

PARAGH GYÖRGY DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Belgyógyászati Intézet, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

AZ INZULINREZISZTENS ÁLLAPOTOK ÉS A KARDIOVASZKU- LÁRIS BETEGSÉGEK KEZELÉSÉNEK LEHETSÉGES MOLEKULÁRIS TÁMADÁSPONTJAI

A SEJTEK MŰKÖDÉSÉHEZ SZÜKSÉGES MILIÓ KIALAKÍTÁSÁBAN IGEN JELENTŐS SZEREPE VAN AZ ENDOKRIN ÉS ANYAGCSERE RENDSZERNEK. A HORMONKÖLCSONNATÁSOK EREDŐJEKÉNT JÖNNEK LÉTRE AZOK A RECEPTORAKTIVITÁSOK, AMELYEK BIZTOSÍTJÁK A SEJTEKNEK A GLÜKÓZ FORMÁJÁBAN TÖRTÉNŐ ENERGIAFELVÉTELT ÉS REAKCIÓJUKAT A KÜLSŐ KÖRNYEZETI INGEREKRE. A KERINGÉSBEN LÉVŐ GLÜKÓZ FELVÉTELÉT A SEJTEK FELSZÍNÉN LÉVŐ GLÜKÓZ-TRANSPORTER RECEPTORAKTIVITÁS HATÁROZZA MEG, AMELY INZULINFÜGGŐ. NAPJAINK EGYIK KOMOLY KIHÍVÁSA AZ ELHÍZÁS ÉS A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ, AMELYEK KÖZÖS JELLEMZŐJE AZ INZULINREZISZTENCIA; ENNEK KÖVETKEZTÉBEN KÁROSODIK A SEJTEK GLÜKÓZFELVÉTELE, ENERGIA-HOMEOSZTÁZISA. A RENIN-ANGIOTENZIN-RENDSZER GÁTLÓI ÉS KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK OLYAN INTRACELLULÁRIS ÉS KÖRNYEZETI VÁLTOZÁSOKAT HOZNAK LÉTRE, AMELYEK EREDMÉNYEKÉNT OPTIMALIZÁLÓDIK A SEJTEK ELEKTROLIT MILIÓJE, CSÖKKEN AZ ANGIOTENZIN ÉS A KATEKOLAMINOK IRÁNTI ÉRZÉKENYSÉG ÉS ÍGY JAVUL A HIPERTÓNIA. A RIZIKÓFAKTOROK KEZELÉSÉN KÍVÜL ÚGY IS TUDJUK MÉRSÉKELNI AZ ISZKÉMIÁS TÜNETEK KIALAKULÁSÁT, HA A SZÍVIZOMSEJTEK OXIGÉN FELHASZNÁLÁSÁNAK OPTIMALIZÁLÁSÁN KERESZTÜL CSÖKKENTJÜK AZ OXIGÉN KÍNÁLAT ÉS -SZÜKSÉGLET KÖZÖTTI DISZKREPANCIA. ÍGY A SEJTMŰKÖDÉSEK KÜLÖNBÖZŐ SZINTJEIRE HATVA HATÉKONY MÓDON MÉRSÉKELHETJÜK A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK HATÁSÁT, ILLETVE A MÁR KIALAKULT ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG ROMLÁSÁT IS MEGELŐZHETJÜK.

Kulcsszavak: inzulinrezisztencia, metabolikus szindróma, iszkémiás szívbetegség, AMPK

THE POTENTIAL TARGETS OF TREATMENT OF INSULIN RESISTANCE AND CARDIOVASCULAR DISEASES. THE ENDOCRINE AND METABOLIC SYSTEM PLAYS A PIVOTAL ROLE IN THE MAINTENANCE OF THE INTRACELLULAR MILIEU. HORMONAL INTERACTIONS RESULT IN OPTIMAL RECEPTOR ACTIVITIES PROVIDING ENERGY UPTAKE FOR THE CELLS IN THE FORM OF GLUCOSE AND THEIR REACTION TO EXTERNAL STIMULI. THE UPTAKE OF CIRCULATING GLUCOSE IS DETERMINED BY THE INSULIN-DEPENDENT ACTIVITY OF GLUCOSE TRANSPORTERS. OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS ARE MAJOR CHALLENGES OF MEDICINE RECENTLY, LEADING TO IMPAIRED CELLULAR GLUCOSE UPTAKE AND ENERGY HOMEOSTASIS. INHIBITORS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS ALTER INTRA- AND EXTRACELLULAR AMBIENCE, LEADING TO OPTIMAL CELLULAR ELECTROLYTE MILIEU TOGETHER WITH DECREASED SENSITIVITY TO ANGIOTENSIN AND KATECHOLAMINES RESULTING IN THE AMELIORATION OF HYPERTENSION. BESIDES TREATING THE RISK FACTORS, WE COULD DECREASE THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC COMPLAINTS BY OPTIMIZING THE MYOCARDIAL OXYGEN CONSUMPTION LEADING TO REDUCED DISCREPANCY BETWEEN OXYGEN SUPPLY AND DEMAND. THUS, MODULATING DIFFERENT LEVELS OF CELLULAR FUNCTION, WE COULD EFFICIENTLY REDUCE THE HARMFUL EFFECTS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS OR DELAY THE PROGRESSION OF THE ALREADY PRESENT ISCHEMIC HEART DISEASE.

Keywords: insulin resistance, metabolic syndrome, ischemic heart disease, AMPK

AZ ELHÍZÁS ÉS A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG GYAKORISÁGA

A XXI. század medicinájának egyik legnagyobb kihívása az elhízás. 2005-ben 1,6 milliárd túlsúlyos és mintegy 400 millió elhízott volt a világon, míg 2015-re várhatóan 2,3 milliárd túlsúlyossal és 700 millió elhízottal kell számolnunk. Magyarországon Bíró és Zajkás 1985 és 1988 között végzett felmérése alapján a férfiak 58%-a és a nők 61%-a volt túlsúlyos; míg a férfiak 9%-a, a nők 15%-a volt elhízott (1). Halmy vizsgálatai alapján pedig a vizsgált populáció 40%-a túlsúlyos, 20%-a elhízott volt (2). A populációs szintű jelentőséget különösen növeli az, hogy egyre fiatalabb korban jelentkezik az obesitas: az Amerikai Egyesült Államokban a 6-11 évesek 25-30%-a, a pubertáskorúak 15-20%-a már elhízott. A mozgásszegény életmód, az energiadús táplálkozás eredményeként megváltozik a szervezet homeosztázisa és energiaszabályozása, így olyan metabolikus változások alakulnak ki, amelyek inzulinrezisztenciát hoznak létre. Ezzel is magyarázható, hogy az obesitással párhuzamosan nő a 2-es típusú diabétesz előfordulása: 2007-ben 246 millió diabéteszes beteg volt, míg 2025-re már 380 millióra becsülik ezen betegek számát (3-5).

2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN ÉSZLELHETŐ JELLEGZETES METABOLIKUS ELTÉRÉSEK

A 2-es típusú cukorbetegségben megváltozik a vázizomzat, a zsír- és májsejtek inzulinérzékenysége, ezért ezek a sejtek nem tudnak megfelelő mértékben felvenni glükózt. A zsírsejteken emellett nem érvényesül az inzulin lipolízist gátló hatása sem, amelynek következtében a fokozott mértékben kiáramló szabad zsírsavak (free fatty acids, FFA) tovább rontják az inzulinrezisztenciát (1. ábra). A magas vércukorszint a pancreas β -sejtjeinek fokozott aktivációját létrehozva hyperinsulinaemiát eredményez. A hyperglykaemia, hyperinsulinaemia, és a megnövekedett FFA-szint fokozza a máj endogén lipid szintézisét és very-low density lipoprotein (VLDL)-termelését, ugyanakkor csökken a trigliceridben

gazdag lipoproteinek lebontása, így hypertrigliceridaemia, alacsony high-density lipoprotein (HDL)-szint, és aterogén kicsi-denz low-density lipoprotein (small dense LDL, sdLDL) felhalmozódása figyelhető meg (6). Ezen kívül a Na^+/K^+ -ATP-áz, az Na^+/H^+ -pumpa, és a Ca^{++} -ATP-áz aktivitások megváltozása miatt nő az intracelluláris nátrium-koncentráció, amelyet az intracelluláris kalcium-koncentráció növekedése kísér. Az ilyen sejtek fokozottan érzékenyek az angiotenzin-II és a katekolaminok iránt, aminek következtében a vérnyomás emelkedése figyelhető meg (7). Fentiekén kívül a hipertóniához hozzájárul az is, hogy az inzulinrezisztencia miatt a vesék nátrium kiválasztása csökken, így folyadékretenció alakul ki (2. ábra).

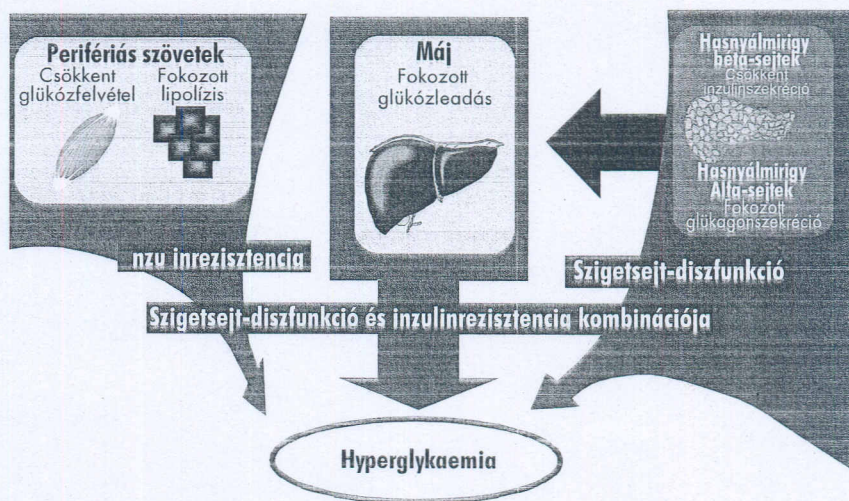
A diabétesz, a hipertónia, a dyslipidaemia és az obesitas társulása alakítja ki a metabolikus szindrómát, amelyben fokozódik a szív-érrendszeri betegségek

kialakulásának veszélye: a 2-es típusú diabéteszben 2-4-szeresére nő a cerebrovaszkuláris betegség és a stroke előfordulási gyakorisága, míg a nem traumás eredetű lábamputáció 60%-áért szintén a 2-es típusú cukorbetegség felel, emellett a felnőtt lakosság körében kialakuló veseelégtelenség 44%-áért szintén a diabétesz tehető felelőssé. Mindezek eredményeként a betegek élettartama 5-10 évvel csökken az egészséges társaikhoz képest (8).

A VÉRCUKORKONTROLL HATÁSA A DIABÉTESZ SZÖVŐDMÉNYEIRE

Ennek megítélésében 1-es típusú diabéteszes betegeken a Diabetes Control és Complication Trial (DCCT) nevű tanulmány segített, amelyet 1983 és 1993 között végeztek: a betegeknél 6%-os HbA_{1c} -érték elérése 76%-kal csökkentette a szem, 50%-kal a vese és 60%-kal

1. ÁBRA: A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ PATOFIZIOLÓGIÁJA



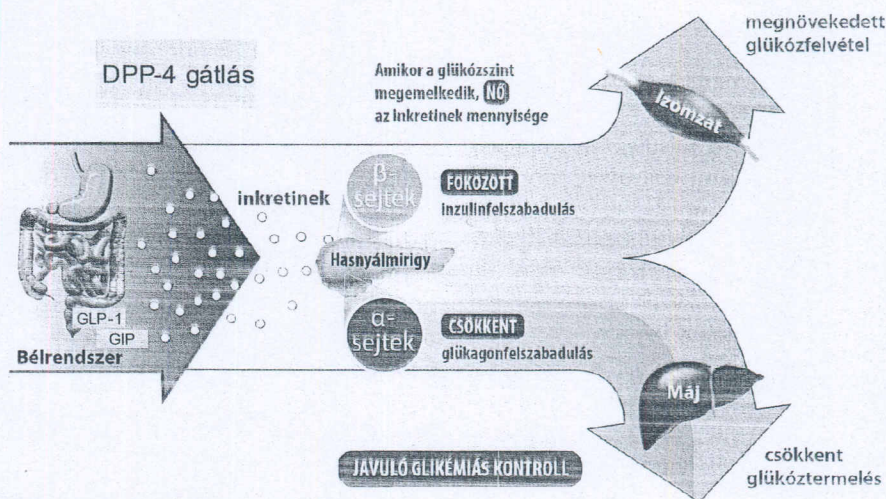
2. ÁBRA: METABOLIKUS ELTÉRÉSEK 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN

- INZULINREZISZTENCIA - SZIGETSEJT-DISZFUNKCIÓ - A MÁJ FOKOZOTT GLÜKÓZLEADÁSA - A ZSÍRSZÖVET FOKOZOTT LIPOLÍZISE	- EMELKEDETT INTRACELLULARIS Na^+ ÉS Ca^{++} KONCENTRÁCIÓ - SYMPATHICOTONIA
- ATHEROGEN DYSLIPIDAEMIA - HYPERTRIGLICERIDAEMIA - ALACSONY HDL - EMELKEDETT sdLDL	- RAS-AKTIVÁCIÓ - ANGIOTENZIN-II ÉS KATECHOLAMIN IRÁNTI ÉRZÉKENYSÉG FOKOZÓDÁSA
	FOLYADÉKRETENCIÓ

a neuropátiás szövődményeket (9). Az UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) nevű tanulmányban 2-es típusú diabeteszes betegeket vizsgálva azt mutatták ki, hogy a szoros vércukorkontroll jelentős mértékben csökkentette a szövődményeket: így a cukorbetegséggel összefüggő halálozás rizikója 1%-os HbA_{1C} -csökkenés esetén 21%-kal, a miokardiális infarktus rizikója 14%-kal, a mikrovaskuláris szövődmények rizikója 37%-kal, az amputáció, vagy perifériás érbetegség miatti halálozás 43%-kal csökkent (10). Ezek az adatok azt mutatták, hogy a diabeteszes betegeknél alkalmazott szoros vércukorkontroll mind a mikro-, mind a makrovaskuláris szövődményeket jelentős mértékben csökkentheti. Ugyanakkor az ACCORD- (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) vizsgálatban nagyszámú beteganyagon azt találták, hogy az alacsonyabb ($<6\%$) HbA_{1C} -érték mellett nőtt a szív-érrendszeri halálozás, ezért a vizsgálatot előbb be is kellett fejezni (11). Ez arra utal, hogy nem minden esetben célravezető a minél alacsonyabb vércukorérték.

A fenti eredményeket is figyelembe véve az amerikai és európai tudományos társaságok (American Diabetes Association; ADA és az European Association for the Study of Diabetes; EASD) 2009-ben megfogalmazták a 2-es típusú diabetesz kezelésének az algoritmusát, amelynek alapján a diagnózis felállítását követően életmódbeli változtatás és metformin terápia javasolt (12). Amennyiben így nem érjük el a kívánt 7%-os HbA_{1C} -értéket, szulfonilurea, pioglitazon, dipeptidil peptidáz-4 (DPP-4)-gátló, vagy glucagon-like peptid-1 (GLP-1) analóg hozzáadása jön szóba. Az ACCORD-vizsgálat eredményeinek elemzése arra hívták fel a figyelmet, hogy a nemkívánatos kardiovaszkuláris események kialakulásában a hypoglykaemia gyakoribb volta szerepet játszhatott (11). Ezért a kombinációs kezelésnél is kívánatos a nem-hipoglykaemizáló új típusú gyógyszerek adása, így a DPP-4-gátlók, vagy GLP-1-mimetikumok alkalmazása (3. ábra). A GLP-1 és a GIP (glucose-dependent insulintropic peptide) a gasztrointesztinális traktusban szabadul fel és fokozza az inzulinsekreciót, gátolja a glukagon termelődését, valamint elősegíti a béta-sejtek számának megőrzését úgy, hogy nem vált ki

3. ÁBRA: AZ INKRETINHATÁSON ALAPULÓ ANTIDIABETIKUMOK HATÁSMECHANIZMUSA



hypoglykaemiát és testsúlycsökkenést hoz létre (13). A GLP-1 az ileum L-sejtjeiben, míg a GIP a jejunum K-sejtjeiben termelődik. Számos sejt és szövet hordoz inkretinreceptorokat, így pl. a szív, az erek, a központi idegrendszer, a gasztrointesztinális traktus, a zsírsejtek és a mellékvese. Ezen új készítmények mertforminnal történő kombinációja során javult az inzulinérzékenység, csökkent a testtömeg, és szignifikánsan javult a vércukorszint (14).

AZ ANTIHIPERTENZÍV KEZELÉS LEHETŐSÉGEI 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN ÉS ELHÍZÁSBAN

Ezen betegségekben szimpatikus túlsúly figyelhető meg, amelynek eredményeként az arteriolák szűkülete, szívfrekvencia-növekedés és a renin-angiotenzin-rendszer (RAS) aktivitásának fokozódása jön létre. Az angiotenzin-II az 1-es típusú receptorait stimulálva szívizom-hipertrofiát, szisztémás vazokonstriktort hoz létre; a mellékvesekéreg aldosteron szekrécióját fokozva pedig csökkenti a vese nátrium kiválasztását és folyadékretenciót okoz, ezzel tovább rontva az inzulinrezisztenciát kísérő folyadékvisszatartást. Az intracelluláris nátrium és kalcium felhalmozódásának eredményeként aktomiozin komplex aktiválódás és simaizomsejt kontrakció jön létre, ami fokozza a perifériás vaszkuláris rezisztenciát, így hipertónia alakul ki.

Fenti patomechanizmusok ismeretében olyan gyógyszereket kell elsősor-

ban alkalmaznunk, amelyek csökkentik a RAS aktivitást, a folyadékretenciót, és gátolják az intracelluláris kalcium felhalmozódást. A vérnyomáscsökkentők közül elsősorban az angiotenzin konvertáló enzim (ACE)-gátlók, az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k) és a kalciumcsatorna-blokkolók (CCB-k) alkalmazása kerül előtérbe, mivel ezek a szerek nem okoznak dyslipidaemiát és nem rontják az inzulinrezisztenciát. Hasonló megfontolások alapján a diuretikumok közül elsősorban az indapamid alkalmazása jön szóba; emellett még kevés a rendelkezésre álló tapasztalat, de ígéretesnek tűnik a direkt reningátló, az aliskiren is. A RAS antagonistái számos támadásponton javítják az anyagcserehelyzetet és az ateroszklerózis progressziója ellen hatnak: fokozzák a vázizomzat vérátáramlását, csökkentik a szimpatikus aktivitást, javítják a hasnyálmirigy vérrellátását, fokozzák a nitrogén-monoxid (NO) termelést, valamint a káliumretenció révén elősegítik az inzulin szekrécióját. Emellett fokozzák az adiponektin szekréciót, csökkentik a lipolízist és elősegíti a zsírsejtek differenciálódását, amely folyamatok szintén javítják az inzulinérzékenységet (15). A dihidropiridin típusú CCB-k fokozzák az endotheliális NO biológiai hasznosulását, ezen kívül elősegítik a kontraktilis típusú simaizomsejtek számának növekedését, amelyen keresztül ki tudják fejteni a hatásukat (16).

A szimpatikus aktivitás csökkentésére alkalmazhatók a β -adrenerg receptor-blokkolók is, de tudni kell azt, hogy

ezek a gyógyszerek (különösen az 1. és 2. generációs készítmények) test-súlygyarapodást és inzulinrezisztencia fokozódását válthatják ki, és kedvezőtlenül befolyásolják a lipidprofilot. Elsősorban iszkémiás szívbetegségben javasolt alkalmazásuk.

A STATINOK SZEREPE A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓBAN

A korábbi prospektív multicentrikus tanulmányok azt igazolták, hogy a lipidcsökkentők közül a statinok, amelyek a máj citokróm P450 rendszeren keresztül metabolizálódnak, szignifikánsan csökkentik az LDL és az összkoleszterin szintet és ezzel arányosan csökken a kardiovaszkuláris események száma és a kardiovaszkuláris halálozás (17–24). Az LDL csökkentése kívül megfigyelhető a statinok ún. pleiotróp hatása is (4. ábra), amelynek eredményeként csökken a thromboxán A2 és az endothelin szintje, gátolódik a trombocita aggregáció és a simaizomsejt proliferáció, fokozódik az NO szintje és a plakk stabilabbá válik (25). A statinokat a metabolikus szindrómás betegek széles körénél alkalmazzuk a hyperlipidaemia gyakori előfordulása miatt, kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást csökkentő hatásuk jól ismert diabéteszes és nem diabéteszes egyéneknél (HPS – Heart Protection Study és CARDS – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) (26–29).

Ugyanakkor számos bizonyíték van arra vonatkozólag, hogy a statinok klinikai haszna – pleiotróp hatásuknál fogva – túlmutat azok lipidcsökkentő hatásán. A statinok koleszterin-csökkentő hatásukat a hidroximetil-glutaril-koenzimA (HMG-CoA) reduktáz gátlásán keresztül fejtik ki, az enzimaktivitás csökkenése pedig aktiválja az adenosin-monofoszfát- (AMP)-aktivált protein kináz (AMPK) enzimet (30). Xenos és munkatársai igazolták azt, hogy az AMPK és az endothelialis NO-szintetáz (eNOS) expressziója már 2 nappal a fluvastatin kezelést követően fokozódott humán endothelialis sejteken (31). Sun és munkatársai azt találták, hogy az atorvastatin és a lovastatin gyors AMPK, eNOS és ACC (acetyl-CoA karboxiláz) aktivációt hoz létre egér myocardiumban és endothelialis

4. ÁBRA: A STATINOK PLEIOTRÓP HATÁSAI

- | | |
|---------------------------------|---|
| ⇒ CSÖKKENT VÉRLEMEZKE AKTIVÁCIÓ | ⇒ SIMAIZOMSEJT-HIPERTROFIA ÉS -HYPERPLASIA GÁTLÁS |
| ⇒ ANTITROMBOTIKUS HATÁS | ⇒ VÁZODILATÁCIÓ |
| ⇒ ANTI-INFLAMMATORIKUS HATÁS | ⇒ PLAKK STABILITÁS FOKOZÁSA |
| ⇒ ENDOTHEL-DISZFUNKCIÓ JAVÍTÁSA | |

5. ÁBRA: A TRIMETAZIDIN METABOLIKUS HATÁSAI

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ⇒ A GLÜKÓZ-OXIDÁCIÓ ÉS AZ ATP-TERMELÉS HATÉKONYSÁGA ↑
– MITOKONDRIÁLIS ZSÍRSAV-OXIDÁCIÓ RÉSZLEGES GÁTLÁSA
– HOSSZÚ LÁNCÚ 3-KETOACIL-CoA-TIOLÁZ ENZIM GÁTLÁSA
– PIRUVÁT-DEHIDROGENÁZ AKTIVITÁS FOKOZÁSA | ⇒ INTRACELLULÁRIS ACIDOSIS ↓ |
| ⇒ INTRACELLULÁRIS Na^+ ÉS Ca^{++} KONCENTRÁCIÓ ↓ | ⇒ OXIDATÍV STRESSZ ↓ |
| | ⇒ CARDIALIS INFLAMMATIO ÉS FIBROSIS ↓ |
| | ⇒ APOPTOSIS ↓ |

sejteken (30). Az endothelialis funkcióra gyakorolt kedvező hatás hátterében az eNOS fokozott aktivációja, valamint anti-inflammatorikus és anti-atherogén hatások állhatnak (26–28, 32–35), ezek alapján megállapítható az, hogy AMPK aktiváció kulcsszerepet játszhat a statinok kardiovaszkuláris pleiotróp hatásában.

AZ AMPK AKTIVÁLÁS JELENTŐSÉGE METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉGBEN

A metabolikus szindrómában a kardiovaszkuláris rizikófaktorok együttes előfordulása fokozza az érlemezés progresszióját és jelentősen nő a kardiovaszkuláris szövődmények kockázata. Ez is hozzájárulhat ahhoz, hogy szívelégtelenség éves prevalenciája az Egyesült Államokban meghaladja az 5 milliót és közel 1 millió dekompenzált beteget hospitalizálnak (36). A szívelégtelenség továbbra is megmaradt a halálozás vezető okaként, ugyanakkor a fentebb is említett gyógyszerek és beavatkozások, reszinkronizációs kezelések jelentősen javították a betegek életminőségét és élettartamát (37, 38).

A szívelégtelen betegek myocardiumában a mitokondriális oxidatív foszforiláció károsodása, a glükóz- és a zsírsav-oxidáció közötti egyensúly eltolódása figyelhető meg a glükóz-oxidáció kárára, amely a kontraktilis funkció csökkenésében és a dekompenzáció romlásában nyilvánul meg (39, 40). Ezen metabolikus állapot módosításának egyik lehetséges alternatívája a trimetazidin (5. ábra), mivel a zsírsavak β -oxidációja felől a hatékonyabb oxigénfelhasználást biztosító glükóz-oxidáció irányába fordítja az energiatermelő folyamatokat és fokozza a piruvát-dehidrogenáz aktivitását azáltal, hogy gátolja a mitokondriumban a hosszúláncú 3-ketoacil-CoA-tioláz enzimet (41). Ezáltal javul a glükóz-oxidáció hatékonysága, csökken az intracelluláris nátrium- és kalcium-felhalmozódás és az intracelluláris acidosis (37, 38). A trimetazidin az oxidációs folyamatok modulálásán keresztül elősegíti a hatékonyabb adenosin trifoszfát- (ATP)-termelést, csökkenti az oxigéngyökök által indukált sejtkárosodást és gátolja a szívizomzat fibrosist és gyulladását (39), valamint a MAPK (mitogen-activated protein kinase) útvonalon keresztül gátolja az apoptosist (40).

Ismert, hogy a szívizomzat inzulinérzékenysége csökkent szívelégtelenség-

ben és a glükóz helyett elsődlegesen zsírsavakat vesz fel a keringésből és azokat hasznosítja elsődlegesen (42, 43). A trimetazidin ugyanakkor – ahogy fentebb említettük – részlegesen gátolja a zsírsavoxidációs folyamatokat és javítja az inzulinérzékenységet (44). Más tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy a β -blokkolók csökkentik szívéltelen beteg myocardiumában a szabad zsírsavak keringésből történő felvételét (45, 46). A trimetazidin kedvező hatása azon egyéneknek is jelentkezik, akik β -blokkoló kezelésben részesülnek, emellett a készítmény részlegesen gátolja az zsírsavoxidációban résztvevő enzimeket (41, 47). Az AMPK a sejtek fontos energia-érzékelője, egyfajta metabolikus szenzora. Az AMPK 3 (α , β , γ) alegységből áll, mindegyiknek legalább 2 izoformja van. Az α -alegység felel a katalitikus aktivitásért, míg a β - és γ -alegység szabályozó funkciót lát el és fenntartja a komplex stabilitását. Az α 2 alegység védi a vascularis endotheliumot az oxidatív stressztől, mivel gátolja a NADPH- (nikotinamid-adenin dinukleotid foszfát)-oxidázt és így a reaktív oxigén gyökök képződése ellen hat (48). Védő hatását erősíti, hogy a fentiek mellett elősegíti a szabadgyökök szintjét csökkentő szuperoxid-dizmutáz és glutation-peroxidáz enzim aktiválódását (49). Az AMPK hatással van a zsír- és szénhidrát-

anyagcserében kulcsszerepet játszó acetyl-CoA-karboxilázra, HMG-CoA reduktázra és glikogén-szintetázra is (50). Az AMPK a fokozott sejtproliferációval járó betegségek, így az atherosclerosis és a daganatos betegségek kezelésében is alternatívát jelenthet (51); és szabályozza a lipid- és glükóz-metabolizmusban szerepet játszó gének transzkripcióját (52, 53), amelyek kóros szabályozása a korábban említett elhízás során az inzulinrezisztencia és dyslipidaemia kialakulásához vezet.

Hardie úgy jellemezte az AMPK-t, mint egy „üzemanyagmérő műszert”, amely az energiasztátusz őre, amely a szervezet energia-egyensúlyában kulcsszerepet játszik (54); az AMPK aktiválódás szívizom-ischaemiában kisebb mértékű szívizomkárosodást és gyorsabb felépülést eredményez, mivel az ATP ilyenkor az energiahatékonyabb glükóz-metabolizmusból származik (55, 56). Az AMPK γ -alegységének mutációja Wolff-Parkinson-White (WPW) szindrómát hoz létre, amelyet a szívizomban glikogén felhalmozódás kísér (57). Az enzim fokozza az eNOS aktivációját és így a nitrogén-monoxid termelődését, valamint az angiogenesisre is hatással van, elősegítve a HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) és a VEGF (vascular endothelial growth factor) utakat és gátolva az angiotenzin-II által indukált simaizomsejt-proliferációt (58, 59). Az

AMPK a májban gátolja a lipogenezist és az ectopiás zsírfelhalmozódást (50). Minokoshi és mtsai azt igazolták, hogy az arcuatus és paraventricularis magvakban az AMPK aktivitás leptinnel történő gátlása étvágycsökkentő és testsúlycsökkentő hatást fejtett ki (60). Yamauchi és mtsai arra hívták fel a figyelmet, hogy az adiponektin az AMPK úton keresztül fokozza a glükózfelhasználást és a zsírsavoxidációt (61). Az adiponektin expresszió fokozódása ischaemia-reperusió állatmodellben csökkentette a szívinfarktus méretét, javította a balkamra-funkciót és a fokozta a koronária-átáramlást, amely hatást az AMPK-n keresztül létrejövő eNOS aktivációval magyarázták (62). A fenti adatok is azt mutatják, hogy az AMPK a sejtek metabolikus szenzoraként és szabályozójaként mintegy „karmester” működik, így jelentős szerepet játszik a sejtek élettani folyamataiban. Így azon szerek, mint pl. a trimetazidin, metformin, statinok, amelyek AMPK aktivációt hoznak létre, jelentős biológiai hatással is rendelkeznek és kedvezően befolyásolják azokat az anyagcserefolyamatokat, amelyek az inzulinrezisztencia és a dyslipidaemia kialakulásához vezetnek elhízottakban és 2-es típusú cukorbetegekben; így jelentős szerepük lehet ezen betegek kiküszöbölésére állapotának rendezésében, valamint életminőségének javításában.

Az itt közölt információk a szerzők véleményét tükrözik. Bármely említett készítmény használatakor az alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. Bíró Gy, Antal M, Zajkás G. A magyarországi lakosság egy csoportjának táplálkozási vizsgálata 1992–1994 között. Népegészségügy 1996; 77: 3–13.
2. Halmy L. Az elhízás definíciója, hazai epidemiológiája. Konszenzus konferencia az elhízásról. Panoráma Kiadó; Budapest: 1998.
3. Diabetes Prevalence: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=264>. 2007.
4. Diabetes Facts and Figures. <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=6>. 2007.
5. Did You know? <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=3896906B-C026-2FD3-87B73F80BC22682A>. 2007.
6. Fülöp P, Paragh G. A steatosis kialakulásának pathomechanizmusai. Orv Hetil 2010; 151 (9): 323–329.
7. Nguyen Dinh Cat A, Touyz RM. Cell signaling of angiotensin II on vascular tone: novel mechanisms. Curr Hypertens Rep 2011; 13 (2):122–128.
8. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#fast>;
9. The National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC) is a service of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>. 2008.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321 (7258): 405–412.
11. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358 (24): 2545–2559.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009; 52 (1): 17–30.
13. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007; 9 (2): 194–205.
14. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care 2006; 29 (12): 2638–2643.
15. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab 2004; 30: 498–505.
16. Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A, et al. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. Involvement of endothelial nitric oxide. Pharmacology 2003; 69 (4): 171–176.
17. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376 (9753): 1670–1681.
18. Hultén E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a

- meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166 (17): 1814–1821.
19. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1556–1565.
 20. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007; 100 (11): 1659–1664.
 21. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282 (24): 2340–2346.
 22. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (9): 1071–1080.
 23. McConnachie L, Bodor M, Kowdley K, et al. Human liver cytochrome P450 2D6 genotype, full-length messenger ribonucleic acid, and activity assessed with a novel cytochrome P450 2D6 substrate. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75 (4): 282–297.
 24. McConnachie LA, Bodor M, Phillips B, et al. An RT-PCR-based strategy to estimate full-length CYP2D6 mRNA copy number. *Genet Test* 2004; 8 (3): 313–318.
 25. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5A): 24F–33F.
 26. Laufs U, Gertz K, Dornagl U, et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res* 2002; 942 (1–2): 23–30.
 27. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31 (10): 2442–2449.
 28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 685–696.
 29. Cahoon WD Jr, Crouch MA. Preprocedural statin therapy in percutaneous coronary intervention. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (10): 1687–1693.
 30. Sun W, Lee TS, Zhu M, et al. Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circulation* 2006; 114 (24): 2655–2662.
 31. Xenos ES, Stevens SL, Freeman MB, et al. Nitric oxide mediates the effect of fluvastatin on intercellular adhesion molecule-1 and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells. *Ann Vasc Surg* 2005; 19 (3): 386–392.
 32. Laufs U, Endres M, Custodis F, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of the GTPase gene transcription. *Circulation* 2000; 102 (25): 3104–3110.
 33. Laufs U, Endres M, Stagliano N, et al. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest* 2000; 106 (1): 15–24.
 34. Wenzel P, Daiber A, Oelze M, et al. Mechanisms underlying recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2008; 198 (1): 65–76.
 35. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 29–38.
 36. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119 (3): e21–e181.
 37. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (15): e1–e90.
 38. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (5): 472–479.
 39. Palaniswamy C. *Am J Ther Published Online First*. 2010.
 40. Di Napoli P, Barsotti A. Prognostic relevance of metabolic approach in patients with heart failure. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (8): 883–892.
 41. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86 (5): 580–588.
 42. Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D, et al. Total-body and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure. *Metabolism* 1994; 43: 174–179.
 43. Dutka DP, Pitt M, Pagano D, et al. Myocardial glucose transport and utilization in patients with type 2 diabetes mellitus, left ventricular dysfunction, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2225–2231.
 44. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007; 116 (4): 434–448.
 45. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103 (20): 2441–2446.
 46. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (5): 1310–1320.
 47. Panchal AR, Stanley WC, Kerner J, et al. Beta-receptor blockade decreases carnitine palmitoyl transferase I activity in dogs with heart failure. *J Card Fail* 1998; 4 (2): 121–126.
 48. Wang S, Zhang M, Liang B, et al. AMPKalpha2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes. *Circ Res* 2010; 106 (6): 1117–1128.
 49. Iskesen I, Sarıbulbul O, Cerrahoglu M, et al. Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery. *Circ J* 2006; 70 (9): 1169–1173.
 50. Viollet B, Ailhaud Y, Mounier R, et al. AMPK: Lessons from transgenic and knockout animals. *Front Biosci* 2009; 14: 19–44.
 51. Sag D, Carling D, Stout RD, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. *J Immunol* 2008; 181 (12): 8633–8641.
 52. Long YC, Barnes BR, Mahlapuu M, et al. Role of AMP-activated protein kinase in the coordinated expression of genes controlling glucose and lipid metabolism in mouse white skeletal muscle. *Diabetologia* 2005; 48 (11): 2354–2364.
 53. Berasi SP, Huard C, Li D, et al. Inhibition of gluconeogenesis through transcriptional activation of EGR1 and DUSP4 by AMP-activated kinase. *J Biol Chem* 2006; 281 (37): 27167–27177.
 54. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003; 144 (12): 5179–5183.
 55. Sakamoto K, Zarrinpashneh E, Budas GR, et al. Deficiency of LKB1 in heart prevents ischemia-mediated activation of AMPKalpha2 but not AMPKalpha1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290 (5): E780–E788.
 56. Baron SJ, Li J, Russell RR, et al. Dual mechanisms regulating AMPK kinase action in the ischemic heart. *Circ Res* 2005; 96 (3): 337–345.
 57. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2001; 104 (25): 3030–3033.
 58. Nagata D, Takeda R, Sata M, et al. AMP-activated protein kinase inhibits angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 2004; 110 (4): 444–451.
 59. Lee M, Hwang JT, Lee HJ, et al. AMP-activated protein kinase activity is critical for hypoxia-inducible factor-1 transcriptional activity and its target gene expression under hypoxic conditions in DU145 cells. *J Biol Chem* 2003; 278 (41): 39653–39661.
 60. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004; 428 (6982): 569–574.
 61. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8 (11): 1288–1295.
 62. Gnon AT, Widegren U, Bulhak A, et al. Adiponectin protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2008; 78 (1): 116–122.