

M55

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



LXI. ÉVFOLYAM



2/2008

Az élet édes oldala

..... 24h

Gliclada[®]

gliklazid

Módosított hatóanyag-leadású tableta, 30 mg

**Az első generikus
gliclazid**



A Gliclada az eredeti készítménnyel helyettesíthető és bioekvivalens.

	Fogyasztói ár	Normatív támogatás	Normatív térítési díj
Gliclada módosított hatóanyag-leadású tableta	60x 1 110	611	499
Diaprel MR retard tableta	60x 1 695	932	763

Az árak 2008. április 1-től érvényesek. A mindenkor aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján – www.oep.hu – találhat.

**35%
árelőny**

Gliclada 30 mg módosított hatóanyagleadású tableta; **Összetétel:** 30 mg gliklazid (módosított hatóanyagleadású) tablettánként. A készítmény laktózt tartalmaz. **Terápiás javallatok:** nem inzulindependens (2-es típusú) diabetes kezelése felnőttek esetén, ha a diétás megkorlátozások, testmozgás és testsúlycsökkentés önmagában nem elegendő a vércukorszint beállításához. **Adagolás:** A napi adag felnőtteknél 1 – 4 tableta között, azaz 30 mg-tól 120 mg-ig változhat naponta, a reggeli idejében, szájon át, egyszerre bevéve. A tablettá(ka)t egészben javasolt lenyelni. A javasolt kezdő adag napi 30 mg. A vércukorszint nem megfelelő beállítás esetén az adag egymást követő lépésekben napi 60, 90 vagy maximum 120 mg-ra növelhető. Az egyes dóziselemelések között legalább 1 hónapnak kell eltelnie, kivéve azoknál a betegeknél, akiknél a vércukorszint kéthetes kezelés után sem csökkent. A Gliclada 30 mg módosított hatóanyagleadású tablettára való átállításkor az előző antidiabetikum adagolását és felezési idejét figyelembe kell venni, de átmeneti időszakra általában nincs szükség. A Gliclada 30 mg módosított hatóanyagleadású tableta biguanidokkal, alfa-glükózidáz-inhibitorokkal vagy inzulinnal kombinálva is adható. **Ellenjavallatok:** Gliklaziddal, egyéb szulfonilureákkal, szulfonamidokkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, 1-es típusú diabetes, diabeteses pre-coma és coma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség (ezekben az esetekben az inzulin alkalmazása javasolt), mikonazol-

kezelés, szoptatás. Terhesség esetén inzulinra kell áttérni. **Gyógyszerköölcsönhatások:** Ellenjavallt kombinációk: mikonazol (szisztémásan alkalmazva, szájnyalakárhártyán alkalmazott gél). Nem javallt kombinációk: fenilbutazon (szisztémásan alkalmazva), alkohol, danazol. Kőrültekintést igénylő kombinációk: klórpromazin, glükokortikoidok (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), ritodrin, szalbutamol, terbutalin, antikoaguláns-kezelés, inzulin, akarbóz, biguanidok, béta-blokkolók, flukonazol, ACE-gátlók, H2-receptor antagonisták, MAOI-k, szulfonamidok, nem szteroid gyulladásgátlók. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Hypoglykaemia. A hypoglykaemia fokozott kockázata áll fenn rosszul táplált betegeknél, az endokrin rendszer súlyos vagy nem megfelelően kompenzált zavarainál, tartós és/vagy nagy dózisú kortikoszteroid-kezelés abbahagyása után, súlyos érbetegség esetében. Emésztőrendszeri zavarok, köztük a hasi fájdalom, hányinger, hányás, dyspepsia, hasmenés és székrekedés. Ezek elkerülhetők vagy minimálisra csökkenthetők a gliklazid reggelivel történő bevitelével. Csomagolás: 60 darab tableta PVC/Al buborékfóliában. Megjegyzés: + (egy keresztes). Osztályozás: II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély száma (I): OGYI-T-20 515/01. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma-Regist Kft. Budapest, Október 6. u. 7. A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. március 5.

Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást! További tájékoztatásért forduljon a magyarországi képviselőhöz!

KRKA

Fejlesztés és tudás az egészségnek szentelve. Épp ezért kitarthatóan és elkötelezetten dolgozunk egyetlen cél – kiváló minőségű, hatásos és biztonságos gyógyszer fejlesztése érdekében.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM¹⁹¹**MIBA****A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA**

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- | | | |
|--|----|---|
| DR. WINKLER GÁBOR | 75 | A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES VÉRCUKORCSÖKKENTŐ KEZELÉSE AZ AMERIKAI ÉS AZ EURÓPAI DIABETES TÁRSASÁG MEGÚJÍTOTT ÁLLÁSFOGLALÁSA ALAPJÁN |
| DR. JERMENDY GYÖRGY | 83 | CUKORBETEGEK ANTIHIPERTENZÍV KEZELÉSE AZ ADVANCE VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK TÜKRÉBEN |
| DR. VARGA TÍMEA
DR. SOMOGYI ANIKÓ
CSÍKY GÁBOR OH.
RÉVÉSZ MÓNIKA OH.
DR. FIRNEISZ GÁBOR | 89 | A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉNEK ÚJ LEHETŐSÉGEI: A DIPEPTIDIL-PEPTIDÁZ-IV-GÁTLÓK, GLP-1-AGONISTÁK |
| DR. ROSTA KLÁRA
ÉNYSÖLY ANNA
RÓNAI KATALIN
DR. VÉR ÁGOTA | 93 | AZ INZULIN SZEREPE A KÖZPONTI IDEGRENDSZERBEN |

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- | | | |
|---|-----|--|
| DR. BAJCSI DÓRA
DR. LÉGRÁDY PÉTER
FARKAS RÉKA OH.
FARKAS KATALIN OH.
FEJES IMOLA OH.
FRANK ENIKÓ OH.
FEHÉRTEMLÓMI
KATALIN OH.
MAJLÁTH ZSÓFIA OH.
ERDEI ÉVA OH.
DR. ÁBRAHÁM GYÖRGY | 101 | A KIS- ÉS NAGYERÉK ÁLLAPOTÁNAK NON-INVAZÍV VIZSGÁLATA FINOMETER® ESZKÖZZEL CUKORBETEG ÉS NEM CUKORBETEG HYPERTONIÁSOKBAN |
| DR. KERÉNYI ZSUZSA
DR. ANDREAS PFÜTZNER
DR. ALEXANDER WEISE | 109 | INZULINBEADÓ KÉSZÜLÉKEK ADAGOLÁSI PONTOSSÁGÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA – NOVOPEN® 4 ÉS OPTICLIK® |
| DR. LÉGRÁDY PÉTER
DR. BARZÓ PÁL
DR. VÖRÖS ERIKA
DR. BAJCSI DÓRA
DR. SONKODI SÁNDOR
DR. ÁBRAHÁM GYÖRGY | 115 | A ROSTRÁLIS VENTROLATERÁLIS MEDULLA NEUROVASZKULÁRIS PULZATILIS KOMPRESSZIÓJA ÉS IDEGSEBÉSZETI DEKOMPRESSZIÓJA TERÁPIÁRA REZISZTENS HYPERTONIÁS BETEGEKBEN |

KISFALI PÉTER 123 AZ APOLIPOPROTEIN A5 GÉN IVS3+476A ÉS 1259C
DR. MOHÁS MÁRTON ALLÉLVARIÁNSOK VIZSGÁLATA METABOLIKUS
MAÁSZ ANITA SZINDRÓMÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK BEN
DR. HADARITS FERENC
DR. MARKÓ LAJOS
DR. OROSLÁN TAMÁS
DR. BAGOSI ZOLTÁN
DR. BUJTOR ZOLTÁN
DR. LUPKOVICS GÉZA
DR. GASZTONYI BEÁTA
DR. WITTMANN ISTVÁN
DR. MELEGH BÉLA

DR. NAGY GÉZA 129 A KCNA3 GÉN T-1645C POLIMORFIZMUSÁNAK
DR. NAGY RÉKA VIZSGÁLATA DIABETESBEN
DR. SZÉKELY ANNA
DR. SASVÁRI-SZÉKELY
MÁRIA
DR. SOMOGYI ANIKÓ

KÖNYVISMERTETÉSEK

DR. HRITZ ISTVÁN 134 TULASSAY ZSOLT: A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI
DR. JAKÓ JÁNOS 135 SCHMIDT PÁL-SÜLE TAMÁS: AZ IRGALMASOK
PÉCSI KÓRHÁZÁNAK HISTÓRIÁJA

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓK

DR. PREGUN ISTVÁN 137 VIII. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ
TANFOLYAMA FIGAMU III. KONGRESSZUSA
DR. TULASSAY ZSOLT 138 XVI. NEMZETKÖZI SEMMELWEIS SZIMPÓZIUM
DR. MOLNÁR BÉLA

IN MEMORIAM

140 DR. RUMI GYÖRGY TANÁR ÚRRA,
OSZTÁLYVEZETŐ FŐORVOSRA EMLÉKEZÜNK

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

RÁNKI JÚLIA 143 AZ AMADINDA

TÁRSASÁGI HÍREK

72 A DIABETES MELLITUS KIHÍVÁS A MANUÁLIS
ORVOSI SZAKMÁK RÉSZÉRE IS - EDUKÁCIÓ A
DIABETESRŐL

100 MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG DUNÁNTÚLI
SZEKCIÓJÁNAK TISZTÚJÍTÓ VEZETŐSÉGI ÜLÉSE

141 III. BELGYÓGYÁSZATI KÖTELEZŐ SZINTEN
TARTÓ TANFOLYAM

107 13. MÁJNAP - MEGHÍVÓ

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bajcsi Dóra

2003-ban végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. A diploma megszerzése óta a Szegedi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg klinikai orvosként. Idén szakvizsgázik belgyógyászatból. Tagja a Magyar Hypertonia Társaságnak és a Magyar Kardiológusok Társaságának. Fő érdeklődési területe a hipertonia, a nephrologia és a diabetes mellitus; ezeken belül a non-invazív érfalmerevségi paraméterek, a gyors cardiovascularis adaptatio és a neuropathia.

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 Kollégium tagja.

Dr. Kerényi Zsuzsa

Belgyógyász, a Magyar Diabétesz Társaság diabetológus orvosa. Az orvostudomány kandidátusa. Főbb tudományos és gyakorlati érdeklődési területei: a diabetes hazai epidemiológiája, a diabetesgondozás minőségellenőrzése, a gesztációs diabetes. Jelenlegi munkahelye 2006 óta XXI. kerület Csepel Önkormányzata Csepeli Egészségügyi Szolgálat, szakrendelés vezető főorvos, pumpacentrum vezető.

Kisfali Péter

2004-ben diplomázott a Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar biológia-kémia szakán. 2005 óta dolgozik a PTE-ÁOK Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet molekuláris biológiai laborjában. Főbb kutatási témája az apolipoprotein A5 gén gyakoribb variánsainak szerepe a metabolikus szindróma és a stroke kialakulásában.

Dr. Légrády Péter

1998-ban végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem általános orvosi karán. Végzése óta a szegedi I. Belgyógyászati Klinikán dolgozik. 2003-ban szakvizsgázott belgyógyászatból, 2004-ben megszerezte a „hypertonia gondozás minősített orvosa” címet, 2006-ban nephrológiából szakvizsgázott. 2004. óta egyetemi tanársegéd. 1998–2005. között az I. Belgyógyászati Klinika Nephrologia-Hypertonia Munkacsoportban, 2006. óta pedig ugyanott, az önálló Hypertonia Munkacsoportban tevékenykedik. Számos hazai és nemzetközi kongresszuson vett részt tudományos munkáival, több tudományos és továbbképző cikk szerzője és társszerzője. Több hazai és nemzetközi orvosi társaság tagja. 2005. óta a Magyar Hypertonia Társaság Ifjúsági Bizottság tagja, 2006. óta a Szegedi Akadémiai Bizottság Orvostudományi Szakbizottság Nephrologia-Hypertonia Munkabizottság titkára.

Dr. Nagy Géza

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

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 Chátel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rác Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas 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

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknél

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2008. Minden

jog fenntartva. A folyóiratban megjelent vala-

mennyi eredeti írásos és képi anyag közlési

joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464

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

Dr. Rosta Klára

2005-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen. Ez idő óta rezidens orvos és levelező Ph.D. hallgató a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézetében. Vezető kutatási témája az inzulinrezisztens állapotok molekuláris genetikája. Több nemzetközi közlemény társszerzője.

Dr. Varga Tímea

Egyetemi diplomáját 2003-ban szerezte a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2003-tól 2 évig központi gyakornok, 2006 szeptemberétől a SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinikájának ösztöndíjas hallgatója. Szakmai érdeklődési területe a dipeptidil-peptidáz-IV enzim szerepének vizsgálata cukorbetegekben.

Dr. Winkler Gábor

Belgyógyász, diabetológus, endokrinológus, akadémiai doktor, egyetemi magántanár, a Fővárosi Szent János Kórház II. Belosztályának osztályvezető főorvosa. Megalapítása óta a Diabetologia Hungarica főszerkesztője, 2007-től a Magyar Diabetes Társaság elnöke. Diabetológiai érdeklődése előterében az elhízás-inzulinrezisztencia-2-es típusú diabetes kapcsolat, valamint az orális antidiabetikus kezelés elméleti és gyakorlati kérdéseinek tanulmányozása áll.

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

A diabetes mellitus kihívás a manuális orvosi szakmák részére is – edukáció a diabetesről

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

A TUDOMÁNYOS ÜLÉS HELYSZÍNE:
EUROPA CONGRESS CENTRE
H-1021 BUDAPEST, HÁRSHEGYI ÚT 5-7.

A TUDOMÁNYOS ÜLÉS IDŐPONTJA: 2008. október 7., 10.00–18.00 óra

A Tudományos Ülés diabetológus, családorvos szakorvos-jelöltek, valamint Ph.D. hallgatók számára pontszerző – az akkreditáció folyamatban van. A részvétel ingyenes.

Szervezők: Dr. Somogyi Anikó
Dr. Pusztai Péter
Dr. Nagy Géza
Dr. Varga Tímea
Dr. Rosta Klára

Technikai segítséget nyújt: Bak és Rosta Informatikai Kft. és a II. Belklinika nővérei-medikusai

Részvételi szándékát kérjük az alábbi címre visszajelezni, ezzel nagymértékben segíti munkánkat:

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest Szentkirályi u. 46
tel: 266-0926, fax: 266-0816
email: Somogyi@bel2.sote.hu
további információk: <http://www.cukorbetegkert.hu>

Isospan® SR 40 mg és 60 mg kapszula

izoszorbid-mononitrát

Újra
kapható!

HATÓANYAG: 40 mg, ill. 60 mg izoszorbid-mononitrát-porhígítás kapszulánként (120 mg ill. 180 mg laktóz-monohidráttal hígítva)

JAVALLATOK: Ischaemiás szívbetegség tartós kezelése, angina pectoris rohamok megelőzése. Nem alkalmas angina pectoris roham akut ellátására, azonnali megszüntetésére.

ADAGOLÁS: Napi 1x40 mg, néhány nap után 1x120 mg/nap-ra emelhető.

TÚLADAGOLÁS: Tünetei: methaemoglobinaemia, eszméletvesztéssel járó súlyos hypotonia. Kezelése: metilénkék iv., fekvő helyzetben az alsó végtagok megemlése, parenterális volumenpótlás.

MELLÉKHATÁS: Fejfájás, orthostatikus hypotonia, tachycardia, szédülés, gyengeség, átmeneti kipirulás, GI tünetek.

ELLENJAVALLATOK:

A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Nitrát-túlérzékenység. Hypotonia, collapsus, shock. Koponyaűri nyomásfokozódás. Alacsony töltőnyomással járó AMI, akut balkamra-elégtelenség. Hyperthyreosis. Súlyos anaemia. Fokozott intraocularis nyomás, zárt zugú glaucoma. Együttadása szildenafil tartalmú készítménnyel.

FIGYELMEZTETÉS:

Tartós adagolásnál nitrát-tolerancia alakulhat ki. Orthostatikus keringészavar esetén fokozott óvatossággal adható. Alkalmazása kerülendő GI hypermotilitás vagy malabszorpciós szindróma esetén. Hypertrophiás cardiomyopathia okozta anginát rontja. A kezelést fokozatosan lehet abbahagyni. Terhesség és szoptatás alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelése után adható.

A járművezetői képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését hátrányosan befolyásolhatja, különösen a kezelés elején. Alkalmazásának ideje alatt alkoholt fogyasztani tilos! A készítmény adásánál figyelembe kell venni annak szacharóz tartalmát! Szacharóz tartalma miatt óvatosan alkalmazható fruktóz intoleranciában, galaktóz-, glukóz malabszorpciós syndromában ill. szacharóz izomaltáz enzimhiány esetében. Laktóz intoleranciában figyelembe kell venni, hogy a 40 mg-os készítmény 120 mg, a 60 mg-os 180 mg laktóz-monohidráttal is tartalmaz kapszulánként.

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V).

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS OGYI-ENG. SZÁMA: 26866/55/2003

**ISOSPAN SR 40 MG KAPSZULA OGYI-T-5313/01,
ISOSPAN SR 60 MG KAPSZULA OGYI-T-5314/01**

KEDVEZŐ ÁR:

**Bruttó fogy. ára: 40 mg: 1150 Ft;
60 mg: 1349 Ft,**



PannonPharma

PannonPharma Kft.

Telefon: 1-489-0968, Fax: 1-489-0969, E-mail: info@annonpharma.hu

Kérjük olvassa el a teljes Alkalmazási előírást!

MERCKFORMIN[®] XR

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



Napi 1x adagolás



Jobb GI tolerabilitás¹



Diagnózist követően
indítandó²

ÚJ GYÓGYSZERFORMA!

Merckformin XR 500 mg retard tableta

Hatóanyag: metformin-hidroklorid ATC: A10BA02

Javallatok: 2-es típusú diabetes mellitus, monoterápiában vagy más orális antidiabetikumokkal vagy inzulinval kombinálva. Adagolás: esti étkezéssel együtt történő bevétellel 1x1 tbl/nap, 10-15 nap után vércukormérések alapján 500 mg-ként az adag emelhető maximálisan 2000 mg-ra (4 tbl/nap). Az inzulin adagját a vércukorszinthez kell igazítani. Ellenjavallatok: gyógyszerrel szembeni túlérzékenység, diabéteses ketoacidosis, precoma, veseelégtelenség, renális dysfunkció (kreatinin-clearance <60 ml/min), dehidráció, súlyos fertőzés, shock, jódtartalmú kontrasztanyag iv. adása, cardiális vagy respiratórikus elégtelenség, acut myocardialis infarctus, májelégtelenség, acut alkoholos intoxica-tio, alkoholizmus, szoptatás, terhesség, gyermekkor. Mellékhatások: megváltozott ízérzés, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság (spontán oldódnak), májfunkció eltérések, toxikus hepatitis (gyógyszer elhagyását követően megszűnik), erythema, pruritus, urticaria. Tárolás: különleges tárolást nem igényel Megjegyzés: + (egy kereszt). Kiadhatóság: II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Alkalmazási előírás OGYI eng. szám: 24274/41/05. KÉRJÜK, OLVASSA EL A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST! Térítési díjak: Merckformin XR 500 mg retard tableta 60x : nem támogatott. (Forrás és módosítások: www.oep.hu) Merck Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. Telefon: 463 8100, Fax: 463 8174. Web: www.merck.hu, E-mail: orvosinformacio@merck.hu

Referenciák: 1. LBlonde et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study; Current Medical Research and opinion Vol.20,NO.4,2004,565-572
2. ADA és EASD közös állásfoglalása (2006) alapján: Diabetologia [2006] 49: 1711-1721. Diabetologia (2006) 49: 2816-2818.

MERCK
SERONO

A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES VÉRCUKORCSÖKKENTŐ KEZELÉSE AZ AMERIKAI ÉS AZ EURÓPAI DIABETES TÁRSASÁG MEGÚJÍTOTT ÁLLÁSFOGLALÁSA ALAPJÁN

Dr. Winkler Gábor

Fővárosi Szent János Kórház II. Belosztálya

ÖSSZEFOGLALÁS: A közlemény áttekinti a 2-es típusú cukorbetegség vércukorcsökkentő kezelésének megújított ADA-EASD ajánlását, elemzi annak előnyeit és vitatható részleteit. Rámutat, hogy az irányelv célorientált szemlélete, alternatív választási lehetőségeket felkínáló döntési rendszere kellően útbaigazítja a kezelést vezető orvost, meghagyja ugyanakkor az egyénre szabott gyógyszerválasztás lehetőségét is. A megújított ajánlás megtartja a tiazolidindionok kezelésben korábban meghatározott helyét, de felhívja a figyelmet alkalmazásuk körültekintő mérlegelésének szükségességére. Bár három orális antidiabetikum kombinált adását megengedhetőnek tartja, kiemeli, hogy e helyett inkább inzulin bevezetése és az orális kezelés módosítása tanácsolható.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes mellitus, vércukorcsökkentő kezelés, inzulin, tiazolidindionok, antidiabetikum-kombinációk

Winkler G: MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES ACCORDING TO THE UPDATED ADA-EASD CONSENSUS STATEMENT

SUMMARY: The renewed ADA-EASD guidelines of blood glucose lowering treatment in type 2 diabetes, its advantages and somewhat conflicting details are overviewed in the article. It is pointed out, that the target value-oriented decision tree offering nearly equivalent alternative treatment options in every phase of the disease can help the everyday practice, allowing also individual therapeutic choices. The updated statement retains the place of thiazolidinediones in the recommended algorithm, however it points out the need of a very careful consideration of indications and possible contraindications. Although the combination of three different oral antidiabetics is also acceptable, introducing insulin and modification of the combined oral antidiabetic therapy instead of the former seems to be better.

Key words: type 2 diabetes mellitus, blood glucose lowering, insulin, thiazolidinediones, antidiabetic combinations

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 75–80.

Rövidítések

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **ESC:** Európai Kardiológiai Társaság (European Society for Cardiology); **OAD:** orális antidiabetikum; **pp:** posztprandiális, **TZD:** tiazolidindion

2006-ban jelent meg az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös, megfogalmazása szerint evidenciákon alapuló ajánlása a 2-es típusú diabetes (2DM) vércukorcsökkentő kezeléséről.²⁵ Egységes rendszerre, a HbA_{1c}-érték által jellemzett anyagcsere-állapot kezelésmódosítást meghatározó szerepére épülő, célorientált, minden kezelési lépcsőben alternatív választási lehetőségeket kínáló szemléletével,^{12,19} ellenvetésre jogosító részletei^{14,34} ellenére jelentős előrelépést hozott a korábbi, egymásnak részben ellentmondó irányelvek választéká-

ban. Ez volt az első olyan kezelési útmutatás, amely az ADA és az EASD – minden bizonnyal kölcsönös kompromisszumokon alapuló – együttes állásfoglalásaként jelent meg, s amely először deklarálta a (bázis) inzulin orális antidiabetikum (OAD) kiegészítéseként történő, korai alkalmazásának más kombinációs lehetőségekkel egyidejűleg mérlegelhető voltát, azokkal legalább azonos hatékonyságú, vagy hatékonyabb természetét.

2007 végére több szempontból is időszerűvé vált az állásfoglalás revíziója. Részben, mert az eltelt idő már

elengedőnek látszott ahhoz, hogy az alkalmazásával nyert tapasztalatokat a kidolgozásában részt vevő szakértői testület elemezhesse, részben, mert az anti-diabetikumok eszköztára egy új inzulin szekretagóg csoporttal, az inkretinhatás erősítésén alapuló készítményekkel – dipeptidil-peptidáz (DPP)-4-gátlókkal („gliptinek”), illetve az inkretinmimetikumok első képviselőjével, az exenatiddal – bővült. Ezt indokolta a tiazolidindionok,¹⁸ elsősorban a rosiglitazon körül 2007-ben kirobbant vita is.^{15,17,27} A nyomtatásban 2008 elején megjelent közlemény végül ez utóbbit tekintette az aktualizálás közvetlen okának – amint ezt a megújított állásfoglalás alcíme is kiemeli²⁶ –, s más módosításokra, hangsúlyeltolásokra egyelőre nem került sor. Az állásfoglalás vitatható részleteit a hazai szakirodalomban már elemeztük.^{14,34} Tekintetbe véve azonban, hogy az aktualizált változat szemlélete lényegében megegyezik a 2006-os ajánlásával, valamint hogy a vitatható részletek többsége az új verzióban is helyet kapott, célszerűnek látszik az irányelv egészét újra áttekinteni, kiegészítve azt a módosítások elemzésével.

A megbeszélést igénylő részletek közé tartozik, hogy

1. a terápiaválasztásban eléggé orientáló-e az anyagcserehelyzetnek egyedül a HbA_{1c}-érték figyelembevételével történő megítélése;
2. támogatható-e metformin életmódkezelés kiegészítéseként történő azonnali alkalmazása;
3. hol a helye az algoritmusban meg nem jelenített OAD-knek a 2DM vércukorcsökkentő kezelésében;
4. hogyan változott a tiazolidindionokkal (TZD-k) kapcsolatos álláspont a rosiglitazon körül fellángoló vita nyomán, végül, hogy
5. inzulin kiegészítő adásakor minden esetben a bázisinzulin választása-e a megfelelő lépés.

Az anyagcsere-állapot szerepe a kezelés megválasztásában

Jól ismert, hogy az éhomi és az étkezés utáni (posztprandiális: pp.) vércukorszintnek a glykaemia egészét érintő hatása az anyagcsere-állapot (HbA_{1c}-érték)

függvényében változik. A célértéket csak minimálisan meghaladó HbA_{1c}-érték esetén a pp. vércukorszint alakulása meghatározó, ahogyan azonban az anyagcserehelyzet romlik, úgy nő az éhomi vércukorszint jelentősége. Kb. 8,4%-os HbA_{1c}-értéknél részesedünk a glykaemia alakításában közel 50-50%, az ennél magasabb tartományban azonban már az éhomi vércukorszinté a vezető szerep.²³ Ezt figyelembe véve helyesebb, ha a kezelés megválasztásakor a hosszú távú anyagcsere-mutató mellett az éhomi és a pp. vércukorszint alakulását is mérlegeljük²⁴ (1. táblázat). A három mutató, azaz a glukometabolikus paraméterek együttes figyelembevételének szükségességére hívja fel a figyelmet az EASD és az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) 2-es típusú diabetes kezelésével kapcsolatos irányelve is.³¹ (Mind gyakrabban merül fel egy további szempont, a napszakos vércukorértékek ingadozásának figyelembevétele, olyan kezelés megválasztása, amely az ingadozást a lehető legkisebb mértékűre csökkenti. Sajnos, az ingadozások rutinszerű mérése a napi gyakorlat számára ez idő szerint nem megoldott, s nem rendelkezünk olyan biokémiai markerrel sem, amely ezt megbízhatóan jelezné.) A fentiek szerint lehet a HbA_{1c}-érték a kezelés megválasztásában elsődlegesen figyelembe veendő tényező, emellett azonban mérlegelni kell a másik két érték alakulását is. Az algoritmus vitathatatlan előnye, hogy a kezelés változtatásának szükségességét minden esetben azonos anyagcsere-állapothoz – HbA_{1c} > 7,0% – köti, szemben korábbi és időszakosan napjainkban is felbukkanó „szakértői” ajánlások tágabb értéktartományok, általában 6,5–9,0% között mozgó értékével.

Az egyes terápiás lehetőségek – az életmód-változtatást, a különböző OAD-eket és a napszakos inzulinadást is beleértve – átlagos anyagcsere-javító hatása eltérő, amint arra az ADA-EASD ajánlás is kitér.^{25,26} Általánosságban igaz, hogy a három nagy antidiabetikumcsoport, a metformin, a szulfanilureák és a TZD-k glykaemiás kontrollra gyakorolt hatása monoterápiás alkalmazásban közel azonos, az akarbóze, a DPP-4-gátlóké és az exenatidé ettől valamelyest elmaradó. Az inzulin vércukorcsökkentő hatása a legerélyesebb, az ADA-EASD ajánlás aktualizált változata 1,5–3,5%-osnak jelzi az adását kísérő átl-

1. táblázat. Orális antidiabetikumok hatása a szénhidrát-anyagcsere egyes paramétereire

Éhomi vércukor ↓	Pp. vércukor ↓	Inzulinhiányt csökkentik	Inzulinhatást erősítik
Biguanidok TZD-k	Akarbóz Étkezési vércukorszint-csökkentők	Szulfanilureák Étkezési vércukorszint-csökkentők	Biguanidok TZD-k
Szulfanilureák*	Szulfanilureák** TZD-k		

*elsősorban a hosszú hatástartamú készítmények; **elsősorban a pp. inzulinválasztás korai (első) fázisát erélyesen csökkentő szerek

gos HbA_{1c}-csökkenést,²⁵ más források szerint azonban, hosszabb távon akár az 5%-ot is elérheti. Ez a magyarázata, hogy az ajánlás a metformin-kezelés önmagában nem kielégítő anyagcserekontrollt biztosító volta esetén inzulin kiegészítő alkalmazását jelzi a leghatékonyabbnak. Két vagy több antidiabetikum kombinálásakor az anyagcsere javulása kifejezettebb, de a hatás additív érvényesülése nem várható.

Életmódkezelés, vagy életmódkezelés + metformin első választási lépésként

A metformin a 2DM vércukorcsökkentő kezelésének ellenjavallat vagy intolerancia hiányában elsőként választandó gyógyszere. E tekintetben túlsúlyos/elhízott és közel normális testtömegű betegek között nincs különbség.²⁸ A készítmény előnye a patogenezisben meghatározó jelentőségű inzulinrezisztenciát csökkentő, a súlyleadást elősegítő, valamint a vérzsírtükröt előnyösen befolyásoló természete. Antioxidáns tulajdonságú – mérsékli a vég-glikációs termékek képződését² –, javíthatja az inzulinrezisztens állapotokat kísérő nem-alkoholos steatohepatosist, csökkentve a máj zsírtartalmát és az állapotot kísérő hepatoparenchymás enzimszint-emelkedést.^{1,3} Az atherogenesisit lassítja, kedvezően befolyásolja az annak ütemét jelző, pl. a carotidok fölött mért intima-media vastagságot.²⁰ Az endothel-diszfunkciót – a TZD-kkel szemben – nem befolyásolja, de csökkentheti egyes gyulladáshoz vezető mediátorok/márkerek képződését.^{5,32} Hypoxiával nem járó esetekben adása ischaemiás szívbetegségben és idősebb korban is megengedhető, az akut coronariatörténések, myocardialis infarctus azonban adásának ellenjavallatát képezi. Bár retrospektív adatfeldolgozáson alapuló metaanalízis ez irányú kockázatfokozó hatását nem erősíti meg,³⁰ ellenjavallat adása keringési elégtelenség fennállásakor is. Mellékhatás-spektruma, alkalmazásának óvatossági rendszabályai jól ismertek, betartásukkal hosszú távon is biztonságosan rendelhető.³³ A felsoroltak meggyőzően támasztják alá első antidiabetikumként történő választásának létjogosultságát.

A dilemma inkább az, hogy a fenti előnyök eléréseért kihagyható-e az életmódkezelés, azaz a meghatározott szénhidrát-tartalmú, több részre elosztott étrend és a napi gyakoriságú, terhelhetőséghez igazodó fizikai aktivitás önmagában történő – terápiás és edukációs célzatú – alkalmazása (az akut anyagcsere-kisiklással nem járó esetekben), s annak bevezetésével egyidejűleg kerüljön sor metformin adására is, avagy e két lépés különválasztása indokolt. Az amerikai és az európai álláspont e téren eltér. Előbbi az eredményességet szem előtt tartva a két lépés egyidejű bevezetését szorgalmazza, míg az európai iskola – és ehhez igazodóan a Magyar Diabetes Társaság hatályos állásfoglalása is¹¹ – először életmód-változtatás alkalmazását javasolja, s metformin adását csak

második lépésben tartja indokoltnak, ha az előbbi glykaemiás kontrollt biztosító hatása nem kielégítő. A helyes életmód igen jelentős edukációs szerepe mellett önmagában is alkalmas lehet az inzulinrezisztencia csökkentésére, elősegítheti a súlycsökkenés megindulását, s késleltetheti kiegészítő gyógyszeres kezelés bevezetésének idejét. Ez utóbbi különösen jelentős akkor, ha figyelembe vesszük az egyes antidiabetikumok monoterápiás hatékonyságának időben behatárolt voltát, ami pl. metformin esetében különböző források szerint 1,5–3 év. Ismervén a 2DM progresszív természetét, a béta-sejt-működés fokozatos gyengülését, és annak hátterében a működő béta-sejt-tömeg folyamatos csökkenését, az egyes OAD-k monoterápiás hatékonyságának időben limitált volta korántsem meglepő!

A másodikként szóba jövő antidiabetikumok választéka

Az eredeti ADA-EASD ajánlás az álláspontot részletesen kifejti esszé részből és ezt összefoglaló, az egyes kezelési lépések kapcsolódását szemléltető algoritmusból áll.²⁵ A kettő együtt testesíti meg a 2DM vércukorcsökkentő kezelésének javasolt irányvonalát. Ennek hangsúlyozása azért szükséges, mert az algoritmusból hiányzanak a napi gyakorlat részét képező egyes gyógyszer-csoportok – étkezési vércukorszint-szabályozók (korábbi nevükön glinidek), a szénhidrátok felszívódását csökkentő szerek (hazai gyakorlatunkban az akarbóz) –, az esszé részben azonban említés történik róluk. Nem szerepelnek a megújult ajánlás algoritmus-ábrájában sem,²⁶ de helyet kaptak az egyes OAD-k átlagos anyagcsere-javító hatását, előnyeit és hátrányait összefoglaló táblázatban. Ez utóbbiban az újabb vegyületek, a DPP-4-gátlók, az exenatid és a pramlintid hasonló adatai is megtalálhatók, az utóbbi kettő parenterális adagolást igénylő vércukorcsökkentő szer.

Míg az étkezési vércukorszint-szabályozók a szulfanilureák alternatívájaként szerepelhetnek³³ – a két csoport közötti választást részben az éhomi vércukorszint viselkedése, részben az határozza meg, hogy kapott-e a kérdéses személy korábban a glinideknél erősebb és hosszabb tartamú inzulinszekréciót biztosító szulfanilureát, vagy sem –, az akarbóz, a DPP-4-gátlók és az exenatid a másodikként választható készítmények további lehetőségeit képezhetik.

Az akarbóz anyagcsere-javító hatása valamivel gyengébb és alkalmazásától elsősorban a pp. vércukorszint csökkenése várható, bár tartós szedés során kismértékben mérsékli az éhomi vércukorszintet is. A DPP-4-gátlók és az exenatid helye ez idő szerint még nem kristályosodott ki, ez lehet a fő indoka az algoritmusból való kimaradásuknak. Bár a jelen irányelvek mindkét csoport esetében a második antidiabetikumként történő alkalmazást javasolják,^{10,35} egyes vélemények a DPP-4-gátlókat akár első OAD-ként

is választhatónak tartják. A DPP-4-gátlók metformin kiegészítéseként adhatók,¹³ az exenatid metformin és sulfanylurea-típusú szer mellé, harmadik vércukorcsökkentőként is szóba jön.^{4,29} (Ez utóbbit vizsgálták TZD-vel kombináltan is, egyelőre azonban ez nem képezi a napi gyakorlat eszköztárát.) Az algoritmus szintű állásfoglalással meg kell várni, amíg az utóbb említett csoportokkal hatékonyság, biztonságosság tekintetében elegendő hosszú távú követéses adat áll majd rendelkezésre. A jelen munkának nem tárgya, csak a teljesség kedvéért említjük meg: DPP-4-gátlók és exenatid, illetve szulfanilureák és étkezési vércukorszint-szabályozók nem adhatók együtt, mivel azonos effektor mechanizmuson keresztül hatnak. A β -sejt eltérő receptorain ható szulfanilureák és exenatid együttdadásának, amint már utaltunk rá, nincs elvi akadály – sőt, legújabban gliptin és szulfanilurea kombinálásával is ismertté váltak adatok –, az új típusú szekretagólok azonban elsősorban metforminnal kombináltak lehetnek eredményesek. Az exenatidról ugyancsak leírták hepatoparenchymás enzimszinteket csökkentő tulajdonságát.⁴

A másodikként választható OAD-k sorába tartoznak a TZD-k is, a potenciális keringési kockázatukkal – elsősorban a rosiglitazon vonatkozásában – fölmerült kérdések kapcsán azonban a 2DM vércukorcsökkentő kezelésében betöltött helyük részletesebb áttekintést igényel.

Tiazolidindionok alkalmazása 2-es típusú diabetesben

A TZD-k a 2DM antidiabetikus kezelésének nagy reményekre jogosító csoportjaként kerültek az orvosi figyelem előterébe. Inzulínrezisztenciát mérséklő, antiatherogen, a gyulladáshoz vezető mediátorok termelődését csökkentő, a koagulációs viszonyokat normalizáló, az emelkedett vérnyomást mérséklő hatásuk előnyei^{1,16,22,32} messze meghaladták a közlésekben felmerült súlygyarapító, illetve folyadékretenciót okozó természetű esetleges hátrányait.^{9,21}

A TZD-k kardiovaszkuláris halálozást – infarctuskockázatot – fokozó potenciális veszélyére egy 2007-ben megjelent, rosiglitazon alkalmazásával kapcsolatban közlésre került kontrollált vizsgálatok retrospektív elemzésén alapuló metaanalízis hívta fel a figyelmet.²⁷ E munka megjelenését pro és kontra hozzászólások, szerkesztőségi kommentárok sora követte,¹⁴ s a rosiglitazon mellett a másik származék, a pioglitazon ez irányú hatása is górcső alá került.¹⁸ A kérdésben több alkalommal állást foglalt az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hivatal (FDA), illetve az Európai Gyógyszer-törzskönyvezési Hatóság (EMA) is.⁷ Mára a vita nyugvópontonra jutott. Mértékadó elemzések szerint, bár a pioglitazon e tekintetben kedvezőbb tulajdonságúnak látszik – sőt a PROACTIVE vizsgálatban a kardiovaszkuláris kimenetelt kedvezően befolyásolónak bizonyult¹⁸ –,

a törzskönyvi előiratban szereplő indikációk, ellenjavallatok és mérlegelési szempontok gondos figyelembevételével a rosiglitazon is biztonságosan adható. Az EMA ez év január 24-ei állásfoglalása a rosiglitazonnal kapcsolatban két új figyelmeztetés törzskönyvi előiratba illesztését javasolta az e hatóanyagot tartalmazó készítmények esetén (óvatosság javasolt ischaemiás szívbetegség vagy perifériás érbetegség fennállásakor) és új ellenjavallatokat fogalmazott meg (nem javasolt adása akut coronaria szindróma, illetve angina esetén).⁸

Hosszú időn keresztül ellentmondásos volt a TZD-k inzulinnal történő együttdadásának szabályozása. A pioglitazon esetében ennek formális tiltása sohasem szerepelt az alkalmazási előiratban, a rosiglitazon tengerentúli használata megengedte, az európai gyakorlat azonban eddig tiltotta. Ez utóbbi ellentmondás feloldására az EMA ez évben engedélyezte rosiglitazon és inzulin együttdadását, a kockázat-hason gondos mérlegelése, egyedi elbírálása alapján. Ezt tükrözi az ADA-EASD megújított ajánlása is, amikor felhívja a figyelmet TZD (glitazon) és inzulin kombinált alkalmazása során a folyadékretenció fokozott veszélyére.²⁶ A napi gyakorlat számára ez az alkalmazás csak kivételes esetekben tanácsolható, akkor, ha keringési betegség nem ismert és a beteg rendszeres ellenőrzése biztosítható.

Bár a TZD-k további alkalmazásának kérdése elsősorban a rosiglitazon kapcsán felvetett infarctuskockázat és a szívelégtelenség mindkét forgalomban lévő származék esetében felmerülő veszélye miatt került előtérbe, nem hallgatható el, hogy mindkét vegyület esetében leírták csonttörések gyakoribb előfordulását, elsősorban nőkben – eltérően a „klasszikus” osteoporoticus eredetű predilektions helyektől, főleg a végtagok disztális részén –, valamint macula-oedema kialakulásának lehetőségét is. Mindezen okok együtt eredményezték a megújított algoritmus kísérszövegébe illesztett megjegyzés szerepeltetését a glitazonok adását kísérő folyadék-visszatartás, keringési elégtelenség és csonttörés fokozott kockázatáról, valamint a rosiglitazon mellett fokozott infarctusveszély lehetőségéről.

Bázisinzulin-, prandiális inzulin és orális antidiabetikus kezelés, vagy napszakos inzulinadás

Nem kétséges, hogy az emelkedett vércukorszint csökkentésének leghatékonyabb eszköze az inzulin adása. A diabetes bármely formájában és szakaszában adható, dózisának nincs sem alsó, sem felső határa. Javítja – ideális esetben megszünteti – a diabeteses dyslipidaemiát, csökkenti a gyulladáshoz vezető mediátorok termelődését, a gluko- és lipotoxicitás csökkentésével/megszüntetésével béta-sejt-kímélő hatású.³⁶ Az inzulin korai – az addigi antidiabetikus kezelést kiegészítő – alkalmazása a felsorolt előnyök folytán ma a 2DM kezelésének integráns részét képezi. Addig

orális kezelésben részesülő cukorbeteg számára inzulin bevezetése, vagy az inzulinra történő váltás mégis még mindig a legnehezebben vállalható terápiás opciók közé tartozik.

Bázisinzulin OAD-val kombinált alkalmazása mellett szól annak erélyes éhomi vércukorszintet csökkentő hatása, ami esélyt kínál arra, hogy tablettás kezelés napközben még kielégítő anyagcserekontrollt biztosítson. (Ehelyütt területi korlátok folytán nem térhetünk ki az NPH-, illetve az analóg bázisinzulinok között az alkalmazás e formája esetén mutatkozó különbségekre, de megemlítjük, hogy mindkettő elsőként történő alkalmazása mellett sorakoztathatók fel érvek és ellenvetések is.) Elfogadható éhomi, de kifejezetten emelkedett pp. vércukorszint-emelkedés esetén reális alternatíva lehet a nyugalmi („bázis”) inzulinszükséglet metforminnal, a prandiális szükséglet gyors hatású inzulin adagolásával történő biztosítása is. Gyakoriságát tekintve az előbbi az inkább alkalmazott, ez lehet a magyarázata a bázisinzulin-alkalmazás algoritmusban történő szerepeltetésének.

Nem kifogásolható valamely terápiás lépés átugrása sem, s OAD-kombináció(k) helyett napszakos inzulinadás indítása. A megújított ajánlás e szempontra is kitér, amikor megjegyzi, hogy bár három OAD kombinált adása (pl. metformin+szulfanilurea+akarbóz, vagy metformin+TZD típusú szer és szulfanilurea kombináció) megengedett, ehelyett inzulin kiegészítő adása – és a mellette folytatott OAD-kezelés revideálása – hatékonyabb és költséghatékonyabb. Ugyanígy, bázisinzulin és valamely OAD együttadásának kellő glykaemiás kontrollt nem biztosító volta esetén hatékonyabb alternatíva napszakos inzulinadás bevezetése („az inzulinadás intenzifikálása”) az OAD-kezelés változtatásával történő próbálkozásokkal szemben.

Összefoglalva megállapítható, hogy a 2DM vércukorszintcsökkentő kezelésének ADA-EASD útmutatása jól szolgálja a napi gyakorlatot. Célorientált szemlélete, alternatív választási lehetőségeket felkínáló döntési rendszere kellően irányítja a kezelést vezető orvost, meghagyva ugyanakkor az egyéni, az érintett személlyel közösen hozott döntés lehetőségét az adott esetben legeredményesebbnek látszó terápia megválasztására. A megújított irányelv megtartja a TZD-k kezelésben korábban meghatározott helyét, de felhívja a figyelmet alkalmazásuk korábnál is körültekintőbb mérlegelésének szükségességére. Leszögezi, hogy hármas OAD-kombinációval szemben hatékonyság és gazdaságosság szempontjából egyaránt megfelelőbb inzulin kiegészítő bevezetése, ezzel is ráirányítva a figyelmet az inzulin minél korábbi alkalmazásának jelentőségére. Az újabb gyógyszer-csoportok alkalmazásával felgyülemelő tapasztalatok szükségessé tehetik majd a jelenlegi irányelvek újabb módosítását, igen valószínű azonban, hogy csak a hangsúlyok esetenkénti áthelyeződése és nem a koncepció alapvető újragondolása lesz ennek következménye.

Irodalom

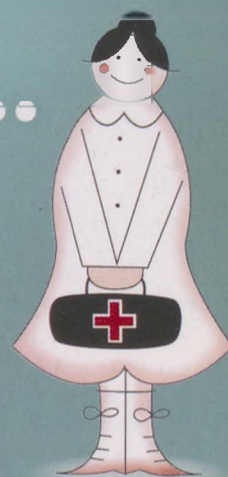
1. **Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F:** Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; **1**: 1-28.
2. **Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D:** Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes & Metab* 2003; **29**: 6S95-6S103.
3. **Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M:** A randomized controlled trial of metformin versus Vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Amer J Gastroenterol* 2005; **100**: 1082-1090.
4. **Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowler CL, Holcombe JH, Maggs DG, Wintle ME:** Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; **29**: 139-153.
5. **Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Caberra T, Gomez-Perez FJ, Rull JA:** The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3943-3948.
6. **Duan SZ, Usher MG, Mortensen RM:** Peroxisome proliferator-activated receptor- γ -mediated effects in the vasculature. *Circ Res* 2008; **102**: 283-294.
7. **EMA press release:** European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for rosiglitazone and pioglitazone. London, 2007. okt. 18. (EMA Press Office)
8. **EMA press release:** EMA recommends new warnings and contraindications for rosiglitazone. London, 2008. jan. 24. (EMA Press Office)
9. **Erdmann E, Wilcox RD:** Weighing up the cardiovascular benefits of thiazolidinedione therapy: the impact of increased risk of heart failure. *Eur Heart J* 2008; **29**: 12-20.
10. **Gallwitz B:** Sitagliptin with metformin: profile of a combination for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs of Today* 2007; **43**: 681-689.
11. **Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G:** A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2005. (összeállította: Jermendy Gy) *Diabetol Hung* 2006; **14**(Suppl. 1): 5-48.
12. **Goldberg RR, Holman RR, Drucker DJ:** Management of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 293-297.
13. **Inzucchi SE, McGuire DK:** New drugs for the treatment of diabetes. Part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008; **117**: 574-584
14. **Jermendy Gy:** A 2-es típusú diabetes kezelési stratégiája az új szakmai irányelvek tükrében. *Magy Belorv Arch* 2007; **60**: 231-238.
15. **Jermendy Gy:** Tiazolidindionok a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetol Hung* 2007; **15**(Suppl. 1): 12-20.

16. Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Ahn CW, Cha BS, Nam M, Chung CH, Lee KW, Nam CM, Lee HC: Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; **66**: 282-289.
17. Lago RM, Singh PP, Nesto RW: Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007; **370**: 1129-1136.
18. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; **298**: 1180-1188.
19. Massi-Benedetti M, Orsini-Federici M: Treatment of type 2 diabetes with combined therapy: what are the pros and cons? *Diabetes Care* 2008; **31**(Suppl. 2): S131-S135.
20. Matsumoto K, Sera Y, Abee Y, Tominaga T, Yeki Y, Miyake S: Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; **64**: 228-238.
21. Mc Guire DK, Inzucchi SE: New drugs for the treatment of diabetes mellitus. Part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation* 2008; **117**: 440-449.
22. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA: Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney International* 2007; **72**: 1367-1373.
23. Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; **26**: 881-885.
24. Monnier L, Benichou M, Charra-Ebrard S, Boegner C, Colette C: An overview of the rationale for pharmacological strategies of type 2 diabetes: from the evidences to new perspectives. *Diabetes & Metab* 2005; **31**: 101-109.
25. 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 algorithm from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1963-1972. *és Diabetologia* 2006; **49**: 1711-1721. (párhuzamos közlés)
26. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; **31**: 173-176.
27. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2457-2471.
28. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK: Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2361-2364.
29. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poor T, Zhang B, Bicsak TA, Brodows RG, Kim DD: Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in overweight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab* 2006; **8**: 419-428.
30. Roberts F, Ryan GJ: The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 2007; **41**: 642-646.
31. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Östergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society for Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; **28**: 88-136.
32. Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, Jezior MR, Vigersky RA: A randomized trial on the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2007; **153**: 445.e1-445.e6.
33. Winkler G: Oralis antidiabeticumok. In: Winkler G (szerk.): *Hatóanyagok, készítmények, terápia. Fókuszban a diabetológia.* Melinda Kiadó, Budapest, 2006; **67-104**.
34. Winkler G: A 2-es típusú cukorbetegség vércukorcsökkentő kezelése – 2007. *Diabetol Hung* 2007; **15**(Suppl. 1): 4-11.
35. Winkler G: Inkretin hatáserősítők, inkretin mimetikumok – a terápiás alkalmazás kigondolásától a gyakorlati megvalósításig. *Orv Hetil* 2007; **148**: 579-587.
36. Winkler G, Baranyi É: A béta-sejt kímélő antidiabetikus kezelés jelentősége 2-es típusú diabetesben. *Diabetol Hung* 2008; **16**: 45-50.

Levelezési cím: Dr. Winkler Gábor
 Fővárosi Szent János Kórház II. Belosztálya
 1125 Budapest, Diós árok 1–3.
 E-mail: gabor.winkler@mail.janoskorhaz.hu

1a PHARMA

HA MINDEN FORINT SZÁMÍT...



Ha egyedül nem megy...

Ha a metformin kezelés kevésnek bizonyul, akkor a **METFORMIN 1a Pharma 850 mg filmtabletta** (30 / 120 db) kiegészítéseként, a **GLIMEPIRID 1a Pharma tablettá** széles hatáserősség skálájával biztos sikeres és költséghatékony lesz a vércukor kontroll.

(lásd a teljes alkalmazási előírást: www.1apharma.hu)



...rendeljen kedvező árú gyógyszert betegek gyógyulásához!

EGYENÉRTÉKŰ ÉS HELYETTESÍTHETŐ AZ ORIGINÁLIS KÉSZÍTMÉNNYEL

Gyógyszerkészítmény neve	Felezhető	Kiszereelés	Patikai ár**	Támogatás mértéke	Normatív térítési díj
Orális antidiabetikumok					
GLIMEPIRID 1a Pharma 1 mg tablettá	▼▼	30x	568 Ft	312 Ft	256 Ft
GLIMEPIRID 1a Pharma 2 mg tablettá	▼▼	30x	921 Ft	507 Ft	414 Ft
GLIMEPIRID 1a Pharma 3 mg tablettá	▼▼	30x	1 622 Ft	892 Ft	730 Ft
GLIMEPIRID 1a Pharma 4 mg tablettá	▼▼	30x	1 633 Ft	898 Ft	735 Ft
GLIMEPIRID 1a Pharma 6 mg tablettá	▼▼	30x	2 948 Ft	1 621 Ft	1 327 Ft
METFORMIN 1a Pharma 850 mg filmtablettá	▼▼	30x	288 Ft	145 Ft	143 Ft
METFORMIN 1a Pharma 850 mg filmtablettá	▼▼	120x	1 065 Ft	581 Ft	484 Ft

** 2008. április 1-jétől érvényes árak. Forrás: www.oep.hu

Felírás előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást:

GLIMEPIRID 1a Pharma 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg tablettá OGYI-eng. száma: 13 560/40/2005

METFORMIN 1a Pharma 850 mg 30x, 120x filmtablettá OGYI-eng. száma: 22 422/40/2005

POSTACÍM: 1a Pharma
1301 Budapest, Pf. 66.

1 A Pharma GmbH
Németország, Keltlenring 1+3
82041 Oberhaching

HONLAP:
www.1apharma.hu

INFORMÁCIÓ:
(36 1) 430 2676

E-MAIL:
1apharma.hungary@1apharma.com

TELEFAX:
(36 1) 430-2679

10 év nemzetközi tapasztalat • több millió kezelt beteg* • Németországban már bevált gyógyszerek*

* IMS adatok, 2007 Németország.



PRETANIX®

INDAPAMID SR 1,5 MG

NAPONTA 1 TABLETTA

HATÉKONY VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS AZ EMELKEDETT SZISZTOLÉS VÉRNYOMÁSÚ BETEGEKBEN¹

- 24 órás vérnyomás kontroll napi 1x adagolással, 89%-os T/P arány²
- Progresszív és szignifikáns BKH csökkentő hatás³
- Anyagcsere semlegesség⁴

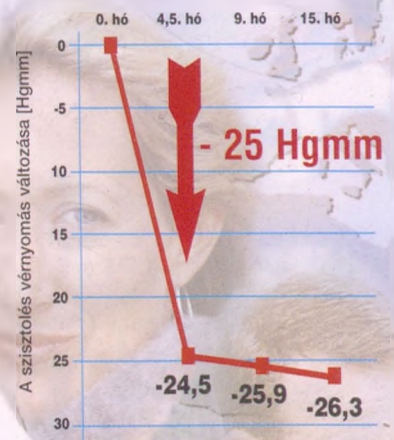
PRETANIX Komb®

indapamide 1.25 mg + perindopril 4 mg

HA A VÉRNYOMÁS MONOTERÁPIÁVAL NEM KONTROLLÁLHATÓ

- Hatékony és biztonságos kezelés a nagy rizikójú betegek számára⁵

Tartós szisztolés vérnyomáscsökkenés¹



Rövidített alkalmazási előírás

Preтанix retard filmtabletta

ATC D03B A11 (1,50 mg indapamid retard filmtablettaként). Terápiás javallat: Esszenciális hipertónia. Adaga naponta 1 tablettával reggel, nem éhezéskor, vízzel bevéve. Nagyobb adag bevitelével az indapamid antihipertenzív hatása nem fokozható. Az indapamid a nátrium reabszorpció gátlása révén, a diurézis vesztibulus proximális szegmensében hat. Az indapamid antihipertenzív aktivitása összefügg az artériás compliance javulásával és az arterioláris és perifériás rezisztencia csökkenésével. Az indapamid csökkentheti a bal kamra hypertrophiát. Rövid-, időtartó- és hosszútávú vizsgálatok igazolták, hogy az indapamid nem befolyásolja a lipidszintet (trigliceridok, LDL- és HDL-koleszterin), az indapamid nem befolyásolja a szénhidrát anyagcserét még diabéteses hipertóniás betegekben sem. Ellenjavallatok: Szulfonamidokkal ill. a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos veseelégtelenség. Hepatikus encephalopathia vagy a májfunkció súlyos zavara. Hypokalaemia. Különleges figyelmetlenség és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedés. Beszűrt májfunkció esetén lazid csoportbeli diuretikumok hepatikus encephalopathiát okozhatnak. Kerülendő kombinációk: Lithium. Fokozott óvatosságot igénylő kombinációk: antiaritmiás készítmények, melyek torsadé de pointes-t okozhatnak. Diuretikum alkalmazása kerülendő terhesség esetében és soha nem alkalmazandó a terhesség terheségi oedema kezelésére. Szoptatás alatt alkalmazása nem ajánlott (az indapamid kiválasztódik az anyatejbe). Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A mellékhatások többsége így a klinikai hatások. Laboratórium paraméterek dózistól függően (lásd részletes alkalmazási előírás). Felhasználhatósági időtartam: 2 év. Különleges tárolást nem igényel. Csomagolás: 30 filmtablettát PVC/Al/Butylcellulóz dobozban. Összes rendelvényre kicserélhető gyógyszerkészítmény (V). A forgalomba hozatali engedély jogosultja illetve kizárólag orvosi rendelvényre kicserélhető gyógyszer (V). Legfeljebb 30°C-on, eredeti csomagolásban tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és szíves Les Laboratoires Servier, OGYI-T-8531/01. Az alkalmazási előírás átíróinak dátuma: 2006. szeptember 21. A közfinanszírozás alapú elfogadott ára: 2082 Ft, a támogatás összege: 1461 Ft, a térbeli díj: 601 Ft (2008.04.01.-i körítés alapján). A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!



Rövidített alkalmazási előírás

PRETANIX KOMB tabletta

30x 1,25 mg indapamid, 4,00 mg perindopril-tartrát-tabletták. ATC kód: C09BA04. Terápiás javallat: Esszenciális hipertónia kezelése, azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril önmagában nem volt elegendő a vérnyomás beállítására. Hatásmechanizmus: A két hatóanyag (perindopril és indapamid) együttes alkalmazásakor additív vérnyomáscsökkentő hatás érvényesül. Adagolás és alkalmazás: Adaga naponta egyszer, egy tablettát Preтанix Komb, lehetőleg reggel, étkezés előtt. Amennyiben lehetséges, ajánlott a hatóanyagot az egyes összetevőikre - perindoprilra - egyénre szabottan beállítani. Súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance < 30 ml/min) a készítmény alkalmazása ellenjavallt. Mérsékelt súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance 30-60 ml/min), a maximális dózis naponta egy Preтанix Komb tablettát. Ha a kreatinin clearance 60 ml/min, vagy nagyobb, az adagot nem szükséges módosítani. A kezelés során megfelelő gyakorisággal kell ellenőrizni a szérum kreatinin és kálium értéket. Gyermekekben a Preтанix Komb nem alkalmazható mivel a tolerálhatósága és a hatékonysága vonatkozásban sem monoterápiában, sem kombinációban, nincs elegendő klinikai tapasztalat. A készítmény ACE-gátlót tartalmaz ezért alkalmazása terhesség és szoptatás alatt ellenjavallt. Nem ajánlott kombinációk: Lithium. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: a perindopril a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén csökkentheti az indapamid által okozott hypokalaemiát. A Preтанix Komb-bal kezelt betegek 4%-nál észlelték hypokalaemiát (kálium szint < 3,4 mmol/l). Kizárólag orvosi rendelvényre kicserélhető gyógyszer (V). Legfeljebb 30°C-on, eredeti csomagolásban tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és szíves Les Laboratoires Servier, OGYI-T-8531/01. Az alkalmazási előírás átíróinak dátuma: 2006. szeptember 21. A közfinanszírozás alapú elfogadott ára: 2082 Ft, a támogatás összege: 1461 Ft, a térbeli díj: 601 Ft (2008.04.01.-i körítés alapján). A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

1. Leonetti G. et al. CMRO 2005;25(1):37-46
2. Ambrosioni E, Safar M, DeGautte JP. J Hypertension 1998;16:1677-1684
3. LIVE study Gossé P, Guez D, Guérat P, et al. J Hypertens. 1999;16:531-535

4. Mallion JM, Asmar R, Ambrósioni E, et al. Arch Mal Colur Vaiss 1996; 89:27-38
5. PROGRESS study Lancel 2001; 358:1033-1041.

1 tablettát naponta

Lezárás dátuma: 2008.01.10.



CUKORBETEGEK ANTIHIPERTENZÍV KEZELÉSE AZ ADVANCE VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK TÜKRÉBEN

Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A cukorbeteg antihipertenzív terápiájának nagy jelentősége van, mert kellően vezetett kezelés mellett nemcsak a szív- és érrendszeri, hanem egyes microangiopathiás szövődmények kockázata is érdemben csökkenthető. Az antihipertenzív kezelés megválasztásakor tekintettel kell lenni a globális kardiovaszkuláris kockázatra. A kezelés célja a <130/80 Hgmm vérnyomás elérése és tartós biztosítása. Számos adat utal arra, hogy a diabeteshez társuló hypertonia csak az antihipertenzív szerek kombinációjával kezelhető sikeresen. Az ADVANCE vizsgálat hypertonia-ága a perindopril + indapamid kombináció eredményességét tesztelte 2-es típusú cukorbeteg körében. Az eredmények alapján megállapítható, hogy 2-es típusú diabetesben szenvedő cukorbeteg antihipertenzív terápiájának szükségessége esetén a perindopril + indapamid kombináció a kezelés egyik eredményes és biztonságos válfaját jelenti.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, hypertonia, antihipertenzív kezelés, ACE-gátló, diuretikum, perindopril, indapamid

Jermendy Gy: TREATMENT OF HYPERTENSION IN DIABETIC PATIENTS, CONSIDERING THE RESULTS OF THE ADVANCE TRIAL

SUMMARY: The clinical significance of antihypertensive treatment in diabetic patients is well documented. Not only the risk of cardiovascular diseases but that of some microangiopathic complications could be significantly decreased by using appropriate antihypertensive treatment. Before initiating antihypertensive treatment, the global cardiovascular risk should be assessed. During treatment, blood pressure value of <130/80 mmHg should be targeted. The clinical usefulness of different antihypertensive drugs used in combination is widely accepted. The aim of the ADVANCE trial was to assess the efficacy and safety of the antihypertensive treatment with perindopril + indapamide in patients with type 2 diabetes. Based upon the results of the ADVANCE trial, perindopril + indapamide combination therapy could be assessed as one of the efficient and safe treatment options for patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, antihypertensive treatment, ACE-inhibitors, diuretics, perindopril, indapamide

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 83–88.

A cukorbeteg antihipertenzív terápiájának nagy jelentősége van, mert kellően vezetett kezelés mellett nemcsak a szív- és érrendszeri, hanem egyes microangiopathiás szövődmények kockázata is csökkenthető.^{1,18,19,20} A UKPDS eredményeinek közlését követően többen amellettt érveltek, hogy a cukorbeteg antihipertenzív terápiájának több a klinikai haszna, mint az antihyperglykaemiás kezelésnek.¹³ Bár a számadatok fényében e véleménynek van bizonyos mértékű megalapozottsága, nem helyes, ha szembeállítjuk az egyébként szükséges kétféle terápia eredményességét. Nyilvánvaló ugyanis, hogy szükség esetén mindkét kezelés korrekt kivitelezésére kell törekednünk.¹⁶ Ugyanakkor nem baj, ha tisztában vagyunk azzal, hogy a cukorbeteg antihipertenzív terápiájától inkább a macroangiopathiás, az antihyperglykaemiás kezeléstől pedig elsősorban a microangiopathiás szövődmények előnyös alakulását várhatjuk.

A cukorbeteg antihipertenzív terápiájának megkezdésekor figyelemmel kell lennünk a globális kardiovaszkuláris kockázat mértékére, az aktuális vérnyomásra, az antihipertenzív kezelés célértékére és a gyógyszer(ek) megválasztására. E téren érdemes az Európai Hypertonia Társaság és az Európai Kardiológus Társaság (ESH-ESC) 2007-ben, a Magyar Hypertonia Társaság 2008-ban elfogadott, megújított szakmai irányelvére, ill. a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlására figyelemmel lenni.^{9,10,14}

A globális kardiovaszkuláris kockázat megítélése

Diabeteshez társuló hypertonia esetén a kockázat mértékét könnyű megítélni: a hypertonia I–II. stádiumában nagy, a III. stádiumban nagyon nagy a kardiovaszkuláris többletkockázat, de nagyfokú többletkockázattal számolhatunk már az emelkedett-nor-

mális vérnyomástartományban is. Ez a tény terápia következményekkel jár: nagy vagy nagyon nagy többletkockázat esetén a gyógyszeres antihipertenzív terápia megkezdése indokolt. Minél magasabb a kiinduló vérnyomás, annál inkább a gyógyszeres kezelés jelentőségén van a hangsúly, nem megfélekedezve arról, hogy az életmód-terápia (étkezési előírások betartása, megfelelő mértékű fizikai aktivitás, testsúlycsökkentés) követése is az antihipertenzív terápia részét képezi.

A kezelési célérték

Általánosan elfogadott, hogy diabeteshez társuló hipertonia esetén a kezelési célértéke a <130/80 Hgmm biztosítása. Veseszövödmény esetén, különösen annak előrehaladottabb formáiban lehetőség szerint még alacsonyabb vérnyomás elérésére indokolt törekedni.

Az antihipertenzív szer megválasztása

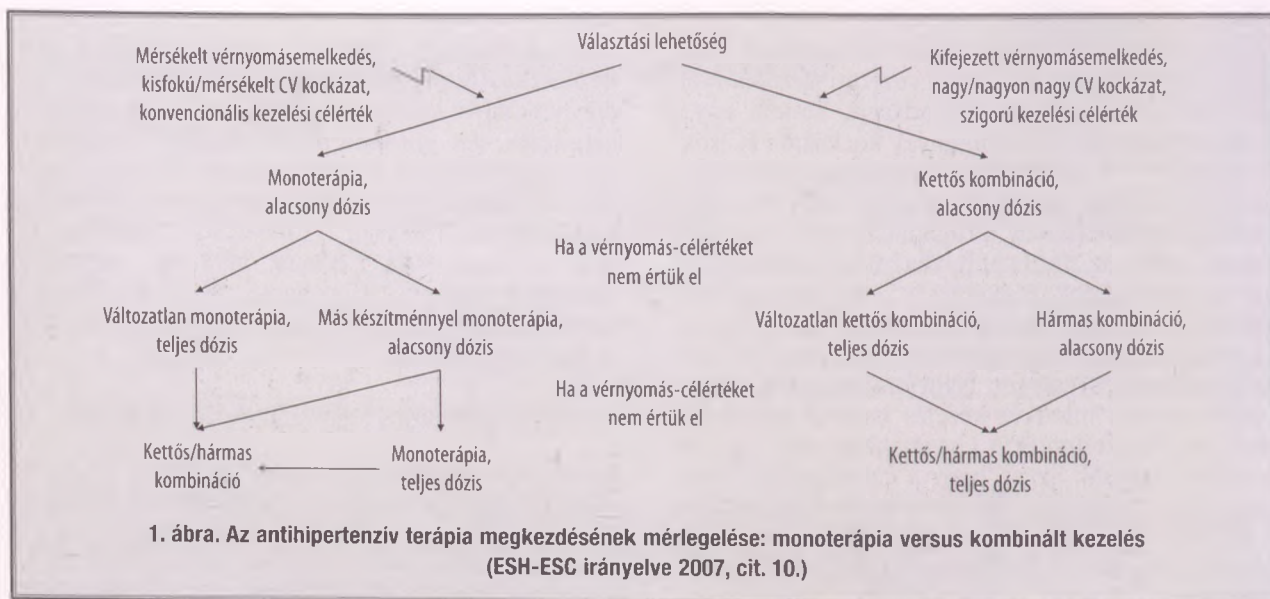
Több tanulmány igazolta, hogy a rendelkezésre álló hatástani csoportok között diabeteshez társuló hipertonia kezelésében kiemelt jelentősége van a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátlásának.^{6,7} E célra kezdetben az ACE-gátlók, később az angiotenzin-receptor-blokkoló készítmények (ARB-k) álltak rendelkezésre. Ebből adódóan kezdetben több klinikai vizsgálatot végeztek ACE-gátlóval, s csak nehezebben indultak meg a tanulmányok ARB-készítményekkel. Különösen sokáig kellett várni az ACE-gátlók és az ARB-k közvetlen összehasonlítását célzó vizsgálatokra. Napjainkban azonban már számos vizsgálati eredményt publikáltak különböző ARB-készítményekkel, minek eredményeképpen kikristályosodott, hogy a diabeteshez társuló hipertonia kezelése során a

RAS-blokád mind ACE-gátlóval, mind ARB-vel kellő eredménnyel megvalósítható, a két hatástani csoport azonos értékű, s adott esetben (pl. mellékhatás esetén) képviselőik egymással helyettesíthetők.

Napjainkban már egyértelművé vált, hogy a diabeteshez társuló hipertonia monoterápiával nem, vagy csak kezdetben és átmeneti jelleggel kezelhető a siker reményében.⁸ Az esetek döntő többségében kombinált antihipertenzív kezelésre van szükség a megkívánt kezelési célérték elérése érdekében. Ez olyannyira igaz, hogy már a kezelés első lépcsőjében érdemes mérlegre tenni a kombinált szerrel való kezelés-indítást. Az ESH-ESC irányelve e célból kezelési algoritmust is publikált (1. ábra), amelyből látszik, hogy diabetesben a választás mérlegnyelve a kombinált kezelés felé billen.

Miután diabeteshez társuló hipertonia esetén a RAS-blokkolás alapvető fontosságú, kérdés, hogy kombinált kezelés szükségessége esetén milyen hatástani csoportot válasszunk másodikként. Számos érv szól amellett, hogy mind az ACE-gátlók, mind az ARB-készítmények előnyösen kombinálhatók diuretikummal. Ez esetben ugyanis szinergista hatást és az egyébként nem túl gyakori mellékhatás (pl. hyperkalaemia) csökkenését várhatjuk. Ebből adódik, hogy a kombinációk között ez a lehetőség a preferálandók között szerepel (2. ábra). Nem véletlen, hogy a hazánkban elérhető fix kombinációk között – noha más kombinációnak is megalapozott helye van – az ACE-gátlók és ARB-k diuretikummal való kombinációi túlsúlyban vannak (1. táblázat).

A diuretikumok között sokáig a kis dózisú hydrochlorothiazidot használtuk a sokéves tapasztalat és a széles körű hozzáférhetőség következtében. Közel egy évtizede a lehetőség az indapamiddal bővült. Az indapamidot szintén kis dózisban használjuk, előnyeként említik – hatékonysága mellett – az anyagcse-



ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MR CONTROLLED EVALUATION

A
legnagyobb bifaktoriális
morbiditás-mortalitás vizsgálat
2-es típusú diabéteszben
n=11140

Glukóz ág eredmények közzlése:
ADA Kongresszus 2008. Június

DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

a legjobb formában



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

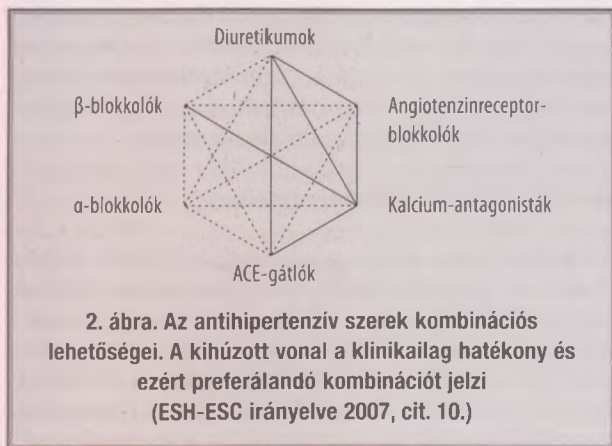
1. Schemthaler G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542. 2. Gribble FM, Ashcroft FM. *Diabetologia* 1999; 42:845-848. 3. Kimoto K, Susuki K, Kizaki T et al. *Biochem Biophys Res.Com.* 2003;33: 112-119.

DIAPREL® MR: retard tableta **Összetétel:** 30 mg gliclazidum tablettánként. **Terápiás javallatok:** 2-es típusú nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR retard tableta napi adagja 1-4 tableta, azaz 30-120 mg, ezt naponta egyszerre, szétrágás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg. Ha a vércukorszintet kontrollálja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** Gliklaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; 1-es típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Nem engedélyezett kombinációk Miconazol (szisztémás készítményként vagy szájüregi folyamatok kezelésére javallt gélként): fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhet. **Nem javallt kombinációk** Fenilbutazon (szisztémásan adva): fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafehérje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) Ajánlatos más, gyógyszerkölcsönhatásokat ritkábban okozó gyulladásgátlót alkalmazni. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** **Hypoglykaemia** Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR retard tableta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén vagy ha étkezések kimaradnak. **Gastrointesztinális zavarok:** hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. Ezek a mellékhatások megelőzhetőek, illetve gyakoriságuk csökkenthető ha a beteg a gliklazidot reggelizés közben veszi be. **Farmakodinámiai tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek β -sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vér glükózszintjét. A postprandiális inzulín- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60 db tableta átlátszó PVC/Al buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy kereszt) Kiadhatóság: II./1. csoport Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V) Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 8011/55/05 Kf. Alapjául elf.ár:1695 Ft, tám.összege:932 Ft, térítési díj:763 Ft

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

Ez az információs anyag orvosok részére készült.





re-semlegességet.⁵ Az indapamid jól kombinálható ACE-gátlóval, a kombináció eredményességét 2-es típusú diabetesben korábbi vizsgálatok során már igazolták.^{11,12}

A perindopril hatékonyságát önmagában, ill. indapamiddal történő kombinációban elsősorban neurológiai, ill. kardiológiai indíttatású vizsgálatokban korábban már tesztelték.^{4,15,17} Az ADVANCE vizsgálatot kizárólag 2-es típusú diabetesben szenvedők körében végezték,² a tanulmány hypertonia-ágán megfigyelt eredményeket 2007-ben publikálták.³ A még zajló anyagcsere-ág eredményei kb. egy év múlva várhatók.

Az ADVANCE vizsgálat háttere és felépítése

Az ADVANCE vizsgálatot azért tervezték, hogy lemérjék a perindopril + indapamid fix kombináció vaszkuláris eseményeket befolyásoló hatását 2-es típusú diabetesben. Az antihipertenzív kezelés szemlélete eltért a célérték-orientált kezelési módtól, a vizsgálatban azt tanulmányozták, hogy a vérnyomásértéktől függetlenül alkalmazott kettős kombinációs kezelés csökkenti-e a diabetes mikro- és makrovaszkuláris eseményeit, ill. a halálozást. A vizsgálat 2×2 faktoriális elrendezése ugyanakkor lehetővé tette azt is, hogy külön értékeljék a Diamicon Modified Release (hazánkban Diaprel MR) adásán alapuló antidiabetikus terápia intenzívebb anyagcserekontrollt eredményező *versus* hagyományosan folytatott antidiabetikus terápia szerényebb anyagcserekontrollt biztosító hatásának eredményességét, a várható különbséggel összefüggésben megmutatkozó eseményráta alakulása terén.

A vizsgálatban 2-es típusú cukorbetegnek vettek részt, a betegek életkora a beválasztáskor ≥ 55 év lehetett. Beválasztási feltétel volt az, hogy a kórelőzményben nagy kardiovaszkuláris esemény (stroke, myocardialis infarctus, TIA, instabil angina, coronaria-revaszkularizáció, perifériás érbetegség miatti revaszkularizáció, amputáció), vagy legalább egy kardiovaszkuláris kockázati tényező (macroalbumi-

1. táblázat. Fix dózisú, kombinált antihipertenzív készítmények hazánkban (2008)

- Béta-blokkoló + diuretikum
 - atenolol + hydrochlorothiazid
 - bisoprolol + hydrochlorothiazid
 - pindolol + clopamid
- Kalcium-antagonista + béta-blokkoló
 - felodipin + metoprolol retard
- ACE-gátló + diuretikum
 - benazepril + hydrochlorothiazid
 - cilazapril + hydrochlorothiazid
 - enalapril + hydrochlorothiazid
 - fosinopril + hydrochlorothiazid
 - perindopril + hydrochlorothiazid
 - perindopril + indapamid
 - quinapril + hydrochlorothiazid
 - ramipril + hydrochlorothiazid
- ACE-gátló + dihidropiridin típusú kalcium-antagonista
 - lisinopril + amlodipin
 - ramipril + felodipin
- ACE-gátló + nem-dihidropiridin típusú kalcium-antagonista
 - trandolapril + verapamil
- ARB + hydrochlorothiazid
 - candesartan + hydrochlorothiazid
 - irbesartan + hydrochlorothiazid
 - losartan + hydrochlorothiazid
 - telmisartan + hydrochlorothiazid
 - valsartan + hydrochlorothiazid
- ARB + dihidropiridin típusú kalcium-antagonista
 - valsartan + amlodipin

nuria, microalbuminuria, proliferatív retinopathia diabetica, lézerkezelés, macula-oedema, látásvesztés egy szemén, dohányzás, szérum össz-koleszterin $> 6,0$ mmol/l, HDL-koleszterin $< 1,0$ mmol/l, 10 évnél hosszabb diabetestartam, 65 év feletti életkor) szerepeljen. A hypertonia nem volt beválasztási kritérium, következésképpen a tanulmányba hypertoniás és normotoniás betegek is szerepeltek. A kizárási kritériumok az alábbiak voltak: a vizsgálatban szereplő gyógyszerekkel szembeni kontraindikáció, $HbA_{1c} \leq 6,5\%$.

A vizsgálatba 12877 beteg soroltak be, végül 11140 beteget randomizáltak. A perindopril + indapamid ágon 5569 beteg, a placebo-ágon 5571 beteg szerepelt. A betegek átlagos életkora 66 év, a besoroláskor mért vérnyomás átlaga 145/81 Hgmm, a BMI értéke 28 kg/m^2 , a HbA_{1c} átlaga pedig 7,5% volt. A két vizsgálati csoport alaphelyzetben regisztrált fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai érdemben nem tértek el egymástól.

A multicentrikus, multinacionális, kettős vak, a véletlen besorolás elvét követő, placebo-kontrollos vizsgálatot 20 ország 215 centrumában folytatták (hazánk több centrummal és 434 beteg bevonásával

szerepelt a tanulmányban). A beválasztást követően egy hathetes előperiódusban a betegek napi 2 mg perindopril és 0,625 mg indapamidot kaptak megtartva minden korábbi kezelést (beleértve az esetleges antihipertenzív kezelést is). Ha azonban a betegek korábban ACE-gátlót szedtek, akkor azt visszavonták, s a betegek nyílt módon napi 2 mg vagy napi 4 mg perindopril kaptak az előperiódusban. A randomizáláskor a betegek vagy napi 2 mg perindopril + 0,625 mg indapamid fix kombinációt, vagy placebo-t kaptak. A követés során, 3 hónap múlva az aktív ágon a dózist megkétszerezték (napi 4 mg perindopril + 1,25 mg indapamid). A követés átlagos ideje 4,3 év volt. A követés során a betegek egyéb gyógyszeres kezelése (beleértve az antihipertenzív terápiát is) a kezelő orvos döntésén nyugodott, s korlátozás nem volt. Mindösszesen tiazid-típusú diuretikumot nem lehetett használni, ill. az ACE-gátlók között csak a perindopril használata volt megengedett.

Elsődleges kimeneteli végpontként a nagy makrovaszkuláris és mikrovaszkuláris eseményeket vizsgálták (makrovaszkuláris események: kardiovaszkuláris halál, nem végzetes myocardialis infarctus vagy stroke; mikrovaszkuláris események: újonnan kialakuló vagy romló nephropathia [makroalbuminuria kialakulása, szérumkreatinin megkettőződése, vesepótló kezelés szükségessége], proliferatív retinopathia kialakulása, macula-oedema, diabetes okozta vakság, lézserterápia). Másodlagos végpontként számos eseményt vizsgáltak, beleértve az összhalálozás alakulását is. A bekövetkezett eseményeket szakértő bizottság validálta.

A vizsgálat során a kimeneteli események száma nem érte el a tervezettet, ezért 2005-ben a tanulmány

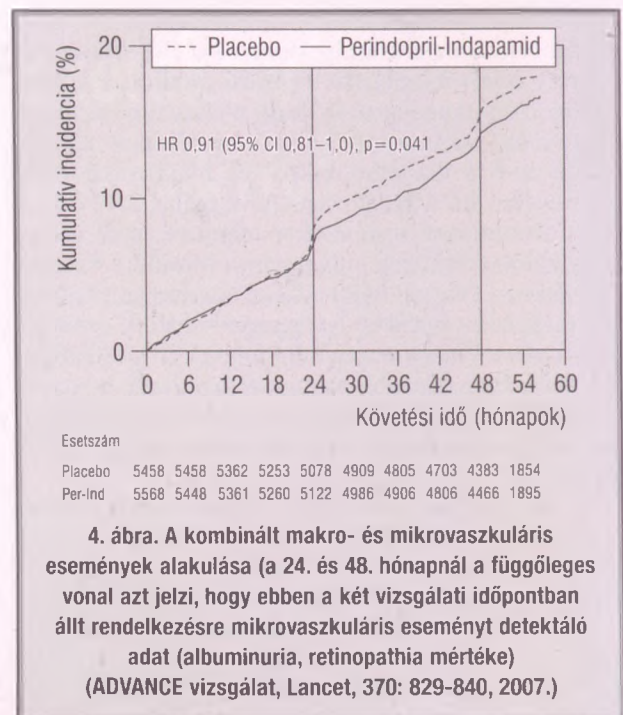
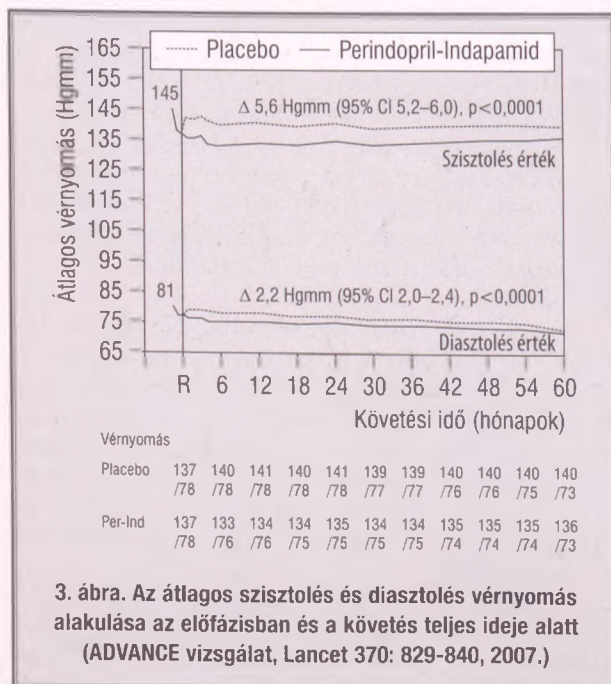
12 hónapos meghosszabbításáról döntöttek, s rögzítették, hogy az eredeti tervtől eltérően a mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris eseményeket összevontan értékelik elsődleges végpontként (a tervben eredetileg külön-külön történő analízis szerepelt).

Az ADVANCE vizsgálat eredményei

Az előperiódus során a besoroláskor talált 145/81 Hgmm-es átlagvérnyomás a randomizálás időpontjában 137/78 Hgmm-re csökkent. A követés során a vérnyomás átlaga 5,6/2,2 Hgmm-rel kevesebb volt az aktív ágon, mint a placebo-ágon (3. ábra). A vizsgálati gyógyszerekkel szembeni adherencia (terápiahűség) 73–74% volt. A követés során a lipidcsökkentő kezelés, a thrombocytáaggregáció-gátló terápia és antidiabetikus kezelés gyakorisága tekintetében a két vizsgálati csoport egymástól érdemben nem különbözött.

Elsődleges végpont-esemény (mikro- és makrovaszkuláris esemény együttesen) az aktív ágon a betegek 15,5%-ában és a placebo-ágon a betegek 16,8%-ában következett be (relatív kockázat-csökkenés 9%; 95%-os megbízhatósági tartomány 0 és 17%, $p=0,04$) (4. ábra). Külön vizsgálva a mikro- és makrovaszkuláris eseményeket, a relatív kockázat-csökkenés mértéke hasonló volt, de a kisebb betegszám miatt a statisztikai erő elveszett (mikrovaszkuláris esemény: 9% [95%-os megbízhatósági tartomány -4 és 20%, $p=0,16$]; makrovaszkuláris esemény: 8% [95%-os megbízhatósági tartomány -4 és 19%, $p=0,16$]).

A mortalitás terén az aktív ágon 14%-os relatív kockázat-csökkenést lehetett detektálni (95%-os megbíz-



hatósági tartomány 2 és 25%, $p=0,025$) (5. ábra). Ez a kedvező hatás döntően a kardiovaszkuláris mortalitás csökkenéséből eredt, miután a nem-kardiovaszkuláris halálozás alakulása terén a két csoport között nem mutatkozott értékelhető különbség. A vaszkuláris eseményeket külön analizálva megállapítható volt, hogy az aktív ágon értékelhető kockázatsökkenés mutatkozott a coronaria-eredetű események terén, nem volt értékelhető különbség viszont a cerebrovaszkuláris események alakulását tekintve.

Az összevont renális események terén az aktív ágon 21%-os relatív kockázat-csökkenést lehetett detektálni (95%-os megbízhatósági tartomány 15 és 27%, $p<0,0001$).

A retinopathia alakulásában a két vizsgálati csoport érdemben nem különbözött egymástól.

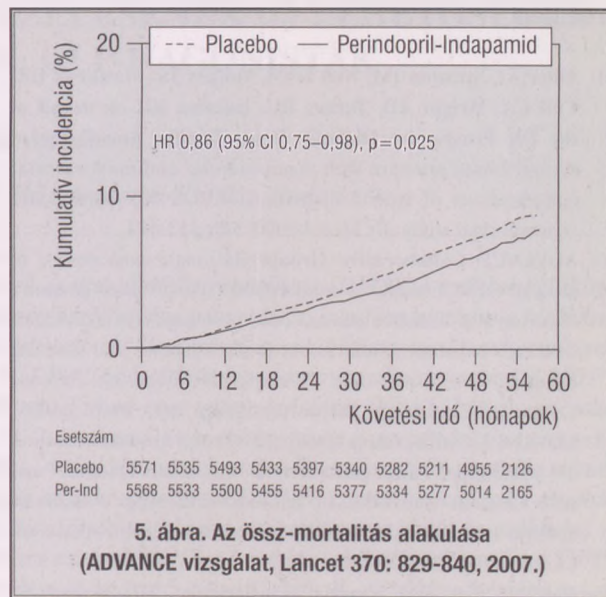
Az eredmények értékelése során előre elhatározott szempontok szerint alcsoport-analíziseket is végeztek (férfi-nő, életkori megoszlás, kiindulási szisztolés vérnyomás, anamnézisben hypertonia, HbA_{1c} -érték). Az egyes alcsoportokban gyakorlatilag azonos nagyságú relatív kockázat-csökkenést lehetett detektálni, mint az összesített betegcsoportban.

A vizsgálati készítmények jól tolerálhatónak bizonyultak. A vizsgálat megszakításának legfontosabb okai az alábbiak voltak: köhögés (aktív ágon 3,3%; placebo-ágon 1,3%), hypotonia és szédülés (aktív ágon 1,2%; placebo-ágon 0,4%). Angioneurotikus oedema összesen 5 esetben fordult elő (aktív ágon 3 beteg, placebo-ágon 2 beteg), a szövődmény egyetlen esetben sem bizonyult végzetesnek.

Antihipertenzív terápia 2-es típusú cukorbetegség körében az ADVANCE vizsgálat tükrében

Az ADVANCE vizsgálat eredményei megerősítettek bennünket abban, hogy 2-es típusú diabetesben szenvedők körében az antihipertenzív kezelés során tartósan biztosított vérnyomásérték alapvetően befolyásolja a kardiovaszkuláris eseményeket és ezzel összefüggésben a kardiovaszkuláris halálozást. A perindopril + indapamid kombinációval elért, számottevően alacsonyabb vérnyomásérték a tanulmányban értékelhető módon csökkentette az össz-mortalitást (aminek alakulására dominálónan a kardiovaszkuláris mortalitás csökkenése volt hatással). A hatékony vérnyomáscsökkentés ugyanakkor előnyösen befolyásolta a veseszövődmények alakulását is.

Az ADVANCE vizsgálat terve közel 10 évvel ezelőtt született meg, ekkor még élénk vita zajlott az irodalomban a választandó első antihipertenzív szeréről, s a primer kombinációs kezelés elve és gyakorlata sem jelent meg markánsan. Mára sokat változott a helyzet. Elfogadottá vált, hogy a kezelés eredményességében döntően a vérnyomás-csökkentésnek van jelentősége, s háttérbe szorult a választandó első szer kérdése. Ugyancsak egyértelműen ajánlottá vált, hogy a kardiovaszkuláris kockázat jelentős növekedésekor



(pl. diabetes + hypertonia együttes fennállásakor) a kombinált kezelés preferálandó, mert ez alapvetően fontos a megkívánt kezelési célérték elérése érdekében (a betegek egy részében azonban a kettős kombináción is túl kell lépni, s többszörös kombinációt kell választani).

Az ADVANCE eredményei ugyanakkor arra is utalnak, hogy e betegcsoportban a szisztolés kezelési célérték elérése nehezebb, mint a diasztolésé. A rendelkezésre álló adatok alapján egyelőre nincs magyarázat arra, hogy a cerebrovaszkuláris események miért nem alakultak kedvezően – közismert, hogy ezeknek a körképeknek a jelentkezése vérnyomásfüggő, s a perindopril + indapamid kombinációval folytatott PROGRESS vizsgálat éppen a cerebrovaszkuláris szövődmények visszaszorítását igazolta.

Az ADVANCE betegbevonási gyakorlata (aktuális vérnyomásértéktől függetlenül induló kombinált antihipertenzív kezelés) az eredmények és a kevés mellékhatás fényében sem jelölhető ki általánosan követendő irányelvnek. A cukorbetegség vérnyomását a gondozás során – más paraméterek mellett – rendszeresen ellenőrizni kell, hypertonia, ill. magas-normális vérnyomás esetén indokolt az antihipertenzív terápia megkezdése. Normális vérnyomás esetén a beteg további követése, a diabetes megfelelő kezelése ajánlott.

A fentieket összegezve – az ADVANCE hypertonia-ágának eredményei ismeretében – megállapítható, hogy 2-es típusú diabetesben és hypertoniában szenvedő cukorbetegség körében, antihipertenzív terápia szükségessége esetén a perindopril + indapamid kombináció a kezelés egyik eredményes és biztonságos válfaját jelenti. A diabetológustársadalom érdeklődéssel várja az ADVANCE még zajló anyagcsere-ágának eredményeit.

Irodalom

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000; **321**: 412-419.
2. **ADVANCE Collaborative Group**: Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation*. *J Hypertens Suppl* 2001; **19**: S21-S28.
3. **ADVANCE Collaborative Group**: Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **370**: 829-840.
4. Daly, CA, Fox, KM, Remme, WJ, Bertrand, ME, Ferrari, R, Simoons, ML, **EUROPE Investigators**: The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPE study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1369-1378.
5. **Farsang Cs**: Egy új típusú diureticum, az indapamid helye az antihipertenzív terápiaiban. *Hypertonia Nephrologia* 2000; **4**: 71-74.
6. **Jermendy Gy**: A renin-angiotenzin rendszer gátlásának jelentősége a diabeteshez társuló hypertonia kezelésében. *Metabolizmus* 2003; **1**: 212-219.
7. **Jermendy Gy, Farsang Cs**: ACE-gátló és angiotenzin-receptorblokkoló (ARB) kezelés diabeteshez társuló hypertóniában. *Diabetologia Hungarica* 2004; **12 Suppl 4**: 50-58.
8. **Jermendy Gy**: Milyen körülményekre kell tekintettel lenni az antihipertenzív terápia megkezdésekor diabetes mellitusban? *Orv Hetil* 2004; **145**: 949-956.
9. **Magyar Hypertonia Társaság**: A hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei – MHT 2008. *Hypertonia Nephrologia* in press.
10. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A: 2007 guideline for the management of arterial hypertension. The task force of the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**: 1105-1187.
11. Marre M, Garcia Puig J, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion D Jr, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Pozza G, Chastang C, Ollivier JP, Amouyel P, Asmar R: Effect of indapamide SR on microalbuminuria – the NESTOR study (Natrelex SR versus enalapril study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) – rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens Suppl* 2003; **1**: S19-24.
12. **Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy Gy, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion D Jr, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R**: Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; **22**: 1613-1633.
13. **Mogensen CE**: Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. British trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. *Br Med J* 1998; **317**: 693-694.
14. **Pados Gy, Farsang Cs, Kiss I, Szollár L**: Újdonságok a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián. *Hypertonia Nephrologia* 2007; **11**: 289-296.
15. **PROGRESS Collaborative Group**: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; **358**: 1033-1041.
16. **Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HAW, Hulman RR**: Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006; **49**: 1761-1769.
17. **The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators**: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; **362**: 782-788.
18. **UK Prospective Diabetes Study Group**: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853.
19. **UK Prospective Diabetes Study Group**: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; **317**: 703-713.
20. **UK Prospective Diabetes Study Group**: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; **317**: 713-720.

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

A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉNEK ÚJ LEHETŐSÉGEI: A DIPEPTIDIL-PEPTIDÁZ-IV-GÁTLÓK, GLP-1-AGONISTÁK

Dr. Varga Tímea, Dr. Somogyi Anikó, Csíky Gábor *oh.*, Révész Mónika *oh.*, Dr. Firneisz Gábor

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A szénhidrátanyagcsere-zavarok közül a 2-es típusú diabetes mellitus (DM2) (a csökkent glukóz-toleranciával együtt) a leggyakoribb megjelenési forma. A betegség kórlefolyása progresszív, inzulinrezisztencia kialakulásával, a béta-sejt-funkció fokozatos elvesztésével, az inzulinszekréció csökkenésével, a cukorháztartás következményes zavarával jár együtt. Az inkretinek: a glucagon like peptid-1 (GLP-1) és a glukózdependens inzulinotróp peptid (GIP) ún. enterohormonok, étkezést követően szabadulnak fel a vékonybél open-type enteroendokrin sejtjeiből és a pancreas béta-sejtjeihez kötődve fokozzák az inzulin felszabadulását. A 2-es típusú cukorbetegekben a szénhidrát-anyagcsere zavarán kívül az inkretin hormonok szabályozása is károsodhat. Az inkretinek lebontásáért a dipeptidil-peptidáz enzim (DPP-IV) felelős. A DM2 kezelésének újabb terápiás lehetőségei az inkretinek és a DPP-IV szoros kapcsolatán alapulnak. Az enzim gátlása az inkretin hormon szint csökkenését akadályozva fokozza az inzulinszekréciót és csökkenti a glukagonfelszabadulást. Az inkretin hormonok hatása szigorúan csak glukózfüggő módon alakulhat ki, ezért a DPP-IV-gátló szerek alkalmazása a hypoglykaemiás epizódok elkerülése, a kedvező testsúlykontroll, a csökkenő étvágy miatt fontos előnyt jelent az inzulin- vagy a szulfanilureakezeléssel szemben. A GLP-1-agonisták a természetes GLP-1 hatását utánozva javítják a glukózhomeosztázist.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes mellitus, inkretinek, GIP, GLP-1, dipeptidil-peptidáz-IV

Varga T, Somogyi A, Csíky G, Révész M, Firneisz G: DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS AND GLP-1 AGONISTS: NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

SUMMARY: Type 2 diabetes (together with its preceding syndrome impaired glucose tolerance [IGT]) is the most common disorder of carbohydrate metabolism. The disease is a progressive process of pancreatic beta cell function loss with the development of peripheral insulin resistance subsequently followed by a decrease in insulin secretion and loss of glycaemic control. Incretins: glucagon like peptid-1 (GLP-1) and glucose dependent insulinotropic peptid (GIP) are natural enterohormones that are released from open-type enteroendocrin cells in the gut in response to food intake. Stimulation of incretin receptors on pancreatic beta cells results in the release of insulin. Patients with type 2 diabetes may have entero-hormonal dysfunction and are thus unable to properly regulate their blood sugar levels. Incretin hormones are metabolized by an enzyme called dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV). New therapies of type 2 diabetes are based on the tight relation of DPP-IV and incretins: inhibition of the DPP-IV enzyme delays the degradation of incretins and could potentially extend the action of insulin while also suppressing the release of glucagon. Due to the fact that the effect of incretin hormones is strictly glucose dependent, a number of potential clinical benefits might arise from the DPP-IV inhibition compared to sulfanylurea and insulin treatment, such as the lack of hypoglycemic events, no further weight gain and decreased appetite. GLP-1 agonists improve glucose homeostasis by mimicking the actions of natural GLP-1. The DPP-IV inhibitors and the incretin agonists might open new therapeutic avenues in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretins, GIP, GLP-1, dipeptidyl peptidase-IV

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 89–92.

A cukorbetegség típusai közül a 2-es típusú diabetes mellitus (DM2) a leggyakoribb forma. Kialakulásának kockázata az életkor előrehaladtával emelkedik, ezért a betegség főként a felnőtt korosztályban van jelen. Az utóbbi években azonban növekvő számban alakul ki 2-es típusú diabetes kisgyermekekben és serdülőkben is. Ez összefüggésben lehet a mozgásszegény életmóddal és az egyre gyakoribb gyermekkori elhízással. A betegség pontos kiváltó okát nem ismerjük,

kialakulásában számos gén és környezeti tényező játszik szerepet.

A 2-es típusú diabetesben a szervezet kezdetben termel ugyan inzulint, azonban az inzulin mennyisége nem elegendő a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyának fenntartásához. A kórlefolyás progresszív. A cukorbetegség kezelésének célja a vércukor-anyagcsere paramétereinek (éhom, étkezés utáni vércukorszint, HbA_{1c}) kívánatos céltartományban tartása, és ezáltal

a magas vércukorszint következtében létrejött szövdmények megelőzése.

Az alkalmazott terápia a betegség egyes fázisai-ban különböző. Korai stádiumban a diéta és a fizikai aktivitás önmagában is elegendő lehet, később azonban orális antidiabetikum, majd inzulinkezelés válhat szükségessé az anyagcsere-egyensúly fenntartásához. Az utóbbi években megjelent két újabb gyógyszer-csoport, amelyeknek képviselői reményt jelenthetnek a cukorbetegség kezelésében. A dipeptidil-peptidáz-IV (DPP-IV)-gátlók, illetve a GLP-1-agonisták új hatás-móddal, kevés mellékhatással, az eddigi szerekkel együtt alkalmazva képesek javítani a cukorbetegék szénhidrát-anyagcseréjét.

Az inkretinek

Az inkretinek összefoglaló neve több „anti-hypergly-kaemiás” hatású enterohormonnak. Két – eddigi ismereteink szerint – legfontosabb képviselőjük a GLP-1 és a GIP. Mindkét hormon étkezést követően választódik ki a vékonybél enteroendokrin sejtjeiből (nutriens hatásra hormont termelő endokrin elválasztású sejt: „open-type enteroendokrin” sejt), a GLP-1 az ileum és a colon „L” sejtjeiből, míg a GIP a duode-num és a proximális jejunum „K” sejtjeiből szekretálódik. A keringésbe jutott peptideket a DPP-IV enzim hasítja az N-terminális végen, így inaktíválva az intakt hormonok hatását. A létrejövő metabolitok már nem rendelkeznek inzulinotróp hatással.²

Az inkretinek szerepe a normál glukózregulációban

Az inkretinek az inzulinszekréciót szigorúan glukóz-függő módon növelik. Az inzulinfelszabadulás és -bioszintézis fokozásával, a posztprandiális glukagon-szekréció gátlásával, a gyomormotilitás és az étvágy csökkentésével ezek a hormonok esszenciálisak a plazma normális vércukorszintjének fenntartásához (1. ábra).^{1,12}

A GLP-1 élettani hatásai

A GLP-1 30 aminosavból álló peptid. Főként a disztális vékonybél „L” sejtjeiben expresszálódik, de jelen van a pancreas alfa-sejtjeiben, illetve számos köz-

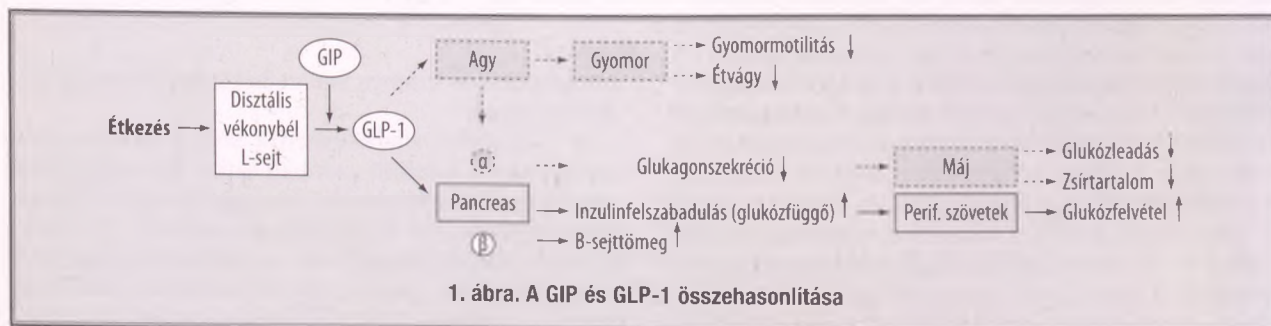
ponti idegrendszeri régió (hypothalamus, hypophy-sis, nucleus reticularis) neuronjaiban. A hormon a vékonybél-mucosa „L” sejtjeiből kétféle bioaktív for-mában szekretálódik: GLP-1 (7-37) és a túlsúlyban jelen lévő GLP-1 (7-36) formában. Mindkét enzim plazma féléletideje megegyezik (1–2 perc), ugyan-azon receptoron, ugyanazon hatásért felelősek. Bár a hormon főként a disztális gasztrointesztinális traktus mucosájából szekretálódik, a GLP-1 mégis percekkel az étkezést követően a keringésbe jut, annak ellené-re, hogy a táplálék ekkor még nem jutott el a disztális vékonybélbe. Ezt az is magyarázhatja, hogy az egyik, GLP-1-elválasztást stimuláló hormon maga a GIP. GLP-1-receptorok egyrészt a gyomor-bél rendszer, a hasnyálmirigy alfa- és béta-, a tüdő, vese, szív és számos központi idegrendszeri sejt felszínén expresz-szálódnak.

A GLP-1 – inzulinszekretagóg hatása mellett – magára a pancreas béta-sejtjére is direkt hatással bír. *In vitro* és állatkísérletekben a béta-sejt-proliferáció fokozásával a sejttömeg növekedéséhez, a sejt apop-tózisának gátlásával pedig a sejt életidejének megn-yújtásához is hozzájárul. A GIP a GLP-1-hez hason-ló hatásokkal bír a béta-sejteken, ami nem meglepő, hiszen a két hormon receptorstruktúrája és annak szignáltranszdukciója igen hasonló.^{5,10}

A GIP élettani hatásai

A GIP egy 42 aminosavból álló peptid, mely leg-inkább a proximális bélszakasz „K” sejtjeiből szek-retálódik, ám a GLP-1-gyel ellentétben csak egyféle bioaktív formában kerül a keringésbe. Receptorai a hasnyálmirigy, bél, zsírszövet, szív és számos köz-ponti idegrendszeri sejt felszínén expresszálódnak. Eddigi ismereteink szerint a GIP fiziológiás hatásai az inzulinszekréció, illetve a béta-sejtek proliferációja fokozásában, a gasztrointesztinális motilitás csökken-tésében (korábbi neve: „gastric inhibitory peptide”) nyilvánulnak meg.⁹

A keringő éhomi inkretin hormon szintek alacson-nyak, étkezésre viszont rendkívül gyorsan emelked-nek. Mindkét hormont a DPP-IV bontja igen nagy sebességgel. A GLP-1 féléletideje fiziológiás körülmények között 1–2 perc a GIP-é valamivel hosszabb, 5–7 perc (1. táblázat).¹⁵



A DPP-IV enzim élettani hatásai

Maga az enzim egy alegységenként 110–150 kDa-os, membránhoz asszociált szialoglikoprotein, mely dimer formában aktív. Egyrészt bizonyos epiteliális sejtek – epecanalicusok, vékonybél-microvillusok, proximális renális tubulusok, placentáris trophoblastok, T-sejtek, reaktív fibroblastok – kefeszegély-membránjában expresszálódik, másrészt szolúbilis formában is detektálható a humán sérumban.

A DPP-IV napjainkban a szénhidrát-homeosztázisra kifejtett hatása és az ehhez kapcsolódó terápiás lehetőségek miatt került elsősorban a figyelem középpontjába, azonban az enzim az energiaháztartásra gyakorolt hatása mellett egyéb jelentős folyamatokban is részt vesz, hiszen az inkretineken kívül számos más szubsztátja is van. Hasítja többek között a substance P, B-típusú natriuretikus peptid (BNP), vazóaktív intesztinális peptid (VIP), szomatosztatin, neuropeptid-Y (NPY) molekuláit is, továbbá mint CD26 molekula szerepe van a T-sejt mediálta immunválaszban. Vírusok által okozott megbetegedésekben, így pl. krónikus HCV-fertőzésben és egyéb virális infekciókban szintén magasabb DPP-IV-szintet figyeltek meg.¹¹

DPP-IV-gátlók, GLP-1-receptor-agonisták a cukorbetegség kezelésében

A DPP-IV és az inkretinek kapcsolata a szénhidrát-anyagcserével kétféle terápiás lehetőséget nyújt a 2-es típusú diabetes kezelésében. Az egyik az enzim gátlásán alapuló DPP-IV-inhibitorok alkalmazása, ami a hasító enzim gátlásával lehetővé teszi az endogén inkretinek magasabb plazmakoncentrációjának elérését, és hosszabb féléletidőt eredményezve elősegíti az

inzulin felszabadulásának fokozását és a vércukorszint csökkenését. A másik módszer az inkretinanalógok alkalmazása meglévő DPP-IV aktivitás mellett. A gyors enzimreakció miatt az exogén bejuttatott inkretineket a DPP-IV gyorsan elbontaná, ezért kerültek kifejlesztésre a DPP-IV-rezisztens GLP-1-receptor-agonisták, az ún. inkretinmimetikumok. A megemelkedett inkretinszint az inzulinválasztást szigorúan glukózdependens módon stimulálja, ezért ezeknél a szereknél nem kell számolnunk a hypoglykaemia kialakulásának veszélyével. E hatáson túl szupprimálják a glukagonválasztást, lassítják a gyomorürítést és étvágycsökkentő hatásuk is van. Közvetlen hatásuk a β -sejtekre, hogy serkentik a proliferációjukat és gátolják apoptózisukat. Az inkretinmimetikumokat szubkután injekció, a DPP-IV-gátlókat per os formában alkalmazzák.⁷

DPP-IV-gátlók

Jelenleg már több DPP-IV enzim gátló vegyület áll kipróbálás, illetve alkalmazás alatt, így például a vildagliptin (régen: LAF237) (Novartis), sitagliptin (Merck) és saxagliptin (Bristol-Myers Squibb).

A vildagliptin (Galvus) és a sitagliptin (Januvia) az elsőként kifejlesztett, orálisan alkalmazható készítmények a DPP-IV inhibitorok között. A sitagliptin 2006 októbere óta van forgalomban az Amerikai Egyesült Államokban. Önmagában, illetve metforminnal vagy tiazolidindionnal együtt is alkalmazzák. A vércukor-anyagcsere paramétereit nagyobb mértékben javítja, mint a metformin monoterápiában adagolva, és ez a hatás hosszú távon is fennmarad. Az eddigi vizsgálatok a készítmények jól tolerálhatóságát igazolták javuló glykaemiás kontroll mellett. A hemoglobin A_{1c}-t 0,5–1,0%-kal csökkentik, mellékhatás-profiljuk kedvező és nem okoznak testsúlynövekedést, sőt néhány esetben a testtömeg csökkenéséről számoltak be a tanulmányok. Ez azért kiemelendő, mivel közismert az inzulin, szulfanilurea- vagy tiazolidin-készítmények testsúlynövekedéssel járó kedvezőtlen mellékhatása.^{4,8,16}

GLP-1-receptor-agonisták

Az exenatid (exendin-4) 39 aminosavból álló szintetikus GLP-1R-agonista. Eredetileg gyíknyálból (*Heloderma suspectum*) izolálták, ez a forma a humán genomban nem található meg. A készítmény 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az orális kezelés – metformin, illetve szulfanilurea, vagy e kettő kombinációja – kiegészítésképpen hasznosítható. Az exenatidot az inzulinhoz hasonló módon, szubkután kell alkalmazni. Alkalmazása során körülbelül 1%-os HbA_{1c}-csökkenésre számíthatunk. Fontos megemlíteni, hogy az eddigi vizsgálatok alapján a kezelések alatt a testsúly csökken és ez a hatása a kezdéstől számított másfél éven keresztül is fennmarad. Mellékhatás

1. táblázat. A GLP-1 szerepe a posztprandiális glukózregulációban

	GIP	GLP-1
Fehérje	42 aminosav	30 aminosav
Felszabadulás helye	K-sejtek, duodenum	L-sejtek, ileum, colon
Aktív forma	egy bioaktív amid	két bioaktív amid
Inaktiváló enzim	DPP-IV	DPP-IV
Plazma féléletidő	5-7 perc	1-2 perc
Inzulin-bioszintézis	?	fokozza
Béta-sejt-proliferáció	fokozza	fokozza
Inzulinszekréció	fokozza	fokozza
Szomatosztatinszekréció	gátolja	gátolja
Glukagonszekréció	?	gátolja
Éhségérzet	csökkenti	csökkenti
Gastrointesztinális motilitás	csökkenti	csökkenti

(étvágytalanság, hányinger) ritkán képezi a terápia megszakításának indikációját.^{6,13}

A liraglutid acilált humán GLP-1-analóg. Az albuminhoz nonkovalensen kötődik, lehetővé téve ezzel a készítmény napi egyszeri alkalmazását. Az endogén humán GLP-1-hez képest így elnyújtottabb farmakológiai hatással rendelkezik. A lehetőség, hogy a GLP-1 aktivitást létrehozó GLP-1 domént hozzákapcsolják albuminhoz vagy más hosszabb keringési féléletidőt eredményező fehérjéhez, lehetővé teszi a napi egyszeri vagy akár heti egyszeri adagolást. Jelenleg még vizsgálat, illetve kipróbálás alatt vannak a kémiaiilag módosított, a humán albuminhoz kovalens kötéssel kötődő DPP-IV-rezisztens GLP-1 R-agonista és rekombináns albumin/GLP-1 hibrid protein (Albugon) készítmények.³ A liraglutid felezési ideje 12 óra, napi egyszer adott injekció formájában alkalmazható. Több tanulmányban is bizonyították, hogy a GLP-1 a 2-es típusú diabetes kezelésére szolgáló számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik. *Madsbad és mtsai* 12 hetes tanulmányban egy hosszú hatású GLP-1-analóg hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták glimepirid-kezeléssel összehasonlítva. A tanulmány eredményei alapján a napi egyszer alkalmazott hosszú hatású GLP-1-analóg liraglutid az anyagcsere tartós javulását eredményezte. Az anyagcserehatás a legnagyobb dózis alkalmazása esetén összemérhető volt a glimepirid hatásával, de itt is megfigyelhető, hogy a liraglutid adását kevesebb hipoglykaemiás epizód és testsúlycsökkenés kísérte.^{14,17}

Összefoglalva, a szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásuk miatt a DPP-IV enzimet gátló szerek, valamint az inkretinmimetikumok hatékony eszközei lehetnek a 2-es típusú diabetes kezelésének.

Köszönetnyilvánítás

A munka a 448/2006 ETT támogatásával jött létre.

Irodalom

1. **Ahrén B:** Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep* 2003; **3(5)**: 365-372.
2. **Baggio LL, Drucker DJ:** Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; **1(4)**: 531-554.
3. **Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ:** A recombinant humanglucagon-like peptide (GLP)-1 albuminprotein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* 2004; **53(9)**: 2492-500.

4. **Barnett A:** DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; **60(11)**: 1454-1470.
5. **Brubaker PL, Drucker DJ:** Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004; **145(6)**: 2653-2659.
6. **Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron, AD:** Effects of exenatide [exendin-4] on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27(11)**: 2628-2635.
7. **Deacon CF, Holst JJ:** Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; **38(5-6)**: 831-844. Epub 2005; 3.
8. **Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA:** Type 2 diabetes – therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005; **1751(1)**: 33-44.
9. **Drucker DJ:** Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26(10)**: 2929-2940.
10. **Drucker DJ:** The glucagon-like peptides. *Endocrinology* 2001; **142(2)**: 521-527.
11. **Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F:** Serum dipeptidyl peptidase IV (DPP IV, CD26) activity in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2001; **36(8)**: 877-880.
12. **Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, Salaun-Martin C:** Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; **31(3 Pt 1)**: 233-242.
13. **Jermendy Gy:** Az Amerikai Diabetes Társaság 65. kongresszusa, beszámoló. *LAM* 2005; **15(10)**: 773-775.
14. **Madsbad S, Schmitz O, Ransam J, Jakobsen G, Matthews DR:** Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide [NN2211]. *Diabetes Care* 2004; **27(6)**: 1335-1342.
15. **Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, Holst JJ, Deacon CF, Gaeckler D, Schmidt WE, Gallwitz B:** Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; **53(3)**: 654-662.
16. **Miller S, St Onge EL:** Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2006; **40(7-8)**: 1336-1343.
17. **Winkler G, Cseh K:** A glukagon-szerű peptid (glp)-1 részvétele a szénhidrát-anyagcsere szabályozásában, receptoragonistái és analógiái potenciális helye a 2-es típusú diabetes mellitus jövőbeni terápiájában. *Diabetologia Hungarica* 2004; **12(3)**: 187-197.

Levelezési cím: Dr. Varga Tímea
Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
1012 Budapest, Attila út 101.
E-mail: timcsus@yahoo.com

AZ INZULIN SZEREPE A KÖZPONTI IDEGRENDSZERBEN

Dr. Rosta Klára, Énszöly Anna, Rónai Katalin, Dr. Vér Ágota

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Jelenlegi ismereteink szerint az inzulin központi idegrendszerben (KIR) betöltött funkciója jóval összetettebb, mint azt korábban hittük, és messze túlmutat a táplálékfelvételt és az energiaháztartást meghatározó szerepén. Az endothelsejten keresztül megváltoztatja a vér-agy gát működését, így befolyásolja a neurotranszmitterek és hormonok központi idegrendszeri koncentrációját. Az idegsejtekben befolyásolja a neuronális túlélést, neurotranszmitter-szintézist és -felszabadulást, az ingerelhetőséget, a glukózfelvételt és -metabolizmust. Az inzulin jelpálya változása kimutatható különböző tanulási, affektív és memóriazavarokkal járó patológiás állapotokban. A periférián ható inzulinellentétben a központi idegrendszerben a hormon „anti-inzuláris” hatásokkal bír, és így szerepet játszik számos inzulinrezisztenciával járó kórkép kialakulásának patomechanizmusában is. Új aspektusokkal bővült az Alzheimer-kór, a Huntington-chorea és a Parkinson-kór patofiziológiája, és számos vizsgálat foglalkozik a diabetes mellitus központi idegrendszeri következményeivel. Az összefoglalóban az inzulin központi idegrendszerben betöltött szerepét foglalják össze a szerzők, valamint azokat a betegségeket, amelyek a központi idegrendszeri inzulin jelpálya kóros működésével hozhatók összefüggésbe.

Kulcsszavak: inzulin, központi idegrendszer, diabetes mellitus, neurodegeneratív betegségek

Rosta K, Énszöly A, Rónai K, Vér Á: THE ROLE OF INSULIN IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

SUMMARY: Based on our present knowledge the role of insulin in the central nervous system (CNS) is far more complex than previously believed, exceeding its effect on food intake and energy metabolism. By altering the blood brain barrier through the modulation of endothelial function, it regulates the concentration of neurotransmitters and hormones in the CNS. Within the neuron it affects neuronal survival, neurotransmitter synthesis and release, excitability, glucose uptake and metabolism. Changes in the insulin signal transduction pathway are detectable in pathological conditions associated with learning-, affective-, and memory disorders. In contrast to the periphery, insulin exerts an "anti-insular" function in the CNS, thus playing a role in the pathomechanism of various diseases related to insulin resistance. New findings have been discovered regarding the pathophysiology of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease, and the consequences of diabetes mellitus concerning the CNS are the focus of extensive study. In this review the authors summarize the effect of insulin in the CNS and examine its role in diseases characterized by the malfunction of the insulin signal transduction pathway in the CNS.

Key words: insulin, central nervous system, diabetes mellitus, neurodegenerative diseases

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 93–100.

Rövidítések

AgRP: agouti-related peptide; **AKT/PkB:** protein kináz B; **BDNF:** brain-derived neurotrophic factor; **ECHO vírus:** enteric cytopathic human orphan vírus; **eIF4E:** eukarióta transláció iniciáló faktor 4E; **GSK-3 α/β :** glikogén-szintáz-kináz-3; **Grb2:** növekedési hormon receptor kötő protein; **ICV:** intracerebroventrikuláris; **IR:** inzulinreceptor; **IRS:** inzulinreceptor-szubsztrát; **JAK:** Janus-arcú kináz; **K_{ATP}-csatorna:** ATP-szenzitív K⁺-csatorna; **KIR:** központi idegrendszer; **mTOR:** mammalian target of rapamycin protein kináz; **p70S6 kináz:** szerin/treonin kináz; **PI3 kináz:** foszfatidilinozitol-3-OH kináz; **PDK:** 3'-foszfoinozitol-függő protein-kináz; **SHC:** kapcsoló-fehérje; **SOS:** son of sevenless; **Ras:** GTP-kötő fehérje; **MAP kináz:** mitogén-aktivált protein-kináz; **ERK1/2:** extracelluláris-signal-regulated proteinkináz (= MAP kináz); **MEK:** MAP/Erk kináz; **WHO:** Egészségügyi Világszervezet

Az inzulin fiziológiás szerepét és hiányának, valamint az inzulinrezisztens állapotnak következményeit

a zsírszövetben, izomszövetben, májban és vesében kiterjedten vizsgálták. Ezek a vizsgálatok hozzásegít

tettek a diabetes mellitus patogenezisének és komplikációi kialakulásának megértéséhez.

Az utóbbi évtizedek kutatási tapasztalatai arra utalnak, hogy az inzulin a központi idegrendszerben kifejtett hatásain keresztül szabályozza a táplálékfelvételt, a testsúlyt, az obesitas kialakulását, a máj glukoneogenezisét, az energiahomeosztázist, a hypoglykaemia hatására fellépő antiinzuláris hormonok szekrécióját, a spermatogenezist és az ovulációt is.^{12,35} Érdekes, hogy bár az inzulin és az inzulinreceptor jelenlétét a KIR-ben már sok évtizeddel ezelőtt kimutatták (1967 és 1978), az inzulin agyterület-specifikus hatásainak (1. táblázat) extenzív kutatása csak az utóbbi tíz évben kezdődött meg. Ez a késlekedés azzal magyarázható, hogy a kognitív funkciók vizsgálatának módszerei bonyolultak, az állatkísérletek nehezebben extrapolálhatóak humán patológiás állapotokra, és a humán vizsgálatok nehezen kivitelezhetők agyszöveten. Az utóbbi tíz év azonban hatalmas fejlődést hozott az inzulin jelpálya központi idegrendszeri funkciójának megértésében mind egészséges, mind pedig patológiás állapotokban. A hippocampusban a glukóz-anyagcsere szabályozásán kívül az inzulin serkenti a tanulási képességeket és a memóriát. Az inzulin jelpálya károsodása összefügg a normál öregedési folyamatban kialakuló demenciával, valamint számos neurodegeneratív betegség kialakulásával. A kognitív funkciók javulnak szisztémás vagy intranazális inzulinadagolásra.³⁵ Az inzulin jelpálya szerepe a KIR-ben egyre hangsúlyosabb szerepet kap, és számos betegség patomechanizmusának megértéséhez lesz szükségünk a jelpálya-károsodások és molekuláris következményeinek tisztázására.

Az inzulin jelátviteli útja a központi idegrendszerben

Az inzulin receptor-mediált telíthető transzporttal jut át a vér-agy gáton. A legintenzívebb transzportot a bulbus olfactoriusban figyelték meg, de jelentős mennyiségben jut be a központi idegrendszerbe a hippocampus, a pons, az amygdala és a hypothalamus

1. táblázat. Agyterületek és az inzulinhatások

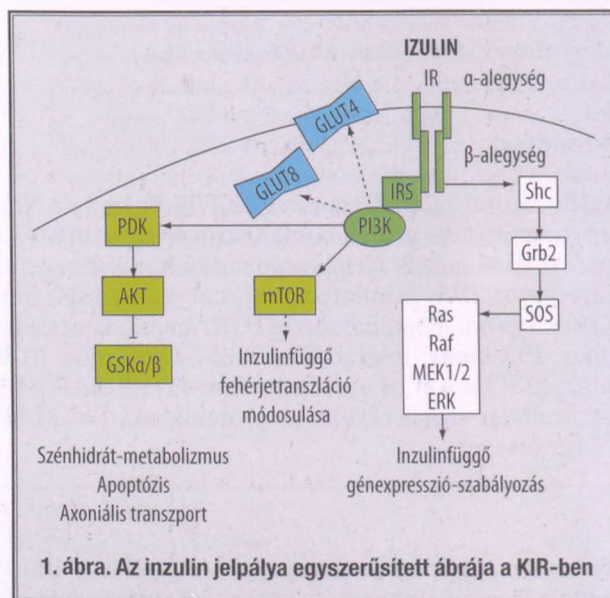
- Hypothalamus
 - Táplálkozás
 - Testsúly
 - Perifériás zsírlerakódás
 - Máj-glukoneogenezis
 - Reprodukciós hormonok
 - Hypoglykaemiát kompenzáló hormonok
- Hippocampus
 - Tanulás, memória,
- Mesolimbikus terület
 - Jutalmazás, motiváció, megerősítés

területén is.¹ A vizsgálatok azt mutatják, hogy az inzulin bizonyos neuronokban is termelődhet,⁵ ám ennek mennyisége elhanyagolható a perifériáról bekerültéhez képest.

Inzulinreceptor szinte minden agyterületen kifejeződik, legnagyobb koncentrációban a bulbus olfactoriusban, a hypothalamusban, a cerebrális cortexben, a cerebellumban, az amygdalában és a hippocampusban.³⁷

A tirozinkináz-receptorok családjába tartozó inzulinreceptor a perifériához hasonlóan az agyban is egy heterotetramer, mely két α - és két β -alegységből áll. Az extracelluláris α -alegységhez kötődik az inzulin, aminek hatására az intracelluláris tirozinkináz domént tartalmazó β -alegységek gyors autofoszforylációja után egy foszforylációs kaszkád indul el. Az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) család tagjai, az SHC, a JAK2 és egyéb adapter fehérjék tirozin oldalláncukon foszforylálódnak és ezzel szerteágazó jelátviteli utat indítanak el (1. ábra). A periférián az inzulin hatásait elsősorban az IRS-1 közvetíti, a centrális hatásokat azonban inkább az IRS-2. Mindezt az is bizonyítja, hogy IRS-2-hiányos egerekben fokozott táplálékfelvételt, megnövekedett zsírlerakódást és csökkent reprodukciós készséget találunk.¹⁰

A foszforylálódott IRS dokkolóhelyként szolgál számos SH2 (src homológ 2) domént tartalmazó fehérje számára, ezek közül a legfontosabb a PI3 kináz. A hypothalamicus neuronokban az inzulin hatásait a PI3 kináz út közvetíti.³⁹ A perifériás szövetekhez hasonlóan a központi idegrendszerben is a regulátor alegység kötődik az IRS fehérje adott foszfortirozin motívumaihoz és a kötődés aktiválja a katalitikus alegységet. A katalitikus alegység a foszfatidilinozitol-4, illetve foszfatidilinozitol-4,5-bisfoszfátot a 3' helyen foszforylálja. A foszfatidilinozitol-3,4,5-triszfószfát két kináz enzimet aktivál: a PDK-1-et, mely a protein-kináz B



1. ábra. Az inzulin jelpálya egyszerűsített ábrája a KIR-ben

(más néven Akt) fehérjét Thr³⁰⁸-on foszforilálja, és a PDK-2-t, mely szintén a PKB/Akt fehérjét foszforilálja Ser⁴⁷³ pozícióban. A PKB/Akt a citoplazmából a plazmamembrán citoplazmatikus felszínére kerül, kötődve a PI3 kináz által foszforilált termékekhez. A foszforiláció növeli a PKB/Akt aktivitását.³²

A PKB/Akt többfunkciós Ser/Thr kináz, melynek anti-apoptotikus,⁹ sejtnevekedést serkentő és glukóz-metabolizmust szabályozó szerepe van.¹⁸

A PKB/Akt foszforilálja a GSK-3 α / β fehérjét a Ser²¹ (GSK-3 α) és a Ser⁹ (GSK-3 β) pozícióban, amely ezáltal gátlódik. A GSK-3 β enzim egyrészt a periférián a protein- és a szénhidrát-metabolizmusban játszik szerepet, másrészt a KIR-ben a mikrotubulusokat szabályozó tau fehérjét foszforilálja, ezáltal az axonális transzportot befolyásolja.³⁸

A PI3 kináz másik foszforilációs célpontja az mTOR. Az mTOR az evolúció során konzervatív módon megőrzött szerkezetű Ser/Thr kináz. Fontos szerepet tölt be a hypothalamicus neuronok növekedésének és proliferációjának szabályozásában az energiahomoeosztázis regulációján keresztül. Befolyásolja a translációt az eIF4E translációs faktor kötőfehérjéjének foszforilálása, azaz aktiválása útján. Az aktív kötőfehérje gátolja az eIF4E aktivitását, a transláció tehát felszabadul a gátlás alól. Az mTOR másik foszforilációs célpontja a p70S6 kináz. A p70S6 kináz az eukarióta riboszóma 40S alegységének egyik komponensét, az S6 riboszómális proteint foszforilálja. Szerepe tehát fontos a fehérjeszintézis szabályozásában.²¹

Az inzulinreceptorhoz kötődő másik adapter protein, az SHC aktiválja a Grb2 és az SOS nevű Ras kicserélő faktort. A Ras ezúton aktiválódik, aminek következménye a MEK és a MAP kináz kaszkád beindulása, végeredményben az ERK1/2 indukálása. A MAP kináz útvonal végső mediátorai transzkripciós faktorokat foszforilálnak és génexpressziót szabályoznak. Emellett foszforilációs célpontjaik vannak a citoplazmában is. A kaszkád részt vesz a sejtproliferáció, -differenciáció, -növekedés, valamint a sejtciklus szabályozásában.²⁴

Az inzulin központi idegrendszeri hatásai kevésbé pontosan definiáltak, mint a perifériás hatások. A perifériás szövetekben az inzulin szerepe a glukóz felvételének, oxidációjának és tárolásának stimulálása. Ezzel szemben a központi idegrendszerben az inzulin az agyi glukózutánpótlás és -metabolizmus szabályozása mellett neuromodulátor, és neuroendokrin rendszereket befolyásol, illetve neurotrofikus hatással is bír.

Az inzulin szerepe a neuronális metabolizmusban

A központi idegrendszer neuronjainak energiaforrása a glukóz. Az inzulin jelpálya az endothelsejteken keresztül az agyi mikroerek vazodilatációját okozza, így növekszik az odaszállított glukóz mennyisége. Az astrocytákon, neuronokon, mikrogliaikon GLUT1,

GLUT3, GLUT5 glukóztranszporterek fejeződnek ki, melyek inzulinra nem érzékenyek. Meghatározott agyterületek (pl. hippocampus) neuronjain kifejeződik a GLUT4 vagy GLUT8 inzulinfüggő glukóz-transzporter is.²⁵

A neuronok által felvett glukóz a glikolízisben alakul piruváttá, majd acetyl-KoA-vá oxidálódik. Az acetyl-KoA belép a citártkörbe és a sejt aktuális energiaállapotától függően tovább hasznosul. Alacsony energiaszint mellett ATP termelődik. A zsírsavak nem jutnak át a vér-agy gáton, így energiaforrásként glukóz hiányában csak ketontestek állnak rendelkezésre. A keletkező ATP-nek a KIR-ben a szinaptikus transzmisszió biztosításában van kiemelkedő szerepe. Megfelelő energiaellátottság mellett megvalósuló koleszterin- és foszfolipid-bioszintézis az idegsejtmembránok integritását, a neurosteroidok és a neurotranszmitterek szintézisét biztosítja.

A KIR-ben található glikogénraktárakból a glukóz milliszekundumok alatt felszabadul, így e raktárak képesek kielégíteni az agy pillanatról pillanatra változó metabolikus igényeit (pl. megnövekedett szinaptikus aktivitás esetén). Az embrionális életben a glikogén mind a neuronokban, mind a gliasejteken jelen van, de később főként az astrocyták citoplazmájában található meg.

A glukóz agyi hasznosulását az inzulin és antagónista hormonjai szabályozzák. A neuronális inzulin az inzulinreceptor stimulálásával a MAP kináz útvonalon keresztül fejti ki hatását számos enzim transzkripciójára elsősorban a parietotemporális nagyagykéregben és a hippocampusban (2. táblázat).

Patkányagyba intracerebroventricularisan fecskendezett streptozotocin-injekció gátolja a neuronális inzulinreceptorok tirozin-kináz aktivitását. Inzulinreceptor-gátlás esetén az inzulinadagolást nem követi a glukózfelhasználás növekedése, ez elsősorban a nagyagykéreg, az entorhinális kéreg és a hippocampalis területeken figyelhető meg. A glukóz-fogyasztás csökkenésén kívül az inzulinreceptorok kifejeződésének megnövekedése és a glikolízis enzimeinek csökkent aktivitása tapasztalható.¹⁷

2. táblázat. Az inzulin hatása bizonyos enzimek transzkripciójára

↑	↓
<ul style="list-style-type: none"> • A glikolízis enzimei <ul style="list-style-type: none"> – Hexokináz – Piruvát-kináz – Glicerinaldehyd-3-foszfát-dehidrogenáz • Zsírsavszintézis enzime <ul style="list-style-type: none"> – Zsírsav-szintáz – Acetyl-KoA-karboxiláz 	<ul style="list-style-type: none"> • Monoaminszintézis enzime <ul style="list-style-type: none"> – Tirozinaminotranszferáz

Az inzulin anorexogén hormon a KIR-ben

A perifériás hatásokhoz képest a KIR-ben az inzulin hatása tehát paradox jellegű. Míg a periférián a glukózsint csökkenéséért, zsírlerakódásért, a máj glukoneogenezisének gátlásáért felelős (orexogén, anabolikus), addig a központi idegrendszerben a táplálékfelvétel gátlásáért (anorexogén, katabolikus).³⁶

Az inzulin jelpálya aktiválódásának hatására a hypothalamus glukózszenzor-neuronjaiban egy ATP-szenzitív K^+ -csatorna nyitási valószínűsége megnövekszik. A szenzorként működő sejt így hiperpolarizálódik,^{20,27,36} és a hypothalamusban a POMC-neuronok aktivitását növeli, az AgRP-neuronok aktivitását csökkenti.^{19,27} Ez a hatás a pancreas béta-sejtjeiben is megfigyelhető, mely által az inzulin saját szekréciójának negatív visszacsatolásáért felelős. A limbikus rendszerben a dopamintranszporter kihelyeződését serkenti, így a szinaptikus résben a dopaminszint gyorsabban csökken, ezáltal csökken az inzulin hatására a táplálkozás után bekövetkező kellemes, jutalmazó érzés.¹⁷ A szerotoninszint növelésével a hypothalamusban anorexogén hatást vált ki. Állatkísérletekben az inzulin befecskendezése a hypothalamusba *in vivo* a szerotoninszint elhúzódtól emelkedett felszabadulását eredményezi, ami visszahat az inzulinszintre és az azonnal elérhető inzulínraktárból inzulín kiáramlását okozza. Az inzulin-szerotonin interakciónak fontos szerepe van az energiaháztartás szabályozásában.²⁸ Az inzulin ugyancsak fokozza a leptin bejutását a CSF-be.^{1,17}

Az inzulin neuromodulátor hatása

A KIR-be jutott inzulin több támadásponton serkenti a szinapszis működését. Az inzulin elősegíti a tirozin és a triptofán transzportját a vér-agy gáton keresztül, mely aminosavak monoamin neurotranszmitter-előanyagok (szerotonin és katekolamin).¹ Hatással van a neurotranszmitterek felszabadulására, a poszt-szinaptikus receptorok expresszióját növeli és kihelyeződésüket serkenti.¹² A poszt-szinaptikus GABA-A receptorok gyors transzlokációját idézi elő az intracelluláris kompartmentekből a plazmamembránba, valamint a dendritikus és a poszt-szinaptikus membránbeli expressziójukra is serkentő hatással van.

Az inzulin szerepe van a tanulási folyamatokban és a memóriában is, aminek molekuláris mechanizmusait a hippocampusban a long term potentiationnal (LTP) és a long term depressionnal (LTD) jellemezték.¹¹

Az LTP során egy nagy frekvenciájú külső inger hatására a poszt-szinaptikus neuron ingerküszöbe lecsökken. LTD esetében pedig megnövekszik. Az LTP lényege, hogy a neuronon két glutamát-receptor egymás közelében helyezkedik el. Ezek közül az egyik AMPA-receptor, melyen a glutamát megkötését követően minden más feltétel nélkül átjárhatóvá válik

az ionszűrő, a kationok (Na^+) beáramlása pedig depolarizációt hoz létre. Ha ez a depolarizáció, tehát a felszabaduló glutamát mennyisége elég ahhoz, hogy a membránban szereplő másik glutamát-receptorról – NMDA – a gátló Mg^{2+} -ion leváljon, a szinaptikus résben levő glutamát hozzákötődik ehhez a receptorhoz is. Ez pedig kationszűrő megnyitáshoz vezet, mely csatorna Ca^{2+} -ionokra is átjárható. Így a neuronban az adott szinapszis környezetében szigorúan lokalizált Ca^{2+} -emelkedés következik be, mely érzékenyíti a neuront az ehhez a szinapszishoz tartozó preszinaptikus neuron általi ingerlésre.

Az inzulin jelpálya hatására nő az NMDA-receptor Ca^{2+} -vezető képessége. Az AMPA-receptorok konstitutív endocitózisán felül a jelpálya is gyorsítja a vezikulák lefűződését. Más adatok szerint az inzulin fokozza az AMPA-receptorok kihelyeződését a plazmamembránra.⁵ Az inzulin ezen kettős szerepe nem vezet ellentmondáshoz, mert így a jelpálya mind az LTP-t, mind az LTD-t képes elősegíteni. Kimutatták, hogy inzulin jelenlétében nagyobb frekvenciánál is létrejöhet LTD, illetve kisebb frekvencia is elegendő LTP kiváltásához.¹¹

A hippocampus szerepe a hosszú távú memórián belül az explicit memória működésében alapvető. Az inzulin jelpálya integritása esszenciális az itt lévő neuronok glukóz- és oxigénellátásában, hiszen ez az agy hypoglykaemiára és hipoxiára legérzékenyebb területe. Emellett pedig az inzulin a hippocampusban neuroprotektív szerepet tölt be, antiapoptogén és neurogenesist stimuláló hatása miatt.

Az inzulin szerepe a központi idegrendszeri patológiás folyamatokban

Az inzulin jelpálya és a neurodegeneratív betegségek

Az aktivált inzulin jelpálya az Akt enzim foszforilációs aktivitásának köszönhetően gátolja a GSK-3 β aktivitását. A GSK-3 β egyik szubsztrátja a mikrotubulusok organizációjában szerepet játszó tau fehérjecsatlád. Hiperfoszforilált tau fehérjék affinitása csökken a mikrotubulusokhoz, így a mikrotubulusok szétszakaiódása és a tau filamentumok összecsapódása figyelhető meg. Egészséges körülmények között a GSK-3 β nagyrészt foszforilálatlan állapotban van és kevésbé képes foszforilálni a tau fehérjét. Öregedéskor csökken a neuronális inzulin jelpálya működése és a centrális inzulinreceptorok denzitása, aktívabb GSK-3 β hatás miatt hiperfoszforilált tau fehérjék keletkeznek, ami taupathiához vezet. Ezek felhalmozódnak a KIR-ben és elindítják a neurodegeneratív betegségekhez vezető folyamatokat.^{7,29,33,40}

Az Alzheimer-kór

A neurodegeneratív elváltozásokkal gyakran jár együtt inzulinrezisztencia és sokszor azonosítha-

tó az inzulin jelpálya működésének sokrétű zavara. Kísérleti körülmények között a neuronális inzulinreceptor depléciója, vagy az ICV streptozotocin-injekció a neurodegeneratív betegségekhez hasonló elváltozásokat hoz létre. A neuronális inzulinrezisztencia kiváltó tényezőként merül fel a neurodegeneratív betegségekben.

Alzheimer-kóros betegekben az inzulinreceptor tirozin-kináz aktivitása nem tér el az életkornak megfelelő kontrolltól, de az inzulinreceptor denzitása magasabb. Ez arra enged következtetni, hogy az inzulin jelpálya működése károsodott.²²

Az inzulin, valamint az amiloid prekursor protein (APP)-ből keletkező proteolitikus fragmentumok a β -amiloidok, közös szubsztrátjai az inzulint degradáló enzimnek (IDE). Ha az inzulinszint magas, az el nem bontott β -amiloidokból neurotoxikus plakkok keletkeznek.

Alzheimer-kórban az inzulin jelpálya hibás működése miatt a neuronokban károsodik a glukózmetabolizmus, felhalmozódik a β -amiloid, és hiperfoszforilálódik a tau protein. Ezek a változások az életkor növekedésével fiziológiásan is bekövetkeznek, de neurodegeneratív betegségekben gyorsabb a progresszió.^{13,14,15,33}

Huntington-chorea

A huntingtin fehérje funkciója az antiapoptotikus jelek közvetítése, valamint egyes sejten belüli mozgások szabályozása. A huntingtin serkenti a BDNF (brain-derived neurotrophic factor) vezikuláris transzportját a mikrotubulusok mentén, és egy fontos sejten belüli mozgató fehérje (dynactin) alegységeinek transzportját segíti.

A mutáns huntingtin proapoptotikus hatású; felhalmozódik, aggregálódik és intranukleáris, citoplazmatikus zárványokat hoz létre, befolyásolja a proteozóma és lizoszóma működését.

Az inzulin jelpálya egyik résztvevője, az Akt enzim Ser⁴²¹ pozícióban foszforilálhatja a huntingtin fehérjét, ezáltal csökkenti intracelluláris zárvánnyá alakulásuk sebességét. Az Akt számos apoptotikus mediátort foszforilál – a BAD, a FoxO, a kaszpáz-9 fehérjéket –, így ezek inaktíválódnak.

A mutáns huntingtin hatására degenerálódó neuronokban felerősödnek az apoptózist kiváltó jelek. Aktiválódik a kaszpáz-3 enzim, mely antiapoptotikus fehérjéket, köztük az Akt enzimet is hasítja. Az Akt így kevésbé tudja kifejteni antiapoptotikus, neuroprotektív hatását. Ez a hatás szelektív sejthalált okoz a striatum közepes tüskés neuronjaiban.¹⁶

Parkinson-kór

Számos tanulmány számol be az inzulinrezisztencia kiemelkedően magas (50–80%-os) prevalenciájáról Parkinson-kóros betegekben.

Felmerült, hogy a Parkinson-kórban alkalmazott terápiák indukálják ezt a hatást, hiszen a levodopa hyperglykaemiát és hyperinsulinaemiát, a bromokriptin inzulinrezisztenciát vált ki. Az inzulinrezisztencia és csökkent glukóztolerancia azonban fennáll az újonnan diagnosztizált, kezelésben még nem részesült Parkinson-kóros betegekben is, ezért felvetődik az inzulin jelpálya funkciójának zavara.

A Parkinson-kóros betegekben a primer neuropatológiai elváltozás a substantia nigra pars compacta területén észlelt dopaminerg neuronhiány. Fiziológiásan a substantia nigra területén nagy sűrűségben észlelhetők a dopaminerg neuronokon inzulinreceptorok. Parkinson-kórban azonban az inzulinreceptor immunoreaktivitása és mRNS-mennyisége csökken, valamint a dopaminszintézishez szükséges tirozin-hidroxiláz mRNS-e is kevesebb.

A Parkinson-kór az Alzheimer-kórhoz hasonlóan neurodegeneratív betegség, ám itt mikrofilamentáris depozitumok találhatók a substantia nigra területén, ezek az ún. Lewy-testek. Az aggregátumok kialakulásában ebben az esetben is szerepet játszik a tau-hiperfoszforiláció. Az inzulin jelpálya funkciója zavarainak további részletei még felderítésre várnak.³³

A diabetes mellitus és a kognitív funkciók károsodása

Az 1-es típusú diabetes mellitus fogékony egyénekben külső környezeti tényező hatására alakul ki. A szervezet immunrendszere aktiválódik, kóros autoimmun folyamat kezdődik és az inzulintermelő β -sejtek elpusztulnak. Az autoimmunitást kiváltó környezeti faktorok lehetnek korai táplálkozási tényezők (kazein, glutén), vírusinfekciók (különösen enterovírus-infekciók, mint a coxsackie B4, ECHO vírus), vagy vegyi anyagok, mint a streptozotocin, nitrózaminok. Ezek hatására megváltozik a β -sejt antigenitása, a keringésben szigetsejt-ellenes antitestek jelennek meg, kialakul az ún. insulitis, a Langerhans-szigetek gyulladása. Amikor a β -sejtek 80–90%-a elhalt, manifesztálódik az 1-es típusú diabetes.

2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában a poligénes öröklésment, valamint a környezeti tényezők meghatározóak. A WHO becslése szerint 2025-re a világ felnőtt lakosságának mintegy 6%-a fog ebben a betegségben szenvedni. A 2-es típusú diabetes mind a periférián, mind a központi idegrendszerben az inzulin hatásainak csökkenésével és az inzulinszekréció zavarával jellemezhető. Az inzulin jelpálya mediátorainak megváltozott működése okozza a 2-es típusú diabetes klinikai képét.

Az inzulinhatás perifériás jelentőségét már rendkívül sokan vizsgálták és vizsgálják ma is, de mára a központi idegrendszeri hatások kialakulása is az érdeklődés középpontjába került. Az inzulin jelpálya egyes tagjainak funkciózavara a központi idegrend-

szer működésének számos molekuláris, celluláris, morfológiai és funkcióbeli változásával jár.

A diabeteses betegek központi idegrendszerében fellépő komplikációk

Az 1-es típusú diabeteses betegekben a populáció egészéhez képest gyakrabban fordul elő a tanulási és problémamegoldó képesség csökkenése, memóriaromlás, mentális és motoros funkciózavar.²⁶ Ezek a betegek gyakrabban szenvednek alvási nehézségekben és depresszióban is, mint az egészségesek. A kognitív funkciók csökkenésén kívül strukturális, neurokémiai és elektrofiziológiai változások is megfigyelhetők.^{30,31}

Az 1-es típusú diabetesben sűrűn előforduló strukturális változásokat illetően beszélhetünk egyes agyi területek, elsősorban a cerebrális kéreg állományának degeneratív elváltozásairól, neuronális apoptózisról, gliózisról, demielinizációról és mikroinfarktusról. MRI-vel és CT-vel az agy bizonyos területeinek atrofija is kimutatható.³⁴

A strukturális változások megfigyelhető kísérleti patkányokban streptozotocin-injekcióval kiváltott diabetes esetén is. Ezeknek az állatoknak a hypothalamusában glikogén halmozódik fel, a hippocampusban neuronok degenerációja és atrofia figyelhető meg.²³ Ultrastrukturális változások is feltűnnek: az endoplazmás retikulum fragmentálódik, degranuláció jelenik meg az ergasztoplazmában, a mikrotubulusok és a mielin alakváltozást szenved, a sejtmag szabálytalan formát vesz fel és kromatin szaporodik fel. Továbbá a vér-agy gát is elveszíti fiziológiás struktúráját.

Diabeteses encephalopathiában és hangulatzavarban a neurotranszmitterek koncentrációja is megváltozik. A noradrenalin és a szerotonin szintje csökken a neocortexben, viszont nő a hypothalamus laterális és ventromediális területén, valamint a nucleus arcusban. Ezek a megfigyelések a monoaminerg rendszer érintettségére utalnak 1-es típusú diabetesben.²

Elektrofiziológiai változások is kialakulnak 1-es típusú diabetes esetén. Csökken a vezetési képesség, azaz az inger feldolgozásának sebessége mind az auditorikus, mind a vizuális rendszerben, valamint a szomatoszenzoros és motoros ingerekre adott válaszreakció is lassul. A magasabb rendű agyi funkciók tehát zavart szenvednek. Állatkísérletekben megfigyelhető, hogy az LTP kiváltásához nagyobb frekvenciájú, az LTD kiváltásához pedig kisebb frekvenciájú impulzussorozat szükséges, mint egészségesekben – ez utal a szinaptikus plaszticitás kóros voltára.^{4,18}

Diabetes mellitusban először az agyi funkciók csökkenését az atherosclerosis jelenségével próbálták magyarázni, hiszen az agyi erek meszesedése (a perifériás erekhez hasonlóan) ischaemiát hoz létre, s minthogy az agy erősen érzékeny a hypoxiára, károsodik.⁸ Am az atherosclerosis a diabetes mellitus késői szövődménye, s ezért nem ad kielégítő magyarázatot

például a fiatalkori diabetesesek agyi funkcióromlására, illetve az 1-es típusú diabetesben fellépő korai agykárosodásra, nem is említve a még nem diabeteses, de már csökkent glukóztoleranciájú betegekben megfigyelt elváltozásokat.⁶

Cukorbetegségben a vércukorszint, tehát a cerebrospinális folyadék glukózkoncentrációja is állandóan magas. Elképzelhető tehát az is, hogy a kognitív funkciók romlását az okozza, hogy a hyperglykaemia miatt a glukóz lebontása mellékutakra terelődik, ami végül toxikus glukózmetabolitok keletkezését és reaktív oxigénradikálok képződését eredményezi. Mindkettőnek direkt neuron- és gliasejt-károsító hatása van. Am korai cukorbetegségben és praediabetesben a vér glukózértéke még nem ér el olyan magas értéket, melynél ez a folyamat megfigyelhető, mégis megtörténik a kognitív funkció romlása.^{3,6}

Osszegezve elmondhatjuk, hogy mind az atherosclerosis, mind az állandóan magas vércukorszint okozhatja a kognitív funkciók késői romlását. Praediabetesben és korai cukorbetegségben azonban feltételezhető, hogy a diabeteses betegek központi idegrendszerében fellépő komplikációk oka az inzulinhatás csökkenése, csökkent mennyiségű inzulin vagy az inzulin jelpálya csökkent működése. A konkrét jelpálya-károsodások és hatásai a különböző agyterületekre azonban még további kutatások tárgyát képezik.^{6,41}

Osszefoglalva, az utóbbi évtized kutatásainak eredményei alapján világos, hogy az inzulinnak szerepe van a központi idegrendszer működésében. Nemcsak a szénhidrát-anyagcserét, de számos különféle agyterületekhez kötött funkciót is szabályoz, mint a tanulást, a memóriát, reprodukciót, szerepe van az obesitasban, az öregedés folyamatában, a neurodegeneratív betegségek kialakulásában. Mai tudásunk azonban csak ahhoz elegendő, hogy felhívjuk a figyelmet arra, hogy az inzulin fontos szerepet tölt be a KIR-ben mind a fiziológiás, mind pedig a patológias folyamatokban. További részletes vizsgálatok szükségesek a pontos molekuláris mechanizmusok megismeréséhez.

Irodalom

1. Banks WA: The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol* 2004; **490**(1-3): 5-12.
2. Bellush LL, Reid SG: Metabolic and neurochemical profiles in insulin-treated diabetic rats. *Am J Physiol* 1994; **266**: R87-R94.
3. Biessels GJ, Bravenboer B, Gispen WH: Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. *Eur J Pharmacol* 2004; **490**(1-3): 1-4.
4. Biessels GJ, Kamal A, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW, Gispen WH: Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Res* 1998; **800**(1): 125-135.

5. **Bondy CA, Cheng CM:** Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur J Pharmacol* 2004; **490(1-3):** 25-31.
6. **Convit A:** Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging* 2005; **26(Suppl 1):** 31-5.
7. **Craft S, Watson GS:** Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; **3(3):** 169-178.
8. **Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD:** Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; **48(12):** 2460-2469.
9. **Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, Greenberg ME:** Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997; **91(2):** 231-241.
10. **Deborah J Burks DJ, de Mora JE, Schubert M, Withers DJ, Myers MG, Towery HH, Altamuro SL, Flint CL, White MF:** IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* 2000; **407:** 377-382.
11. **Dou JT, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao WQ:** Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005; **12(6):** 646-655.
12. **Gerozissis K:** Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol* 2003; **23(1):** 1-25
13. **Hoyer S:** Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol* 2004; **490(1-3):** 115-125.
14. **Hoyer S:** The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *J Neural Transm* 2002; **109(7-8):** 991-1002.
15. **Hoyer S:** The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transm* 2002; **109(3):** 341-60.
16. **Humbert S, Saudou F:** Huntington's disease: intracellular signaling pathways and neuronal death. *J Soc Biol* 2005; **199(3):** 247-251.
17. **Isganaitis E, Lustig RH:** Fast food, central nervous system insulin resistance, and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25(12):** 2451-2462.
18. **Kamal A, Biessels GJ, Urban IJ, Gispen WH:** Hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: impairment of long-term potentiation and facilitation of long-term depression. *Neuroscience* 1999; **90:** 737-745.
19. **Kandel ES, Hay N:** The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp Cell Res* 1999; **253(1):** 210-229.
20. **Khan FA, Goforth PB, Zhang M, Satin LS:** Insulin activates ATP-sensitive K (+) channels in pancreatic beta-cells through a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Diabetes* 2001; **50(10):** 2192-2198.
21. **Kumar V, Zhang MX, Swank MW, Kunz J, Wu GY:** Regulation of dendritic morphogenesis by Ras-PI3K-Akt-mTOR and Ras-MAPK signaling pathways. *J Neurosci* 2005; **25(49):** 11288-11299.
22. **Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM:** Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; **9(1):** 13-33.
23. **Li ZG, Zhang W, Grunberger G, Sima AA:** Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. *Brain Res* 2002; **946(2):** 221-231.
24. **Lizcano JM, Alessi DR:** The insulin signalling pathway. *Curr Biol* 2002; **12(7):** R236-238.
25. **McEwen BS, Reagan LP:** Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 2004; **490(1-3):** 13-24.
26. **Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, White NH, Hershey T:** Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; **Epub ahead of print**
27. **Plum L, Schubert M, Brüning JC:** The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2005; **16(2):** 59-65.
28. **Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW:** Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans *Diabetes* 2005; **54(5):** 1264-1276.
29. **Ristow M:** Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med* 2004; **82(8):** 510-529.
30. **Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW:** Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29(2):** 345-351.
31. **Sachon C, Grimaldi A, Digy JP, Pillon B, Dubois B, Thervet F:** Cognitive function, insulin-dependent diabetes and hypoglycaemia. *J Intern Med* 1992; **231(5):** 471-475.
32. **Salkovic-Petrisic M, Tribl F, Schmidt M, Hoyer S, Riederer P:** Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signalling pathway. *J Neurochem* 2006; **96(4):** 1005-1015.
33. **Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, Kondo T, Alber J, Galldiks N, Küstermann E, Arndt S, Jacobs AH, Krone W, Kahn CR, Brüning JC:** Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101(9):** 3100-3105.
34. **Toth C, Schmidt AM, Tuor UI, Francis G, Foniok T, Brussee V, Kaur J, Yan SF, Martinez JA, Barber PA, Buchan A, Zochodne DW:** Diabetes, leukoencephalopathy and rage. *Neurobiol Dis* 2006; **23(2):** 445-461.
35. **van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP:** Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol* 2006; **79(4):** 205-221.
36. **Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H:** New twist on neuronal insulin receptor signaling in health, disease, and therapeutics. *J Pharmacol Sci* 2005; **99(2):** 128-143.
37. **Werther GA, Hogg A, Oldfield BJ, McKinley MJ, Figdor R, Allen AM, Mendelsohn FA:** Localization and characterization of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry. *Endocrinology* 1987; **121(4):** 1562-1570.

38. Whiteman EL, Cho H, Birnbaum MJ: Role of Akt/protein kinase B in metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002; **13**(10): 444-451.
39. Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS: PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. J Clin Invest 2005; **115**(4): 951-958.
40. Yao HB, Shaw PC, Wong CC, Wan DC: Expression of glycogen synthase kinase-3 isoforms in mouse tissues and their transcription in the brain. J Chem Neuroanat 2002; **23**(4): 291-297.
41. Zetterstrom C, Benjamin A, Rosenzweig SA: Differential expression of retinal insulin receptors in STZ-induced diabetic rats. Diabetes 1992; **41**(7): 818-825.

Levelezési cím: Dr. Rosta Klára
SE, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet
1088 Budapest, Puskin u. 9.
E-mail: roskla@hotmail.com

Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának tisztújító Vezetőségi Ülésére Szombathely Markusovszky Kórház ZRT Könyvtárában 2008. február 15-én került sor.

A 24 tagú vezetőségből 17 fő volt jelen.

Napirendi pontok

1. A társaság anyagi helyzetének ismertetése
2. A társaság tisztségviselőinek megválasztása
3. Dr Pák Gábor javaslatára az emlékérem kuratóriumának újraválasztása
4. A Dunántúli Vándorgyűlés rendezés évenkénti vagy kétévenkénti gyakoriságában döntés
5. A következő MBT Dunántúli Vándorgyűlés helyszínének eldöntése
6. A megválasztott vezetőség teendőinek meghatározása az ősszel esedékes következő vezetőségi ülésig
7. Egyebek

Szavazást követően a MBT Dunántúli Szekciójának új vezetősége:

Elnök: Dr. Nagy Lajos, Szombathely
Alelnök: Dr. Gasztonyi Beáta, Zalaegerszeg
Pénztáros: Dr. Matolcsy András, Nagykanizsa

A MBT Dunántúli Szekció Emlékérem Kuratóriuma:

Dr. Dinnyés József, Esztergom
Dr. Gervain Judit, Székesfehérvár
Prof. Dr. Simon Kornél, Siófok
Dr. Lupkovics Géza, Zalaegerszeg
Prof. Dr. Döbrönte Zoltán, Szombathely

A MBT Dunántúli Szekciójának következő Vándorgyűlésének megszervezésére Dr. Gasztonyi Beáta (Zalaegerszeg) kapott megbízást.

A KIS- ÉS NAGYEREK ÁLLAPOTÁNAK NON-INVAZÍV VIZSGÁLATA FINOMETER® ESZKÖZZEL CUKORBETEG ÉS NEM CUKORBETEG HYPERTONIÁSOKBAN

Dr. Bajcsi Dóra, Dr. Légrády Péter, Farkas Réka oh., Farkas Katalin oh., Fejes Imola oh., Frank Enikő oh., Fehértemplomi Katalin oh., Majláth Zsófia oh., Erdei Éva oh., Dr. Ábrahám György

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A klasszikus rizikófaktorok mellett a kardiovaszkuláris betegségek kimenetelének prognosztizálásában egyre nagyobb szerepet játszanak a kis- és nagyerek státuszát jellemző non-invazív paraméterek. A vizsgálatban a szerzők Finometer eszközzel fekvő és álló helyzetben, diasztolés nyomáson meghatározták az aorta ascendens karakterisztikus impedanciát, a teljes artériás compliance-t, valamint a teljes perifériás ellenállást. A kardiális autonóm neuropathia jellemzésére az öt standard kardiovaszkuláris reflextesztet használták. A vizsgálatba 16 primer, nem cukorbeteg hypertoniás, 12 fő 2-es típusú diabeteses hypertoniás és 10 anyagcsere-egészséges normotenziós személyt vontak be. A két hypertoniás betegcsoportban mind paraszimpatikus, mind szimpatikus funkciókárosodás detektálható volt; az autonóm neuropathia score értékek szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollszemélyek értékeinél. A szimpatikus neuropathia – bár nem szignifikáns mértékben – a cukorbetegekben volt a legsúlyosabb. A teljes perifériás rezisztencia és az aortaimpedancia felálláskor várható módon növekedett, a compliance pedig csökkent mindhárom vizsgált csoportban. A nem cukorbeteg hypertoniásokban a teljes perifériás rezisztencia – mind álló, mind fekvő helyzetben – szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollszemélyekben, sőt álló helyzetben még a cukorbetegekhez képest is szignifikánsan nagyobb volt. A compliance-értékek szintén a nem diabeteses hypertoniásokban voltak a legkórosabbak. Az aortaimpedancia nem különbözött szignifikáns mértékben a vizsgált csoportok között. A nem cukorbeteg hypertoniások nagyobb teljes perifériás rezisztencia értékére a diabeteshez társuló hypertonia eltérő patomechanizmusa szolgálhat magyarázatul. A nem cukorbeteg hypertoniások – csak a klasszikus rizikófaktorokkal nem magyarázható – kórosabb mikro- és makrovaszkuláris státuszt jellemző értékei rávilágítanak az érrendszer közvetlen vizsgálatának jelentőségére.

Kulcsszavak: hypertonia, diabetes, perifériás rezisztencia, aorta impedancia, artériás compliance, neuropathia

Bajcsi D, Légrády P, Farkas R, Farkas K, Fejes I, Frank E, Fehértemplomi K, Majláth Zs, Erdei É, Ábrahám Gy: NON-INVASIVE INVESTIGATION OF SMALL AND LARGE VESSELS WITH FINOMETER DEVICE IN DIABETIC AND NON-DIABETIC HYPERTENSIVE PATIENTS

SUMMARY: Besides the classical risk factors, in the prognosis of cardiovascular diseases the importance of the investigation of non-invasive vascular parameters of small and large vessels increases. The authors measured – at diastolic pressure - the ascending aorta characteristic impedance, the total arterial compliance and the total peripheral resistance with Finometer device in supine and standing position. The cardiac autonomic neuropathy was assessed by the standard cardiovascular reflex tests. Sixteen non-diabetic hypertensive, 12 type-2 diabetic hypertensive and 10 healthy, normotensive people were investigated. In the two hypertensive groups sympathetic and parasympathetic dysfunction were also detected; the autonomic neuropathy scores were significantly higher than that of the control group. The sympathetic neuropathy – even not significantly – was the most serious in the diabetic patients. After standing up – as it was expected – both the total peripheral resistance and the aortic impedance values increased, meanwhile the compliance values decreased. In the non-diabetic hypertensives the total peripheral resistance – both in supine position and after standing up – was significantly elevated compared to the control group; moreover after standing up it was higher than in the diabetic group, too. The compliance was also the most pathologic in the hypertensives with no diabetes. The aortic impedance did not differ significantly between the investigated groups. The higher peripheral resistance in the non-diabetic hypertensives can be explained with the difference of the pathomechanism of the diabetic hypertension. The most pathologic stiffness and peripheral resistance values of non-diabetic hypertensive patients can not be explained only with classical risk factors, which emphasizes the importance of the direct examination of the vasculature.

Key words: hypertension, diabetes, peripheral resistance, aortic impedance, arterial compliance, neuropathy

Magy Below Arch. 2008; 61. 101–107.

CAN: kardiális autonóm neuropathia; **CRT:** kardiovaszkuláris reflexeszt; **CV:** kardiovaszkuláris; **Cwk:** teljes artériás compliance; **DM:** diabetes mellitus; **DMHT:** 2-es típusú cukorbeteg hypertoniás; **HT:** hypertonia; **Ko:** anyagcsere-egészséges, normotenziós kontroll; **TPR:** teljes perifériás rezisztencia; **PWV:** pulzushullám-terjedési sebesség; **Zao:** aorta ascendens karakterisztikus impedancia

A szisztémás vérnyomás kialakításában, és így a HT patomechanizmusában is a TPR és annak emelkedése kulcsfontosságú. Így a perifériás erek strukturális és funkcionális tulajdonságainak vizsgálata – a klasszikus rizikófaktorok mellett – már korán előtérbe került a CV betegségek kimenetelének prognosztizálásában, de a nagyereket ekkor még csak passzív nyomáshullám-vezetőknek tartották, ezért a magasvérnyomás-betegség kialakításában és fenntartásában nem tulajdonítottak nekik kiemelkedő jelentőséget. Az 1990-es évek végén azonban egyre több bizonyíték jelent meg arra vonatkozóan, hogy a pulzusnyomás – mely az artériás érfalmerevség (stiffness) egyik igen érzékeny paramétere – a szisztolés és diasztolés vérnyomásnál jelentősebb CV kockázatot képvisel.^{3,8,13}

Az artériák merevvé válásával – a szélkazan-funkció romlásával – az elasztikus erek biztosította véráram-folytonosság csökken, és emelkedik a pulzusnyomás. A nyomáshullám a perifériás artériák elágazódásánál visszaverődik, és normálisan a diasztolés fázisában éri el az aortát, biztosítva ezzel a megfelelő coronariakeringést. A nyomáshullámnak az aortától a perifériás artériáig tartó útja során mért sebességét jelentős részben az artériás stiffness határozza meg: az érfalmerevség növekedése nagyobb PWV-vel jár, így a reflexió hamarabb következik be, ami a szisztolés késői fázisában – késői szisztolés csúcsot képezve – éri el az aortát.⁸ A késői szisztolés nyomás csúcs, valamint a TPR növekedésével a szisztolés vérnyomás emelkedik, a diasztolés csökken, így emelkedik a pulzusnyomás, mely az artériás stiffness könnyen mérhető paramétere. Az artériás stiffness a szisztolés vérnyomás emelésével megnöveli az afterloadot és fokozza az atherosclerosis, a diasztolés vérnyomás csökkentésével rontja a coronariaperfúziót, így miokardiális ischaemiát indukál.²³ A HT és az atherosclerosis kialakulásában tehát a TPR-emelkedés és a nagyér stiffness egyaránt fontos szerepet játszik.

Az artériás stiffness a CV betegségek fontos rizikófaktorának, korai prognosztikus markerének és a CV, valamint az ösztörtalitás prediktív paraméterének bizonyult több vizsgálatban.^{5,9,13,15-17,21} Ugyanakkor több CV rizikófaktor – így a HT, a DM és a dohányzás – is növeli az artériás stiffness.^{6,18,24} Az ezt jellemző számos adat közül a CV morbiditásra és mortalitásra vonatkozó prediktív értéket a PWV esetében támogatja a legtöbb evidencia mind HT, mind cukorbetegség

esetében.^{4,7,9,15,16,21,23} 2007-től az Európai Hypertonia Társaság ajánlása a kóros carotis-femoralis PWV-t a szubklinikus célszervkárosodások közé sorolta.²⁰

Kevés adat áll rendelkezésre azonban a diasztolés pulzuskontúr analízisével meghatározható non-invazív mikro- és makrovaszkuláris hemodinamikai paraméterekről CV betegségekben; így tanulmányunk célja az volt, hogy ezeket a paramétereket vizsgáljuk cukorbeteg és nem cukorbeteg HT betegekben.

Betegek és módszerek

Tizenhat nem cukorbeteg primer HT, 12 fő DMHT és 10 Ko személyt vontunk be a vizsgálatba (*1. táblázat*). A DMHT betegek valamennyien gyógyszeres antihipertenzív kezelést kaptak, a HT csoportban egy beteg részesült csak nem gyógyszeres terápiában, a többi 15 betegnél kombinált antihipertenzív kezelést alkalmaztak. A HT és a Ko személyek a WHO kritériumok alapján normoglykaemiások voltak. A DMHT csoportban 3 beteg nem részesült gyógyszeres antidiabetikus terápiában, egy beteg intenzív inzulinkezelés alatt állt, a többi 8 beteg orális antidiabetikumot kapott.

A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknek körelőzményben manifeszt arrhythmia, szárblokk, szívelégtelenség, mitrális billentyűhiba, miokardiális infarctus vagy koszorúér-betegség, cardiomyopathia, elektrolit-zavar, veseelégtelenség, autonóm vagy szenzoros neuropathiát okozó egyéb megbetegedés szerepelt. A betegek a vizsgálat előtti 12 órában nem fogyasztottak sem kávé, sem alkoholt, nem dohányoztak, és tartózkodtak az erőteljes fizikai aktivitástól.

Mindhárom csoportban meghatároztuk a CAN-t a *Ewing és mtsai* által leírt öt hagyományos CRT-t alkalmazva. A paraszimpatikus funkció jellemzésére a mély be- és kilégzést, a Valsalva-manővert és a felállást követő szívfrekvencia-változásokat, a szimpatikus funkció megítélésére pedig a felállást és a tartós kézizom-feszítést követő vérnyomásváltozásokat regisztráló tesztek alkalmaztuk. A reflexesztek eredményei alapján meghatároztuk a CAN score-t (normális: 0, határérték: 1, kóros: 2 pont). Amennyiben az összesített (két határérték, vagy egy kóros teszt) score értéke 2 vagy annál nagyobb volt, a beteg CAN-ban szenvedőnek tekintettük; a 2–3 pont enyhe, a 4–6 pont középsúlyos, a 7–10 pont pedig súlyos CAN fennállásra utalt.^{11,12}

A non-invazív érfalmerevségi paraméterek meghatározására a Finometer készüléket (FMS, Finapres Measurement Systems, Amsterdam, Netherlands) használtuk, mely egy Penaz-elven működő, non-invazív, szívütésről szívütésre történő (beat-to-beat) vérnyomásmérésre és a pulzushullám detektálásra alkalmas eszköz. A regisztrátumokat off-line módon, a BeatScope 1.1a szoftver segítségével értékeltük, mely az ún. Modelflow metodikával – a 3 elemes Windkessel-modell²⁵ felhasználva – meghatározza diasztolés

lét nyomáson az aorta és az artériás rendszer három fő mechanikus komponensét: a Zao-t, azaz az aorta pulzatilis áramlással szembeni ellenállását, a Cwk-t – másként a Windkessel-compliance-t –, mely az aortának és az artériáknak a veretér fogat elasztikus tárolására alkalmas képességét jelenti, és a TPR-t, mely az artériás rendszernek a vér volumen drenálásával szembeni ellenállását reprezentálja.²⁷ Tekintettel arra, hogy a Zao és a Cwk – mint az artériás stiffness jellemző paraméterek – a makrovaszkuláris, a TPR pedig a mikrovaszkuláris viszonyokat reprezentálják, a Finometerrel történő mérés a teljes érrendszerrel információt nyújthat.

A méréseket 10 perces nyugodt fekvés után indítottuk, tíz perc további nyugodt, vízszintes fekvés után a betegeket billenőasztal segítségével az álló helyzetet reprezentáló, vízszintessel 60 fokos szöveget bezáró helyzetbe hoztuk, és a mérést még 10 percig folytattuk. A mérés végén a regisztrátumot egyetlen fájlban személyi számítógépre töltöttük át, majd a BeatScope 1.1a szoftverrel elemeztük.

A kontroll és a betegcsoportok adatait egy szempontos varianciaanalízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze. A korrelációs számítások során Pearson-féle korrelációs analízist alkalmaztunk. A p értékét akkor tekintettük szignifikánsnak, ha kisebb volt, mint 0,05. Az eredményeknél az átlag±SD értékeket tüntettük fel.

Eredmények

A vizsgált csoportok az életkor, a testtömegindex, a szisztolés és a diasztolés vérnyomás, a pulzusszám és a pulzusnyomás tekintetében nem különböztek statisztikailag szignifikáns mértékben egymástól. A vércukor a DMHT csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a Ko és HT csoportokban. Az anyagcsere paramétereit (koleszterin, triglicerid, húgysav) az e tekintetben nem homogén megoszlást mutató gyógyszeres terápiák alkalmazása miatt nem lehetett egymással érdemben összehasonlítani. A DMHT betegekben a hipertónia fennállásának ideje kb. kétszer akkora volt, mint a HT csoportban. A HT csoport-

ban csaknem kétszer annyi beteg dohányzott, mint a DMHT betegek között (1. táblázat).

A HT és a DMHT csoportban az antihipertenzív gyógyszerek kombinációjának száma nem különbözött szignifikáns mértékben egymástól (HT: 4,2±1,5; DMHT: 3,6±1,7). Az alkalmazott vérnyomáscsökkentők hatástani csoportjainak megoszlását a 2. táblázat mutatja; látható, hogy hasonló arányban fordultak elő a két HT csoportban.

Mindkét betegcsoport CAN-pozitív volt, a HT csoportban enyhe, a DMHT-ben középsúlyos CAN igazolódott. A kontrollszemélyek CAN-mentesek voltak. A két HT csoport CAN-értéke között nem volt szignifikáns különbség. A paraszimpatikus és a szimpatikus teszteket külön-külön elemezve a score szignifikánsan magasabb volt a két betegcsoportban a kontrollhoz képest; a DMHT betegekben mindkét autonóm funkció károsodása kifejezettebb volt, mint a HT betegekben (3. táblázat).

A Finometerrel meghatározott TPR-értékek a függőleges helyzetbe billentést követően mind a három vizsgált csoportban növekedtek, ez a növekedés a HT csoportban volt a legkifejezettebb, de itt sem volt szignifikáns mértékű. A TPR – mind fekvő, mind álló helyzetben – a HT csoportban volt a legnagyobb, a Ko csoportban a legkisebb; az előbb említett két vizsgált csoportban a fekvő és az álló TPR-értékek között is szignifikáns volt a különbség. A DMHT betegekben szintén nagyobb volt a TPR mindkét pozícióban a Ko személyekhez képest, de a különbség nem volt szignifikáns. A HT csoportban a függőleges helyzetben meghatározott TPR értéke nemcsak a Ko, hanem a DMHT betegek függőleges helyzetben mért TPR-jénél is szignifikánsan nagyobb volt (4. táblázat).

A Zao-értékek billentést követően mindhárom vizsgált csoportban nem szignifikáns módon növekedtek. A Zao-értékek sem fekvő, sem álló helyzetben nem

1. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek adatai (átlag±SD)

	HT (n=16)	DMHT (n=12)	Ko (n=10)
Kor (év)	53,4±8,82	54,5±4,62	49,7±7,03
Nem	11 nő, 5 férfi	8 nő, 3 férfi	8 nő, 2 férfi
Dohányzás	5/16	2/12	3/10
BMI (kg/m ²)	27,4±3,78	29,6±3,05	26,2±3,75
Szisztolés RR (Hgmm)	135,4±14,30	139,2±22,16	125,8±9,00
Diasztolés RR (Hgmm)	90,1±11,73	85,2±12,04	80,1±6,52
Pulzusnyomás (Hgmm)	46,4±10,67	53,7±14,35	45,7±6,75
Pulzus (ütés/min)	72,4±11,81	75,1±10,86	73,8±10,44
HT-tartam (év)	5,8±4,60	12,8±8,67*	–
DM-tartam (év)	–	7,7±6,12	–
Vércukor (mmol/l)	4,7±0,36	8,4±3,70**	4,8±0,49

*p<0,05 DMHT vs. HT; **p<0,05 DMHT vs. Ko; DMHT vs. HT

2. táblázat. Az egyes antihipertenzív gyógyszercsoportok előfordulása a betegek körében

	HT (n=16)	DMHT (n=12)
Angiotenzinkonvertáló enzimgátló	12/16	8/12
Angiotenzin II-receptor blokkoló	1/16	3/12
Dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkoló	13/16	11/12
Nem dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkoló	2/16	2/12
Kardioszelektív II. generációs béta-blokkoló	6/16	5/12
III. generációs/vazodilatátor béta-blokkoló	4/16	4/12
Diuretikum	11/16	8/12
Imidazolin 1A-receptor agonista	3/16	3/12
Urapidil	3/16	2/12
Direkt vazodilatátor	0/16	1/12

3. táblázat. A kardiovaszkuláris reflextesztek eredményei (átlag±SD)

	HT	DMHT	Ko
Szívfrekvencia-változás mély be- és kilégzéskor (ütés/min)	15,0±6,35	13,3±6,46*	19,9±7,88
Valsalva-manőver	1,3±0,23	1,3±0,26	1,4±0,40
30/15 hányados	1,0±0,05	1,0±0,05	1,2±0,60
Paraszimpatikus score	2,8±1,69**	2,8±1,40*	0,7±0,67
Felállást követő sziszt. RR csökkenés (Hgmm)	19,8±11,16**	12,4±6,83	7,5±6,02
Handgrip során bekövetkező diaszt. RR növekedés (Hgmm)	21,0±11,35	17,7±8,03	25,5±10,03
Szimpatikus score	1,4±0,81**	1,5±1,00*	0,2±0,42
CAN score	3,9±1,88**	4,3±2,30*	0,8±0,92

*p<0,05 DMHT vs. Ko; **p<0,05 HT vs. Ko

4. táblázat. Teljes perifériás rezisztencia (TPR) fekvő és álló helyzetben a vizsgált csoportokban (átlag±SD)

	HT (n=16)	DMHT (n=12)	Ko (n=10)
TPR fekvő (MU)	1,5±0,76*	1,0±0,50	0,8±0,25
TPR állva (MU)	1,7±0,78**	1,1±0,35	0,9±0,32

*p<0,05 HT vs. Ko, *p<0,05 HT vs. DMHT; MU=Medical Units

5. táblázat. A diasztolés nyomáson mért aortaimpedancia (Zao) fekvő és álló helyzetben a vizsgált csoportokban (átlag±SD)

	HT (n=16)	DMHT (n=12)	Ko (n=10)
Zao fekvő (mMU)	64,0±15,18	52,1±18,95	57,3±9,80
Zao állva (mMU)	66,5±14,81	61,0±10,67	66,5±10,41

mMU=milli Medical Units

6. táblázat. A diasztolés nyomáson mért teljes artériás compliance (Cwk) fekvő és álló helyzetben a vizsgált csoportokban (átlag±SD)

	HT (n=16)	DMHT (n=12)	Ko (n=10)
Cwk fekvő (ml/Hgmm)	1,6±0,52*	1,9±0,63	2,1±0,59
Cwk állva (ml/Hgmm)	1,4±0,48	1,6±0,47	1,9±0,69

*p<0,05 HT vs. Ko

7. táblázat. A hypertoniás (cukorbeteg és nem cukorbeteg) dohányzó és nem dohányzó betegek TPR, Zao, Cwk és CAN score értékei (átlag±SD)

	Dohányzó (n=7)	Nem dohányzó (n=21)
TPR fekvő (MU)	1,2±0,88	1,3±0,64
TPR állva (MU)	1,5±0,87	1,4±0,64
Zao fekvő (mMU)	61,9±19,04	58,0±17,51
Zao állva (mMU)	64,9±19,37	63,9±11,16
Cwk fekvő (ml/Hgmm)	1,8±0,58	1,7±0,60
Cwk állva (ml/Hgmm)	1,6±0,48	1,5±0,48
CAN score	4,1±2,04	4,1±2,01

különböztek szignifikáns mértékben a három vizsgált csoportban (5. táblázat).

A Cwk-értékek felállást követően mindhárom vizsgált csoportban csökkentek, de nem szignifikáns mértékben. A Cwk mind fekvő, mind álló helyzetben a HT csoportban volt a legalacsonyabb, a Ko csoportban a legmagasabb; a HT csoport fekvő Cwk-értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a Ko csoport fekvő Cwk-értéke, álló helyzetben a különbség csak megközelítette, de nem érte el a szignifikáns mértéket ($p=0,067$). A DMHT csoport Cwk-értékei – mind fekvő, mind álló helyzetben – alacsonyabbak voltak a Ko csoport Cwk-értékeinél, de a különbség itt sem volt szignifikáns (6. táblázat).

A dohányzó és nem dohányzó HT betegek TPR-, Zao-, Cwk- és CAN-értékei nem különböztek szignifikáns mértékben egymástól (7. táblázat).

Megbeszélés

A TPR felállást követő emelkedése a baroreflex-szabályozás következtében kialakuló szimpatikus túlműködés következménye. A felálláskor létrejövő vérnyomásesés következtében csökken a sinus caroticus és az aortaív baroreceptorainak ingerlése, így csökken a glossopharyngealis és vagalis afferens idegeken keresztül a nucleus tractus solitariusba jutó ingerület. A rostrális ventrolaterális medulla aktiválódásán keresztül a szimpatikus aktivitás növekszik, így emel-

kedik a TPR, a perctérfogat és a plazma katecholaminszint.^{1,2,19,26} Vizsgálatunk is megerősítette ezt: függőleges helyzetbe billentést követően a TPR mindhárom csoportban emelkedett.

Ismert, hogy felállást követően az artériás compliance csökken.²² A Zao az ér mechanikai tulajdonságai mellett a vérsűrűségtől és a disztenziabilitástól (ebből adódóan a compliance-tól is) függ. Felálláskor a compliance, így a disztenziabilitás csökkenésével a Zao növekszik. Vizsgálatunkban mindhárom csoport esetében a fentiekkel összhangban függőleges helyzetben csökkent a Cwk és emelkedett a Zao.

A vérnyomás a perctérfogat és a TPR szorzataként jellemezhető, így várható módon a TPR – mind fekvő, mind álló helyzetben – nagyobb volt a HT csoportokban, mint a Ko személyekben.

Arra, hogy a DMHT csoportban – bár a HT betegekhez képest enyhe (de nem szignifikáns) mértékben magasabb volt az aktuális szisztolés vérnyomás, és hosszabb volt a HT fennállásának ideje is – a TPR-értékek kisebbek voltak, három lehetséges magyarázat van: a két betegcsoportban a HT patomechanizmusának különbözősége, az eltérő súlyosságú szimpatikus neuropathia és az érrendszer klasszikus rizikófaktorokkal nem magyarázható esetleges különbségeinek szerepe; ez utóbbi a HT csoportban detektált kórosabb Cwk-ra is választ adhat.

2-es típusú DM és metabolikus szindróma fennállása esetén a HT kialakulásában az inzulinrezisztencia

központi szerepet játszik. Bár az inzulinrezisztencia indukálta HT patomechanizmusának minden részlete még nem ismert, a sóretenció és a következményes volumenexpánzió szerepe meghatározó. Amíg az izom- és a zsírszövetben inzulinrezisztencia áll fenn, addig a vese és a szimpatikus idegrendszer inzulinra nem rezisztens, így inzulin hatására a proximális tubulusokban a – nátrium-bikarbonát kotranszporter aktíválásával – fokozódik a nátrium- és a vízretenció, és növekszik a szimpatikus idegi aktivitás.¹⁴ A DM-ben létrejövő nátrium- és vízretenció kialakulásában hazai szerzők hormonális hatásokat, így az ANP szerepét is felvetették.¹⁰ Ez magyarázhatja azon eredményünket, hogy a HT csoportban magasabb volt a TPR, mint a DMHT betegekben, hiszen az utóbbi esetben a só-visszatartás és a következményes volumenexpánzió játszhat központi szerepet a HT kialakulásában.

További lehetőségként adódik, hogy a diabeteses személyekben a szimpatikus funkció károsodása kifejezettebb volt, mint a HT betegekben. Diabeteses polyneuropathiában először a paraszimpatikus diszfunkció és következményes relatív szimpatikus túlsúly jelenik meg, és később károsodik a szimpatikus idegrendszer. Az eredményeinkből kitűnő kifejezettebb szimpatikus neuropathia a diabetes hosszabb fennállásából adódhat, bár újabb megfigyelések szerint a szimpatikus károsodás cukorbetegségben már igen korán, röviddel a DM felfedezése után megjelenhet.²⁵

A klasszikus rizikófaktorok az érrendszer állapotról csak közvetett információt hordoznak, az atherosclerosis mértékének és progressziójának a genetikai és a minor rizikófaktorok különbségeiből adódó variabilitásáról, azaz az egyes betegek egyedi érstátuszáról nem nyújtanak felvilágosítást. Ez is magyarázhatja, hogy vizsgálatunkban miért találtunk kórosabb kis- és nagyér-paramétereket a hagyományos rizikófaktorok alapján egyébként kisebb CV rizikójúnak tartható nem cukorbeteg HT betegekben.

A Finometer által detektálható non-invazív, érstátuszt reprezentáló mindhárom érték a posturalis hemodinamikai változásokat konzekvensen tükrözte mind a három vizsgált csoportban. A klasszikus rizikófaktorok alapján a HT és a DMHT betegekben előrehaladottabb stádiumú atherosclerosis feltételezhető, amit alátámaszt a Finometerrel detektálható, a kiserek ellenállását mutató megnövekedett vaszkuláris rezisztencia, és a nagyerek rigiditását demonstráló csökkent artériás compliance.

Irodalom

1. Benarroch EE: Arterial pressure. In Central Autonomic Network: Functional Organization and Clinical Correlations. 1997; 197-229.
2. Benarroch EE: The central autonomic network. In Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management. 1997; 17-23.
3. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, Guize L: Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; **30**: 1410-1415.
4. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; **33**: 1111-1117.
5. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; **99**: 2434-2439.
6. Bouthier JD, DeLuca N, Safar ME, Simon AC: Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985; **109**: 1345-1352.
7. Boutouyrie P, Tropeani AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacombe P, Laurent S: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; **39**: 10-15.
8. Cockcroft JR, Webb DJ, Wilkinson IB: Arterial stiffness, hypertension and diabetes mellitus. *J Human Hypertension* 2000; **14**: 377-380.
9. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; **106**: 2085-2090.
10. de Chatel R, Tóth M, Barna I: Exchangeable body sodium: its relationship with blood pressure and atrial natriuretic factor in patients with diabetes mellitus. *J Hypertension* 1986; **4**(Suppl. 6): S526-S528.
11. Ewing DJ, Marty CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes. *Diabetes Care* 1985; **8**: 491-498.
12. Ewing DJ, Pickup JC, Williams G: *Autonomic neuropathy*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991; **124-136**.
13. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is pulse pressure useful in predicting coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; **100**: 34-360.
14. Fujita T: Insulin resistance and salt-sensitive hypertension in metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 3102-3107.
15. Hansen TW, Sraessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J: Prognostic value of aortic pulse wave velocity index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; **113**: 664-670.
16. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetière P, Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; **37**: 1236-1241.
17. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P: Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; **34**: 1203-1206.
18. Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, McGrath BP: Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension* 2001; **37**: 6-11.
19. Loewy AD, Burton H: Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 1978; **181**: 421-449.

20. **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G al.:** Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**: 1105-1187.
21. **Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME:** Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 2046-2050.
22. **Olufsen MS, Ottesen JT, Tran HT, Ellwein LM, Lipsitz LA, Novak V:** Blood pressure and blood flow variation during postural change from sitting to standing: model: development and validation. *J Appl Physiol* 2005; **99**: 1523-1537.
23. **Rönnback M:** Arterial stiffness and cardiovascular risk factors. Academic dissertation, Department of Medicine, Division of Nephrology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki 2007.
24. **Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR:** Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Circulation* 1995; **91**: 1432-1443.
25. **Schell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E:** Reduced myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996; **45**: 801-805.
26. **Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Low PA:** Influence of posture on Valsalva manoeuvre. *Clinical Science* 2001; **100**: 444-440.
27. **Toorop GP, Westerhof N, Elzinga G:** Beat-to-beat estimation of peripheral resistance and arterial compliance during pressure transients. *Am J Physiol* 1987; **21**: H1275-H1283.
28. **Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ:** Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* 1993; **74**: 2566-2573.

Levelezési cím: Dr. Bajcsi Dóra
 Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.
 E-mail: bajcsi.dora@t-online.hu

13. MÁJNAP – MEGHÍVÓ

2008 május 9., péntek, 9.00–15.00

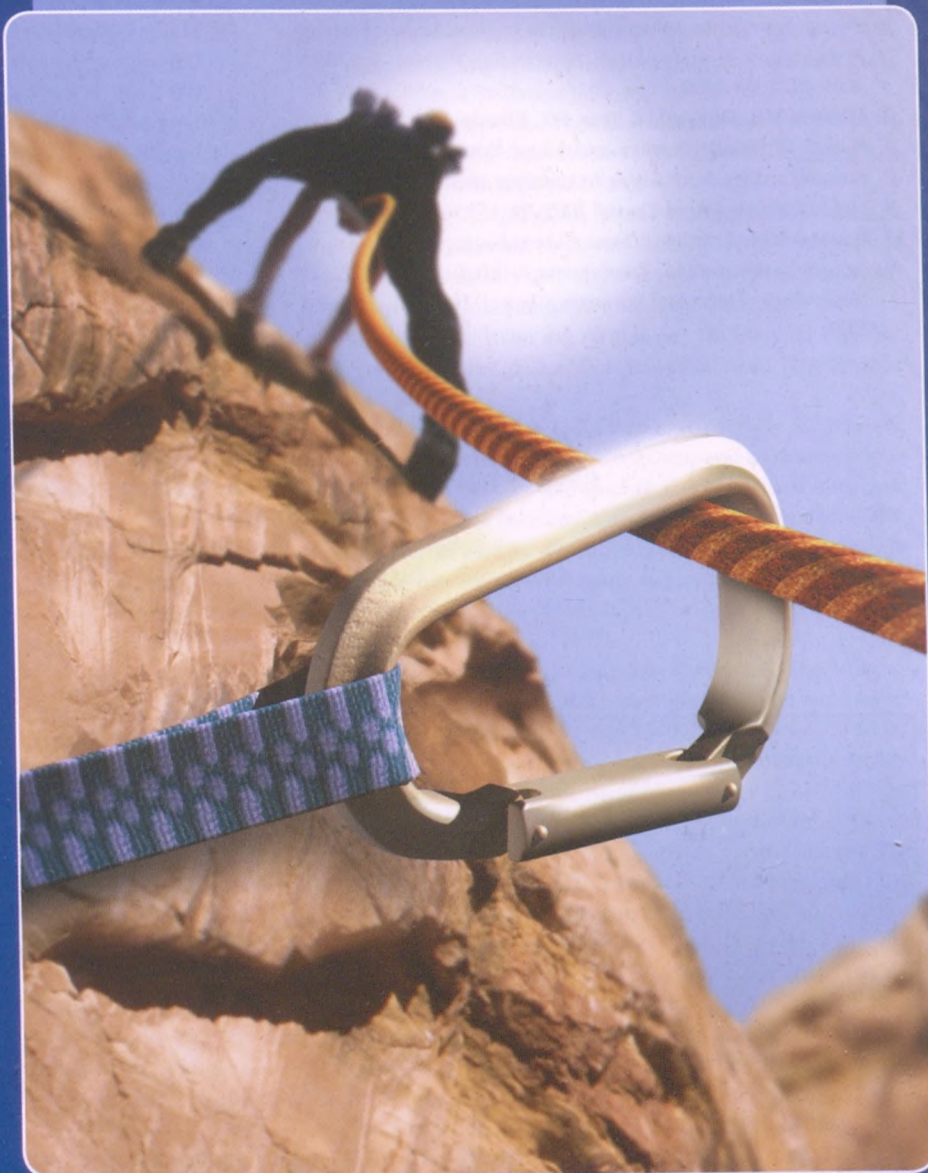
Akkreditált továbbképző konferencia (10 kreditpont)

Helye: Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömb Díszterme

Program

- | | |
|-------|---|
| 9.00 | Dr. Magyar Anna, Magyar Gasztroenterológiai Társaság Családorvosi Szekció elnöke: Hepatológiai konzílium a háziorvos szemével: interaktív esetmegbeszélések |
| 9.45 | Prof. Dr. Fehér János, SE, II. Belklinika: Terhesség és májbetegség |
| 10.15 | Dr. Makara Mihály, Szt. László Kórház, Hepatológia: Farmakogenetika és májkárosodások |
| 10.45 | Szünet |
| 11.00 | Dr. Doros Attila, SE, Transzplantációs Klinika: A portális hypertensio invazív kezelési lehetőségei |
| 11.30 | Dr. Gazdag Gábor, Szt. László Kórház, Ambulancia: Májbetegségek és az interferonkezelés pszichiátriai vonatkozásai |
| 12.00 | Szünet, büfé |
| 13.00 | Dr. Marcell Mihály, OEP, Finanszírozási Osztály: Májbetegyek otthoni kezelésének finanszírozási lehetőségei |
| 13.30 | Dr. Péter Zoltán, Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Gasztroenterológia: Donorvizsgálat során kiszűrt hepatitisz-szeropozitív egyének kivizsgálása |
| 14.00 | Dr. Újhelyi Enikő, Szt. László Kórház, Intenzív Osztály: Enterális táplálás (javallatok, módszerek, tápszerek) a kórházi és a háziorvosi gyakorlatban |
| 14.30 | Dr. Telegdy László, Szt. László Kórház, Hepatológiai Ambulancia: Antivirális kezelésen átesett, gyógyult és nem gyógyult betegek gondozása |
| 15.00 | Teszt |

Pontos és biztonságos



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

NovoPen® 4
A megbízható választás

A NovoPen® 4 a Novo Nordisk A/S tulajdonát képező védjegy

INZULINBEADÓ KÉSZÜLÉKEK ADAGOLÁSI PONTOSSÁGÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA – NOVOPEN® 4 ÉS OPTICLIK®

Dr. Kerényi Zsuzsa,⁽¹⁾ Dr. Andreas Pfützner,⁽²⁾ Dr. Alexander Weise⁽²⁾

(1) Csepeli Egészségügyi Szolgálat, Diabétesz Szakrendelés, Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Budapest

(2) Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Mainz

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők pilot vizsgálat keretében összehasonlították nyolc, különböző lot-számú (gyártási számú) NovoPen® 4 (NovoFine® 31G 6 mm-es tűvel) és OptiClik® (BD MicroFine® 31G 5 mm-es tűvel) újratölthető, tartós használatú inzulinadagoló készülék inzulinadagolási pontosságát az XP 205DR típusú, a mérés helyén kalibrált farmakológiai analitikai mérleg (Mettler Toledo) segítségével. A detemir, illetve glargine inzulint tartalmazó patronokból 24×10 E, illetve 9×30 E inzulint fecskendeztek ki mérési célból. A 10 E adagolásánál az ISO standardokon alapuló, a vizsgálok által specifikált mérési határokon kívül eső értékek NovoPen® 4 alkalmazása során 2 esetben (1,0%), míg az OptiClik® használata mellett 24 alkalommal (12,5%) fordultak elő. 30 E bázisinzulin adásakor a NovoPen® 4 két alkalommal (2,8%), míg az OptiClik® 36 alkalommal (50%) adagolt a meghatározott mérési határokon kívül. A nagyobb dózisok adagolása nem javította a mérések pontosságát. A szerzők azt tapasztalták, hogy a NovoPen® 4 (detemir inzulinnal) szignifikánsan pontosabb adagolást tett lehetővé, mint az OptiClik® (glargine inzulinnal) mind kis, mind nagy dózist alkalmazva. Az eredmények megerősítéséhez további nagyobb számú vizsgálatra van szükség.

Kulcsszavak: inzulinadagoló pen, adagolási pontosság, tartós használatú pen, NovoPen® 4, OptiClik®

Kerényi Zs, A Pfützner, A Weise: COMPARISON OF THE DOSING ACCURACY OF TWO INSULIN INJECTION DEVICES NOVOPEN® 4 AND OPTICLIK®

SUMMARY: The authors examined the dosing accuracy of 8, durable, re-usable pens (NovoPen® 4 with NovoFine® 31G 6 mm needle and OptiClik® with BD MicroFine® 31G 5 mm needle) with different LOT numbers measuring the weigh of injected insulin (detemir and glargine respectively) by using pharmaceutical precision analytical balance calibrated weighing device (XP 205DR Mettler Toledo) at standardised circumstances. Detemir and glargin insulin were injected with identical dosages from each cartridge (24×10 U and 9×30 U). 24 doses (12,5%) with the OptiClik® and 2 doses (1,0%) with the NovoPen® 4 were delivered outside the specified limits using ISO standards in 10 U insulin injection. 36 doses (50%) with the OptiClik® and 2 doses (2,8%) with the NovoPen® 4 were delivered outside the specified limits in 30 U insulin injection. The study demonstrated that NovoPen® 4 devices were significantly more accurate than OptiClik® pens for delivery of both pre-specified doses of the investigated production. Further studies are needed to prove and demonstrate this difference between the two pens.

Key words: insulin injection device, dosing accuracy, re-usable pen, NovoPen®, OptiClik®

Magy Belov Arch. 2008; 61. 109–113.

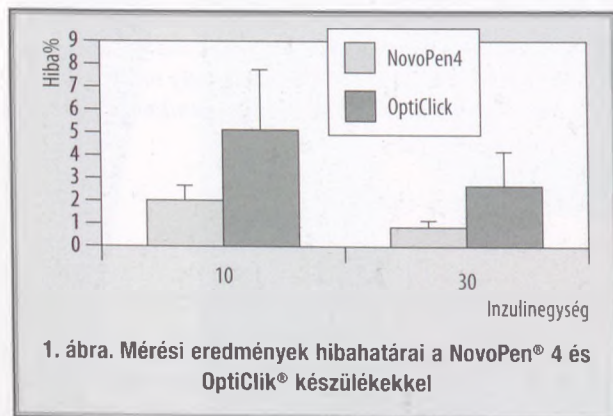
A hatékony inzulinpótlás mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek kezelésének kulcstényezője. A modern inzulinadagoló készülékek, penek lehetőséget nyújtanak a betegeknek a szükséges inzulindózisok kényelmes beadására. Tanulmányok sora mutatta ki, hogy a betegek az alkalmazás egyszerűsége, diszkréciója, flexibilitása, felhasználó barátsága miatt előnyben részesítik a penek alkalmazását a klasszikus, fecskendő beadással szemben.^{1,3,7,8,10,13,15} Továbbá, a pen kialakítású inzulinadagoló készülékek megbízhatóbb és pontosabb inzulindózis beadását biztosítják a fecskendővel történő beadáshoz képest, különösen kis dózisú ada-

golásnál.^{6,11} Számos különböző inzulinadagoló pen érhető el, amelyek alapvetően két nagy osztályba sorolhatók: az előretöltött formák, amelyek integrált inzulin cartridge-ot alkotnak, ezek az úgynevezett egyszer használatos, eldobható műanyag penek, és a rendszeres, hosszú távú alkalmazásra gyártott, ismételtelen felhasználható, „betölthető” penek, amelyek alkalmazása az üvegből készült penfill, azaz cartridge (patron) cseréjével hónapokig, évekig tartó használhatóságot biztosít. Számos vizsgálat hasonlította össze a pent alkalmazó inzulininjekciós formák pontosságát.^{2,4,5,6,12} Ezek közül két, az utóbbi időben megjelent tanulmány demonstrálta a hazánkban

legutóbb alkalmazásra került ismételten használható OptiClik[®] inzulinpen (Sanofi-Aventis) dozírozási pontatlanságát.^{2,12} Tanulmányunkban két, tartós használatra gyártott inzulinadagoló készülék adagolási pontosságát hasonlítottuk össze: a rövidesen hazánkban is forgalomba kerülő, Novo Nordisk által kifejlesztett, többek között a detemir inzulin beadására használt NovoPen[®] 4-et, valamint a Sanofi-Aventis által a glargine bázisinzulin adagolására javasolt OptiClik[®]-et.

Módszerek

A két pen mérési pontosságát úgy állapítottuk meg, hogy egy 3 ml-es cartridge-ből, a használati utasításban leírtak pontos betartásával azonos dózisu detemir, illetve glargine inzulint ürítettünk ki. Egy patronból 24×10 E-et, illetve 9×30 E inzulint távolítottunk el mérési célból. Mindkét inzulinfajtából történő méréssorozathoz nyolc, különböző lot-számú (gyártási számú) pent használtunk. Azt vizsgáltuk, hogy a dozírozási pontosság belül marad-e az ISO standardon alapuló (10 E esetén ±1 E, 30 E esetében ±1,5 E) határokon. Minden dózis alkalmazásához új tűt használtunk, a gyártó által a beadás előtt javasolt eljárást pontosan követve, a meghatározást végzőkkel előzetesen begyakoroltatva a mérési tevékenység lépéseit. A NovoPen[®] 4-hez NovoFine[®] 31G 6 mm-es, az OptiClik[®]-hez BD MicroFine[®] 31G 5 mm-es tűt használtunk. Az egyes inzulinadagok súlyát a Mettler Toledo cég által gyártott, XP 205DR típusú, a mérés helyén kalibrált farmakológiai analitikai mérleg alkalmazásával mértük. A mérés helye sugárzó hőtől, napsütéstől és légmozgástól védett volt. A kalibrálás során mértük a hőmérsékletet, a légnyomást és a relatív páratartalmat. A mérleg vizsgált jellemzői



az ismétlődőképesség, linearitás és az excentrikus terhelés hatásának vizsgálata volt. A mérési eredményeket az adott inzulin specifikus fajsúlya alapján – a detemir inzulin esetében 1,014 g/ml-rel, a glargine inzulinra vonatkozóan 1,004 g/ml-rel számolva – az adott inzulinadagokra számítottuk át. Összesen 192×10 E és 72×30 E inzulin mennyiségét mértük vissza mindkét pen típusú inzulinadagoló eszközzel.

A statisztikai elemzés során Student-féle t-tesztet, Fisher-egzakt tesztet vagy chi-négyzet próbát alkalmaztunk.

Eredmények

Tíz egység adagolásnál az ISO standardokon alapuló, a vizsgálok által specifikált mérési határokon kívül eső értékek a NovoPen[®] 4 alkalmazása során 2 esetben (1,0%), míg az OptiClik[®] használata mellett 24 alkalommal (12,5%) fordultak elő. A 30 egységnyi bázisinzulin adását célul kitűző mérési sorozatban a NovoPen[®] 4 2 alkalommal (2,8%), míg az OptiClik[®] 36 alkalommal (50%) adagolt a meghatározott mérési határokon kívül. A nagyobb dózisok adagolása nem javította a mérések pontosságát.

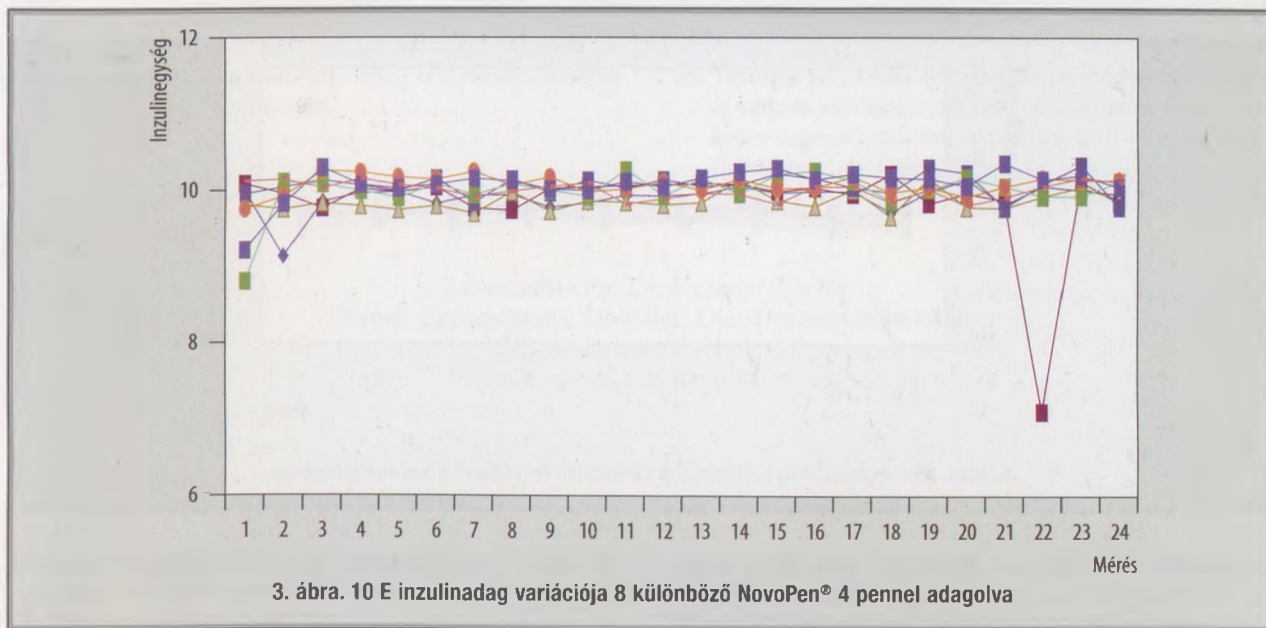
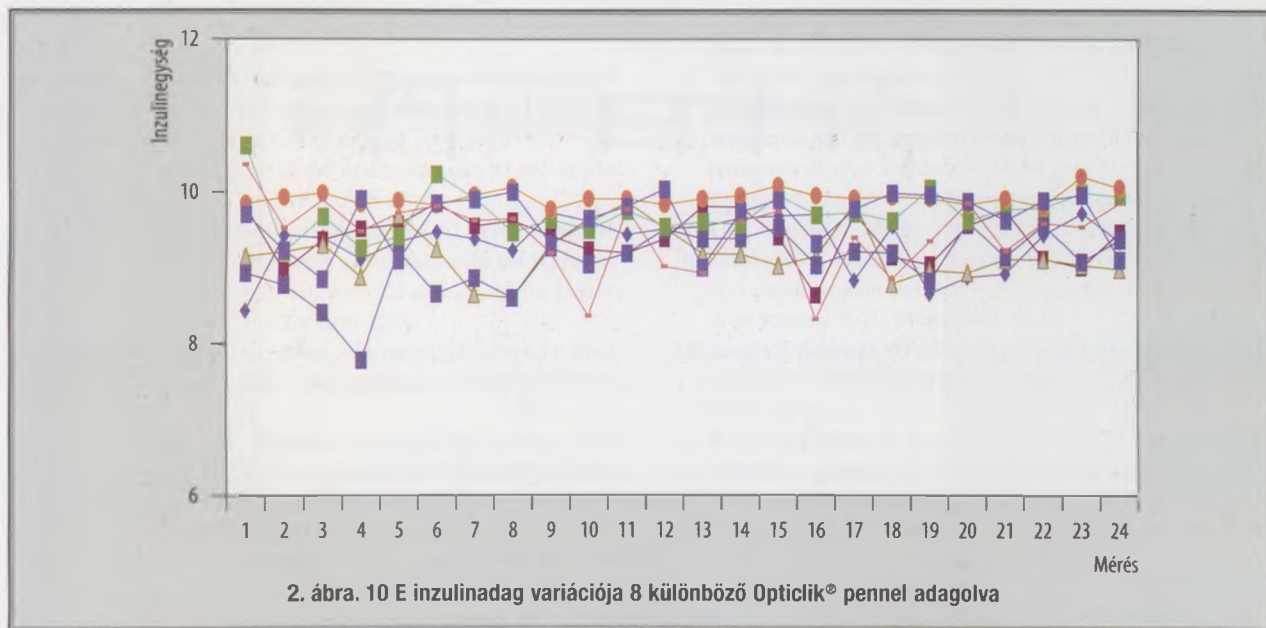
Az átlagos dózishiba (mean dose error) 10 E-nyi céladag esetében NovoPen[®] 4 használatakor (±SD) 2,02±0,65%, OptiClik[®] alkalmazásakor 5,12±2,63%-nak adódott (p=0,006). 30 E adását célozva NovoPen[®] 4-gyel 0,86±0,29%, OptiClik[®]-kel 2,67±1,51% volt (p=0,005) az átlagos eltérés. A NovoPen[®] 4 mindkét mérési tartományban szignifikánsan kisebb eltérést mutatott az átlagos dózisban, mint az OptiClik[®] (1. ábra és 1. táblázat). A nagyobb dózisok esetében az átlagos dózishiba mértéke a vártnak megfelelően egy pen-fajtán belül jelentősen kisebb volt.

2. táblázat. Az inzulinadagoló eszközökkel mérési határon kívül mért esetek száma

	Az ISO standard szerint a célértéken kívül eső mérések száma			
	10 E		30 E	
OptiClik [®]	24	12,5%	36	50,0%
NovoPen [®] 4	2	1,0%	2	2,8%

1. táblázat. Mérési eredmények hibahatárai a NovoPen[®] 4 és OptiClik[®] készülékekkel

Inzulinegység	Átlagos dózishiba		p-érték		
	NovoPen [®] 4	OptiClik [®]	NovoPen [®] 4	OptiClik [®]	
10	2,02%	±0,65%	5,12%	±2,63%	0,005922
30	0,86%	±0,29%	2,67%	±1,51%	0,004866



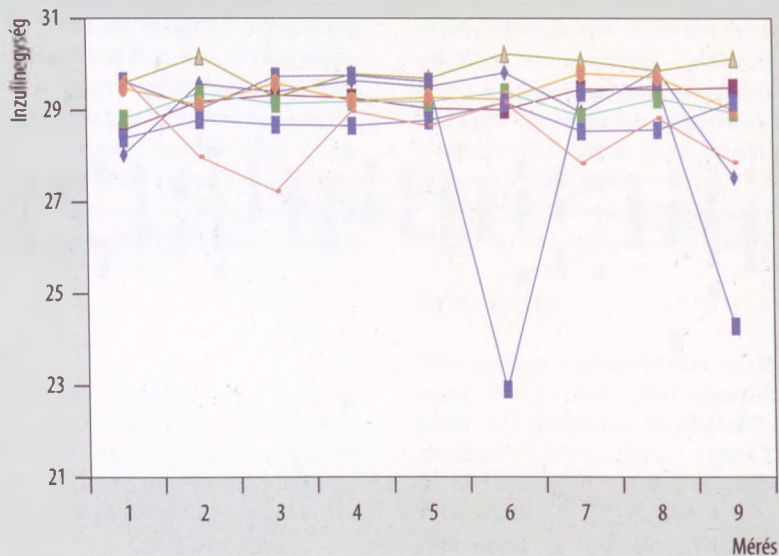
Az adagolási célértéktől való eltérést a nyolc különböző NovoPen® 4 és OptiClik® esetében 10 E célértékre a 2. és 3. ábra, illetve 30 E célértékre vonatkozóan a 4. és 5. ábra mutatja. Az ábráról jól leolvasható a peneként kibocsátott inzulin variációja.

Azon mérések számát, melyek a vizsgálok által megállapított ISO-n alapuló célértékeken kívül estek, mindkét inzulinadagoló esetében a 2. táblázat mutatja.

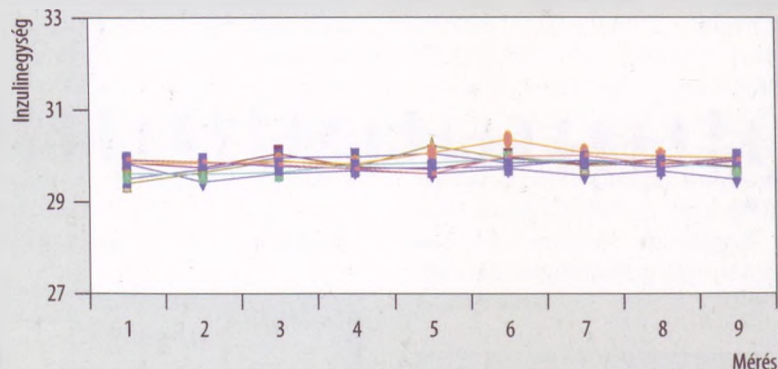
Megbeszélés

Vizsgálatunk igazolta, hogy a NovoPen® 4 inzulinadagoló eszközök szignifikánsan pontosabbak, mint

az OptiClik® penek mindkét, a vizsgálatban alkalmazott inzulin dózis – 10 E, ill. 30 E adagolása – esetében, a vizsgálatban felhasznált nyolc különböző lot-számú termék alkalmazása során. Korábban *Asakura és mtsai*² már felvetették, hogy az OptiClik® aluldozírozását és pontatlanságát a beadás alatti inzulin-elcsorgás okozhatja. Ugy tűnik azonban, hogy az a tényező, amely az OptiClik® penek pontatlanságát okozta, jelenleg is fennáll, minthogy a NovoPen® 4-hez képest szignifikánsan többször adagolt megszabott határokon kívüli inzulin dózist. Hatvan dózis esett a specifikált határokon kívül az OptiClik® penekkel adagolva, míg csupán négy dózis a NovoPen® 4-et alkalmazva. A tanulmány



4. ábra. 30 E inzulinadag variációja 8 különböző OptiClik® pannel adagolva



5. ábra. 30 E inzulinadag variációja 8 különböző NovoPen® 4 pannel adagolva

nyomatékosan felhívja a figyelmet arra, hogy alapvető szükség van az inzulinadagoló penek megfelelő klinikai elrendezésű vizsgálatban történő tesztelésére a pontos dozírozás biztosítása céljából. Utóbbi igény kielégítése magában foglalja a minden injekció beadása utáni új tű alkalmazását. A minden injekció után kicserélt tű alkalmazása azért helytálló, mert irodalmi adatok szerint a lipohypertrophia kialakulása gyakoribb a tű ismételt használata esetén.¹⁴ A jelen tanulmány és más, az inzulin dozírozásának pontosságát vizsgáló tanulmányok eredményei alapján elképzelhető, hogy a beadandó inzulin dózis titrálása nehezebbé válik a pontatlanabb inzulinadagoló penekkel beadásra kerülő inzulinmennyiségek nagyobb variációja miatt. E kérdés további vizsgálati klinikai teszteléseket tesz szükségessé.

Összefoglalva, két, a közlemény megjelenésekor a hazai piacon már elérhető, ismételt inzulinbeadásra

alkalmas inzulinadagoló pen, az OptiClik® (Sanofi-Aventis) és a NovoPen® 4 (Novo Nordisk) adagolási pontosságát standardizált laboratóriumi protokollt alkalmazó direkt összehasonlító vizsgálatban, detemir inzulint adagolva a NovoPen® 4 szignifikánsan jobb adagolási pontosságú volt, mint az OptiClik® glargine inzulinnal töltve, mind kis, mind nagy dózist alkalmazva. Túldozírozás egyik penféleség esetében sem volt megállapítható, míg az OptiClik® esetében a beadandó dózisok felénél az ISO standard szerint aluldozírozást igazoltunk.

Köszönetnyilvánítás

A pilot tanulmány elkészítését és publikációját a Novo Nordisk Hungária Kft. támogatta, és a szükséges eszközöket és inzulinokat is a Novo Nordisk Hungária Kft. biztosította a szerzők számára.

Irodalom

1. **Albano S:** Assessment of quality of treatment in insulin-treated patients with diabetes using a pre-filled insulin pen. The ORBITER Study Group. *Acta Biomed* 2004; **75**: 34-39.
2. **Asakura T:** Comparison of the dosing accuracy of two insulin injection devices. *J Clin Res* 2005; **8**: 33-40.
3. **Bohannon NJ, Ohannesian JP, Burdan AL, Holcombe JH, Zagar A:** Patient and physician satisfaction with the Humulin/Humalog Pen, a new 3.0-mL prefilled pen device for insulin delivery. *Clin Ther* 2000; **22**: 1049-1067.
4. **Clarke A, Spollett G:** Dose accuracy and injection force dynamics of a novel disposable insulin pen. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; **4**: 165-174.
5. **Gnanalingham MG, Newland P, Smith CP:** Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. *Arch Dis Child* 1998; **79**: 59-62.
6. **Keith K, Nicholson D, Rogers D:** Accuracy and precision of low-dose insulin administration using syringes, pen injectors, and a pump. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; **43**: 69-74.
7. **Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R:** A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003; **25**: 2836-2848.
8. **Korytkowski M, Niskanen L, Asakura T:** FlexPen: addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery. *Clin Ther* 2005; **27(Suppl B)**: S89-100.
9. **Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL:** Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data. *Clin Ther* 2006; **28(10)**: 1712-1725.
10. **Lombardo E, Salzano G, Messina MF, De Luca F:** Compliance and administration methods in management of type 1 diabetes. *Acta Biomed* 2005; **76(Suppl 3)**: 66-69.
11. **Lteif AN, Schwenk WF:** Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 137-140.
12. **Nayak B, Clement S:** Insulin pen delivery systems: comparison of dosage accuracy of OptiClik and FlexPen insulin pens. *Diabetes* 2007; **55(Suppl. 1)**: 2106-PO.
13. **Summers KH, Szeinbach SL, Lenox SM:** Preference for insulin delivery systems among current insulin users and nonusers. *Clin Ther* 2004; **26**: 1498-1505.
14. **Strauss K, De Gols H, Hannel I, Partanen TM, Frid A:** A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Prac Diab Int* 2002; **19**: 71-76.
15. **Thurman JE:** Insulin pen injection devices for management of patients with type 2 diabetes: considerations based on an endocrinologist's practical experience in the United States. *Endocr Pract* 2007; **13**: 672-678.

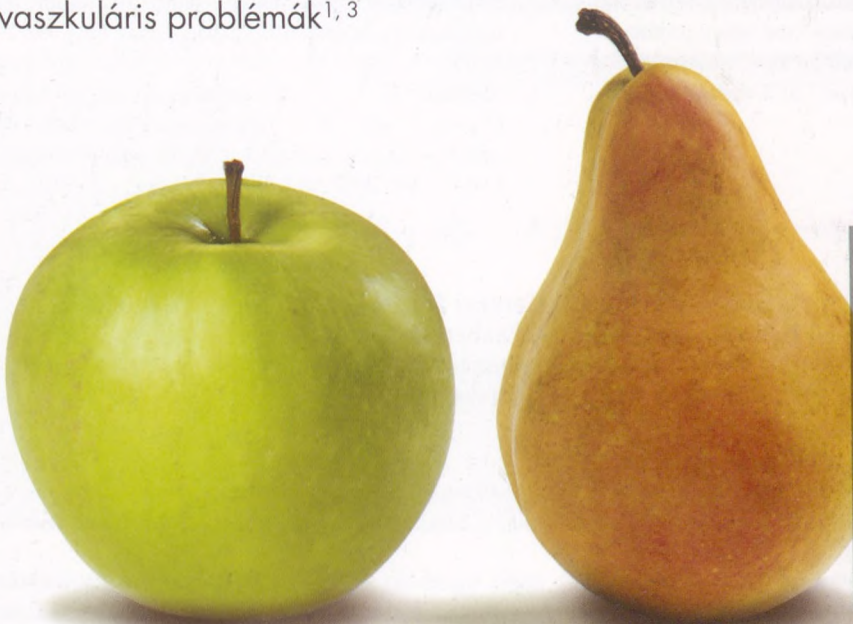
Levelezési cím: Dr. Kerényi Zsuzsa
Csepeli Egészségügyi Szolgálat, Diabétesz Szakrendelés
1212 Budapest Áruház tér 8.
E-mail: zsuzsa.kerenyi@diabet.hu

Nem minden cukorbeteg egyforma...

Új glitazon
Magyarországon!

A metformin monoterápiával* nem megfelelően kontrollált (különösen az elhízott) 2. típusú cukorbetegéknél az ACTOS®-szal hatékony kombinációs terápia valósítható meg

- az Actos® hatékonyan csökkenti az inzulinrezisztenciát és javítja a β -sejt funkciót¹
- az Actos® hatékonyan javítja és hosszú távon fenntartja a glikémiás kontrollt^{1, 2, 3}
- az Actos® előnyösen befolyásolja a lipidprofil, csökkenti a kardiovaszkuláris rizikófaktorokat^{1, 3}
- az Actos® alkalmazásakor hosszútávon sem merülnek fel iszkémiás eredetű kardiovaszkuláris problémák^{1, 3}



Mérlegelje a különbséget, amikor átgondolja 2-es típusú cukorbeteg terápiaját!

*Actos 30 mg tabletta rövidített alkalmazási előírása:

Hatóanyag: 30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában). Javallatok: 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére. Monoterápiában olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés ellenjavallatok, illetve intolerancia miatt nem megfelelő. Kettős orális kezelésként kombinációban metforminnal olyan betegek (különösen túlsúlyosak) esetében, akiknél a maximálisan tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia ellenére a glykaemias kontroll elégtelen; egy szulfonilureával kiegészítve olyan betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápia ellenére a glykaemias kontroll elégtelen. Három orális kezelésként kombinációban metforminnal és egy szulfonilureával, olyan betegeknek (különösen túlsúlyosaknál), akiknél a kettős orális kombináció ellenére a glykaemias kontroll nem kielégítő. A pioglitazon inzulinnal kombinációban is javítható olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek, akiknél a glykaemias kontroll inzulin mellett nem kielégítő és akiknél a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható. **Adagolás:** Kezdetben naponta egyszer 15 mg vagy 30 mg pioglitazon adható, elkezdés közben vagy elkezdés kezéig. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig. Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykaemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisében előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV). Májkárosodás. Diabéteszes ketoacidosis. Terhesség. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** pioglitazon monoterápia esetén gyakori (>1/100, <1/10): látászavar, felső légúti fertőzések, testtömegnövekedés, hypoesthesia; nem gyakori (>1/1000): sinusitis, álmatlanság. Metformin kezeléssel kombinálva gyakori: anaemia, látászavar, fáradtságérzés, emelkedett laktátdehidrogenáz szint, fokozott étvágy, hypoglykaemia, fejfájás, verejtékezés. Három orális kombinációban metforminnal és szulfonilureával nagyon gyakori (>1/10): hypoglykaemia; gyakori: súlygyarapodás, kreatin foszforináz emelkedése, arthralgia. Inzulinkezeléssel kombinálva nagyon gyakori: oedema; gyakori: hypoglykaemia, fáradtság, testtömegnövekedés, hátfájás, izületi fájdalom, dyspnoe, szívelégtelenség. A forgalomba hozatali követelmények közötti mellékhatások közé tartozik a fentiekben kívül: macula oedema (gyakoriság nem ismert); ritkán előforduló májenzim-szint-emelkedés és hepatocelluláris diszfunkció, bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazolnak. A PROactive vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az oedema, a testtömeg növekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését. A pioglitazoni szedő nőknél a csonttörések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparator csoportban (1,7%). A pioglitazonnal ill. komparatorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill. 1,5%). Csomagolás: 30 mg-os tabletta (28x). Forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/00/150/004-006, 008, 010, 019-021, dátuma: 2005. október 13. Alkalmazási előírás dátuma: 2007. aug. 20. Rendelhető: szakorvos/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer(ek). Kiskereskedelmi ár: 11 201 Ft. Támogatás mértéke: a 2008. március 1-től hatályos rendelet alapján (www.oep.hu): EU 70% támogatás mellett (7 841 Ft.), a beteg által fizetendő térítési díj: 3 360 Ft. Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását, amelyet keresése előttőlünk Onnek Lilly Hungaria Kft. 1075 Budapest, Madách u. 13-14. Tel.: 06-1-328-5100 Fax: 06-1-328-5101

Irodalom: 1. Actos alkalmazási előírás. 2. Charbonnel B et al Diabetologia [2005] 48: 1093-1104. 3. Darnand J et al. Lancet 2005; 368: 1279-89



Új
actos
pioglitazon HCl

Csökkenti az inzulin-rezisztenciát, javítja a lipidprofil. És még nem minden.

*Eü pont: „Dokumentált 2-es típusú cukorbeteg (BNO E11) részére, amennyiben diétával, testtömegcsökkentéssel, életmódváltással és metforminnal történő kezeléssel megfelelő vércukoranyagcsere-háztartás (HbA1c < 7,0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva (kombinációs készítmény anyagában is teljesíti a kritériumot) vagy metformintolerancia, kontaindikáció esetén szulfonilureával kombinálva (kombinációs készítmény anyagában is teljesíti a kritériumot)”.
PIO-08-02-28

Lilly Hungaria Kft., 1075 Budapest, Madách u. 13-14.,
Tel.: 36-1-328-5100, Fax: 36-1-328-5101
www.lilly.com, www.lilly.hu

Lilly

A ROSTRÁLIS VENTROLATERÁLIS MEDULLA NEUROVASZKULÁRIS PULZATILIS KOMPRESSZIÓJA ÉS IDEGSEBÉSZETI DEKOMPRESSZIÓJA TERÁPIÁRA REZISZTENS HYPERTONIÁS BETEGEKBEN

Dr. Légrády Péter,⁽¹⁾ Dr. Barzó Pál,⁽³⁾ Dr. Vörös Erika,⁽²⁾ Dr. Bajcsi Dóra,⁽¹⁾ Dr. Sonkodi Sándor,⁽¹⁾ Dr. Ábrahám György⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

(1) I. Belgyógyászati Klinika,

(2) Radiológiai Klinika,

(3) Idegsebészeti Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: Konzervatív terápiával nehezen vagy nem befolyásolható primer hypertonia hátterében a bal oldali rostrális ventrolaterális medulla neurovaszkuláris pulzatilis kompressziója lehetséges oki tényezőként szerepet játszhat. Ezen esetekben idegsebészeti neurovaszkuláris dekompresziót követően a betegek vérnyomása tartósan csökkenhet, terápiás érzékenységük szignifikánsan javulhat. A szerzők retrospektíven áttekintve azt vizsgálták, hogyan alakult az olyan betegek vérnyomása és terápiás igénye két éven keresztül, akiknél dekompresziós műtét történt. Adataikat összehasonlították olyan betegekével, akiknél ugyan igazolódott a neurovaszkuláris kompresszió, de nem történt műtéti beavatkozás. A műtöttek közül 9, a nem műtöttek közül 7 beteg kétéves adatai álltak rendelkezésre. A műtött betegeknél a beavatkozást követő, a nem műtötteknél pedig az MR-angiográfia időpontja utáni 1, 3, 6, 12 és 24 hónapos kontrollok adatait értékelték. A kontrollok alkalmával fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés és a gyógyszeres beállítás ellenőrzése történt. A műtétet követően minden betegnél csökkent mind a szisztolés, mind pedig a diasztolés vérnyomás, a kétéves időszak adatai alapján mindkettő szignifikánsan a műtét előtti értékek alatt maradt. A terápiás igény is hasonlóan alakult. A nem műtött betegek vérnyomásában a két év alatt nem volt szignifikáns változás. Az eredmények megerősíteni látszanak, hogy súlyos, konzervatív terápiára nem reagáló hypertoniás betegeknél igazolt bal oldali agytörzsi neurovaszkuláris kompresszió esetén a műtéti dekompreszió szignifikáns és tartós vérnyomáscsökkenést eredményez, ezt követően a vérnyomás már konzervatív antihipertenzív terápiával uralható.

Kulcsszavak: rostrális, medulla, neurovaszkuláris, kompresszió, dekompreszió, hypertonia

Légrády P, Barzó P, Vörös E, Bajcsi D, Sonkodi S, Ábrahám Gy: NEUROVASCULAR PULSATILE COMPRESSION AND NEUROSURGICAL DECOMPRESSION OF THE ROSTRAL VENTROLATERAL MEDULLA IN MEDICALLY RESISTANT HYPERTENSIVE PATIENTS

SUMMARY: In the case of severe primary hypertension not responding to conventional medical therapy the neurovascular pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla on the left side may be considered as an etiological factor for hypertension. By a neurosurgical neurovascular decompression in these cases both the blood pressure can be reduced and the conventional medication also can be become more effective. The authors retrospectively analyzed the changes of the blood pressure and the therapy of the patients with and without neurosurgical decompression within a 2-year long period. Two-year data of 9 operated and 8 non-operated patients were retrospectively analyzed. The authors attended to the data of the control meetings at 1st, 3rd, 6th, 12th and 24th months after the intervention or after the MR-angiography in the non-operated cases. Both the systolic and diastolic blood pressure decreased significantly and stayed permanently lower in all cases after the decompression as well as the medication's claim. In the non-operated group the blood pressure did not change significantly during the 2 years. In severe hypertension not responding to conventional therapy the neurosurgical decompression of the brain stem on the left side could guarantee a long-lasting blood pressure reduction and better sensitiveness for antihypertensive medication.

Key words: rostral, medulla, neurovascular, compression, decompression, hypertension

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 115–120.

Rövidítések

ACPI: arteria cerebelli posterior inferior; AV: arteria vertebralis; CV: cardiovascularis; CVLM: kaudális ventrolaterális medulla; FA: flip angle; GABA: gamma-amino-vajsav; HT: hypertonia; MIP: maximum intensity

projection; **MRA**: angiográfiával kombinált mágneses magrezonancia; **MRI**: mágneses magrezonancia vizsgálat; **MSNA**: izom szimpatikus idegi aktivitás; **NVD**: neurovaszkuláris dekompresszió; **NVPC**: neurovaszkuláris pulzatis kompresszió; **NT**: normotenzio; **NTS**: nucleus tractus solitarii; **PHT**: primer hypertonia; **RHT**: renovaszkuláris hypertonia; **RVLM**: rostrális ventrolaterális medulla; **SPGR**: spoiled gradient echo; **TE**: time of echo; **TOF**: time of flight; **TR**: time of repetition

Magyarországon a HT prevalenciája 25,7–34% közötti, de az esetek több mint egyharmada nem kerül felismerésre, a kezelték több mint 25%-ában a vérnyomáscsökkenés pedig nem éri el a céltartományt.^{2,3,13} Az összes HT kb. 5–10%-ában derül ki szekunder kóreredet, az esetek 90–95%-ában primernek vagy esszenciálisnak nyilvánítják a magasvérnyomás-betegséget.

Amikor diuretikumot is tartalmazó hármasszert kombinációt maximális dózisban, megfelelően alkalmazva sem sikerül a vérnyomást normalizálni, akkor beszélhetünk terápiarezisztens HT-ről. Ezekben az esetekben a lehetséges okokat részletesen feltárva többnyire kiderül, hogy döntő többségben a beteg-compliance hiánya, illetve a nem megfelelő kezelés áll a háttérben, és csak 3–5%-ra érvényes a definíció szerinti „igazi” terápiarezisztencia. Vajon ez az arány nem csökkenthető-e tovább, ha túllépünk a HT betegségben megszokott konvencionális kivizsgálások során?

A szisztémás vérnyomás központi idegrendszeri szabályozását elsődlegesen az agytörzs, ezen belül az RVLM a perifériás baro- és kemoreceptorokból, illetve a kardiális afferens rostokon keresztül beérkező információk alapján végzi.⁸ A medulla oblongata kranialis részén, a felszín alatt kb. 1 mm mélyen helyezkednek el az excitátoros C1 neuronok, ahonnan efferens rostok indulnak a thoracalis gerincvelő intermediolaterális szarvában elhelyezkedő preganglionáris szimpatikus magokhoz, melyek kislülése fokozza a szimpatikus tónust. A C1 magok ingerlése glutamáttal tartós vérnyomás-emelkedést okoz, míg ugyanennek a régióknak a hűtése, GABA-ingerlése vagy kétoldali roncsolása a vérnyomás eséséhez vezet.^{5,7} Tőlük kaudálisan helyezkedik el a depresszor régió, mely közvetlen rostok révén gátolja a rostrális medulla presszorműködését.

A neurovaszkuláris pulzatis kompresszió

A neurovaszkuláris abnormalitások kóros szerepe az ún. hiperaktív agyidegi tevékenységek – mint pl. a faciális, a glossopharyngeális és a trigeminus neuralgia – esetében jól ismert. Ezekben az esetekben a tünetek az agyidegek érleszorításából származnak, amit az irodalomban neurovaszkuláris pulzatis kompresszióknak neveznek. A megoldásukra alkalmazott műtéti eljárások mára már az idegsebészeti gyakorlat részévé váltak. Az 1970-es évek végén *Jannetta és mtsai* hiperaktív agyidegi tevékenységgel járó állapotok miatt

végzett műtétek során azt vették észre, hogy némely HT betegnél a nyúló vaszkuláris nyomás alatt állt a IX. és X. agyidegek be-/kilépési zónája között, és ezt megszüntetve a betegek vérnyomása csökkent. Ezek voltak az első megfigyelések, melyek alapján felmerült annak a lehetősége, hogy a primernek tartott HT kiváltásában és fenntartásában az agytörzs és/vagy a IX-X. agyidegek NVPC-ja állhat a háttérben. Az NVPC lényege tehát ebben az esetben, hogy az ACPI és/vagy az AV nyomja vagy csak a IX-X. agyidegeket az agytörzsi be-/kilépési zóna közelében, vagy csak a RVLM-t a C1 neuronok magasságában, vagy pedig mindkét struktúrát együttesen. A kompresszió jelentkezhet vagy csak a bal oldalon, vagy csak a jobb oldalon, illetve mindkét oldalon.^{1,10-12}

1992-ben *Naraghi és mtsai* mikroanatómiai vizsgálatokat végeztek annak tisztázására, vajon a leszorítás milyen morfológiai elváltozásokat okoz. Munkájukhoz a klinikai adatok alapján 24 PHT, 10 RHT és 21 NT cadaverből származó autopsziás mintákat használtak. A 24 esetből mindegyikben találtak bal oldali leszorítást, és ezek közül három esetben a jobb oldalon is. Az RHT és NT csoportokban egyáltalán nem találtak bal oldali kompressziót, a NT csoportban két esetben jobb oldali volt a leszorítás. Minden esetben a leszorítás a pontomedulláris junkció alatt rostrálisan, a retro-olivarius sulcustól laterálisan volt megfigyelhető. A mikroanatómiai vizsgálatokkal nem találtak sem demyelinisatióra, sem pedig nyomás provokálta degenerációra utaló jeleket.¹¹ Megfigyeléseik alapján az NVPC-t 3 alaptípusra osztották: I. típus (monovaszkuláris) – csak a vertebrális vagy a baziláris artéria egyik ága okozza a leszorítást, leggyakrabban az ACPI, II. típus (vertebrális) – az AV okozza a leszorítást, III. típus (kombinált) – az AV és az ACPI együtt okoznak leszorítást.¹¹

A szerzők retrospektíven áttekintve azt vizsgálták, hogyan alakult az olyan betegek vérnyomása és terápiás igénye két éven keresztül, akiknél dekompressziós műtét történt. Adataikat olyan betegekével hasonlították össze, akiknél ugyan igazolódott a neurovaszkuláris kompresszió, de nem történt műtéti beavatkozás.

Betegek és módszerek

Ötven olyan PHT beteg esetében, akiknél a megfelelően megválasztott, kellő ideig, előírt dózisban alkalmazott, vízajtót is tartalmazó legalább hármasszert kombináció ellenére az átlag rendelési vérnyomás nem csökkent 140/90 Hgmm érték alá, továbbá a családban hal-

mozottan fordult elő hypertonia és/vagy az ebből származó fatális és/vagy nem fatális CV esemény, MRA-vizsgálat történt. Az NVD olyan betegeknek történt meg, akiknél bal oldali ér-ideg érintkezést mutatott a képkalkáló vizsgálat, továbbá a betegájékoztatót követően beleegyeztek a műtétbe. Az összesen 18 műtött beteg közül 9 (életkor: $43,7 \pm 9,0$ év, BMI: $28,5 \pm 4,5$ kg/m², hypertoniatar- tam: $14,2 \pm 9,3$ év, műtét előtti vérnyomás: $211,1 \pm 39,5/115,6 \pm 17,2$ Hgmm; átlag \pm SD), a nem műtöttek közül 7 beteg (életkor: $40,0 \pm 19,3$ év, BMI: $29,4 \pm 5,5$ kg/m², hypertoniatar- tam: $6,1 \pm 7,3$ év, műtét előtti vérnyomás: $155,9 \pm 36,4/85,1 \pm 23,6$ Hgmm; átlag \pm SD) adatait sikerült két évre visszamenőleg kigyűjteni.

A hiperaktív agyidegi szindrómák adekvát preoperatív neuro- radiológiai vizsgálata 3 dimenziós, TOF MRA vizsgálattal lehetsé- ges. Az MRA technikai specifikációja a következő volt: 1 T Sigma Horizont LX, General Electric készülék, 3D SPGR / 3D TOF MRA, 60–70 mm volumenvastagság és 1 mm szeletvastagság, TE: 2,9 msec, TR: 33 msec, FA: 20 fok. Natív és kontrasztanyag- os vizsgálat történt, tetszőleges síkú MIP-rekonstrukcióval. A képek érté- kelését ugyanaz a radiológus kollégán- o végezte el minden esetben.

Az NVD altatásban történt. Ennek során bal oldali retromasz- toidális feltárásból (suboccipitalis craniectomia), a kisagy óvatos megemelésével felkeresték a nyúlvelőt, majd az anatómiai visz- nyok tisztázását, illetve az NVPC azonosítását követően a leszorító eret vagy ereket elválasztották a IX. és X. agyidegektől, vagy az RVLM-től. Az eltartott ér, valamint az idegek és/vagy agytörzs felszíne közötti rése spongostant helyeztek, ami a későbbiekben szervült és biztosította a tartós izolációt.

A műtött betegeknek az operációt követő, a nem műtötteknek az MRA időpontját követő 1., 3., 6., 12. és 24. hónapos kontrollok adatait vettük figyelembe. A kontrollvizsgálatokon fizikális vizsgá- lat, vérnyomásmérés és a terápia ellenőrzése történt.

Adataink biometriai elemzését egyszempontos varianciaanalí- zissel és egymintás t-próbával végeztük, az átlag \pm SD értékeket tüntettük fel. A változásokat akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a p értéke kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények

Az MRA-vizsgálat 43 esetben mutatta a bal oldali RVLM és/vagy a IX-X. agyideg be-/kilépési zónájá- nak az NVPC-ját, egy esetben pedig kettős jobb oldali leszorítás igazolódott. Utóbbi betegnek nem került sor NVD-re, és nem került be a feldolgozásba sem. Az MRA-vizsgálattal diagnosztizált ér-ideg érintke- zéseket a műtét egy kivétellel minden esetben megerősítette. Ebben az egy esetben az MRA során az AV és ACPI okozta agytörzsi és n. IX-X. leszorítás látszott a bal oldalon, azonban a műtét során csak az ACPI okozta agytörzsi kompresszió igazolódott. A feldolgozásba bevont 7 nem műtött betegnek az MRA minden esetben bal oldali kompressziót muta- tott, négy esetben csak az RVLM és 3 esetben csak a IX-X. agyideg magasságában, kettős leszorítás nem látszott. A 9 műtött beteg esetében a műtét minden esetben megerősítette az MRA-leírást, egy betegnek csak az RVLM, 2 betegnek csak a IX-X. agyideg és 6 betegnek mindkettő le volt szorítva.

A műtött csoportban a kiinduló szisztolés és diasz- tolés vérnyomás szignifikánsan magasabb volt, mint a nem műtött csoportban. Az NVD-t követően min- den betegnek csökkent mind a szisztolés, mind pedig a diasztolés vérnyomás, és a két év adatai alapján

1. táblázat. A szisztolés vérnyomás alakulása a 2 év alatt (átlag \pm SD)

Műtét/MRA időpontja	Vérnyomás (Hgmm)					
	1. hónap	3. hónap	6. hónap	12. hónap	24. hónap	
Nem operált (n=7)	155,9 \pm 36,4**	141,0 \pm 22,2	160,6 \pm 35,9	150,6 \pm 36,8	157,5 \pm 33,5	141,8 \pm 31,5
Operált (n=9)	211,1 \pm 39,5	147,3 \pm 13,4*	152,9 \pm 17,6*	160,8 \pm 21,3*	151,7 \pm 28,7*	148,0 \pm 32,2*

*p<0,05 vs. műtét előtt; **p<0,05 nem operált vs. operált

2. táblázat. A diasztolés vérnyomás alakulása a 2 év alatt (átlag \pm SD)

Műtét/MRA időpontja	Vérnyomás (Hgmm)					
	1. hónap	3. hónap	6. hónap	12. hónap	24. hónap	
Nem operált (n=7)	85,1 \pm 23,6**	87,0 \pm 14,9	96,2 \pm 23,7	85,2 \pm 20,5	85,2 \pm 23,8	76,3 \pm 12,8
Operált (n=9)	115,6 \pm 17,2	90,8 \pm 13,3*	99,2 \pm 15,1	97,2 \pm 12,6	93,6 \pm 11,3*	94,6 \pm 18,2

*p<0,05 vs. műtét előtt; **p<0,05 nem operált vs. operált

mindkettő a műtét előtti értékek alatt maradt, bár emelkedő tendenciát mutattak (1. és 2. táblázat). A műtét utáni 1. havi kontrollnál volt a legalacsonyabb mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás. A nem műtött betegek vérnyomásában a 2 év alatt nem volt szignifikáns változás.

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan konszenzuson alapuló formula, mely alapján az egyes vérnyomáscsökkentők terápiás „erősségét” össze lehetne egymással hasonlítani. Ezért az alkalmazott terápiás kombináció erősségét csak a különböző hatástani csoportba tartozó gyógyszerek számának összegével adtuk meg. A két év adatait áttekintve jól látszott, hogy a terápiás igény minden operált beteg esetében a műtét előtti időszakban volt a legnagyobb, és bár a műtéttől időben távolodva növekedett a terápiás igény, egyik esetben sem érte el a műtét előtti mértéket (3. táblázat). Valamennyi műtéti beavatkozás sikerrel zárult mind idegsebészi, mind pedig antihipertenzív terápiás vonatkozásban. Műtéti szövődmények nem alakultak ki egyik esetben sem. A korábban „kezelhetetlen” HT betegek szinte „hitetlenkedve” vették tudomásul e pozitív változásokat, életminőségük érdemi javulását. Nem találtunk szignifikáns korrelációt egyik csoportban sem a hypertonia tartama, a vérnyomásértékek, a leszorítás típusa, valamint a terápiás kombináció erőssége között.

Megbeszélés

1979-ben *Jannetta és mtsai* 53 PHT betegnél végeztek MRA-vizsgálatot, az NVPC lehetősége 51 esetben merült fel a kapott képek alapján. 42 beteget operáltak meg, közülük 36 betegnek csökkent szignifikánsan a vérnyomása, és ebből 6-nak az antihipertenzív terápiája is. 30 beteget sikerült 7 éven át követniük, ebből 26 (80%) normotenziós maradt.^{7,11,15} *Frishman és mtsai* 1980-ban PHT egyéneknek arteria carotis externa-arteria cerebellaris inferior bypass műtéteket végeztek az AV elzáródása miatt, és észrevették, hogy az ACPI minden esetben a IX.-X. agyidegek be-/kilépési környezetében szorosan hozzátapadt az agytörzshöz és nyomta azt. A műtét során ezt a kapcsolódást felszabadították, így megszüntették az agytörzs

kompresszióját. A műtét után a betegek kombinált antihipertenzív terápia ellenére évek óta uralhatatlan 160–180 Hgmm-es vérnyomása néhány nap alatt 120 Hgmm-re csökkent, és a továbbiakban változatlanul alacsony maradt.³ 1998-ban *Geiger és mtsai* 8 medulla oblongata kompressziós HT betegnél végeztek műtétet. A három hónapos kontroll során a vérnyomás és a terápiás igény három betegnél csak mérsékelten csökkent, az 1 éves kontroll alkalmával 4 beteg még mindig NT volt, de a három hónapos kontrollhoz képest a terápiájuk már nem változott. Egy beteg vérnyomása nem javult az utánkövetés során.⁵ *Levy és mtsai* 1998-ban közölték 12 NVD műtéten átesett PHT beteg 51,7 hónapos követési eredményeit. Az utánkövetésből egy műtött beteg esett ki, nyolc esetben a vérnyomáscsökkenés első lépésben 20 Hgmm volt, ebből a további kontrollok során nyolc beteg normotenzióssá vált, két betegnél 25–55 Hgmm-es csökkenést értek el. A további három műtött betegből kettőnek a vérnyomása változatlan maradt, egy beteg vérnyomása pedig emelkedett.⁸ 2006-ban egy japán munkacsoport számolt be egy 49 éves, terápiára rezisztens PHT nőbeteg esetéről, akinél szintén bal oldali NVPC igazolódott, majd egy sikeres NVD után a beteg vérnyomása normalizálódott.¹⁴

Vajon milyen módon emelheti a vérnyomást a RVLM és/vagy a IX-X. agyidegek agytörzsi be-/kilépési zónájának az NVPC-ja?

A leszorítás helyétől függően több hipotézis is létezik. Egyik lehetőség, hogy az NVPC révén az NTS részben deafferentálódik.¹¹ Ez úgy jöhet létre, hogy a IX-X. agyidegek be-/kilépési zónájának a leszorításakor a pulzációnak megfelelően átmeneti oxigénhiányos állapot alakul ki, az idegejt nem tud kiszülni és az ingerület vezetése szünetel, végül is az NTS nem aktiválódik, ezáltal a C1 neuronok felszabadulnak a gátlás alól.¹¹ A IX. és X. agyidegek agytörzsi be-/kilépési helyénél megy át a perifériás típusú mielinhüvely a centrális típusúba, ezért itt az idegrostok sokkal sérülékenyebbek, így akiknél az NVPC a mielinhüvely mentén van, ott várhatóan kevésbé vagy egyáltalán nem emelkedik a vérnyomás, mert a pulzáció okozta nyomás a mielin mentén egyenesen oszlik el. Ahol azonban az NVPC éppen az átmenetnél van,

3. táblázat. Az átlagos terápiás kombinációk száma a 2 év adatai alapján (átlag±SD)

Műtét/MRA időpontja	Kombinációk száma (db)					
	1. hónap	3. hónap	6. hónap	12. hónap	24. hónap	
Nem operált (n=7)	4,3±2,6	5,1±2,3	5,1±2,3	5,3±2,4	5,1±2,3	5,1±2,3
Operált (n=9)	5,9±1,4	4,7±0,9*	5,0±1,1	5,2±1,1	5,4±0,9	5,7±1,0

*p<0,05 vs. műtét előtt

ott jelentős HT alakul ki.¹² Ez lehet a magyarázata annak is, hogy bár az MRA-felvételen látszik ér-ideg kontaktus, mégsem áll fenn HT. Egy másik hipotézis szerint a lokális irritáció miatt spontán akciós potenciálok alakulnak ki, melyek elektromos mezőt generálnak és így az egymás mellett fekvő axonok között nem-szinaptikus, ún. ephaptikus transzmisszió jön létre. Ugyanakkor ott, ahol a kompresszió megvan, de nem alakul ki ephaptikus jelátvitel, ott nem jön létre HT.¹⁵ További lehetőség, hogy a C1 neuronok közvetlen MPC-ja révén az NTS-ből érkező gátló ingerületet a közvetlen ingerlés felülvezérli és állandó kisülésre készíti a presszormagokat.⁴

Egyelőre még nem tisztázott, hogy miért csak a bal oldali eltérések okoznak HT-t, és a jobb oldaliak miért nem. Ugyanakkor több munkacsoport mindkét oldalon egyforma gyakorisággal figyelt meg kompressziót.^{9,11}

Az NVD műtétek alkalmával behelyezett spongostan lényegében átveszi a mielinhévely szerepét és az átmeneti ischaemiás epizódok kiküszöbölésével engedi az ingerület tovaterjedését, illetve megszünteti a C1 neuronok közvetlen ingerlését, továbbá az ephaptikus transzmissziót is meggátolja. Ennek eredménye, hogy a vérnyomás csökken.

Angiográfiával nem kombinált MRI-vizsgálat éppen a fentebb leírt anatómiai szituáció miatt nem tűnik elég érzékenynek az NVPC felvetéséhez, bár sok helyen ezt alkalmazzák diagnosztikus módszerként, ez pedig magyarázhatja az NVD irodalomban előforduló alacsony számát.

Az NVD-t követően az általunk vizsgált minden betegnél csökkent mind a szisztolés, mind pedig a diasztolés vérnyomás, és bár emelkedő tendenciát mutattak, a két év adatai alapján a műtét előtti értékek alatt maradtak. Ennek az lehet a magyarázata, hogy régóta fennálló hypertonia esetén a másodlagos célszervkárosodások miatt, melyek már önmagukban is generálják a magas vérnyomást, nem lehet elvárni, hogy az NVD műtétet követően a betegek antihipertenzív medikációját teljesen elhagyjuk, illetve ilyen esetekben látványos vérnyomáscsökkenésre jobban fognak reagálni. Ugyanígy a kialakuló célszervkárosodásoktól függ, hogy a kezdeti vérnyomáscsökkenés milyen mértékben marad tartós.

Következtetés

Az eddig primernek tartott magasvérnyomás-betegségek egy része valójában tehát esetleg más etiológiájú, és ha túllépünk a rutin diagnosztikus lépések során, akkor már lényegében – igaz csak kis mértékben – javítjuk a megfejtett okú HT esetek arányát. Mi tehát a lehetséges megoldás? A korábban primernek tartott, többszörös antihipertenzív kombinációval is nehezen kormányozható, halmozott CV családi anamnézissel bíró terápiaerezisztens HT esetén

feltétlenül gondolni kell az NVPC-ra. Kellő tapasztalatú diagnosztikus háttér esetén MRA elvégzése javasolt. A bal oldali NVPC bizonyítottsága esetén megfelelő jártasságú idegsebészeti team eredményes NVD műtétet végezhet. Az NVD révén szignifikáns és tartós vérnyomáscsökkenést is el lehet érni, mely már konzervatív antihipertenzív terápiával uralható, a betegek panaszmentessé válhatnak, életminőségük érdemben javulhat és antihipertenzív medikációjuk is csökkenhet; CV kockázatuk csökken. Fontos hangsúlyozni, hogy a műtéti beavatkozásnak csakis a súlyos, megfelelően kivizsgált, a megszokott terápiára nem reagáló esetekben van létjogosultsága.

Az SZTE Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Etikai Bizottságának engedélyével (Ikt. sz.: 2/2007).

Irodalom

1. Coffee RE, Nicholas JS, Egan BM, Rumboldt Z, D'Agostino S, Patel SJ: Arterial compression of the retro-olivary sulcus of the medulla in essential hypertension: a multivariate analysis. *J Hypertens* 2005; **23**: 2027-2031.
2. Farsang C, Alföldi S, Barna I, Finta PE, Kapocsi J, Kishegyi J, Kiss I, Lamm G, Ostör E, Tamás F: Effective control of hypertension: a project of the Hungarian society of hypertension, baseline data. *J Hum Hypertens* 2004; **18**: 591-594.
3. Fein JM, Frishman W: Neurogenic hypertension related to vascular compression of the lateral medulla. *Neurosurgery* 1980; **6**: 615-622.
4. Gajjar D, Egan B, Curé J, Rust P, VanTassel P, Patel SJ: Vascular compression of the rostral ventrolateral medulla in sympathetic mediated essential hypertension. *Hypertension* 2000; **36**: 78-82.
5. Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R: Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet* 1998; **352**: 446-449.
6. Jannetta PJ, Gendell HM: Clinical observation on etiology of essential hypertension. *Surg Forum* 1979; **30**: 431-432.
7. Jannetta PJ, Segal R, Wolfson SK Jr: Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment I. Observation in 53 patients. *Ann Surg* 1985; **201**: 391-398.
8. Levy EI, Clyde B, McLaughlin MR, Jannetta PJ: Microvascular decompression of the left lateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. *Neurosurgery* 1998; **43**: 1-9.
9. Morimoto S, Sasaki S, Miki S, Kawa T, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, Naruse S, Maeda T: Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. *Hypertension* 1997; **29**: 514-518.
10. Nakamura T, Osawa M, Uchiyama S, Iwata M: Arterial hypertension in patients with left primary hemifacial spasm is associated with neurovascular compression of the left rostral ventrolateral medulla. *Eur Neurol* 2007; **57**: 150-155.

11. **Naraghi R, Gaab MR, Walter GF, Kleineberg B:** Arterial hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla. A comparative microanatomical and pathological study. *J Neurosurg* 1992; **77:** 103-112.
12. **Naraghi R, Schuster H, Toka HR, Bähring S, Toka O, Oztekin O, Bilginturan N, Knoblauch H, Wienker TF, Busjahn A, Haller H, Fahlbusch R, Luft FC:** Neurovascular compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Stroke* 1997; **28:** 1749-1755.
13. **Sonkodi B, Fodor J, Abraham G, Légrády P, Ondrik Z, Lencse G, Sonkodi S:** Hypertension screening in a salami factory: a worksite hypertension study. *J Hum Hypertens* 2004; **18:** 567-569.
14. **Tamura Y, Kondo A, Tanabe H, Sasaki S:** Microvascular decompression for refractory neurogenic hypertension: case report. *No Shinkei Geka* 2006; **34:** 65-71.
15. **Watters MR, Burton BS, Turne GE, Cannard KR:** MR screening for brain stem compression in hypertension. *Am J Neuroradiol* 1996; **17:** 217-221.

Levelezési cím: Dr. Légrády Péter
 Szegedi Tudományegyetem
 I. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8.
 E-mail: peter.legrady@freemail.hu



Az Actavis világa

Az Actavis a gyógyszeripar egyik legdinamikusabb vállalata. Kilenc év alatt egy kis helyi vállalkozásból a világ egyik legnagyobb generikus vállalatává nőtte ki magát. Eredményeink háttérében a tiszta stratégia és a kitartó ambíció áll, ezáltal partnereinknek folyamatosan kiváló minőségű termékeket és sikeres együttműködést kínálunk.

Actavis Hungary Kft.

4032 Debrecen,
Bartha B. u. 7.

f +36 52 431 313
f +36 52 431 315

@ info@actavis.hu
w www.actavis.hu


creating value in pharmaceuticals

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: 2 mg rosiglitazon és 500 mg metformin; tablettánként 2/1000 filmtableta: 2 mg rosiglitazon és 1000 mg metformin; tablettánként 4/1000 filmtableta: 4 mg rosiglitazon és 1000 mg metformin

tablettánként Terápiás javallatok: Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek; akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin monoterápiája nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. Három orális terápiában szulfonilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfonilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

Adagolás és alkalmazás: A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserőségekből áll rendelkezésre. Az AVANDAMET szokásos kezdő dózis napi 4 mg rosiglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 2/1000). A rosiglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adaga 8 mg rosiglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 4/1000). Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.

Ellenjavallatok: Túlerzékenység rosiglitazonra, metforminra vagy bármely segédanyagra. Szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisében előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV fokozat) akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI), Szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzési elégtelenség, közelmúltban lezajlott szívinfarktus, shock, Májkárosodás. Akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus, Diabéteses ketoacidózis vagy diabéteses pre-coma. Veseelégtelenség vagy kóros veseműködés, pl. $> 135 \mu\text{mol/l}$ szérum kreatinin szint férfiaknál, illetve $> 110 \mu\text{mol/l}$ nőknél és/vagy $< 70 \text{ ml/perc}$ kreatinin clearance. Akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztatják a veseműködést, mint például: Dehidratáció, súlyos fertőzés, shock, jód tartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása Szoptatás.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Tejsavas acidosis: Metforminnal kezelt betegeknél a tejsavas acidosis kialakulása csökkenthető és megelőzhető is kell, mérlegelve az egyéb rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketosis, és ismételt alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely hipoxiával járó állapot. Veseműködés: Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérum kreatinin szinteket rendszeresen kell ellenőrizni. Legalább évente egyszer normális veseműködés esetén, évente legalább 2-4-szer az idős, akiknél a szérum kreatinin szint a normál értékek felső határára van és az idős betegeknél. Folyadékretenció és szívelégtelenség: A folyadékretenció jeleit és tüneteit köztük a súlygyarapodást, monitorozni kell. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor. Kombináció inzulinnal: Mind az inzulin, mind a rosiglitazon folyadékretenciót okozhat. A már beállított rosiglitazon kezeléshez csak kivételként, és szoros ellenőrzés mellett adható inzulin. Myocardialis ischaemia: Előnyzetlenség rosiglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott. Akut coronaria szindróma (ACS): Rosiglitazon-kezelés nem kezdhető el akut coronaria esemény fennállésekor, és azt fel kell függeszteni az akut fázis idejére. A májfunkció monitorozása: Az AVANDAMET terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akikben a kiindulási májenzim értékek emelkedtek (az ALT a normál laboratóriumi felső határának $> 2,5$ -szerese), vagy valamilyen más, megbetegedés utaló tünetük van. Amennyiben az ALT értékek az AVANDAMET terápia alatti a normál tartomány felső határának háromszorosára emelkednek (ismételt mérésel), úgy a terápiát felbe kell szakítani. A csonttörések kockázatára gondolni kell a rosiglitazonnal kezelt betegeknél, különösen a nőbetegek gondozása során. A rosiglitazon hatására a metformin hatóanyag miatt az AVANDAMET-kezelés alatt a tartalmú kontrasztanyag adása előtt és csak 48 órával később szabad intravasculáris alkalmazni. Rosiglitazon alkalmazásakor ritkán macula ödéma kialakulhat, ezért a látásélesség romlása esetén a szemészeti kivizsgálás szükséges. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Anémia, hypoglycaemia, hyperkalaemia, súlygyarapodás, anorexia, flatulencia, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság, hányás, székrekedés, ödéma, szívelégtelenség, cardialis ischaemia, csonttörés, ritkán májenzim emelkedés, fémek izomra, Tejsavas acidosis: nagyon ritkán (0,03 eset/1000 betegév).

A forgalomba hozatali engedély száma:

Avandamet 2/500: EU/1/03/258/004-006
Avandamet 2/1000: EU/1/03/258/007-009, EU/1/03/258/013
Avandamet 4/1000: EU/1/03/258/010-012, EU/1/03/258/014
A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2008. március

Az Avandamet térítési díja EÜ. tér. kót. 70%-os támogatással:			
	Bruttó forgalmazói ár	Támogatás mértéke	Beteg térítési díja
Avandamet 2 mg / 500 mg (56x)	6 300 Ft	4 410 Ft	1 890 Ft
Avandamet 2 mg / 1000 mg (56x)	7 453 Ft	5 217 Ft	2 236 Ft
Avandamet 4 mg / 1000 mg (56x)	11 709 Ft	8 196 Ft	3 513 Ft

Felírásra jogosult: Dokumentált 2-es típusú diabeteses beteget, részére (BNO: E11), amennyiben diétával, testsúly-csökkenéssel, étrend-változtatással és metforminnal történő kezeléssel megfelelő vércukoranyag-csere-háztartás (HbA_{1c} < 7,0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva (kombinációs készítmény onmagában is teljesíti a kritériumot, vagy metformin-intolerancia, metformin-kontraindikáció esetén szulfonilureával kombinálva (kombinációs készítmény onmagában is teljesíti a kritériumot) a betegnyolcászakorvos vagy diabetológiai szakrendelés szakorvosa, vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított 1 évig – a háziorvos.

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): 1548-1561. 6. Rosak C et al. Int J Clin Pract 2005; 59(10): 1131-1136.

gsk
GlaxoSmithKline

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

AZ APOLIPOPROTEIN A5 GÉN IVS3+476A ÉS 1259C ALLÉLVARIÁNSOK VIZSGÁLATA METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK BEN*

Kisfali Péter,⁽¹⁾ Dr. Mohás Márton,⁽²⁾ Maász Anita,⁽¹⁾ Dr. Hadarits Ferenc,⁽³⁾ Dr. Markó Lajos,⁽²⁾
Dr. Oroszlán Tamás,⁽⁴⁾ Dr. Bagosi Zoltán,⁽⁴⁾ Dr. Bujtor Zoltán,⁽⁴⁾ Dr. Lupkovics Géza,⁽⁵⁾ Dr. Gasztonyi Beáta,⁽⁴⁾
Dr. Wittmann István,⁽²⁾ Dr. Melegh Béla⁽¹⁾

- (1) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet, Pécs
(2) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs
(3) Vas Megyei Markusovszky Lajos Kórház, Központi Laboratórium, Szombathely
(4) Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg
(5) Zala Megyei Kórház, Kardiológiai Osztály, Zalaegerszeg

ÖSSZEFOGLALÁS: A metabolikus szindróma a populáció nagy hányadát érintő betegség, jellemző tünetei az elhízás, magas vérnyomás, diabetes mellitus, dyslipidaemia. Az apolipoprotein A5 egyes variánsai megemelkedett szérumtriglicerid-szinttel társulnak. A -1131C allélvariáns összefüggést mutat különböző kardiovaszkuláris megbetegedéseken kívül a metabolikus szindróma kialakulásával is. Az IVS3+476A és az 1259C allélvariánsok is megemelkedett szérumtrigliceridszinttel járnak, ezért vizsgálták a szerzők ezen eltérések és a metabolikus szindróma közti lehetséges összefüggést. PCR/RFLP módszerrel 355 egyéntől származó DNS-mintát vizsgáltak, 213 metabolikus szindrómás beteget és 142 egészséges kontrollt. A szérum trigliceridszintje mind a metabolikus szindrómás csoportban, mind a kontrollokban szignifikánsan magasabb az IVS3+476A allélvariáns és az 1259C allélvariáns hordozói esetében a nem hordozókhöz képest ($p < 0,05$). A szérum koleszterinszintjét egyik genotípus sem befolyásolja. Az IVS3+476A allélvariáns több mint háromszor gyakrabban fordul elő a metabolikus szindrómás betegekben a kontrollokhoz képest (8,05% vs. 2,47%, $p < 0,001$), ugyanakkor az 1259C allélvariáns két csoport közötti eloszlásában nem található különbség (8,29% vs. 7,52%). Logisztikus regresszióval vizsgálva az IVS3+476A allélvariáns kockázati faktorként tekinthető a metabolikus szindróma megjelenésére (OR=3,503, 95% CI: 1,503–8,162, $p=0,004$), ellentétben az 1259C allélvariánssal, amely esetében hasonló összefüggés nem volt kimutatható.

Kulcsszavak: APOA5, IVS3+G476A, metabolikus szindróma, T1259C, egyes nukleotidpolimorfizmus

Kisfali P, Mohás M, Maasz A, Hadarits F, Markó L, Oroszlán T, Bagosi Z, Bujtor Z, Lupkovics G, Gasztonyi B, Wittmann I, Melegh B: IVS3+476A AND 1259C ALLELIC VARIANTS OF APOLIPOPROTEIN A5 WERE EXAMINATED IN METABOLIC SYNDROME PATIENTS

SUMMARY: The metabolic syndrome (MS) affects great segment of population. It is characterized by hypertriglyceridaemia, hypertension, diabetes mellitus and obesity. Variants of the APOA5 gene have been found to associate with elevated triglyceride levels. The -1131C allelic variant correlated with cerebro- and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. IVS3+476A and 1259C alleles related to increased triglycerides, therefore, the authors examined the possible role of these variants in metabolic syndrome. A total of 355 DNA samples were analyzed, 213 metabolic syndrome patients and 142 healthy controls were genotyped by PCR/RFLP. Serum triglycerides were increased in carriers compared with non-carriers in both groups ($p < 0.05$); serum cholesterol levels were similar in all genotypes. The IVS3+476A allele frequency was increased in metabolic syndrome patients compared with controls (8.05 vs. 2.47%; $p < 0.001$), whereas the 1259C (8,29% vs. 7,52%) allele frequency did not differ between the groups. Multiple logistic regression analyses adjusted for age, gender, serum total cholesterol, acute myocardial infarction and stroke revealed that the IVS3+476A variant confers risk for the development of metabolic syndrome (OR=3.503, 95% confidence interval 1.503–8.162, $p=0.004$), but the 1259C allele had no such an effect.

Key words: APOA5, IVS3+G476A, metabolic syndrome, T1259C, SNP

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 123–127.

* A jelen publikációban a szerzők a Circulation Journal 2008 évi 1. számában megjelent „Apolipoprotein A5 IVS3+476A allelic variant associates with increased triglyceride levels and confers risk for development of metabolic syndrome in the Hungarians” című közlemény eredményeit használták fel.

A metabolikus szindróma összetett körkép, amit a centrális elhízás, a magas szérumszintű triglicerid, a csökkent HDL-koleszterin-szint (high density lipoprotein, magas sűrűségű lipoprotein), a magas vérnyomás és a glukóztolerancia jellemez.⁸ Az ipariilag fejlett országokban a tünetegyüttes prevalenciája körülbelül 25% a felnőtt férfiak és 18% a felnőtt nők körében.^{1,3} A betegség etiológiája igen összetett, amit számos genetikai és környezeti faktor befolyásol, mint például a fizikai aktivitás, a dohányzás, a táplálkozási szokások és az életkor.^{4,19,28} A metabolikus szindrómát „halálos négyes”-ként is emlegetik, mert ezen rizikófaktorok megléte a szívinfarktusra akár nyolcszoros kockázatot is jelenthet és nagymértékben megnövelik az érlemezésedet, a koszorúér-betegség és a stroke kialakulásának esélyét is.¹¹

A nemrégiben azonosított apolipoprotein A5 gén (APOA5) a tizenegyedik kromoszómán helyezkedik el, 27 kilobázis távolságra az APOAI-CIII-AIV gén klasztertől. Az APOA5 a lipidanyagcserében vesz részt a HDL-koleszterin-szint és a VLDL-koleszterin-szint (very low density lipoprotein, nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein) befolyásolásával.⁹ A gén több allélvariánsát leírták, úgymint a T-1131C, az IVS3+G476A, a T1259C és a C56G, amelyek megemelkedett szérumszintű triglicerid-szinttel társulnak az európai és a japán populációban.^{16,18,28} Ezen túlmenően, többet összefüggésbe hoztak az ischaemiás szívbetegségek és a stroke kialakulásának megnövekedett kockázatával.^{5,9,12} A -1131C allélvariáns hordozó egyénekben a metabolikus szindróma kialakulásának kockázatát is nagyobbak találták.^{15,28}

Betegek és módszerek

Az általunk vizsgált 355 DNS-minta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati és Kardiológiai Osztályáról és a Pécsi Tudományegyetem, II. számú Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumból került intézetünkbe vizsgálatra. A metabolikus szindróma diagnózisának felállításához a National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III módosított kritériumrendszerét alkalmaztuk, mely alapján a következő feltételek közül három vagy több faktor fennállása esetén beszélhetünk metabolikus szindrómáról: a testtömegindex (body mass index, BMI) több, mint 25 kg/m², a HDL-koleszterin-szint kevesebb, mint 1,04 mmol/l (férfiaknál), illetve 1,29 mmol/l (nőknél), a vérnyomás meghaladja a 130/85 Hgmm értéket, az éhgyomri vércukorszint magasabb, mint 6,1 mmol/l, illetve az éhgyomri trigliceridszint meghaladja az 1,7 mmol/l-es értéket (1,6). 213 metabolikus szindrómában szenvedő beteg (99 férfi, 114 nő, átlagéletkor 61,1±1,0 év) és 142 kontrollgyén (66 férfi, 76 nő; átlagéletkor 59,5±1,4 év) mintáit analizáltuk. A vizsgálat időpontjában sem a metabolikus szindrómás betegek, sem a kontrollok nem szedtek triglicerid- és koleszterinszintet csökkentő gyógyszereket. A kontrollcsoport tagjai esetében klinikai anamnézisük, fizikális vizsgálatuk, illetve laborparamétereik alapján metabolikus szindróma, illetve egyéb krónikus belgyógyászati betegség nem igazolódott. A kutatásban részt vevő egyének írásos beleegyezési nyilatkozatot tettek, és

munkánkat a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásaitikai Bizottsága jóváhagyta.

A vizsgálandó DNS-mintákat rutin kisozásos módszerrel perifériás vér leukocitáiból nyertük. Mindkét báziscsere (single nucleotide polymorphism, SNP) esetén a genotipizálást az általunk kifejlesztett PCR/RFLP módszerrel végeztük. A módszer tervezésekor a GenBank AY 422949 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) azonosítójú DNS-szekvenciával dolgoztunk. A DNS-minták IVS3+G476A SNP-analízise során a vizsgálandó szakasz polimeráz láncreakcióval (PCR) történő felsokszorozásához a következő specifikus oligonukleotid primerpárokat alkalmaztuk: forward 5'-CTC AAG GCT GTC TTC AG-3'; reverse 5'-CCT TTG ATT CTG GGG ACTG G-3' (Metabion, Martinsreid, Németország). A keletkezett 280 bázispár (bp) hosszúságú PCR-terméket agarózgél-elektroforézissel 1,5%-os gélben vizsgáltuk. A PCR-termékből 15 µl-t 1U MnlI restrikciós endonukleázzal (Fermentas, Burlington, ON, Canada) hasítottuk, és a keletkezett fragmenteket 3%-os etidium-bromidos (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Svájc) agarózgélben analizáltuk. A módszer egy obligát MnlI enzimhasítási helyet tartalmaz, mely a PCR-terméket 25, 114 és 141 bázispár hosszúságú fragmentekre hasítja normál genotípusú minta esetében. Heterozigóta genotípus esetén 25 bp, 41 bp, 73 bp, 114 bp és 141 bp, illetve AA genotípusú mintáknál 25 bp, 41 bp, 73 bp és 141 bp hosszúságú szakaszok detektálhatók.

A T1259C mutáció vizsgálatokor a következő primerpárokat használtuk forward: 5'-TCA GTC CTT GAA AGT GGC CT-3' és reverse 5'-ATG TAG TGG CAC AGG CTT CC-3' (Metabion). A 287 bp hosszúságú PCR-termékből 15 µl-t 1U BseGI restrikciós enzimmel (Fermentas) hasítottuk. TT genotípus esetén 122 bp és 165 bp, míg CC genotípus esetén 35 bp, 87 bp és 165 bp hosszúságú fragmenteket kaptunk. Mindkét esetben az amplifikációt MJ Research PTC 200 típusú PCR-készülék (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) segítségével végeztük a következő hőprogramot alkalmazva: 1. lépés 96 °C 2 perc; 2. lépés 96 °C 0,5 perc; 3. lépés 60 °C 0,5 perc, 4. lépés 72 °C 0,5 perc harminc ciklusban ismételve, majd ezt követően 72 °C 5 perc végső extenzió.

Statistikai elemzéshez az SPSS program 13.0-ás verzióját használtuk (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Folytonos változók összehasonlításához a Mann-Whitney U-próbát, gyakoriságok összehasonlításához pedig chi négyzet próbát használtuk. A metabolikus szindróma kialakulásának rizikóbecsléséhez logisztikus regressziót alkalmaztunk.

Eredmények

A metabolikus szindrómás betegek és a kontrollcsoport fontosabb klinikai paramétereit az 1. táblázat foglalja össze. A szérumszintű triglicerid és BMI-értékek szignifikánsan különböztek a két csoportot összehasonlítva ($p < 0,001$). A szérumszintű koleszterin-szint esetében különbséget a metabolikus szindrómás és a kontrollcsoport között nem találtunk.

A genotípusok és a szérumszintű triglicerid-szint közti összefüggéseket a 2. táblázat mutatja be. Mindkét vizsgált allélvariáns esetében, és mindkét csoportban a hordozókban a szérumszintű triglicerid-szint szignifikánsan magasabb a nem hordozókhoz képest. A szérumszintű

koleszterin-szint esetében a különböző genotípusokat megvizsgálva szignifikáns különbséget nem tudunk kimutatni.

Az IVS3+476A allélváltozat több mint háromszor gyakrabban fordul elő a metabolikus szindrómás betegekben a kontrollokhoz képest (8,05% vs. 2,47%, $p < 0,001$), ugyanakkor az 1259C allélvariáns két csoport közötti eloszlásában nem található különbség (8,29% vs. 7,52%).

A genotípusok százalékos megoszlását és a logisztikus regressziós vizsgálat eredményét a 3. táblázat foglalja össze. Az IVS3+476A allélt hordozók (GA és AA genotípus) aránya a metabolikus szindrómás betegek közt 15,5%, míg a kontrolcsoportban 4,9% ($p < 0,001$). A másik vizsgált mutáció genotípusainak megoszlása a két csoportban nem mutat különbséget. A logisztikus regressziós analízissel azt kaptuk, hogy az IVS3+476A allélvariáns megléte fokozott kockázatot jelent a metabolikus szindróma kialaku-

1. táblázat. A metabolikus szindrómás betegek és a kontrolcsoport tagjainak fontosabb klinikai és laboratóriumi paraméterei (átlag \pm SEM)

	Metabolikus szindrómás betegek n=213	Kontrollok n=142
Nem (férfi/nő)	99/114	66/76
Kor (év)	61,1 \pm 1,0	59,5 \pm 1,4
BMI (kg/m ²)	32,0 \pm 0,52	24,0 \pm 0,18*
Szérumtriglicerid (mmol/l)	2,65 \pm 0,20	1,45 \pm 0,04*
Szérumkoleszterin (mmol/l)	5,49 \pm 0,12	5,40 \pm 0,08

* $p < 0,001$

2. táblázat. A szérumtriglicerid- és a szérumkoleszterin-értékek a metabolikus szindrómás betegekben és a kontrollokban az egyes genotípusok szerint (átlag \pm SEM)

	Metabolikus szindrómás betegek		Kontrollok	
	nem hordozók (GG) n=180	hordozók (GA+AA) n=33	nem hordozók (GG) n=135	hordozók (GA+AA) n=7
IVS3+G476A				
• Szérumtriglicerid (mmol/l)	2,31 \pm 0,11	3,21 \pm 0,48*	1,40 \pm 0,03	1,90 \pm 0,20**
• Szérumkoleszterin (mmol/l)	5,30 \pm 0,08	5,78 \pm 0,27	5,43 \pm 0,09	4,86 \pm 0,30
T1259C				
• Szérumtriglicerid (mmol/l)	2,89 \pm 0,11	3,28 \pm 0,47**	1,34 \pm 0,03	1,67 \pm 0,16***
• Szérumkoleszterin (mmol/l)	5,30 \pm 0,08	5,80 \pm 0,26	5,38 \pm 0,10	5,38 \pm 0,26

* $p = 0,035$; ** $p = 0,016$; *** $p = 0,023$

3. táblázat. IVS3+476A és 1259C allélvariánsok összefüggése a metabolikus szindrómával logisztikus regressziós analízissel

Genotípus	Metabolikus szindrómás betegek n=213	Kontrollok n=142	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio* (95% CI)
IVS3+G476A			3,503	3,529
• nem hordozók (GG)	84,5%	95,1%**	(1,503–8,162)	(1,308–9,029)
• hordozók (GA+AA)	15,5%	4,9%**	$p = 0,004$	$p = 0,009$
T1259C			1,064	0,971
• nem hordozók (TT)	84,0%	84,5%	(0,583–1,939)	(0,509–1,854)
• hordozók (TC+CC)	16,0%	15,5%	$p = 0,840$	$p = 0,929$

*korrigálva nemre, korra, szérumkoleszterin-szintre, akut miokardiális infarktusra, stroke-ra; ** $p < 0,001$

lására (OR=3,503, 95% CI: 1,503–8,162, p=0,004). Regressziós modellünket nemre, korra, szérumkoleszterin-szintre, korábban előforduló miokardiális infarktusra és stroke-ra korrigálva az összefüggés megmaradt (OR=3,529, 95% CI: 1,308–9,029, p=0,009). Az 1259C allélvariáns és a metabolikus szindróma megjelenése között szignifikáns összefüggést nem tudtunk kimutatni.

Megbeszélés

Az apolipoprotein A5 valószínűleg két módon szabályozza a lipidanyagcserét. Feltehetőleg gátolja a máj VLDL-termelését, és másodsorban növeli a lipoprotein-lipáz aktivitását. Mindezek eredményeképpen a szérumtriglicerid-szint csökken. Az APOA5 különböző variánsai, úgymint a T-1131C, a T1259C, az IVS3+G476A és a C56G, befolyásolják az APOA5 génexpresszióját, ezáltal megemelkedett szérumtriglicerid-szintet okoznak.^{13,16,21,24}

Számos tanulmány szolgáltat bizonyítékot arra, hogy az APOA5 természetes variánsai (-1131C, IVS3+476A, 1259C és a 56G) összefüggést mutatnak a megemelkedett szérumtriglicerid-szinttel. Továbbá arra is fény derült, hogy néhány közülük fokozott kockázatot jelent koszorúér-megbetegedésre.^{2,7,9,12,20,23,25} Többen leírták az APOA5 gén -1131C, 1259C, 56G variánsainak különböző kardio- és cerebrovaszkuláris betegségekre való hajlamosító szerepét eltérő populációkban.^{5,9,14,22,24,28} A jelen tanulmányunk célkitűzése az IVS3+476A és az 1259C allélvariánsok lipidanyagcserében betöltött szerepének vizsgálata volt, továbbá eset-kontrollos tanulmány keretében elemeztük ezen SNP-k metabolikus szindrómával való kapcsolatát.

A metabolikus szindróma több körkép együttes jelenléte esetén alakul ki, melynek főbb összetevői az abdominális elhízás, a dyslipidaemia, a magas vérnyomás és a glukózintolarenia.⁸ A magas szérumtriglicerid-szint mint a metabolikus szindróma egyik fontos jellemzője számos környezeti faktor által befolyásolt (étkezési szokások, dohányzás, fokozott alkoholfogyasztás).³

Tanulmányunkban azt találtuk, hogy a szérumtriglicerid-szint mind a metabolikus szindrómás csoportban, mind a kontrollokban szignifikánsan magasabb az IVS3+476A allélvariáns és az 1259C allélvariáns hordozói esetében a nem hordozókhöz képest. A szérumkoleszterin-szintet egyik genotípus sem befolyásolja. A metabolikus szindrómás betegekben az IVS3+476A allélvariáns több mint háromszor gyakrabban fordul elő a kontrollokhoz képest, ugyanakkor az 1259C allélvariáns esetében a két csoport közötti eloszlásban nem találtunk különbséget. Logisztikus regresszióval vizsgálva arra következtetünk, hogy az IVS3+476A allélvariáns kockázati faktorként tekinthető a metabolikus szindróma megjelenésére, ellentétben az 1259C allélvariánssal, amely esetében hasonló összefüggés nem volt kimutatható. Mivel az

általunk vizsgált mindkét SNP hajlamosít a magas trigliceridszint kialakulására, de csak az egyik hajlamosít a metabolikus szindróma megjelenésére, feltételezhető, hogy a két variáns eltérő patomechanizmus révén fejt ki hatását a lipidanyagcserére.

A legújabb tanulmányok arról is beszámolnak, hogy az APOA5 gén egyes SNP-i erős kapcsoltságot mutatnak az APOC3 variánsaival, melyeknek nagy szerepe van az inzulinrezisztencia kialakulásában, mivel a gén promoter régiójában egy inzulin-reszponzív elem található.^{5,10,22,27} Az APOC3 gén promoter régiójában elhelyezkedő két SNP (T-455C, C-482T) összefüggésbe hozható az inzulinhatás csökkenésével.^{10,16,17,26} Feltételezhető, hogy az általunk vizsgált két allélvariáns közül az IVS3+476A sokkal nagyobb kapcsoltságot mutat az APOAI-CIII-AIV gén klaszter egyes elemeivel, mint az 1259C. Ezáltal a lipidanyagcserére gyakorolt hatása mellett sokkal nagyobb mértékben befolyásolja a szénhidrát-anyagcserét. Feltételezésünk megerősítéséhez azonban további vizsgálatok elvégzése szükséges.

Irodalom

1. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM: Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 541-548.
2. Bi N, Yan SK, Li GP, Yin ZN, Chen BS: A single nucleotide polymorphism -1131T>C in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and alters triglyceride metabolism in Chinese. *Mol Genet Metab* 2004; **83**: 280-286.
3. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ: The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; **33**: 351-375.
4. Connelly PW, Petrasovits A, Stachenko S, MacLean DR, Little JA, Chockalingam A: Prevalence of high plasma triglyceride combined with low HDL-C levels and its association with smoking, hypertension, obesity, diabetes, sedentariness and LDL-C levels in the Canadian population. *Canadian Heart Health Surveys Research Group. Can J Cardiol* 1999; **15**: 428-433.
5. Dallongeville J, Cottel D, Montaye M, Codron V, Amouyel P, Helbecque N: Impact of APOA5/A4/C3 genetic polymorphisms on lipid variables and cardiovascular disease risk in French men. *Int J Cardiol* 2006; **106**: 152-156.
6. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays H: Effects of lipid-altering treatment in diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 18-26.
7. Dorfmeister B, Cooper JA, Stephens JW, Ireland H, Hurel SJ, Humphries SE, Talmud PJ: The effect of APOA5 and APOC3 variants on lipid parameters in European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbeans with type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1772**: 355-363.

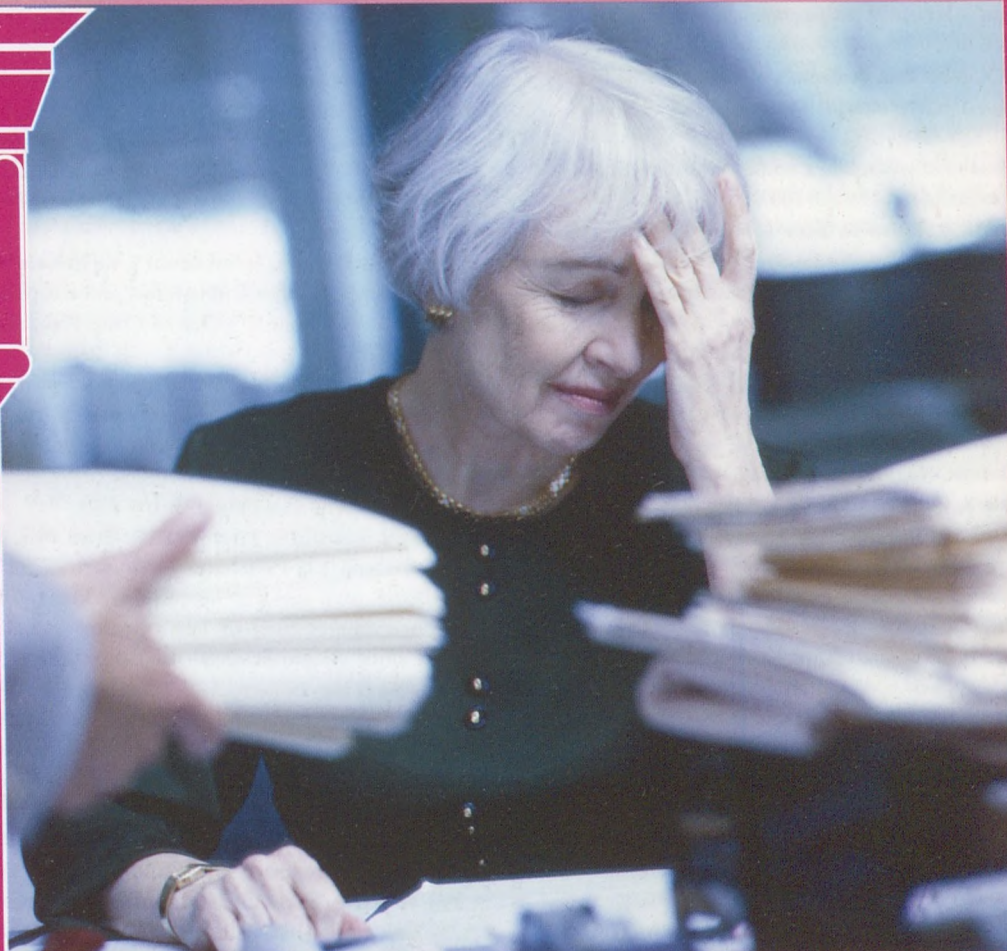
8. **Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ:** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**: 1415-1428.
9. **Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, Lai CQ, Demissie S, Fox CS, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RB, O'Donnell CJ:** Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: the Framingham Study. *J Lipid Res* 2006; **47**: 990-996.
10. **Groenendijk M, Cantor RM, de Bruin TW, Dallinga-Thie GM:** The apoA1-CIII-AIV gene cluster. *Atherosclerosis* 2001; **157**: 1-11.
11. **Grundy SM:** Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 399-404.
12. **Havasi V, Szolnoki Z, Talian G, Bene J, Komlosi K, Maasz A, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L, Bodor A, Melegh B:** Apolipoprotein A5 gene promoter region T-1131C polymorphism associates with elevated circulating triglyceride levels and confers susceptibility for development of ischemic stroke. *J Mol Neurosci* 2006; **29**: 177-183.
13. **Kao JT, Wen HC, Chien KL, Hsu HC, Lin SW:** A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridaemia. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 2533-2539.
14. **Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, Zhu Y, Adiconis X, Parnell LD, Corella D, Ordovas JM:** Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study. *J Lipid Res* 2004; **45**: 2096-2105.
15. **Maász A, Kisfali P, Horvatovich K, Mohás M, Markó L, Csöngéi V, Faragó B, Járómi L, Magyar L, Sáfrány E, Sipeky Cs, Wittmann I, Melegh B:** Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Pathol Oncol Res* 2007; **243**: 243-247.
16. **Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ:** Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochim Biophys Acta* 2003; **1637**: 217-225.
17. **Martinelli N, Trabetti E, Bassi A, Girelli D, Friso S, Pizzolo F, Sandri M, Malerba G, Pignatti PF, Corrocher R, Olivieri O:** The -1131 T>C and S19W APOA5 gene polymorphisms are associated with high levels of triglycerides and apolipoprotein C-III, but not with coronary artery disease: an angiographic study. *Atherosclerosis* 2007; **191**: 409-417.
18. **Niculescu LS, Fruchart-Najib J, Fruchart JC, Sima A:** Apolipoprotein A-V gene polymorphisms in subjects with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; **45**: 1133-1139.
19. **Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB:** The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 427-436.
20. **Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, Krauss RM, Rubin EM:** An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001; **294**: 169-173.
21. **Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Krauss RM, Rubin EM, Cohen JC:** Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 3031-3038.
22. **Ruiz-Narvaez EA, Yang Y, Nakanishi Y, Kirchdorfer J, Campos H:** APOC3/A5 haplotypes, lipid levels, and risk of myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica. *J Lipid Res* 2005; **46**: 2605-2613.
23. **Szalai C, Keszei M, Duba J, Prohaszka Z, Kozma GT, Csaszar A, Balogh S, Almassy Z, Fust G, Czinner A:** Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; **173**: 109-114.
24. **Talmud PJ, Martin S, Taskinen MR, Frick MH, Nieminen MS, Kesaniemi YA, Pasternack A, Humphries SE, Syvanne M:** APOA5 gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression of coronary heart disease: results from the LOCAT study. *J Lipid Res* 2004; **45**: 750-756.
25. **Tang Y, Sun P, Guo D, Ferro A, Ji Y, Chen Q, Fan L:** A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. *Atherosclerosis* 2006; **185**: 433-437.
26. **Waterworth DM, Talmud PJ, Luan J, Flavell DM, Byrne CD, Humphries SE, Wareham NJ:** Variants in the APOC3 promoter insulin responsive element modulate insulin secretion and lipids in middle-aged men. *Biochim Biophys Acta* 2003; **1637**: 200-206.
27. **Wright WT, Young IS, Nicholls DP, Patterson C, Lyttle K, Graham CA:** SNPs at the APOA5 gene account for the strong association with hypertriglyceridaemia at the APOA5/A4/C3/A1 locus on chromosome 11q23 in the Northern Irish population. *Atherosclerosis* 2006; **185**: 353-360.
28. **Yamada Y, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Ichihara S, Yoshida H, Satoh K, Nozawa Y:** Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; **191**: 298-304.

Levelezési cím: Dr. Gasztonyi Beáta
 Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály
 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi Miklós utca 1.
 E-mail: gasztonyib@vipmail.hu

CHINOTAL®

Pentoxifillin

DRAZSÉ/INJEKCIÓ



Chinotal draszté 100x
br.fogy.ár 1421 Ft
közgyógyra írható

Chinotal inj. 25x5 ml
br.fogy.ár 1859 Ft

Kihirdetés: 2008.03.01

Hatóanyag: 400 mg pentoxifillin drasztéként.
100 mg pentoxifillin ampullánként (5 ml).

Javallatok: Perifériás occlusiv artériás megbetegedés, arterioscleroticus vagy diabeteses eredetű arteriovenosus megbetegedések (pl. lábszárfekélyek és gangréna). Cerebrális keringési zavarok (cerebrális arteriosclerosis következményeként jelentkező koncentráció csökkenés, vertigo, memóriazavarok, ischaemiás és apoplexiát követő állapotok). A szem vagy a belső fül degeneratív eredetű látás- ill. hallásvizart okozó vérkeringési zavarai.

Ellenjavallatok: Pentoxifillinnel vagy egyéb xantin származékokkal (pl. koffein, teobromin, teofilin) szembeni túlérzékenység. Agyvérzés. Ha retina-vérzés vagy nagyobb érből történő vérzés lép fel a kezelést azonnal abba kell hagyni. Terhesség. Akut myocardialis infarktus. Peptikus fekély. Relatív ellenjavallat: Hypertóniával járó súlyos coronaria- és cerebrális arteriosclerosis; súlyos cardialis arrhythmia. Károsodott veseműködés esetén az adagot csökkenteni kell!

Adagolás: A pentoxifillin a betegség súlyosságától függően adható orális, parenterális, ill. kombinált (orális + parenterális) formában. Orális kezelés: Szokásos adagja 2-3-szor 1 draszté, melyet étkezés után, bő folyadékkal kell bevenni. A draszté adható a parenterális kezelés kiegészítéseként, ill. folytatásaként. Infúziós kezelés: A klinikai tapasztalat alapján a parenterális kezelés leghatásosabb és legjobban tolerálható formája az intravénás infúziós kezelés. Ezért lehetőség szerint ezt a kezelési módot kell előnyben részesíteni.

Az infúziós kezelést a vérkeringési zavar súlyossága, a beteg testsúlya és az egyéni tűrőképesség figyelembevételével kell végezni. További információkért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot.

Mellékhatások:

Gastrointestinalis panaszok (pl. epigastriális nyomás- vagy teltségérzés, hányinger, hányás, has-

menés), fejfájás vagy szédülés fordulhatnak elő, melyek egyes esetekben a kezelés félbeszakítását teszik szükségessé. Az injekció lassabban történő beadásával vagy az infúzió cseppszámának csökkentésével ezek a panaszok általában csökkenthetők. Alkalmanként izgatottság és alvászavarok fordulhatnak elő. Arcpiír; arhythmia (pl. tachycardia); angina pectoris vagy vérmomásemés igen ritkán fordul elő, elsősorban nagy adag pentoxifillin adása során. Ilyen esetekben a nagy adag csökkentése vagy a kezelés félbehagyása megfontolandó. Túlérzékenységi reakciók, mint pruritus, bőrpír, urticaria vagy a bőr lokális duzzanata (angioneuroticus oedema) ritkák, és a gyógyszeres kezelés félbeszakításával általában gyorsan megszűnnek. Shockig progresszió allergiás reakciók igen ritkák. Nagyon ritkán vérzéses epizódok (pl. bőr-, nyálkahártya- és gastrointestinalis vérzések) jelentkezhetnek pentoxifillinnel kezelt betegeknek antiocoagulans vagy thrombocytagyűgyszeres kezelés mellett vagy anélkül. A pentoxifillin kezelés és a vérzés közötti oki összefüggés nem bizonyított, de teljes biztonsággal nem zárható ki. Egyes esetekben thrombocytopenia alakulhat ki.

Eltartás: Draszté: legfeljebb 30 °C-on, eredeti csomagolásban.
Injekció: legfeljebb 25 °C-on, eredeti csomagolásban.
Csomagolás: 100 db draszté; 25 db 5 ml-es ampulla (100 mg).

Megjegyzés: + Draszté: Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V).
Injekció: Kizárólag orvosi rendelvényre, az egészségügyi szolgáltatást nyújtók számára rendelhető, ill. kiadható gyógyszerkészítmények (I).

Injekció: OGYI-T-4684/01
Draszté: OGYI-T-4685/03



PannonPharma Kft. Kereskedelmi Iroda
Telefon: 1-489-0968, Fax: 1-489-0969
E-mail: info@pannonpharma.hu

KÉRJÜK, OLVASSA EL AZ OGYI. ENG. 31 189/55/2003. SZÁMON KIADOTT ALKALMAZÁSI ELŐÍRATOT

A KCNA3 GÉN T-1645C POLIMORFIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA DIABETESBEN

Dr. Nagy Géza,⁽¹⁾ Dr. Nagy Réka,⁽²⁾ Dr. Székely Anna,⁽³⁾ Dr. Sasvári-Székely Mária,⁽²⁾ Dr. Somogyi Anikó⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,

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

(3) ELTE Pszichológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A KCNA3 gén a Kv1.3 feszültségfüggő K⁺-csatornát kódolja. A KCNA3 gén inzulinérzékeny szövetek mellett (vázizom, zsír, máj, agy) az autoimmun reakciókban részt vevő T-lymphocyták felszínén is kifejeződik. A csatorna működése egyrészt befolyásolja a 2-es típusú diabetes számos rizikófaktorának (testsúly, inzulinrezisztencia) megjelenését, másrészt gátlószerei nemcsak csökkentik az inzulinrezisztenciát, de a béta-sejtek destrukcióját is megátolják 1-es típusú diabetes állatmodelljén. A KCNA3 gén T-1645C polimorfizmusa összefüggésben állhat az inzulinrezisztenciával és a csökkent glukóztoleranciával. A jelen vizsgálat elsőként foglalkozik a KCNA3 gén T-1645C polimorfizmusa és a diabetes lehetséges összefüggéseivel. A tanulmányban 370 2-es típusú cukorbeteg (2TDM), 50 1-es típusú cukorbeteg (1TDM) valamint 274 nemben illesztett kontroll (K) személy vett részt. Nem-invazív mintavétellel nyert mintákból DNS-t preparáltak, melyekből valós idejű PCR-rel határozták meg a genotípusokat, TaqMan próbák használatával. Az első 100 mintát PCR-RFLP-vel is megvizsgálták validálás céljából. A KCNA3 gén mindkét vizsgált variánsát viszonylag gyakran találtak valamennyi csoportban, azonban ismert, hogy gyakori variánsok fontos rizikófaktora a multifaktoriális betegségeknek. A CC genotípus előfordulási gyakorisága a K csoportban volt a legmagasabb (19%), a 2TDM csoportban csökkent (14,9%), ez az eltérés azonban statisztikailag nem volt szignifikáns. Az 1TDM-ben viszont a CC genotípus előfordulása (10%) fele a kontrollértéknek (Fisher-féle egzakt teszt: $p=0,087$). Az eredmények arra utalnak, hogy a Kv1.3 gén variánsai szerepet játszhatnak a diabetes kialakulásában. Elképzelhető, hogy a -1645C variáns védő hatást fejt ki az 1-es típusú diabetes kialakulásában szerepet játszó autoimmun folyamattal szemben, mivel 1-es típusú diabetesben szenvedőkben a CC genotípus előfordulása igen alacsony.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, genetikai rizikófaktoriok, komplex öröklődés, kandidáns gének, polimorfizmus, KCNA3

Nagy G, Nagy R, Székely A, Sasvári-Székely M, Somogyi A: INVESTIGATION OF THE T-1645C POLYMORPHISM OF THE KCNA3 GENE IN DIABETES

SUMMARY: KCNA3 is the gene encoding the voltage-gated potassium channel Kv1.3 which is expressed in a variety of insulin sensitive tissues including liver, skeletal muscle and adipose tissue. Moreover, it is present in T lymphocytes involved in autoimmune response. Animal experiments indicate that KCNA3 might play a role in the development of booth type 1 (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). On one hand in mice, the knockout of KCNA3 gene has been found to improve insulin sensitivity and glucose tolerance but on the other hand kv1.3 inhibitors not only decreased insulin resistance but also reduced the incidence of experimental autoimmune diabetes in diabetes-prone rats. It has been shown recently that the T-1645C polymorphism of the KCNA3 gene is associated with impaired glucose tolerance and insulin resistance in human. This is the first study to examine the association between the T-1645C polymorphism of the KCNA3 gene and diabetes. 370 T2DM, 50 T1DM and 274 sex matched control (K) subjects were recruited. Genomic DNA was isolated from non-invasive (buccal) samples. Real time PCR with TaqMan probes was used for genotyping. An independent technique (PCR-RFLP) was also applied in case of the first 100 samples for validation. Both variants of the KCNA3 gene were relatively common in all of the studied populations, nevertheless it is well known that common gene variants are important factors of multifactorial diseases. The results indicate that the CC genotype is the most frequent in the K group (19%), and it is somewhat less frequent in the T2DM group (14.9%), but the differences are statistically not significant. In T1DM, however, the frequency of the CC genotype is about half (10%) compared to the K group (Fisher's Exact Test: $p=0.087$). The results indicate that variants of the KCNA3 gene might play a role in the manifestation of diabetes. A possible protective effect of the -1645CC genotype against the autoimmune processes playing a role in T1DM is raised as the occurrence of the CC genotype seems to be much lower among T1DM patients.

Key words: diabetes mellitus, genetic risk factors, complex inheritance, candidate genes, polymorphism, KCNA3

Magy Belorv Arch. 2008; 61. 129–133.

3. táblázat. A KCNA3 gén T-1645C genotípusok gyakorisági értékei a vizsgált populációkban. A táblázat tartalmazza a genotípzált személyek számát, valamint azok százalékos megoszlását

	KCNA3 genotípus			Összes	Összevont genotípusok	
	CC	CT	TT		CC	CT+TT
Kontroll	52 19,0%	128 46,7%	94 34,3%	274 100%	52 19,0%*	222 81,0%*
2TDM	55 14,9%	178 48,1%	137 37,0%	370 100%	55 14,9%	315 85,1%
1TDM	5 10,0%	26 52,0%	19 38,0%	50 100%	5 10,0%*	45 90,0%*

2TDM: 2-es típusú diabetes; 1TDM: 1-es típusú diabetes

*Fisher-féle egzakt teszt: $p=0,087$

szignifikánsnak (K vs. 2TDM: $p=0,217$; K vs. 1TDM: $p=0,481$).

A 3. táblázat a mért genotípus gyakorisági értékeit mutatja. A CC genotípus előfordulási gyakorisága a K csoportban a legmagasabb (19%), a 2TDM csoportban valamelyest csökken (14,9%), az 1TDM csoportban ez a csökkenés még erősebb (10%), a különbség azonban statisztikai értelemben nem szignifikáns. Mivel a CT és a TT genotípusok előfordulása hasonlóan változik a kontrollhoz képest, megengedhető a CT és a TT genotípuskategóriák összevonása. Az összevonás után kapott értékeket a táblázat utolsó két oszlopa mutatja. Mivel ebben az esetben csupán két kategóriával számolunk, a statisztikai próba ereje megnő, és az 1TDM vs. K csoportok összehasonlításának vonatkozásában a Fisher-féle egzakt teszt tendenciózus eltérést mutat ($p=0,087$).

Megbeszélés

A diabetes genetikai rizikófaktorainak feltérképezése napjainkban zajlik. Az utóbbi időben több genetikai variánsról sikerült egyértelműen bizonyítani, hogy szerepet játszik a diabetes kialakulásában,^{5,10} ugyanakkor a diabetesszel kapcsolatba hozott kandidáns gének száma napról napra emelkedik.

A KCNA3 gén mind az 1TDM, mind a 2TDM kandidáns génje, hiszen a csatorna működése egyrészt befolyásolja számos, a 2-es típusú diabetes kialakulásában szerepet játszó rizikófaktor megjelenését, másrészt immunmoduláló hatása révén szerepe van az autoimmun válasz kialakulásában. A molekuláris elemzések során kimutatták, hogy a gén T-1645C polimorfizmusa egy transzkripciós faktor kötőhelyének megváltozása révén befolyásolja a gén átírását, és ezzel a képződő csatorna mennyiségét. Ez utóbbi pedig összefüggésben állhat az inzulinrezisztencia és a glukóztolerancia kedvezőtlen alakulásával.

Tudomásunk szerint ez az első olyan közlemény, mely a KCNA3 T-1645C polimorfizmusának gya-

koriságát vizsgálja diabeteses betegek körében. Eredményeink szerint a KCNA3 gén mindkét allélvariánsa gyakori, a kontrollpopulációban a C allél 42,3%-ban fordul elő, a T allél gyakorisága 57,7%. Az egyes betegcsoportokban nem mutatható ki szignifikáns eltérés a kontrollhoz képest, bár a C allél előfordulása kismértékben csökken. A genotípuskategóriák (CC, TT, CT) összehasonlítása azt mutatja, hogy az 1-es típusú cukorbetegekben a CC genotípus előfordulása a kontroll gyakorisági (19%) értékének kb. fele (10%). Ez azt jelentheti, hogy ha egy egyén a KCNA3 gén -1645CC genotípusával rendelkezik, kisebb valószínűséggel fog 1-es típusú diabetesben szenvedni, mint a T alléllal rendelkező társai, azaz a CC homozigóta genotípus védő hatású lehet az 1-es típusú diabetes kialakulásában. A védő hatás magyarázata valószínűleg az lehet, hogy a KCNA3 gén által kódolt Kv1.3 csatorna immunmoduláló hatású. Elképzelhető ugyanis, hogy a gén CC genotípusú variánsa a transzkripciós aktivitás különbség alapján jobban gátolja a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek autoimmun pusztulását, mint a T alléllal rendelkező genotípusok. A CC genotípus védő hatásának igazolására még további vizsgálatok szükségesek, mivel a bemutatott adatok statisztikai értelemben tendenciózus eredményeknek felelnek meg csupán, feltehetően a viszonylag kis esetszám miatt. Eredményeink azonban arra utalnak, hogy az 1-es típusú diabeteses betegcsoport létszámának növelésével feltehetően sikerül majd igazolnunk a KCNA3 gén védő szerepét az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulásában.

Köszönetnyilvánítás

A munka a 448/2006 ETT támogatásával jött létre.

Irodalom

1. Beeton C, Chandy KG: Potassium channels, memory T cells, and multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2005; **11**: 550-562.

2. Beeton C, Wulff H, Standifer NE, Azam P, Mullen KM, Pennington MW, Kolski-Andreaco A, Wei E, Grino A, Counts DR, Wang PH, LeeHealey CJ, Andrews BS, Sankaranarayanan A, Homerick D, Roeck WW, Tehranzadeh J, Stanhope KL, Zimin P, Havel PJ, Griffey S, Knaus HG, Nepom GT, Gutman GA, Calabresi PA, Chandy KG: Kv1.3 channels are a therapeutic target for T cell-mediated autoimmune diseases. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2006; **103**: 17414-17419.
3. Boor K, Ronai Z, Nemoda Z, Gaszner P, Sasvari-Szekely M, Guttman A, Kalasz H: Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. Current Medicinal Chemistry 2002; **9**: 793-797.
4. DeCoursey TE, Chandy KG, Gupta S, Cahalan MD: Voltage-gated K⁺ channels in human T lymphocytes: a role in mitogenesis? Nature 1984; **307**: 465-468.
5. Freeman H, Cox RD: Type-2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. Human Molecular Genetics 2006; **15**: R202-209.
6. Grande M, Suarez E, Vicente R, Canto C, Coma M, Tamkun MM, Zorzano A, Guma A, Felipe A: Voltage-dependent K⁺ channel beta subunits in muscle: differential regulation during postnatal development and myogenesis. J Cellular Physiology 2003; **195**: 187-193.
7. Grissmer S, Dethlefs B, Wasmuth JJ, Goldin AL, Gutman GA, Cahalan MD, Chandy KG: Expression and chromosomal localization of a lymphocyte K⁺ channel gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1990; **87**: 9411-9415.
8. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, Scherer SW, Lee C: Detection of large-scale variation in the human genome.[see comment]. Nature Genetics 2004; **36**: 949-9451.
9. Matteson DR, Deutsch C: K channels in T lymphocytes: a patch clamp study using monoclonal antibody adhesion. Nature 1984; **307**: 468-4671.
10. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS: Genetics of type 1A diabetes. Recent Progress in Hormone Research 2001; **56**: 69-89.
11. Tschritter O, Machicao F, Stefan N, Schafer S, Weigert C, Staiger H, Spieth C, Haring HU, Fritsche A: A new variant in the human Kv1.3 gene is associated with low insulin sensitivity and impaired glucose tolerance. J Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; **91**: 654-658.
12. Wulff H, Pennington M: Targeting effector memory T-cells with Kv1.3 blockers. Current Opinion in Drug Discovery & Development 2007; **10**: 438-45.
13. Xu J, Koni PA, Wang P, Li G, Kaczmarek L, Wu Y, Li Y, Flavell RA, Desir GV: The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates energy homeostasis and body weight. Human Molecular Genetics 2003; **12**: 551-559.
14. Xu J, Wang P, Li Y, Li G, Kaczmarek LK, Wu Y, Koni PA, Flavell RA, Desir GV: The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004; **101**: 3112-3117.

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

Meramyl HCT
 ramipril + hidroklorotiazid

Lansacid
 lanzoprazol

Myconafine
 terbinafin

Torvalipin
 atorvasztatin

TULASSAY ZSOLT: A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI, I.-II. KÖTET

A belgyógyászat alapjai című kétkötetes munka 2007 tavaszán jelent meg a Medicina Könyvkiadó gondozásában. A könyvet Tulassay Zsolt professzor szerkesztette, a fejezetek megírásában a magyar belgyógyász-társadalom legtapasztaltabb, az oktatásban és tudományos munkásságban is jártas és elkötelezett képviselői segítettek.

Az összefoglaló könyv hiánypótló, hiszen az utóbbi több mint két évtizedben nem született a belgyógyászat alapjait bemutató magyar nyelvű munka. Ezt a hiányt csak részben pótolta az idegen nyelvű, rendszerint angol nyelven írt összefoglalók magyar fordítása, azonban ezekből a munkákból rendszerint hiányzott az egységes, a hazai viszonyokat is tükröző szemlélet. Az utolsó, nagyobb lélegzetű belgyógyászati összefoglaló megjelenésétől közel negyed évszázad telt el, ezért mind az orvostanhallgatók, mind a szakvizsgára készülő szakorvosjelöltek, valamint a szakmát régebb óta gyakorló orvosok körében nagy várakozás előzte meg a belgyógyászat alapjait bemutató, hazai szerkesztésű, új magyar nyelvű munka megjelenését.

A kétkötetes, 14 fejezetből álló mű a tartalomjegyzékkel és tárgymutatóval együtt 1807 oldal terjedelmű. Az összefoglaló korszerű, új genetikai eredményeket, a betegségek hátterét megvilágító sejt- és molekuláris folyamatokat bemutató és a legújabb terápiás eljárásokat is magában foglaló munka. A könyv az egyes betegségformákat anatómiai megjelenésük szerint, szervekhez csoportosítva ismerteti, de a szervek, szervrendszerek eltéréseit szélesebb összefüggésben, a szervezet egészének tükrében, fejezeteken átívelve is tárgyalja.

A 14 fejezet közül az első a belgyógyászati betegségek felismerésének módjával, az egyes tünetek értékelésével és a különböző vizsgálóeljárások értékével, a második a betegségek kialakulásában szerepet játszó genetikai tényezőkkel foglalkozik. A harmadik fejezet a fertőző betegségek tünettannát, lefolyását és kezelését tárgyalja. Az ezt követő fejezetek a betegségek szervrendszeri megjelenésének megfelelően a szív, az érrendszer, a légzőrendszer, az emésztőrendszer, a vese és a húgyutak, az immunrendszer, a vérképző és vérárvadási rendszer, valamint az endokrin rendszer betegségeit mutatják be. Ezeket követi az

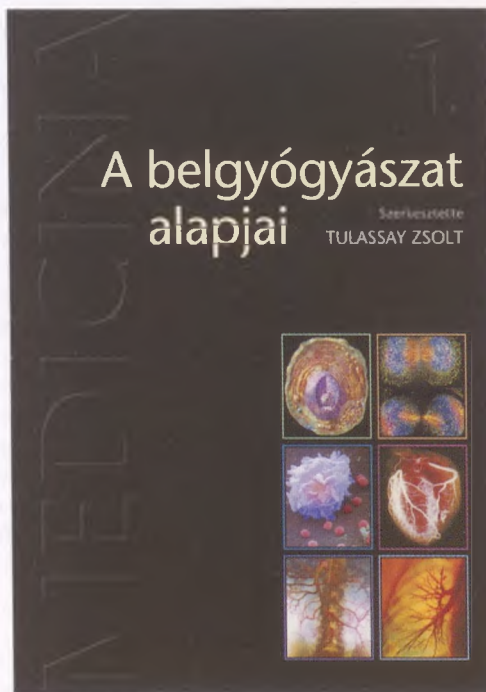
anyagcsere-betegségekkel foglalkozó rész, majd külön fejezet tárgyalja az onkológiai megbetegedéseket. Ez a rész a daganatos megbetegedések megközelítésével foglalkozik, a kórisme és a kezelés elveit mutatja be. Az egyes szervekben kialakuló daganatok egyedi kérdéseivel a szervek betegségeit részletező fejezetek foglalkoznak. Az utolsó fejezet az orvosi ismeretek határterületeit is érintő, a belgyógyászati sürgősségi állapotokkal kapcsolatos alapismereteket összegzi. Tárgyalja a mellkasi fájdalom sürgősségi ellátását, a sok kóroktanát és kezelését, az újraélesztés alapismereteit, a heveny mérgezések felismerését és ellátását, az orrvérzés és vérköpés okait és kezelését, az onkológiai sürgősségi állapotok felismerését és kezelését, a szédüléssel járó állapotok, a tudati vigilanciaszavarok és a fejfájás differenciáldiagnózisát és kezelését, valamint a sürgős belgyógyászati ellátást igénylő pszichiátriai határterületi körképek felismerését és kezelését. A második kötet végén található táblázatok a klinikai kémiai, toxikológiai és szerológiai vizsgálatok referencia-tartományait foglalják össze.

A tudományág alapjait összefoglaló munka elsődleges célkitűzése a szakma gyakorlásához szükséges ismeretek bemutatása, a képzés és oktatás segítése volt, de a szerzők nagy hangsúlyt fektettek a magyar orvosi szakirodalmi nyelv hagyományainak művelésére és gazdagítására is. A számos szerző közreműködésével készült műben a különböző egyéni látásmód színesíti az egyes témák bemutatását, de a gondos szerkesztésnek köszönhetően az eltérő megközelítés nem befolyásolja az összefoglaló szemléletének egységét.

A nagyszabású munka színes, szemléltető ábrákkal, magyarázó táblázatokkal, kéthasábos nyomással, könnyen áttekinthető, elegáns kivitelezésben jelent meg. A több mint száz szakértő összefogásának eredményeként megszületett belgyógyászat alapjainak összefoglalása nem csak a mindennapos belgyógyászati tevékenységben nyújthat hasznos útmutatót, hanem az új orvosnemzedékek gondolkodásának, szemléletének kialakításában is segíthet.

Dr. Hritz István

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika



SCHMIDT PÁL – SÜLE TAMÁS: AZ IRGALMASOK PÉCSI KÓRHÁZÁNAK HISTÓRIÁJA

Sokak öröme újabb értékes alkotással gazdagodott a közelmúltban a pécsi orvostörténeti munkák sora. Schmidt Pál és Süle Tamás, a két ismert pécsi orvos, orvostörténész, egyszersmind az aktuális társadalmi kérdésekkel is sokat foglalkozó közíró nem kisebb feladatra vállalkozott, mint arra, hogy önálló kötetben örökíti meg az Irgalmasok pécsi kórházának a történetét. A külső megjelenésében is igen tetszetős, 298 oldal terjedelmű könyv könnyen áttekinthető, beosztása logikus, szerkezete arányos, mondanivalója jól érthető, világos, megfogalmazásai pontosak, stílusa olvasmányos. Az igen bőséges képi illusztráció külön nagy érdeme a munkának, nélküle a múlt felidézése nem lehetett volna ennyire teljes. A bemutatott képanyag nagyban hozzájárul a kötet orvostörténeti, valamint egyház-, kultúr- és helytörténeti értékéhez!

„Istenünk gondviselő jóságából és Krautzack János alapítványából indult az Istenes Szent Jánostól alapított Betegápoló Irgalmasrend pécsi működése” – írja az Előszó első mondatában Morvay Imre Pio OH, az Irgalmas Rend pécsi rendházának a vezetője. (Az alapító „tisztos polgári foglalkozása” tímár és molnár volt, az alapító okirat 1796. június 25-én kelt Pécsen.) Az előszó további részében olvasható, a „jelennek és a jövőnek munkálását” segítő szívből jövő, egyszerű és mégis szép, megkapó szavak minden bizonnyal erőt adnak és reménnyel, bizakodással töltik el mindazokat, akik érdeklődnek a könyv címében megfogalmazottak iránt.

A munka négy fő fejezetből áll. Az első Schmidt Pál 18 oldalba sűrített, mégis minden fontos részletre kiterjedő, sok új adatot felvonultató összefoglalója, ami Az Irgalmas Rend születésének története címet viseli.

A második fejezet Süle Tamás munkája, Az Irgalmasok pécsi kórházának története az államosításig (1796–1950) címet kapta. Pécs adott korszakot felölelő orvostörténeti eseményeinek igen alapos, részletes leírása található meg e fejezetben. Kultúr- és helytörténeti jelentősége ugyancsak vitán felüli. A szerző a tőle megszokott alaposítással és élvezetes stílusban számol be kutatásainak eredményeiről. Nem feledkezik meg az Irgalmasok gyógyszerárának a bemutatásáról sem.

A II. sz. Belgyógyászati Klinika története (1951–1998) című, harmadik fejezetet ugyancsak Süle Tamás írta. (Amint az a részletekből kiderül, s a pécsi-ek előtt mindig is közismert volt, a II. sz. Belklinika és a II. sz. Sebészeti Klinika élete, működése szorosan összefüggött a két orvosegyetemi intézménynek helyet adó Irgalmas kórház épületével, annak államosítás utáni „utóéletével”.) A szerző „a klinikán 1962 és 1986 között eltöltött 24 évének tapasztalatát” teszi

közkinccsé. A nagynevű belgyógyász professzorok (Hámori Artur, Burger Tibor és a klinikaigazgatói ténykedésének első éveivel ugyancsak az épülethez kötődő Nagy Judit) munkásságának részletes ismertetése során a klinika életének valamennyi jelentősebb eseményéről, munkájának minden fontosabb eredményéről hűen tudósít. Kedves színfoltja a fejezetnek Tarján Jenő sok objektív tény mellett számos szubjektív emléket is felidéző visszaemlékezése (Mesterem, Hámori Artur).

A kötet második felében A II. sz. Sebészeti Klinika története (1951–1999) címet viselő negyedik fejezet kapott helyet. Szerzője Schmidt Pál, akinek pályája teljes egészében az Irgalmas Rend államosított kórházában létesített II. sz. Sebészeti Klinikához kötődött, s aki 1992–1993-ban megbízott klinikaigazgatóként és tanszékvezetőként maga is irányítója volt az intézménynek, ami 1951-től 1996-ig II. sz. Sebészeti Klinika, 1996–1999 között II. sz. Sebészeti Klinika és Szívcentrum, míg az 1999 és 2003 közötti időszakban A Sebészeti Klinika Irgalmasok utcai részlege néven működött. A klinikán eltöltött 41 év munkahelye történetének, munkásságának kétségkívül legszakavatottabb ismerőjévé tette a szerzőt. A klinikaalapító Kudász József időszakának a bemutatása után hasonló részletességgel ismerteti az intézmény életét és munkásságát a Karlinger Gy. Tihamér, majd a Kiss Tibor nevével fémjelzett időszakra visszatekintve. A klinika utolsó éveiben a munkát a szerző, Schmidt Pál, majd Korompai Ferenc, végül, a „kapuzárás előtt” Papp Lajos irányította.

A kötet belgyógyászati és sebészeti részét egyaránt egy-egy – számos értékes kiegészítő adatot tartalmazó (Hámori és Burger professzor életrajza, a II. sz. Belgyógyászati Klinika diplomás munkatársainak a névsora és a klinikára kerülésük éve, valamint a II. sz. Belgyógyászati Klinikáról vezető beosztásba került orvosok névsora, illetve az egyetem intézményeként működő sebészet munkájában részt vett orvosok névsora és szolgálati ideje, szolgálati éveik száma, végezetül az orvosok szakmai közéleti funkciói a II. sz. Sebészeti Klinikai működésük ideje alatt) – Függelék zárja.

A pontos és részletes Tartalomjegyzék mellett nagy érdeme a könyvnek a Felhasznált források tételes ismertetése és a 17 oldal terjedelmű, ugyancsak rendkívül pontos és részletes Névmutató, ami az olvasó eligazodását nagyban megkönnyíti!

A szűk egy oldalnyi Epilógus mondanivalója az alábbiakban summázható: „Az ősi kórházépületbe mozgalmas életet hozó II. sz. Belgyógyászati és Sebészeti Klinika elköltözésével, illetve megszüntetésével hirtelen üresség támadt az ódon falak között.

A ház szelleme azonban életet lehel a régi termekbe, szobákba, folyosókra.” S az ezt követően felsorolt intézmények (gyógyszertár, klinikai és kórházi fekvő-beteg-osztályok, közöttük Pécs első „hospice” osztálya, járóbeteg-rendelések) egyértelműen jelzik, hogy a „Betegápoló Irgalmas Rend által alapított kórház a jövőben is a gyógyítás és a betegápolás szolgálatában áll”.

Ajánlom e könyvet minden belgyógyász és sebész figyelmébe, illetve mindazoknak, akiket a magyar

orvostudomány története érdekel. Ugyancsak tudom elolvasásra ajánlani a Pécs városát szerető, városuk története, építésze, kulturális élete iránt érdeklődőknek, akik ugyanúgy örömet fogják lelni a könyv olvasásában, mint az egyházi, hitéleti kérdések iránt fogékony érdeklődők.

A könyv a Házmaster'98 Kft. kiadásában jelent meg Pécsen, 2007-ben.

Dr. Jakó János

A Belgyógyászati Szakmai Kollégium

2007. május 23-i ülésén

- Kaposi Mór Oktatókórház, Belgyógyászati Osztály

Dr. Hunyadi Béla

2007. szeptember 19-i ülésén

- Jászberényi Erzsébet Kórház, Belgyógyászati Osztály
- Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, I. Belgyógyászati Osztály

Dr. Kazsuba Mihály
Dr. Kalina Ákos
Dr. Medvegy Mihály
Dr. Karlóczai Kristóf
Dr. Kerkovits Gábor

- Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet, Belgyógyászati Osztály

Dr. Molnár Ildikó

2007. december 5-i ülésén

- Karcagi Kátai Gábor Kórház, belgyógyászati profilvezető főorvos

Dr. Tizedes Franciska

pályázókat ajánlotta osztályvezető, illetve profilvezető főorvosi kinevezésre.

Dr. Romics László

VIII. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM

Az immár hagyományosnak mondható VIII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyamot ebben az évben első alkalommal a Semmelweis Egyetem I. Gasztroenterológiai kötelező szinten tartó tanfolyamával együtt rendezték meg Budapesten, a Hotel Heliában, február 7. és 9. között.

A konferencia elnöke Dr. Tulassay Zsolt egyetemi tanár, akadémikus, a Semmelweis Egyetem ÁOK, II. számú Belgyógyászati Klinika igazgatója volt. A korábbi évekhez hasonlóan az emésztőrendszeri betegségek egy-egy kiemelt témáját idén mindösszesen 43 felkért előadó foglalta össze. A továbbképző tanfolyam résztvevőinek száma évről évre nő, idén ötszáz feletti volt.

A tudományos program Tulassay Zsolt megnyitó-köszöntő szavait követően a májbetegségek újabb szempontjainak értékelésével vette kezdetét.

Szalay Ferenc a gyógyszer okozta májkárosodással kapcsolatban kiemelte: a növekvő gyógyszerfogyasztás, több gyógyszer egy időben történő alkalmazása hangsúlyozza a kérdés aktualitását. Részletes összefoglalót hallhattunk a máj gyógyszer-metabolizmusban kifejtett szerepéről, a májkárosodás patológiájáról és a diagnosztika nehézségeiről. Lengyel Gabriella a májbetegségek és a depresszió összefüggéseit elemezte, különös tekintettel a krónikus C hepatitisre és az interferonkezelésre. Werling Klára a vírushepatitisek korszerű kezelése kapcsán az új gyógyszerekkel végzett vizsgálatokról is beszámolt. Hagymási Krisztina előadásában a májrak epidemiológiai jellemzői mellett a hepatokarcinogenezisben szerepet játszó folyamatokról beszélt, majd Gasztonyi Beáta az autoimmun hepatitis diagnosztikus eszközeit és terápiás lehetőségeit foglalta össze.

Rövid szünetet követően a máj keringési zavarai közül a portális hipertonia klinikai formáiról Szilvás Ágnes, a nem invazív diagnosztika lehetőségeiről Székely György számolt be. Doros Attila saját klinikai anyagukból gazdagon illusztrált előadásában a modern képalkotó technikákról, az intervenciók radiológia jelenéről és jövőjéről adott összefoglalót. Kupcsulik Péter a szekció zárásaként a máj keringési zavarainak sebészi megközelítéséről tartott előadást.

Az ebédszünet utáni első téma a vastagbélrák volt. Herszéni László kiemelte: a vastagbélrák incidenciája, mortalitása miatt népegészségügyi problémát jelent, amely azonban a jól megtervezett szűrési programokkal csökkenthető. Az újabb nemzetközi irányelvek alapján egyre inkább az egy lépésű, kolonoszkópialapú szűrési stratégia kerül előtérbe. Hagymási Krisztina a vastagbélrák kialakulásában szerepet játszó legfontosabb tumorszuppresszor gének és protoonkogének jelentőségére hívta fel a figyelmet. A colorectalis daganatok korszerű onkológiai kezelé-

sét Sréter Lídia, a sebészi kezelés lehetőségeit Jakab Ferenc foglalta össze.

A nap zárásaként az emésztőrendszer endoszkópiájának kérdéseiről hallhattunk előadásokat. Zágoni Tamás rávilágított az indikáció, premedikáció és a vizsgálat azon jellemzőire, amelyek a minőségi kolonoszkópiát jelentik. Müllner Katalin az endoszkópia kapcsán alkalmazott szedáció előnyeinek és hátrányainak összefoglalása mellett a hazai gyakorlatra is kitért. Madácsy László szemléletes előadásában az endoszkópia új módszereit foglalta össze, kiemelve többek között azokat az új képalkotó módszereket, amelyekkel a korai daganatos elváltozások könnyebben felismerhetők. Langer Róbert a laparoszkópos sebészet eredményei mellett új technikai fejlesztésekről, a robotsebészetről, a „hegmentes” sebészi beavatkozásokról is beszámolt.

A konferencia másnap az emésztőrendszeri betegségek újabb szempontjainak tárgyalásával folytatódott. Eggenhofer Judit előadása egy, a mindennapi gyakorlatban is fontos problémát jelentő kérdésre – a javallaton túli gyógyszerrendelésre – irányította a figyelmet. Rác István a *Helicobacter pylori* eradikációja kapcsán a fontos irányelveket foglalta össze. Újabb adatok alapján az egyhetesnél hosszabb, 10–14 napos kúrák hatékonyabbnak bizonyultak. Ezt követően Ludwig Endre az emésztőrendszeri betegségek antibiotikus kezelésével kapcsolatban részletesen kitért a *Clostridium difficile* okozta hasmenés diagnosztikájára és kezelésére. Nemesánszky Elemér a NSAID-ok emésztőrendszeri mellékhatásaira hívta fel a figyelmet: előadásában kiemelte egy e tekintetben ígéretesnek tűnő szer, az etoricoxib tulajdonságait.

Szünet után az első szekció Czirják László összefoglalójával kezdődött: az utóbbi években rohamosan fejlődő biológiai kezelés lehetőségeiről beszélt. A már hazánkban is forgalomban lévő készítmények mellett több más, a jövőben vélhetően széles körben alkalmazható készítményről is beszámolt. Gyulai Rolland saját beteganyaggal illusztrált előadásában a biológiai kezelés psoriasisban játszott szerepét hangsúlyozta, Nagy Ferenc a TNF-alfa-ellenes terápia gyulladássos bélbetegségekben történő hatékonyságáról számolt be több nemzetközi vizsgálat eredményei alapján. Végül Ararató András elemezte a gyermekkori Crohn-betegség és a biológiai kezelés összefüggéseit.

Délután továbbra is a gyulladássos bélbetegségekről volt szó, Miheller Pál nyitó előadásában a természetes lefolyás változásáról beszélt. Banai János a táplálkozással kapcsolatban hangsúlyozta: a táplálás az aktív betegség kezelésének kiemelt része, a megfelelő kalóriabevitel a diéta alapja, emellett speciális tápanyagok bevitelére is figyelni kell. Bene László a kezelési stratégiákat foglalta össze: világosnak látszik, hogy a betegek egy csoportjában az ún. „top down”

terápia hatékonyabb, mint a szokványos „step up” kezelés, azonban nem állnak még rendelkezésünkre megfelelő módszerek ezen betegek kiválasztására, így a korai biológiai kezelés komoly mérlegelést igényel. A szekció zárásaként Herszényi László a rákszűrés stratégiáját ismertette.

Ezt követően Dobos Éva tartott „state of art” előadást a gyógyszerrendelés ellentmondásairól, amely minden gyakorló orvos számára igen időszerű, sok nehézséget jelentő probléma.

Szünetet követően három előadást hallhattunk: Beró Tamás a malabszorpció kórélettani jellemzőit foglalta össze, Papp János a vékonybél endoszkópos vizsgálatáról, a kapszulás, a kettős ballonos és szimpla ballonos enteroszkópia indikációjáról és technikájáról számolt be. Garamszegi Mária a vékonybél ritka betegségeiről tartott előadása (primer vékonybél-daganatok, eosinophil enteritis és Whipple-kór) zárta a napi programot.

Az utolsó nap a népbetegségnek tekinthető gastroesophagealis reflux betegség újabb klinikai szempontjainak elemzésével kezdődött. Lonovics János a savelválasztás klinikai jelentőségével kapcsolatban a protonpumpa-gátlók szerepét hangsúlyozta, emellett kezelési stratégiákat mutatott be. Herszényi László a GERD új klasszifikációját ismertette (Montreal), amely alapvetően beteg- és tünetorientált beosztás, kevésbé támaszkodik az endoszkópos eltérésekre. Wittmann Tibor a valódi praecancerosisnak tekinthető Barrett-nyelőcső felismerésének, kezelésének, gondozásának lépéseit foglalta össze. Kiemelte, hogy több országban, köztük hazánkban is átfogó tanulmányok kezdődtek, amelyek révén lehetséges az epidemiológiai jellemzők, az incidencia és a kemoprevenció várható hatékonyságának jobb megismerése. Végezetül Juhász Márk a protonpumpa-gátló kezelés eredménytelenségének lehetséges okairól beszélt.

A szünetet követően két „state of art” előadás hangzott el. Pap Ákos a hasnyálmirigy-betegségek aktuális kérdései kapcsán az akut pancreatitis patofiziológiájának és lefutásának új koncepcióját, a szövődeményeket és ezek kezelését foglalta össze. Simon László a peptikus fekélybetegségről beszélt. Hangsúlyozta, hogy bár a protonpumpa-gátlók alkalmazása és a *Helicobacter pylori* eradikációja révén a kezelési eredmények javulnak, a baktérium-rezisztencia elleni küzdelem és a tartós NSAID-fogyasztás új kihívásokat jelent.

A tudományos konferencia záró szekciójának fő témája az emésztőrendszer motilitási zavarai volt. Wittmann Tibor a nyelőcső motilitásainak zavarai következtében kialakuló kórképeket, a diagnosztika és kezelés irányelveit foglalta össze. Altorjay István a gastroparesis osztályozásáról, a diagnosztika és terápia lehetőségeiről számolt be, majd Németh Anna Mária előadását hallhattuk a funkcionális dyspepsiáról. Döbrönte Zoltán a funkcionális emésztőrendszeri betegségek elkülönítésének nehézségei kapcsán kiemelte: az egyes kórképek közti átfedések és az egyidejűleg fennálló extraintesztinális funkcionális betegségek okoznak nehézséget a diagnosztikában. A záró előadást Pregon István tartotta a bélgázok szabályozásáról, a tünetképzésben játszott szerepükről. A konferencia ezt követően tesztvizsgálóval fejeződött be.

A VIII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyam nem csak a gyakorló gasztroenterológusok, hanem a családorvosok, orvostanhallgatók számára is igen hasznos volt, hiszen az emésztőrendszeri betegségek egy-egy kiemelten fontos témájának összefoglalása a mindennapi gyakorlatban szükséges ismereteinket bővítette.

Dr. Pregon István
SE, II. Belklinika

XVI. NEMZETKÖZI SEMMELWEIS SZIMPÓZIUM

Molekuláris gasztroenterológia – sejtanalitika
(A Magyar Tudomány Ünnepe hivatalos rendezvénye)
Budapest 2007. november 15–17.

Az idei Sejtanalitika-Molekuláris Gasztroenterológia Konferencia célja az elmúlt években forradalmi újítást hozó sejtanalitikai, molekuláris biológiai módszerek, ezek eredményeinek tematikus összefoglalása, illetve a gyakorlati gasztroenterológiai felhasználás szempontjából fontos alkalmazási lehetőségek bemutatása volt.

A szimpóziium keretében összefoglaló előadások hangzottak el, illetve gyakorlati bemutatók és friss kutatási eredményeket ismertető poszterszekció,

kiállítás volt. Előadónk a sejtanalitikai, molekuláris biológiai, valamint az array módszerek legszélesebb repertoárját ismertették. Különös hangsúlyt helyeztünk a módszerek bemutatása során arra, hogy hogyan járultak hozzá ezek az eljárások a legújabb gasztroenterológiai kutatási eredmények eléréséhez.

A sejtanalitika modern módszereinek elméleti és gyakorlati újdonságait neves hazai és külföldi előadók, illetve azok hazai művelői mutatták be az egyetemi városokból és Európá vezető intézményeiből. A ren-

dezvény különlegessége volt, hogy hús gyakorlati bemutatóra is sor került, többek között: biobankok, fluoreszcens, lézer- és virtuális mikroszkópia, szöveti microarray-ek, kvantitatív immunhisztokémia, FISH analízis, lézeres mikrodisszekció, miRNS, DNS-metiláció, siRNS, kromatin-immunprecipitáció, in silico analízis, valamint bioinformatika témakörben. A gyakorlati bemutatókon az érdeklődők találkozhatnak az adott modern technika alkalmazásának feltételeivel, lehetőségeivel és vezető hazai, illetve külföldi specialistáival. A konferencián a technológia hazai céges képviselői is kiállítottak, így az érdeklődők közvetlen információt kaphattak az elérhetőségről, referenciákról. A biotechnológiai cégek képviselői pedig kapcsolatba kerültek potenciális ügyfelekkel és ismereteket szerezhettek az aktuális érdeklődésről is.

A molekuláris gasztroenterológiában a sejtanalitikai kutatások több betegség diagnosztikájában és patofiziológiájában áttörést hoztak. A világ és Magyarország vezető kutatói, orvosai összefoglaló előadások keretében számoltak be a legfrissebb elméleti és kutatási eredményeikről. A molekuláris gasztroenterológiai szekciók párhuzamosan zajlottak a sejtanalitikai szekciókkal. A rendezvény két és fél napja alatt áttekintettük a nyelőcsőbetegségek molekuláris biológiai ismereteit. Különösen érdekes volt a reflux-oesophagitis, Barrett-oesophagus molekuláris biológiai alapjait bemutató előadás Dr. Jerzy Ostrowsky részéről (Varsó, Lengyelország). A nyelőcsőszekció keretén belül a Barrett-elváltozásból kinövő nyelőcsődaganatok genetikai alapjairól, diagnosztikájáról is halhattunk előadást hazai előadótól (Dr. Hersényi László, Budapest). A sokszor eredménytelen protonpumpa-inhibitor terápia fokozott gyógyszer-metabolizmusból eredő okait és lehetséges diagnosztikáját foglalta össze Dr. Müllner Katalin (Budapest).

A gyomordaganatok összejt-elméletéről tartott saját eredményekkel is bővített előadást Dr. Varró Andrea Angliából. A *Helicobacter*-fertőzéshez kapcsolódó genetikai polimorfizmusok szerepéről szolt Dr. Mándy Yvette (Szeged) előadása a fekélyes betegségek kialakulásával kapcsolatban. Szintén Szegedről Dr. Tiszai Andrea foglalta össze a *Helicobacter pylori* terápiai rezisztenciája kimutatásának lehetőségeit. A molekuláris endoszkópia alkalmazási lehetőségeiről is kaphattunk beszámolót Dr. Németh Annamária részéről (Budapest).

Külön szekció foglalkozott a vastagbél-daganatok kialakulásának molekuláris biológiai markereivel és ezek széklet, illetve véralapú diagnosztikai lehetőségeivel (Dr. Winfried Albert, Aachen, Dr. Molnár Béla, Budapest, Dr. Tam Beatrix, Szekszárd). A vastagbél-daganat biológiai terápiájának eddigi

eredményei és alkalmazási feltételei is témái voltak több előadásnak (Dr. Szentirmay Zoltán, Dr. Sréter Lídia, Budapest).

A gyulladásoz bélbetegségek szekciója volt az egyik leglátogatottabb. Ennek oka lehetett a színvonalas program (genetikai polimorfizmusok szerepe a vastagbélbetegségek kialakulásában, infektív, epitheliális, gyulladásoz és összejtfolyamatok szerepe az IBD kialakulásában) mellett a világszinten is az egyik legismertebb, vezető előadó Yehuda Chowers (Tel-Hashomer, Izrael) multimédiás elemekkel tarkított előadása.

A pancreas-szekcióban német, angol és magyar előadók a pancreasrák biológiai terápiai lehetőségeiről (Dr. Peter Büchler, München), a pancreatitis genetikai alapjairól (Dr. Julia Mayerle, Greifswald) tartottak előadást a korai génterápiai lehetőségek (Dr. Rakonczay Zoltán, Szeged) és a pancreasvezeték esetleges kóroki szerepének ismertetése mellett (Dr. Hegyi Péter, Szeged, Dr. Mike Gray, Newcastle upon Tyne, Anglia). Szóba került a nyálmirigysejtek esetleges terápiai alkalmazásának lehetősége is (Dr. Varga Gábor, Budapest). A coeliakia molekuláris vonatkozásai (Dr. Ludvig Sollid, Dr. Ráki Melinda, Norvégia, Dr. Juhász Márk, Budapest), a máj transzportfolyamatai és betegségeinek molekuláris alapjai (Dr. Michael Trauner, Ausztria, Dr. Ferenci Péter, Bécs) voltak a fő témák a konferencia utolsó napján.

A szimpóziumon közel 300-an vettek részt a gyakorlati gasztroenterológiából, humán és állategészségügyi, illetve agrárterületen dolgozó kutatók, laboratóriumi munkatársak, valamint PhD-hallgatók. Utóbbiak a szimpózium végén záróvizsgát tehetek. A gyakorlati képzésben részt vevők, gyakorlatban dolgozók további kreditpontokat kaphattak.

A szimpózium helyszíne és időpontja alkalmas arra is, hogy a jövőből a jelenen át a múltba is tekintsünk. Jeles elődeink szellemisége, munkahelye, eszközei ott voltak közöttünk. Történelmi túra keretében bemutattuk egyetemünk belső klinikai tömbjének híres egyéniségeit, munkahelyeit, eszközeit. A tőlük származó erőt, kitartást és példamutató környezetet kívántuk megtartani fogadásunk helyszínével, a közelünkben lévő Iparművészeti Múzeummal. Itt a hazai kézművesek és közéleti nagyjaink eredményeinek környezetében kiváló fiatal operaénekesünk művészeti teljesítménye tették a konferenciát igazán teljessé.

Prof. Dr. Tulassay Zsolt
a szervezőbizottság elnöke

Dr. Molnár Béla
a szervezőbizottság tudományos titkára

DR. RUMI GYÖRGY TANÁR ÚRRA, OSZTÁLYVEZETŐ FŐORVOSRA EMLÉKEZÜNK (1941–2007)

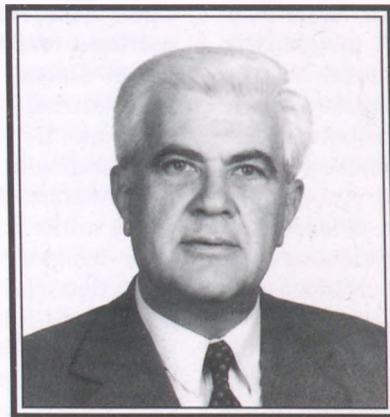
„A halottak az élők emlékezetében élnek tovább.”
(Cicero)

Fájdalommal tudatjuk a magyar belgyógyásztársadalommal, hogy életének 66. évében elhunyt Dr. Rumi György, belgyógyász főorvos, főiskolai tanár, tiszteletbeli egyetemi docens, a Hámori-iskola kiemelkedő alakja.

1941-ben született Kaposváron, ugyanitt, a Táncsics Mihály Gimnáziumban érettségizett. Doktori diplomáját 1967-ben szerezte a Pécsi Orvostudományi Egyetemen, melynek II. számú Belgyógyászati Klinikáján lett gyakornok, majd 1978-ban adjunktus.

A gyógyító munkában, a kutatásban és az oktatásban egyaránt részt vett. Kimagasló érdemeket szerzett a sürgősségi endoszkópos módszerek meghonosításában. Nagy beteganyagot tanulmányozta a praecancerosus állapotok és a korai rák diagnosztikájának, a betegek gondozásának lehetőségeit. Szorgalmas munkájából számos előadás és közlemény született. A pécsi klinika másik nagy profilja, a nefrológia kapcsán érdeklődése – érthetően – a krónikus vesebetegségek gasztrointesztinális szövődményei felé fordult. Elsősorban a gyomornyálkahártya elváltozásait vizsgálta. E témakörből készült disszertációra, munkája azonban Hámori Professor visszavonulásával félbeszakadt. Nagyszerű orvos volt: betegközpontú, türelmes, jó megfigyelő, kitűnő diagnosztus. Erre, a ma már egyre ritkább emberi magatartásra tanította diákjait, munkatársait. 1986-ban nevezték ki osztályvezető főorvosnak az akkor még Somogy Megyei Kórház II. számú Belgyógyászati Osztályára.

Jó közösséget kovácsolt, sokat javított az osztály felszereltségén, tevékenységén. 1997-ben, a kapos-



vári belgyógyászati osztály rekonstrukciója után az összevont belgyógyászat vezetője lett, emellett a Kaposi Mór Oktatókórház igazgatóhelyettese 1989 óta. Hihetetlen energiával dolgozott a hatalmas osztály fejlesztésén, szervezésén, a kórház működésének, a betegellátás minőségének javításán. Gyógyító munkája mellett továbbra is foglalkozott kutatással. A Kaposvári Egyetemen közös munkája, a szelén és a colorectalis rák kapcsolatának vizsgálata úttörő hazai kutatás volt. Felölelte az epidemiológiát, a patológiát és a megelőzést. Eredményeiből nagy érdeklődést kiváltó előadások és közlemények születtek. Oktatóként nem csak orvosjelölteket, hanem főiskolai hallgató ápolónőket és szülésznőket is tanított. A Pécsi Tudományegyetem tiszteletbeli docense és főiskolai docens volt. Több magyar tudományos társaságnak is tagja, tisztségviselője volt, így a Magyar Belgyógyász Társaságnak, a Magyar Gasztroenterológiai, Nefrológiai, és Diabetológiai Társaságoknak. A

Dunántúli Belgyógyász Társaságnak hosszú évekig volt vezető tisztségviselője. Számos elismerést, kitüntetést kapott pályafutása során. A Kiváló Munkáért, a Pro-Universitate ezüst fokozata, a Somogy Megye Alkotói Díja, a Dunántúli Belgyógyász Társaság emlékérmé, a Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztje, a Somogy Polgáraiért és a Kaposi Mór-emlékérem birtokosa volt. Csendes, szerény, kiváló ember volt. Szerető családja, barátai, munkatársak és betegeinek sokasága őrzik emlékét. Kedves Gyuri, velünk maradsz.

A Kaposi Mór Oktatókórház dolgozói

TISZTELT KOLLÉGÁK!

Az 52/2003. ESZCSM rendelet értelmében az egyetemi intézeteknek és klinikáknak kötelező szinten tartó tanfolyamokat kell szerveznie és lebonyolítania a folyamatos továbbképzésben regisztrált orvosok részére.

A továbbképzésben részt vevő orvosoknak, minden gyakorlott szakképesítésben, egy adott ötéves továbbképzési időszak alatt legalább 50 pontot vizsgával záruló kötelező szinten tartó tanfolyam teljesítésével kell megszereznie. A Semmelweis Egyetem a belgyógyászati harmadik kötelező tanfolyamát 2008. október 1. és 4. között rendezi meg.

Jelentkezési határidő: 2008. szeptember 17.

A tanfolyam helyszíne: Európa Kongresszusi Központ Budapest.

Jelentkezés módjáról és a tematikáról további információk az OFTEX portál (www.oftex.hu) felkeresésével érhetők el.

III. Belgyógyászati kötelező szinten tartó tanfolyam

2008. október 1–4.

Európa Kongresszusi Központ

Program

2008. október 1., szerda

- 8.45–9.00 Megnyitó
- 9.00–10.30 Hematológia – Üléelnök: *Dr. Demeter Judit*
1. A vasanyagcsere klinikai vonatkozásai, vashiány és haemochromatosis (*Dr. Egyed Miklós*)
 2. A mieloproliferatív betegségek korszerű diagnosztikája és terápiája (*Dr. Demeter Judit*)
 3. Újdonságok a lymphoproliferatív betegségekről (*Dr. Gadó Klára*)
- 11.00–13.00 Endokrinológia – Üléelnök: *Dr. Szathmári Miklós*
1. Pajzsmirigybetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája (*Dr. Lakatos Péter*)
 2. Új ismeretek a kalcium- és a csontanyagcsere területén (*Dr. Szathmári Miklós*)
 3. Endokrin hypertoniák korszerű diagnosztikája és terápiája (*Dr. Tóth Miklós*)
- 14.00–15.30 Hypertonia – Üléelnök: *Dr. Nagy Viktor*
1. A hypertonia kórisméjének alapjai (*Dr. Barna István*)
 2. A hypertonia hatása a szívre és a keringésre (*Dr. Kiss Róbert Gábor*)
 3. A hypertonia kezelésének új megközelítése (*Dr. Nagy Viktor*)
- 15.45–17.15 Immunológia – Üléelnök: *Dr. Fekete Béla*
1. Immunológiai betegségek kórisméjének alapjai (*Dr. Fekete Béla*)
 2. Immunológiai betegségek kezelése (*Dr. Kalabay László*)

2008. október 2., csütörtök

- 9.00–11.00 Gasztroenterológia – Üléelnök: *Dr. Tulassay Zsolt*
1. Savfüggő kórkepek korszerű kezelése (*Dr. Herszényi László*)
 2. A gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek kezelése (*Dr. Miheller Pál*)
 3. Coeliakia (*Dr. Juhász Márk*)
 4. Hasnyálmirigy-betegségek interdiszciplináris megközelítése (*Dr. Langer Róbert*)
- 11.30–13.00 Hepatológia – Üléelnök: *Dr. Szalay Ferenc*
1. NASH (*Dr. Szalay Ferenc*)
 2. Vírushepatitisek diagnosztikája és kezelése (*Dr. Werling Klára*)
 3. Májcirrhosis és szövődményei (*Dr. Szalay Ferenc*)

- 14.00–15.30 Elkülönítő kórisme egyes kérdései – Üléseelnök: *Dr. Rácz Károly*
 1. Elhízás (*Dr. Békés Gábor*)
 2. Mellkasi fájdalom elkülönítő kórisméje (*Dr. Andréka Péter*)
 3. Amyloidosis (*Dr. Múzes Györgyi*)
- 15.45–17.00 Képpalkotó eljárások a belgyógyászatban – Üléseelnök: *Dr. Jakab Zsuzsa*
 1. Az ultrahangvizsgálat távlatai (*Dr. Jakab Zsuzsa*)
 2. PET-CT (*Dr. Györke Tamás*)
 3. A máj keringési zavarainak non-invazív vizsgálata (*Dr. Székely György*)

2008. október 3., péntek

- 9.00–11.00 Kardiológia – Üléseelnök: *Dr. Merkely Béla*
 1. Akut coronaria szindróma (*Dr. Becker Dávid*)
 2. Szívritmuszavarok (*Dr. Merkely Béla*)
 3. Szívelégtelenség és gyógyszeres kezelése (*Dr. Nyolcas Noémi*)
 4. Szívelégtelenség nem gyógyszeres kezelése (*Dr. Apor Astrid*)
- 11.30–13.00 Genetika – Üléseelnök: *Dr. Igaz Péter*
 1. Bevezetés a klinikai genetikába (*Dr. Beke Artúr*)
 2. Genetikai tanácsadás, kockázatfelmérés (*Dr. Gundy Sarolta*)
 3. Onkogenetika (*Dr. Igaz Péter*)
- 14.00–14.30 Klinikofarmakológiai alapismeretek (*Dr. Kapocsi Judit*)
- 14.30–15.15 Reumatológia aktuális kérdései (*Dr. Géher Pál*)
- 15.30–17.00 Nefrológia – *Dr. DeChatel Rudolf*
 1. Glomeruláris és tubuláris vesebetegségek (*Dr. Barna István*)
 2. A krónikus vesebetegségek progressziója (*Dr. Tislér András*)
 3. Az uraemia tünetei és kezelése (*Dr. Deák György*)

2008. október 4., szombat

- 9.00–11.00 Onkológia – Üléseelnök: *Dr. Sréter Lídia*
 1. Fájdalomcsillapítás az onkológiában (*Dr. Embey-Isztin Dezső*)
 2. Modern képpalkotó vizsgálatok szerepe az onkológiai diagnosztikában (*Dr. Szilvási István*)
 3. A gyomorrák onkológiai kezelése (*Dr. Dank Magdolna*)
 4. A célzott onkológiai kezelés újabb eredményei (*Dr. Sréter Lídia*)
- 11.30–13.00 Infektológia – Üléseelnök: *Dr. Ludwig Endre*
 1. Hazai rezisztenciaviszonyok és ami ebből következik (*Dr. Székely Éva*)
 2. Súlyos, életveszélyes infekciók kezelésének alapelvei (*Dr. Ludwig Endre*)
 3. Otthon szerzett pneumoniák (*Dr. Prinz Gyula*)
- 14.00–16.30 Diabetológia és lipidanyagcsere – Üléseelnök: *Dr. Karádi István*
 1. 1-es típusú diabetes mellitus modern szemlélete (*Dr. Hosszúfalusi Nóra*)
 2. Új terápiás lehetőségek 2-es típusú diabetes mellitusban (*Dr. Pánczél Pál*)
 3. Az elsődleges obesitas (*Dr. Palik Éva*)
 4. Hypercholesterinaemiák terápiája (*Dr. Böröcz Zoltán*)
 5. Kardiometabolikus rizikó (*Dr. Karádi István*)
- 16.30 Zárszó



A MŰVÉSZET GYÓGYÍT RÁNKI JÚLIA ROVATA

Az Amadinda

Mi a titka az Amadinda ütőegyüttes sikerének? Mivel kápráztatják el az első-koncertes gyerekeket ugyanúgy, mint a zenekritikusokat? Mi magyarázza, hogy a popzenészekével vetekszik népszerűségük és a kortárs zene hallatán máskor ijedten meghátráló nagyközönség is figyel rájuk?

Amikor Rác Zoltán, az együttes vezetője azt mondja, hogy az Amadinda koncertjei 6 évestől 96 évesig bárkinek szólnak, az nemcsak vágy, hanem a valóság. Lassan 25 évnyi munka van ennek a sikernek a háttérében. A titka pedig az a zenefelfogás, amely nem nyakkendő, merev, kötött szertartásnak tekinti a hangversenyt, hanem élményt adó felfedezésnek. Már a színpadi látvány rabul ejtő: apró és hatalmas, színes és díszes hangszerek fogadják a közönséget. Közülük a marimba ismerős, meg a kottaállvány. Na jó, néhány dob is láttunk már. De ott vannak a rejtélyes szürke csövek, a hatalmas, kivájt fatörzsek, kecses fémek, bumfordi dobok, lavór és virágcserép – mi lesz itt? Zene!

Eleinte a szokatlanság hatott és hódított. Amikor 1984-ben az Amadinda színpadra lépett, szenzáció volt a tradicionális afrikai népzene és azonnal mágikus kapcsolatot teremtett a közönséggel. Hawaii, Ghána, Uganda zenéje messziről jött, nemcsak térben, hanem időben is. Ez az elementáris élmény régóta hiányzott az európai zenén iskolázott hallgatóság repertoárjából. Az együttes neve védjeggyé vált, sőt igeként beilleszkedett a nyelvünkbe: „megyünk Amadindázni!” – mondta valaki a hagyományos szilveszteri koncertre készülve. (Az amadinda ugandai ütőhangszer, egymáshoz erősített farudakból áll, amelyeket guggolva, térdelve, kisebb fadarabbal, a hangzás megkívánta erővel kell ütni, kánonszerűen bekapcsolódva a ritmusba.)

Az ütőhangszeres csapat maga is készítette egyes hangszereit, és bizony volt olyan, amelyik elsőre nem akart megszólalni. Akkor faragtak egy másikat, harmadikat. Van közöttük „nevesincs” instrumentum, annyira saját találmány. A zenetudomány

évtizedek óta taglalja azt a jelenséget, amelyet Rác Zoltán legszívesebben John Cage szellemes megjegyzésére hivatkozva így ír le: „Ki mondja, hogy csak a zongora fekete-fehér billentyűiből szólhat zene?” És máris a kortárs zenénél vagyunk, ami mélyen és sok ágon kapcsolódik a tradicionális ütős zenék hangzásához. „Sok rétege van a zenének. Egy élet se elegendő, hogy mindent feltárjunk.” – mondja az együttes vezetője. A közönség teltház as előadásokkal kíséri a felfedezőutak izgalmát. (Legközelebb a Tavaszi Fesztivál és külföldi túrák után június 22-én a Miskolci Operafesztiválon hallhatják az Amadindát, de kis szerencsével a kapolcsi fesztiválon is találkozhatunk velük.)



Holló Aurél – a Bartók Béla Zeneművészeti Szakiskola tanára. Kompozíciói és klasszikus zenei átíratái a hangversenyek gerincét alkotják



Rác Zoltán
(művészeti vezető)
– a Liszt Ferenc
Zeneművészeti
Egyetem professzora



Bojtos Károly – a Dunaharaszti Városi Zeneiskola tanára, az Amadinda hangszerfejlesztési és kutatási programjának vezetője



Váci Zoltán – a tradicionális zenei kutatások vezetője. Ütőhangszeres kompozíciói rendszeresen szerepelnek az együttes programjain (Fotók: Dániel Jonatán)

Amikor 1986-ban a Zeneakadémián Steve Reich világhírű amerikai zeneszerző *Drumming* című, kilencven perces művét előadták, Kroó György a jelentős kortárs mű és az előadók találkozásának varázslatos hatása alatt ezt írta: „A bemutató világszínvonalú volt. A szenzációs produkció minden muzsikust csodálatát kiváltotta.” Ilyen kezdet után nem lehetett lejjebb adni. Azóta az Amadinda Steve Reich barátságát is magáénak mondhatja, hiszen 2009-ben, amikor az együttes fennállásának 25. évfordulóját ünnepli, bemutatják a zeneszerző ez alkalomra elkészülő új művét, a *Mallet Quartet* című kompozíciót. A világpremierre Budapestre látogat Steve Reich is. A kortárs világnagyságok közül John Cage és Ligeti György is komponált számukra. A *Síppal-dobbal* – a Weöres Sándor verseire írott Ligeti-remekmű bemutatója – kirobbanó sikert aratott a Zeneakadémián. John Cage ütőhangszeres műveinek összkiadása is elkészül jövőre. Az együttesnek komponált Vidovszky László, Márta István és Presser Gábor, Dés László is. És itt az új generáció: tanítványok is részt vesznek már a hangversenyeken, másrészt családi koncert-sorozatot kezdtek, ahol a gyerekek vannak többségben. Ehhez jár egy kis történet: az a zongora, ami ma Rácz Zoltán lakásában áll, mindig is a családé volt. Ezen játszott az édesapja, és ő gyerekként gyakran valamelyik Beethoven-szonáta hangjára merült álomba. Ha ma a kisfia, Barnabás mellél, nagyon örül, de sosem tartóztatja; ha menni akar, engedi, mert tudja, majd visszajön. És valóban: büszkén ott ül ő is a Családi koncerten és lesi a híres papáját, akit mindenki ismer az iskolában, hiszen itt vannak az osztálytársak is a nézőtérén.

Ennyire egyszerű lenne? Titokról beszélünk: tehetség, munka. Szünet nélkül – szó szerint. Azt beszéljük, hogy amikor egy nagyobb létszámú produkció előkészületei közben a résztvevők pihenőt kaptak, Rácz Zoltán és három társa a büféasztalnál pusztán kézzel gyakorolt tovább. Ritmusszekció. Vagy egyszerűen csak a vérükben van. Elvégre dobolni bárhol, bármikor lehet.

CHINOPAMIL®

verapamil

R120, R180, R240 kapszula



Chinopamil-R 120 kapsz. 30x
br.fogy.ár 1055 Ft
közgyógyra írható

Chinopamil-R 180 kapsz. 30x
br.fogy.ár 1403 Ft
közgyógyra írható

Chinopamil-R 240 kapsz. 30x
br.fogy.ár 1454 Ft
közgyógyra írható

Kihirdetés: 2008.04.01.

Szelektív kalcium- csatorna blokkolók, direkt szívhatásokkal / Fenil-alkil-aminok

Hatóanyag: 120 mg, ill. 180 mg, ill. 240 mg verapamil-hidroklorid retard kapszulánként.

Javallatok: Hipertónia kezelésére. Enyhe és középsúlyos hipertónia esetén monoterápiaként, súlyos hipertóniában más vérnyomáscsökkentőkkel kombinálva (diuretikumok, ACE-inhibitorok). Supraventricularis tachyarrhythmia. Angina pectoris tartós kezelésére. Akut myocardialis infarktus utáni szekunder prevenció.

Ellenjavallatok: Hatóanyag ill. bármely segédanyag iránti túlérzékenység. Súlyos balkamra elégtelenség. SA-blokk. II. vagy III. fokú AV-blokk (kivéve implantált pacemaker). Sick sinus szindróma (kivéve implantált pacemaker). Súlyos bradycardia. Sokk. Terhesség (különösen az I. trimeszterben). Szoptatás.

Adagolás: A Chinopamil retard kapszula teljes 24 órás klinikai hatást biztosít napi egyszeri adagolás mellett. A kapszulát vízzel, egészben kell lenyelni. Felőtteknek hipertóniában a kezdő adag 1-szer 120 mg/nap, ha szükséges 1-szer 180 mg/nap, ami a normál fenntartó adagig, 240 mg/nap-ig emelhető. Szükség esetén (ha két héten át eredménytelen a kezelés 240 mg/nap dózissal) a napi adag legfeljebb 480 mg-ra emelhető. E dózis nem kielégítő hatása esetén kombinált kezelést javasolt. Angina pectoris esetén a szokásos dózis 1-szer 360 mg/nap. A felső dózishatár 480 mg/nap. Időseknek a verapamil megnövekedett biohasznosulása következtében a megfelelő hatás eléréséhez alacsonyabb dózisok is elegendők. Gyermekeknek megfelelő klinikai vizsgálatok hiányában adása nem ajánlott.

Mellékhatások: A szer általában jól tolerálható, az esetleg jelentkező mellékhatások a dózis csökkentésével általában megszűnnek vagy enyhülnek. Leggyakoribb mellékhatások: obstipatio, fejfájás, szédülés, gyengeség, idegesség, pruritus,

kipirulás, gyomorpanaszok, hányinger, tüdőoedema, ritkábban bokaoedema, orthostatikus hipotónia, allergiás reakciók, májkárosodás (szérum-transzamináz, alkalikus foszfatáz, szérum-bilirubinszint emelkedése). Kardiális mellékhatások: bradycardia, a sinoatrialis és az atrioventricularis vezetési idő megnyúlása, AV-blokk, a szívelégtelenség mértékének fokozódása, ritkábban átmeneti aszisztólia. Ritkán hyperprolactinaemia, galactorrhoea, feszültségérzés, impotencia, ulcus ventriculi. Az alábbi mellékhatások 1 %-nál ritkábban fordultak elő, és az összefüggés nem minden esetben bizonyított: **Kardiovaszkuláris:** angina pectoris, AV-disszociáció, mellkasi fájdalom, claudicatio, myocardialis infarktusz, palpitáció, purpura (vaszkulitis), syncope. **Központi idegrendszeri:** cerebrovaszkuláris történés, zavartság, egyensúlyzavar, inszomnia, izomgörcsök, paraesthesia, pszichotikus tünetek, remegés, szomnolencia, látászavar. **Gastrointestinalis:** diarrhoea, szájszárazság, gingiva hyperplasia. **Haematológiai:** ecchymosis, véraláfutások. **Bőr:** exanthema, hajhullás, hyperkeratosis, maculák, izzadás, urticaria, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme. **Urogenitalis:** gynaecomastia, fokozott vizeletürítés, peccsételő vérzés, impotencia. **Egyéb:** arthralgia.

Figyelmeztetés:

A készítmény befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket, a tilalom mértéke egyénileg határozandó meg.

Eltartás: 25 °C alatt tárolandó.

Megjegyzés: + Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V).

Kíszerelés: 3 x 10 kapszula buborékfóliában és dobozban.

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

Az alkalmazási előírás száma: 26869/55/2003

**OGYI-T-4488/01 (120 mg), OGYI-T-4489/01 (180 mg),
OGYI-T-4490/01 (240 mg)**

PannonPharma Kft.

Telefon: 1-489-0968, Fax: 1-489-0969

E-mail: info@pannonpharma.hu



PannonPharma

INEGY®

Erőteljes koleszterinszint-csökkentés a felszívódás és a szintézis együttes gátlásával



Az INEGY (ezetimib/szimvasztatin) az MSP Singapore Company, LLC bejegyzett védjegye Copyright © 2007 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.
12-2007-VYT-2007-HU-1606-J
A dokumentum lezárásának időpontja: 2008.01.02.



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. 52.
Telefon: 457-8500, Fax: 457-8510

INEGY®

(ezetimib/szimvasztatin)

KETTŐS ERŐ!

Az INEGY (ezetimib/szimvasztatin) csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport). Egy doboz (30x) 10/10 mg, 10/20 mg, III. 10/40 mg tabletta sorrendben 1171, 1310, III. 1515 Ft-ért kapható (teljes árak: 11 709, 13 098, III. 15 148 Ft, a tb-támogatás: 10 538, 11 788, III. 13 633 Ft [az érvényes Eü-pontok alapján; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu]). **Javallatok:** Primer hiperkoleszterinémia (homozigóta familiáris formában egyéb adjuvánssal is kiegészíthető) vagy kevert hiperlipidémia diéta melletti adjuváns kezelésére, ha a kombinációs készítmény helyénvaló (sztatin önmagában nem kellően hatékony vagy fennálló sztatin és ezetimib kombinációs kezelés esetén). **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység bármely összetevővel szemben; terhesség; szoptatás; aktív májbetegség; szérum-transzamináz-tiszta sztatin és ezetimib kombinációs kezelés esetén). **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység bármely összetevővel micin, telitromicin, HIV-proteáz-gátlók, nefazodon) egyidejű adása. Adagolás: Általában 1x1 tabletta este. A dózis beállítása egyéni. Epesavkötő szerek adása előtt min. 2 órával korábban vagy utána min. 4 órával később adható. Egyéb adagolási szempontok ld. alkalmazási előírás (AE) 4.2 és 4.5. **Főbb mellékhatások (>1%):** fejfájás, hasfájás, hasmenés, flatulencia, myalgia, fáradtság, klinikailag jelentős transzamináz-emelkedés. Az esetleges izom- vagy májbetegségekre vonatkozóan az AE 4.4 és 4.8 pontja ad részletes tájékoztatást. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), interakciókra (4.5) és figyelmeztetésekre (4.4) (OGYI 4150-53/40/2006).**