

## MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG METABOLIKUS MUNKACSOORTJA\*\*

A KÉZIRATOT ÖSSZEÁLLÍTOTTA: JERMENDY GYÖRGY DR.<sup>1</sup>A KÉZIRAT MEGÍRÁSÁBAN KÖZREMŰKÖDÖTT: GERŐ LÁSZLÓ DR.<sup>2</sup>, JERMENDY GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, KÁPLÁR MIKLÓS DR.<sup>3</sup>, KAUTZKY LÁSZLÓ DR.<sup>4</sup>, PADOS GYULA DR.<sup>5</sup>, PARAGH GYÖRGY DR.<sup>6</sup>, ZAJKÁS GÁBOR DR.<sup>7</sup><sup>1</sup>Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen, <sup>4</sup>Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, X. Belgyógyászati Osztály, <sup>5</sup>Szt. Imre Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály, Budapest, <sup>6</sup>Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen, <sup>7</sup>Országos Élelmezés- és Táplálkozásügyi Intézet, Budapest

# A METABOLIKUS SZINDRÓMA TERÁPIÁJA\*

A metabolikus szindróma jellegzetességeivel rendelkező betegek kezelésének hangsúlyos részét életmódbeli és étrendi tanácsok képezik. Az esetek nagyobb részében azonban – a nem-farmakológiai intervenció mellett – gyógyszeres kezelés is szükségessé válik.

## ÉLETMÓDBELI ÉS ÉTRENDI ELŐÍRÁSOK

### A RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS, SPORTOLÁS JELENTŐSÉGE

A rendszeres fizikai aktivitás, a sportolás – az inzulinrezisztenciára jellemző sejtszintű folyamatok előnyös befolyásolása révén – a legfiziológiásabb preventív és terápiás nem-farmakológiai intervenciónak tekinthető a metabolikus szindróma, illetve az annak talaján fejlődő 2-es típusú diabétesz kezelésében. Az egészségre kifejtett kedvező hatásain túl mellékhatás-mentesége és viszonylagosan alacsony költségigénye is fontos tényező.

Több tanulmány igazolta a rendszeres fizikai aktivitás előnyös voltát a metabolikus szindróma kezdeti, vagy előre-

haladottabb stádiumában. A közelmúltban olyan nagy klinikai tanulmányok láttak napvilágot, amelyek igazolták, hogy rendszeres fizikai aktivitással a 2-es típusú diabétesz manifestációja visszaszorítható.

O'Dea klasszikus vizsgálatát urbanizálódott ausztrál bennszülöttek körében végezte. Kiderült, hogy a korábbi, halászó-vadászó-gyűjtögető életmódra való 7 hetes visszatérés, gyökeresen megváltoztatott étrend, illetve jelentős testmozgás normalizálta az előzőleg elhízott, diabétoid anyagcseréjű egyének kóros paramétereit (36).

Tuomilehto és mtsai. Finnországban átlag 3,2 évig követettek csökkent glükóztoleranciájú egyéneket (n=552), s azt találták, hogy az aktív, sportos életmódot folytató csoportban 4 év múlva 11% volt a diabétesz-incidencia, szemben a kontrollcsoportban megfigyelt 23%-os incidenciával. Az életmódváltozás tehát a manifest 2-es típusú diabétesz kialakulásának relatív kockázatát 58%-kal csökkentette (44). Eriksson és Lindgrade a Malmö-tanulmányban – 41 cukorbeteg és 161 csökkent glükóztoleranciájú egyént bevonva – 6 évig folytatták az intenzív tréningprogramot. Az érintettek szén-

hidrátanyagcsere-helyzete számottevően javult, a korábban manifest 2-es típusú diabéteszben szenvedők 28%-ában az anyagcsere normalizálódott, és további 26%-ban az anyagcserezavar csökkent glükóztoleranciává „szelídült”, illetve az eredetileg csökkent glükóztoleranciájú egyének 69%-ában az anyagcsere normalizálódott (16).

Kriska és mtsai. 2321 pima indiánt és 2716 mauritiusi, diabétesz kifejezett kockázatával rendelkező egyént vizsgáltak a fizikai aktivitás szintje alapján csoportosítva. Az aktív egyének éhomi, illetve 2 órás vércukor- és inzulinértékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a BMI-re való tekintet nélkül (29).

A Diabetes Prevention Program az USA-ban zajlott, a tanulmányban 3200 csökkent glükóztoleranciájú egyén (átlag-életkor 51 év) vett részt. Az egyik vizsgálati csoport tagjai szakemberek ellenőrzése mellett rendszeresen mozogtak, sportoltak. Egy másik csoport általános tanácsok mellett metformint kapott, illetve a kontrollcsoportban általános tanácsok mellett placebót szedtek a vizsgált személyek. Az átlagosan 2,8 évig tartó követés

\* A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG METABOLIKUS MUNKACSOORTJA AZ ORVOSI HETILAP HASÁBJAIN KORÁBBAN KÖZZÉTETTE ÁLLÁSFOGLALÁSÁT A METABOLIKUS SZINDRÓMA DEFINÍCIÓJÁVAL, DIAGNOSZTIKAI KRITÉRIUMRENDSZERÉVEL ÉS SZÜRÉSÉVEL KAPCSOLATBAN (ORV HETIL 2002; 143: 785–788). A MUNKACSOORT KÉPVISELŐI 2002. OKTÓBER 23-ÁN, LILLAFÜREDEN TÁRSSZAKMÁK SZAKÉRTŐIT MEGHÍVVA EGY TOVÁBBI MUNKAÉRTEKEZLETET TARTOTTAK ABBÓL A CÉLBŐL, HOGY A METABOLIKUS SZINDRÓMA TERÁPIÁJA TÁRGYÁBAN HAZAI ÁLLÁSFOGLALÁST ALAKÍTSANAK KI. (MÁSODKÖZLÉS: AZ EREDETI ALAPJÁN KÉSZÜLT, TÁBLÁZATOKKAL KIEGÉSZÍTETT VÁLTOZAT. A MÁSODKÖZLÉS AZ ORVOSI HETILAP SZÍVES HOZZÁJÁRULÁSÁVAL TÖRTÉNIK. EREDETI FORRÁS: ORVOSI HETILAP 2003; 144: 1145–1152)

\*\* AZ ÁLLÁSFOGLALÁS KIALAKÍTÁSÁBAN RÉSZT VETTEK MÉG: FÜLÖP TIBOR DR., GAÁL ZSOLT DR., HALMÓS TAMÁS DR., HIDVÉGI TIBOR DR., JUHÁSZ ELEK DR., KERÉNYI ZSUZSA DR., KORÁNYI LÁSZLÓ DR., SUBA ILONA DR., SZABÓ JUDIT DR., REIBER ISTVÁN DR., TAMÁS GYULA DR., TÓTH LAJOS KÁZMÉR DR., VÁNDORFI GYÓZÓ DR., WINKLER GÁBOR DR., ZSOLDOS ENIKÓ DR.

végére kiderült, hogy a 2-es típusú diabétesz relatív kockázata intenzív fizikai aktivitás eredményeképpen 58%-kal csökkent, a metformin-terápia mellett ez a számérték 32% volt, a kontrollcsoporthoz viszonyítva (15).

A Nurse's Health Study során, 72.488 ápolónőt vizsgáltak, és igazolható volt, hogy heti 3-4 órás gyors léptű gyaloglás 30-40%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris megbetegedések és a cukorbetegség kockázatát, a mozgásszegény egyének kockázatához viszonyítva (24).

A Physicians' Health Study kapcsán 21.271 orvos morbiditását követték öt évig. A 2-es típusú diabétesz előfordulása az alacsony fizikai aktivitást végzők csoportjában 369 eset/100.000 betegév, a rendszeresen (heti öt alkalommal) sportolók csoportjában pedig 214 eset/100.000 betegév volt (33). Laaksonen és mtsai. 107 férfi 4 éves utánkövetése során azt tapasztalták, hogy a közepes, vagy intenzív aktivitású szabadidő sport fokozza a kardiorespiratorikus teljesítőképességet és jelentősen csökkenti a metabolikus szindróma kockázatát (30).

A számos vizsgálat alapján ma már egyértelmű, hogy a rendszeres testmozgás (diéta tartásával együtt) alapvető fontosságú a metabolikus szindróma kezelése, a 2-es típusú diabétesz megelőzése terén. A prevenciót célzó gyógyszeres intervencióval kapcsolatos ismereteink ugyan bővültek, de a vizsgált készítményeknek (metfor-

min, acarbose) a 2-es típusú diabétesz megelőzésében betöltött végső helye még nem tekinthető teljesen tisztázottnak (48).

A rendszeres fizikai aktivitás, sportolás előnyeit az 1. táblázat foglalja össze. A metabolikus szindróma jellegzeteségeivel rendelkezők számára az alábbi gyakorlati tanácsok adhatók.

- A testgyakorlást célszerű hetente 4-5 alkalommal, naponta 30-45 percig végezni, a kimelegedés, megizzadás szintjéig.
- A pulzusszám érje el a percenkénti 110-120 értéket.
- Figyelemmel kell lenni a beteg teljesítőképességére, meglévő egyéb betegségeire, szövödményeire, kockázati tényezőire.
- Bizonyos esetekben kardiológiai vizsgálat is szükséges lehet az intenzív testmozgás megkezdése előtt.
- A sportolás nemcsak fiatalok vagy középkorúak számára, hanem idősök számára is ajánlott és az – kellemes óvatossággal végezve – számukra is előnyös lehet.
- Legcélszerűbb 50-70%-os intenzitással, tartós, lassú, ciklikus, izometrikus mozgással járó tevékenységet végezni, ami azt jelenti, hogy gyaloglás, kocogás, kerékpározás, úszás, evezés, de egyszerű lépcsőjárás, szobai tornagyakorlatok is megfelelőek. Izometriás, erősportok nem javasoltak.
- Általában 5-9 MET értékű terhelés az ajánlatos (1 MET [metabolikus ekvivalens] = 3,5 ml/tskg/perc oxigénfelvétel; pl. az egyszerű háztartási tevékenység 3 MET értékű).
- Fontos, hogy az érintett egyén örömmel, megelégedettséggel (ha mód van rá csoportosan, esetleg családtaggal együtt) végezze a gyakorlatokat, s ne tekintse azt kényszernek.
- Társadalmi szinten meg kell teremteni a tömegsport, a szabadidősport megfelelő feltételeit, hogy az egyének már gyermekkorban elkezdve megszeressék a mozgást, „függővé” váljanak és ezt az igényt megőrizték idősebb korukra is (28).

## AZ ÉTRENDI ELŐÍRÁSOK SZEREPE

Miután a metabolikus szindrómában szenvedők túlnyomó része túlsúlyos, il-

letve elhízott, e betegek diétás tanácsadásának középpontjában a testtömeg csökkentésére alkalmas energia-tartalom és táplálékmenyiség meghatározása áll (39).

A dietoterápia bevezetését (a fizikai aktivitás fokozásával egyidőben) a 27 kg/m<sup>2</sup> BMI, illetve a viscerális elhízás (derékkörfogot nők esetében >80 cm, férfiak esetében >94 cm) jelenléte indokolja (5, 31, 35). A terápiás cél általában a testtömeg 10%-os csökkentése, amelynek eredményeként javul a szénhidrát-anyagcsere helyzete és (mintegy 30-60%-kal) nő az inzulinérzékenység (5, 39). Ez a kedvező hatás mindaddig fennáll, amíg a beteg megőrzi a testtömegcsökkenés terén elért eredményt. Rövid távon ez a tény bizonyított, a hosszabb távú eredményességre vonatkozó bizonyítékok azonban még nem állnak rendelkezésre (5). Számos adat utal arra, hogy a komplex kezelés (táplálkozás, mozgás, magatartásterápia, rendszeres foglalkozás és oktatás) tartósan 5-7%-os testtömegcsökkenést eredményez.

### A TÁPLÁLKOZÁS ALAPELVEI TESTSÚLYFELESLEGGEL RENDELKEZŐ, METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN SZENVEDŐK ESETÉN

A napi szükségletnél 500-700 kcal-val kisebb energiabevitelre van szükség, a fehérjebevitel ne haladja meg az egészséges ember számára ajánlott (0,8 g/testtömeg kg – ami a hazai felmérések alapján a korábbiakhoz viszonyítva fehérjeszegény táplálkozásnak tűnik). A zsiradék- és szénhidrátbevitel az energiacsökkentésnek megfelelő arányban korlátozandó (a nagy zsiradék- és cukortartalmú, ún. üres kalóriákat el kell hagyni). A diéta alapja a bőséges zöldség-főzelék-, valamint gyümölcsfogyasztás.

### A TÁPLÁLKOZÁS INZULINÉRZÉKENYSÉGET BEFOLYÁSOLÓ ÖSSZETEVŐI

Humán vizsgálatokból közvetett bizonyítékok állnak rendelkezésre, amelyek szerint a bőséges telített zsírsavbevitel az inzulinhatás csökkenését eredményezi (39). Ebből következően a metabolikus szindróma diétás kezelésében jelentős szerepe van a telített zsírbevitel csökkentésének (az energiabevitel legfeljebb 10%-a származ-

1. TÁBLÁZAT: A RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁS, SPORTOLÁS ELŐNYÖS HATÁSAI

- NŐ AZ INZULINÉRZÉKENYSÉG (CSÖKKEN AZ INZULINREZISZTENCIA)
- CSÖKKEN AZ ÉHOMI ÉS POSZTPRANDIÁLIS INZULINSZINT
- CSÖKKEN A VÉRCUKORSZINT
- CSÖKKEN A HbA<sub>1c</sub>-ÉRTÉK
- CSÖKKEN A SZISZTOLÉS ÉS DIASZTOLÉS VÉRNYOMÁS
- CSÖKKEN A SZÉRUM TRIGLICERID- ÉS LDL-KOLESZTERIN, NŐ A HDL-KOLESZTERIN SZINTJE
- JAVUL A FIBRINOLÍZIS, CSÖKKEN A PLAZMA FIBRINOGENSZINT
- FOKOZÓDIK A SZÍV-TÚDÓKAPACITÁS
- CSÖKKEN A TESTSÚLY
- NŐ AZ IZOMERŐ, A TERHELHETŐSÉG
- JAVUL A KÖZÉRZET, A PSZICHÉS ÁLLAPOT, SIKERÉLMÉNY ALAKUL KI
- JAVUL AZ ÉLETMINŐSÉG

hat telített zsírokból). A gyakorlati megvalósítás az állati zsírok kerülésével történik, ami nem csupán abban nyilvánul meg, hogy az ételkészítéshez és kenyérkenéshez növényi zsiradékot kell használni, hanem gondolni kell az ún. rejtett zsírtartalom (felvágottak, húskészítmények jelentős része, zsíros sajtók, tejszínes, vajos édességek, sütemények) kerülésére is.

A telített zsírok egyszer telítetlen zsírsavakkal (MUFA – mono-unsaturated fatty acids) történő helyettesítése az inzulinérzékenység jelentős javulásával jár együtt, ráadásul ez kedvezően befolyásolja a dyslipidaemiát is (39). Egyszer telítetlen zsírsavakban gazdag forrás az olívaolaj (összes zsiradéktartalom 60%-a MUFA), olajbogyó, repceolaj (56% MUFA), margarinok (40-60%), olajos magvak, diófélék (mogyoró: 74%, pisztácia: 66%, mandula: 60%, gesztenye: 51%, földi mogyoró: 46%, földimogyoróvaj: 47%, dió: 20%). A hüvelyesek közül a szójabab zsiradéktartalmának 22%-a MUFA, a napraforgómag zsiradéktartalmának 27%-a. A gyakorlat számára ez azt jelenti, hogy ételkészítéshez olíva-, illetve repceolaj, valamint margarin ajánlott, ezenkívül érdemes naponta többször is fogyasztani dióféléket, olajos magvakat (42).

Számos epidemiológiai, keresztmetszeti és prospektív vizsgálat igazolta, hogy az összes zsiradék bevitel pozitív összefüggésben van a plazma inzulinszinttel és fordított összefüggésben az inzulinérzékenységgel, de ezeket az összefüggéseket döntően a testtömeg határozza meg. Néhány, az összes zsírbevitel és az inzulinérzékenység összefüggését a befolyásoló, zavaró tényező kiszűrésével végzett tanulmányból viszont kiderült, hogy a napi energiabevitel 20%-ának megfelelő zsírbevitel 40%-ra növelése nem befolyásolta jelentősebben az inzulinérzékenységet. Más szóval: ha nincs szükség testtömeg-csökkentésre, akkor nem kell a fenti határok közötti összes zsiradéktartalmat korlátozni.

Még kell jegyezni, hogy a húsok, húskészítmények, illetve a tojás zsírtartalmában nagyobb a MUFA-, mint a telített zsírsavak aránya, például serézsírban 47%/43%, tyúksírban 0%/48%, kacsasírban 45%/35%, pulykasírban 44%/33% (42). Az előző

arányokból következően az állati zsírok csökkentésével mind a telített, mind az egyszer telítetlen zsírsavak bevitel csökken, de ez indokolt változtatás. Az étrendben a MUFA-növelés leghatásosabb módja az olíva-, illetve repceolaj fogyasztásának növelése.

Az alkohol – egyes adatok szerint – kedvező lehet kis mennyiségben. Van, akik az alábbi köznap megfogalmazás követését ajánlják: aki nem iszik, ne kezdje el, aki iszik, mértékkel tegye. A mérték nőknél 10 g/nap tiszta alkoholnak megfelelő mennyiség, azaz 1 dl bor, 2 dl sör, 2-3 cl tömény ital, férfiak számára ennek kétszerese jelent mérsékelt alkoholfogyasztást. Abban közmegegyezés van, hogy 30 g/nap tiszta alkoholnak megfelelő italnál több mindenképpen ártalmas. Az alkoholfogyasztás ellen szól étvágyjavító, energiabevitelt növelő, zsíroxidációt gátló hatása. A túlzott sóbevitel inzulinérzékenységet csökkentő hatását leírták, ezért is kerülendő a túlzott sóbevitel.

A kis glikémiás indexű/nagy élelmi rosttartalmú táplálékfogyasztás inzulinérzékenységre kifejtett kedvező hatása vitatott. Bizonyított tény, hogy az ilyen jellegű táplálékfogyasztásnak kedvező hatása van a vércukorszintre (főleg az étkezés után mért értékekre), de az inzulinérzékenységre kifejtett hatása egyelőre kétségesen nem alátámasztott, bár a kedvező hatás feltételezése ésszerűnek látszik.

#### DIÉTA ÉS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

A bőséges szénhidrátbevitel növeli a vércukorszintet, az inzulinszintet, különösen posztprandiális állapotban, de ezen kívül növeli a plazma trigliceridszintet, csökkenti a HDL-koncentrációt, továbbá a fibrinolízis gátlásával és a PAI-1-szint emelkedésével jár együtt. Ez a hatás annál jelentősebb, minél nagyobb és gyorsabb a szénhidrátban gazdag táplálkozás következtében a metabolikus egyensúly felborulása. Ha a szénhidrátbevitel jelentős részben a lassabban emésztődő és felszívódó, nagy élelmi rosttartalmú, kis glikémiás indexű táplálékokból áll, akkor nem következnek be a felsorolt jelenségek.

A túlzott alkoholbevitel (>30 g/nap) trigliceridszint- és vérnyomásemelkedést is okoz.

A tengeri halakban lévő omega-3 zsírsavak, valamint a zöld leveles főzelékekben, olajos magvakban lévő omega-3 zsírsav, az alfa-linolénsav csökkenti a plazma trigliceridszintet, de a vérnyomásra gyakorolt kedvező hatásról szóló adatok ellentmondások. A zsíros tengeri halak – makrélá, szardínia, hering, lazac, tonhal, továbbá számos, hazánkban ritkán elérhető hal és tengeri táplálék – heti kétszeri fogyasztása ajánlott. A főként zöltség-főzelékfélékkel, gyümölcsökkel szervezetbe kerülő kálium szintén vérnyomáscsökkentő (DASH diéta), a telített zsírsavaknak azonban vérnyomásemelő hatása van. Közismert a túlzott sóbevitel és a vérnyomásemelkedés közötti összefüggés.

A metabolikus szindrómához társuló szív- és érrendszeri betegségek kezelésében az egyik fő cél a szérum össz- és LDL-koleszterinszint csökkentése, ebben a telített zsírbevitel csökkentése és a koleszterin-bevitel korlátozása (<300 mg/nap) játszik döntő szerepet. Ez utóbbi elsősorban a belsőségek kerülésével, illetve ritkán és kis mennyiségben történő fogyasztásával, továbbá hetente mindössze 3-4 tojás (1 tojás sárgája 200-220 mg koleszterint tartalmaz) fogyasztásával és az állati eredetű táplálékok általános korlátozásával, csökkentésével érhető el.

Szerepe lehet a diétában a koleszterin felszívódást igen hatásosan gátló fitosztanol tartalmú margarin alkalmazásának is. A metabolikus szindrómában szenvedők számára javasolt diéta irányelveit a 2. táblázat foglalja össze.

## GYÓGYSZERES INTERVENCIÓ

Metabolikus szindrómában a farmakológiai intervenció kiterjedhet az elhízás, a lipideltérések, a hemostazeológiai zavarok és a hipertónia kezelésére. A metabolikus szindróma talaján kialakuló 2-es típusú diabéteszben gyakran szükség van antihiperlipidémiás gyógyszeres kezelésre is.

## AZ ELHÍZÁS GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Fontos körülmény, hogy az elhízás gyógyszeres kezelésének szükségességét önmagában nem a testsúly hatá-

2. TÁBLÁZAT: A METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN KÖVETENDŐ DIÉTA ÁLTALÁNOS IRÁNYELVEI

- NAPI SZÜKSÉGLETNÉL 500–700 KCAL-VAL KISEBB ENERGIABEVITEL (TÚLSÚLYOS, ILLETVE ELHÍZOTT BETEGEKNÉL)
- FEHÉRJE: 15 ENERGIA%
- SZÉNHIDRÁTOK\* (ZÖLDSÉG-FŐZELÉKFÉLÉKBŐL, GYÜMÖLCSÖKBŐL, KIS GLIKÉMIÁS INDEXŰ GABONAFÉLÉKBŐL): 45–55 ENERGIA%
- ZSIRADÉKOK\*: 30–40 ENERGIA%, DE EBBŐL AZ EGYSZER TELÍTETLEN ZSÍRSAVAK ARÁNYA 20%
- TELÍTETT ZSÍROK BEVITELÉNEK CSÖKKENTÉSE
- AZ EGYSZERESEN TELÍTETLEN ZSÍRSAVAK BEVITELÉNEK NÖVELÉSE
- KIS GLIKÉMIÁS INDEXŰ, NAGY ÉLELMISZERTARTALMÚ SZÉNHIDRÁTBEVITEL ELŐTÉRBE HELYEZÉSE
- SÓFOGYASZTÁS KORLÁTOZÁSA
- ALKOHOLFOGYASZTÁS MÉRSÉKLÉSE (KERÜLÉSE)

\*A ZSIRADÉKOK ÉS SZÉNHIDRÁTOK ENERGIARÁNYA ATTÓL FÜGGŐEN VÁLTOZIK, HOGY AZ ELSŐRENDRŰ CÉL A TESTTÖMEGCSÖKKENTÉS, VAGY A TÁPLÁLKOZÁSSAL TÖRTÉNŐ GLIKÉMIÁS TERHELÉS CSÖKKENTÉSE (HYPERTRIGLYCERIDAEMIA, HYPERGLYKAEMIA ESETÉN). AZ ENGEDÉLYEZETT ZSIRADÉKARÁNY FELSŐ HATÁRA (40 ENERGIA%) AZ ÁTLAGOS ZSIRADÉKBEVITELNEK FELEL MEG MAGYARORSZÁGON ÉS MÁS ORSZÁGOKBAN IS. A FÉRFILAKOSSÁG 57%-ÁNAK, A NŐK 55%-ÁNAK ZSIRADÉKBEVITELÉNEK ENNÉL IS NAGYOBB VOLT A NYOLCVANAS ÉVEK MÁSODIK FELÉBEN, SZÁMUKRA TEHÁT CSÖKKENTÉST JELENT A 40 ENERGIA% IS.

rozza meg, hanem minden esetben a klinikai status és az esetleges további kockázati tényezők mérlegelésével kell dönteni – különböző testsúlyhatárok figyelembevételével – a teendőkről. Bizonyított, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás már 25 kg/m<sup>2</sup> BMI felett jelentősen emelkedik, így a koronária-betegség, perifériás vagy agyi érbetegségben szenvedők testtömeg-indexét 25 kg/m<sup>2</sup> alatt tartva számíthatunk a legjobb életkilátásokra. Utóbbi években hasonló kockázati állapotnak, egyesek szerint szintén „kardiovaszkuláris betegségnek” tekintik a 2-es típusú diabéteszt (illetve értelemszerűen a metabolikus szindrómát) is, tehát ezek fennállása esetén 25 kg/m<sup>2</sup> BMI felett már szintén orvosi kezelés, szűkség esetén gyógyszer adása javasolt. Amennyiben a fenti betegségek nem igazolhatók, de legalább két rizikófaktor csatlakozik az elhízáshoz, akkor 27 kg/m<sup>2</sup> BMI felett indokolt az orvosi kezelés. Orvosi értelemben vett elhí-

zás (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) esetén társ-rizikófaktorok nélkül, vagy egy társ-rizikófaktor jelenléte is elég az orvos által vezetett gyógykezelés indikációjának megállapításához (3. táblázat). Műtán az elhízásban az abdominális típus az aterogén, így a táblázatban a haskörfogat értékeket is feltüntettük. Túlsúly (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>) esetén a férfiakban 94 cm, a nőkben 80 cm felett nő a kockázat, így ezek lehetnek az adott BMI-értékek melletti antropometriás határok. Szövődménymentes elhízásban (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) rizikófaktor nélkül, vagy 1 rizikófaktor mellett csak 102 cm-es, illetve 88 cm-es haskörfogat esetén nő a kockázat, így ilyen esetben ezeknél a határoknál indokolt az orvosi kezelés. Az orvosnak a kezelést indokló antropometriai adatok figyelembevételével, az adott egyén minden körülményét mérlegelve kell eldöntenie, hogy dietetikus (ideális esetben esetleg pszichológus vagy mozgásterapeuta) be-

3. TÁBLÁZAT: AZ ELHÍZÁS ORVOSI KEZELÉSÉT INDOKLÓ ANTROPOMETRIAI ADATOK ÉS A TÁRSULÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK SÚLYOSSÁGÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE (ISZB: ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG)

| KOCKÁZATI TÉNYEZŐK  | TESTTÖMEGINDEX        | HASKÖRFOGAT |       |
|---|-----------------------|-------------|-------|
|   |                       | FÉRFI       | NŐ    |
| ➤ ISZB, ISZB-EKVIVALENSEK, DIABETES MELLITUS, METABOLIKUS SZINDRÓMA | >25 KG/M <sup>2</sup> | 94 CM       | 80 CM |
| ➤ TÁRSULÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK SZÁMA ≥2                               | >27 KG/M <sup>2</sup> | 94 CM       | 80 CM |
| ➤ SZÖVŐDMÉNYMENTES ELHÍZÁS (KOCKÁZATI TÉNYEZŐK SZÁMA 0–1)           | >30 KG/M <sup>2</sup> | 102 CM      | 88 CM |

vonása mellett a gyógyszeres kezeléscélszerűnek ígérkezik-e, vagy serFarmakológiai intervenció számára jelenleg két gyógyszer érhető el, sibutramin és az orlistat.

#### SIBUTRAMIN

A sibutramin fő hatása a telítettség és növelése és a termogenezis mérsékelt fokozása. Noradrenalin-serotonin-reuptake gátlóhatás rendelkezik, nem kötődik dopamine receptorokhoz. Napi adagja 10–1 mg. Hatékonyágát több klinikai tanulmány igazolta (8, 43). Mellékhatásként a betegek több mint 10%-ában szájszárazság, alvászavar, szérekedés jelentkezik, a tachycardia, vérnyomás-emelkedés és az anxietás előfordulása 10% alatt van. A sibutramin forgalmazását 2002 márciusban, Olaszországban felfüggesztették két fiatal, extrém elhízott, súlyos betegségekkel terhelt nőbeteg halála miatt, akik inadekvátan sibutramint szedtek. Ennek kapcsán – főleg Egyesült Államokban – még 28 halálesetet jelentettek sibutramin szedése mellett. Az európai illetékes egészségügyi hatóságok ezt követően felülvizgálták a sibutramin risk/benefit arányát és azt kedvezőnek ítélték meg, így a gyógyszer forgalomban maradt. Felhívták azonban a figyelmet az alkalmazási előírások pontos betartására.

#### ORLISTAT

Az orlistat 1997-ben (hazánkban 1999-ben) került forgalomba. Teljesen más hatásmechanizmussal, nem centrálisan ható, a bélhuzamból nem felszívódó gyógyszer. Szелеktiv lipáz inhibitor, a bélben hat, hatására az elfogyasztott zsírok mintegy 30%-a távozik a széklettel. Az étvágyat, telítettségérzést nem befolyásolja. Központi idegrendszeri hatása nincs. Csak diéta mellett alkalmazható, mert hatástalán táplálékban a zsírok aránya, az összenergia-felvétel 30%-át meghaladja, a távozó zsírok gasztrointesztinális mellékhatásokat okozhatnak. Közvetlen hatása miatt csak akkor érdemes bevenni, ha az aktuálisan elfogyasztott reggeli, ebéd, vacsora éledelemes mennyiségű zsírt tartalmaz. 120 mg-os tabletták formájában forgalmazzák. A zsírban oldódó vitaminok felszívódása zavart szenvedhet ezért hosszú távú kezelésnél az orlistat suplementációja szóba jön. Hatékonyágát megfelelően kivitelezett te-

tanmányok igazolták, diabéteszes populációban is (14, 23, 34, 41). Leggyakrabban orlistat kezelés mellett az orlistat kialakult 2-es típusú diabéteszes kockázatának számottevő csökkentését is megfigyelték, a testsúlyredukcióval párhuzamosan (21).

A gyógyszeres kezelés mérlegelésekor figyelembe kell venni, hogy kardiovaszkuláris betegségekben, valamint nem megfelelően kezelt hipertóniában (>145/90 Hgmm), tachycardiában (>80/min) a sibutramin ellenjavallt, így ezekben az esetekben a szóba jöhető gyógyszer csak az orlistat lehet. A felsorolt betegségek nélkül diabéteszesben, illetve metabolikus szindrómában (normális vérnyomás mellett) a sibutramin és orlistat is alkalmazható. A két gyógyszer teljesen eltérő hatásmechanizmusa alapján elvben kombinálható is.

**Dszefoglalva:** az elhízás gyógyszeres kezelésében jelenleg a telítettségérzetet fokozó sibutramin és a zsírfelszívóást gátló orlistat áll rendelkezésünkre. Kardiovaszkuláris megbetegedések, diabetes mellitus vagy metabolikus szindróma fennállása esetén már 30 kg/m<sup>2</sup> BMI és 94 cm-es, ill. 80 cm-es háskörfogat (ffi, nő) felett szóba jöhető gyógyszer adása az orvosi kezelés céljaként, 30 kg/m<sup>2</sup> BMI, nagyfokú kockázatot jelző háskörfogat (férfi: >102 cm, nő: >88 cm) esetén pedig elegendő hiányában is. Kardiovaszkuláris betegségekben, hipertóniában orlistat javasolt.

## A LIPIDELTÉRÉSEK GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Metabolikus szindrómában észlelhető eltérések esetén leggyakrabban a lipidszintet, vagy statint alkalmazunk, ritkábban más antilipaemiás használatára is sor kerülhet.

A fibrátok a májban a PPAR-alfa receptoron (peroxisoma proliferációt indukáló receptor-alfa) keresztül fejtik hatását. A PPAR-alfa az RXR-receptorral közösen heterodimert képez, és ez a heterodimer szabályozza a lipoproteinok képződését, amelyek közül a fő apolipoprotein-termelésének transkripcionális szabályozása ezen a receptoron történik, és ily módon a

fibrátok fokozzák a lipoproteinlipáz, az apo-A1 termelődését és csökkentik az apo-CIII produkcióját. Ezen kívül a fibrátok hatnak a szénhidrát-anyagcserére is azáltal, hogy csökkentik a leptin és a tumor-nekrózis-faktor-alfa termelődését, így javítják az inzulinérzékenységet, valamint a zsírsavtransport-protein aktiválásával fokozzák a zsírsavak sejt általi felvételét és az acil-CoA-szintáz enzim aktiválásának fokozásával a zsírsavak metabolizmusát. Ezek eredményeként fokozódik a sejtek glükóz felvétele. Ezen kívül a fibrátok csökkentik a fibrinogénszintet, amelyet az apolipoprotein-A módosításával, valamint a máj fibrinogénszintézisének gátlásával hoznak létre (17).

A statinok a lipidcsökkentő hatásukat az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimének gátlásán keresztül fejtik ki, ezáltal rákényszerítik a sejteket arra, hogy a számukra szükséges koleszterint az extracelluláris térből vegyék fel. A HMG-CoA-reduktáz blokkolása azt eredményezi, hogy csökken a diabéteszesben, metabolikus szindrómában amúgy is fokozott mevalonátszintézis. A mevalonát metabolizmusa során képződik a farnesilpirofoszfát és geranyl-geranylpirofoszfát, amelyek a fehérjékhez kötődve létrehozzák azok prenilizációját. Ez a kötődés azt eredményezi, hogy a prenilizált fehérjék kovalens kötéssel a sejt membránhoz rögzülnek. A sejtmembránhoz történő kapcsolódás szükséges ezen fehérjék aktivitásához. Ezen prenilizált fehérjék (Ras, Rho) jelentős szerepet játszanak a sejtek differenciálódásában és proliferációjában. Amennyiben csökken a mevalonátszint, csökken a prenilizáció, ennek eredményeként csökkent a sejtek proliferációja is. A statinok alkalmazása gátolja a neointimális hiperpláziát, amely gátló hatás a mevalonát adásával felfüggeszthető. Ennek eredményeként a statinok a lipidcsökkentő hatáson kívül a polimorfonukleáris sejtek, fibroblasztok, simaizomsejtek proliferációjának gátlásával is hozzájárulnak ezen többszörösen veszélyeztetett betegcsoportban az ateroszklerózis progressziójának gátlásához (10, 12, 13, 37, 40).

### A STATINOK KÖZÖTTI KÜLÖNBBSÉGEK

A statinok farmakokinetikája különböző. A mellékhatások szempontjából fontos a vesén keresztül történő ürülés

mértéke, ezenkívül a citokróm P450 isoformon történő metabolizáció. A hazánkban forgalomban lévő statinok közül az atorvastatin 2%-ban ürül a vesén keresztül, a fluvastatin 6%-ban, a simvastatin 13%-ban. A fluvastatin inaktív metabolitja ürül a vesén keresztül, ezért beszűkült vesefunkció esetén nem kell tartani a gyógyszer akkumulációjától. Az atorvastatin, simvastatin, lovastatin a citokróm P450 3A4 izoenzim, míg a fluvastatin citokróm P450 2C9-en keresztül metabolizálódik. Kerülni kell azon gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyek ugyanezeket a metabolikus utakat veszik igénybe, hiszen ezek jelentős mértékben fokozhatják a statinok vérszintjét és ezáltal a mellékhatások gyakoriságát (38).

### A DYSLIPIDAEMIA KEZELÉSE

A dyslipidaemia kezelésében az elsődleges cél az LDL-koleszterinszint csökkentése, másodlagos cél a HDL-koleszterinszint emelése, harmadlagos cél a trigliceridszint csökkentése (6). Fontos körülmény, hogy a 2-es típusú diabéteszesben szenvedők kardiovaszkuláris kockázata azonosnak tekinthető a nem cukorbeteg egyének posztinfarktusos kockázatával, ezért 2-es típusú cukorbetegségben a lipidcélértékek vonatkozásában a szekunder prevencióban elfogadott ajánlások érvényesíthetők.

Az LDL-koleszterin-csökkentés elérése érdekében az első választandó szer a HMG-CoA-reduktáz-gátlók csoportja, második választandó szer az ioncserélő gyanták. A HDL-szint emelése érdekében a testsúlycsökkentés, a fizikai aktivitás fokozása, a dohányzás abbahagyása, a megfelelő glikémiás kontroll alapvető, de ha ezekkel nem érjük el a célértéket, fibrátok és acidum nicotinum alkalmazása jön szóba. A trigliceridszint csökkentése érdekében elsősorban a megfelelő glikémiás kontroll elérésére, a testsúly csökkentésére, az alkoholfogyasztás abbahagyására kell törekedni. Amennyiben ez sem hozza meg a kívánt eredményt, mérsékelt trigliceridszinttel rendelkező egyéneknél a statin elsődleges alkalmazása is szóba jön. Az LDL-célérték <2,6 mM (megfelelő összkoleszterinérték <4,3 mM), ha nagy-érbetegség, vagy egyenél több kardiovaszkuláris kockázati tényező igazolható; társuló kockázati tényezők hiá-

4. TÁBLÁZAT: A LIPIDELTÉRÉSEK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK GYAKORLATI VONATKOZÁSAI METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN

**JELLEMZŐ LABORATÓRIUMI ELTÉRÉS**

- MAGAS TRIGLICERID- ÉS ALACSONY HDL-KOLESZTERINÉRTÉK
- MAGAS TRIGLICERIDÉRTÉK
- MAGAS KOLESZTERINÉRTÉK
  
- MAGAS KOLESZTERIN- ÉS MÉRSÉKELT TRIGLICERIDÉRTÉK

**ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ SZER**

- FIBRÁTKÉSZÍTMÉNY
  
- FIBRÁTKÉSZÍTMÉNY  
STATIN (KELLŐ EREDMÉNY HIÁNYÁBAN IONCSERÉLŐ GYANTÁVAL KOMBINÁLHATÓ)
  
- STATIN (FIBRÁTTAL KOMBINÁLHATÓ)

nyában a célérték <3,0 mM. A triglicerid célérték 1,7 mM alatt van. Ha a beteg nem éri el ezt a célértéket, akkor szükséges az ún. nem-HDL-célérték elérése, amelyet az összkoleszterin mínusz HDL-koleszterin alapján számolunk ki. Ennek a célértéke 3,4 mM. Férfiaknál 1,0 mM feletti, nőknél 1,2 mM feletti HDL-koleszterin elérése javasolt. A lipideltérések kezelésének gyakorlati vonatkozásait a 4. táblázat tünteti fel.

**A HEMOSZTAZEOLÓGIAI ELTÉRÉSEK KEZELÉSE**

A trombocita hiperfunkciót csökkentő (ún. „antiplatelet”) kezelés első lépéseként aszpirin (lehetőség szerint enteroszolvens formában) adandó, aszpirin-allergia, vagy -intolerancia esetén ticlopidin, vagy clopidogrel adása jön szóba. Nem kevés (kb. 20% körüli) az aszpirinkezelésre nem reagálók – non-reszponderek – aránya. Amennyiben lehetőség van az aszpirinhatás monitorozására és kimutatható a trombocitaaggregáció-gátlás elmaradása, szintén indokolt a ticlopidinre vagy clopidogrelre való áttérés (46, 47). Az adható gyógyszerek szokásos dózisát az 5. táblázat tünteti fel.

Metabolikus szindróma talaján fejlődő 2-es típusú cukorbetegség esetén az artériás trombozisz megelőzése egyértelműen indokolt a szekunder prevenció keretén belül (miokardiális infarktus, stroke után, perifériás obliteratív ateroszklerózis esetén) (1, 3, 49).

A primer prevenció terén (a kórelőzményben nem szerepel miokardiális infarktus, stroke, vagy perifériás obliteratív ateroszklerózis) csak a kardiovaszkuláris szövődmény fokozott kockázatával rendelkezők kezelése látszik indokoltnak (3, 45). Fokozott kockázatot jelent e vonatkozásban a dohányzás, a családban előforduló koronária-betegség, a hipertónia, az obesitas, a mikro- vagy makroalbuminuria, a dyslipidaemia (szérum összkoleszterin >5,2 mM, vagy HDL-koleszterin <1,0 mM, vagy triglicerid >1,7 mM) és az előrehaladottabb (egyesekek szerint 30 év feletti) életkor. A fokozott kockázat (nők és férfiak esetén külön-külön meghatározható módon) az AHA (American Heart Association) ajánlása szerint is becsülhető (1).

Ez az ajánlás lényegében a jól ismert kardiovaszkuláris kockázati tényezők jelenléte és annak súlyossága alapján kategorizálja az adott egyént. A számolás – egy megadott pontozásos rendszer alapján – kissé nehézkes, de az az Internet segítségével pillanatok alatt megvalósítható (a honlap címe: [www.intmed.mcw.edu/clincalc/heartrisk.html](http://www.intmed.mcw.edu/clincalc/heartrisk.html)).

Kifejezett kockázattal rendelkeznek azok az egyének, akiknek a fenti pontozásos rendszer alapján a 10 évre számított kardiovaszkuláris megbetegedés rizikója 6% (ez esetben tehát a primer prevenció indokolt).

5. TÁBLÁZAT: AZ ÉRSZÖVŐDMÉNYEK PRIMER VAGY SZEKUNDER PREVENCIÓJÁBAN HASZNÁLTOS, TROMBOCITA-HIPERFUNKCIÓT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK NAPI DÓZISA

| GYÓGYSZER     | NAPI DÓZIS |
|---------------|------------|
| ➤ ASZPIRIN    | 75–325 MG  |
| ➤ TICLOPIDIN  | 2 × 250 MG |
| ➤ CLOPIDOGREL | 1 × 75 MG  |

**A HIPERTÓNIA KEZELÉSE**

Hipertónia állapítható meg, adott beteg vérnyomása, stancrűlmények között, higanyos mászmérővel mérve, s elle ≥140/90 Hgmm. A vérnyomkek definícióját és osztályozás: táblázat tünteti fel (32).

A hipertónia kialakulásában inzulinizmusnak több vonatkozszerepe van. Dokumentált, hiperinzulinizmus a nátrium szorpció fokozódásához vesetubulusokban. A hiperinmus a szimpatikus idegrendszeását fokozza, ez a perifériákonstrikciót, következményes más-emelkedést eredményez. patikus tónusfokozódás követkemelkedik a nyugalmi szívfrel nő a perctérfogat is.

Metabolikus szindrómában, 2-es típusú cukorbetegségben rendő célvérnyomás <130/80. Ha előrehaladott renális érkíséri az állapotot (fehé >1g/die), akkor az elérendőnyomás 125/75 Hgmm (7).

Metabolikus szindrómában és pusú cukorbetegségben az artenzív kezelés jellegzetességmonoterápiával csak ritkán, ideig biztosíthatók a kívánatos tott vérnyomásértékek, a kórsorán általában kombinált keolykor hármas, vagy négyes kcíóra kényszerülünk (9, 26 okok miatt nem lehet nehezt a primer kombinációs kezelésem. A tartós kezelés során e részesítendőek azok az antihip szerek, amelyek napi egyszeri lással alkalmazhatók. A betegszakos ellenőrzése nemcsak (rendelőintézetben, vagy otthon valósított) vérnyomásmérést, időnkénti ABPM-vizsgálatot ban foglal (27, 31).

Tekintettel arra, hogy diabétes hipertónia esetén a kardiovaszkockázat jelentősen fokozot életmódbeli-étrendi tanácsok val egyidőben gyógyszeres kell indítani akkor, ha a vérnyc éri-meghaladja a 140/90 Hgmm. Ha az adott egyénnél csak normális vérnyomás állapíthat akkor kb. 3–4 hónapig élettrétrendi előírások betartását kégalmozni. Ha a vérnyomás a n

6. TÁBLÁZAT: A VÉRNYOMÁSÉRTÉKEK DEFINÍCIÓJA ÉS OSZTÁLYOZÁSA. HA A BETEG A SZISZTOLÉS ÉS DIASZTOLÉS VÉRNYOMÁSA ALAPJÁN KÜLÖNBÖZŐ KATEGÓRIÁBA ESIK, AKKOR A MAGASABB KATEGÓRIA ALKALMAZANDÓ.

| KATEGÓRIA                     | SZISZTOLÉS VÉRNYOMÁS | DIASZTOLÉS VÉRNYOMÁS |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| OPTIMÁLIS VÉRNYOMÁS           | <120 Hgmm            | <80 Hgmm             |
| NORMÁLIS VÉRNYOMÁS            | <130 Hgmm            | <85 Hgmm             |
| MAGAS-NORMÁLIS VÉRNYOMÁS      | 130–139 Hgmm         | 85–89 Hgmm           |
| ENYHE HIPERTÓNIA              | 140–159 Hgmm         | 90–99 Hgmm           |
| KÖZÉPSÚLYOS HIPERTÓNIA        | 160–179 Hgmm         | 100–109 Hgmm         |
| SÚLYOS HIPERTÓNIA             | ≥180 Hgmm            | ≥110 Hgmm            |
| IZOLÁLT SZISZTOLÉS HIPERTÓNIA | ≥140 Hgmm            | <90 Hgmm             |

makológiai intervenció eredményeképpen nem csökken a kívánatosnak tartott <130/80 Hgmm-re, akkor a magas normális vérnyomásértékkel rendelkezők esetében is antihipertenzív szer adása válik szükségessé. Mikro-, vagy makroalbuminuria önmagában indokolja az antihipertenzív szer (ACE-gátló, vagy ABR) adását, a vérnyomásértéktől függetlenül (4). A hipertónia kezelésében több hatástani csoport áll rendelkezésre.

#### ACE-GÁTLÓK

Diabéteszes nephropathia esetén, társuló kardiális érintettség esetén előnyben részesítendő. A szérumban kreatinin és kálium időszakos ellenőrzése kívánatos. Mellékhatásként improduktív köhögés jelentkezhet. E hatástani csoport valamennyi tagja megbízható vérnyomáscsökkentő, egyesekről (pl. captopril) az inzulinérzékenységet növelő hatást is leírták.

Az anyagcsere-semlegesség fontos körülmény. Egyes készítmények (pl. captopril, ramipril) alkalmazásakor a diabétesz manifesztációjának (az újonnan felismert diabétesz gyakoriságának) csökkenését is dokumentálták.

#### 3ÉTA-BLOKOLÓK

Nem nélkülözhetők a miokardiális inaktus szekunder prevenciójában, anjina pectorisban, bizonyos ritmuszavarok és tachycardia-hajlammal rendelkezők kezelésében. Csak kardioelektrik szert célszerű választani. Társuló perifériás verőérbetegség esetén kerülendő. A lipidprofil ellenőrzés, erectilis diszfunkciót okozhatnak. hypoglykaemia tüneteit egyes esetekben elfedhetik.

#### KALCIUMANTAGONISTA SZEREK

Elsősorban kombinációs kezelés céljaira alkalmasak a hosszú hatástartamú dihidropiridin-származékok és a phenylalkilamin-szerek. Idősebb korban, az izolált szisztolés hipertóniát jól befolyásolják. Lábszár-ödemat, obstipációt okozhatnak. A rövid hatású dihidropiridinek nem alkalmazhatók tartós kezelés céljaira.

#### DIURETIKUMOK

A tiazid-típusú diuretikumok alacsony dózisban, elsősorban kombinációban hasznosíthatók. Idősebb korban, izolált szisztolés hipertónia, illetve társuló kardiális elégtelenség esetén választandók. Anyagcserehatásuk kedvezőtlen is lehet. Szexuálisan aktív férfiaknál kerülendő. A kacsdiuretikumok jól használhatók előrehaladott veseszövődmény kezelésekor.

#### ALFA-1-ADRENERG-BLOKOLÓ SZEREK

Egyes képviselői (pl. doxazosin) metabolikus szindróma talaján fejlődő hipertónia kezelésében jól hasznosíthatók, mert az inzulinérzékenységet növelik, s anyagcsere-semlegesek. Inkább kombinációban választandók. Előnyös lehet társuló prosztata-hipertrofia esetén. Ortosztatikus hipotóniát okozó diabéteszes autonóm neuropátiában kerülendő, kardiális elégtelenség esetén nem javasolt.

#### ANGIOTENSIN-II-RECEPTOR-BLOKOLÓ (ARB) SZEREK

Diabéteszes nephropathia kezdeti, vagy előrehaladottabb stádiumában egyes képviselői bizonyítottan előnyösek. Kardiovaszkuláris érintettség esetén előnyben részesítendő. Az anyagcsere-semlegesség metabolikus szindróma esetén fontos körülmény. Egyes képviselői (pl. losartan) alkalmazása-

kor a 2-es típusú diabétesz manifesztációjának visszaszorulását dokumentálták. Nincs közvetlen adat arra nézve, hogy az ACE-gátlókhoz viszonyítva rendelkeznek-e többlet-előnyvel. ACE-gátló mellékhatás (pl. köhögés) és RAS (renin-angiotenzin-szisztéma) blokkolásának szükségessége esetén kézenfekvő választás lehet.

#### IMIDAZOLIN-1<sub>1</sub>-RECEPTOR-AGONISTA SZEREK

Szimpatikus túlsúly esetén, enyhe-középsúlyos hipertóniában jól alkalmazhatók.

### A SZÉNHIDRÁTANYAG- CSERE-ZAVAR KEZELÉSE METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN

A metabolikus szindróma kórfejlődésének kezdetén, a kompenzált inzulinrezisztencia stádiumában sem manifeszt cukorbetegség, sem annak előfázisai nem mutathatók ki, ezért gyógyszeres kezelés ekkor nem indokolt, csupán egészséges életmód, illetve a normális testsúlyra való törekvés ajánlható. A csökkent glükóztolerancia (IGT) stádiumában is csak életmód-változtatás (kalóriaszegény, növényi rostokban és egyszerűen telítetlen zsírsavakban dús diéta, rendszeres testmozgás) ajánlható. Noha újabb megfigyelések szerint gyógyszeres kezelés (acarbose, metformin) kivédte az IGT → diabetes mellitus átalakulást a vizsgált egyének egy részében (2, 11, 15), e két készítmény hazánkban ilyen indikációval jelenleg nincs regisztrálva.

A metabolikus szindróma kórfejlődése során kialakult manifeszt szénhidrát-anyagcsere-zavar kezelése gyakorlatilag megegyezik a 2-es típusú diabétesz kezelésével (9). Tekintettel arra, hogy e betegek szinte kivétel nélkül testsúlyfelesleggel rendelkeznek, s a háttérben az inzulinrezisztencia dominál, a készítmény megválasztásakor – az életmódbeli, étrendi előírások változtatlan hangsúlyozása mellett – előnyben részesülnek az ún. nem inzulin-szekretagóg szerek (alfa-glükózidáz-gátlók, biguanidok, tiazolidindionok).

#### AZ ALFA-GLUKOZIDÁZ-GÁTLÓK (HAZÁNKBAN: ACARBOSE)

Első szerként alkalmazhatók olyan elhízott 2-es típusú cukorbetegknél,

ahol a domináló anyagcsere-eltérést a posztprandiális vércukorszint emelkedése jelenti. Az acarbose a vékonybélben kompetitív módon gátolja az összetett szénhidrátok emésztését. Emiatt az abszorpció elhúzódik, az étkezés utáni vércukorszint csökken (ún. smoothing effect). A kisebb mértékű vércukorszint-emelkedés egyúttal kisebb mennyiségű inzulint mobilizál, így a kezelésnek béta-sejt protektív hatása is van.

**A BIGUANID-VEGYÜLETCSOPORT**

Világszerte leggyakrabban alkalmazott képviselője a metformin. A metformin első kezelésként ajánlható jelentősen elhízott, hiperinzulinémiás 2-es típusú cukorbetegnek, ha az éhomi vércukorszint, vagy az éhomi és a posztprandiális vércukorszint egyaránt magas.

A biguanid-származékok fő hatása a hepatikus glükózprodukciónak (és ezen belül elsősorban a glukoneogenezis, kisebb mértékben a glikogenolízis) gátlása. Minimális szénhidrát-felszívódást gátló hatásuk is van. A vegyületcsoport fő képviselője, a metformin fokozza a poszt-receptorális inzulinjelátvitelt („signal transduction”) korai lépését, a foszfatidil-inozitol-3'-kináz anyagcsereutát. Ez magyarázhatja azt az előnyös terápiás hatást, amit az inzulinrezisztencia néhány különleges formájában (acanthosis nigricans, hyperandrogenismus, policisztás ovarium szindróma, összefoglalóan: A-típusú inzulinrezisztencia) metforminkezelés mellett megfigyeltek.

**A TIAZOLIDINDIONOK (GLITAZONOK)**

Jelenleg érvényes alkalmazási előírata szerint monoterápiában nem használható a 2-es típusú diabétesz kezelésében (noha ez meglehetősen logikus lenne inzulinrezisztens állapotokban). A glitazonok (hazánkban elérhető képviselője: rosiglitazoin) alkalmazása jelenleg csak kombinációs kezelésben (zajló metformin-, vagy szulfanilurea-kezelés mellett) valósítható meg. A tiazolidindionok fő hatása a zsírsejtekben található nukleáris receptor-fehérje, a PPAR-gamma (peroxisoma proliferációt aktiváló receptor-gamma) stimulálásán át valósul meg, módosítják a zsírsejtek érési folyamatát, és így az inzulinra érzékenyebb „pre-adipocyták” keletkeznek.

Az inzulin hatására csökken a lipolízis, és ezáltal csökken a szabadzsírsav kinyerés. Mindezek következtében az izomsejt az energiaigényt csak a glükóz oxidációjából képes fedezni, az izomzat glükózfelvevétele tehát nő, a vércukorszint csökken.

Ezen túlmenően a glitazonok elősegítik az inzulinreceptor autofoszforylációját, másrészt poszt-receptorális hatással fokozzák az intracelluláris inzulinjelátvitelt. Lipidcsökkentő hatásuk is bizonyított (25).

A 2-es típusú diabétesz progressziója kapcsán a korai inzulinválasz gyakorlatilag megszűnik, és egy idő múlva csökken a késői inzulinsekreció is.

A betegségnek ebben a fázisában indokoltá válhat az inzulinsekreció fokozó gyógyszerek (szulfanilureák, prompthatású inzulinsekretagóg szerek) adása is. A bővülő választék lehetővé teszi az egyénre szabott terápia megvalósítását (50).

**SZULFANILUREÁK**

Az antidiabetikus gyógyszerek „klaszszikus” családját képezik, világszerte a legelterjedtebb orális antidiabetikumok. A bétasejt-membrán specifikus, ATP-dependens K-csatornához kötődve fokozzák az inzulin kiáramlását. Hatásukra (a készítmények egyedi tulajdonságaitól váltakozóan) elhúzódó inzulin kiáramlás-fokozódás jön létre. A glibenclamid a leghosszabb hatású szer, egyúttal a legolcsóbb készítmény is. Mikronizált formájának jobb a biohasznosulása. A glimepirid szintén elhúzódó hatású, de jelentős extrapancreatikus hatásokkal is rendelkezik, és minimális a negatív kardiovaszkuláris hatása. A gli-clazidnak gyakorlatilag nincs negatív kardiovaszkuláris hatása, ugyanakkor előnyös haemoreológiai és antioxidatív tulajdonságokkal bír. A gli-liquidon előnye, hogy veseelégtelenségben is adható. A gli-

pizid viszonylag gyors korai hatással rendelkezik.

A prompt hatású inzulinsekretagóg szerek két képviselője a repaglinid és a nateglinid (19). Az előbbi a vércukorszint csökkentésére szolgál, az ún. meglitinid-család tagja, az utóbbi egy aminosav (D-fenilalanin) származék.

Mindkét vegyület a béta-sejtje dependens K-csatornához (a szulfanilureákkal azonos receptorhoz) kötődve fokozza az inzulin felszabadulást, de a receptor más alellomosaival is kötődnek, mint a szulfanilureákkal. A kötődés ideje nagyságrendje 2-3 óra. Ebből következik, hogy az étkezés utáni inzulinválasztást nem befolyásolják a késői inzulinválasztást.

Előnyként jelentkezik, hogy a hypoglykémia ritkábban okoznak, testsúlyra mellékhatásuk is kevésbé kifejezett, a beteg számára flexibilisebb életvitelt biztosítanak. A 2-es típusú diabétesz progressziója során, szulfanilurea-rezisztenciában is lehet az inzulin terápia bevezetése. Sor kerülhet „bed-time” inzulinra, gyakori választás lehet a kombinált premix inzulin adása, de alkalmazható természetesen az intenzív korai inzulinkezelés is. Egyes esetekben előnyös lehet az ultragyors hatású inzulinanalóg is. Az antidiabetikus készítmények (mikro- és makroangiooprotektív) célértékeit 2-es típusú diabéteszben a 7. táblázat tünteti fel.

**A METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN SZENVEDŐK HOLISZTIKUS SZÉLESÍTÉSÉNEK KEZELÉSVEZETÉSE**

A metabolikus szindróma igazi lényege az akcelerált ateroszklerózis kialakulása jelenti. A patomechanika

7. TÁBLÁZAT: A VÉRCUKOR- ÉS HBA<sub>1c</sub>-CÉLÉRTÉKEK A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN SZENVEDŐK KEZELÉSÉNEK (\*STANDARDIZÁLT [DCCT] MÓDSZERREL MÉRVE)

|                                       | KISFOKÚ KOCKÁZAT | MAKROANGIOPÁTIÁ KOCKÁZATA | MIKRO- ÉS MAKROANGIOPÁTIÁ KOCKÁZATA |
|---------------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| HBA <sub>1c</sub> *                   | ≤6,5%            | >6,5%                     | >7,5%                               |
| ÉHOMI VÉRCUKOR (VÉNÁS PLAZMA)         | ≤6,0 mM          | >6,0 mM                   | ≥7,0 mM                             |
| ÉTKEZÉS UTÁNI VÉRCUKOR (VÉNÁS PLAZMA) | <7,5 mM          | ≥7,5 mM                   | >9,0 mM                             |



- tion, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults — The Evidence Report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl): S 51–210.
36. O'Dea K. Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian Aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. *Diabetes* 1984; 33: 596–603.
37. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, et al. The mevalonate pathway: importance in mesangial cell biology and glomerular disease. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 173–179.
38. Paragh Gy, Balogh Z. A citokróm rendszer szerepe a statinok metabolizmusában. *Táplálkozás, Allergia, Diéta* 1998; 5–6: 12–16.
39. Ricardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome — the optimal diet. *Brit J Nutr* 2000; 83 (Suppl 1): S 143–148.
40. Saisho Y, Morimoto A, Umeda T. Determination of farnesyl pyrophosphate in dog and human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Biochem* 1997; 252: 89–95.
41. Sjöström L, Rissanen A, Anderson T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352: 167–172.
42. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables. Medpharm, Stuttgart, 2000.
43. STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2119–2125.
44. Tuomilehto J, Lindröm J, Eriksson K, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
45. U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157–160.
46. Udvardy M, Káplár M, Pfliegler Gy. Diabeteses angiopathia és haemostasis. In: Leövey A, editor. *A klinikai endokrinológiai és anyagcsere-betegségek kézikönyve*. Budapest: Medicina; 2001. p. 923–926.
47. Udvardy M. Az antiitromboticus kezelés újabb útjai. In: Boda Z, Rák K, Udvardy M, editors. *Klinikai hemosztazológia*. Budapest: Springer; 2000. p. 255–266.
48. Uusitupa M. Lifestyles matter in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1650–1651.
49. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
50. Winkler G. Van-e helye sulfanylureák adásának a ma orális antidiabetikus kezelésében? *Diabetologia Hungarica* 1998; 6 (Suppl 3):, 30–34.