely központi szerepet tölt be a hasnyálmirigy fejlődésének szabályozásában, elsősorban az inzulin, a glukokináz és az islet amiloid polipeptid gének expressziójának szabályozásával. Úgy tűnik, hogy elsősorban ez a faktor mediálja az inzulin gén glukóz indukálta transzkripciójának stimulációját. Ezt támasztja alá az a tény, hogy MODY4-ben elsősorban az inzulinszekréció első fázisa kóros.^{10,37} A hepatocita nukleáris faktor 1 β -t (HNF-1 β) kódoló gén mutációi a ritka, de elkülöníthető MODY5 szubtypust jelenítik meg. A fenotípusra jellemző veseeltérések (vesecysták, proteinuria, veseelégtelenség) nem a diabeteses nephropathia következményei. Az eddigi 4 nő hordozó közül kettőben belső genitális eltéréseket is leírtak.²¹

A neurogén differenciációs faktor 1 (NeuroD1) transzkripciós faktor mutációja a MODY6-ot okozza, eddig mindössze két családnál írták le.²⁸ Erről a transz-

1. táblázat. A monogénes öröklésmenetű 2-es típusú diabetes fő formái (folytatás)

„A” típusú inzulinrezisztencia szindróma	19q	inzulinreceptor (INSR)	AR/AD	Inzulinrezisztencia, acanthosis nigricans, hirsutismus, obesitas és lipoatrófia hiánya.
Kongenitális generalizált lipodisztrófia	9q34 11q13	Bernardinelli–Seip kongenitális lipodisztrófia 2 (BSCL2) 1-acilglicerol-3-foszfát-O- aciltransferáz 2 (AGPAT2)	AR	A zsírszövet közel teljes hiánya, inzulinrezisztencia, hepatomegalia, izomhypertrophia, hyperlipidaemia mentális retardáció, cardiomyopathia.
Familiáris parciális lipodisztrófia (Dunningan- típus)	1q21	lamin A/C (LMNA)	AD	Progresszív szubkután zsírszövetvesztés a végtagok, a törzs és a gluteális régióban, zsírfelhalmozódás a nyakon és az arcon. Acanthosis nigricans.
Mandibulo-akrális típusú lipodisztrófia	1q21	lamin A/C (LMNA)	AR	
3-as típusú parciális familiáris lipodisztrófia	3p	peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor-gamma (PPARG)	AD	Végtag és gluteális régióra lokalizált szubkután lipodisztrófia.
Mitokondriális diabetes MIDD (maternally inherited diabetes and deafness)	Mt DNS	10,4 kb deléció	anyai ágon	20–30 éves korban jelentkező diabetes, süketség.
MELAS (mitokondriális myopathia, encephalopathia, laktátacidózis, stroke- szerű epizódok)	Mt DNS	mitokondriális transzfer RNS (Leu(UUR)) (MTTL1)	anyai ágon	Mitokondriális myopathia, encephalopathia, laktátacidózis, stroke-szerű epizódok, diabetes, süketség.

AD: autoszomális domináns öröklésmenet; AR: autoszomális recesszív öröklésmenet

kripciók faktorról jelenleg mindössze annyit tudunk, hogy ez is szükséges az inzulin gén expressziójához.

Inzulinrezisztencia szindrómák

Az inzulinrezisztencia szindróma heterogén betegségcsoport, mely magában foglalja az inzulinreceptor szindrómákat és a lipodisztrófiákat. Közös bennük, hogy extrém hyperinsulinaemiával járnak, és hogy az inzulin nem képes kellő metabolikus hatást kifejteni az érintettek máj-, izom- és zsírszövetében.

Napjainkig több mint 60-féle inzulinreceptor gén mutációt hoztak összefüggésbe az inzulinrezisztencia kialakulásával.⁴¹ A legtöbb mutáció az inzulinreceptor extracelluláris részét változtatja meg (pl. Donahue-, Rabson–Mendelhall-szindróma), ami gátolja az inzulin kötődését.³⁹ Az „A” típusú inzulinrezisztencia szindrómában viszont az inzulinreceptor intracelluláris része módosul, ami az inzulin jelpálya normális szignáltranszdukcióját gátolja.

Lipodisztrófiákban az extrém inzulinrezisztencia mellett az a közös vonás, hogy a zsírszövet olyan szervekben halmozódik fel kóros mértékben, melyeknek fiziológiás körülmények közt nem szerepe a zsír raktározása (pl. vázizmok,

máj). A kongenitális generalizált lipodisztrófiát (Bernardinelli–Siep-szindróma) a 9q34 kromoszómarégióban elhelyezkedő BSCL2 és AGPAT2 gének mutációjával magyarázzák. A laminin A és C (LMNA) gén három különböző mutációjáról is ismert, hogy lipodisztrófiát és inzulinrezisztenciát okoz. A familiáris parciális lipodisztrófia Dunningen-típusa autoszomális domináns formában öröklődik. A betegséget pubertás után kezdődő lipodisztrófia, a 2-es típusú diabetes növekedett kockázata, magas vérnyomás, dyslipidaemia és korai koszorúér-meszesedés jellemzi.⁸

Két családban írták le a PPAR-gamma gén ligandköltő helyeinek mutációit (P476L V290M). A mutáció által okozott 3-as típusú parciális familiáris lipodisztrófia domináns öröklésmenetet mutat. A kórképre jellemző a súlyos inzulinrezisztencia, korai diabetes, hypertonia, magas szérumtriglicerid- és alacsony HDL-szint.

Mitokondriális diabetes

Elsőként egy 10,4 kb méretű mitokondriális delécióról írták le, hogy 20–30 éves korban cukorbetegséget és neuronális hallásvesztést okoz. A mutáció anyai ágon öröklődik, az ATP szintézisének zavarához vezet a beta-

sejtekben, így a glukózszenzor hibája miatt csökken az inzulinszekréció, ami diabetest okoz. A MELAS (mitochondriális myopathia, encephalopathia, laktacidózis, stroke-szerű epizódok) szindrómát egy mitochondriális tRNS gén mutáció okozza, mely anyai ágon öröklődő diabettesszel és kétoldali süketiséggel jár együtt.^{14,27}

A komplex öröklődésű 2-es típusú diabetes genetikai rizikófaktorai

A monogénes öröklésmentű megbetegedések genetikai szempontból egyértelműek, jól megalapozottak, és a genetikai hatás a mendeli törvények alapján pontosan megjósolható. Ezek az esetek azonban rendkívül ritkák, ugyanis ezek a génavariánsok nem tudtak elterjedni a populációban. A komplex öröklődésű népbetegségek genetikai rizikófaktorait olyan polimorfizmusok között kell keresni, melyek gyakoriak (gyakoriság >5%). A populációban általánosan elterjedt genetikai variánsok (allélok, rizikófaktorok) hatása azonban egyenként várhatóan igen kicsi, és csupán bizonyos valószínűséggel eredményezhetnek betegséget (kockázati arány 1,5 körül), ami a környezeti hatásoktól is függ, így vizsgálatuk sok ellentmondásos eredményhez vezet.

A rizikófaktorok feltérképezése történhet teljes genom asszociáció vizsgálatával, ennek egyik sikertörténete a kalpain-10 megismerése. A másik megközelítési mód a genetikai asszociáció vizsgálata, melynél egy klinikai (2-es típusú diabetes) és egy kontroll populációban hasonlítják össze a polimorf allélok frekvenciáját. Mégis ezek azok a faktorok, melyeknek összessége a népbetegségek genetikai alapját képezheti. Ezek a rizikófaktorok jelenleg általában SNP-k (single nucleotide polymorphism, azaz egy báziscsere a genom egy adott pontján), melyek lehetnek a kódoló régióban, aminosavcserét okozva a fehérjében, de a fehérjeexpressziót szabályozó szakaszokban (promoter) is előfordulhatnak.

A polimorf gének asszociációvizsgálatának ellentmondásos eredményeit összesítő metaanalízisek alapján a 2-es típusú diabetes jelenleg elfogadott rizikófaktorainak tekinthetők a KCNJ11 génben aminosavcserét (Glu23Lys, rizikófaktor: Lys) okozó SNP, a PPARG gén kódoló régiójában található SNP (Ala12Pro, rizikófaktor: Pro), és a TCF7L2 gén promoterének egy SNP-je (T az rs7903146 jelű SNP-ben). Nemrég jelent meg az a közlemény, mely ennek a három rizikófaktornak az együttes előfordulását vizsgálja 2000 feletti klinikai és 3000 feletti kontroll mintán, ami az első lépésnek tekinthető a 2-es típusú diabetes komplex genetikai rizikófaktorainak vizsgálatában.⁴⁰

A kalpain-10 története

A kalpain-10 (CAPN10) a citoplazmatikus ciszteinproteázok családjába tartozik, melyek működéséhez kalciumion szükséges. Feltételezhető, hogy a citoplazmatikus kalciumkoncentráció növekedésének hatására a fehérje a membránba transzlokálódik. Ez a fehérje minden humán szövetben előfordul, de legnagyobb mennyiségben a szívben, agyszövetben, májban, vesében és a hasnyál-

mirigyben található. Funkciója pontosan nem ismert. Felfedezésének története példázza azt a munkamenetet, melyben egy a teljes genom analízise alapján azonosított kromoszomális régió részletes vizsgálatával sikerült felfedezni a 2-es típusú diabetes új genetikai rizikófaktorát.

A 2-es típusú diabetes öröklött tényezőinek kutatása során az egyik teljesgenom-analízis eredményeképp azonosítottak egy hajlamosító régiót a 2-es kromoszómán.¹⁸ A kromoszomális régió részletesebb vizsgálata azt mutatja, hogy a 2-es típusú diabetesre való hajlam összefügghet azzal a 3 single nucleotide polimorfizmussal (SNP), melyeket a CAPN10 gén harmadik intronjában lokalizáltak. Ez a három SNP az UCSNP-43 (G/A), UCSNP-19 (valójában egy inszerció/delécio polimorfizmus két vagy három ismétlődéssel) és az UCSNP-63 (C/T). A három SNP egy bizonyos kombinációját (haplotípusát) a 2-es típusú diabetes genetikai rizikófaktoraként azonosították.²²

Az első vizsgálatok megjelenését számos, hasonló kutatás követte, melyek eredményei ellentmondásosak. Fontos megjegyezni azonban, hogy nem várható tökéletes reprodukció egy olyan genetikai polimorfizmus esetében, melynek relatív rizikója 1,3 körül van. Ilyenkor az a szokás, hogy valamennyi közölt eredményt egy közös metaanalízisnek vetik alá. Egy 2005-ös metaanalízis egyértelműen alátámasztja azt, hogy bizonyos CAPN10 polimorfizmusok a 2-es típusú diabetes genetikai rizikófaktorai lehetnek, különösen akkor, ha a genetikai kockázat obesitással is társul.³⁴ Az UCSNP-43 G allél rizikófaktor szerepét további vizsgálatokkal is alátámasztották. Kimutatták ugyanis, hogy a G allélt homozigóta formában hordozó emberek zsírszövetének biopsziás anyagában kisebb CAPN10-expresszió mutatható ki.⁹ Összefüggést találtak továbbá a nagy kockázatú CAPN10 haplotípusok előfordulása és az inzulinrezisztencia kialakulása között.⁶ Azt is kimutatták, hogy az UCSNP-43 G allélt homozigóta formában hordozó, a vizsgálat idején még nem diabetezes egyéneknél az inzulinstimulált glukóz turnover kisebb, amit a glukózoxidáció csökkent sebessége okoz.²⁶ Ezek az eredmények alátámasztották a CAPN10 polimorfizmusok szerepét a 2-es típusú diabetes kialakulásában, és irányít mutattak a hatásmechanizmus megismerésében is.

A CAPN10 polimorfizmusok lehetséges szerepének megismerésében sokat segítettek a CAPN10 fehérje specifikus gátlószereivel végzett kísérletek. Egér-pancreaszitgeteket inkubáltak 2 napig kalpaininhibitorokkal, ami a glukózindukált inzulinszekréció 40–80%-os, reverzibilis csökkenéséhez vezetett. Az eredmények arra utaltak, hogy a kalpainok szükségesek a glukóz normális metabolizmusához, és ennek gátlása az inzulinszekréció, végső soron pedig a hasnyálmirigy normális funkciójának gátlásához vezet. Ez a hatás a kalpaininhibitorokra specifikus, más proteázgátlók az inzulinszekrécióra nem hatottak.⁴⁴

A közelmúltban azt is kimutatták, hogy a kalpain-10 közvetlenül kapcsolódik a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek inzulinexocitózisáért felelős komplexhez: a szinaptoszómakhoz kapcsolódó fehérjék egyike (SNAP-25) kalciumion-függő részleges proteolízisen ment keresztül az exocitózis során. Azt is kimutatták, hogy a kalpaininhibitor

mind az excitózist, mind pedig a részleges proteolízist gátolta. Ennek alapján feltételezik, hogy a kalpain-10 egy kalciumszenzor, melynek az a feladata, hogy beindítsa az excitózist a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben.²⁹

A fentiek alapján a kalpain-10 szerepet játszik

1) az izom és a zsírszövet inzulin stimulálta glukóz-felvételében és

2) a béta-sejtek glukóz indukálta inzulinszekréciójában.

Mindezek alapján a kalpain-10 egy megalapozott kandidáns gén a 2-es típusú diabetes vonatkozásában. Továbbhaladva, számos vizsgálat mutat összefüggést a kalpain-10 fehérje szintje és a genetikai polimorfizmusok között, ami funkcionális szinten alapozza meg a CAPN polimorfizmusok valószínű szerepét a 2-es típusú diabetes kialakulásában.

A KCNJ11 gén mutációi és polimorfizmusai³⁵

Egy igen fontos ATP-érzékeny káliumcsatorna, mely fontos szerepet tölt be az inzulinszekrécióban, a pórust létrehozó Kir6.2 fehérjéből (génje: KCNJ11) és a szulfonilureareceptorból áll. A Kir6.2 ATP-kötése gátolja, míg a szulfonilureareceptor nukleotidkötése aktiválja a csatornát. A KCNJ11-ben létrejövő olyan mutáció, melynek hatására a Kir6.2 nem tud ATP-t kötni, a csatorna aktiválódását hozza létre, ami a neonatális diabetes egyik gyakori oka. Másrészt, a 2-es típusú diabetes fontos gyógyszerei, a szulfonilureaszármazékok is ezen a receptoron keresztül stimulálják az inzulinszekréciót. A ritka KCNJ11 mutációk felhívták a figyelmet arra, hogy ennek a génnek a variánsai szerepet játszhatnak a diabetes kialakulásában. A gyakori variánsok közül egy, a kódoló régióban található polimorfizmusról (Glu23Lys aminosavcsere) igazolódott, hogy a 2-es típusú diabetes genetikai rizikófaktora lehet.

PPARG gén7

A peroxiszóma proliferációt aktiváló receptorok (PPAR) a magi receptorok családjába tartoznak. Nevüket onnan kapták, hogy egérmódelben elindították a májsejtek peroxiszóma proliferációját. A három humán izoforma (PPAR- α , - γ és - δ) azonban nem annyira a peroxiszóma differenciációjában, mint inkább a szénhidrát- és a lipidanyagcsere szabályozásában játszanak központi szerepet. A PPARG gén két fehérjeterméke a PPAR- γ 1 és a PPAR- γ 2, melyek a zsírszövetben fejeződnek ki a legnagyobb mértékben, és igen fontos szerepet töltenek be a zsírszövet differenciálódásának transzkripció szabályozásában. A PPARG gén 12Pro változatát több tanulmány összefüggésbe hozta a 2-es típusú diabetes előfordulásával, azonban a biológiai mechanizmus még nem ismert. A PPAR- γ -analógok farmakológiai alkalmazása is igen jelentős: a mindennapi orvosi gyakorlatban alkalmazott tiazolindionok (rozigitazon, pioglitazon) fő hatása, hogy fokozzák a zsírsejtek differenciációjában, és a lipidmetabolizmusban kulcsszerepet játszó gének átírását, és ily módon – közvetve – csökkentik az inzulinrezisztenciát a zsírszövetben.

TCF7L2 gén

Nemrég számoltak be¹⁷ egy viszonylag igen erős hatású genetikai rizikófaktorról (relatív rizikó=1,5 rizikóallélenként), mely egy transzkripció faktor (TCF7L2, transcription factor 7-like 2 gene). Az asszociációvizsgálat igen nagy mintaszámú volt (1000 feletti 2-es típusú diabetes csoport és 2000 feletti kontroll), és több populáció (izlandi, dán, európai-amerikai) igazolták az összefüggést. Ez a kandidáns gén egy teljesgenom-vizsgálat során merült fel, melyben a 10-es kromoszóma q karján lokalizáltak egy 2-es típusú diabetesre hajlamosító régiót. Ennek a kromoszomális régióknak a fokozatos szűkítése végül a TCF7L2 gén 3-as intronjában lévő SNP bizonyos elrendeződésének (haplotípusának) szerepét mutatta ki. A populációs szintű kockázat erre a génavariánsra 21%, azaz ennyivel csökkenne a betegség előfordulása a populációban, ha ezt a rizikófaktort ki tudnánk küszöbölni. Ez igen jelentős érték, azonban a pontos biológiai mechanizmus feltárása még várat magára.

A fenti genetikai variánsokon kívül számtalan új kandidáns gén merül fel a szakirodalomban,^{12,19} ezek validálása azonban még a jövő kutatásainak feladata.

Az obesitas és az inzulinrezisztencia lehetséges összefüggései

Annak ellenére, hogy az elmúlt években számos genetikai polimorfizmusról igazolták, hogy szerepe van a poligénesen öröklődő 2-es típusú diabetes patogenezisében, sokáig nem volt ismert olyan gyakori génavariáció, melyet összefüggésbe tudtak volna hozni mind az obesitással, mind pedig az inzulinrezisztenciával. 2005-ben *Meyre és mtsai* bizonyították elsőként az elhízás és a cukorbetegség közötti genetikai kapcsolatot.³¹ Vizsgálataik során azt találták, hogy azokban a családokban, akiknél a 6-os kromoszóma q szárához volt köthető a kóros elhízás, gyakrabban fordult elő szénhidrátanyagcsere-zavar. Az előzetes genomikai obesitasvizsgálatok hozzásegítették a szerzőket ahhoz, hogy a 6q régióon belül sikerült azonosítani egy új kandidáns gént, melynek neve ektonukleotid pirofoszfátáz/foszfodiészteráz 1 (ENPPI). *Meyre és mtsai* további vizsgálataikkal az ENPPI számos polimorfizmusa azonosították, melyek közül a K121Q, továbbá egy háromtagú haplotípus bizonyult a kóros elhízás rizikófaktorának. Az ENPPI obesitasban játszott szerepét tovább vizsgálva a szerzők azt is kimutatták, hogy a vér ENPPI-koncentrációja pozitívan korrelál a testtömeggel és az inzulinrezisztenciával. A szerzők feltételezése szerint az ENPPI gén különböző genetikai variánsai eltérő ENPPI-szintet hoznak létre a vérben. Az ENPPI normálisnál magasabb szérumkoncentrációja gátolhatja az inzulin receptorhoz való kötődését az izom és agyszövetben, ami inzulinrezisztenciához és zsírfelhalmozódáshoz vezethet. Az utóbbi időben azonban ellentmondásos eredmények születtek az ENPPI gén K121Q polimorfizmusának szerepére vonatkozóan.^{1,2,5,25}

A közelmúltban egy másik gént is összefüggésbe hoztak az inzulinrezisztenciával, ez pedig a retinolkötő peptid-4

(RBP4), egy zsírszövetből származó peptid génje.⁴³ Az RBP4 nem az első olyan, zsírszövetből származó peptid, melyet összefüggésbe hoznak a testsúly szabályozásával. Az első ilyen peptid a leptin volt, melyet számos szignál-molekula követett (pl. adiponektin, rezisztin, TNF-alfa).³² Régóta ismert, hogy inzulinrezisztens állapotokban, mint pl. elhízásban és diabetesben, a GLUT4 glukóztanszporter expressziója szelektíven csökkent a zsírszövetben, ugyanakkor az izomszövetben és májban a GLUT4 kifejeződése változatlan.²⁴ Meglepő ez a megfigyelés, hiszen az inzulinrezisztencia kialakulásáért korábban elsősorban az izom- és a májszövetet tartották felelősnek. Hasonló helyzet azonban állatmodellben is előállítható: a GLUT4 zsírszövetben való overexpressziója esetén az egerek inzulinszenzitívebbek és jobb a glukóztoleranciájuk, míg a zsírszövetben kevés GLUT4-receptorral rendelkező egerek inzulinrezisztensnek és diabetesre hajlamosabbnak mutatkoztak.³ Ugyanakkor a GLUT4-hiányos egerek izomszövege izoláltan vizsgálva normális inzulinszenzitivitást mutatott. Az eredmények arra utaltak, hogy létezik egy hírvívő a zsírszövet és az izomszövet között, melynek koncentrációja összefügghet az inzulinrezisztenciával. Ebben az esetben kimutatták, hogy az RBP4 magas szintje felelős a szisztémás inzulinrezisztencia kialakulásáért. A feltételezések szerint az RBP4 a leptinhez hasonlóan a zsírszövet által termelt peptid, mely egyrészt indukálja a foszfoenol-piruvátkarboxikináz (PEPCK, a glukoneogenezis fokozásában kulcsszerepet játszó enzim) átíródását májsejtekben, másrészt csökkenti a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI-3) és az inzulinreceptor szubsztrát-1 aktivitását, ezáltal gátolja az inzulin jelpályát az izomsejtekben. További, humán vizsgálatokban igazolták, hogy a megnövekedett szérumb-RBP4-szint szorosan összefügg a kórosan kövér páciensek inzulinrezisztenciájával, a rossz glukóztoleranciával és a 2-es típusú diabetes előfordulásával. Ezért elképzelhető, hogy az RBP4-nek a jövőben gyakorlati szerepe lehet a szénhidrátanyagcsere-zavarok korai felismerésében, illetve szérumszintjének csökkentésére alkalmas vegyületek megismerése új terápiás lehetőségeket is felvethet cukorbetegjeink kezelésében.¹⁵

Az obesitas, az inzulinrezisztencia és a diabetes manifesztációjában szerepet játszó genetikai rizikófaktorok feltérképezése napjainkban is zajlik. További kiterjesztett, nagy esetszámú vizsgálatokra lesz szükség annak eldöntésére, hogy melyek azok a genetikai rizikófaktorok, melyek a PPAR- γ , KCNJ11 és HNF4A rizikógénekhez hasonlóan, kiemelt fontosságúak a diabetes kialakulása szempontjából.

Farmakológiai vonatkozások

A diabetes genetikai rizikófaktorainak kutatása nemcsak abból a szempontból fontos, hogy a betegség öröklött hajlamosító faktorait megismerjük. A kandidáns gének egyben olyan új célpontokat kínálnak a gyógyszeripar számára, melyek segíthetnek új diagnosztikai és terápiás lehetőségek kifejlesztésében. Erre jó példa az RBP4, az obesitas és a diabetes összefüggése (lásd fent). A feszültségfü-

gő káliumcsatornák (Kv1.3) szerepe egy másik érdekes példája a genetikai és a farmakológiai kutatások összefonódásának.³³ A Kv1.3-t először a humán T-limfociták felszínén mutatták ki, és szerepüket az immunfolyamatok vonatkozásában vizsgálták.⁴ Az elmúlt időszakban azonban ezt az ioncsatornát más szövetekben, köztük inzulin-érzékeny szövetekben (vázizom, zsír, máj, agy) is sikerült kimutatni.⁶ Kv1.3 génkiütött egereken (Kv1.3-/-) végzett kísérletek felvetették, hogy az ioncsatornának szerepe lehet az elhízás, illetve az inzulinrezisztencia kialakulásában.³ Xu és mtsai észrevették, hogy ugyan a Kv1.3-/- egerek táplálékbevitelben nem különböznek vad (Kv1.3v/v) típusú társaiktól, mégis szignifikánsan kisebb testsúlyúak, és nagy zsír- és kalóriatartalmú diéta mellett is kevésbé hajlamosak az elhízásra. Ennek feltehető oka a Kv1.3-/- csoport felgyorsult metabolizmusa, amit indirekt kalorimetriával igazoltak. További vizsgálatokkal sikerült alátámasztani, hogy a Kv1.3 csatornák gátlása gyorsítja az alapanyagcserét, és ily módon csökkentheti az inzulinrezisztenciát és a testsúlyt. Azt találták ugyanis, hogy a Kv1.3-/- egerek, illetve azon vad társaik, melyekben az ioncsatornát margatoxinnal gátolták, érzékenyebbek az inzulinra kezeletlen vad társaikhoz képest. Azt is sikerült bizonyítani, hogy a genetikusan elhízott ob/ob, valamint a diabeteses db/db egerekben margatoxin hatására csökken az inzulinrezisztencia, amit azzal magyaráztak, hogy a Kv1.3 gátlása mind a vázizomban, mind a zsírszövetben fokozza a glukóz felvételét. A molekuláris mechanizmus vonatkozásában feltételezik, hogy az ioncsatorna zárása közvetett módon fokozza a GLUT4-receptor sejtmembránba történő kihelyeződését, valamint a GLUT4 gén transzkripcióját.

A mindennapi orvosi gyakorlatban a metformint és a tiazolidindionokat évek óta alkalmazzák az inzulinrezisztencia csökkentésére. A jövő kutatási eredményei fogják eldönteni, hogy a RBP4-csökkentők és a Kv1.3-gátló szerek alkalmazhatóak-e az állatmodellekhez hasonló sikerrel az emberi inzulinrezisztencia csökkentésére.

Köszönetnyilvánítás

A jelen munka az 448/ 2006 ETT támogatásával jött létre.

Irodalom

1. Abate N, Chandalia M, Satija P, Adams-Huet B, Grundy S, Sandeep S, Radha V, Deepa R, Mohan V: ENPP1/PC-1 K121Q polymorphism and genetic susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; **54**: 1207-1213.
2. Abate N, Carulli L, Cabo-Chan A Jr, Chandalia M, Snell P, Grundy SM: Genetic polymorphism PC-1 K121Q and ethnic susceptibility to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5927-5934.
3. Abel E, Peroni O, Kim J, Kim Y, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman G, Kahn B: Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001; **409**: 729-733.
4. Attali B, Romey G, Honoré E, Schmid-Alliana A, Mattéi M, Lesage F, Ricard P, Barhanin J, Lazdunski M: Cloning, functional expression, and regulation of two K⁺ channels in human T lymphocytes. *J Biol Chem* 1992; **267**: 8650-8657.

5. **Bacci S, Ludovico O, Prudente S, Zhang Y, Di Paola R, Mangiacotti D, Rauseo A, Nolan D, Duffy J, Fini G, Salvemini L, Amico C, Vingna C, Pellegrini F, Menzaghi C, Doria A, Trischitta V:** The K121Q polymorphism of the ENPP1/PC-1 gene is associated with insulin resistance/atherogenic phenotypes, including earlier onset of 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 2005; **54:** 3021-3025.
6. **Baier L, Permana P, Yang X, Pratley R, Hanson R, Shen G, Mott D, Knowler W, Cox N, Horikawa Y, Oda N, Bell G, Bogardus C:** A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106:** R69-R73.
7. **Barroso I, Luan J, Sandhu M, Franks P, Crowley V, Schafer A, O'Rahilly S, Wareham N:** Meta-analysis of the Gly482Ser variant in PPARGC1A in type 2 diabetes and related phenotypes. *Diabetologia* 2006; **49:** 501-505.
8. **Cao H, Hegele R:** Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000; **9:** 109-112.
9. **Carlsson E, Fredriksson J, Groop L, Ridderstrale M:** Variation in the calpain-10 gene is associated with elevated triglyceride levels and reduced adipose tissue messenger ribonucleic acid expression in obese Swedish subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 3601-3605.
10. **Clocquet A, Egan J, Stoffers D, Muller D, Wideman G, Chin W, Clarke J, Hanks J, Habener J, Elahi D:** Impaired insulin secretion and increased insulin sensitivity in familial maturity-onset diabetes of the young 4 (insulin promoter factor 1 gene). *Diabetes* 2000; **49:** 1856-1854.
11. **Fajans S, Conn J:** Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment. In: Leibel BS, Wrenshall GA (eds): *On the nature and treatment of diabetes*. Excerpta Medica, NY, Intl Congr Ser 1965; **46:** 641-656.
12. **Freeman H, Cox R:** Type-2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. *Hum Mol Genet* 2006; **15:** R202-209.
13. **Gaal Z, Kántor I, Somogyi A, Farkas K, Jermendy Gy, Dicső F, Valenta B:** A MODY (maturity-onset diabetes of the young) klinikai jellemzői és genetikai heterogenitása. *Diabetol hung* 2003; **11:** 259-265.
14. **Goto Y, Nonaka I, Horai S:** A mutation in the tRNA (Lue) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; **348:** 651-653.
15. **Graham T, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi, T, Henry R, Wason C, Oberbach A, Jansson P, Smith U, Kahn BB:** Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; **354:** 2552-2563.
16. **Grande M, Suarez E, Vicente R, Canto C, Coma M, Tamkun M, Zorzano A, Guma A, Felipe A:** Voltage-dependent K channel - subunits in muscle: differential regulation during postnatal development and myogenesis. *J Cell Physiol* 2003; **195:** 187-193.
17. **Grant S, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrakarsdóttir U, Magnusson K, Walters G, Palsdóttir E, Jonsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky R, Reilly M, Rader D, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher J, Kong A, Stefansson K:** Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; **38:** 320-323.
18. **Hanis C, Boerwinkle E, Chakraborty R, Ellsworth D, Concannon P, Stirling B, Morrison V, Wapelhorst B, Spielman R, Gogolin-Ewens K, Shepard J, Williams S, Risch N, Hinds D, Iwasaki N, Ogata M, Omori Y, Petzold C, Rietzch H, Schroder H, Schulze J, Cox N, Menzel S, Boriraj V, Chen X, Lim L, Lindner T, Mereu L, Wang Y, Xiang K, Yamagata K, Yang Y, Bell G:** A genome-wide search for human non-insulin dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996; **13:** 161-166.
19. **Hansen L, Pedersen O:** Genetics of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives. *Diabetes Obes Metab* 2005; **7:** 122-135.
20. **Hattersley A, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S:** Mutations in glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998; **19:** 268-270.
21. **Horikawa Y, Ywasaki N, Hara M, Furuta H, Hinikio Y, Cockburn BN, Linder T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI:** Mutation in hepatocyte nuclear factor 1b gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; **17:** 384-385.
22. **Horikawa Y, Oda N, Cox N, Li X, Orho-Melander M, Hara1 M, Hinikio Y, Lindner T, Mashima H, Schwarz H, del Bosque-Plata L, Horikawa Y, Oda Y, Yoshiuchi I, Colilla S, Polonsky K, Wei S, Concannon P, Iwasaki N, Schulze J, Baier L, Bogardus C, Groop L, Boerwinkle E, Hanis C, Bell G:** Genetic variation in the gene encoding calpain 10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; **26:** 163-175.
23. **Xu J, Pandelakis A, Wang P, Guoyong L, Kaczmarek L, Yanling W, Yanyan L, Flavell R, Desir G:** The voltage-gated potassium channel Kvl.3 regulates energy homeostasis and body weight. *Human Molecular Genetics* 2003; **12:** 551-559.
24. **Kahn B:** Dietary regulation of glucose transporter gene expression: tissue specific effects in adipose cells and muscle. *J Nutr* 1994; **124:** 1289S-1295S.
25. **Keshavaz P, Inoue H, Sakamoto Y, Kunika K, Tanahashi T, Nakamura N, Yoshikawa T, Yasui N, Shiota H, Itakura M:** No evidence for association of the ENPP1 (PC-1) K121Q variant with risk of type 2 diabetes in a Japanese population. *J Hum Genet* 2006; **51:** 559-566.
26. **Lynn S, Evans J, White C, Frayling T, Hattersley A, Turnbull D, Horikawa Y, Coc N, Bell G, Walker M:** Variation in the calpain-10 gene affects blood glucose levels in the British population. *Diabetes* 2002; **51:** 247-250.
27. **Maassen JA, Kadowaki T:** Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia* 1996; **39:** 375-382.
28. **Malecki M, Jhala U, Antonellis A, Fields L, Dorina A, Orban T, Saad M, Warram J, Montminy M, Krolewski A:** Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1999; **23:** 323-328.
29. **Marshall C, Hitman A, Partidge J, Clark A, Ma H, Shearer T, Turner M:** Evidence that an isoform of calpain-10 is a regulator of exocytosis in pancreatic beta-cells. *Mol Endocrinol* 2005; **19:** 213-224.
30. **Matschinsky F, Glaser B, Magnuson M:** Pancreatic β cell glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998; **47:** 307-315.
31. **Meyre D, Butatia-Naji N, Tounian A, Samson C, Lecoer C, Vatin V, Ghossani M, Wachter C, Hercberg S, Chapentier G, Patsch W, Pattou F, Charles M, Tounian P, Clement K, Jouret B, Weil J, Maddux B, Goldfine I, Walley A, Bouzin P, Dina C, Froquel P:** Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet* 2005; **37:** 863-867.

32. **Mora S, Pessin J:** An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. *Diab Metab Res Rev* 2002; **18:** 345-356.
33. **Xu J, Wang P, Li Y, Li G, Kaczmarek L, Wu Y, Koni P, Flavell R, Desir G:** The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101:** 3112-3117.
34. **Ridderstrale M, Parikh H, Groop L:** Calpain 10 and type 2 diabetes: are we getting closer to an explanation? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; **8:** 361-366.
35. **Schwanstecher C, Schwanstecher M:** Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51:** S358-S362.
36. **Stoffers D, Ferrer J, Clarke W, Habener J:** Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; **17:** 138-139.
37. **St-Onge L, Wehr R, Gruss P:** Pancreas development and diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 1999; **9:** 295-300.
38. **Velho G, Vaxillire M, Boccio V, Charpentier G, Frougel P:** Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996; **19:** 915-919.
39. **Vionnet N, Passa P, Froguel P:** Prevalence of mitochondrial gene mutations in families with diabetes mellitus. *Lancet* 1993; **342:** 1429-1430.
40. **Weedon M, McCarthy M, Hitman G, Walker M, Groves C, Zeggini E, Rayner N, Shields B, Owen K, Hattersley A, Frayling T:** Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med* 2006; **3:** e374.
41. **Whitehead J, Humphreys P, Krook A, Jackson R, Hayward A, Lewis H, Siddle K, O'Rahilly S:** Molecular scanning of the insulin receptor substrate 1 gene in subjects with severe insulin resistance: detection and functional analysis of a naturally occurring mutation in a YMXM motif. *Diabetes* 1998; **47:** 837-839.
42. **Yagamata K, Oda N, Kaisaki P, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox R, Lathrop G, Boriraj V, Chen X, Cox N, Oda Y, Yano H, Le Beau M, Yamada S, Nishigori H, Takeda, Fajans s, Hattersley A, Iwanski N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky K, Bell G:** Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset type diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; **384:** 455-458.
43. **Yang Q, Graham E, Mody N, Preitner F, Peroni O, Zabolotny J, Kotani K, Quadro L, Kahn B:** Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type-2 diabetes. *Nature* 2005; **436:** 356-362.
44. **Zhou YP, Sreenan S, Pan CY, Currie KP, Bindokas V, Horikawa Y, Lee JP, Ostrega D, Ahmed N, Baldwin AC, Cox NJ, Fox AP, Miller RJ, Bell GI, Polonsky KS:** A 48-hour exposure of pancreatic islets to calpain inhibitors impairs mitochondrial fuel metabolism and the exocytosis of insulin. *Metabolism* 2003; **52:** 528-534.

Levelezési cím: Dr. Nagy Géza
SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: nagygeza7@hotmail.com

DIFRAREL® E draszté

Hatóanyag: antocyanozid extractum és E vitamin

Gyártó: LEURQUIN MEDIOLANUM S.A., France
Forgalmazza: UBEPHARM Képviseleti Iroda
1138 Budapest, Bodor u. 8. 1/6.
Tel./fax: (1) 237-0414, (1) 359-7113



Vényköteles gyógyszer OGYI-T-7488/01.
Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 9525/40/2000

TERÁPIÁS JAVASLAT:
HEMERALOPIA, TENGELYMYOPIA

DIABETESES RETINOPATHIA A XXI. SZÁZAD ELEJÉN: PREVENCIÓ, DIAGNOSZTIKA ÉS TERÁPIA

Dr. Somfai Gábor Márk,⁽¹⁾ Dr. Ferencz Mária,⁽¹⁾ Dr. Fiedler Orsolya,⁽¹⁾ Dr. Varga Tímea,⁽²⁾
Dr. Somogyi Anikó,⁽²⁾ Dr. Németh János⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

(1) Szemészeti Klinika, Mária utca,

(2) II. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A diabeteses retinopathia (DRP) a fejlett ipari országok, köztük Magyarország lakosságának a vezető vaksági, illetve súlyos látásromláshoz vezető kóroka. Az elmúlt évek intenzív kutatómunkájának köszönhetően újabb diagnosztikus és kezelési lehetőségek állnak a szemorvos rendelkezésére DRP esetén, illetve számos, áttöréssel kecsegtető kutatási eredmény ismert. Az összefoglaló célja ezeknek az újdonságoknak az ismertetése, valamint azok elhelyezése a DRP jelenlegi kezelési stratégiáján belül. A szerzők továbbá felhívják a figyelmet a megfelelő szemészeti kontroll, illetve a szervezett szűrőprogramok fontosságára, ami a XXI. század hajnalán az újabb diagnosztikus és terápiás lehetőségek mellett alapvető szerepet kell hogy betöltsön a DRP súlyos következményeinek a megelőzésében.

Kulcsszavak: retinopathia diabetica, diagnosztika, ellenőrzés, terápia, prevenció, szűrőprogramok

Somfai GM, Ferencz M, Fiedler O, Varga T, Somogyi A, Németh J: Diabetic retinopathy at the beginning of the 21st century: prevention, diagnostics and therapy

SUMMARY: Diabetic retinopathy (DRP) is the leading cause of blindness and severe visual loss in developed countries, being the second leading cause of blindness in Hungary. Recent research provided novel diagnostic and therapeutic tools in DRP and there are several lines of research with promising results for a breakthrough. Our review aims to introduce the reader to these developments and to place them in the present therapeutic scheme of DRP. We would also like to emphasize the importance of proper ophthalmologic follow-up and organized screening programmes which should play an important role among the latest diagnostic and therapeutic achievements in the prevention of serious complications related to DRP.

Key words: diabetic retinopathy; diagnostics, follow-up, therapy, prevention, screening

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 123–127.

A cukorbetegség előfordulásának folyamatos növekedése világszerte aktuális egészségügyi kihívást jelent, mert ezzel együtt nő a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények száma, valamint a kezelés költsége is fokozódna.³² Megdöbbentő, ám orvosi körökben kevésbé ismert tény, hogy a fejlett világban (Európában és Észak-Amerikában) a keresőkorú lakosság vezető vaksági oka a cukorbetegség, ami alól hazánk sem kivétel.^{8,20}

Felmérések alapján jelenleg hozzávetőleg 200 millió cukorbeteg van világszerte, akik közül az 1-es típusú cukorbetegség háromnegyedénél, a 2-es típusú cukorbetegségnek pedig a felénél várható, hogy húszéves betegektartam alatt kialakul a diabeteses retinopathia (DRP) valamilyen formája.⁴

Schneider és Süveges 2002 negyedik negyedében végzett, az egész országra kiterjedő adatgyűjtése alapján Magyarországon a cukorbeteg 60,25%-ánál fordul elő DRP, az 1-es típus esetén ez a szám 23,51%, míg

2-es típus esetén 65,40%.²⁶ A legutóbbi adatok alapján az újonnan regisztrált vakság előfordulási arányát négy magyarországi megyében vizsgálva 1996–2000 között a DRP a második helyen szerepelt (15,6%) az időskori maculadegeneráció (az angol rövidítés alapján AMD) után (22,7%).²⁰ A vakok között a cukorbetegség előfordulásának aránya lényegesen nagyobb volt, mint a hasonló életkorú magyar populációban megfigyelt érték, ugyanakkor Németh és mtsai rávilágítottak arra, hogy a diabeteses következtében kialakult vakság előfordulása kifejezetten emelkedő tendenciát mutat Magyarországon. A 2002-es vizsgálat során a magyar cukorbeteg körében a vakság előfordulását országosan 4,23%-nak találták; elgondolkodtató, hogy Budapesten ez az arány 1,98%, míg vidéken 4,86% volt.²⁶

Összehasonlításként, a diabeteses eredetű vakság előfordulása Nyugat-Európában lényegesen ritkább, ami a hatékonyabb szűrés, korai gondozásba vétel, valamint a

jobb beteg-együttműködés eredménye.^{2,13,14} Mindez hangsúlyozza a megfelelő diabetológiai gondozás, a rendszeres szemészeti szűrés, valamint az adekvát, megfelelő időben történő kezelés fontosságát hazánkban.

A DRP diagnózisában és kezelésében több jelentős újdonság jelent meg, ami áttörést hozott, vagy a továbbiakban áttörést sejtet a retinopathia kezelésében. Merőben új vizsgáló eljárások állnak a retinológus szemorvos rendelkezésére. Az eddigi, szinte kizárólagos szemészeti kezelési lehetőségnek számító műtéti megoldások mellett (ideértve a szemfenéki lézerkezelést és a vitrectomiát), ma már többféle gyógyszeres kezelés is feltűnt, melyek pontos indikációs területe kialakulóban van.

Az alábbiakban a célunk az elmúlt 5–10 év újdonságainak az áttekintése. Csupán röviden tárgyaljuk a diabeteses retinopathia osztályozását, ugyanis a patomechanizmusról, illetve a stádiumbeosztásról részletes magyar nyelvű irodalom áll rendelkezésre.^{9,15,19,20,21,31} Ismertetjük a XXI. század elején a diabeteses retinopathiával foglalkozó szemorvos által elérhető, vagy az éppen bevezetés alatt álló új vizsgáló eljárásokat és kezelési módokat, végül szeretnénk felhívni a figyelmet a megfelelő szűrés jelentőségére.

A diabeteses retinopathia beosztása és jellemzői

A diabeteses retinopathia két, látást veszélyeztető formája a proliferatív retinopathia, valamint a diabeteses maculopathia. 1-es típusú cukorbetegségben 50% az esély arra, hogy az élet során a látást veszélyeztető retinopathia alakuljon ki, míg 2-es típusú cukorbetegségben ugyanez az arány hozzávetőleg 30%.⁴

A diabeteses szemészeti szövődményeinek beosztásával és a kezelési protokollok felállításával az 1979 és 1990 között folytatott multicentrikus Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) tanulmány igen nagy előrelépést hozott. Az akkor kidolgozott stádiumbeosztás a mai napig a DRP „arany standard”-jának számít, azonban pontos alkalmazása komoly technikai és szervezési háttérrel igényel, ezért elsősorban tudományos célú vizsgálatokra használható.⁷

A hazánkban jelenleg elfogadott beosztás szerint a retinopathia diabetica alábbi stádiumait különböztetjük meg:¹⁹

- 1) praeretinopathia,
- 2) nonproliferatív vagy háttér-retinopathia,
- 3) prae proliferatív retinopathia (súlyos nonproliferatív retinopathia),
- 4) proliferatív retinopathia.

Fontos kiemelni, hogy a diabeteses macula-oedema nem különálló stádium, hanem a 2. stádiumtól kezdve bármelyik stádiumhoz kapcsolódhat. A diabeteses macula-oedema 2-es típusú diabetesben gyakrabban jelentkezik, és a látásromlás leggyakoribb oka.⁴

Az Amerikai Szemészeti Akadémia (AAO) az ETDRS-skála alapján a közelmúltban kidolgozott egy egyszerűsített diabeteses retinopathia és macula-oede-

ma beosztást (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease/Macular Edema Severity Scale, megtekinthető a szervezet honlapján).²⁴ A beosztás, amelynek a lényege az egyszerűsített kritériumok alapján történő gyors osztályozási lehetőség, a non-proliferatív DRP-n belül megkülönböztet enyhe, közepes és súlyos stádiumot, amit a proliferatív DRP követ. Az újabb beosztás a macula-oedema jelenléte esetén ugyancsak három (enyhe, közepes és súlyos) fokozatot különböztet meg az elváltozások alapján.

Az üvegtest kiemelkedő szerepet tölt be a diabeteses macula-oedema, illetve a proliferatív retinopathia kialakulásában. Egyrészt ismert, hogy a papillából kiinduló kóros erek a Cloquet-csatornának megfelelően nőnek az üvegtestbe, vagy a retinából kilépve a belső határhártya és az üvegtest hátsó felszíne között haladnak. A hátsó üvegtesti határhártya mint váz szerepel ebben a folyamatban. Az üvegtesti határhártya korai leválása csökkenti az érújdonképződés kockázatát, a teljes hátsó üvegtesti leválás kialakulása után súlyos, proliferatív diabeteses retinopathia ritkán alakul ki, a korábban kialakuló érújdonképződés pedig visszafejlődhet. A folyamat progressziójával az erek körül kötőszövet alakul ki, ennek zsugorodása következtében traktációs ideghártya-leválás jöhet létre. Másrészt a maculában erősen tapadó, azonban az üvegtest öregedésével egészségesen is a retináról leváló ún. hátsó üvegtesti határhártya cukorbetegségben ismert erősebb tapadást mutat, a leválás folyamata során a retinára húzó hatást fejthet ki, ezáltal oedemát okoz, ami következményes rossz látóélességhez vezet – ezt az állapotot hívják vitreoretinális traktációnak.^{9,10,17}

A fentiekben kívül a DRP és a macula-oedema kialakulásában ismert még a szöveti oxigénhiány miatt felszabaduló vaszkuláris endoteliális növekedési faktor,⁵ valamint az alternatív cukorlebontási utat jelentő aldóz-reduktáz út szerepe,²³ ezek jelentőségére a későbbiekben visszatérünk.

Új diagnosztikus eszközök a diabeteses retinopathiában

Fontos leszögezni, hogy cukorbetegségben az alapvető szemészeti vizsgáló eljárás a pupillatágításban elvégzett szemfenékvizsgálat, ami által részletesen megítélhető a szemfenék állapota. Természetesen a vizsgálat része a legjobb korrigált látóélesség meghatározása, a szembenyomás mérése, a csarnokzug vizsgálata (gonioszkópia), valamint a réslámpás elülsőszegmens-vizsgálat is.¹⁹

A szemfenék állapotának rögzítése lehetséges digitális fényképező eszközökkel, ún. funduskamerákkal. Az elkészült képek tárolhatók, és objektív módon összehasonlíthatók a korábbi állapottal. Digitális funduskamerák kaphatók olyan kialakításban is, amelyek könnyen mozgathatók és nem igénylik a pupilla kitágítását, ezáltal lehetővé téve a nagy volumenű szűrést: a képek elkészítéséhez nem feltétlenül szükséges szemorvos, a képek értékelése központosítottan elvégezhető. Több

próbálkozás is ismert, ahol a képek elő-elemzését egy algoritmus végzi, amely kiszűri a gyanús szemfenéki elváltozásokat és felhívja a team figyelmét a pontosabb elemzés szükségességére.²²

A fluorescein-angiográfiás (FLAG) vizsgálat során a vénás rendszerbe juttatott fluoresceinfesték megjelenését és eloszlását vizsgáljuk a szemfenék keringésében, ezáltal felmérhetővé válik a retina-oedema elhelyezkedése és kiterjedése, valamint az esetleges retinális ischaemia mértéke.¹⁵ A FLAG vizsgálat csak indokolt esetben végzendő, a kapott eredmény fontos segítség a szemfenéki lézerkezelés tervezésében.^{19,21}

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) egy új, nem invazív képpalkotó eljárás, amely lehetővé teszi a retina nagy felbontású leképezését, első alkalmazásáról 1994-ben, illetve 1995-ben számoltak be.²⁵ Működési elve hasonló az ultrahangéhoz, azzal a különbséggel, hogy a leképezés speciális, 810 nm-es hullámhosszúságú fénynyalábbal történik. A fény áthaladva a szem törőközegein visszaverődik a retina különböző optikai sűrűségű sejtrétegeiről, ezáltal a látóhártya szövettanhoz hasonló felbontású képe jön létre (kb. 5 µm-es felbontással). Az OCT által lehetséges a retina morfológiai elváltozásainak, valamint a retina vastagságának az objektív vizsgálata.²⁸ Az OCT lehetővé teszi a diabetezes macula-oedema,²⁷ valamint a vitreoretinális trakció korai diagnózisát^{9,17} és a kezelés hatására létrejövő változások követését.⁹ Hazánkban az első, klinikai rutinban használt OCT készüléket 2002 márciusában Klinikánkon helyezték működésbe, azóta a két telephelyen közel 25000 vizsgálatot végeztünk, jelentős részben cukorbetegben. A berendezés a szolgáltatott speciális információ, illetve magas ára miatt nem tartozik a DRP rutin vizsgáló eljárásai közé. Hazánkban jelenleg négy ilyen készülék van üzemben.

A diabetezes retinopathia jelenleg rendelkezésre álló kezelési lehetőségei

A DRP leghatékonyabb kezelési és megelőzési módja a mai napig a szénhidrát-anyagszere normalizálása, valamint a vérnyomás és a lipidszintek optimális kontrollja. Ismert, hogy a HbA_{1c}-szint 1%-os csökkenése a DRP kialakulásának esélyét 37%-kal csökkenti, valamint az is, hogy jól karbantartott vérnyomású cukorbetegben a DRP progressziója lassabb.⁶

Alapvető a megfelelően időzített lézeres fotokoaguláció. A lézerkezelés célja a retina relatív oxigénhiányának csökkentése, kivitelezését tekintve lehet az egész retinára kiterjedő (ún. panretinális kezelés preproliferatív, illetve proliferatív DRP esetén), vagy pedig macula-oedema esetén a DRP bármely stádiumában az érelváltozásoknak megfelelően fokális, illetve szabályos pontmintázatú (ún. grid).¹⁹ A panretinális kezelés nagy időigényét csökkentendő a 2006-os év egyik szemészeti újtása egy olyan berendezés (Pascal Photocoagulator, Optimedica), amely egy kisütéssel akár 56 gócot képes szabályos mintázatban elhelyezni a szemfenéken.

Sikertelen megelőzés után, amikor pl. már fel nem szívódó üvegtesti vérzés vagy látóhártyaleválás alakult ki, sokkal nehezebb helyzetben (és rosszabb kilátásokkal) a mai rutinban rendelkezésünkre álló végső eszköz az üvegtesti tér műtéti eltávolítása (pars plana vitrectomia). A bonyolult, költség- és időigényes műtét során első lépésben eltávolítjuk az üvegtesti gélt, majd a hátsó üvegtesti határhártya leválasztása után a retina felszínén képződött fibrovaszkuláris membránokat ugyancsak eltávolítjuk. A műtét végén endolézerral elvégezzük a panretinális lézerkezelést. A vitrectomia pontos indikációi az alábbiak:¹⁰

- 1) üvegtesti, illetve premakuláris vérzés,
- 2) proliferatív retinopathia,
- 3) trakciós, illetve rhegmatogen-trakciós retinaleválás.
- 4) diabetezes macula-oedema (lézerkezelésre nem reagáló oedema, illetve vitreoretinális trakció következtében kialakuló oedema esetén),
- 5) iris érújdokképződés borús törőközegekkel.

Új, gyógyszeres lehetőségek a DRP kezelésében

A fenti műtéti megoldások mellett az utóbbi néhány évben a DRP gyógyszeres kezelésének a lehetősége is egyre közelebb került. Az alábbiakban ezeket a bevezetés, illetve kipróbálás alatt álló gyógyszeres kezelési lehetőségeket tekintjük át röviden.

A triamcinolon-acetát egy szteroidszármazék, az üvegtesti térbe történő injektálása (vitrectomia kapcsán, vagy anélkül) a macula-oedema csökkenését, a látóélesség javulását okozza. Hatása (a macula-oedema csökkenésével javul a látóélesség) néhány héten belül kialakul, de csak átmeneti, mintegy 3 hónapos. Mellékhatásként növeli a szürke hályog és a glaucoma kialakulásának kockázatát. A készítmény ugyan rendelkezik szemészeti indikációval, azonban a beadás módja még nem definiált, az a közeljövőben kerül meghatározásra.¹

A triamcinolon-acetát csupán átmeneti javulást okoz a diabetezes macula-oedemában és ezáltal a látóélességben. Több próbálkozás is folyamatban van olyan implantátumok kidolgozására, amelyek folyamatosan, kis dózisban adnak le szteroid-származékokat az üvegtesti térbe. Ilyen a fluocinolon-acetonidot tartalmazó Retisert (Bausch & Lomb), amely már bevezetésre került az USA-ban a krónikus, nem-gyulladásos eredetű uveitis kezelésében, és jelenleg a diabetezes macula-oedemában próbálják ki több vizsgálat keretében is.¹⁶ Dexamethason kis dózissal, tartós leadására képes a Posurdex implantátum (Allergan), amely az előző készítménnyel szemben a szervezetben lebomló tartályt kapott, és kipróbálása jelenleg II. fázisú vizsgálatoknál tart, ígéretes eredményekkel (forrás: www.oculex.com).

A ruboxistaurin-mezilát (Arxxant, Eli Lilly) ígéretes proteinkináz-C-β (PKC-β) inhibitor,²³ amely az alternatív cukorlebontható utat jelentő aldóz-redukáz út gátlásán keresztül fejt ki hatását. Napi egyszeri, szájon át történő adása 32 mg-os dózisban nem járt mellékhatással,

csökkentette nonproliferatív DRP-s betegekben a látásromlást, javította a látóélességet, a betegekben kevesebb lézerkezelés volt szükséges a tanulmány során.²³ Az FDA 2006 végén újabb hároméves, III. fázisú vizsgálatot rendelt el a szer további kipróbálására.

Anti-VEGF aptamer, vagyis VEGF-gátló a Na-pegaptanib (Macugen, Pfizer), amelyet 2006. februárban az időskori maculadegeneráció kezelésére törzskönyveztek az USA-ban, és jelenleg a II. fázis vizsgálata zárult le, III. fázisú vizsgálata indul DRP-s betegekben. Az eddigi eredmény enyhe javulás a látóélességben, a retina-vastagság csökkenése volt.⁵

A ranibizumab (Lucentis, Genentech/Novartis) humanizált monoklonális VEGF-anitest fragmens, AMD-re törzskönyvezték 2006 júniusában Európában. Kisszámú diabetezes betegen enyhe javulást okozott.³

Egy ígéretes, de ellentmondásos szer a bevacizumab (Avastin, Genentech). Eredetileg gyomor-bél rendszeri tumorokban használt szer, amelyet azonban a fenti megfontolásokról off-label módon kipróbáltak AMD-ben, valamint nemrég DRP-ben is. A bevacizumab hatására kisszámú betegen az egyéb kezelési módokra nem reagáló diffúz macula-oedema csökkent.¹¹ A bevacizumab előnye, hogy az előzőekben említett két szerrel szemben nagyságrendekkel olcsóbb. Mivel a szemészeti alkalmazását illetően nem ment át hasonló szigorú FDA-vizsgálaton, mint a többi hasonló anyag, ezért sokan támadják az alkalmazását. Jelenleg az NEI (National Eye Institute) egy fej-fej melletti (head-to-head) vizsgálatot indít a két hasonló hatásmechanizmusú szer összehasonlítására.

A fenti három hatóanyag mindegyikét az üvegtesti térbe kell fecskendezni, steril, műtéti körülmények között. Az injekciók beadását ambuláns módon is el lehet végezni. Mindez azért fontos, mivel az injekciókat rendszeresen ismételni kell, ezáltal a kezelések hosszú távú haszna, valamint a költséghatékonyság (a Macugen, illetve Lucentis 1–1 adagja 1000 USD nagyságrendű!) még kérdéses.

A szűrés fontossága, nemzetközi összefogás a vakság ellen

A fentiekben kiemeltük, hogy a szemfenéki lézerkezelés sikerességéhez elengedhetetlen, hogy azt időben végezzük el. Mindez aláhúzza a szűrés, valamint a rendszeres kontroll fontosságát, tekintve, hogy a DRP korai stádiumai tünetmentesek.

A betegek kontrollját a retinopathia súlyosságától tesszük függővé, így elváltozás nélkül évente, enyhe, illetve közepes non-proliferatív DRP esetén 6 havonta, súlyos non-proliferatív és proliferatív DPR esetén 3 havonta javasolt ellenőrzés.^{19,24}

Az első szervezett szemészeti szűrőprogramot Izlandon, 1980-ban vezették be, azóta több északi ország is átvette ezt a gyakorlatot, aminek köszönhetően a vakság előfordulása jelentősen csökkent. Izlandon a cukorbeteg körében észlelt vakság előfordulása az 1980-ban

megállapított 2,4%-ról mára 0,5%-ra esett vissza, és hasonló, vagy akár ennél is jobb eredményekről számoltak be Dániában és Svédországban is.^{2,30}

Ismert, hogy a diabetezes szemészeti szűrés QUALY (quality adjusted life years, minőséggel korrigált életév) értéke magasabb, mint a coronaria bypass műtété, vagy akár a vérátömlesztésé.¹²

Einar Stefánsson, az Izlandi Egyetem Szemészeti Klinikájának igazgatója egy nemrégben megjelent írásában (némi malíciával) örömmel vállalja, hogy bármely közösségnek segít egy szűrőprogram felállításában, amennyiben a vakoknak szánt juttatásokon megspórolt kiadásoknak az 50%-át megkaphatja fizetségként.²⁹ Becslése szerint megfelelő szűrőprogram alkalmazásával – az átlagos európai diabetezes vaksági prevalenciát véve alapul – a cukorbeteg körében a vakság előfordulása az Európában átlagos 3%-ról (Magyarországon ez 4,23%!) 1%-ra lenne csökkenthető 5–10 év alatt. Mindez a magyarországi adatokat figyelembe véve (a 2007-es állapot szerint a vakság miatt az állam által kifizetett juttatások egy főre és egy évre vetítve hozzávetőleg 700000 Ft-ot tesznek ki) a számítás módjától független évi mintegy 5–10 milliárd forint közvetlen megtakarítást tenne lehetővé.

A hatékony szűrés megvalósulhat helyben (pl. a szakrendelőben) vagy mobil egységekkel, amihez jelenleg minden technikai eszköz elérhető (pl. pupillatágítást nem igénylő, mobil digitális funduskamerák). A magyar szemészeti szakma vezetői hazai szinten több ízben is felhívták már a figyelmet a szűrés fontosságára, az időben történő beavatkozás jelentőségére.^{18,19,20} Fontos megemlíteni, hogy a World Health Assembly 2003 májusában tartott 56. ülésének határozata a hazai kormányzatot is kötelezi a vaksághoz vezető betegségek korai felismerését és kezelését szolgáló összehangolt cselekvésre a WHO által 1999-ben indított „Vision 2020 – The right to sight” program keretében.

Egyelőre azonban nem marad más út, mint a szűkebb szakmai körben szerveződő szűrés, a szemorvos szoros helyi együttműködése a diabetológussal. Az együttműködés nem csupán a betegek alapos vizsgálatára, de a compliance javítására is kell hogy irányuljon. Ha a szemész és a diabetológus együttesen oktatja a cukorbetegeket a betegség szövődményeiről, azok kezelési módjairól, a megelőzés lehetőségeiről, tapasztalataink szerint ez teszi hatékonyá az információátadást a betegek és a kezelőorvosok közös megelégedésére.

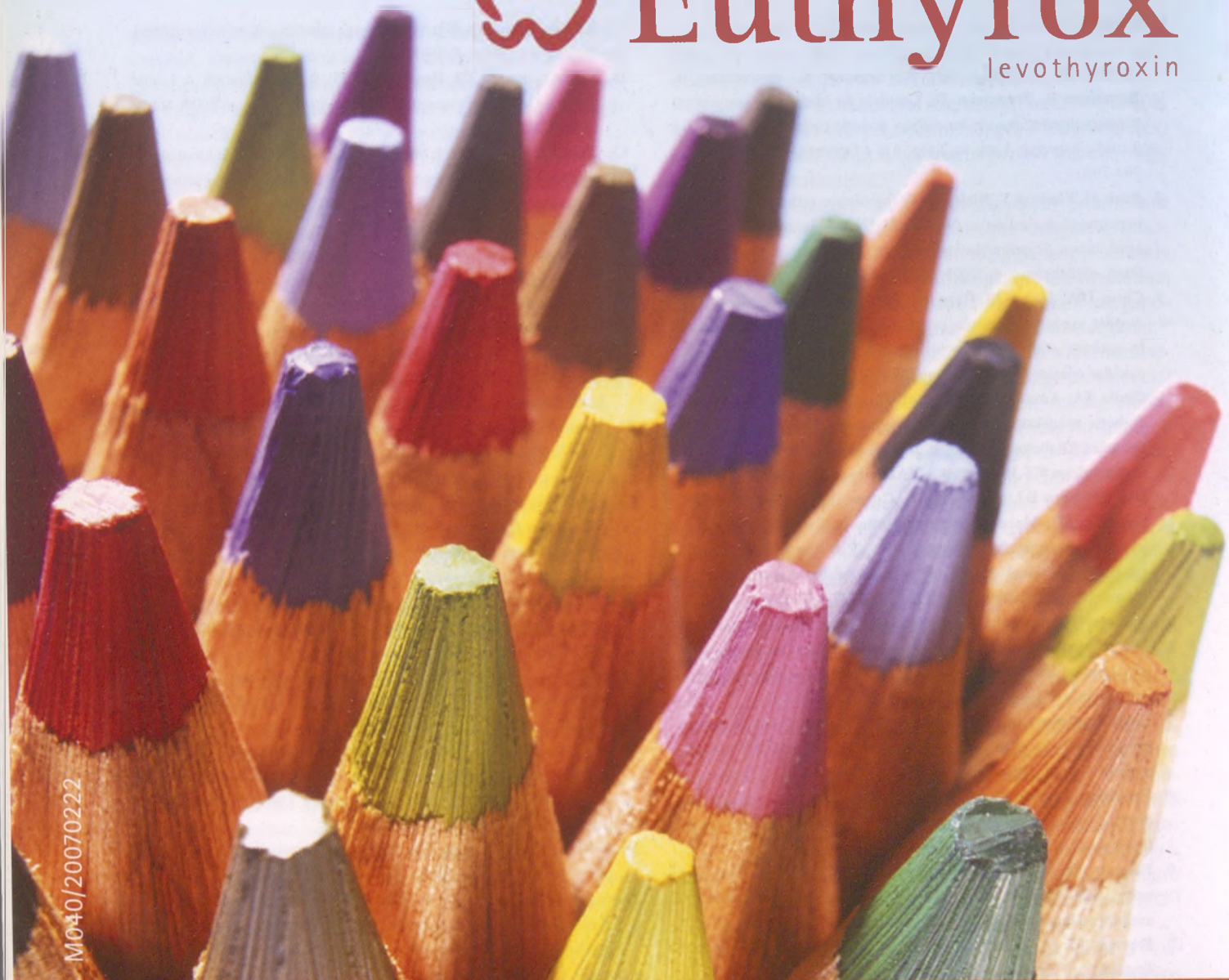
Összefoglalva elmondható, hogy a diabetezes retinopathia növekvő előfordulása, időben történő észrevétele és eredményes kezelése egyre komolyabb kihívást jelent a XXI. század szemorvosának. Nem könnyű megtalálni a költséghatékonny és helyes utat, amely a megelőzésbe fektetett energia, a modern diagnosztikai eszközök, illetve kezelési módokra kiadott pénz által szegélyezve a cukorbeteg látásának megőrzéséhez vezet.

Irodalom

1. **Audren F, Leclaire-Collet A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P:** Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006; **142(5):** 794-799.
2. **Buch H, Vindind T, Nielsen NV:** Prevalence and causes of visual impairment according to WHO and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population: The Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology* 2001; **108:** 2347-2357.
3. **Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM:** A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; **113(10):** 1706-1712.
4. **Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema:** pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; **26(9):** 2653-2664.
5. **Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group:** A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; **112(10):** 1747-1757
6. **Diabetes Control and Complications Trial Research Group:** The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; **44:** 968-983.
7. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group:** Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; **103:** 1796-1806.
8. **Eye Diseases Prevalence Research Group:** The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; **122:** 522-563.
9. **Ferencz M, Somfai GM, Récsán Zs:** Membrana limitans interna eltávolítással kombinált vitrektomia szerepe diabeteses maculopathiában. *Szemészet* 2004; **141:** 15-19.
10. **Ferencz M:** A diabetes szemészeti szövődményei. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2007 (in press)
11. **Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A:** Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; **26(9):** 999-1005.
12. **Javitt JC, Aiello LP:** Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996; **124(1 Pt 2):** 164-169.
13. **Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT:** Age specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998; **116:** 653-658.
14. **Kocur I, Resnikoff S:** Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol* 2002; **86:** 716-722.
15. **Kovács I, Salacz Gy:** A diabetesz szemészeti következményei. *Hippocrates* 2003; **5:** 290-294.
16. **Lim LL, Smith JR, Rosenbaum JT:** Retisert (Bausch & Lomb/Control Delivery Systems). *Curr Opin Investig Drugs* 2005; **6(11):** 1159-1167.
17. **Németh J, Süveges I:** Vision 2020 – Világméretű program az elkerülhető vakság felszámolására. Szerkesztőségi közlemény a Látás napja alkalmából. *Szemészet* 2001; **138:** 115-117.
18. **Nemes J, Somfai GM, Hargitai J:** Optikai koherencia tomográffal észlelt strukturális változások diabeteses maculopathia miatt végzett fotokoaguláció után. *Szemészet* 2004; **141:** 41-44.
19. **Németh J:** A szemészeti szövődmények terápiája diabetes mellitusban. *Diabetol hung* 2005; **12(Suppl 5):** 22-28.
20. **Németh J, Frigyk A, Vastag O, Göcze P, Pető T, Elek I, Adatszolgáltatók:** Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet* 2005; **146:** 127-133.
21. **Németh J, Seres A:** A cukorbetegség szemészeti szövődményei. In: Winkler G (főszerk.): *Hatóanyagok, készítmények, terápia. fókuszban a diabetológia.* Melinda, Budapest, 2006; **125-131.**
22. **Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, Deary IJ, Dhillon B, Eikelboom RH, Yogesana K, Constable I:** Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res* 2006; **25(1):** 99-127.
23. **PKC-DRS2 Group:** Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2006; **113:** 2221-2230.
24. Preferred Practice Pattern, Diabetic Retinopathy, American Academy of Ophthalmology 2003. Elérhető: http://www.aao.org/education/library/ppp/dr_new.cfm
25. **Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG:** Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; **102:** 217-229.
26. **Schneider M, Süveges I:** Retinopathia diabetica: magyarországi epidemiológiai adatok. *Szemészet* 2005; **146:** 441-444.
27. **Somfai GM, Somogyi A, Nemes J:** A macula morfológia és a macula funkció összefüggésének vizsgálata cukorbetegekben optikai koherencia tomográfia segítségével. *Szemészet* 2004; **141:** 45-54.
28. **Somfai GM, Salacz Gy:** A retina optikai biopsiája in vivo: Az optikai koherencia tomográfiról és annak szemészeti alkalmazásáról. *Orvosi Hetilap* 2005; **146(21):** 1157-1163.
29. **Stefánsson E:** Why are diabetics still going blind? Diabetic blindness is preventable. *Ophthalmology Times Europe* 2006; **2(4):** 36-37.
30. **Stefánsson E:** Prevention of diabetic blindness. *Br J Ophthalmol* 2006; **90(1):** 2-3.
31. **Süveges I, Brooser G:** A diabetes mellitus szemészeti szövődményei. In: Halmos T, Jermendy Gy (szerk.): *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* Medicina Kiadó, Budapest, 2002; 424-449.
32. **Zimmet P, Alberti KG, Shaw J:** Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; **414:** 782-787.


Levelezési cím: Dr. Somfai Gábor Márk
Semmelweis Egyetem ÁOK, Szemészeti Klinika (Mária utca)
1085 Budapest, Mária utca 39.
E-mail: somfaigm@szem2.sote.hu

 **Euthyrox**[®]
levothyroxin



M040/20070222

A gyógyítás árnyalatai a pajzsmirigy betegségek kezelésében

50 µg  75 µg  100 µg  125 µg  150 µg  175 µg 

Terápiás javallat: Euthyrox 50-175 mcg: euthyreoid struma kezelésére, euthyreoid struma recidíva profilaxisára strumectomiát követően, szubsztitúció hypothyreosis esetén, szuppressziós kezelés pajzsmirigy carcinomák esetén. Euthyrox 50-100 mcg: pajzsmirigy-túlműködés esetén a thyreostaticum kiegészítésére. Euthyrox 100/150/175 mcg: diagnosztikus céllal pajzsmirigy szuppressziós vizsgálatnál. (Ogyi eng. szám: 18681/ 41/ 2004). Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást! **Euthyrox 50 tab. 50x** : Bruttó fogy. ár : 431 Ft, Normatív támog. : 298 Ft, Normatív térítési díj : 133 Ft, **Euthyrox 75 tab. 50x** : Bruttó fogy. ár : 704 Ft, Normatív támog. : 598 Ft, Normatív térítési díj : 106 Ft, **Euthyrox 100 tab. 50x** : Bruttó fogy. ár : 510 Ft, Normatív támog. : 352 Ft, Normatív térítési díj : 158 Ft, **Euthyrox 125 tab. 50x** : Bruttó fogy. ár : 837 Ft, Normatív támog. : 711 Ft, Normatív térítési díj : 126 Ft, **Euthyrox 150 tab. 50x** : Bruttó fogy. ár : 747 Ft, Normatív támog. : 635 Ft, Normatív térítési díj : 112 Ft, **Euthyrox 175 tab. 50x** : Bruttó fogy. ár : 815 Ft, Normatív támog. : 693 Ft, Normatív térítési díj : 122 Ft, Forrás és módosítások: www.oep.hu További információért forduljon irodánkhoz: Merck Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. Telefon: 463 8100, Fax: 463 8174. Web: www.merck.hu, E-mail: orvosinformacio@merck.

 **MERCK**

ÚJABB SZEMPONTOK A HYPOTHYREOSIS KEZELÉSÉBEN

Dr. Földes János

Szent János Kórház, II. Belgyógyászat, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A primer hypothyreosisos betegek mindennapos szubsztitúciós kezelése levotiroxinnal történik, mely a perifériás szövetekben trijód-tironinná, az aktív pajzsmirigyhormonná alakul. Noha ez a hormonszubsztitúció jótékony hatású, a betegek egy része a normális szérumszint ellenére továbbra is hypothyreosisra utaló tünetekről panaszkodik. Van olyan vélemény is, mely szerint a tiroxinhoz adott trijód-tironin javítja ezen panaszokat. Ez idáig azonban nincsen egyértelmű bizonyíték arra, hogy a fiziológias tiroxin és trijód-tironin kombinált kezelése előnyösebb lenne az egymagában adott tiroxinnál, bár a betegek egy része előnyben részesíti a kombinált kezelési formát. Ezt a kérdést tárgyalja a szerző részletesen és kiemeli, hogy ennek a tisztázására a továbbiakban vizsgálatokra van szükség. Amíg nem bizonyították be egyértelműen a tiroxin + trijód-tironin kombinált kezelése előnyét, addig a levotiroxin-szubsztitúció tekinthető a hypothyreosis legjobb kezelési formájának.

Kulcsszavak: hypothyreosis, pajzsmirigyhormon-szubsztitúciós kezelés

Földes J: NEW ASPECTS IN THE REPLACEMENT THERAPY OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM

SUMMARY: Standard therapy for patients with primary hypothyroidism is replacement with levothyroxine, which undergoes peripheral conversion to triiodothyronine, the active form of thyroid hormone. Though this replacement therapy is beneficial, some patients are still complaining of signs and symptoms attributed to hypothyroidism despite of normal serum TSH level. There is a perception that adding triiodothyronine to levothyroxine improves the symptoms of hypothyroidism. So far, however, there is no unequivocal evidence that physiologic combination of levothyroxine plus liothyronine offers any objective advantage over levothyroxine alone, yet a large moiety of patients prefer combination treatment. This problem is discussed in detail and it is emphasized that further studies are needed to clarify this problem. Until clear advantages of levothyroxine plus liothyronine are demonstrated, the administration of levothyroxine alone should remain the treatment of choice for replacement therapy of hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, thyroid hormone replacement therapy

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 129–134.

Manapság a hypothyreosisos betegek szubsztitúciós kezelésekor levotiroxin (L-T₄)-készítményeket adunk, melyek helyreállítják a jó közérzetet és az euthyreosisos állapotot. Úgy véljük, hogy az utóbbit akkor érjük el, amikor a szérumszint visszatér a normális referenciatartományba és a továbbiakban az L-T₄-szubsztitúció eredményességét is a szérumszint meghatározásával ellenőrizzük. Sokéves tapasztalat támasztja alá a TSH-vizsgálat megbízhatóságát, de ez magában foglal olyan feltételezéseket is, melyeket közvetlen bizonyíték nem mindig igazol.

A keringésben kimutatott 3,5,3'-trijód-tironin (T₃) 80%-a a thyreoideából szekretált T₄ perifériás 5'-dehidálásából származik, míg kb. 20%-a közvetlenül a pajzsmirigyből kerül a keringésbe,¹⁷ felvetve az utóbbi frakció fiziológias szerepét. Amikor hypothyreosisos betegeknek egymagában L-T₄-szubsztitúciót adunk, feltételezzük, hogy a T₄ perifériás dehidálásából származó T₃ ellátja valamennyi szövetet és szervet

ponosan azzal a T₃-mennyiséggel, mint amit egészséges emberben a T₄-ből keletkezett T₃, másrészt a pajzsmirigyből közvetlenül a keringésbe került T₃ együtt biztosít ugyanazon szervek részére. Emberben azonban erre vajmi kevés a bizonyíték.

Ahhoz, hogy hypothyreosisos betegek L-T₄-szubsztitúciójakor a szérumszint TSH- és T₃-szintje azonos legyen az euthyreosisos kontrollal, magasabb szérumszintre van szükség.¹² L-T₄-terápián lévő hypothyreosisos betegeknek kb. a 30%-ában a szérumszint eléri a T₄ referenciatartományának felső határát, sőt azt kissé meg is haladhatja ahhoz, hogy normalizálódjék a szérumszint TSH-koncentráció. Észlelések arra utalnak, hogy az utóbbihoz a fiziológiásnál kissé nagyobb L-T₄-dózisra van szükség, valószínűleg azért, mert így kompenzálódik a thyreoideából közvetlenül származó és hypothyreosisban hiányzó T₃-frakció.

A TSH-vizsgálatot kiterjedten alkalmazzuk az L-T₄-kezelés ellenőrzésére, feltételezve azt, hogy annak a normális szérumszintje a beteg minden szövetének és szervének az euthyreosis voltát jelzi. A szérum-TSH-szint azonban csak a pajzsmirigyhormonnak a hypothalamus-hypophysis rendszerre kifejtett feed-back hatását tükrözi. Továbbá, a hypophysis sokszor érzékenyebben reagál a szérum-T₄-szint kismérvű változására, mint egyes perifériás szervek.¹⁴ Ennek következtében előfordulhat olyan helyzet, amikor hypothyreosisos betegek L-T₄-szubsztitúciójakor a szérum-TSH-szint már visszakerült a normális referenciatartományba, ugyanakkor egyes perifériás szervek még nem érték el euthyreosisos állapotukat. E kérdés tisztázására olyan nem specifikus, de nagy szenzitivitású szérummarkereket vizsgáltunk, melyek utalhattak a pajzsmirigyhormonoknak a perifériás szövetekre kifejtett hatására. Ilyen például a „sex-hormone binding globulin” (SHBG). Ez a glikoprotein a májban képződik és létrejöttében a pajzsmirigyhormonoknak is szerepe van. Ismeretes, hogy hyperthyreosisban a normálisnál nagyobb, hypothyreosisban viszont kisebb ennek a szérumszintje. Megelőző vizsgálataink szerint¹³ előfordultak olyan esetek, amikor hypothyreosisos betegek L-T₄-szubsztitúciójakor a szérum-TSH-szint már visszatért a normális referenciatartományba, ugyanakkor a szérum SHBG-szintje még változatlanul a normálisnál kisebb maradt, valószínűleg jelezve azt, hogy a máj még nem érte el euthyreosisos állapotát.

Hasonló eredménnyel végződtek a plazmafibronektinnel és kreatin-kinázzal (CK) végzett vizsgálataink is. Ismeretes, hogy a szérum CK-szintje hypothyreosisban többnyire a normálisnál nagyobb. Vizsgálataink szerint L-T₄-szubsztitúciójakor előfordulhatnak olyan betegek, akiknek a szérum-TSH-szintje L-T₄ adására már a normális referenciatartományba került, a CK-szint azonban még változatlanul magas maradt. Említett megfigyelések alapján azt gyaníthatjuk, hogy valószínűtlen az a feltételezés, mely szerint a pajzsmirigyhormon-hatás egyetlen végpontja – mint amilyen a szérum-TSH-szint – pontosan tükrözi a pajzsmirigyhormon-koncentrációt és annak a hatását valamennyi szövetben és szervben. Erre utalnak állatokon végzett kísérletek is.

Állatokon végzett kísérletek

Az állatkísérleteket thyreoidectomizált patkányokon végezték, melyek változó dózisban folyamatos L-T₄-, liotironin- (L-T₃) vagy LT₄+LT₃-, ill. placeboinfúzióban részesültek.^{7,8} Szöveti euthyreosis akkor állapították meg, amikor a vizsgált szervek T₄- és T₃-koncentrációja ugyanabban a normál értéktartományban volt, mint amilyent a nem-operált, csak placeboinfúzióban részesült euthyreosisos állatok azonos szerveiben találtak.

Amennyiben az állatok naponta 0,4–0,8 µg/100 g T₄-infúziós kezelésben részesültek, szinte minden szervben a normálisnál kisebb volt a T₃-koncentráció, ez alól csak az agykéreg mutatott kivételt; napi 1,0 µg/100 g T₄-infúzió esetében a máj, vese, szív, mellékvese T₃-

tartalma még mindig a normálisnál kisebb volt, ugyanakkor az agykéreg mellett már a hypophysis T₄- és T₃-koncentrációja is normálisnak bizonyult. Csak napi 1,6 µg/100 g T₄-infúzió esetében vált szinte minden szerv T₃-koncentrációja a kontroll állatokéval azonosná, egyidejűleg a szérum-TSH-szint is normalizálódott. A szervek normális T₃-tartalmát az infundált T₄-ből az egyes szervekbe felvett és azokban az 5'-dejináz útján helyileg képződött T₃ biztosította. Feltűnő volt, hogy az egyes szervekben nagyon eltérő volt a normális T₃-koncentráció. Végül, amennyiben az állatok napi 2,0 µg/100 g T₄-et kaptak, a szérum-TSH-tartalma már szupprimálódott és thyreotoxicosis factitia jött létre.

T₄-infúzió adásakor a szervek T₃-koncentrációjában kimutatott eltérések háttérében az áll, hogy a T₄-ből (a különböző típusú dejodinázok hatására) dejodináció útján történő helyi T₃-képződés nagyon eltérő.^{9,22} Míg a helyi T₄→T₃ képződés az agykéregben 80%, a hypophysisben 50%, a vázizomzatban 40%, addig a májban csak 5%.²²

Amennyiben az állatoknak különböző dózisokban T₃-at infundáltak, az eredmények nagyon elszomorítóak voltak. Napi 0,25 µg/100 g T₃-at adva a patkányok szervei egyöntetűen hypothyreosisos állapotra utáltak. Kissé emelve a dózist napi 50 µg/100 g-ra a szérum-TSH-szint már szupprimálttá vált és egyes szervekben a T₃-koncentráció a normális fölé emelkedett. Napi 0,75 µg/100 g T₃-at infundálva pedig az állatok egyértelműen thyreotoxikussá váltak.

Nagyon fontos további lépésnek tűnt, hogy a T₄-et olyan dózisban adva (pl. 0,8 µg/100 g/nap), mely szöveti euthyreosisot még nem hozott létre, viszont ezt kiegészítve kis mennyiségű T₃-mal (0,15–0,20 µg/nap), már minden szervben egyidejűleg kimutathatóvá vált a normális T₄- és T₃-tartalom, ami a helyi euthyreosisos állapotot jelképezte.

Összegezve az állatokban végzett kísérletek eredményeit a következők állapíthatók meg:¹¹

1) Thyreoidectomizált állatokban sem a T₄, sem a T₃ széles dózisskáláját egymagában infundálva nem állított helyre valamennyi szervben egyidejűleg a normális T₃-koncentráció.

2) T₄ kezelés adásakor a szérum-TSH-szint normalizálódása (mely T₄-szubsztitúció alatt rendszerint az euthyreosisos állapot markerének tekinthető), még nem bizonyítja azt, hogy valamennyi szervben egyidejűleg normálissá vált a T₃-koncentráció és így az euthyreosisos állapot.

3) T₄-et adva szubsztitúciós kezelésként az agykéreg különösen hatékonyan bizonyult a normális T₃-koncentráció fenntartásában és gyakorlatilag független volt a szérum T₄-, T₃-szintjének változásától.

4) A pajzsmirigyhormon szöveti koncentrációjának szabályozása „szövet-specifikusnak” bizonyult.

5) Az elmondottak alapján kétséges, hogy az egymagában adott T₄-szubsztitúció megfelelő, mivel nem állítja helyre egyidejűleg az összes szervben az euthyreosisos állapotot.

6) T_4 és T_3 kombinált adása (azonos mennyiségben és arányban, mint ahogyan a patkánypajzsmirigy szekretálja) biztosítja a szöveti euthyreosist.

7) T_4+T_3 kombinált adásakor a szérumban TSH-szintjének a normalizálásához fele annyi T_4 -re volt szükség, mint amikor a T_4 -et egymagában adták.

Az állatokon végzett kísérletek eredményeit azonban nem lehet egy az egyben emberekre is vonatkoztatni. Nagy különbségek vannak például a patkányok és emberek pajzsmirigyhormon-szekréciónak, -transzportjának és -metabolizmusának. Míg felnőtt emberben feltételezhető, hogy a thyreoideahormon szekréciónak a T_4/T_3 arány 14:1, addig patkányban ez 6:1. Míg emberben a plazmában a fő pajzsmirigyhormont kötő protein a „thyroxin binding globulin” (TBG), addig patkányban ennek a szérumban koncentrációja igen kicsi és a fő pajzsmirigyhormont kötő proteinek a transthyretin tekinthető, melyhez a T_4 sokkal lazábban kötődik, mint a TBG-hez.

Emberekben végzett vizsgálatok

Hypothyreosisban az L- T_4 -gyel végzett szubsztitúciós kezelés igazi sikertörténet és az egyik legeredményesebb endokrinológiai terápiának tekinthető. Minden nap tapasztalhatjuk az L- T_4 -gyel végzett szubsztitúció hatékonyságát, örömet jelent ez a nagyszámú hypothyreosisos betegnek és sikerélményt biztosít a kezelőorvosnak. Mégis az esetek egy részében a sikeres T_4 -szubsztitúció ellenére kisebb-nagyobb panaszok fennmaradhatnak. Erre utalnak Saravanan¹⁸ 2002-ben közölt vizsgálati eredményei, melyek szerint az L- T_4 -gyel jól szubsztitúált (TSH normális értéktartományban) betegek 13%-a nem volt teljesen megelégedve a kezeléssel. Négy fő panasz maradt fenn:

- fáradékonyosság,
- hízásra való hajlam,
- testszerte jelentkező fájdalom,
- ügyetlenség.

Wekking és mtsai²⁶ 2005-ben hasonló megfigyeléseket tettek. Az elmondottak alapján egyesek hypothyreosisban a hormonszubsztitúció módosítását javasolták:

- célszerű volna az egymagában adott L- T_4 -szubsztitúció helyett T_4+T_3 kombinált kezelést végezni,
- legalább a T_3 -hoz olyan készítményt kéne előállítani, melyből (tekintve a T_3 rövid fél életidejét) elhúzódóan válik szabaddá a T_3 .

Az első ilyen irányú vizsgálatokat Bunevicius és mtsai² végezték 1999-ben. A vizsgált betegek részben pajzsmirigy-carcinoma miatt totális strumectomián átesett, részben krónikus autoimmun thyreoiditis okozta hypothyreosisos betegek voltak. A betegek az addig adott L- T_4 -ből 50 µg-mal kevesebbet kaptak, ezt viszont kiegészítették napi egyszer adott 12,5 µg T_3 -mal. A $T_4:T_3$ molarány igen tág volt, 3,4 és 17,1 között ingadozott. Kedvező eredményekről számoltak be, javult az életminőség, kedélyállapot, pszichometriás teljesítmény és a betegek a kombinált kezelést előnyben részesítet-

ték a szokásos L- T_4 -szubsztitúcióval szemben. Egy évvel később az eredmények újabb analizésére került sor, amikor kiderült, hogy a kombinált kezelés jó eredménye elsősorban a pajzsmirigy-carcinoma miatt thyreoidectomizált betegekre volt érvényes.³ Ugyanezen szerzők két évvel később Basedow-kór miatt operált és hypothyreosisossá vált betegeken sem tudták kimutatni a kombinált (T_4+T_3) kezelés jobb hatását a szokásos T_4 -szubsztitúcióval szemben.⁴ Rögvest felvetődött a kérdés: a kombinált T_4+T_3 kezelés miért elsősorban a pajzsmirigy carcinoma miatt totális strumectomián átesett betegeken volt jobb a szokásos L- T_4 -szubsztitúciónál?

Mindenesetre a klinikusok nagy örömmel fogadták Bunevicius vizsgálatának eredményét. Úgy gondolták, hogy a hypothyreosisos betegek kezelésében valósággá vált, az addig lehetetlennek tűnő álom, megtalálták a bűvös formulát, mely alkalmas ezen betegek maradéktalan kezeléséhez.^{16,24} Mindez számos klinikus utánvizsgálatát indította el.

Buneviciuson kívül hét munkacsoport számolt be ilyen irányú vizsgálatairól.^{1,6,10,19, 20,21,23} Mindegyik munkacsoport vizsgálta a pajzsmirigyfunkciót, összehasonlították a szokásos L- T_4 -szubsztitúció és a kombinált T_4+T_3 kezelés életminőségre, kedélyállapotra, pszichés állapotra gyakorolt hatását (kognitív funkciók, pszichológiai tesztek, pszichometriás vizsgálatok alapján). A tanulmányok egy részében elemezték néhány biológiai végpontot, számításba vették a nem kívánt mellékhatásokat, valamint azt, hogy a betegek melyik kezelési módot részesítették előnyben.

A kombinált T_4+T_3 kezelési módoknak több hibája is volt:

- mindegyik munkacsoport eltérő arányban adta a T_4 -et és T_3 -at, így az egyes munkacsoportok adatait alig lehetett egymással összehasonlítani;
- nem vették tekintetbe a T_3 rövid fél életidejét a keringésben és a T_3 -at többnyire eltérő dózisban, naponta egyszer, legfeljebb kétszer adták a betegeknek;
- a kezelés időtartama változó és többnyire rövid volt (8–16 hét) (1. táblázat).

A különböző már említett tesztekkel nem tudták kimutatni azt, hogy a T_4+T_3 kombinált kezelés felülmúlta volna az egymagában adott L- T_4 -szubsztitúció eredményét (1. táblázat). Bunevicius és mtsai² kívül három munkacsoport vizsgálta, hogy a betegek melyik kezelési módot részesítették előnyben. Háromból kettő úgy nyilatkozott,^{1,10} hogy a betegek egy része a kombinált T_4+T_3 kezelést preferálta. A hétből csak három munkacsoport regisztrálta a T_4+T_3 kombinált kezelés káros mellékhatásait. Siegmund és mtsai²¹ kombinált kezeléskor a TSH szuppressziója mellett pitvari arhythmiaát észlelt, két másik munkacsoport a csontátépülésre utaló markerek vizeletben való megnövekedett kiürülését, vagy a szérumban a markerek szintjének a megemelkedését tudták kimutatni.^{1,10}

Áttekintve a kombinált kezelés eredményeit, a legtöbb felvilágosítást Appelhof és mtsai¹ az adatai szolgáltatnak. AZ L- T_4 /L- T_3 -at 5:1 arányban adva a

szérum-TSH-szint már szupprimálódott, a T_3 -szint szignifikánsan megemelkedett, utalva arra, hogy e terápia alkalmazásakor már iatrogén thyreotoxicosist hoztak létre. Egyidejűleg kimutatták, hogy a kombinált kezelésre emelkedett a szérum-SHBG, csökkent az összkoleszterinszint; szignifikánsan megemelkedett a szérumoszteokalcin-szint és a csontspecifikus alkalikus foszfatáz aktivitás, egyidejűleg a betegek kismértékben fogytak. Mindez megnövekedett pajzsmirigyhormonhatásra, thyreotoxicosis factitia enyhe mértékére utal. Ezek pedig már nem tekinthetők ártalmatlan eltéréseknek.

Egyöntetűnek bizonyult az a megfigyelés, mely szerint T_4+T_3 kombinált kezelés alkalmazásakor – anélkül, hogy jelentősebb különbség mutatkozott volna a pszichológiai tesztek javulásában – a betegek egy része a szokványos T_4 -terápiával szemben a T_4/T_3 kombinált kezelést részesítette előnyben (amennyiben az $L-T_4/L-T_3$ -at 10:1 arányban adták a preferencia 41%-nak, 5:1 arányban adva 52%-nak bizonyult). Továbbá, az így kezelt betegek 44%-ában szupprimált volt a szérum TSH-szintje, ami már thyreotoxicosis factitia lehetőségére utalt. Ismét jogosan felvetődik a kérdés: ezen betegek nem azért részesítették előnyben a kombinált kezelést, mert már kicsit túl lettek kezelve? Milyen áron érjük el a preferenciát, mennyiben kell számolnunk a káros mellékhatások esetleges későbbi súlyosabb szövődésével?

E témakörben nagyon tanulságos Carr és mtsai-nak még 1988-ban napvilágot látott közleménye.⁵ A hypothyreosisos betegeket $L-T_4$ -gyel optimálisan beállították (a szérum-TSH-szint és a TRH-ra adott reakció teljesen normális volt). A betegek azonban akkor érezték magukat a legjobban, és azt a kezelési típust preferálták, amikor az $L-T_4$ adagját az optimálisnál napi 25–50 μg -mal túldozírozták és a szérum TSH-szintje már szubnormális lett. Amennyiben a kombinált T_4+T_3 szubsztitúciós kezelés eredményességét nem teljesen benignusan értékelnék, úgy azt is mondhatnánk, hogy ezt a túldozírozást és így a jobb preferencia elérését egymagában adott T_4 -túldozírozással is elérhetjük, miért volna ehhez szükséges a kombinált kezelés?

Amikor össze kívánjuk hasonlítani az egymagában végzett $L-T_4$ -szubsztitúció eredményét a kombinált $L-T_4+L-T_3$ kezelés hatásosságával, az $L-T_4$ -gyel kapcsolatban még egy kérdés feltétlenül tisztázásra szorul. Azok a betegek, akiken $L-T_4$ -gyel végzett sikeres szubsztitúció ellenére (ami annyit jelent, hogy a szérum-TSH-szint már visszatért a normális –0,4–4,5 mE/l referenciatartományba) változatlanul fennmaradtak bizonyos panaszok, kérdés, hogy valóban euthyreosisosak voltak-e? Ezt azért is ajánlatos tekintetbe venni, mert újabban egyesek a normális TSH referenciatartományt a 0,4–4,5 mE/l helyett beszűkítették, a TSH-szint normális felső határát lejjebb vitték és 2,5 mE/l-ben adják meg.²⁵ Kérdés, hogy a 2,5–4,5 mE/l értéktartomány minek

1. táblázat. A kombinált T_3+T_4 kezelés és a T_4 -kezelés összehasonlítása (11. irodalmi hivatkozás alapján)

Szerző	T_4+T_3 dózis	$T_4+T_3^*$ eredményesebb, mint T_4 egymagában?	Melyik kezelést részesíti előnyben?	Káros mellékhatások
Walsh 2003 (23)	–50 μg T_4 + +10 μg T_3	nem	$T_4=T_4+T_3$	nem vizsgálták
Sawka 2003 (20)	–50% T_4 + +2×12,5 μg T_3	nem	nem vizsgálták	nem vizsgálták
Clyde 2003 (6)	–50 μg T_4 + +2×7,5 μg T_3	nem	nem vizsgálták	nem vizsgálták
Siegmund 2004 (21)	–eredeti dózis 5% T_4 + T_3 (molarány 14:1)	nem	nem vizsgálták	Igen, TSH-szuppresszió szivarrhythmia
Saravanan 2005 (19)	–50 μg T_4 + + 10 μg T_3	nem	nem vizsgálták	nincsenek
Escobar-Morreale 2005 (10)	I. –25 μg T_4 +5 μg T_3 II. –15 μg T_4 +7,5 μg T_3	nem	betegek egy része	Igen; csontátépülésre utaló markerek megnövekedése a vizeletben
Appelhof 2005 (1)	I. $T_4:T_3$ molarány 10:1 II. $T_4:T_3$ molarány 5:1	nem	betegek egy része	Igen; csontátépülésre utaló markerek megnövekedése a szérumban

* Összehasonlították az életminőséget, kedélyállapotot, pszichés állapot változását (kognitív funkciók, pszichológiai tesztek, pszichometriás vizsgálatok alapján)

tekinthető: a normális értékszóna felső régiójának, vagy már valóban emelkedett értéknek? Célszerű volna újra analizálni az L-T₄-gyel kezelt eseteket, megvizsgálva azt, hogy a fennmaradó panaszok milyen gyakoriak voltak a 0,4–2,5 és 2,5–4,5 mE/l csoportban, vagy netán az utóbbiban gyakoribbnak adódtak? L-T₄-szubsztitúcióban részesült betegekben ezt azért is jó volna tisztázni, mert lehetséges, hogy azon esetekben, amikor bizonyos panaszok fennmaradtak és a szérum-TSH-szintjük ebbe a határ értéktartományba (2,5–4,5 mE/l) esett, talán az L-T₄-dózis kismérvű növelésével az említett panaszokat eliminálni lehetne. Erre azonban pillanatnyilag egyenes választ adni nem tudunk.

Ami a T₄+T₃ kombinált kezelést illeti, ebben az esetben a T₃ okoz gondot. Tekintetbe véve ugyanis a beadott T₃ rövid fél életidejét, sokan úgy vélik, hogy a kombinált kezelésen csak úgy lehetne segíteni és javítani, ha olyan T₃-készítményt alkalmaznánk, melyből csak lassan szabadulna fel a T₃. *Hennemann és mtsai*¹⁵ ilyen készítményt állítottak elő és összehasonlították a T₄, T₄+ eddig használatos T₃ (Cytomel) és T₄+ „slow release” T₃ adását követően a szérum T₄-, T₃- és TSH-szintjének változását. A vizsgálatokat olyan betegekben végezték el, akik addig napi 150 µg L-T₄-szubsztitúcióban részesültek. A továbbiakban az L-T₄ dózisát napi 50 µg-mal csökkentették és helyette naponta 6 µg Cytomelt vagy az általuk előállított „slow release” T₃-at adták. Kimutatták, hogy a „sima T₃” (Cytomel) beadását követően jelentősen megemelkedett a szérum-T₃-szint, az emelkedés csúcsát a beadását követő 2–4 óra múlva mutatták ki, majd a szérum-szintje a beadást követő 6-ik órára visszatért a kiindulási értékre. A „slow-release” T₃-készítmény adása után is volt ugyan kismérvű szérum-T₃-szintnövekedés, alkalmazásával azonban elkerülhető volt a szérum-T₃-szint csúcs-szerű megemelkedése, viszont az emelkedés még 9 óra múltán is kimutatható volt. A további eredmények azonban még váratnak magukra.

Pillanatnyilag a T₄+T₃ kombinált kezelésnek még számos hiányossága van. Amennyiben tovább óhajtunk lépni és a hiányosságokat ki akarjuk küszöbölni, szükséges ezeket összegezni. A következők érdemelnek kiemelését:

1) Az egyes vizsgálatokban különböző arányban adták a T₄-et és T₃-at.

2) A T₃-készítményt bolus dózisban adták, naponta egyszer, legfeljebb kétszer, nem utánozva a normális pajzsmirigyből történő folyamatos, fiziológiás T₃-kiáramlást (különösen tekintetbe véve a T₃ rövid fél életidejét).

3) Kombinált T₄/T₃ kezeléshez olyan készítményre volna szükség, melyből lassan és folyamatosan szabadul fel (slow and continuous release) a T₃. Az eddigi egyetlen közleményben nem adták meg a készítmény kémiai természetét, és a beadást követően a szérum T₄-T₃-TSH változást csak 9 óra hosszat követték; nem tudjuk mi lesz tovább?

4) Válaszra vár, hogy a betegek nem azért helyezték-e előnyben a kombinált T₄/T₃ kezelést, mivel kissé túl lettek kezelve?

5) Szubsztitúciós kezelés alatt miért voltak szembe-tűnőbbek a fennmaradó panaszok autoimmun eredetű thyreoidabetegekben, mint pajzsmirigy-carcinoma miatt operáltakon (nem azért, mert az utóbbiak nagyobb dózisban kapták a pajzsmirigyhormon-szubsztitúciót)?

Következtetések

Összegezve a fentieket jelenleg az alábbi következtetéseket vonhatjuk le.

Pillanatnyilag nincsen bizonyítéka annak, hogy a hypothyreosisos betegek kezelésében a T₄/T₃ szubsztitúció alkalmazása hosszú távon hasznosabb lenne az egymagában adott L-T₄-kezelésnél. Célszerű volna olyan további vizsgálatokat végezni, amelyek kiterjednek a T₃-at elhúzódoan felszabadító készítményekre is. Kombinált kezelés alkalmazásakor szükséges lenne megállapítani a haszon/kockázat viszonyt. Esetleges káros mellékhatások megállapítására célszerű volna olyan vizsgálatokat végezni, amelyek tükrözik a kombinált kezelés hatását a perifériás szövetekre. Szükséges annak a tisztázása, hogy a T₄/T₃ kezelés alkalmazásakor a mérsékeltlen jobb közérzet és ezen kezelési mód preferálása nem a kissé fokozott hormonbevitel következménye-e? Amíg a T₄/T₃ kombinált szubsztitúció kérdése nem tisztázódott, rutinszerűen ne történjen kombinált kezelés.

Irodalom

1. **Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene HH, Huyser J, Tijssen GP, Henk EE, van Weert CPM, Wiersinga WM:** Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2666-2674.
2. **Bunevicius R, Kazanovicus G, Zalinkevicius R, Prange AJ:** Effects of thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; **340**: 424-429.
3. **Bunevicius R, Prange AJ:** Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; **3**: 167-174.
4. **Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicot J, Lasas L, Prange JR A J:** Thyroxine vs. thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine* 2002; **18**: 129-133.
5. **Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM:** Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: Comparison of the thyrotropin releasing hormone test with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol* 1988; **28**: 325-333.
6. **Clyde PW, Harrari AE, Getka EJ, Mohamed Shakir KM:** Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism. *JAMA* 2003; **290**: 2952-2958.

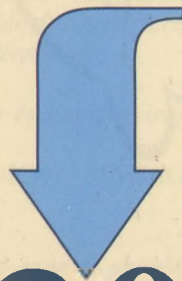
7. **Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G:** Replacement therapy for hypothyroidism does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995; **96:** 2828-2838.
8. **Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Obregon MJ, Morreale de Escobar G:** Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996; **137:** 2490-2502.
9. **Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Hernandez A, Escobar del Rey Morreale de Escobar, G:** Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology* 1997; **138:** 2559-2568.
10. **Escobar-Morreale HF, Bottella-Carretero JJ, Gomez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J:** Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005; **142:** 412-424.
11. **Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G:** Review: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 4946-4954.
12. **Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH:** Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med* 1987; **316:** 764-770.
13. **Földes J, Bános Cs, Lakatos P, Tarján G:** Szérum „sex-hormone binding globulin tartalom vizsgálata pajzsmirigybetegségekben. *Orv Hetil* 1990; **131:** 1579-1582.
14. **Gow SM, Caldwell G, Toft AD, Seth J, Hussey AJ, Sweeting WM, Beckett GJ:** Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **64:** 364-370.
15. **Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP:** Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism. Proof of principle. *Thyroid* 2004; **14:** 271-275.
16. **Kaplan MM, Sarne DH, Schneider HD:** Editorial: In search of the impossible dream: Thyroid hormone replacement therapy that treats all symptoms in all hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 4540-4541.
17. **Pilo A, Jervasi G, Vitek F, Federghimi M, Cazzuola F, Bianchi R:** Thyroidal and peripheral production of 3,5, 3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. *Am J Physiol* 1990; **258:** E 715-726
18. **Saravanan P, Chauv WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood K, Dayan CM:** Psychological well-being in patients on „adequate” doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol* 2002; **57:** 577-585.
19. **Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM:** Partial substitution of thyroxine with triiodothyronine in patients on T₄ replacement therapy, results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 805-812.
20. **Sawka AM, Gerstein HC, Mariott MJ, Mac Queen GM, Joffe RT:** Does a combination regimen of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than thyroxine alone in patients with hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 4551-4555.
21. **Siegmund W, Spleker K, Welke AI, Glessmann T, Modess C, Dabers T, Kirsch G, Sängler E, Engel G, Hamm AO, Nauck M, Meng W:** Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 4:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; **60:** 750-757.
22. **Van Doorn J, van der Heide D, Roelfsema F:** Sources and quantity of 3,5, 3'-triiodothyronine in several tissues in the rat. *J Clin Invest* 1983; **72:** 1778-1792.
23. **Walsh JP, Shiels L, Mun Lim EE, Chotoo J, Ward LC, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Chew GT, Bhagat MC, Cussons AJ:** Combined thyroxine/triiodothyronine treatment does not improve well-being, quality of life or cognitive function compared to thyroxine alone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 4543-4550.
24. **Wartofsky L:** Combined levotriiodothyronine and levothyroxine therapy for hypothyroidism: are we a step closer to the magic formula? *Thyroid* 2004; **14:** 247-248.
25. **Wartofsky L, Dickey RA:** The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 5483-5488.
26. **Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene A, Huyser J, Tyssen JGF, Wiersinga WM:** Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; **153:** 747-753.

Levelezési cím: Dr. Földes János
Szent János Kórház, II. Belgyógyászat
1125 Budapest, Diós árok 1-3.



A HYZAAR FORTE: erőteljesen csökkenti a vérnyomást kiváló tolerálhatóság mellett¹

Szisztolés
vérnyomás



-30,4 Hgmm

Diasztolés
vérnyomás



-17,1 Hgmm

A kiindulási értékhez (átlag 169,9/102,2 Hgmm) képest higanyos vérnyomásmérővel mért csökkenés 41 hipertóniás beteg 8 hétig tartó vizsgálatában, HYZAAR Forte terápia mellett.

• A diurnális ritmust követő, több mint 24 óráig tartó hatás¹

A HYZAAR csak vényre kiadható gyógyszer (III/1. csoport). A HYZAAR (50 mg lozartán/12,5 mg hidroklorotiazid, MSD), illetve a HYZAAR Forte (100/25 mg) filmtabletta (28x) sorrendben 2944, ill. 4073 Ft-ért kapható (teljes árú: 5798, ill. 7562 Ft, tb-támogatás: 2854, ill. 3489 Ft [2007.01.16-i státusz; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu]). **Javallat:** Hipertónia kezelése, akiknél alkalmazható a kombinációs terápia. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység bármely összetevőre, szulfonamid-allergia, anuria. **Főbb mellékhatások (>1% és gyakoribb, mint placeboval):** hasfájás, ödéma, palpitáció, hátfájás, szédülés, köhögés, sinusitis, felső légúti fertőzés, kiütés. **Májkárosodásban, súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance \leq 30 ml/min) nem javasolt, hypovolaemiában nem adható. Terhességben a lehető leghamarabb abba kell hagyni. Káliumpóroló vízhatók vagy káliumsupplementáció egyidejű alkalmazása a szérum-káliumszint emelkedéséhez vezethet. A renin-angiotenzin rendszer gátlása a vesefunkció változását is okozhatja, mely a kezelés elhagyását követően rendszerint reverzibilis. A lozartán fenntartja a GFR-t. A hidroklorotiazid metabolikus elváltozásokat okozhat, melyek közül egyeseket a lozartán ellensúlyozhat.**

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel az alkalmazásra (4.2) és a figyelmeztetésekre (4.4) (15269/55/2004 és 11553/41/2005[Forte]).

Referencia: 1. Coca és mtsai. J. Cardiovasc Pharmacology 39:824-833, 2002



Thyrogen[®]
thyrotropin alfa for injection



új lehetőség
a differenciált pajzsmirigyrák
kezelésében és gondozásában



Thyrogen 0,9 mg por oldatos injekcióhoz

Terápiás javallatok: A Thyrogen (alfa-tirotropin) radioaktív jódszcintigráfias felvételkedzítéssel vagy anélkül való szérumban lévő tiroglobulin (Tg) vizsgálatra ajánlott pajzsmirigymaradványok és jól differenciált pajzsmirigyrák kimutatására, olyan thyroidectomián átesett betegeknél, akik hormonszuppressziós terápiában (THST) részesülnek. A Thyrogen (alfa-tirotropin) alkalmazása thyroidectomián átesett, hormonszuppressziós terápiában (THST) részesülő alacsony kockázatú betegek esetében javallt, a pajzsmirigymaradványszövet 100 mCi (3,7 GBq) radioaktív jóddal (¹³¹I) kombinációban történő ablációját megelőző stimulálásra. **Adagolás és az alkalmazás módja:** Az ajánlott gyógyszerelés két adag 0,9 mg alfa-tirotropin 24 órás időközönként, kizárólag intramuscularis injekcióban beadva. Radiojód szcintigráfias vizsgálathoz vagy ablációhoz a radioaktív jódot az utolsó Thyrogeninjekció után 24 órával kell beadni. A felvételt 48 - 72 órával a radioaktív jódot beadása után kell elkészíteni.

Szérumban lévő tiroglobulin (Tg) vizsgálatához a szérummintát a Thyrogen-injekció utolsó beadásától számított 72 óra elteltével kell levenni. **Ellenjavallatok:** Szarvasmarha vagy humán thyreoidea-stimuláló hormonnal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Terhesség. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Hányinger, hányás, fáradtság, gyengeség, hátfájás, influenzaszerű tünetek, láz, hidegrázás, szédülés, fejfájás, parestesia, bőrkiütés, urticaria, meleg-érzet. Különleges tárolási előírások: 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolandó.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA: EU/1/99/122/002

Támogatás, felírhatóság: Egészségbiztosítási Közlöny, VI.évf 1: 68.old; 2007.jan.26.
Kérjük, olvassa el az Alkalmazási előíratot!

Genzyme Europe B.V. Képviselő
1124 Budapest, Apór Vilmos tér 25-26.
Tel.: (06-1)310-74-40; Fax: (06-1)310-74-41

THY / 2007 / 01

PARADIGMAVÁLTÁS A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOK KEZELÉSÉBEN ÉS GONDOZÁSÁBAN

Dr. Konrády András

Jávorszky Ödön Kórház, Vác

ÖSSZEFOGLALÁS: A differenciált pajzsmirigy rákok területén elért újabb eredmények az irányelvek újraértékelését tették szükségessé, mind a kezelés, mind a követés tekintetében. Ma a betegséget korábban diagnosztizálják és a diagnosztikus stratégia is módosult. A betegek nagy része a kis kockázatú csoportba tartozik, éppen ezért a korábbi protokollok, amelyek főleg a nagy kockázatú betegek adatain alapultak, tovább nem alkalmazhatók. Mind a műtét előtti, mind a műtét utáni stádiumbeosztás nagyobb jelentőségűvé vált. A műtét általában totál (near totál) thyreoidectomia, kivéve az 1 cm-nél kisebb, nyirokcsomó- vagy távoli metasztázis nélküli eseteket. Az inkomplett reszekciót második, komplettáló műtétnek kell követnie. Említésre került a nyirokcsomó-disszekció problémája is. A műtét utáni radiojódkezelés a nagyon kis kockázatú esetek kivételével indokolt. Az ablációs izotóp dózis vita tárgyát képezi, míg az rhTSH-val történő előkészítést ma már ajánlják. A posztablációs periódusban kell megállapítani, hogy a beteg gyógyult-e vagy a betegség perzisztál. Amennyiben 6–12 hónap után a tireoglobulin kimutathatatlan és a nyaki UH-vizsgálat is negatív, ezek együttes negatív prediktív értéke csaknem 100%. A döntéshozatalban a nyaki UH-vizsgálat mellett a tiroxinszuppresszió alatt vagy TSH-stimulációval (akár endogén, akár exogén) végzett tireoglobulin meghatározás eredményének van nagy jelentősége. A kis kockázatú betegek tiroxinszuppresszió helyett csak a hypothyreosisos állapot szubsztitúcióját igénylik. Új kedvező lehetőségeket közöltek a redifferenciáló terápia területén, hogy helyreállítsák a pajzsmirigy jódfelvételét, pl. a génextpressziót módosító módszerekkel. A kemoterápiát eddig palliatív módon használták, az újabb szerek jobb eredményeket ígérnek.

Kulcsszavak: differenciált pajzsmirigy rák, kezelés és követés, irányelvek

Konrády A: PARADIGM SHIFT IN THE MEDICAL MANAGEMENT AND FOLLOW-UP OF DIFFERENTIATED THYROID CANCERS

SUMMARY: Due to recent advances in this field experts should have reevaluate the guidelines for the treatment and follow-up of differentiated thyroid cancer. This disease is now being diagnosed at an earlier stage and the diagnostic strategy has been modified. The majority of patients are at low risk of recurrence, therefore, follow-up protocols mainly based on data from high risk patients no longer apply. Preoperative staging and classification after initial treatment got much importance. Surgery is generally total/near total/ thyreoidectomy apart from cancer less than 1 cm and without nodal or distant metastases. In the case of incomplete resection a completion should be proposed. Issue of nodal dissection has been mentioned. Postsurgical radioiodine treatment is indicated apart from very low risk group. Radioiodine ablation dose is debated but recombinant human TSH preparation recommended. The results of post-ablation period should be used to distinguish disease-free patient from that having persistent disease. After 6–12 months undetectable thyroglobulin and negative neck US report have negative predictive value almost 100%. Neck US examination and thyroglobulin determination under suppression or with endogenous (T_4 withdrawal) or exogenous TSH (recombinant human TSH) stimulation have important role in decision making. Patient at low risk T_4 suppression is not needed only substitution of hypothyroid state. New opportunities have been published in the field of redifferentiation therapy owing to restore thyroid iodine uptake with the aid of modification of gene expression. Chemotherapy has been used as a palliative measure but nowadays new agents promise better results.

Key words: differentiated thyroid cancer, treatment and follow-up, guidelines

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 137–143.

Az utóbbi másfél évtizedben a differenciált pajzsmirigy rákok (DTC) egyre jobban az endokrinológiai érdeklődés középpontjába kerültek. Az Amerikai Pajzs-

mirigy Társaság (ATA) a 2005. évet a pajzsmirigy rák évének nyilvánította.²⁴ A döntést azzal indokolták, hogy 15 év alatt az Egyesült Államokban a pajzsmirigy rákos

betegek száma megduplázódott, nőkben már a 8. leggyakoribb rák, amelynek incidenciája gyorsabban nőtt, mint a többi malignómáé és mortalitása elérte a 2,3%/év értéket. Az ATA 2005 tavaszán külön kongresszust rendezett a felmerült kérdések megválaszolására és ennek anyaga fontos részét képezte a megújított vezérelveknek is, amelyeket a pajzsmirigyekkel kapcsolatban közöltek.³ Ezzel egy időben alakult ki a közös európai álláspont is.¹³ Abban csaknem teljes az egyetértés, hogy az incidencia emelkedésének nem speciális, onkogén természetű oka van, hanem azt a diagnosztika fejlődése és a módszerek elterjedésének és hozzáférhetőségének növekedése magyarázza. A hazai érdeklődés is intenzívebb lett a pajzsmirigyirák iránt és az ellátó helyek száma is nőtt. A fent említett dokumentumok (vezérelvek) fontos megállapításokat tartalmaznak, amelyeket tartalmilag a „paradigmaváltás” fogalmával lehet jellemezni: egyes diagnosztikus módszerek és kezelési-gondozási elvek új megvilágításba kerültek, átalakultak, megváltoztak. A közleményben elsősorban ezekkel kívánok foglalkozni.

Át kellett értékelni a stádiumbeosztásokat, mert a DTC kis és nagy kockázatú csoportja elég élesen elválik egymástól mind a prognózis, mind a tennivalók tekintetében. A jelen munkában elsősorban a DTC mintegy 80%-át kitevő kis kockázatú betegek problémáival foglalkozom.

Felértékelődött a tumormarker humán tireoglobulin (hTg) szerepe, s úgy látszik, egyes esetekben felesleges a diagnosztikus szcintigráfia, míg a radiojódkezelés utáni izotópos képalkotás jelentősége megnőtt. Hangsúlyozzák a nyaki ultrahang- (UH-) vizsgálat fontosságát. Új fejezetet nyitott a rekombináns humán tireotropin (rhTSH) diagnosztikus és terápiás alkalmazása. A műtéti és izotópos kezelés mellett úgy látszik, egyre nagyobb lehetőségei lesznek az ún. redifferenciációnak és a kemoterápiának. Ezeket tekintjük át sorban, a teljesség igénye nélkül.

A betegségállapot osztályozása, a veszélyeztetettség foka

A preoperatív besorolás sok újat nem tartalmaz, míg a posztoperatív staging utal a beteg individuális veszélyeztetettségére és meghatározza a követés típusát, a kontrollvizsgálatok milyenségét és gyakoriságát.

Egyre világosabbá vált az a tény, hogy a DTC-k döntő többségének (kb. 80%) kilátásai nagyon jók, a gyógyultak aránya meghaladhatja a 90%-ot. Idetartoznak azok a betegek, akikben a kezdeti, elsődleges kezelés komplett volt (totál thyreoidectomia és remnant abláció), nincs távoli metasztázis, 45–50 évnél fiatalabbak, a szérumban hTg <1 ng/ml-nél T₄-szuppresszió alatt, és természetesen fizikális statusukban sincs kóros. Nagy kockázattal járnak a távoli metasztázisok, kiterjedt folyamat, inkomplett műtét, kevésbé differenciált szövettani típus. Multivariáns analíziseknél az életkor független prognosztikus tényezőnek bizonyult.²¹

E két betegcsoportot tehát prognózis szempontjából élesen elkülönül és ez is indokolja, hogy kezelési-követési protokolljuk is egészen más legyen. Mindazonáltal a gondozás folyamán a kis kockázatú csoportból a nagy veszélyeztetettségűek közé kerül át az, akiben pl. távoli metasztázis jelentkezik. A két csoport tehát egymás felé átjárható. Az új kontinentális protokollok is ezt a szemléletet tükrözik.

A mindmáig értékesnek tartott TNM-beosztás is változott. Az 1992-ben és 2002-ben közzétett változatok közül az utóbbi már az új szemléletet tükrözi.¹⁶ Itt a T₁ méretét 1 cm-ről 2-re növelték, T₃-nál minimális extrathyreoidealis terjedés is lehet, a T₄ definícióját két alcsoportra osztották. Fontos újdonság 2002-ben: csak akkor No a beosztás, ha legalább 6 nyirokcsomót vizsgáltak és azok tumormentesek voltak (egyébként Nx). A TNM-beosztás esetén az I. és II. stádium nem változott, 45 év felettiekben az újabb beosztás árnyaltabb lett és talán kevésbé szigorú (részleteket lásd a 21. irodalomban). A paradigmaváltás tehát ott lehet fel, hogy a veszélyeztetettségű csoportok jobban elkülönültek és ennek terápiás, ill. követési következményei is vannak.

Differenciált pajzsmirigy-carcinomák elsődleges kezelése (műtét, radiojód)

A cél a daganat minél teljesebb műtéti eltávolítása, a stádium, ill. veszélyeztetettség meghatározása, a posztoperatív kezelés megkönnyítése (radiojóddal vagy anélkül), az áttétképződés és a recidíva rizikójának minimalizálása.³

A műtetre vonatkozóan részletekbe nem mennék, e vonatkozásban a kézikönyvekre,^{21,26} ill. kontinentális állásfoglalásokra utalok.^{3,13} Az amerikai ajánlás a közel-totális vagy totális thyreoidectomia,³ lobectomia csak abban az esetben, ha kicsi (<1 cm), kis kockázatú, intrathyreoidealis papilláris rákról van szó, nyaki nyirokcsomó-metasztázis nélkül („A” szintű ajánlás). Ez teljesen egybevág az európai irányelvekkel.¹³ Ha a műtét nem volt eléggé kiterjedt, akkor második, komplettáló műtét szükséges: nagyobb tumor, többgócú daganat, extrathyreoidealis terjedés, érbetörés, lokális vagy távoli áttét eseteiben, vagy ha a szövettani lelet kedvezőtlen szubtypust igazol. A 10–20 mm közötti tumorok esetén az álláspont bizonytalan az európai konszenzusanyagban.

Nyirokcsomó-disszekció (centrális, laterális kompartmentben) akkor válik szükségessé, ha azt a preoperatív UH-lelet indokolja. Follikuláris ráknál near totál/totál thyreoidectomia esetén erre általában nincs szükség. Ha tehát klinikai, ultrahangos vagy biopsziás lelet utal nodális manifesztációra, a kompartment-orientált disszekció szükséges. Nincs meggyőző bizonyíték a rutinszerűen, profilaktikus alapon végzett nyirokcsomó-disszekció alkalmazására.

Évtizedes viszonylatokban szemlélve egyfajta radikálizálódás látszik a műtéti megoldások terén. Jól körülha-

tároltak a lobectomia feltételei és a legtöbb alkalommal totál/near totál thyreoidectomiára kerül sor nyirokcsomó-disszekcióval vagy anélkül. Kikristályosodtak a komplettáló műtét elvégzésének indokai is.

Egyre kiterjedtebben alkalmazzák a posztoperatív radiojódkezelést a reziduális pajzsmirigyszövet elroncsolására. Cél: csökkenteni a lokoregionális recidíva veszélyét, lehetővé tenni a követést (egésztest-szcintigráfia, stimulált tireoglobulin mérése). Számos nagy retrospektív tanulmány bizonyítja, hogy a rest/remnant abláció szignifikánsan csökkenti a recidíva valószínűségét és a betegség-specifikus mortalitást (l. részletebben: a 3. irodalomban). Az előnyök azonban csak a nagyobb (> 1,5 cm) tumoroknál meggyőzőek, kis kockázatú papilláris ráknál nem bizonyíthatóak – hiszen ezek gyógyulási aránya jóval 90% felett van. A kérdés az, hogy mikor és mennyi izotópot kell adni. A válasz nem egyértelmű még, hiányoznak a prospektív, nagy tanulmányok!

Az európai konszenzus szerint unifokális T₁NoMo esetben, ha nincs extrathyreoidealis terjedés, a műtét komplett volt és a szövettan nem atípusosan kedvezőtlen, a radiojódkezelés nem javasolt. Ezek a „nagyon kis kockázatú” esetek. A nagy kockázatú esetekben, amikor a betegség fennállása vagy kiújulása igazolható, a nagy dózisu posztoperatív radiojódkezelés csökkenti a recidívák számát és meghosszabbítja a túlélést.

Az előbbi két csoportba nem sorolható betegek képezik a kis kockázatú csoportot, amelyre vonatkozóan az ajánlások bizonytalanok vagy ellentmondóak.

A praktikus amerikai vezérelvek³ szerint indokolt a rest-abláció a betegség III. és IV. stádiumában (T₃NoMo és T₁₋₃N_{1a}Mo, ill. T₁₋₃N_{1b}Mo, T_{4a}No_{-1a,b}Mo esetében), továbbá a II. stádiumban, minden esetben, ha a beteg 45 évnél fiatalabb (bármilyen T₁N és M₁), a legtöbb esetben 45 évesnél idősebbeken is (T₂NoMo). Végül I. stádiumban csak akkor adjunk izotópot, ha a betegség multifokális, nyirokcsomóáttét van, tokon túli a terjedés, érbetörés észlelhető, vagy a hisztológiai lelet agresszív típust mutat.

Mint látható, utóbbi ajánlás konkrétabb, bár távolról sem tekinthető lezártnak.

Az ablációs siker izotópdózis-függőnek látszik. rhTSH előkészítéssel és 3,76 GBq fix dózisu ¹³¹I adásával igen sikeres volt az eljárás, bár azt nem lehet tudni, hogy hány betegen lett volna ugyancsak sikeres ebből a csoportból kisebb dózissal.¹² A legközelebbi múltban (Siena, 2006. ETA konferencia) fel is vetették, hogy az 50 és 100 mCi azonos hatású volt, továbbá, hogy ha 2×0,9 mg rhTSH helyett 4×0,45 mg-ot adnak be, a radiojód felvétel 3,2% helyett 6,2%-nak adódott. Így tehát a 4×0,45 mg rhTSH előkészítéssel a 30 mCi (1,1 MBq) ¹³¹I séma optimálisnak látszik, az eredmények közlés alatt állnak (Pacini F.).

Az ajánlásokban egyébként az ablációra 30–100 mCi dózishatárokat adnak meg.^{3,13} Reziduális carcinoma vagy agresszív hisztológia esetén nagyobb aktivitások beadása szükséges (100–200 mCi).

Lokoregionális recidíva vagy metasztatikus állapot radiojódkezelési dózisára nincs egységes ajánlás. Ha van jódfelvétel, érdemes ¹³¹I-et adni, ha nincs, akkor a sebészi megoldás és a külső besugárzás kerül előtérbe.

Tüdőáttét esetén 3,7–7,4 GBq (1002200 mCi) adható 4–8 havonta két évig, a kumulált dózis a 600 mCi-t (22,2 GBq) lehetőleg ne haladja meg.²¹

Itt említjük a betegek azon csoportját, akikben az egymást követő vizsgálatoknál a hTg folyamatosan emelkedik, vagy TSH-stimulusra kóros, küszöb feletti érték adódik, de a betegségnek egyéb tünete nincs és az izotópvizsgálat sem mutat kóros dúsulást (mai szóhasználatunkban „hTg-pozitív – scan-negatív” betegek). Ilyenkor egyszeri nagy dózis ¹³¹I-et (pl. 100 mCi) ajánlanak és ezután a poszterápiás scan elvégzését. Ez lényegesen többször ad információt, mint a diagnosztikus. Ha a poszterápiás scan is negatív, további radiojódkezelésnek nincs helye, a hTg-termelés forrásának felkutatására MRI, FDG-PET, ill. PET-CT ajánlott.

Gondozási elvek

A kis kockázatú csoportban ajánlott protokoll lényege a 3. hónapban végzett kontrollnál a T₄-kezelés ellenőrzése (TSH, FT₃) mellett a hTg és a nyaki UH. Ha ezek negatívak, 6–12 hó múlva stimulált hTg- és nyaki UH-vizsgálat.^{11,13} Ha ezek is jó eredményűek, akkor a negatív prediktív érték 99,5%. Ilyenkor már a T₄-szuppresszió nem szükséges, elég a hypothyreosis szubsztituálása.

Ha a hTg kimutatható, de nem érte el a 2,0 µg/ml értéket, az rhTSH stimulált hTg újrvizsgálódandó. Amennyiben azonban küszöbérték feletti hTg-t kapunk és egyéb gyanújel is van, akkor az opciók: radiojód és/vagy műtét. Radiojód után poszterápiás egésztest-szcintigram készítése szükséges.²²

A nagy kockázatú esetek, a lokoregionális recidívák és a távoli metasztázisok kezelése nem képezi szorosan a jelen munka tárgyát, bár a radiojóddal kapcsolatban már utaltunk ezekre is, a redifferenciációs és kemoterápiás részek végül is ezekről szólnak.

A gondozás számos egyéb gyakorlati, ill. részletkérdést vet fel, ezek taglalása és megválaszolása egy másik tanulmány feladata lesz.

Tireoglobulin

A szérumban tireoglobulin- (hTg-) tartalma jó markere a DTC-nek. Ha a műtét elég radikális volt (vagy ha nem: megtörtént a második, komplettáló műtét), és ezt a megfelelő indikációval alkalmazott radiojódkezelés (remnant abláció) követte, a szérumban hTg néhány hónap múlva kimutathatatlanul válik. Ha ez így marad, nagy a valószínűsége a tartós, betegségmentes állapotnak. Ha a hTg ismét megjelenik a szérumban, mennyisége emelkedik, valószínű a recidíva. A hTg specifikus és hasznos tumormarker: az utóbbi évek tapasztalatai felértékeltek a hTg jelentőségét. Megfelelő funkcionális szenzitivitá-

sú (<1,0 ng/ml), nemzetközi standardot használó hTg-módszer szükséges és az eredmény hTg-antitest jelenléte nélkül értékelhető megbízható módon.

Szupprimált TSH mellett a szérumban 0,5 ng/ml hTg-t hoz létre 1 g pajzsmirigyszövet. A hTg értéke és a tumor volumene között összefüggés van, amely TSH-stimuláció után is fennáll. Érthető, hogy a preablációs hTg prognosztikus jelentőségű: jól sikerült, korrekt műtét utáni alacsony érték jó kilátásokat jelent.

T₄-szuppresszió melletti hTg-meghatározás (T₄-on hTg) negativitása sem jelent feltétlen tumormentességet: az álnegatív esetekben általában kis nyiroksomóáttétek vannak,^{13,22} a betegek 4/5-e azonban betegségmentes. A T₄-on hTg érték távoli metasztázis esetén 94%-ban emelkedett,²¹ míg TSH-stimuláció után 99%-ban.

hTg elleni antitestek 15–25%-ban mutathatók ki DTC-ben. Az antitest jelenléte zavarhatja a hTg-meghatározást, ill. mennyiségének emelkedése jelezheti a recidívát. Betegségmentes állapotban a hTg-antitestek két éven belül eltűnnek.²² Betegségmentes állapotban a hTg-antitestek 2 éven belül eltűnnek.²²

Ahogy láttuk az előzőekben, nincs olyan alacsony hTg-szint, amely mellett a perzisztáló/rekurráló betegség kizárható lenne, a veszélyeztetettség azonban a hTg emelkedésével egyre nő. A hTg TSH-stimulálás utáni meghatározása klinikailag még használhatóbb, hiszen endogén TSH hatásban (T₄-visszavonás) 5–10-szeresére, rhTSH hatásban ennél kisebb faktorial szorozva nő a hTg.²²

Haz rhTSH adása után a hTg kimutathatatlan marad, jó a prognózis, az abláció teljes volt. A kis kockázatú betegek mintegy 60–70%-a tartozik ide. Ha emelkedik a hTg, de ez nem haladja meg a 2 ng/ml küszöbértéket, nincs azonnali teendő, de az rhTSH-terhelést ismételni kell 6–12 (?) hónap múlva, ill. évenként. Ezek a betegeken az UH igen fontos szerepet tölt be lokális recidíva vagy nyiroksomóáttét leleplezésében. A 2 ng/ml küszöbértéket meghaladó stimulált hTg-érték reziduális daganatot vagy el nem hanyagolható remnant szövetet jelent.²²

A metasztázisok felderítésében a TSH-stimulált hTg különleges jelentőségű, és a stimuláció endogén (T₄-elvonás) és exogén (rhTSH) módszere jól összehasonlítható eredményeket hozott. Ha a TSH-stimulált hTg kisebb volt, mint 1,0 ng/ml, egyetlen betegnek sem volt áttéte, míg az emelkedett hTg 100%-ban jelezte a lokális vagy távoli metasztázist, bármilyen módszerrel is történt a TSH indukciója.

A stimulált hTg 5–20%-ban detektálható a kezdeti terápiát követő hónapokban. Ennek pozitív prediktív értéke kicsi, de ha a hTg továbbra is kimutatható (30%), a kiújulás veszélye nagy. Az esetek 2/3 részében azonban további kezelés nélkül is csökken a hTg értéke és ilyenkor a rekurrens veszélye kicsi.²² Itt említjük meg, hogy komplett remisszió esetén a hTg elleni antitestek mennyisége csökken, vagy eltűnnek a vérből az antigén eltűnése után, bár ez 2–3 évet is igénybe vehet,¹³ mennyiségük emelkedése viszont jelezheti a recidívát.

Rekombináns humán TSH (rhTSH)

Korábban is alkalmaztuk a pajzsmirigy-diagnosztikában a statikus vizsgálatok mellett az ún. dinamikus vizsgálatokat: TSH-terhelést végeztünk a pajzsmirigy autonóm működésének bizonyítására (az extranoduláris terület ingerlésére), a hypothyreosis igazolására (a jódtárolás TSH hatására sem növekedett) stb. Alkalmaztak bovin TSH-t, amely sok mellékhatást okozott (allergiás reakciók stb). A humán hypophysiseredetű TSH hatékonyan stimulált, de a lelkesedést lehűtötte, hogy a humán hypophysiskészítmények alkalmazása után Creutzfeld–Jakob-szindróma jelentkezésének eseteit köztölték.

A molekuláris technikák segítségével előállított rhTSH nagy affinitással kötődik a humán TSH-receptorokhoz. A szializált rhTSH *in vivo* aktivitása nagyobb a szulfatált formánál és jobban hasonlít a keringő endogén TSH-hoz.¹⁷ Egészséges emberben rhTSH adása után a szérum TSH-, T₄- és T₃-, valamint hTg-tartalma jelentősen emelkedik, ennek mértéke és időbeli lefolyása különböző. Az rhTSH-t a betegek jól tűrik, mellékhatása alig van.

Az rhTSH a pajzsmirigy-diagnosztikában és -terápiában széles körben alkalmazható, ez a dolgozat azonban csak a pajzsmirigyekkel kapcsolatos lehetőségekkel foglalkozik.

A vizsgálatok (szcintigráfia, tumormarker hTg) előfeltétele a magas TSH-szint, amely a nátrium-jodid szimportert (NIS), így a jódfelvételt serkenti. Ez endogén TSH-indukcióval (a szuppressziós tiroxinkezelés elvonása) vagy exogén stimulációval (rhTSH) érhető el.

A T₄-elvonás és az rhTSH beadása a diagnosztikus módszer tekintetében (szcintigráfia, ill. hTg) nagyságrendben azonos értékű, csak finom különbségek vannak. Mindazonáltal az rhTSH-val végzett vizsgálatokat részesítik előnyben, mert elkerülhető a T₄-elvonáskor hetekig magas endogén TSH onkogén hatása és a hypothyreosisos szindróma, amelyet a betegek egy része nagyon nehezen vagy egyáltalán nem tűr. A beteg életminősége szempontjából az rhTSH választása az egyértelműen kedvezőbb módszer. Az rhTSH beadása után a TSH emelkedése csak néhány napig tart.

Pajzsmirigyek eseteiben az rhTSH-ra diagnosztikus céllal egésztest-szcintigráfia és a hTg-meghatározás eseteiben lehet szükség.

A diagnosztikus egésztest-szcintigráfia a kis kockázatú esetekben csökkenő jelentőségű: a vizsgálat pontossága ugyanis közvetlen kapcsolatot mutat a relatív relapsuszrizikóval, kismértékű veszélyeztetettség esetén több az álnegatív eredmény. A preterápiás szcintigráfia stunning hatást is létrehozhat (a radiojódfelvétel csökkenése). A posztterápiás (posztterápiás) egésztest-szcintigráfia viszont informatív, ha a rest szövet felvétele kisebb 2%-nál.¹³

A posztterápiás scan szenzitívebb a diagnosztikusnál. A diagnosztikus scan nem ad több információt, mint a hTg-meghatározás, sőt a hTg-pozitív betegeknek csak

egy kis részében volt kóros dúsulás az egésztest-szcintigráfias képen.²⁰ Az amerikai álláspont megengedőbb: a preablációs scan C-típusú ajánlást kapott (ez egyes szakértők támogatását jelenti).³ Végül is a diagnosztikus scan a radiojódbláció előtt akkor indokolt, ha a műtéti leírás, vagy az UH lelete alapján a remnant nagysága nem jól határozható meg, vagy az eredmény befolyásolja a radiojódkelés indikációját, ill. a dózis nagyságát.³ Ha sikeres volt a remnant radiojód-destrukciója, a scan emelkedett hTg mellett perzisztáló, ill. metasztatikus állapot felderítésére alkalmas, ez a nagy kockázatú csoportot jelenti.

A nagy kockázatú csoportban azonban változatlanul fontos az egésztest-izotópos képalkotás.

Napjainkban egyre nagyobb jelentőségű a PET/PET-CT, amelynek rhTSH adása után nő a szenzitivitása, az rhTSH ugyanis növeli a tumorsejtek glikolitikus aktivitását, ezért megnő a fluorodeoxiglukóz- (FDG-) retenció. Azokban az esetekben, amikor a hTg emelkedett és a szcintigráfia negatív, a PET-CT jelentősége igen nagy a hTg forrásának felkutatásában.

Az rhTSH, mint exogén stimuláció, komoly jelentőséggel bír a hTg meghatározásakor.

Ha T₄-szuppressziós terápia mellett a hTg emelkedett (T₄-on hTg) a betegség perzisztálására vagy kiújulására kell gondolni. Ha a T₄-on hTg nem detektálható, jobb a helyzet, de még nem mondható ki a betegségmentes állapot. Ilyenkor (a kis kockázatú csoportban a kezdeti terápiát követő 6–12 hó múlva) kerül sor a stimulált hTg-vizsgálatra, amely T₄-elvonással vagy rhTSH adásával történik (az Európai Konszenzus szerint a T₄-elvonás akkor történjen, ha rhTSH nem áll rendelkezésre).¹³

Az rhTSH terápiás alkalmazásának fő területe a posztoperatív radiojódos rest abláció. Az igen gyakorlatias amerikai ajánlásban³ ez B-típusú támogatást kapott (bizonyítottan kedvező). Az rhTSH megváltoztatja ugyan a radiojód kinetikáját, nagyobb a radiojód clearance-e, rövidebb az effektív felezési ideje, de nő a radiojódfelvétel a remnant szövetben (és a metasztatikusokban is), és szignifikánsan kisebb az izotóp által leadott vérdózis.¹⁰ Így az rhTSH-val előkészített remnant abláció logikus döntés és általánosságá válható gyakorlat, amelynek eredménye nem marad el a T₄-visszavonást követő radiojódos abláció eredményeitől.¹⁸ A kérdésről konszenzusos tanulmány is született, támogató jelleggel.¹⁴

A nagy kockázatú csoportban alkalmazott rhTSH előkészítéses radiojódkeléssel nem foglalkozunk, mert még nem elég a tapasztalat és még nem szerepel az engedélyezett indikációk között.

Tiroxinsuppresszió

A TSH-szuppresszív kezelés célja a hipometabolizmus kezelése mellett a TSH-függő daganatnövekedés megakadályozása. Ez 0,1 mU/l érték alatti TSH-szinten érhető el. Új megfontolás, hogy teljes remisszióban lévő betegen nincs szükség szuppresszióra, hanem csak szubsztitú-

cióra: a szérum-TSH legyen 0,5–1,0 mU/l tartományban.¹³ A T₃-nak nincs helye a hosszú távú kezelésben, legfeljebb a T₄-elvonáskor, amikor átmenetileg lehet adni (2–3 hétig).

rhTSH birtokában a szubsztitúciót műtét után azonnal el lehet kezdeni. Ez nemcsak a beteg életminősége szempontjából fontos, hanem azért is, mert így kiküszöbölhető az emelkedett endogén TSH hetekig tartó onkogén hatása.

Redifferenciáció pajzsmirigyrákban

A carcinogenesis többlépcsős folyamata során a gének olyan mutációkat akkumulálnak, amelyek a növekedés irányába hatnak, a kifejlődő ráksejt behatol a környező szövetekbe, és metasztatikusok keletkeznek. Ez kiegészítő szövegekkel az epigenetikai eseményekkel (hisztionmódosulás, DNS-metiláció) amelyek befolyásolják a génaktivitást, a szekvencia megváltozása nélkül. A folyamat során a szövetspecifikus proteinek kódoló gének expressziója megszűnik, és a sejtek elvesztik a képességüket arra, hogy élettani funkciójukat teljesítsék: dedifferenciálódnak. A pajzsmirigyrák dedifferenciálódása során deficit keletkezik a pajzsmirigy-specifikus transzkripciós faktoroknál, csökken vagy megszűnik a peroxidáz működése, a TSH-receptor funkció és a NIS-szerep is csökken, utóbbi miatt nincs jódfelvétel és lehetetlenné válik a radiojódkelés is. A citotoxikus kemoterápia mellett reális alternatíva a redifferenciációs kezelés, amelynek során helyreállhat a sejt növekedési kontrollja, megfelelő szintűvé válik az apoptózis stb. Ezt többféle úton lehet elérni.²³

1) Génexpresszió módosítása nukleáris receptor ligandokkal. Fő képviselője a csoportnak a retinoin-sav (RA, A-vitamin-származék),²⁵ amely fontos regulátor a morfogenezisben, proliferációban és differenciálódásban. Két nagy RA szubfamiliáról van szó: RAR – retinoin-sav-receptor és RXR – retinoin-X-receptor. Az RA a nukleáris receptorokon keresztül fejti ki hatását mint ligandfüggő transzkripciós faktor. A RAR és RXR jelen van a pajzsmirigy-carcinómában, expressziójuk változó, de annak elvesztése megnövekedett proliferációval jár. RA-kezelés megváltoztatja a differenciálódási markerek expresszióját, a NIS aktivitás is nő. Az RA-kezelés sikere nemcsak a jódfelvétel visszatérését jelentheti, hanem közvetlen antiproliferatív hatást is. A humán vizsgálatok folyamatban vannak.

A proteoszóma proliferátor által aktivált gamma-receptor (PPAR-gamma) hasonló a RAR/RXR receptor családdhoz, ligandja a glitazon. A PPAR-PAX8 fúziós protein gyorsítja a sejtproliferációt és csökkenti az apoptózist.⁸ A PPAR-gamma expressziójának a helyreállítása csökkenti a ráksejtek növekedését, ligandja, a troglitazon növekedést gátló hatást mutatott és fokozta az apoptózist.¹⁵

A D₃-vitamin is hasonló a PPAR-gamma és RAS családdhoz, képes bizonyos fokú differenciálódást indukálni.

2) Génexpresszió módosítása hisztondeacetyláz-gátlókkal (HDAC-gátlók). A HDAC aktivitás általában nő a ráksejtekben és megváltoztatja a géntranszkripciót. A HDAC-gátlók tumorelles hatása számos ráksejtvonalon és állatkísérletben is bizonyítható. Ilyen HDAC-gátló a valproinsav (VPA), a depsipeptid (egy gombametabolit) és a trichosztatin-A.

3) Génexpresszió módosítása DNS-metiltranszferáz-gátlókkal. A DNS-metiláció a génaktivitás szabályozásában (a transzkripcionális represszióban) játszik szerepet. A ráksejtekben abnormális DNS-metiláció mutatható ki⁴ ez multiplex hipermetilációt jelent. A folyamat befolyásolása aktiválhatja a tumor szuppresszor géneket (fenilacetát és a növényi eredetű rezveratrol mutat a DNS-metiláció gátlásán keresztül kedvező hatásokat).

Megjegyzendő még, hogy a széles körben használt sztatinnak is rendelkeznek tumor elleni hatásokkal, a növekedés megállításával, az apoptózis elősegítésével és az angiogenezis gátlásával.⁵

Kemoterápia

A kemoterápiát (egyetlen szerrel vagy kombinációban) lokálisan előrehaladt vagy metasztatikus esetekben használták anaplasztikus rák eseteiben, vagy jódfelvételt nem mutató DTC eseteiben.⁹ Az eredmények meglehetősen szerények, kevés az összehasonlításra alkalmas, jól kontrollált terápiás tanulmány.

A használt szerek közül a doxorubicin látszott a leghatékonyabbnak. Alkalmaztak még epirubicint (egy-magában vagy carboplatinval kombinálva), mitoxantront (amely a doxorubicinnél kevésbé kardiotoxikus), bleomycint (főleg kombinációkban, mintegy 30%-os hatékonysággal). A cysplatin monoterápiában vagy doxorubicinnel kombinálva is kevésbé volt hatásos. Gyakorlatilag a többi szerrel észlelt eredmények (pl. topotecan, carboplatin, metotrexát stb.) is szerények és a közlések is kisszámúak. A carboplatin 14 esetben alkalmazva 37%-ban volt eredményes.¹⁹ A túlélési időt meghosszabbítani nem sikerült. A külső besugárással kombinált kemoterápia sem hozott áttörést, bár az eredmények az előbbieknél valamivel jobbak (doxorubicin + külső besugárázás esetén az 5 éves túlélés 50%-kal nőtt).⁷

A proteosomagátló bortezomib (amelyet eredményesen alkalmaznak myeloma multiplexben) 58%-ban állította meg a daganat növekedését, s ez az eddigi kemoterápiás eredményeknél reményt keltőbb.² Ugyanez állítható a sorafenibról, amely egy multikinázgátló, és daganatokban korai növekedést gátló hatást fejt ki.

A kemoterápiát eddig szerény eredményei miatt alig vettük számításba, most azonban új lehetőségek tárulnak fel és bízunk ezek megvalósulásában.

A jövő még meglepően eredményes is lehet. Ebből a szempontból érdemes megemlíteni az angiogenezis-gátlást, a sejtszignalizációs utak befolyásolására vonatkozó vizsgálatokat, az apoptózis indukálását célzó

tőrekvéseket, továbbá a „multi drug resistance” gének antisense RNS-sel történő befolyásolását. Jelentősége lehet az immunterápiának is, amely tumorspecifikus antigén elleni vakcina formájában realizálódhat.¹⁶

Összegezésként elmondhatjuk, hogy a DTC-k felismerésében a képalkotó és citológiai vizsgálatok komoly előrelépést jelentettek. A kezdeti kezelés középpontjában a kellően radikális műtét áll, majd a posztoperatív radiojódkezelés feladata a maradék szövet ablációja. Mindezek meghatározó jellegűek a beteg további sorsát illetően. Az új megállapításokat irányelvekben foglalták össze és kevesebb lett a lezáratlan, vitatott kérdés. A kis kockázatú betegek monitorozása és gondozása az új protokollok alapján megalapozottabb és a gyógyulási arány 90% fölé emelkedett. A nagy kockázatú betegek egy részében is van haladás. A jövő bővelkedik ígéretes próbálkozásokban, akár a génterápiára, akár az új kemoterápiás szerekre gondolunk.

Új paradigmák, új kihívások. Tempora mutantur.

Irodalom

1. **American Joint Committee on Cancer:** Thyroid, chapter 8. In: AJCC cancer staging handbook. 6th ed. Springer. 2002; 89-98.
2. **Brierley JD, Tsan G, RW, Glisson BS, Kies MS, Kane MA, Heugen BR, Litofsky DR, Sherman SI:** Bortezomib in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: preliminary results of a multicenter phase II. study. *Thyroid* 2006; **16**: 857.
3. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, Mciver B, Sherman SI, Tuttle RM:** Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; **16**: 1.33.
4. **Das PM, Singal R:** DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 4632-4642.
5. **Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJ, Guchelaar HJ:** Effect of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; **30**: 604-641.
6. **Hermanek P, Sobin LH (eds):** Thyroid gland (ICD-OC73). TNM classification of malignant tumors. 4th. ed. 2nd rev. IUAC, Berlin. 1992; 35-37.
7. **Kim JH, Leeper RD:** Treatment of locally advanced thyroid carcinoma: with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; **60**: 2372-2375.
8. **Kroll TG, Sarra FP, Pecciarini L, Chen CJ, Müller E, Spiegelman BM, Fletcher JA:** PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000; **289**: 1357-1360.
9. **Lessin LS:** Chemotherapy for thyroid cancer. In: Wartofsky L, Van Nostrand D (eds): *Thyroid cancer*. Humana Press. 2006; 491-495.
10. **Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F:** rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005; **12**: 49-64.

11. **Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson P, Pinchera A:** A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary carcinoma. *J Clin Endocr Metab* 2003; **88**: 1433-1441.
12. **Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinar E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl PI, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NI, Delpassan E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C:** Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin on differentiated thyroid carcinoma: results of an international randomized, controlled study. *J Clin Endocr Metab* 2006; **91**: 926-932.
13. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga WV:** European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocr* 2006; **154**: 787- 803.
14. **Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Und P, Reiners C, Franco FS, Smit J, Wiersinga W:** Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: consensus report. *Eur J Endocr* 2005; **153**: 651-659.
15. **Park Jw, Zarnegar R, Kanauch H, Wong Mg, Hyun Wc, Ginzinger Dg, Lobo M, Cotter P, Duh Qy, Clark OH:** Troglitazone, the peroxisome proliferator- activated receptor-agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid* 2005; **15**: 222-232.
16. **Ringel MD:** Alternative options and future directions for thyroid cancer therapy In: Wartofsky L, VanNostrand D (eds): *Thyroid cancer*. 2nd ed. Humana Press, 2006.
17. **Ringel MD, Burgun SJ:** Recombinant human thyrotropin In: Wartofsky L, Van Nostrand, D (eds): *Thyroid cancer*. 2nd ed. Humana Press, Totowa (New Jersey) 2006; **103-113**.
18. **Robbins RJ, Schumberger MJ:** The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; **46(Suppl)**: 28-37.
19. **Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, Pinchera A:** Cytotoxic effects of carboplatinum and epirebicine in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 4160-4165.
20. **Schlumberger M, Berg G, Cotten O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Franco F-S, Toft A, Wiersinga W:** Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 105-112.
21. **Schlumberger M, Pacini F:** *Thyroid tumors*. 2nd ed. Nucleon, Paris, 2003; 196.
22. **Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit J WA, Franco FS, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G:** Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocr* 2004; **151**: 539-548.
23. **Schmutzler C:** Redifferentiation therapy of thyroid cancer. *Hot Thyroidology* 2005; 1. JUNE (www.Hotthyroidology.com).(Journal of Eur. Thyroid. Ass.)
24. **Sherman S, Phagin J:** Why thyroid cancer? *Thyroid* 2005; **15**: 303-304.
25. **Sun SY, Lotan R:** Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. *Cret Rev Oncol Hematol* 2002; **41**: 41-55.
26. **Wartofsky L, Van Nostrand D (eds):** *Thyroid cancer*. 2nd ed. Humana Press, 2006.

Levelezési cím: Dr. Konrády András
 Jávorszky Ödön Kórház, Belgyógyászat
 2600 Vác, Argenti Döme tér 1-3.
 E-mail: doktor.konrady@freemail.hu

GESZTÁCIÓS DIABETESES ÉS KONTROLL TERHESEK SZÉRUMSZELÉN- ÉS C-REAKTÍV PROTEIN KONCENTRÁCIÓJA A TERHESSÉG MÁSODIK TRIMESZTERÉBEN

Dr. Molnár Jeannette,⁽¹⁾ Dr. Garamvölgyi Zoltán,⁽²⁾ Herold Magdolna,⁽¹⁾ Wimmer Alexandra oh,⁽¹⁾
Dr. Somogyi Anikó,⁽¹⁾ Dr. Rigó János Jr.⁽²⁾

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

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szérumban high sensitive C-reaktív protein (hsCRP) a szervezetben zajló gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok mellett jelezheti szubklinikus gyulladást és lipidperoxidációt. A szelén esszenciális nyomelem, melynek jelentős szerepe van számos antioxidáns enzim megfelelő működésében. Mivel a fokozott oxidatív stressz hátrányos lehet mind az anya, mind a magzat számára terhességben és a gesztációs diabetesben egyaránt, vizsgálatunkban 20 gesztációs diabeteses, 20 egészséges terhes, valamint 20 – korban és BMI-ben illesztett – egészséges kontroll nő hsCRP-szintjét és szérumszelén-koncentrációját mérték a terhesség második trimeszterében. Mindkét terhescsoport hsCRP-szintje szignifikánsan nagyobb volt az egészséges kontrollokhoz képest, míg a szérumszelén-koncentrációk szignifikánsan kisebbek voltak a nem terhes, egészséges kontrollokhoz képest. A terhesekben mért hsCRP-értékek a szérumszelén-koncentrációval szignifikáns negatív összefüggést mutattak. A gesztációs diabeteses és egészséges terhesekben egyaránt emelkedett hsCRP szint szubklinikus gyulladáshoz és oxidatív stressz jelenlétére utalhat. A terhesség alatt a szérumban csökkent szelénkoncentrációja a szelén fokozott felhasználására enged következtetni terhességben. Terhességi cukorbetegségben az oxidatív stressz okozta károsodások megelőzésére a szénhidrát-anyagcsere gondos rendezése alapvető.

Kulcsszavak: gesztációs diabetes, terhesség, szelén, hsCRP

Molnár J, Garamvölgyi Z, Herold M, Wimmer A, Somogyi A, Rigó J. Jr.: SERUM SELENIUM AND C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATIONS OF GESTATIONAL DIABETIC AND CONTROL PREGNANT WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

SUMMARY: High sensitive C reactive protein (hsCRP), a serum inflammatory biomarker, has been shown to indicate the degree of subclinical inflammation and lipid peroxidation in the body. Selenium is an essential trace element with a pivotal role in maintaining optimal function of several important antioxidant enzymes. As increased oxidative stress may have deleterious effects on both fetal and maternal health in normal pregnancy and gestational diabetes, the aim of our study was to determine the serum selenium and hsCRP concentrations of 20 gestational diabetic, 20 non-diabetic control pregnant women, and 20 – age- and BMI-matched – healthy control in the second trimester of pregnancy. The hsCRP levels in both pregnant groups were significantly higher compared to healthy controls while serum selenium concentrations of gestational diabetic and control pregnant women were significantly lower than in healthy controls. There was a significant, inverse correlation between hsCRP levels and serum selenium concentrations in both groups of pregnant women. The elevated hsCRP in gestational diabetic and healthy pregnant women indicates subclinical inflammation and oxidative stress. Decreased serum selenium concentrations may be the result of an increased requirement for this element in pregnancy. In gestational diabetes, it is necessary to carefully monitor carbohydrate metabolism in order to prevent damage caused by increased oxidative stress.

Key words: gestational diabetes, pregnancy, selenium, hsCRP

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 144–148.

Közismert, hogy diabetesben az arteriosclerosis korábban és progresszívebben jelentkezik, mint a nem cukorbetegben.² A cukorbetegre további hátrányt jelenthet az, hogy a glukóz fiziológiás körülmények kö-

zött is hajlamos az oxidációra, mely során a szervezetet károsító szabad gyökök keletkeznek. A fiziológiásnál magasabb glukózsztű cukorbeteg és gesztációs diabeteses nők ezért fokozottan ki vannak téve a szabad

gyökök károsító hatásainak.²⁹ A szervezetben termelődő szabad gyökök ellen az antioxidánsok nyújtanak védelmet, melyek lehetnek a szervezetben termelődő enzim és nem enzim természetű vegyületek, vagy kívülről pótolható antioxidáns hatású vegyületek. A vitaminoknak és nyomelemeknek jelentős szerepük van a prooxidáns és antioxidáns egyensúly fenntartásában. Általában igaz, hogy napjainkban a megváltozott életmóddal párhuzamosan helytelen táplálkozási szokások alakultak ki, aminek következményeként egyre gyakrabban fordul elő elégtelen, ill. nem kiegyensúlyozott vitamin- és nyomelembevitel.

Régóta ismert, hogy mind 1-es, mind 2-es típusú diabetes mellitusban számos nyomelem anyagcsereje megváltozik. Példa erre a cukorbetegségben észlelt csökkent szérummagnézium-koncentráció,^{9,30} a fokozott króm- és szelénürítés,^{8,10} valamint a gyakori hyperzincuria.^{6,7} Ezeket az irodalmi adatokat hazai közleményekben is alátámasztották.^{10,20} Nem ismert, hogy az említett eltérések már a diabetes mellitus klinikai manifesztálódása előtt fennállnak-e, vagy csak a diabeteses nephropathia következményeként alakulnak ki.

A rendelkezésre álló adatok szerint a magyar népesség szérumszelén-koncentrációja az európai országok átlagához képest alacsony.^{5,15,23} A szelén több antioxidáns enzim alkotórészeként²⁷ fontos szerepet játszhat a terhesség, ill. terhességi cukorbetegség alatt jelentkező oxidatív stressz csökkentésében,^{3,25} ugyanakkor a szelénhiány az egyik lehetséges tényezője a terhességben észlelt fokozott lipidperoxidációnak.²⁸ A lipidperoxidációt a high sensitive C reaktív protein (hsCRP) mérésével számszerűsíthetjük,¹⁴ mert a szérumban magas hsCRP szint (mint a hsCRP) a szervezetben lezajló gyulladásos folyamatok mellett a lipidperoxidációt és a következményes érlemezés kialakulásának folyamatát is jelezheti.²⁹

A szelén terhesség alatti szerepéről az utóbbi években számos új közlemény jelent meg.^{1,24,26} Hawkes és mtsai felvetették, hogy a szelén plazmaszintjének csökkenése a terhesség első és harmadik trimesztere között csökkent glükóztoleranciához vezethet.¹⁶ Más közlemények

szerint a szelénnek *in vitro* és *in vivo* inzulinszerű hatása van.^{4,12,22}

Jelenleg a szelén nemzetközileg elfogadott ajánlott napi diétás bevétele férfiaknak 70, nőknek 55 µg/nap.¹¹

Vizsgálatunk célkitűzése annak felmérése volt, hogy a terhesség második trimeszterében, ill. gesztációs diabetesben hogyan változnak a lipidperoxidáció markereként a hsCRP-szintek és a szérumszelén-koncentrációk egészséges kontrollokhoz képest.

Módszerek

A vizsgálatban részt vevő terhesek és kontroll nők a Semmelweis Egyetem I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Ambulanciáján jelentek meg 2004 folyamán. Mindegyik terhes nő ugyanazt a – szelént nem tartalmazó – terhességi multivitamint szedte. Kizártuk azokat a nőket, akik a vizsgálatot megelőző hat hétben egyéb gyógyszereket, vitaminokat és/vagy táplálék-kiegészítőket szedtek. A vizsgált személyek idült betegségben nem szenvedtek.

A vizsgálatban 20 gesztációs diabeteses, 20 kontroll terhes és 20 egészséges, nem terhes kontroll nő vett részt. Mindegyik résztvevő – előzetes felvilágosítást követően – beleegyező nyilatkozatot írt alá a vérvétel előtt. A résztvevők adatait az 1. táblázat mutatja be.

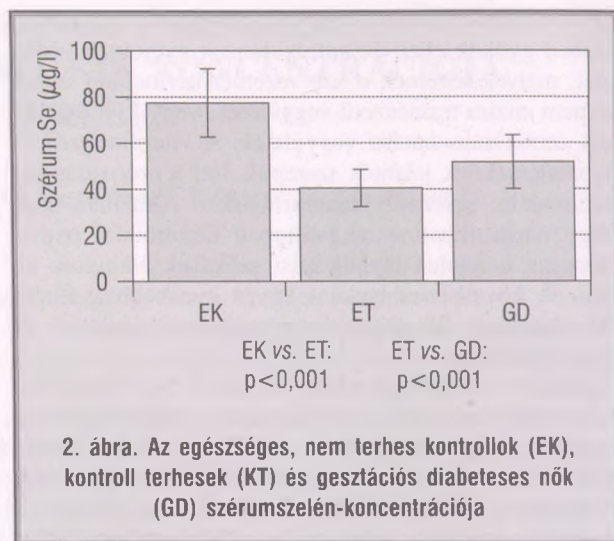
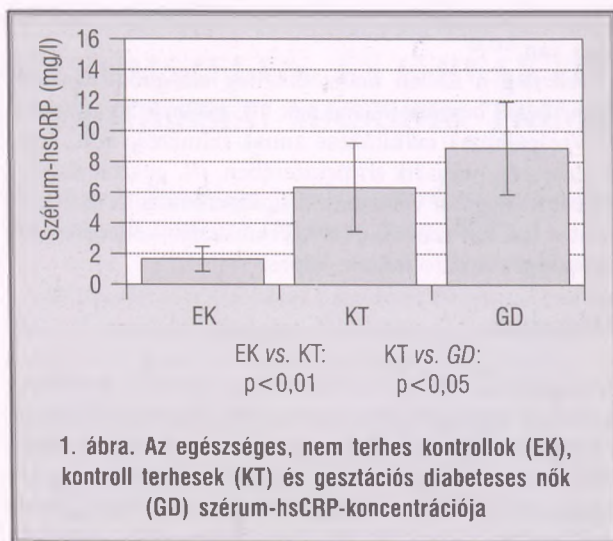
A vérvétel 12 óras éhezést követően, gravidák esetében a terhesség 24–28. hete között, 75 g-os orális glükóztörheléssel egyidejűleg történt a WHO-irányelveknek megfelelően.³² Gesztációs diabeteset diagnosztizáltunk, ha az éhomi vércukorérték 6,1 mmol/l feletti és/vagy az orális vércukorérték során a 120 perces érték 7,8 mmol/l felett volt. Terhességi cukorbetegség fennállása esetén a terhes nőt a szülés időpontjáig gondozásba vettük az I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán. A 20 gesztációs cukorbeteg nő közül 15 a diagnózistól kezdve a szülésig diétával egyensúlyban tartható volt, míg 5 terhes nő a kívánatos vércukorértékek elérése céljából a diéta mellett inzulinra szorult.

A rutin laboratóriumi paramétereket Hitachi 917 készüléken, a hsCRP-t immunturbidimetriával határoztuk meg. A szérumban a szelén-koncentrációját hidridképzést követően Solaar M5 kettős atomabszorpciós spektrométerrel mértük.¹⁷ Az analitikai módszert humán referenciaszérumban mérésével ellenőriztük. A statisztikai elemzéseket a Statsoft Statistica 6.1 szoftver alkalmazásával ANOVA és Mann-Whitney U-tesztel, valamint korrelációanalízissel végeztük.

1. táblázat. Egészséges kontrollok, kontroll terhesek és gesztációs diabeteses nők klinikai jellemzői (átlag ± SD)

	Egészséges kontroll (n=20)	Kontroll terhes (n=20)	Gesztációs diabeteses nő (n=20)
Kor (év)	30 ± 7,9	32 ± 3,9	31 ± 3,6
Terhesség előtti BMI (kg/m ²)	22,4 ± 4,26	23,0 ± 6,25	24,1 ± 5,61
Primipara (%)	n. a.	10 (50)	11 (55)
Gesztációs kor szüléskor (hét)	n. a.	38,6 ± 1,43	38,3 ± 1,95
Újszülött születési súlya (g)	n. a.	3244 ± 510,4	3382 ± 251,6
Császármetszés, n (%)	n. a.	8 (40)	7 (35)
Inzulinkezelés, n (%)	n. a.	n. a.	5 (25)

n. a.: nem értelmezhető



Eredmények

Mindkét terhescsoportban az egészséges kontrolloknál szignifikánsan magasabb hsCRP-értékeket mértünk (1. ábra). A gesztációs diabeteses és a kontroll terhescsoport hsCRP-koncentrációi között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség, de a gesztációs diabeteses terhesekben gyakrabban fordultak elő magasabb hsCRP szintek.

Egészséges kontrollokban szignifikánsan magasabbak voltak a szérumszélén-koncentrációk ($77,4 \pm 14,82 \mu\text{g/l}$) a kontroll terhes ($40,5 \pm 8,03 \mu\text{g/l}$) és a gesztációs diabeteses nőkhöz ($51,7 \pm 11,62 \mu\text{g/l}$, $p < 0,001$ mindkét terhes csoporthoz) képest (2. ábra).

A HbA_{1c} , amely az elmúlt 2–3 hónap vércukorértékeit tükrözi, nem különbözött szignifikánsan a két terhescsoport és a nem terhes, egészséges kontrollok között (2. táblázat).

A szérumszélén-, szérumszélén-, szérumszélén- és a szérumszélén-koncentrációk szignifikánsan nagyobbak voltak mindkét terhes csoportban az egészséges kontrollokban mért

értékekhez képest. A két terhes csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (2. táblázat).

A hsCRP-érték az éhomi szérumszélén-, szérumszélén- és a vércukorértékkel mutatott szignifikáns összefüggést (3. táblázat).

A szérumszélénkoncentrációja negatívan korrelált a hsCRP-értékkel ($p < 0,001$), a szérumszélén-, LDL-koleszterin- és trigliceridszintjével (3. táblázat).

Megbeszélés

A high sensitive C-reaktív protein szignifikánsan nagyobb terhes nőkben, mint a nem terhesekben, ami fokozott lipidperoxidáció jelenlétére utal. Bár a hsCRP-koncentrációk mindhárom csoportban széles határok között mozogtak, kimutatható volt, hogy a gesztációs diabeteses nők között nagyobb arányban fordultak elő magasabb hsCRP-szintek a kontroll terhesekhez viszonyítva, ami igazolja, hogy a diabetes tovább fokozza az oxidatív stresszt.

2. táblázat. Éhomi és orális vércukorértékek, valamint éhomi szérumszélénparaméterek egészséges kontrollokban, kontroll terhesekben és gesztációs diabeteses nőkben a terhesség 24–28. hete között

	Egészséges kontroll	Kontroll terhes	Gesztációs diabeteses
Vércukor 0' (mmol/l)	$4,76 \pm 0,45$	$4,53 \pm 0,18$	$5,22 \pm 0,82^*$
Vércukor 120' (mmol/l)	$4,41 \pm 1,34$	$5,67 \pm 0,79$	$8,69 \pm 1,25^{**}$
HbA_{1c} (%)	$5,5 \pm 0,64$	$5,4 \pm 0,34$	$5,5 \pm 0,37$
Össz-koleszterin (mmol/l)	$4,8 \pm 0,77$	$6,3 \pm 0,94$	$6,4 \pm 1,12$
Triglicerid (mmol/l)	$1,1 \pm 0,69$	$1,9 \pm 0,76$	$2,0 \pm 0,64$
HDL-koleszterin (mmol/l)	$1,6 \pm 0,33$	$2,0 \pm 0,34$	$1,8 \pm 0,45$
LDL-koleszterin (mmol/l)	$2,8 \pm 0,60$	$3,9 \pm 0,94$	$3,2 \pm 0,81$

* $p < 0,01$ kontroll terhesekhez képest; ** $p < 0,001$ kontroll terhesekhez képest

3. táblázat. Regressziós koeficiensek és szignifikanciaszintek a vizsgált paraméterek tekintetében

	Regressziós koeficiens	Szignifikancia- szint
hsCRP vs. szérumszelén	0,317	p<0,05
hsCRP vs. szérumszelén	0,376	p<0,01
hsCRP vs. 120' szérumszelén	0,432	p<0,01
hsCRP vs. szérumszelén	-0,46	p<0,001
Szérumszelén vs. össz- koleszterin	-0,564	p<0,001
Szérumszelén vs. LDL- koleszterin	-0,453	p<0,001
Szérumszelén vs. triglicerid	-0,511	p<0,001

Az orális vércukorterhelés során mért kórosan magas glukózszintekhez nagyobb hsCRP-értékek társulnak, vagyis az anyagcsere romlása fokozza a szubklinikus gyulladásos folyamatokat.

Mind az egészséges, mind a gesztációs diabetesben szenvedő terhesek szérumszelénszintje szignifikánsan alacsonyabb a kontroll nőkéhez viszonyítva (p<0,001). A szérumszelénszint terhesség alatti csökkenését csak részben magyarázza a terhesekben észlelt hemodilúció.¹³ A terhességi szérumszelénszint-csökkenés hátterében más szerzők emelkedett szelénhiányt feltételeznek.¹⁶

Az ebben a vizsgálatban részt vevő magyar kontroll terhesek szelénkoncentrációi egy kivétellel³¹ kisebbek az irodalomban közölt adatoknál, bár az összehasonlítást nehezíti, hogy az irodalomban közölt vérmin-ták vizsgálata különböző gesztációs időpontokban történt,^{1,16,19,21,24,28,31} (4. táblázat).

Terhességben a szérumszelén-koncentrációk és a plazma lipoproteinkoncentrációja között negatív korreláció igazolható. Korábban gyermekekben találtak hasonló összefüggést.¹⁰ A rendelkezésre álló irodalmi adatok szerint csak manifeszt vagy latens szelénhiány esetén mutatható ki ez az összefüggés.¹⁰

Terhességben fiziológiásan növekednek a zsírraktárak. A szérumlipidszintek nem különböznek a gesztációs diabeteses és egészséges terhes nőkben. Közismert, hogy terhességben megemelkedik mind a koleszterin, mind az egyéb szérumlipidek szintje, amit vizsgálatunk is alátámasztott.

Eredményeink igazolták, hogy terhességi cukorbetegségben, csakúgy, mint nem gesztációs diabetesben, a hyperglykaemia következményeképp szubklinikus gyulladás és oxidatív stressz zajlik, amire az emelkedett hsCRP-szint utal. Terhességben kimutatható a glutation-peroxidáz és számos más antioxidáns hatású enzimek működéséhez alapvetően szükséges szelén hiánya, ami elsősorban fokozott felhasználására utal.¹⁶

A cukorbeteg terhesek kezelésének célja az anya és a magzat egészségének megőrzése, a terhesség fenntartása a harmadik trimeszter végéig. Ezt csak jó anyagcsere-vezetéssel lehet jelenleg elérni, mely szerint a cukorbeteg terhes éhomi vércukra nem lehet több, mint 5,0 mmol/l, és posztprandiálisan 6,5 mmol/l alatti érték szükséges. Mindebből következik, hogy a terhességi csökkent glukóztoleranciát mint diabetest kell kezelni a terhesség alatt a diabetesszel szövődött terhességek kimenetelének optimalizációja céljából.¹⁸

Köszönetnyilvánítás

A munka a 448/2006 sz. ETT pályázat segítségével valósult meg. A szérumszelén-mérésekért köszönetet mondunk Kisbocskóiné Dr. Adányi Nórának (Központi Élelmiszer-tudományi Kutatóintézet). A vizsgálat gyógyszergyári támogatásban nem részesült.

Irodalom

1. Al-Saleh E, Nandakumaran M, Al-Shammari M, Al-Harouny A: Maternal-fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium and zinc in patients with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; **16**: 15-21.
2. Baranyi É, Winkler G: Válogatott fejezetek a klinikai diabetológiából. Medicina Kiadó, Budapest, 2000
3. Bates JH, Young IS, Galway I, Traub AI, Hadden DR: Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic pregnancy. *Br J Nutr* 1997; **78**: 523-532.

4. táblázat. Kontroll terhesek szelénkoncentrációi irodalmi adatok alapján

Ország	Gesztációs hét	Biológiai minta	Résztevők száma	Szelénkoncentráció (µg/l)
Kuvait (1)	Szülés	Teljes vér	17	102±8,1
USA (16)	34. hét	Plazma	22	111±12
Japán (19)	Szülés	Plazma	12	116,9±15,8
Spanyolország (21)	Szülés	Teljes vér	50	90±15,2
Anglia (24)	33. hét	Szérumszelén	19	50,8±17,3
Algéria (28)	Szülés	Plazma	19	118,5±15,8
Lengyelország (31)	Szülés	Plazma	117	40±10

4. **Becker DJ, Reul B, Ozcelikay AT, Buchet JP, Henquin JC, Brichard SM:** Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats. *Diabetologia* 1996; **39**: 3-11.
5. **Bogye G, Fehér J, Alfthan G, Aro A:** Egészséges emberek szelénstátuszának komplex vizsgálata Magyarországon. *Orv Hetilap* 1993; **134**: 2585-2588.
6. **Bray TM, Levy MA, Noseworthy MD, Iles K:** The role of zinc (Zn) in free radical mediated diseases. In: Fischer PWF, L'Abbé MR, Cockell KA, Gibson RS (eds): *Trace Elements in Man and Animals – 9: Proceedings of the Ninth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals*. NRC Research Press, Ottawa, Canada, 1997; 333-336.
7. **Car N, Car A, Granic M, Skrabalo Z, Momcilovic B:** Zinc and copper in the serum of diabetic patients. *Biol Trace Elem Res* 1992; **32**: 325-329.
8. **Cefalu WT, Hu FB:** Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2741-2751.
9. **Chambers EC, Heshka S, Gallagher D, Wang J, Pi-Sunyer FX, Pierson RN Jr:** Serum magnesium and type-2 diabetes in African Americans and Hispanics: a New York Cohort. *J Am Coll Nutr* 2006; **25**: 509-513.
10. **Cser A, Sziklai-László I, Menzel H, Lombeck I:** Selenium status and lipoproteins in healthy and diabetic children. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1993; **7**: 205-210.
11. **Department of Health:** Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. HMSO, London, 1991.
12. **Ezaki O:** The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1990; **265**: 1124-1128.
13. **Ferrer E, Alegria A, Barbera R, Farre R, Lagarda MJ, Monleon J:** Whole blood selenium content in pregnant women. *Sci Total Environ* 1999; **227**: 139-143.
14. **Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ:** Acute-phase proteins among patients with type I diabetes. *Diabetes Metab* 2003; **29**: 405-411.
15. **Gondi F, Pantó G, Fehér J, Bogye G, Alfthan G:** Selenium in Hungary. *The Rock-Soil-Human System*. *Biol Trace Elem Res* 1992; **35**: 299-306.
16. **Hawkes WC, Alkan C, Lang K, King JC:** Plasma selenium decrease during pregnancy is associated with glucose intolerance. *Biol Trace Elem Res* 2004; **100**: 19-29.
17. **Hershey JW, Oostdyk TS, Keliber PN:** Determination of arsenic and selenium in environmental and agricultural samples by hydride generation atomic absorption spectrometry. *J Assoc Off Anal Chem* 1988; **71**: 1090-1093.
18. **Johansen KS, Home PD, Berger M, Benedetti MM, Bergrem H, Rink HV:** Improving Health of People with Diabetes: The End of the Beginning. *Diab Nutr Metab* 1997; **10**: 3-12.
19. **Karita K, Takano T, Satoh K, Suzuki T:** Variations in plasma selenium as a result of the menstrual cycle and pregnancy in healthy Japanese women. *Biol Trace Elem Res* 2004; **99**: 83-91.
20. **Kertész T, Balák C, Jókai Z, Kápolna E, Lakner G, Kempler P, Gachályi B:** A magnézium-anyagcsere zavara 2-es típusú diabetes mellitusban. *Magyar Belorvosi Archívum* 2004; **57**: 88-92.
21. **Lorenzo Alonso MJ, Bermejo Barrera A, Cocho de Juan JA, Fraga Bermudez JM, Bermejo Barrera P:** Selenium levels in related biological samples: human placenta, maternal and umbilical cord blood, hair and nails. *J Trace Elem Med Biol* 2005; **19**: 49-54.
22. **McNeill JH, Delgatty HLM, Battel ML:** Insulin-like effects of sodium selenate in STZ-induced diabetic rats. *Diabetes* 1991; **40**: 1675-1678.
23. **Molnár J, Sárman B, Pusztai P, Kocsis I, Somogyi A:** Intenzív inzulinkezelésben részesülő 1. típusú cukorbetegség szérumban szelén koncentrációja. *Diabetol Hung* 1998; **6**: 205-208.
24. **Rayman MP, Abou-Shakra FR, Redman CWG, Ward NI:** Serum elemental concentrations in the pregnancy disease pre-eclampsia. In: Fischer PWF, L'Abbé MR, Cockell KA, Gibson RS (eds): *Trace Elements in Man and Animals – 9: Proceedings of the Ninth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals*. NRC Research Press, Ottawa, Canada, 1997; 71-73.
25. **Rayman MP:** The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; **356**: 233-241.
26. **Rayman MP, Bode P, Redman CWG:** Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease pre-eclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynaecol* 2003; **189**: 1343-1349.
27. **Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG:** Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; **179**: 588-590.
28. **Roussel AM, Lachili B, Arnaud J, Richard MJ, Benlatreche C, Favier AE:** Oxidative stress and antioxidant trace element status in Algerian diabetic pregnant women. In: Collery P, Brätter P, Negretti de Brätter V, Khassanova L, Etienne JC (eds): *Metal Ions in Biology and Medicine*. Vol. 5. John Libbey Eurotext, Paris, 1998; 395-399.
29. **Somogyi A:** Oxidatív stress diabetes mellitusban. In: Halmos T, Jermendy G (szerk.): *Diabetes mellitus*. Medicina, 2002; 179-193.
30. **Waltl MK, Zimmermann MB, Spinass GA, Hurrell RF:** Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Med Wkly* 2003; **133**: 289-292.
31. **Wasowicz W, Gromadzinska J, Rydzynski K, Tomczak J:** Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicology Letters* 2003; **137**: 95-101.
32. **World Health Organization:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Org., Geneva, 1999.

Levelezési cím: Dr. Molnár Jeannette
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail cím: molzsa@t-online.hu

KARDIÁLIS BIOMARKEREK SZINTJÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK – A FLUVASTANIN HATÁSA

Dr. Mácsai Emília,⁽¹⁾ Dr. Mizsik Tünde,⁽²⁾ Dr. Fodor Bertalan,^(2,3) Dr. Treszl András,⁽⁴⁾
Dr. Vásárhelyi Barna⁽⁴⁾

(1) Diósgyőri Kórház, Belgyógyászati Osztály, Miskolc

(2) FMC Nefrológiai Központ, Miskolc

(3) Modulab Kft. (FMC Diagnosztikai Laboratóriuma), Miskolci Egyetem Alapozó Egészségtudományi Tanszék

(4) Magyar Tudományos Akadémia, Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A diabeteses nephropathia miatt hemodializált betegekben a mortalitásért döntően a kardiovaszkuláris betegségek a felelősek. Az átlagos populációban a szív-érrendszeri betegségek előrejelzésére kardiális biomarkereket használnak. A szerzők legalább 4 hónapja hemodializált (medián 35 hónap; 4–108 hónap), 65 diabeteses betegben (életkor $64 \pm 12,8$ év) azt vizsgálták, hogy a pro-BNP (brain natriuretikus fehérje N-terminális fragmentum), cTnT (kardiális troponin-T), és hsCRP markerek szintjét befolyásolja-e a fluvastatinkezelés. A fluvastatint szedő csoportban ($n=15$) a pro-BNP ($p=0,0089$; $8789 [385-35000]$ pg/ml vs. $1993 [252-15111]$ pg/ml) és cTnT ($p=0,026$; $0,044 [0,01-0,27]$ ng/ml vs. $0,010 [0,01-0,084]$ ng/ml) értékek kisebbek voltak. A szénhidrát-anyagcsere állapota (a HbA_{1c} szintje) a kardiális biomarkerekkel nem függött össze. Az eredmények arra utalnak, hogy a fluvastatin ebben a betegcsoportban is kedvező hatást fejthet ki a szívszövődmények kockázatát jelző markerekre, ami valószínűleg a gyógyszer pleiotrop hatásaival magyarázható.

Kulcsszavak: kardiális biomarkerek, hemodialysis, pleiotropia

Mácsai E, Mizsik T, Fodor B, Treszl A, Vásárhelyi B: INFLUENTIAL FACTORS OF CARDIAC BIOMARKERS IN HAEMODIALYSED DIABETIC PATIENTS – EFFECT OF STATINS

SUMMARY: The leading cause of mortality in haemodialysed diabetic patients is cardiovascular disease. Cardiac biomarkers are used for the prediction of cardiovascular diseases in the general population. We examined the presence of correlation between pro-BNP (brain natriuretic peptide N-terminal piece), cTnT (cardiac troponin T), and hsCRP levels and fluvastatin treatment in 65 diabetic patients on more than 4 months in haemodialysis. In patients on fluvastatin ($n=15$) the pro-BNP ($p=0,0089$; $8789 [385-35000]$ pg/ml vs. $1993 [252-15111]$ pg/ml) and cTnT ($p=0,026$; $0,044 [0,01-0,27]$ ng/ml vs. $0,01 [0,01-0,084]$ ng/ml) levels were lower. The cardiac biomarkers don't depend on the degree (HbA_{1c}) of glycaemic control. Our results suggest that statins – even in this patient population – display beneficial influence on markers, signify the risk of cardiac complications, which probably can be explained with pleiotrophic effects of this pharmaceutical group.

Key words: cardiac biomarkers, haemodialysis, pleiotropic effects

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 149–153.

Szívelégtelenség miatt kórházban kezelt, 65 év feletti betegek körében a sztatinkezelésben részesülők jobb hosszú távú túlélést mutattak.¹⁰ Valószínűleg ez a sztatinok szisztémás gyulladáscsökkentő hatásukra gyakorolt immunmodulációs hatásának köszönhető.²¹

Tüneteket okozó, non-ischemiás dilatatív cardiomyopathiában már 3 hónapos sztatinkezelés után javult a bal kamrai ejekciós frakció, csökkent a TNF- α , IL-6, és a BNP szintje.²³ Stabil coronariabetegekben sztatinok adásával az LDL-koleszterin-szint $2,0$ mmol/l alá csökkentése a cerebrovaszkuláris események kockázatát 23%-kal, a koszorúér-eredetű halálózását 20%-kal csökkentette.¹⁷ Akut coronaria szindróma esetén az in-

tenzív lipidcsökkentő kezelés védelmet jelent a halál, illetve a kardiovaszkuláris katasztrófák ellen a standard kezeléshez képest.⁴ A sztatin-előkezelés a coronaria-intervenció korai szövődményeinek előfordulását csökkenti.²⁵

A sztatinok diabetesben a kardiovaszkuláris státuszról függetlenül is kedvező hatásúak. Kardiovaszkuláris betegségektől mentes 2-es típusú diabeteses betegek csoportjában, még a kezelés megkezdése előtti $4,14$ mmol/l alatti koleszterinkoncentráció esetén is jelentősen csökkenthető volt az első kardiovaszkuláris esemény (akut coronaria szindróma 36%, coronaria-revaszkularizáció 31%, stroke 48%) kockázata napi 10 mg atorvastatin

adásával.⁶ Több mint 2500, 2-es típusú diabeteses, jól kontrollált hypertoniás beteg 3,3 éves követése alapján egyes szerzők napi 10 mg atorvastatin mellett jelentős csökkenést észleltek a kardiovaszkuláris eseményekben, ezért megfontolandónak tartják valamennyi 50 év feletti, 10 évnél régebben diabetesben is szenvedő, hypertoniás beteg esetében a rutinszerű sztatinkezelést.³⁰

A sztatinek krónikus vesebetegségben is előnyösek. Metaanalízis alapján is alátámasztható volt kedvező hatásuk a krónikus veseelégtelenség progressziójára, különösen a kardiovaszkuláris betegségben már szenvedő betegcsoportokban.²⁹

Krónikusan hemodializált betegek esetében a mortalitást befolyásoló faktorok jelentősen különbözőek lehetnek az átlagpopulációhoz képest.¹² Az összkoleszterin és az LDL-koleszterin szintjének emelkedése sokkal ritkább krónikusan dializált betegekben, a hypertriglyceridaemia valószínűsége körülbelül egyforma.¹³ Veseelégtelen betegeken a simvastatinkezelés biztonságosnak és hatékonynak bizonyult, bár ennek szerepe a kardiovaszkuláris prevencióban egyelőre nem tisztázott.¹⁶

Vizsgálataink során azt elemeztük, hogy krónikusan hemodializált diabeteses betegekben a kardiovaszkuláris eseményeket előre jelző három ismert kardiális biomarker (NT-proBNP, cTnT, és hsCRP) szintjét befolyásolhatja-e a fluvastatinkezelés, illetve van-e összefüggés a HbA_{1c}-vel.

Betegek és módszerek

A vizsgálat során az egyéb, rutinszerűen végzett diagnosztikus vizsgálatok alkalmával kapott adatokat dolgoztuk fel és hasonlítottuk össze a betegek klinikai adataival. 2005. június-december között végzett felmérésünkbe 65, akut betegségtől mentes, legalább 3 hónapja hemodializált diabeteses, végstádiumú veseelégtelenségben

szenvedő beteget vontunk be. Hemodialízis-kezelésüket minimálisan heti 3x4 órában, poliszulfon kapillárisokkal, Fresenius 4008 készülékekkel végeztük. A betegek legalább 3 hónapja változatlanul szedték gyógyszereit regisztráltuk.

A DM populációban az átlagéletkor 64 év (33–87 év), a HD-ideő 39 hónap (4–108 hónap), a férfi-nő arány 32/33 volt. A DM átlagosan 17 éve (1–33 év) állt fenn: a HbA_{1c} medián 6,6% (5,1–11,9%) volt, adott beteg esetén a jellemző HbA_{1c}-t az előző egy év alatti négy érték átlagaként számítottuk ki. 1-es típusú diabetesben hét, 2-es típusban 58 beteg szenvedett. 32 beteg kapott orális antidiabetikumot és 33 beteg inzulint. A vizsgált 65 betegből 15 részesült sztatinkezelésben, fluvastatint kaptak 40–80 mg/nap dózisban. Egyéb gyógyszereikben nem volt lényeges eltérés.

Az ismert kardiális szövődmények (AMI, ISZB) aránya 86%, a perifériás érbetegségé 63%, a kórelőzményben szereplő cerebrovaszkuláris lézió előfordulása 44% volt, retinopathia 67%, neuropathia 60%-ban volt dokumentált. A csoport további fontosabb klinikai adatait az 1. táblázat összegzi. A BNP, cTnT és hsCRP mérése közvetlenül a hétközepe HD előtt vett vérmintából történt.

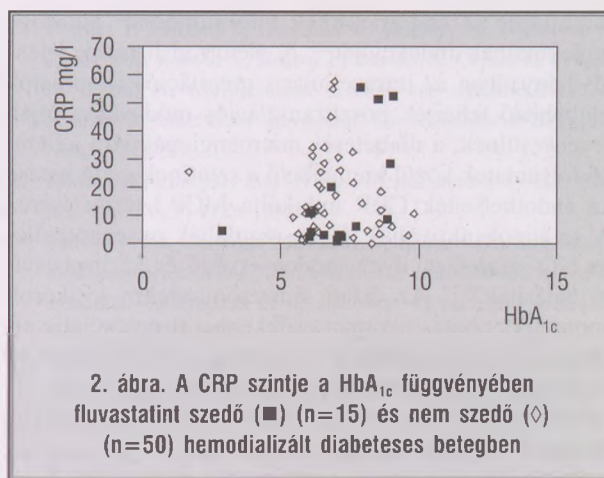
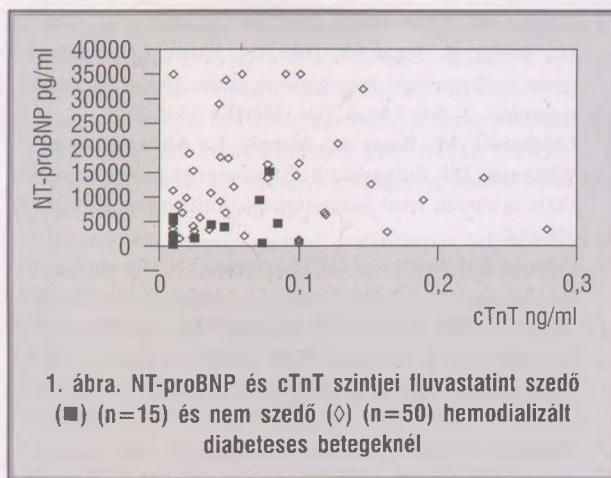
A rutin klinikai kémiai laboratóriumi vizsgálatokat az általános forgalomban levő kitek segítségével Hitachi 912 klinikai kémiai automatán végeztük. A HbA_{1c}, pro-BNP és cTnT értékét elektrokemilumineszcens módszerrel, Roche Elecsys 2010 immunkémiai automatával, Roche reagens kitekkel (proBNP-03121640122 sz. Roche kit, Troponin T STAT CARDIAC T 12017423 sz. Roche kit) határoztuk meg. A hsCRP-vizsgálatok Dialab uhsCRP teszttel, immunturbidimetriás módszerrel a Hitachi 912 kémiai automatán történtek.

A statisztikai elemzés során vizsgáltuk a kardiális biomarkerek és az egyes további mért paraméterek közötti kapcsolatot. Választ kerestünk arra a kérdésre, hogy a szénhidrát-anyagcsere korrekciójának mértéke és az egyes gyógyszerek szedése szignifikánsan összefügg-e az egyes kardiális biomarkerek szintjével. A kapott összefüggéseket a biomarkereket potenciálisan befolyásoló tényezőkre (HbA_{1c}, diabeteses szövődmények jelenléte, gyógyszeresedés) korrigáltuk többszörös regresszióval, ANOVA módszert használva.

1. táblázat. A fluvastatinnal kezelt és nem kezelt betegek klinikai jellemzői

	Fluvastatint nem szedők n=50	Fluvastatint szedők n=15
Kor (év)	64 (33–87)	62 (46–79)
Nő/férfi	25/25	8/7
Hemodialízis-ideje (hónap)	42 (4–108)	29 (4–62)
Diabetes ideje (év)	16,9±8,9	18,7±5,7
Tabletta/inzulin	27/23	5/10
1-es típusú/2-es típusú beteg	6/44	1/14
Kt/V (dialízisdózis)	1,32±0,19	1,25±0,25
HbA _{1c} (%)	6,4 (5,1–11,9)	7,1 (6,1–9)
NT-proBNP (pg/ml)	8789 (385–35000)	1993 (252–15111)
cTnT (ng/ml)	0,044 (0,01–0,27)	0,01 (0,01–0,084)
hsCRP (mg/l)	11,3 (0,21–57,9)	6,0 (1,24–55,8)
Össz-koleszterin (mmol/l)	5,2±1,1	5,2±1,7
Hemoglobin/hematokrit (g/dl/%)	11,2±1,4/32,4±4,4	11,3±1,1/32,7±3,6

NT-proBNP: brain natriuretikus faktor N-terminális darab; cTnT: kardiális troponin-T; hsCRP: nagy érzékenységű CRP



Eredmények

A fluvastatint a betegek napi 1×40 mg vagy napi 1×80 mg dózisban szedték, mellékhatás nem szerepelt kórtörténetükben (1. táblázat). A sztatinoszarmazékot szedő betegek körében az NT-proBNP ($p=0,0089$) és a cTnT ($p=0,026$) szintjei szignifikánsan alacsonyabbak voltak (1. ábra). Méréseink alapján nem találtunk összefüggést az átlagos HbA_{1c} és az NT-proBNP, cTnT és hsCRP kardiális biomarkerek között. (HbA_{1c} vs. proBNP $p=0,608$, béta: $-0,095$; HbA_{1c} vs. cTnT $p=0,661$, béta: $-0,099$; HbA_{1c} vs. hsCRP $p=0,462$, béta: $0,126$).

A kardiális biomarkerek és a nem, életkor, dialízisben eltöltött idő, a diabetes időtartama közötti összefüggéseket jellemző adatokat a 2. táblázatban tüntettük fel. Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a kardiális biomarkerek és az egyes diabeteses szövődmények (kardiális, perifériás érbetegség, retinopathia és neuropathia), valamint az aszpirinszedés, a pentoxyphyllin, D₃-analóg, kalcium-karbonát alkalmazásával. A CRP és a HbA_{1c} kapcsolatát a 2. ábrán vázoltuk, nem mutatkozott szignifikáns összefüggés.

Megbeszélés

A dialízist igénylő és transzplantált vesebetegek kétharmada dyslipidaemiás. A sztatinkezelés hatása az össz- és az LDL-koleszterin csökkentésében a nem vesebeteg-populációhoz hasonló mértékű, ugyanakkor egyelőre nem teljesen bizonyított, hogy a sztatinok szignifikánsan csökkentenék a kardiovaszkuláris betegségek rátáját.¹⁴ A simvastatin anti-inflammatorikus hatása predialitikus stádiumú (CRP, IL-6, IL-8) és hemodializált (CRP, ICAM-1, VCAM-1) betegeknél is ismert.^{15,24} Hasonló megfigyelést HD-betegeken atorvastatin és fluvastatin esetében is leírtak.^{8,27,31} A sztatinok arteriosclerosisra előnyösen befolyásoló hatásának hátterében a perifériás lymphocyták DNS-sérüléseinek mérséklése, valamint a monocyták felszínén expresszálandó, oxidált LDL felvételéért felelős CD36-molekulák számának csökkenése is állhat.^{5,26} Méréseink szerint

mind az NT-proBNP, mind a cTnT szintje alacsonyabb volt a sztatin szedő betegeknél, ami azt jelzi, hogy a sztatinok immunmoduláns hatása diabetesben és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is megjelenik.

Krónikus vesebetegségben elsődleges kezelési célnak az LDL-szint – sztatinokkal történő – csökkentését tartják.²⁰ Ezen gyógyszerceport használatkor megfigyelt előnyös változások részben a lipidekre kifejtett hatással, részben pedig az ún. pleiotrop hatásokkal magyarázhatók. Idetartozik az endothelfunkció javulása, az ateroszklerotikus plakkok stabilitásának elősegítése, az oxidatív stressz és az inflammatorikus folyamatok visszaszorítása és a trombogén reakciók gátlása.¹⁹ A sztatinok extrahepatikus hatásai között szerepel még a csontokra, a központi idegrendszerre és az immunfolyamatokra gyakorolt effektus. A simvastatin képes

2. táblázat. A kardiális biomarkerek és a nem, életkor, dialízisben eltöltött idő, a diabetes időtartama közötti összefüggéseket jellemző adatok

	p	béta
NT-proBNP		
• nem	0,51	0,080
• kor	0,76	-0,040
• dialízis ideje	0,29	0,140
• diabetes ideje	0,16	-0,190
cTnT		
• nem	0,95	0,007
• kor	0,88	0,022
• dialízis ideje	0,65	-0,060
• diabetes ideje	0,07	-0,260
hsCRP		
• nem	0,93	-0,011
• kor	0,45	0,11
• dialízis ideje	0,10	0,23
• diabetes ideje	0,06	-0,260

modulálni az endothelsejtek citokinmediált adhéziós molekuláinak indukcióját.²⁸ A pleiotrop hatások jelentős hányadban az intracelluláris prenilációs folyamatok különböző fehérjék posztttranszlációs módosítása útján érvényesülnek, a diabeteses microangiopathiára jellemző folyamatok közül kiemelhető a sztatínok gátló hatása az endothelsejtek CRP indukálta MCP-1-termelésére.⁷ A sztatínok aktiválják és up-regulálják az endothelialis NO-szintetáz, ilyen módon érvédő és keringésjavító hatásúak.^{18,27} Az érfali simaizomsejtekre gyakorolt apoptotikus hatás nyomán csökkenhet a potenciális arterioszklerotikus plakkok sejtszáma, mérséklődhet az instabilitás.² Az atorvastatin csökkenti az aktivált T-sejtek citotoxicitását és a perifériás vér mononukleáris sejteinek inflammatorikus aktivitását.³

Vizsgálatunk alapján egyelőre azt nem tudjuk kijelenteni, hogy a fluvastatin alkalmazása a morbiditás és a mortalitás szempontjából is kedvező-e. Hemodializált 2-es típusú diabeteses betegek halálózása sztatínkezelés mellett csökkent (n=445 beteg), különösen a 100 mg/dl feletti LDL-koncentráció esetén.¹¹ Más felmérésben viszont nem tudták megerősíteni az atorvastatin jótékony hatását a kardiovaszkuláris események előfordulására ebben a betegcsoportban.³² A kérdés tisztázása további vizsgálatoktól várható. Az ASTEROID tanulmányban intenzív rosuvastatinkezeléssel IVUS igazoltan csökkent a coronariaplakkok volumene.²² Az AURORA vizsgálat dializált betegek kardiovaszkuláris morbiditását és mortalitását vizsgálja rosuvastatin bevezetését követően.⁹

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a hemodializált diabeteses betegekben a fluvastatin amellet, hogy biztonságos és csökkenti a lipidszinteket, kedvező hatást fejt ki a kardiális biomarkerek szintjére. További vizsgálatok szükségesek annak a megállapítására, hogy ez a csökkenés egyben a kardiovaszkuláris betegségek morbiditásának és mortalitásának a csökkenését is jelenti-e.

Irodalom

- Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, Cairns HS, Collins R, Foley RN, Frighi V, Kourellias K, Ratcliffe PJ, Rogerson M, Scoble JE, Tomson C, Warwick G, Wheeler DC First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) Study: Biochemical Efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 473-484.
- Blanco-Colio LM, Villa A, Ortego M, Hernandez-Presa MA, Pascual A, Plaza JJ, Egado J: 3-Hydroxy-3-methylglutaril coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis* 2002; **161**(1): 17-26.
- Blanco-Colio LM, Munoz-Garcia B, Martin-Ventura JL, Lorz C, Diaz C, Hernandez G, Egado J: 3-Hydroxy-3-methylglutaril coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation* 2003; **108**(12): 1506-1513.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Skene AM : Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004; **350**(15): 1495-1504.
- Chielewski M, Baryl E, Marzec L, Aleksandrowicz E, Witkowski JM, Rutkowski B: Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs* 2005; **29**(8): 608-614.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**(9435): 685-96.
- Danesh FR, Kanwar YS: Modulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitor in diabetic microangiopathy. *FESEB J* 2004; **18**: 805-815.
- Dornbrook-Lavender KA, Joy MS, Denu-Ciocca CJ, Chin H, Hogan SL, Pieper JA: Effects of atorvastatin on low-density lipoprotein cholesterol phenotype and C-reactive protein levels in patients undergoing long-term dialysis. *Pharmacotherapy* 2005; **25**(3): 335-344.
- Fellström B, Zannad F, Schmieder R, Holdaas H, Jardín A, Rose H, Wilpsaar W: Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients – design and rationale of the AURORA study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; **6**(1): 9.
- Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM: Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2006; **113**(8): 1086-1092.
- Gotz AK, Boger Ca, Hirschmann C, Schmitz G, Riegger GA, Kramer BK: Effect of HMG-CoA-reductase inhibitors on survival in type 2 diabetes patients with end-stage diabetic nephropathy. *Eur J Med Res* 2005; **10**(4): 155-160.
- Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY : Reverse epidemiology : a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 2005; **23**(1): 57-63.
- Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kopple JD, Stringer WW: A matched comparison of serum lipids between hemodialysis patients and nondialysis morbid controls. *Hemodial Int* 2005; **9**(3): 314-324.
- Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C: Statins in patients with kidney failure : efficacy, tolerance, and prescription guidelines in patients with chronic kidney disease and renal transplant. *Presse Med* 2006; **35**(2PT): 219-229.
- Kirmizis D, Papagianni A, Belechri A, Dimitriadis C : Effects of simvastatin on soluble markers of inflammation and apoptosis in hemodialysis patients. *ASN Annual Meeting –Philadelphia J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: S67A.
- Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, Ball S, Baxter A, Blackwell L, Cairns HS, Carr S, Collins R, Kourellias K, Rogerson M, Scoble JE, Tomson CR, Warwick G, Wheeler DC: The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomised controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**(3): 385-395.

17. **LaRosa JC, Grudy SM, Waters DD, Shear C Wenger NK:** Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Eng J Med* 2005; **352(14):** 1425-1434.
18. **Laufs U:** Beyond lipid-lowering effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; **58(11):** 719-731.
19. **Liao JK, Laufs U:** Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; **45:** 89-118.
20. **Molitch M:** Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1:** 1090-1099.
21. **Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC:** The effects of atorvastatin on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; **15; 96(12):** 1699-1704.
22. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raiclen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowne T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu M ASTEROID Investigators:** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2006; **295:** 1556-1565.
23. **Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK:** Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; **108:** 839-843.
24. **Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, Manca-Rizza G, Filippi C, Santi S, Taccola D, Donadio C, Tramonti G, Innocenti M, Casto G, Consani C, Sbragia G, Franzoni F, Galetta F, Panicucci E, Barsotti G:** *In vivo* and *in vitro* effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21(2):** 337-344.
25. **Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL, Marin F, Valdes M:** Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; **81(1):** 78-83.
26. **Pernice F, Floccari F, Caccamo C, Belghity N, Mantuano S, Pacile ME, Romeo A, Nostro L, Barilla A, Crasci E, Frisina N, Buemi N:** Chromosomal damage and atherosclerosis. A prospective effect from simvastatin. *Eur J Pharmacol* 2006; **27; 532(3):** 223-229.
27. **Rikitake Y, Liao JK:** Rho GTPase, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 2005, 9; **97 (12):** 1232-5.
28. **Sadeghi MM, Coolinge M, Pardi R, Bender JR:** Simvastatin modulates cytokine-mediated endothelial cell adhesion molecule induction: involvement of an inhibitory G protein. *J Immunol* 2000; **165:** 2712-2718.
29. **Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M:** Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17(7):** 2006-2016.
30. **Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, O'Brian E, Ostergren J:** Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28(5):** 1151-1157.
31. **Tsirpanlis G, Boufidou F, Manganas S, Chantzis K, Bleta A, Stamatelou K, Psimenou E, Nicolaou C:** Treatment with fluvastatin rapidly modulates, via different pathways, and in dependence on the baseline level, inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2004; **22(6):** 518-524.
32. **Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E:** Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; **353:** 238-248.

Levelezési cím: Dr. Mácsai Emília
 Diósgyőri Kórház, Belgyógyászati Osztály
 3509 Miskolc, Kórház u. 1.
 E-mail: macsaiml@t-online.hu

A SPORADIKUS ÉS FAMILIÁRIS PRIMER HYPERPARATHYREOSIS KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI JELLEMZŐI

Dr. Tóth Miklós,⁽¹⁾ Dr. Tőke Judit,⁽¹⁾ Dr. Horányi János,⁽²⁾ Stenczer Balázs V. é. oh, Dr. Patócs Attila,⁽¹⁾ Dr. Balogh Katalin,⁽¹⁾ Dr. Jakab Zsuzsa,⁽¹⁾ Dr. Szücs Nikolette,⁽¹⁾ Dr. Gergics Péter,⁽¹⁾ Dr. Varga Ibolya,⁽³⁾ Dr. Rácz Károly,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,3)

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika

(2) Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinika

(3) MTA-Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A primer hyperparathyreosis (PHPT) örökletes formáinak felismerését a családi halmozódás, a fiatalabb életkor és a PHPT-hez társuló endokrin betegségek segíthetik. Napjainkban a betegség-okozó génmutációk vizsgálata is lehetséges. A Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinikán 1995–2005 között 113 parathormon-dependens hypercalcaemiás beteget vizsgáltak. Sporadikus PHPT-t 97 esetben (85,8%), multiplex endokrin neoplázia 1-es típusa (MEN1) részjelenségét képező PHPT-t 7 esetben (6,2%), multiplex endokrin neoplázia 2-es típusát (MEN2) kísérő PHPT-t 3 esetben (2,7%), familiáris izolált PHPT-t 1 esetben és familiáris hypocalciuriás hypercalcaemiát (FHH) 5 esetben (4,4%) állapítottak meg. A PHPT klinikai és laboratóriumi jellemzőiben és szövődményeinek gyakoriságában nem találtak különbséget a sporadikus és a MEN1 és MEN2 PHPT-betegek között. Valemennyi FHH egyén tünetmentes volt. Az aszimptomatikus PHPT-esetek aránya 28% volt. A szerzők megfigyelései szerint a PHPT laboratóriumi paraméterei és a szövődmények gyakoriságával jellemzett súlyossága nem nyújtanak támpontot a sporadikus és a MEN1, illetve MEN2 szindrómához társuló PHPT elkülönítésében.

Kulcsszavak: primer hyperparathyreosis, multiplex endokrin neoplázia, familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia

Tóth M, Tőke J, Horányi J, Stenczer B, Patócs A, Balogh K, Jakab Zs, Szücs N, Gergics P, Varga I, Rácz K, Tulassay Zs: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF SPORADIC AND INHERITED FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

SUMMARY: The clues to the diagnosis of hereditary forms of primary hyperparathyroidism (PHPT) are the familial occurrence, the manifestation of PHPT at a younger age and the associations of other endocrine tumors. Nowadays, molecular techniques may reveal most of the disease-causing mutations in the hereditary syndromes. 113 parathormone-dependent hypercalcemic patients were diagnosed between 1995 and 2005 at the 2nd Department of Medicine, Semmelweis University. The diagnosis of sporadic PHPT was established in 97 patients (85.8%), multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated PHPT in 7 patients (6.2%) and multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) associated PHPT in 3 patients (2.7%). Among the 113 patients, 1 patient with familial isolated hyperparathyroidism and 5 patients (4.4%) with familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) were diagnosed. There were no differences in the clinical and laboratory features, as well as in the frequency of bone and renal complications between sporadic and familial PHPT patients. All of the patients with FHH were asymptomatic. The ratio of asymptomatic PHPT was 28%. These results confirm previous observations, that the biochemical characteristics and the severity of PHPT are similar in the sporadic and MEN1 and MEN2 associated forms of PHPT.

Key words: primary hyperparathyroidism, multiple endocrine neoplasia, familial hypocalciuric hypercalcemia

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 154–159.

A primer hyperparathyreosis (PHPT) – a diabetes mellitust és a pajzsmirigybetegségeket követően – a harmadik leggyakoribb endokrinológiai megbetegedés. Incidenciája a Mayo Klinika vonzáskörzetébe tartozó Rochesterben a szérumkalcium rutinszerű mérésének

1974-ben történt bevezetését megelőzően 15/100000/év volt, ezt követően a felismert betegek száma hirtelen növekedett (maximum 115/100000/év volt), majd később – nem pontosan tisztázott okból – 4–8/100000/évre csökkent.²³ A PHPT incidenciájának hirtelen növeke-

dését döntően az aszimptomatikus esetek gyakori felismerése magyarázta. Jelenleg a fejlett egészségügyi ellátással bíró országokban a tünetmentes esetek az összes eset 80%-át teszik ki.^{12,23}

A mellékpajzsmirigy-műtétek számának növekedése Magyarországon 1996-tól észlelhető, ezt megelőzően az évente operált betegek száma nem érte el az 50-et (incidencia <0,5/100000 lakos/év). Az utóbbi években az évente műtetre kerülő PHPT-betegek száma 200–250 közötti.¹⁰

A PHPT-esetek túlnyomó többsége sporadikus, a nő/férfi arány 2–3/1. A sporadikus PHPT-esetek leggyakrabban az 5–8. életévükben fordulnak elő.

A PHPT-esetek kis részének háttérben monogénesen öröklődő komplex kórkép áll. Ezek közül legnagyobb jelentőségű a multiplex endokrin neoplázia 1-es és 2-es típusa (MEN1 és MEN2). A MEN1 népességi prevalenciája 1/10000–100000. A betegség penetranciája közel 100%-os, és a génhordozók csaknem mindegyikében az 50. életév előtt, gyakran már a 2–3. életévükben kialakul a PHPT.⁴ A MEN2 prevalenciája 1:25000, PHPT a génhordozók 20–30%-ában alakul ki.^{4,17} A MEN-szindrómák klinikopatológiai jellegzetességeit több magyar nyelvű összefoglaló is tárgyalja.^{2,21} PHPT egyes családokban izoláltan, egyéb endokrin megbetegedés nélkül jelentkezik (familiáris izolált hyperparathyreosis – FIHPT).¹⁸ A MEN-szindrómáknál is ritkább hyperparathyreosis–állkapocstumor szindrómában a mellékpajzsmirigy-daganat gyakran cisztás és a betegek mintegy 20%-ában az alsó és/vagy a felső állkapocs csontjaiban malignus daganat jelentkezik.⁹

A PHPT elkülönítő diagnosztikájához szorosan hozzátartozik a korábban familiáris benignus hypocalciuriás hypercalcaemiának (FBHH), napjainkban familiáris hypocalciuriás hypercalcaemiának (FHH) nevezett betegségtől való elkülönítés. Ez utóbbi betegség genetikai háttérét a kalciumérzékelő sejtfelszíni receptor (CaSR) gén heterozigóta inaktíváló mutációi képezik. A gén klónozására alig több, mint 10 éve került sor,¹⁶ és azóta 100-nál több mutációt írtak le.¹⁵ A CaSR gén homozigóta vagy compound heterozigóta mutációi okozzák az újszülöttkori súlyos hyperparathyreosist (NSHPT), melynek előfordulása igen ritka.

A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján 1996 előtt évente 1–2 PHPT-s beteget diagnosztizáltunk. A parathormon-meghatározás klinikai elérhetősége (1996) és a DEXA vizsgálókészülék telepítése (1997) óta a felismert PHPT-betegek száma jelentősen növekedett. Az 1990-es évek közepétől nagy figyelmet fordítottunk a PHPT öröklődő kórformáira és klinikai gyanú esetén elvégeztük a MEN1-szindrómát okozó MEN1 gén, a MEN2-szindrómát okozó ret protoonkogén, illetve az FHH háttérben álló kalciumszenzor gén (CaSR) mutációk vizsgálatát.

Tanulmányunkban a klinikán 1995–2005 között vizsgált PHPT-betegek klinikai és laboratóriumi adatainak elemzését tűztük ki célul. Különös hangsúlyt fektettünk a sporadikus és az örökletes esetek közötti különbségek feltárására, valamint a szimptomatikus és az aszimptomatikus PHPT gyakoriságának vizsgálatára.

Betegek és módszerek

A primer hyperparathyreosis diagnózisát a nemzetközi ajánlásokban foglalt kritériumok alapján állapítottuk meg. A szérumkalcium meghatározása mellett az esetek túlnyomó többségében 24 órán át gyűjtött vizeletből kalcium- és kreatininürítést is vizsgáltunk.

A betegek csonttörési anamnézisének felvételét követően a DEXA-vizsgálat Hologic QDR 4500C készüléken történt, az ágyéki 1–4. csigolyákon, valamint a bal femuron. A betegek 90%-ában a nem-domináns radius proximális harmadolópontján is végeztünk DEXA-vizsgálatot. Kompressziós csigolyatörés klinikai gyanúja esetén a dorsolumbalis gerinc röntgenvizsgálatára is sor került. A DEXA-vizsgálat eredményeit a t-scorra alapozva, a WHO ajánlása szerint értékeltük, és osteoporosis, osteopenia és normális csoportot különítettünk el.

A hyperparathyreosis veseszövődményeinek felméréséhez az anamnesztikus adatokat és a hasi UH-vizsgálat eredményeit használtuk fel.

Ha a tünetek vagy a családi anamnézis indokolták, egyéb endokrinológiai betegségek irányában vizsgálatokat végeztünk. (MEN1

1. táblázat. Parathormon-dependens hypercalcaemia szindróma sporadikus és örökletes esetei a Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika betegek körében

	Sporadikus PHPT	MEN1-PHPT	MEN2-PHPT	FIHPT	FHH
Betegek száma	97	7	3	1	5
Relatív gyakoriság	85,8%	6,2%	2,7%	0,9%	4,4%
Férfi/nő	22/75	3/4	1/2	1/0	1/4

2. táblázat. A Semmelweis Egyetem, ÁOK II. Sz. Belgyógyászati Klinikán örökletes parathormon-dependens hypercalcaemia szindróma miatt vizsgált betegek és családok, valamint a genetikai vizsgálattal igazolt betegek száma

	MEN1-PHPT	MEN2-PHPT	FIHPT	FHH	NSHPT
Betegek száma	22	3	2	8	1
Családok száma	17	3	2	6	1
Genetikai vizsgálattal igazolt örökletes esetek száma	14	2	0	2	1

3. táblázat. Sporadikus primer hyperparathyreosisban, valamint örökletes parathormon-dependens hypercalcaemiában szenvedő betegek laboratóriumi eredményei

	Sporadikus primer hyperparathyreosis (n=97)				Örökletes hyperparathyreosis (MEN1/MEN2/FIHP) (n=27)				Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia (n=8)			
	se-Ca	se-P	se-ALP	se-PTH	se-Ca	se-P	se-ALP	se-PTH	se-Ca	se-P	se-ALP	se-PTH
Referencia- tartomány	2,25– 2,60	0,9–1,40	98–270	10–65	2,25– 2,60	0,9–1,40	98–270	10–65	2,25– 2,60	0,9–1,40	98–270	10–65
Mérték- egység	mmol/l	mmol/l	U/l	pg/l	mmol/l	mmol/l	U/l	pg/l	mmol/l	mmol/l	U/l	pg/l
Medián	2,84	0,8	268	147	2,81	0,81	242	178	2,73	0,95	240	58
Minimum	2,52	0,4	45	72	2,5	0,48	95	61	2,69	0,67	107	27
Maximum	4,24	1,3	3600	2041	4,61	1,56	1590	1020	3,3	1,49	503	136
Esetszám	94	91	86	95	23	19	20	21	8	8	8	8

gyanúja esetén hypophysis- és gasztroenteropankreatikus neuroendokrin tumor, MEN2 gyanúja esetén medulláris pajzsmirigyák és phaeochromocytoma lehetőségének tisztázására).

FHH gyanúja esetén meghatároztuk a kalcium clearance/kreatinin clearance hányadost. Az irodalomban elfogadott ajánlásoknak megfelelően 0,01 alatti kalcium clearance/kreatinin clearance hányados esetén FHH-t, 0,02 feletti hányados esetén PHPT-t diagnosztizáltunk (a köztes értékek a „szürke zónát” képviselik).^{6,8}

A Klinikánkon alkalmazott genetikai vizsgálómódszereket korábban megjelent tanulmányainkban részleteztük.^{1,2,13,14,19,22}

1995–2005 között 113 esetben diagnosztizáltunk parathormon-dependens hypercalcaemiát. Örökletes kórforma esetén a közvetlen vérrokonok kivizsgálására is javaslatot tettünk. Az örökletes kórformák gyakoriságának meghatározásakor az adott családból a klinikánkon elsőként kórismézett index-pácienset vettük számításba.

A sporadikus és az örökletes PHPT klinikai és laboratóriumi jellegzetességeinek összehasonlításakor az érintett családok index-betegeinek, továbbá PHPT-ben szenvedő vérrokonainak, valamint a klinikánk endokrinológiai genetikai laboratóriumába MEN1, MEN2 és CaSR genetikai vizsgálatra küldött betegek rendelkezésünkre álló dokumentációjából származó klinikai és laboratóriumi adatait is feldolgoztuk.

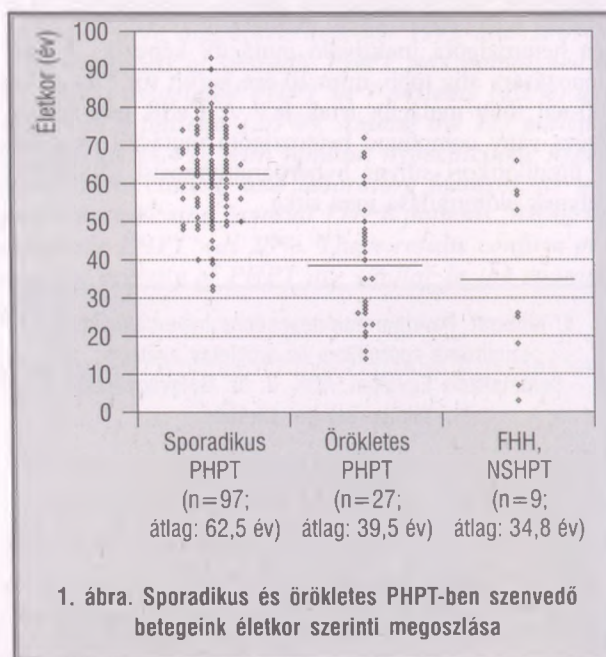
A PHPT diagnózisának megállapítását követően – ha műtéti indikáció állt fenn,³ és a műtéti javaslatot a beteg elfogadta – valamennyi betegnél nyaki UH-vizsgálatot, valamint – kevés kivétellel – mellékpajzsmirigy-szcintigráfias vizsgálatot végeztünk.

Az aszimptomatikus PHPT gyakoriságának megállapítására a PHPT szövődményeinek gyakoriságát a 97 sporadikus PHPT-betegben értékeltük. Szimptomatikusnak tekintettük a PHPT-t, ha

- 1) a beteg kórelőzményében vesekőürítés szerepelt,
- 2) ha a hasi UH-vizsgálat vesekövességet és/vagy nephrocalcinosiszt igazolt,
- 3) ha a beteg anamnézisében a 40. életévet követően perifériás csonttörés szerepelt. Ezek hiányában a beteget aszimptomatikusnak tekintettük. A DEXA-vizsgálat eredménye alapján az osteoporosis gyakoriságát is meghatároztuk.

Eredmények

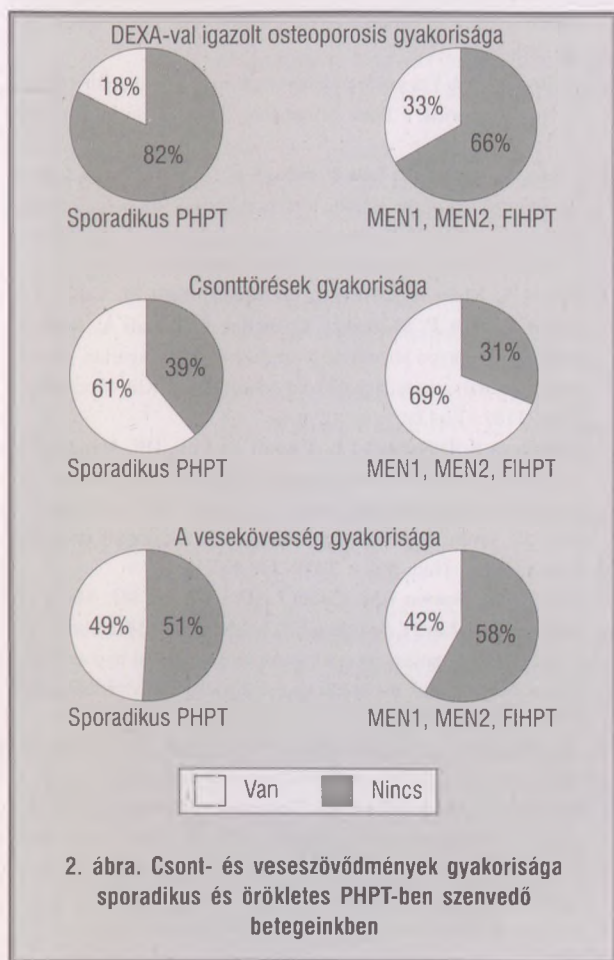
1995–2005 között 113 esetben diagnosztizáltunk parathormon-dependens hypercalcaemiát. Az évente diagnosztizált PHPT-betegek száma folyamatosan növekedett, a legtöbb új beteget (22) 2005-ben kórisméztük. Az esetek 85,8%-ában sporadikus PHPT-t, a többi esetben a parathormon-dependens hypercalcaemiák monogénesen örökletes formáit diagnosztizáltuk. A sporadikus és örökletes esetek számát, relatív gyakoriságát, nem szerinti megoszlását az 1. táblázatban mutatjuk be. Az 1. táblázatban az örökletes kórformák közül csak a klinikánkon diagnosztizált index-betegek szerepelnek.



A 2. táblázatban megadjuk valamennyi, a II. Sz. Belgyógyászati Klinikán örökletes parathormon-dependens hypercalcaemia miatt vizsgált beteg és család számát, feltüntetve a genetikai vizsgálattal is igazolt betegek számát. Az 1. ábrán sporadikus PHPT-betegeink, továbbá az összes örökletes hypercalcaemiás betegnek a PHPT felismerésekor életkorának megoszlását mutatjuk be. Az irodalmi adatoknak megfelelően a MEN1 és MEN2 részjelenségeként kialakuló PHPT-t jóval fiatalabb életkorban (átlagéletkor: 39,2 év) diagnosztizáltuk, mint a sporadikus PHPT-t (átlagéletkor: 62,5 év). FHH – a családszűrések eredményét is figyelembe véve – csecsemőkortól az időskorig minden életkorban előfordult.

A multiplex endokrin neopláziák részjelenségeként kialakult PHPT laboratóriumi jellemzői nem különböztek a sporadikus PHPT-től (3. táblázat), és nem volt különbség a szövödmények gyakoriságában sem (2. ábra). FHH-s betegek között nem fordult elő csonttörés és vesekövesség, DEXA-val igazolt osteoporosist csak egy, időskorban diagnosztizált FHH-betegnél találtunk.

A sporadikus PHPT-betegek közel felének volt csonttörése, ill. vesekövessége (2. ábra). Hat veseköves betegben a hasi UH-vizsgálat nephrocalcinosis is igazolt, vesekő nélküli nephrocalcinosisos betegünk nem volt.



Az aszimptomatikus (vesekövesség és 40 éves kor utáni csonttörés nélküli) PHPT-betegek száma 27 (28%) volt. DEXA-vizsgálattal az aszimptomatikus betegek nagy részében osteoporosist vagy csökkent csontsűrűséget találtunk (15 betegben osteoporosis, 6 betegben osteopenia).

A sporadikus PHPT-betegek kivizsgálását követően 77 betegben mellékpajzsmirigy-műtétre került sor. 13 esetben különböző okok miatt nem végeztek műtétet (súlyos kísérő betegség miatti kontraindikáció, a műtétet a beteg elutasította, a beteg a megfigyelés és betegkövetés lehetőségét választotta), 7 betegről nem rendelkezünk adatokkal.

Megbeszélés

A PHPT differenciáldiagnosztikája során fontos feladat a PHPT-vel társuló örökletes szindrómák felismerése. Az örökletes formák diagnózisát a PHPT-hez társuló egyéb endokrin betegségek, a betegség családi halmozódása és a betegek fiatalabb életkora segítheti. Betegeink életkori megoszlása is jelzi, hogy a fiatalkori PHPT-esetekben gondolni kell örökletes PHPT lehetőségére. Betegeink közül valamennyi 32 életévnél fiatalabb beteg örökletes hypercalcaemia szindrómában szenvedett. Az idősebb életkorban diagnosztizált PHPT sem zárta ki azonban örökletes PHPT lehetőségét, a 22 MEN1 szindrómás beteg közül 4 betegben a PHPT-re a 6. életévüztizedben vagy az után derült fény. A PHPT leggyakoribb klinikai tüneteinek, szövödményeinek gyakoriságában, továbbá laboratóriumi jellemzőiben a sporadikus és a MEN szindrómákhoz csatlakozó PHPT-csoportok között szignifikáns különbséget – másokhoz hasonlóan⁵ – magunk sem tudtunk kimutatni.

Az első hazai FHH-beteg felismerését (2000) és publikálását^{19,22} követően nagy figyelmet fordítottunk a PHPT és az FHH elkülönítésére. Az FHH gyakoriságáról nagyon kevés irodalmi adattal rendelkezünk. Prevalenciáját Ausztráliában minimum 1:31250-nek, míg Skóciában minimum 1:15625-nek találták.⁷ Ezek alapján hazánkban 400–600 közötti FHH-egyenlennel kellene számolnunk, a felismert esetek száma azonban ennél jóval kisebb. A parathormon-dependens hypercalcaemiás, azaz PHPT-re gyanús egyének körében végzett két vizsgálat adatait összesítve 100 PHPT-esethez 7 FHH-eset tartozik.^{7,20} Az FHH és a PHPT közötti elkülönítés fontosságára hívja fel a figyelmet az is, hogy a sikertelen PHPT-műtéten átesett betegek körében az FHH gyakoriságát 9%-nak találták.¹¹

A familiáris hypercalcaemia szindrómák klinikánk betegei körében észlelt gyakoriságát több tényező is torzíthatja. A MEN1-hez társuló PHPT vártnál nagyobb gyakoriságát azzal magyarázzuk, hogy klinikánkon nagyszámban kezelünk hypophysis- és neuroendokrin tumoros betegeket. A MEN1 részeként jelentkező hyperparathyreosis gyakoriságát a legtöbb szerző 2–4% között találta.⁴ Az FHH vártnál kisebb gyakoriságát (4,4%) valószínűleg az okozta, hogy a betegség PHPT-

től történő elkülönítésére a tanulmány által átfogott időszak első harmadában kevesebb figyelmet fordítottunk, továbbá a rosszabb együttműködésű betegek esetében a vizeletgyűjtés nehézségei miatt valamennyi szükséges laboratóriumi vizsgálat pontos és hiánytalan elvégzésére nem minden esetben került sor.

A PHPT szimptomatikus és aszimptomatikus formáinak egymáshoz viszonyított gyakoriságára vonatkozó megfigyeléseink is arra utalnak, hogy a PHPT-t ma hazánkban csak a betegek egy kisebb részénél, és csak a kórlefolyás későbbi szakában kórismézzük, leginkább akkor, amikor már többé-kevésbé súlyos csont-, ill. veseszövődmények is kialakultak. Míg az aszimptomatikus esetek aránya Nyugat-Európában és az USA-ban 80% körüli,^{11,22} klinikánk betegei között ez az arány 28% volt.

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy az első 3 életévtizedben kórismézett összes PHPT-beteg örökletes betegségben szenvedett. Örökletes PHPT lehetőségét azonban idősebb korban is célszerű mérlegelni, és a megfelelő laboratóriumi vizsgálatok, családszűrés, szükség esetén a CaSR gén mutációanalízisének elvégzése javasolt.

Köszönetnyilvánítás

Az adatgyűjtésben nyújtott segítségükért köszönetet mondunk Dr. Fütő László, Dr. Györkös Andrea, Dr. Halász Zita, Dr. Jelencsics Zsuzsanna, Dr. Kovács László, Dr. Lakatos Péter, Dr. Nagy Endre, Dr. Szabolcs István, Dr. Valkusz Zsuzsanna kollégáknak.

Irodalom

- Balogh K, Patocs A, Majnik J, Varga F, Illyes G, Hunyady L, Racz K: Unusual presentation of multiple endocrine neoplasia type 1 in a young woman with a novel mutation of the MEN1 gene. *J Hum Genet* 2004; **49**: 380-386.
- Balogh K, Hunyady L, Patocs A, Valkusz Z, Bertalan R, Gergics P, Majnik J, Tóke J, Tóth M, Szücs N, Gláz E, Fütő L, Horányi J, Rác K, Tulassay Z: Az 1-es típusú multiplex endokrin neoplasia klinikai tünetei, diagnózisa és kezelése. A genetikai vizsgálatok hazai tapasztalatai. *Orv Hetil* 2005; **146**: 2191-2197.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 5353-5361.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5658-5671.
- Carling T, Correa P, Hessman O, Hedberg J, Skogseid B, Lindberg D, Rastad J, Westin G, Akerstrom G: Parathyroid MEN1 gene mutations in relation to clinical characteristics of nonfamilial primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 2960-2963.
- Fuleihan Gel-H: Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 2002; **17**(Suppl 2): N51-56.
- Gunn IR, Wallace JR: Urine calcium and serum ionized calcium, total calcium and parathyroid hormone concentrations in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and familial benign hypercalcaemia. *Ann Clin Biochem* 1992; **29**(Pt 1): 52-58.
- Gunn IR, Gaffney D: Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. *Ann Clin Biochem* 2004; **41**(Pt 6): 441-458.
- Haven CJ, Wong FK, van Dam EW, van der Juijt R, van Asperen C, Jansen J, Rosenberg C, de Wit M, Roijers J, Hoppener J, Lips CJ, Larsson C, Teh BT, Morreau H: A genotypic and histopathological study of a large Dutch kindred with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1449-1454.
- Horányi J, Szlávik R, Duffek L, Darvas K, Györke T, Lakatos P, Tóth M: A primer hyperparathyreosis sebészete. *Orv Hetil* 2006; (közlésre elfogadva)
- Marx SJ, Stock JL, Attie MF, Downs RW Jr, Gardner DG, Brown EM, Spiegel AM, Doppman JL, Brennan MF: Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 1980; **92**: 351-356.
- Melton LJ 3rd: The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002; **17**(Suppl 2): N12-17.
- Patocs A, Valkusz Z, Igaz P, Balogh K, Toth M, Varga I, Racz K: Segregation of the V804L mutation and S836S polymorphism of exon 14 of the RET gene in an extended kindred with familial medullary thyroid cancer. *Clin Genet* 2003; **63**: 219-223.
- Patocs A, Klein I, Szilvasi A, Gergics P, Toth M, Valkusz Z, Forizs E, Igaz P, Al-Farhat Y, Tordai A, Varadi A, Racz K, Esik O: Genotype-phenotype correlations in Hungarian patients with hereditary medullary thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2006; **118**: 417-421.
- Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE, Hendy GN: CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2004; **24**: 107-111.
- Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG: Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; **75**: 1297-1303.
- Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, Goldgar D, Conte-Devolx B, Leclerc L, Chabre O, Boneu A, Caron J, Houdent C, Modigliani E, Rohmer V, Schlumberger M, Eng C, Guillausseau PJ, Lenoir GM: Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 487-491.

18. **Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, Yang B, Skarulis MC, Hendy GN, Marx SJ:** Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2002; **81**: 1-26.
19. **Speer G, Toth M, Niller H. H, Salamon D, Takacs K, Miheller P, Patocs A, Nagy Z, Bajnok E, Nyiri P, Varga I, Lakatos P:** Calcium metabolism and endocrine functions in a family with familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; **111**: 486-490.
20. **Stuckey BG, Kent GN, Gutteridge DH, Pullan PT, Price RI, Bhagat C:** Fasting calcium excretion and parathyroid hormone together distinguish familial hypocalciuric hypercalcaemia from primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; **27**: 525-533.
21. **Tóth M, Rác K, Jakab C, Gláz E:** Multiplex endocrin neoplasiák. *Orv Hetil* 1993; **134**: 2187-2194.
22. **Tóth M, Speer G, Patócs A, Salamon D, Lakatos P, Rác K, Tulassay Z:** Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia. *Orv Hetil* 2003; **144**: 2029-2031.
23. **Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd:** The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 433-440.

Levelezési cím: Dr. Tóth Miklós
 Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: totmik@bel2.sote.hu

12. MÁJNAP

A 12. Májnapot a Májbetegekért Alapítvány és a Májkutató Alapítvány közösen rendezi, az Orvosi Hetilap alapításának 150. évfordulója tiszteletére.

Időpont: 2007. május 11. (péntek, 9.30–16.00)

Helyszín: Semmelweis Egyetem Elméleti Tömb, Díszterem (Budapest, IX. Nagyváradi tér)

Szervező: New Instant Bt. (1013 Budapest, Attila út 29., ügyvez. ig.: Blahó Judit)

Program:

9.00	Regisztráció, Kiállítás
9.30	Prof. dr. Fehér János: 1. az Orvosi Hetilap 2. Alkoholos és nem-alkoholos steato-hepatitis
10.15	Dr. med. habil. Lengyel Gabriella: Hepatitis C vírusfertőzés és depresszió
10.45	Dr. Rókus László Ph.D.: Vírushepatitiszek elleni védőoltások: kit, mikor, hányszor oltunk?
11.15	Dr. Péter Zoltán, Ph.D.: A háziorvos szerepe a krónikus B- és C hepatitis felismerésében és kezelésében
11.45	Prof. dr. Ludwig Endre: Antibiotikus kezelés speciális szempontjai májbetegségekben
12.15–13.15	Szünet, Büfé
13.15	Dr. Szalka András: Gombás infekciók krónikus májbetegségekben
13.45	Prof. dr. Nemesánszky Elemér, Prof. dr. Szalay Ferenc, Dr. Telegdy László: Konzílium: interaktív kazuisztikai fórum a hallgatók bevonásával
15.15	Prof. dr. Szalay Ferenc: A metabolikus X szindróma és a máj
15.45	Tesztírás

Regisztrált résztvevők részére 10 kreditpont várható.

Regisztráció: előzetes jelentkezés esetén 3000 Ft, helyszínen 4000 Ft. (+ ÁFA)

Jelentkezés: New Instant Bt., Tóth Andrea T.: 06/1 225-3220, e-mail: newitandi@hu.inter.net

Májbetegekért Alapítvány:
 Dr. Telegdy László elnök
 Dr. Makara Mihály kurátor

Májkutató Alapítvány
 Prof. Dr. Fehér János tiszteletbeli elnök
 Dr. med. habil. Lengyel Gabriella elnök

AZ ENDOTELIN GÉN EXPRESSZIÓ MIOKARDIÁLIS ISCHAEMIA/ REPERFÚZIÓ SORÁN

Dr. Keltai Katalin,⁽¹⁾ Dr. Vágó Hajnalka,⁽²⁾ Dr. Zsáry András,⁽¹⁾ Dr. Karádi István,⁽¹⁾ Dr. Kékesi Violetta,⁽²⁾
Dr. Merkely Béla⁽²⁾

(1) Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők az endotelin-1 (ET-1) mRNS meghatározásához kifejlesztettek egy RT-PCR módszert, melynek segítségével az ET-1 termelődését tanulmányozták kutya in vivo miokardiális ischaemia-reperfúzió modellen. A sinus coronarius endotelin-1 (ET-1), valamint big endotelin-1 (big ET-1) plazmaszintjét immunprecipitáció és Western blot, a preproendotelin-1-mRNS (ET-1-mRNS) szöveti szintjét RT-PCR technikával határozták meg. Ischaemia alatt nem volt szignifikáns változás a plazma ET-1 ($15,2 \pm 4,1 \rightarrow 17,9 \pm 3,8$ fmol/l) és big ET-1 ($14,7 \pm 5,9 \rightarrow 17,3 \pm 5,1$ fmol/l) szintjeiben, míg a miokardiális ET-1-mRNS szintje a miokardiális kiindulás 57,8%-ára csökkent. Reperfúzió során az ET-1 ($23,0 \pm 5,1$ fmol/l) és big ET-1 ($27,2 \pm 7,0$ fmol/l) szintjei szignifikánsan nőttek. Ezzel párhuzamosan az ET-1-mRNS szintje is jelentősen nőtt (244%). Az ischaemia alatt észlelt mRNS-szint-csökkenés oka részben degradáció, részben a hipoxiás sejtek csökkent anyagcseréje. A génexpresszió fokozódása a reperfúzió alatt gyors ET-1-szintézisre utal, ami összefüggésben lehet a reperfúziós aritmiák és az infarktus egyéb szövődményeinek kialakulásával.

Kulcsszavak: endotelin, miokardiális ischaemia/reperfúzió, génexpresszió

Keltai K, Vágó H, Zsáry A, Karádi I, Kékesi V, Merkely B: ENDOTHELIN GENE EXPRESSION DURING ISCHAEMIA AND REPERFUSION

SUMMARY: Coronary sinus endothelin-1 (ET-1) and its precursor big endothelin-1 (big ET-1) levels and also tissue levels of preproendothelin-1 mRNA (ET-1 mRNA) were investigated in an in vivo canine ischaemia-reperfusion model. ET-1 and big ET-1 were obtained by immunoprecipitation and detected by Western blotting. ET-1 mRNA level was assessed by RT-PCR. During ischaemia the plasma ET-1 (15.2 ± 4.1 to 17.9 ± 3.8 fmol/l) and big ET-1 (14.7 ± 5.9 to 17.3 ± 5.1 fmol/l) levels did not change significantly, while myocardial ET-1 mRNA level decreased to 57,8%. During reperfusion an increase of ET-1 (to 23.0 ± 5.1 fmol/l) and big ET-1 (to 27.2 ± 7.0 fmol/l) levels were observed. Simultaneously, ET-1 mRNA level increased, too (244%). The decrease of ET-1 mRNA during ischaemia may be due to degradation and decreased metabolism in the hypoxic cells locally. The increase in gene expression during reperfusion indicates rapid ET-1 synthesis which can be associated with reperfusion arrhythmias and other complications of acute myocardial infarction.

Key words: endothelin, myocardial ischaemia/reperfusion, gene expression

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 160–164.

A huszonegy aminosavból álló endotelin-1 (ET-1) a jelenleg ismert leghatékonyabb vazokonstriktor peptid. Az ET-1 az endotelin fehérjecsalád tagja, főképpen az endothel és vaszkuláris simaizomsejtek termelik, de kimutatták a szívizomzatban, tüdőben, veseparenchymában is.^{3,16} Különböző stimulusok, mediátorok perccen belül elindítják az ET-1-mRNS átírást, és így az ET-1 termelődését és kibocsátását. A 203 aminosavból álló preproendotelin-1-ből egy furin típusú enzim segítségével alakul ki a 39 aminosavas prohormon, a big ET-1. A big ET-1-ből az endotelinkonvertáló enzim (ECE) hozza létre az aktív fehérjét, az ET-1-et (*I. ábra*). A termelődött ET-1 75%-a a sejtek abluminális

oldala felé szecernálódik, így az ET-1-et inkább parakrin, mint endokrin hormonnak tekinthetjük. Ennek ellenére a plazmakoncentrációk jól tükrözik az ET-1 termelődését és kibocsátását.⁶ Mind klinikai, mind kísérletes akut ischaemiás vizsgálatok során kimutatták, hogy az ET-1 szerepet játszik a szívizom-károsodás kialakulásában és a malignus kamrai ritmuszavarok előfordulásában.^{4,14} Kérdéses azonban, hogy a plazma ET-1-szintjének emelkedése az ischaemiás miokardium fokozott termelésének következménye-e.

Kutya szív ischaemia/reperfúziós modelleken a sinus coronariusból vett mintákból az ET-1 emelkedett plazmaszintjét mutatták ki reperfúzió alatt.¹⁵ Egy másik

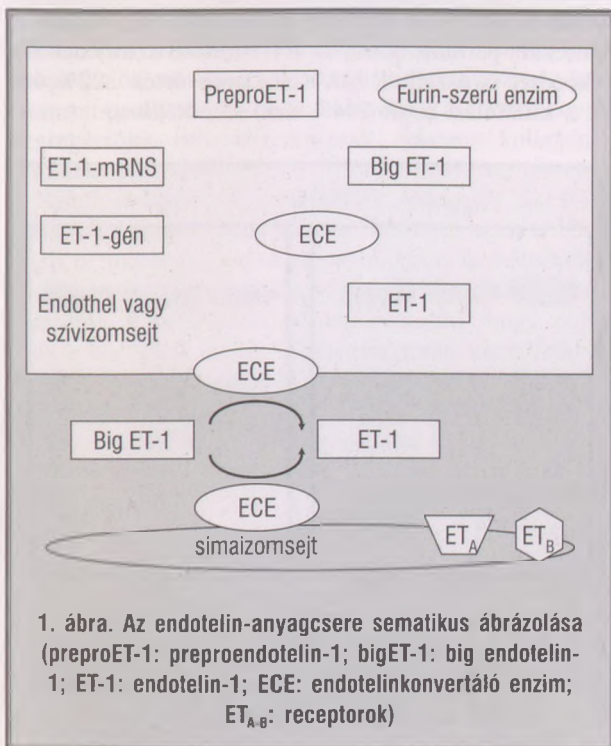
kutyákon végzett vizsgálatban nem sikerült ET-1-emelkedést kimutatni ischaemia/reperfúzió során.⁵

Vizsgálatunk célja volt az ET-1 és annak prekuzora, a big ET-1 plazmaszintjének, valamint az ET-1-mRNS szöveti szintjének meghatározása *in vivo* kutya ischaemia/reperfúziós modellen. Célunk volt az ET-1-mRNS képződésének meghatározására egy megfelelő RT-PCR módszer kifejlesztése, mellyel az mRNS-meghatározás pontosabban és érzékenyebben történhet.

Anyag és módszer

Kísérleti felépítés

A vizsgálatot kilenc, mindkét nembeli keverék kutyán végeztük (súly: 22,7±1,9 kg). Az általános anesztéziát Na-pentobarbitállal (30 mg/kg iv.) hoztuk létre és szükség szerint további anesztetikumot adagoltunk. Endotracheális intubálást követően az állatokat szoba-levegőn lélegeztettük. Thoracotomiát végeztünk a bal V. bordaközben és megnyitottuk a pericardiumot. Izoláltuk a bal elülső leszálló artériát (RDA) és egy elektromágneses áramlásmérőt helyeztünk el. Az RDA II. diagonális ága alá egy hurkot helyeztünk el a későbbi lefogáshoz. Az artériás vérnyomást, a koronáriaáramlást és az EKG-t folyamatosan regisztráltuk. Az RDA 30 perces lefogása után további 90 perces reperfúziós időszakot figyeltünk meg. Vér- és szívmintát vettünk az RDA lefogása előtt, közvetlenül a felengedés után és a reperfúzió 90. percében. A miokardiumbiopsziát az ischaemiás terület epikardiális felszínéről vettük (Biopsy Forceps, Johnson & Johnson). A kísérlet végén a korábban lefogott RDA-ba Evans-kék festéket fecskendeztünk a bal kamrai ischaemiás tömeg meghatározására, a festék megoszlását post mortem patológiai vizsgálat során értékeltük.



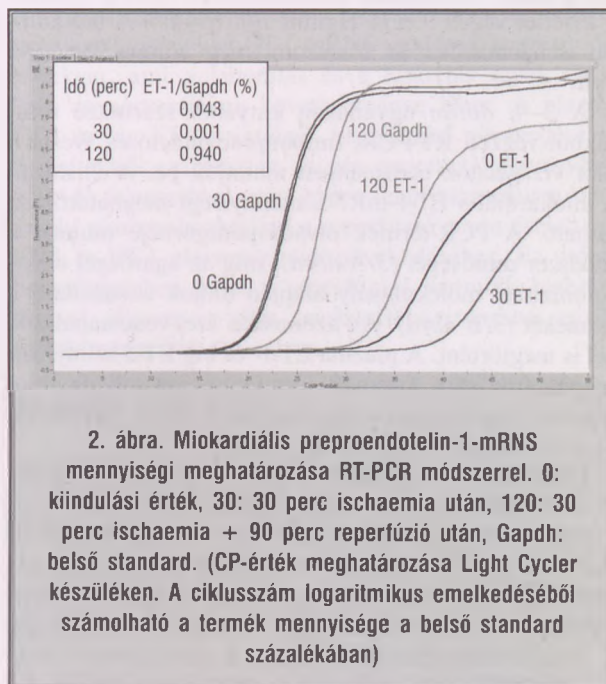
Biokémiai vizsgálatok

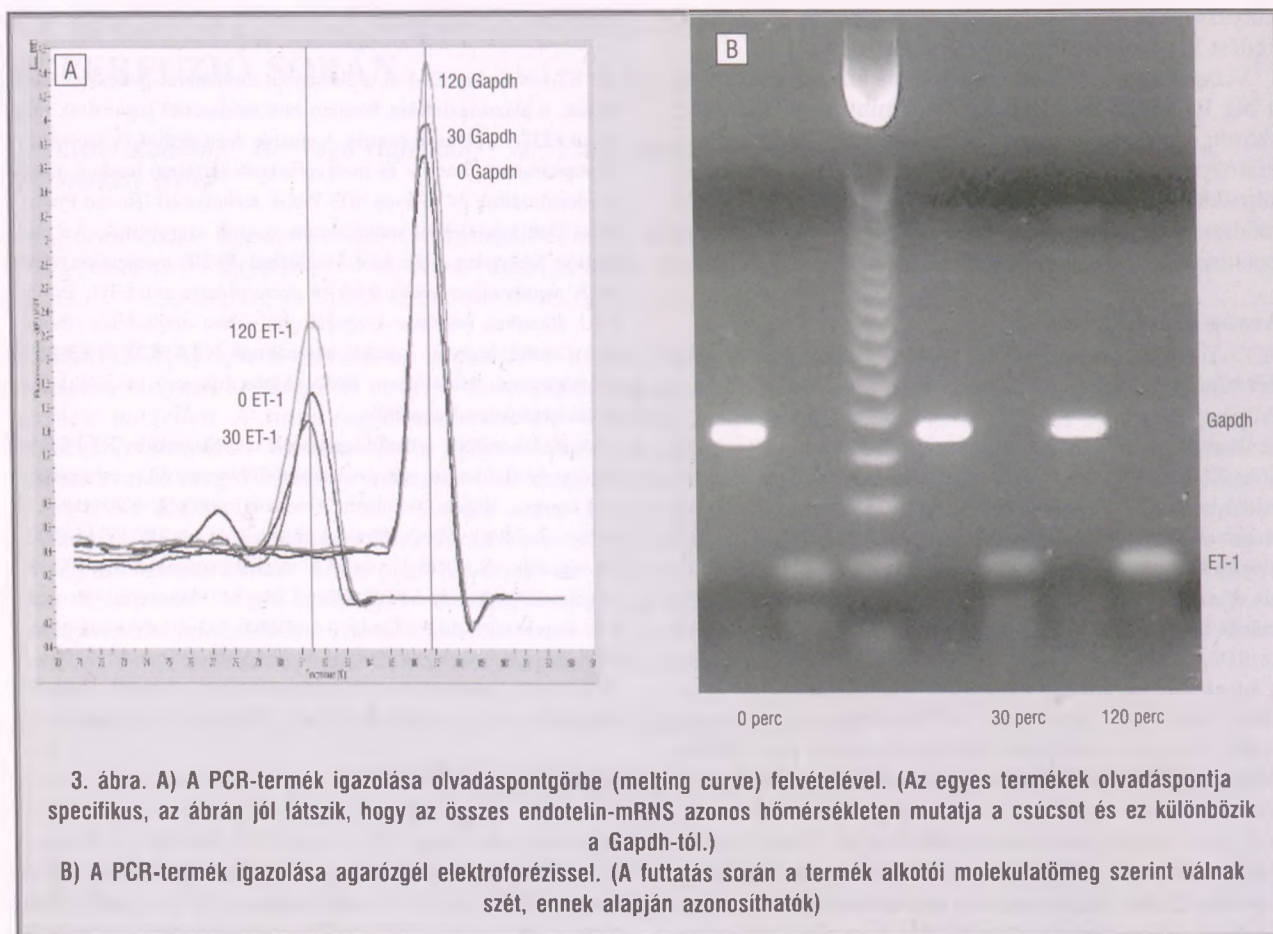
Az ET-1-et és big ET-1-et a plazmából immunprecipitációval tisztítottuk, a plazmaszinteket Western blot módszerrel határoztuk meg. 50 µl EDTA-s plazmát protein A-agaróz segítségével kicsaptunk. A precipitátumot glicerín- és merkaptóetanol-tartalmú loading pufferrel denaturáltuk és 15%-os SDS-PAGE technikával (Biorad Protean II xi Cell készüléken) molekulásúly szerint szeparáltuk. Az elválasztott fehérjéket Nova blot készüléken PVDF membránra vittük át. A membránhoz kötött fehérjék azonosítására anti-ET-1, anti-big ET-1 alkalikus foszfatáz konjugált anti-rabbit antitesteket (Biomedica GmbH, Vienna, Austria) használtunk NBT-BCIP festéssel. A denzitometriát Fluorochem 8900 (Alpha Innotec) készülékkel és annak szoftverével végeztük.

Az ET-1-mRNS szöveti szintjének meghatározása RT-PCR-rel történt. Az ischaemiás szívmusclevtől biopsziával nyert anyagból TRI reagens (Sigma, Steinheim, Germany) segítségével izoláltuk az RNS-t. Az RNS-cDNS átírást Enhanced Avian HS RT-PCR kittel végeztük. A cDNS mennyiségi meghatározásához Light Cycler FastStartDNA Master SYBR Green I (Roche, Mannheim, Germany) kitet használtunk Light Cycler készüléken. Az alkalmazott primereket Primer 3 Design szoftver segítségével online terveztük. A PCR-termék azonosítását szekvenenciaanalízissel végeztük (ABI 310 készülék).

Statisztikai módszerek

Az eredményeket átlag±SEM formátumban tüntettük fel, kivéve az ET-1-mRNS szöveti szintjeit, melyeket a megfelelő kontroll arányában fejeztük ki. A statisztikai analízishez ANOVA módszert alkalmaztunk. A különbségeket p<0,05 esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.





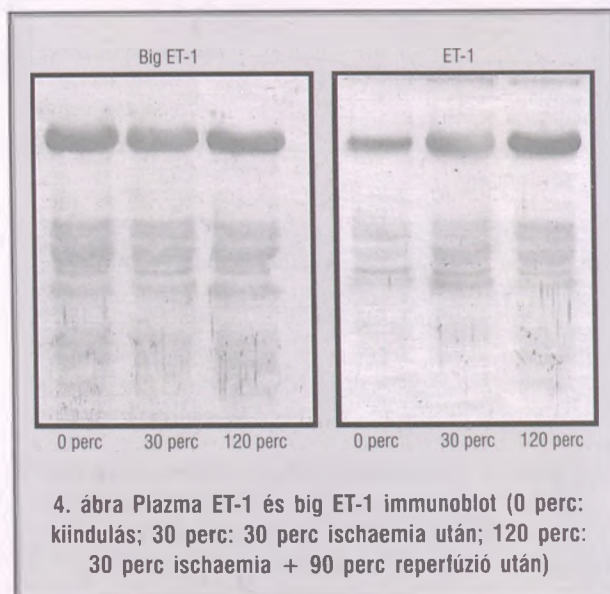
Eredmények

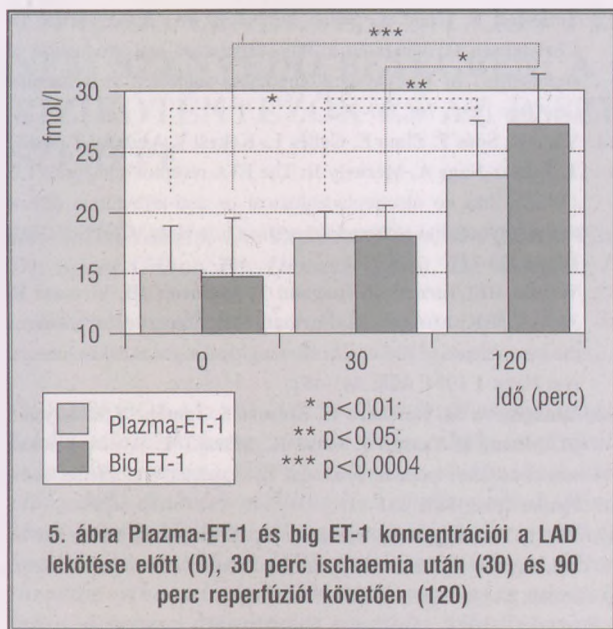
Az állatok vérnyomása kiinduláskor $111,5 \pm 11$ Hgmm, a kísérlet végén 99 ± 11 Hgmm volt ($p=ns$). A bal kamrai ischaemiás és az összizomtömeg aránya $28 \pm 6,6\%$ volt.

A 2–4. ábrán ugyanazon kutyából származó mintákból végzett RT-PCR, immunprecipitáció és Western blot vizsgálatok eredményeit mutatjuk be. A 2. ábrán a miokardiális ET-1-mRNS mennyiségi meghatározása látható. A PCR-termék olvadáspontgörbéje mutatja a módszer minőségét (3/A ábra), míg az agarózgél elektroforézissel molekulásúly alapján tudjuk azonosítani a terméket (3/B ábra). Az azonosítás szekvenanciaanalízissel is megtörtént. A plazma ET-1- és big ET-1 szintjének meghatározására használt immunprecipitáció és -blot módszer segítségével a meghatározni kívánt termék jól és pontosan azonosítható (4. ábra).

Ischaemia alatt a plazma ET-1- és big ET-1-szintje nem változott szignifikáns mértékben ($15,2 \pm 4,1$ vs. $17,9 \pm 3,8$ fmol/ml, ill. $14,7 \pm 5,9$ vs. $17,3 \pm 5,1$ fmol/ml). Az ET-1 gén expressziója a szívizomban ischaemia során 57,8%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest. Reperfúzió alatt szignifikáns emelkedést észleltünk a plazma-ET-1-értékekben mind a kiinduláshoz (*0), mind a 30 perces ischaemiához (*30) képest ($23,0 \pm 5,1$

fmol/ml, $p_{*0} < 0,01$, $p_{*30} < 0,05$). A big ET-1 is hasonlóan változott ($27,2 \pm 7,0$ fmol/ml, $p_{*0} 0,0004$, $p_{*30} < 0,01$). A fentiekkel párhuzamosan az ET-1-mRNS szintjének növekedését is észleltük (az ischaemiás érték 322%-ára, ill. a kiindulási érték 244%-ára) (5., 6. ábra).



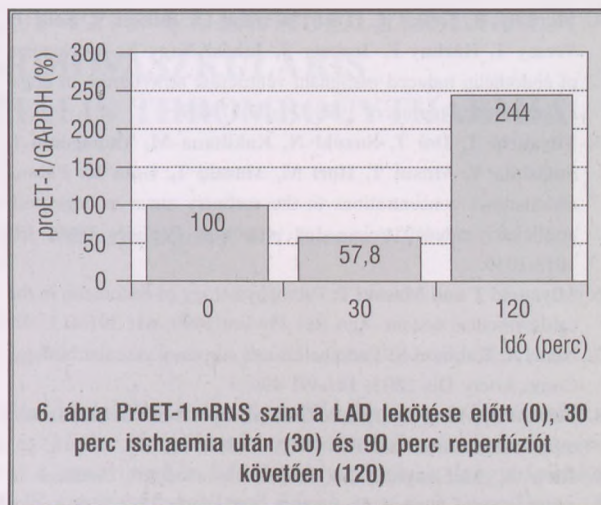


Megbeszélés

A plazma-ET-1-koncentrációk összefüggést mutatnak számos betegség súlyosságával. Ilyenek a pangásos szívelégtelenség, miokardiális infarktus, postischaemiás veseelégtelenség, pulmonális hypertonia, asztma vagy szubarachnoideális vérzés okozta vazospazmus.^{1,8,11} Számos aterogén és ischaemiát okozó faktor szintje korrelál az ET-1 koncentrációjával. Instabil anginában az ET-1-szint magasabb, mint stabil anginában. Miokardiális infarktusban plazmaszintje az egyéves túlélés önálló prognosztikai faktora.^{7,9} Az ET-1 magas szintje kedvezőtlen a koronáriakeringésre, mert direkt vazokonstriktót, növekedési faktorok aktiválásával simaizomsejt-proliferációt okoz, stimulálja a thrombocyták aggregációját, intimahiperpláziát, fokozott kollagén-1-szintézist idéz elő.

Kifejlesztettünk egy RT-PCR módszert az ET-1-mRNS termelésének pontos meghatározására. Speciális primereket terveztünk, a módszert molekulásúly-, olvadáspont-meghatározással és szekvenciaanalízissel igazoltuk. Vizsgálataink során kimutattuk, hogy az ET-1 és a big ET-1 szintje ischaemia során kismértékben, reperfüzió során szignifikánsan növekedett. Az ET-1-mRNS gén expressziója ischaemia alatt csökkent, reperfüzió során pedig növekedett.

Miokardiális infarktusban és más ischaemiás körkékben, mint pl. postischaemiás veseelégtelenségben vagy ischaemiás stroke-ban a plazma ET-1-szintjének emelkedését mutatták ki.^{2,10,17} A plazma-ET-1-szint emelkedését írták le patkány és kutya miokardiális ischaemia/reperfüziós modellekben is.^{12,15} Sertésen végzett kísérletekben ischaemia során a szívizomsejtek fokozott ET-1-termelését találták, míg hasonló reakció nem volt tapasztalható az ischaemiának kitett vaszkuláris endothel- és simaizomsejtekben.¹³ Az emelkedett



ET-1-szint kedvezőtlen a koronáriakeringésre a vazokonstriktor, sejtproliferatív hatása miatt.

Az ET-1-szintek gyors emelkedése a reperfüzió kezdetén arra utal, hogy az ischaemia felengedésekor mért ET-1 és big ET-1 nem származhat fokozott génexpresszió hatására létrejövő új szintézisből. Ezt támasztja alá a génexpresszió alacsony szintje is. Egyes feltevések szerint ischaemia alatt a sejtekből ET-1 szabadul ki, de ezt csak reperfüzió alatt, a kimosás hatására észleljük. A plazma ET-1 és big ET-1 szintjének kisfokú növekedése ischaemia alatt a szekréciónak az intraluminális oldal felé való áttevődéséből is adódhat. A kibocsátási arányok változása válasz lehet az ischaemiás endothelkárosodásra.

Következtetések

Kutya ischaemia/reperfüziós modellünkben az ischaemiás szívizomszövet ET-1-mRNS génjének expressziója csökkent, ami a lebomlás és a hipoxiás sejtek csökkent anyagcseréjének következménye lehet. A plazma ET-1 és big ET-1 szintjének kismértékű növekedése az ép sejtekből származhat. A gén expresszió fokozódása a LAD felengedése után gyors fehérjeszintézisre utal, amely részben hozzájárul a reperfüzió során észlelt big ET-1 és ET-1 plazmaszintek növekedéséhez. Ez utóbbi összefüggésben lehet a reperfüziós aritmiák kialakulásával, illetve az akut miokardiális infarktus egyéb szövődményeivel.

Irodalom

1. Battistini B, Kingma Jr. JG: Changes in plasma levels of ET-1 and its precursor, big ET-1, in the arterial and venous circulation following double myocardial ischaemia-reperfusion injury in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; **36(Suppl 1)**: S215-220.
2. Chan L, Chittinandana A, Shapiro JL, Shanley PF, Schrier RW: Effect of an endothelin-receptor antagonist on ischaemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1994; **266**: F135-138.
3. Levin, ER: Endothelins. *N Eng J Med* 1995; **333(6)**: 356-363.

4. **Merkely B, Gellér L, Tóth M, Kiss O, Kékesi V, Solti F, Vecsey T, Horkay F, Tenczer J, Juhász-Nagy A:** Mechanism of endothelin induced malignant ventricular arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; **31**: S437-439.
5. **Miyauchi T, Doi T, Suzuki N, Kakihana M, Yamaguchi I, Sugishita Y, Mitsui T, Hori M, Masaki T, Goto K:** Plasma endothelin-1 concentrations in the coronary sinus in dogs with arteficially induced myocardial infarction. *Peptides* 1992; **13**: 1013-1015.
6. **Miyauchi T and Masaki T:** Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Ann Rev Physiol* 1999; **61**: 391-415.
7. **Noori A, Kabbani S:** Endothelins and coronary vascular biology. *Coron Artery Dis* 2003; **14**: 491-494.
8. **Pernow J, Wang QD:** Endothelin in myocardial ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1997; **33(3)**: 518-526.
9. **Rich S, McLaughlin V:** Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. *Circulation* 2003; **108**: 2184-2190.
10. **Ritthaler T, Gopfert T, Firth JD, Ratcliffe PJ, Kramer BK, Kurtz A:** Influence of hypoxia on hepatic and renal endothelin gene expression. *Pflugers Arch* 1996; **431(4)**: 587-593.
11. **Sam F, Colucci WS:** Role of endothelin-1 in myocardial failure. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; **111(5)**: 417-422.
12. **Tsuji S, Sawamura A, Watanabe H, Takihara K, Park SE and Azuma J:** Plasma endothelin levels during ischaemia and reperfusion. *Life Sci* 1991; **48**: 1745-1749.
13. **Tonessen T, Giaid A, Saleh D, Naess PA, Yanagisawa M, Christensen G:** Increased in vivo expression and production of endothelin-1 by porcine cardiomyocytes subjected to ischaemia. *Circ Res* 1995; **76**: 767-772.
14. **Vágó H, Soós P, Zima E, Gellér L, Kékesi V, András T, Szabó T, Juhász-Nagy A, Merkely B:** The ETA receptor antagonist LU 135 252 has no electrophysiological or anti-arrhythmic effects during myocardial ischaemia/reperfusion in dogs. *Clin Sci* 2002; **103**: S223-227.
15. **Velasco CE, Turner M, Inagami T, Atkinson JB, Virmani R, Jackson EK, Murray JJ, Forman MB:** Reperfusion enhances the local release of endothelin after regional myocardial ischaemia. *Am Heart J* 1994; **128**: 441-451.
16. **Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T:** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1998; **332**: 411-415.
17. **Ziv I, Fleminger G, Djaldetti R, Achiron A, Melamed E, Sokolowsky M:** Increased plasma endothelin-1 in acute ischaemic stroke. *Stroke* 1992; **23**: 1014-1016.

Levelezési cím: Dr. Keltai Katalin
 Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika
 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
 E-mail: keltaikati@freemail.hu

TÍPUSOS DIABETESSES TALPI FEKÉLY EGY CUKORBETEGSÉGBEN NEM SZENVEDŐ BETEGBEN: A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK ÉS AZ ESSZENCIÁLIS THROMBOCYTHAEMIA SZEREPE

Dr. Sallai László, Dr. Lakatos Péter, Dr. Tímár Csaba, Dr. Putz Zsuzsanna, Dr. Istenes Ildikó,
Dr. Speer Gábor, Dr. Demeter Judit, Dr. Kempler Péter

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az 54 éves férfibeteget sebész utalta kórházba 3 éve fennálló típusos talpi trophikus fekély miatt. A beteg tünetei és az elvégzett fizikális és eszközös vizsgálatok egymással összhangban súlyos szenzoros neuropathiát igazoltak az elváltozás hátterében. A neuropathia kóroki tényezőjeként leggyakrabban előforduló diabetes mellitus és krónikus alkoholizmus közül egyik „klasszikus” kórok sem volt igazolható. Az idegi károsodás hátterében kardiovaszkuláris rizikófaktorok voltak kimutathatók; a beteg dohányzott, emellett hypertoniát, csökkent HDL-koleszterin-szintet mértek, az emelkedett thrombocytaszám hátterében esszenciális thrombocythaemia igazolódott. A nem gyógyuló talpi fekély és a radiológus által véleményezett osteomyelitis miatt a sebész amputációt javasolt. Alfa-liponsav- és pamidronátinfúziók, megfelelő antihypertenzív kezelés és simvastatinterápia, ágynyugalom mellett a tünetek jelentős mértékben regrediáltak. Az esszenciális thrombocythaemia diagnózisának megerősítése után a kezelést hydroxyureával egészítették ki. A thrombocytaszám csökkent, a vérnyomás tartósan normálissá vált, a trophikus ulcus regrediált, és az amputáció elkerülhető volt. Az eset jól érzékelteti, mennyire fontos a pontos kórokok feltárása a terápia sikere szempontjából.

Kulcsszavak: neuropathia diabetica, trophikus ulcus, esszenciális thrombocythaemia

Sallai L, Lakatos P, Tímár C, Putz Zs, Istenes I, Speer G, Demeter J, Kempler P: TYPICAL DIABETIC FOOT ULCER IN A NONDIABETIC PATIENT: THE ROLE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND ESSENTIAL THROMBOCYTHAEMIA

SUMMARY: We report on a 54 year old patient with typical diabetic foot ulcer existing for three years. The symptoms and medical examinations revealed extremely severe sensory neuropathy as the cause of the ulceration. Diabetes mellitus and chronic alcoholism represent the main pathogenic factors of neuropathies, but in this case there was no history of these “classical” diseases. However, traditional risk factors – hypertension, heavy smoking, lower serum HDL level – just as essential thrombocythaemia were identified as potential risk factors of neuropathy. Based on the non-healing ulceration and osteomyelitis diagnosed by the radiologist, amputation was indicated by the surgeon. Key components of the treatment were alpha lipoic acid and pamidronate infusion, adequate antihypertensive treatment and simvastatin. After confirmation of diagnosis of essential thrombocythaemia, hydroxyurea was added to the treatment. The platelet number dropped, the mild hypertension normalized, and the foot ulcer started to heal and the amputation could be prevented. In summary, our case report confirms as well that correct identification of pathogenic factors is a key component of therapeutic success.

Key words: diabetic neuropathy, trophic ulcer, essential thrombocythaemia

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 165–170.

A neuropathia a perifériás és autonóm idegek változatos megjelenésű és lokalizációjú degeneratív károsodása. Általában nem önállóan jelentkező tünetegyüttes, hanem más betegségek szövődményeként kialakuló kórkép. A neuropathiát okozó betegségek számát napjainkban mintegy 3–400-ra teszik. Közülük mindenképpen kiemelendő a diabetes mellitus és a krónikus

alkoholizmus, melyek együttesen az esetek mintegy kétharmadáért tehetőek felelőssé.⁶

A diabeteses betegek körében a talpi fekélyek prevalenciája kb. 3–8%,⁴ a patogenezisben a szenzoros, motoros és autonóm neuropathia egyaránt kulcsszerepet játszik. A szenzoros neuropathia következtében a láb érzéketlenné válik, ezért a betegek észrevétlenül

szenvednek el kisebb traumákat. Az autonóm neuropathia következményeként, részben az arteriovenosus shuntkeringés előtérbe kerülése miatt a lábon oedema, a mikrotraumáknak kevésbé ellenálló száraz bőr, a motoros következményeként pedig izomatropia és lábdeformitás alakul ki. A diabeteses fekélyek kialakulásában a fentiek mellett oki tényezőként az ízületi mozgások beszűkülése, a megváltozott statika és a perifériás ér-betegség jelölhető meg. Ezen tényezők összessége miatt a kisebb sérülések hatására is könnyen alakul ki helyi, nehezen kezelhető infekció.^{1,11,13}

Napjainkban egyértelműen a neuropathiát tekintjük a diabeteses láb vezető kóroki tényezőjének. Az elvégzett alsó végtagi amputációk incidenciája 2,8 és 43,9 közé tehető évenként és százezer lakosonként, melyeknek 25–90%-a áll összefüggésben a diabetezzel.¹⁰ A hazánkban cukorbetegség körében elvégzett alsó végtagi amputációk száma évtizedek óta 3–4000 közötti. Különbségek mutatkoznak a fejlett és fejlődő országok, valamint az európai nemzetek között is, de a közvetlen és korrek összehasonlítás az eltérő felmérések miatt nehéz. Annyi azonban megállapítható, hogy a diabeteses láb a cukorbetegség incidenciájának és prevalenciájának növekedésével egyre nagyobb egészségügyi és gazdasági problémát okoz világszerte.

Esetismertetés

Az 54 éves férfit beteget sebész utalta osztályunkra 2005 júliusában a jobb talpon észlelt, 7×9 mm átmérőjű, 4 mm mélységű, típusosan neuropathiás trophikus ulcus hátterének tisztázása céljából (1/A ábra). A beteg elmondása szerint ez a fekély kb. 3 éve fennállt, több alkalommal váladékozott, de „együtt lehetett élni vele”. Orvoshoz eredetileg a bal hallux disztális percén, a körmöt is beszűrő, 10 napja nedvedző, lázkiugrásokkal (max.: 38,9 °C) társuló fekély miatt



1/A. ábra. A beteg felvételekor készült fénykép. Súlyos neuropathia következtében kialakult típusos elhelyezkedésű és morfológiájú trophikus ulcus. Megfigyelhető a motoros neuropathiára utaló kalapácsujj, a 2. ujjon lévő kisebb nekrotikus lézió, valamint a fekély szegélyének nekrotikus állapota

fordult, amely miatt ismételt sebészeti ellátásban részesült (2. ábra). A beteg kórelőzményében hypertonia és alkalmankénti palpítációérzéssel járó epizódok szerepeltek. Sem diabetes mellitus, sem krónikus alkoholizmus nem volt ismert a kórelőzményben. További rizikófaktorként a krónikus dohányzás (30 éve napi két doboz) említendő. Távlatos anamnéziséből kiemelendő egy 25 évvel ezelőtti toxikus adenoma miatt végzett pajzsmirigyműtét, a rendelkezésre álló adatok szerint a beteg az elvégzett beavatkozás óta euthyreotikus volt. Más, a neuropathiával potenciálisan összefüggésbe hozható betegség (anyagcserezavar, exogén intoxikáció, infekció, szisztémás betegség, idült májbetegség, krónikus veseelégtelenség, neurológiai betegség, organikus szívbetegség) nem volt kideríthető, alsó végtagi keringészavar nem állt fenn. A klinikai felvételekor a gyógyszerelése az alábbi volt: 1×50 mg metoprolol, 2×400 mg pefloxacin. Testmagassága 192 cm, testtömege 90,6 kg, a BMI-je 24,6 kg/m² volt.

Fizikális statusából a jobb talpon, ill. a bal halluxon lévő fekélyeken kívül kiemelendő a mindkét boka körül tapasztalható oedema és ezen területek cyanotikus elszíneződése, hidegsége. A felvételkor mért vércukorérték 5,2 mmol/l, a 75 g-os OGTT 0. perces értéke 5,3 mmol/l, a 120. perces pedig 5,2 mmol/l volt, a HbA_{1c} értéke 6,0%: diabetes mellitus tehát valóban nem állt fent. Laboratóriumi eredményei közül enyhe fokú leukocytosis (10,9 G/l), emelkedett CRP (20,90 mg/l) mellett emelkedett thrombocytaszáma (589 G/l) és csökkent HDL-koleszterin-szintje (0,70 mM) érdemel említést.

A klinikánkon működő Neuropathia Laboratóriumban elvégzett vizsgálatok közül a Neurometerrel mért áramérzet-küszöbértékek¹² (Current Perception Threshold, CPT) mindkét oldali felső végtagon korai hyperaesthesiás típusú vékonyrost-károsodást mutattak, míg az alsó végtagokon mindhárom vizsgált szenzoros rosttípus esetében extrém súlyos fokú, hypaesthesiás károsodás igazolódott. A károsodás mértéke elérte a műszer méréshatárát mindhárom szenzoros



1/B. ábra. Egy hónappal a kórházi kezelés után készült felvétel. Látható a fekély szélén a sarjszövetképződés, valamint a 2. ujjon lévő nekrotikus terület gyógyulása

rosttípus esetében. A kardiovaszkuláris reflexesztek vizsgálata enyhe paraszimpatikus autonóm neuropathiát igazolt.

A Medoc rendszerrel¹⁶ végzett vizsgálat során meghatároztuk a bal lábháton és a bal kéz thenar régiójában a hideg- és melegérzet-küszöbértékeket. A bal lábháton a melegérzet küszöbértéke 49,5 °C, a hidegérzet küszöbértéke 14,2 °C volt. Ezek az értékek jelentős fokú vékony mielinizált, valamint nem mielinizált idegrostkárosodásra utaltak. A bal kéz vizsgálata során ezen értékek a referenciatartományon belül voltak (melegérzet: 35,2 °C; hidegérzet: 30,2 °C), idegrostkárosodás nem volt kimutatható. A Medoc rendszer részét képező VSA 3000 készülékkel vizsgálva a bal hallux vibrációérzete az alkalmazható legerősebb ingerléssel sem volt kiváltható, ami igen súlyos fokú károsodásra utal. A bal mutatóujj disztális percének ingerlésekor kóros eltérés nem mutatkozott, a referenciatartományon belüli értéket kaptunk (VDT – Vibration Detection Threshold: 0,35; Normál: 0–2,63). A dinamikus pedobarográfus vizsgálat során a legnagyobb talpi nyomás kóros mértékben emelkedettnek bizonyult, 90 N/cm² (norm. 60 N/nm²). E nyomásfokozódás a jobb lábon volt detektálható, a hallux, illetve a III-as, IV-es ujj metatarsusfejecsek régiójában. Az igen magas nyomásnak kitett területeken neuropathiás fekély kialakulásával kell számolnunk. A hangvillával mért vibrációs küszöbérték a bal halluxon 6 volt, amely a szenzoros neuropathia gyanújele, a belboka tájékon, illetve a bal kéz thenar régiójában vizsgálva hetes volt. Összességében tehát a beteg tünetei és a fizikális és eszközös vizsgálatok egymással összhangban súlyos szenzoros neuropathiát igazoltak.

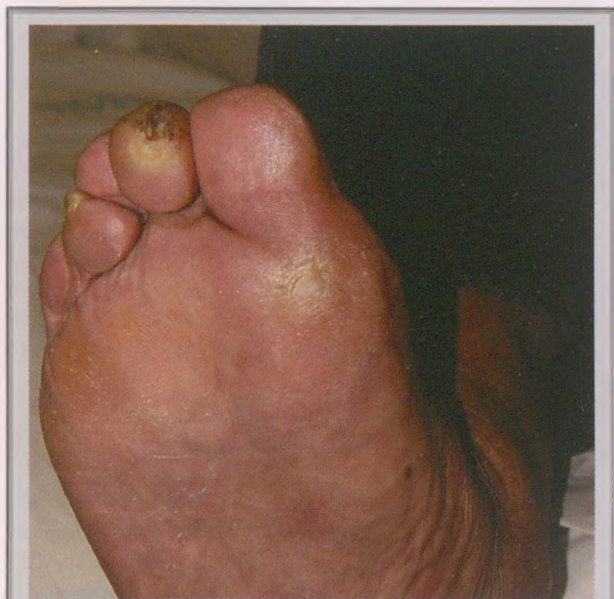
Felvételkor a jobb lábfejről készített röntgenképen jelentős mértékű osteopenia látszott (3/A. ábra), azonban a 3 hónappal korábban készült, hozott felvételhez képest változás nem volt. Ez a körülmény osteomyelitis fennállása ellen szólt. Tekintettel arra, hogy a beteg esetében súlyos fokú neuropathia igazolódott és nem akut folyamattal állunk szemben, az osteolysist mikrocirkulációs zavar, arteriovenosus shuntkeringés és neuropathia talaján kialakult (a dia-

betesben megfigyelhető elváltozáshoz – a Charcot lábhoz – hasonló) osteopathiának tekintettük. Ennek kezelésére 3 adag (3×30 mg) pamidonátinfúziót adtunk, kiindulva abból, hogy a biszfoszfonátok fájdalomcsökkentő és mikrocirkulációs zavart javító hatását Charcot-lábon bizonyították.⁵

Az extrém súlyos neuropathia kezelésére α-liponsav¹⁷ (Thiogamma, 600 mg/nap adagban) infúziót alkalmaztunk. Tekintettel arra, hogy a beteg az egy hete tartó pefloxacinkezelés mellett is szubfebrilis volt, 4×300 mg clindamycint (Dalacin-C) adtunk, e kezelés mellett szubfebrilitása megszűnt. A metoprolol helyett 2×6,25 mg carvedilol és enalapril+hydrochlorothiazidot alkalmaztunk a hypertonia kezelése céljából. A perifériás mikrocirkuláció javítására pentoxiphyllin-infúziót adtunk.

Az alkalmazott kezelés mellett négy nap alatt a jobb boka körüli oedema teljesen, a bal boka körüli nagyrészt megszűnt. Ez a körülmény retrospektíve is alátámasztja, hogy legalább részben neuropathiás oedemáról lehetett szó. A cyanosis eltűnt, a lábfej normális hőmérsékletűvé vált. A bal lábfej felvételkor észlelt nagyfokú érzéketlensége jelentősen javult.

Hazabocsátásakor 2×6,25 mg carvedilol, reggel 20 mg enalapril+12,5 mg hydrochlorothiazid, reggel 300 mg acetyl-salicilsav, este 20 mg simvastatin, 3×1 t. (á: 600 mg) α-liponsav, benfotiamin, piridoxin+cyanocobalamin (Milgamma N) és magnézium adását javasoltuk. A beteg távozását követően egy hónap múlva jelentkezett újra klinikánkon kontrollvizsgálat céljából. A dohányzást jelentős mértékben csökkentette, a fenti gyógyszerek mellett palpációérzésről nem számolt be, hypaesthesiaja szubjektíve tovább javult, vérnyomása átlagosan 130/80 Hgmm körül mozgott, jobb oldali talpi fekélye számottevően regrediált: egy hónappal a kezelés megkezdése után az ulcus mélysége 2 mm-re csökkent, a seb szélén sarjszövet burjánzása volt megfigyelhető (1/B ábra); az osteopenia regressziót mutatott (3/A ábra); egy év elteltével a fekély pedig teljesen gyógyult (1/C ábra). A vérképvizsgálat azonban ismét igen nagy trombocytaszámot (853 G/l) mutatott, ezért – életkorát figyelembe véve – felvetődött esszenciális thrombocythaemia lehetősége, amit a később elvégzett csontvelőbiopszia igazolt. Hematológiai konzílium véleménye alapján a thrombocythaemiát hydroxyurea adásával kezdtük el kezelni, aminek hatására a trombocytaszám 2006 januárjára



1/C. ábra. Egy évvel a kezelés megkezdése után készült felvétel. A jobb lábon lévő fekély gyógyult



2. ábra. A beteg a bal hallux disztális percén kialakult fekély miatt fordult orvoshoz

500 G/l körüli értékre csökkent. A molekuláris biológiai vizsgálatok JAK-2 V617F mutációt erősítettek meg.^{2,9}

Megbeszélés

Klinikánkra a beteg típusos diabeteses fekélynek imponáló elváltozással érkezett, azonban diabetes nem állt fenn. Betegünk tünetei, a fizikális és eszközös vizsgálatok egymással összhangban súlyos szenzoros neuropathiát igazoltak a talpi fekély hátterében, az obliteratív verőérbetegség patogenetikai szerepe kizárható volt. Potenciális kóroki tényezőként számos rizikótényező (do-

hányzás, hypertonia, csökkent HDL-koleszterin) fennállása volt igazolható, másrészt eddig fel nem ismert esszenciális thrombocythaemiára derült fény.

Amint erre az EURODIAB IDDM Szövődményvizsgálat, valamint az EURODIAB Prospective Study adatai rámutattak, mind az autonóm, mind a szomatikus neuropathia kialakulása és progressziója szoros korrelációt mutat a klasszikus rizikófaktorokkal.^{7,14} Ezek a tényezők vélhetőleg a mikrocirkuláció károsításán keresztül járulhatnak hozzá a neuropathia kialakulásához.⁸

Esetünkben – annak ellenére, hogy a betegnek kitűzött időpontja volt alsó végtagi amputációra – „kombinált” konzervatív terápiát kezdtünk. A neuropathia kezelése céljából a terápia alappilléreinek tekinthető, antioxidáns hatású α -liponsav,¹⁵ valamint a perifériás keringés javítását célzó pentoxiphyllininfúziós kezelés mellett tartósan sikerült normalizálni a beteg vérnyomását, sztatint, aspirint adtunk, majd a parenterálisan adott gyógyszereket per os folytattuk. A kezelés hatására az addig perzisztáló, ill. progrediáló fekély regrediált, szélén sarjszövet képződése indult meg, az amputáció elkerülhető volt. Érdeemes megjegyeznünk, hogy az egyértelmű javulás már a klinikai észlelés alatt, ill. az azt követő első hónap során detektálható volt. A hospitalizáció során mérsékelten emelkedett thrombocytaszám még magyarázhatónak tűnt a gyulladásos folyamat kísérőjelenségeként, ugyanakkor a markáns javulás mellett észlelt thrombocytaszám-emelkedés hematológiai betegség alapos gyanúját keltette. Ezt a csontbiopszia, ill. a molekuláris biológiai módszerekkel igazolt JAK-2 pontmutáció megerősítette. Az esszenciális thrombocythaemia, mint a mikrocirkulációt súlyosan károsító betegség,³ igen nagy valószínűséggel hozzájárult a fekélyek kialakulásához, de hangsúlyozandó, hogy a klinikai javulás már a hematológiai betegség diagnózisának felállítása és kezelésének megkezdése előtt is kimutatható volt.

Így e javulás a fenti anamnesztikus és laboratóriumi eredményekkel együtt inkább a károsodott mikrocirkulációt jelöli meg a betegünk esetében a szenzoros neuropathia fő kóroki tényezőjeként, mely újabb adatként értékelhető a kardiovaszkuláris rizikótényezők és a perifériás szenzoros neuropathia közötti ok-okozati kapcsolatot illetően is. Esetünk jól érzékelteti, mennyire fontos a pontos kórokok feltárása a terápia sikere szempontjából.

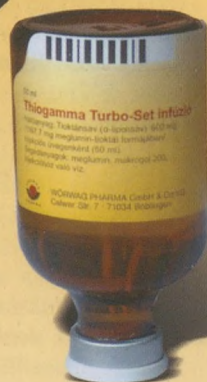
Irodalom

1. Andersen H, Gadeberg PC, Brock B, Jakobsen J: Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. *Diabetologia* 1997; **40**:1062-1069.
2. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; **365**: 1054-1061.



Thiogamma® 600

Súlyos diabeteses neuropathiák
hatékony, oki* kezelési formája



- **Csökkenti a fájdalmat és az érzészavart****
- **Javítja a szívfrekvencia-variabilitást*****
- **Hatékonyágát A I. evidencia adatok bizonyítják******

* Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. 2006; 33.

** D. Ziegler et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α lipoic acid: a metaanalysis. Diabetic Medicine 2004; 21: 114-121.

*** D. Ziegler et al.: Effect of treatment with antioxidant α lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. Diabetes Care 1997; 20: 369-373

**** Ziegler et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a meta analysis. Diabetic Medicine, 2004; 21: 114-121

WÖRWAG PHARMA
1021 Budapest, Húvösvölgyi út 54.



Tel.: (1) 345-7350, Fax: (1) 345-7353
e-mail: worwag@mail.datanet.hu

3. **Bodó I:** Esszenciális thrombocythaemia. In: Dank M, Demeter J: Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Melinda Kiadó, 2006.
4. **Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J:** The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; **366:** 1719-1724.
5. **Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, Foster AV, Edmonds ME, Boulton AJ:** Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetologia* 2001; **44(11):** 2032-2037.
6. **Kempler P (szerk):** Neuropathiák – pathomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia. Springer, 2002.
7. **Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerenyi Z, Tamas G, Ward JD, Fuller JH; EURODIAB IDDM Complications Study Group:** Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; **19(11):** 900-909.
8. **Keresztes K, Istenes I, Hermanyi Z, Vargha P, Barna I, Kempler P:** Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26:** 2213-2214.
9. **Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC:** A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; **352(17):** 1779-1790.
10. **LEA Study Group:** Epidemiology of lower extremity amputations in centres in Europe, North America and East Asia. *Br J Surg* 2000; **87:** 328-337.
11. **Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM:** Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21:** 2161-2177.
12. **Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME:** The value of the NEUROMETER® CPT in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabetic Med* 1994; **11:** 872-876.
13. **Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.:** Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; **293:** 217-228.
14. **Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group:** Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; **352:** 341-350.
15. **Ziegler, D, Nowak, H, Kempler, P, Vargha, P, Low, PA:** Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; **21:** 114-121.
16. **Zinman LH, Bril V, Perkins BA:** Cooling Detection thresholds in the assessment of diabetic sensory polyneuropathy. *Diabetes Care* 2004; **27:** 1674-1679.

Levelezési cím: Dr. Sallai László
 Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.
 E-mail: sallailaci@freemail.hu

GERŐ LÁSZLÓ – JERMENDY GYÖRGY: INZULINANALÓGOK

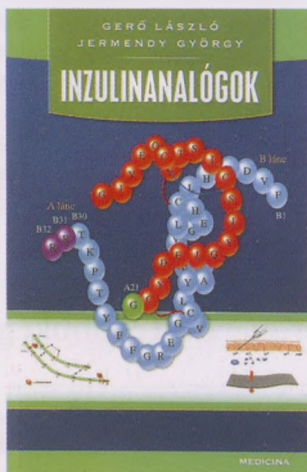
Az inzulinterápia lehetőségei az analóg inzulinok megjelenésével az elmúlt években jelentősen bővültek. Először az (ultra)gyors hatású inzulinanalógok jelentek meg a piacon, hazánkban elsőként a lizpro-inzulin (Humalog®) terjedt el, ezt követte az aszpart-inzulin (NovoRapid®), majd a közelmúltban a glulizin (Apidra®). A gyors hatású analógok indikációja az elmúlt években jelentősen bővült, ma már nemcsak felnőttkori, hanem gyermek- és serdülőkori 1-es típusú cukorbetegekben, intenzíven kezelt 2-es típusú diabetesben, sőt terhességben, illetve pumpával kezelt betegekben is alkalmazhatóak.

A ma alkalmazott intenzív inzulinkezelési rendszerek legfőbb alkotóeleme és egyben legnagyobb problémája a megfelelő bázisinzulin-adagolás. Ezt eddig csak az inzulinpumpák esetében sikerült egyértelműen megoldani, a valódi megoldást az elhúzódó hatású inzulinanalógok kifejlesztése hozta meg. A klinikai gyakorlat számára néhány éve elérhető a glargin (Lantus®), amit némi késéssel követett a detemir (Levemir®).

A Medicina Kiadó gondozásában megjelent könyv hiánypótló, mivel az inzulinanalógokról magyar nyelvű összefoglaló munka eddig még nem jelent meg. E készítmények egyre nagyobb számban történő alkalmazása miatt pedig alapvetően fontos, hogy ne csak a diabetológusok, de a belgyógyászok, gyermekgyógyászok és a cukorbeteg-gondozásban fontos társszakmák (kardiológusok, szemészek, szülészek, sebészek) is ismerjék az analógok hatását és az analógkezelés irányelveit. Ezen túl alapvetően fontos, hogy a háziorvosok is megfelelő áttekintést kapjanak e készítmények alkalmazásáról, különös tekintettel arra, hogy a legújabb rendeletek alapján megfelelő javaslatra ők is felírhatják az inzulinanalógokat.

A monográfia a mindennapi klinikai gyakorlat szempontjait figyelembe véve, kitűnően foglalja össze az inzulinanalógok alkalmazásának javallatait, ugyanakkor kritikusan elemzi az analógok széles körű alkalmazását. A szerzők a hazai és a nemzetközi diabetológia elismert szaktekleitelyei, akik az inzulinanalógok alkalmazásával kapcsolatban már több összefoglaló közleményt írtak, és ezen túlmenően többéves, jelentős klinikai tapasztalatuk van az analógok gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban. Felhívják a figyelmet arra, hogy az analógok széles körű bevezetése önmagában még nem feltétlenül jelent sokkal jobb anyagcsere-állapotot.

A könyv első két fejezete élvezetes áttekintést nyújt az inzulinkezelés történetéről, illetve az analógok bevezetésétől várható további előnyökről. A következő két fejezetben az ultragyors és hosszú hatástartamú analógok



kat tekintik át úgy, hogy először az egyes készítmények szerkezeti tulajdonságából adódó farmakodinámiai jellemzőket, majd az adott készítménnyel szerzett klinikai tapasztalatokat ismertetik.

A gyors hatású inzulinanalógok szubkután beadása után a vér inzulinszintje szinte azonnal emelkedni kezd, a maximális vérszintet kb. 45–60 perc múlva érik el és a hatás 2–3 óra alatt lezajlik. Alkalmazásukkor a vércukorszint posztprandiális emelkedése szignifikánsan kisebb mértékű, mint a hagyományos humán inzulinnal való kezelés mellett. Gyors felszívódásuknak köszönhetően nem szükséges hosszabb időt várni az analóg beadása és az étkezés

között, ugyanakkor a rövidebb hatástartam miatt elhagyhatók a közti étkezések. A rövidebb hatástartam miatt egyúttal csökken a preprandiális és az éjszakai hypoglykaemiás rosszulletek gyakorisága. A hosszú hatástartamú inzulinanalógokat napjában egyszer vagy kétszer adva egyenletesebb inzulinhatást biztosítanak, mint az eddig alkalmazott NPH-típusú elhúzódó készítmények. Hatásgörbéjük kevésbé rendelkezik csúcsokkal, ezért az étkezések közti időben, sőt éjjel is fiziológiásabb vércukorszinteket lehet velük elérni, csökken az éjszakai hypoglykaemiák kockázata. Általában hatásosabban csökkentik a kora reggeli hyperglykaemiát, ami az inzulinnal kezelt legtöbb cukorbetegben eddig nehezen volt befolyásolható.

Az ötödik fejezetben külön foglalkoznak a bifázisos inzulinanalógokkal, amelyek jobb posztprandiális vércukorkontrollt biztosítanak, mint a korábbi humán inzulinkeverékek, miközben hasonló bázishatást eredményeznek. A bifázisos inzulinkezelés elsősorban 2-es típusú diabetesben eredményezhetnek jobb anyagcsere-állapotot.

Külön fejezet foglalkozik az analógok alkalmazásával 2-es típusú cukorbetegben. Tekintve, hogy a 2-es típusú cukorbetegség korai fázisában gyakran csak a posztprandiális vércukor-emelkedés a kifejezett és a betegek többsége túlsúlyos, gyakran e betegek csak a főétkezések előtt kapnak gyors hatású analógot, ami mellett nem szükséges többször étkezniük, s ez egyben kedvez a testsúly kívánatos csökkentésének. A 2-es típusú cukorbeteg orális kezelési elégtelensége esetén az egyik, hazánkban is gyakran választott kezelési forma a részben vagy egészben megtartott orális kezelés mellé lefekvéskor (bedtime) adott hosszú hatású inzulinanalóg. A kezdeti eredmények arra utalnak, hogy ilyen módon kedvezőbb glykaemiás állapotot lehet elérni és ritkábbak az éjszakai hypoglykaemiák, mint a régebben használt NPH-típusú készítmények alkalmazásával.

A hetedik és nyolcadik fejezet az inzulinanalógok gyermek- és serdülőkori, valamint terhességben történő alkalmazásával foglalkozik. Biztonsági okok miatt sokáig tilos volt graviditásban analóg inzulint alkalmazni, a kiterjedt nemzetközi tapasztalatok alapján azonban a közelmúltban az aszpart-inzulint terhesek kezelésére is engedélyezték.

A további fejezetekben olvashatunk a gyors hatású inzulinanalógok alkalmazásáról pumpakezelés során, valamint az analógok mellékhatásairól, biztonságosságáról és a fejlesztés alatt álló új készítményekről.

A könyv méltán számíthat nagy sikerre, hiszen egyre több betegnek jelentenek az inzulinanalógok hatékony,

ugyanakkor flexibilisebb életmódot és jobb életminőséget biztosító kezelési formát. Az analógkezeléssel beteljesülhet a betegek régi álma is, hogy ne az étvitelüket kelljen az inzulinkezeléshez igazítani, hanem fordítva. A mű olvasmányos formában, a megértést segítő, jól áttekinthető ábrákkal és táblázatokkal, korszerű irodalmi adatokkal teszi lehetővé az analóginzulin-kezelés elméletének és gyakorlatának megismerését. A szerzők korábbi irodalmi tevékenysége mellett ez a monográfia is bizonyítja, hogy joggal lehetünk büszkéek a magyar nyelvű diabetológiai irodalom világvizonylatban is elismert színvonalára.

Keresztes Katalin dr.

Beszámoló a VII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyamról

A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikája a Magyar Gasztroenterológiai Társaság támogatásával 2007. február 16–17-én Budapesten a Sofitel Atrium szállodában rendezte meg VII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyamát. Ez a konferencia a hagyományosan az emésztőrendszeri betegségek legaktuálisabb kérdéseivel foglalkozik. Az első részben az emésztőrendszeri betegségek kezelésének újabb szempontjait foglalták össze. Új fogalommal, a biohasonlósággal, ismerkedtünk meg, amely a gyógyszer egyenértékűség megítéléséhez nyújt fontos adatokat. A biológiai kezelés hatékonysága különböző belgyógyászati betegségek során merült fel. A colitis ulcerosa új indikációt jelent, amellyel kapcsolatos eddigi adatokat külön előadás foglalta össze. A protonpumpagátló intravénás adásának indikációjáról állásfoglalás kialakítására is sor került. A kongresszus külön témaként foglalta össze az emésztőrendszeri betegségek lakossági szűrésének újabb szempontjait. Ma már teljeskörűen elfogadott a vastagbélrák szűrésének hatékonysága és szükségessége. Új szempontként az vetődött fel, hogy az eddigi széklet okkult vérzés, majd ezt követő endoszkópia helyett csak egy lépésű szűrővizsgálatra kerüljön sor. A fokozott kockázatú népességben már az első lépésben szükséges az endoszkópia elvégzése, mert a nemzetközi adatok azt bizonyítják, hogy ez a leginkább hatékony és költségta-
karékos. A máj betegségeivel kapcsolatos lakossági szűrés megalapozottsága nem egyértelmű. Az idült vírusinfekciók és az alkoholizmus okozta idült májbetegségek csak részletesebb megfontolás után vethetők föl. A metabolikus X szindróma a zsírmáj, illetve a NASH szűrése azonban a veszélyeztetett lakosság körében megfontolandónak tűnik. A coliakia lakossági szűrésének indokoltsága sem megalapozott, bizonyos tényezők együttese esetén szűkebb körű vizsgálódás elfogadott. Az emésztőrendszeri daganatos betegségek közül a carcinoid tumorok progressziójáról, a GIST tumorok kezeléséről és a HPV fertőzéssel összefüggő daganatok megelőzéséről volt szó. Külön előadás foglalkozott a vastag- és végbélrákban alkalmazott angiogenezis-gátlás hatásával. A Crohn betegségek szövődményei közül a sipolyok és a szűkületek különböző kezelésének

megvitatására is sor került. A gasztroenterológus, az endoszkópos és a sebész álláspontjának megismerését nagy érdeklődés övezte. Az első kongresszusi nap az epeköképződés mechanizmusának, illetve az epeúti szűkületek kórisméjének és kezelésének kérdéskörével zárult.

A konferencia második napján az emésztőrendszeri betegségek kockázatának kérdése került elsődiként napirendre. Ennek során a coliakiahoz társuló malignitás, a nem kezelt *helicobacter pylori* fertőzés kockázata és a NASH körlefolyásában megjelenő veszélyek bemutatására került sor.

A magyar gasztroentero-hepatológia világszerte elismert, amelynek megalapozásában külföldön dolgozó kollégák is jelentős szerepet játszanak. Ez alkalommal Magdeburgban és Paduában dolgozó neves magyar hepatológusok összefoglaló előadása nyújtott nemzetközi perspektívát a jelenlévők számára. A konferencia a leginkább ellentmondásos kérdése a trombocytáaggregáció-gátlás szempontjainak bemutatása volt. A kardiológus szempontjainak megismerése azt bizonyította, hogy a fokozott kockázatú szív- és érrendszeri, a koszorúsér intervencióban részesülő betegek kezelésében a trombocytáaggregáció-gátlás nélkülözhetetlen. A gasztroenterológus ugyanakkor felvázolta azt a drámai helyzetet, amellyel a trombocytáaggregáció-gátlás és az NSAID szedés következtében megjelenő, életveszélyt okozó emésztőrendszeri vérzés során találkozunk. A nagy érdeklődéssel kísért megbeszélés azzal zárult, hogy e kérdés széles körű további megvitatása szükséges különböző szakterületen dolgozó kollégák bevonásával.

A továbbképzésen 550 résztvevő regisztrált és az előadások mindegyike teltház előtt zajlott. A kongresszus immáron hagyományosan kulturális programmal is bővült. Ez alkalommal a Magyar Tudományos Akadémia dísztermében a Moszkvai Patriarchátus Ortodox Kórusa adott hangversenyt. A kórus fellépése minden résztvevőnek felejthetetlen élményt nyújtott.

A VIII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyamra 2008. februárjában kerül sor.

Tulassay Zsolt dr.

Korszerű, testreszabott megoldások^{1,2}



A humán vonal



A kórházak számára



Humalog, Humalog Mix25 és Humalog Mix50 rövidlejt alkalmazási előírás

Hatanyag: 100 NE/ml iszulin 3 ml-es patronban. A Humalog tiszta, színtelen, vizes oldat. A Humalog Mix25 25% iszulin iszulin oldatot és 75% iszulin iszulin iszulin oldatot, a Humalog Mix50 50% iszulin iszulin oldatot és 50% iszulin iszulin oldatot tartalmaz. Terápiás javallatok: Diabetes mellitus szemérvé feloldás és gyermekek kezelésére javallt, akik normális glükóz homeosztázisuk fenntartásához inzulinra szorulnak. A Humalog a diabetes mellitus kezelt stabilizálására is alkalmazható. Adagolás és az alkalmazás módja: A gyógyszeradagot az orvos határozza meg a beteg inzulinigénye alapján. A Humalog és a Humalog Mix készítmények rövidlejt az étkezést megelőzően, szükség esetén rövid idővel az étkezést követően adhatók. A Humalog-ot szubcutan injekcióként vagy folyamatos szubcutan infúzió pumpával kell beadni, és bár nem ajánlott, adható intramuscularis injekcióként is. Szükség esetén a Humalog alkalmazható intravénás injekcióként is, például ketoacidózis esetében, akut betegségek idején vagy műtét beavatkozása alatt, illetve a posztoperatív időszakban a vér-glükózszint szabályozására. A Humalog-ot az orvos javaslatának megfelelően hosszabb hatástartamú humán inzulinnal vagy orális szulfonilurea készítményekkel kombinálva lehet alkalmazni. A Humalog Mix készítményekkel kizárólag szubcutan injekcióként lehet beadni. A Humalog Mix készítmények semmilyen körülmények között nem szabad intravénásan beadni. A Humalog, Humalog Mix25 és Mix50 szubcutan beadásánál gondosan el kell karantálni az adagolóval való érintkezést. A szubcutan adagolás a combok, a far vagy a has területén történjen. Az injekciókat hegyeket úgy kell vértolni, hogy ugyanaz a hely havonta kb. egy alkalommal gyakorlatban ne kerüljön sor. A Humalog, Humalog Mix25 és Mix50 szubcutan beadását követően a Humalog hatásának gyors kialakulása és a csúcskoncentráció korai elérése észlelhető. Ez teszi lehetővé, hogy a Humalog, Humalog Mix25 és Mix50 beadására az étkezéshez nagyon közel kerüljön sor. A Humalog Mix25 és Mix50 iszulin iszulin oldatot (NPH) összetételének hatástartama hasonló a bazális (NPH) inzulinéhoz. A iszulin iszulin oldat adása 12 éves kor alatt csak akkor javasolt, ha alkalmazása a riguláris inzulinhoz képest várhatólag előnyösebb. Ellenjavallatok: Hypoglykémia. Iszulin iszulin, illetve a készítmény bármely összetevője iránti túlérzékenység. Nem kívánatos hatások, mellékhatások: Diabéteses betegben az inzulinkezelés leggyakoribb mellékhatása a hypoglykémia. A súlyos hypoglykémia eszméletvesztést, szédülést, szédülést, szédülést, szédülést okozhat. Közvetlenül az étkezés után végzett fizikai tevékenység növelheti a hypoglykémia kockázatát. Lokális allergia előfordulása gyakoribb (>1/100, <1/10). Bőrpiros, duzzanat és viszketés léphet fel az inzulin beadásánál. Helyen általános rendszerint néhány nap vagy hét alatt megszűnik. Kialakulása egyes esetekben nem az inzulinálál-összetevőben, hanem egyéb tényezőkkel, pl. a bőr megtisztítására használt szerven levő ingerlő hatással anyagokkal vagy a hibás injekciói technikával. Az általános allergia reakció ritkább, és súlyos esetben az élet veszélyeztető állapotot jelent. Tünete lehet a testszerte fellépő bőrpír, a légzőszervi, a nehézlégzés, a vérnyomás-csökkenés, a szapora szívverés vagy vémjelzés. A generalizált allergia súlyos esetei életveszélyes állapotot vezetnek. Az injekció beadásánál helyi lipodystrophia alakulhat ki, előfordulása nem gyakoribb (>1/1000, <1/100). A iszulin iszulin terheségek által alkalmazható szerzett nagy számú adag nem utal a terhességre, illetve a magzatvízszint emelkedésére gyakorolt nemkívánatos hatására. **Csomagolás:** 5 x 3 ml Humalog, Humalog Mix25 és 5 x 3 ml Humalog Mix50 patron. **Forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/96/004-008-008 Dátum: 2006. szeptember 1. **Kiadhatóság:** "3" (szarkorvos/kórházi diagnózist követő folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszer).

HumapenTM LUXURA



Pontos adagolás.³
Egyszerűen elegáns.

- Irodalom:**
- Anderson JH, Koivisto VA. Drugs of Today 1998; 34 (Suppl C): 37-50.
 - Gyimesi A: Diab.Hung. 2006; (Suppl 4): 28-37.
 - HumaPen Luxura használati útmutató

Az eszköz alkalmazásáról, kockázatairól, a biztonságos alkalmazás feltételeiről, a szükséges elővigyázatosságról, valamint további információkért olvassa el a használati útmutatót!

Lilly Hungária Kft.
H-1075 Budapest, Madách I. u. 13-14.
Telefon: (06 1) 328 5100; www.lilly.hu

Támogatás alapjául szolgáló ár: 9257 Ft (Humalog 5x3ml), 9384Ft (Humalog Mix25, Humalog Mix50)
Támogatás mértéke: 8957 Ft (Humalog 5x3ml), 9184Ft (Humalog Mix25, Humalog Mix50)
További információért kérjük, tanulmányozza a gyógyszer részletes alkalmazási előírását, amelyet kérésre elküldünk Önnek.

Humulin R, Humulin N és Humulin M3 (30/70) 100 NE/ml 10 ml patron rövidlejt alkalmazási előírás

Hatanyag: 100 NE/ml humán iszulin. A Humulin R tiszta, színtelen, vizes oldat; rövid hatástartamú iszulin. A Humulin N fehér szíri szuszpenzió (iszaplane iszulin). Protamin tartalmú, intermedier hatástartamú NPH iszulin. A Humulin M3 30% vízzel oldott és 70% iszaplane iszulin. Terápiás javallatok: Inzulinigényű diabetes mellitus. A Humulin R alkalmazható cukorbetegség sebészeti beavatkozása történő előkészítéskor, hyperglykaemiás combban, trauma vagy súlyos infekció esetén. Adagolás és az alkalmazás módja: A beteg szükséglete szerint. Kizárólag orvosi rendelvényre, rendszerezett orvosi ellenőrzés mellett adható. Minden Humulin injekció adható sz. vagy im, azonban csak a Humulin R injekció adható intravénásan. A sz. injekciókat a beteg becsatlakoztatja magának a felkar, comb, far, vagy has bőrébe. Az injekció beadás helyét változtatni kell, lehetőleg egy hónaponta gyakorlatban ne kerüljön sor kétszer ugyanazon helyre. Ugyanígy kell, hogy a szúrás ne érjen vérdényre. A Humulin R omagbanban is alkalmazható, napi többszöri injekció formájában. A Humulin N alkalmazható omagbanban naponta 1-szer vagy 2-szer. Bizonyos beteg esetében szükség lehet arra, hogy a Humulin N kezelést követően Humulin R hozzáadásával folozzék. A Humulin M3 olyan előre elkészített keverék, amely megfelel a külön készítményekkel végzett kombinációs kezelésnek. Általában naponta 2-szer kell beadni, a napi adag kétharmad részét reggel, a többi este. Az egyszerre beadott mennyiség maximum 50 NE lehet. Ellenjavallatok: Hypoglykémia, iszulin- vagy a készítmény segédanyagai iránti túlérzékenység. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Diabéteses betegben az inzulinkezelés leggyakoribb mellékhatása a hypoglykémia. A súlyos hypoglykémia eszméletvesztést, szédülést, szédülést, szédülést okozhat. A betegkezelés során a hypoglykémia lokalitási allergia léphet fel az inzulin beadásánál. Helyen általános rendszerint néhány nap vagy hét alatt megszűnik. Kialakulása egyes esetekben nem az inzulinálál-összetevőben, hanem egyéb tényezőkkel, pl. a bőr megtisztítására használt szerven levő ingerlő hatással anyagokkal vagy a hibás injekciói technikával. Az általános allergia reakció ritkább, és súlyos esetben az élet veszélyeztető állapotot jelent. Tünete lehet a testszerte fellépő bőrpír, a nehézlégzés, a vérnyomás-csökkenés, a szapora szívverés és az izadás. Ha Humulin-allergia lép fel, azt azonnal kezelni kell. Az inzulinajta megváltoztatására és deszenzibilizációra is szükség lehet. Az injekció beadásánál helyi lipodystrophia alakulhat ki. **Csomagolás:** 5 x 3 ml patron. **Forgalomba hozatali engedély száma:** OGYI-T-5833/01; 5932/01; 5928/01. Dátum: 2004. szeptember 9. **Kiadhatóság:** "V" (Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények). **Támogatás alapjául szolgáló ár:** 6808 Ft. **Támogatás mértéke:** 6506 Ft. **Tartéki díj:** 300 Ft. **További információért kérjük, tanulmányozza a gyógyszer részletes alkalmazási előírását, amelyet kérésre elküldünk Önnek.**



Generikus
áron



BIZTOS ÚTON A CÉL FELÉ



MSD KFT*
1123 Budapest, Alkotás u. 50.
Tel.: 888-5300, Fax: 888-5388

*A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2007.
A Zocor a MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.
01-2008-ZCR-2007-HU-1494-J

ZOCOR
(simvastatin., MSD)
FORTE 40mg

ERŐ, BIZONYÍTÉK, TAPASZTALAT

A ZOCOR® (simvastatin, MSD) csak vényre kiadható gyógyszer (II/1. csoport). A ZOCOR® (28x) 10 mg, 20 mg, ill. 40 mg (Forte) filmtabletta térítési díja 803, 761, ill. 873 Ft. (Fogyasztói árak: 2724, 3411, ill. 4416 Ft, a tb-támogatás: 1921, 2670, ill. 3543 Ft. {2007.01.16-i státusz; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu}). **Javallatok:** Halálozás, súlyos vascularis (pl. coronaria-) történések, stroke, revascularizáltók, angina miatti hospitalizációk megelőzése coronaria-, agyi vagy perifériás érbeteggek, ill. cukorbeteggek körében (utóbbiaknál a perifériás macrovascularis szövődmények megelőzése is) lipidszinttől függetlenül. A plakkok kialakulásának és progressziójának lassítása hiperkoleszterinémiás coronariabeteggekben. Hiperlipidémiák (IIa – a familiáris farmák is –, II.b, III. és IV. típus) kezelése diéta mellett. **Ellenjavallatok:** hiperszenzitivitás, terhesség, szoptatás, aktív májbetegség vagy tisztázatlan eredetű, tartós transzamináz emelkedés. **Főbb mellékhatások (>1%):** hasfájás, székrekedés, haspuffadás. Az esetleges izom- vagy májhatásokra, ill. interakciókra vonatkozóan ld. az alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 szakaszát. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), az alkalmazásra (4.2) és a figyelmeztetésekre (4.4)** (OGYI 12533/55/2003).