



A metabolikus szindróma kezelése

Dr. Paragh György

A metabolikus szindróma kritériuma

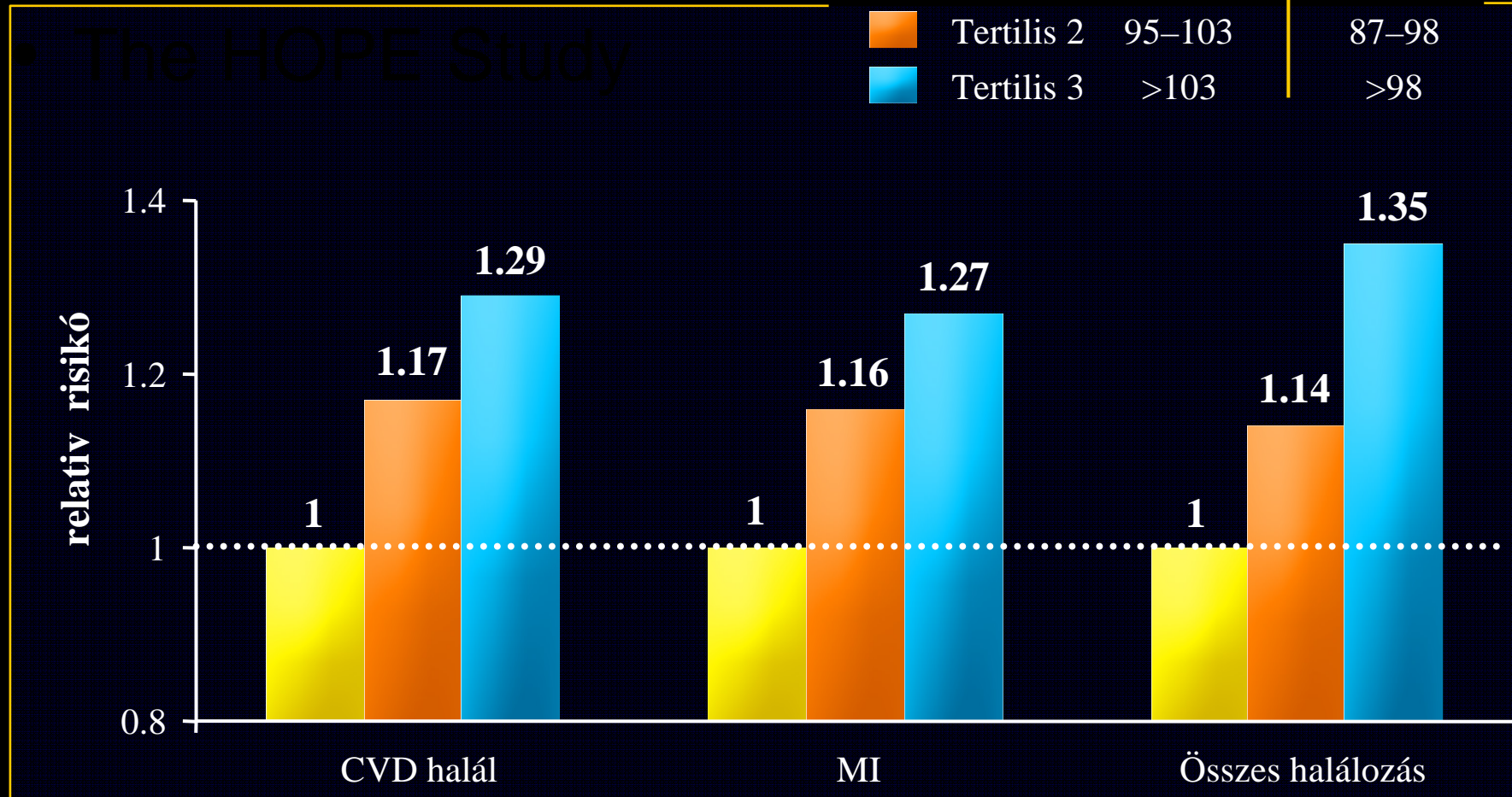
WHO (1998)	NCEP ATPIII (2001)
<p>Szénhidrátanyagcsere-zavarhoz (diabetes mellitus vagy csökkent glükóztolerancia vagy kóros éhomi vércukorszint) és/vagy inzulinrezisztenciához az alábbiak közül legalább 2 társul:</p>	<p>Az alábbiak közül legalább 3 jelen van:</p>
<ul style="list-style-type: none">• a vérnyomás $\geq 160/90$ Hgmm,• a plazma Tg ≥ 1.7 mmol/l, és/vagy HDL-C ffi <0.9 mmol/l, nő <1.0 mmol/l,• centrális típusú obesitas derék-csípő hányados ffi >0.9 nő >0.85 és/vagy a BMI >30 kg/m²,• mikroalbuminuria van jelen (a vizelet albumin exkréciós ráta >20 µg/min).	<ul style="list-style-type: none">• a vérnyomás $\geq 130/85$ Hgmm,• a plazma Tg ≥ 1.7 mmol/l,• a plazma HDL-C ffi <1.0 mmol/l, nő <1.3 mmol/l,• hasra lokalizálódó elhízás: haskörfogat ffi >102 cm, nő >88 cm,• az éhomi plazma vércukorszint ≥ 6.1 mmol/l.

Alberti KG: Diabet Med 1998; 15:539-553

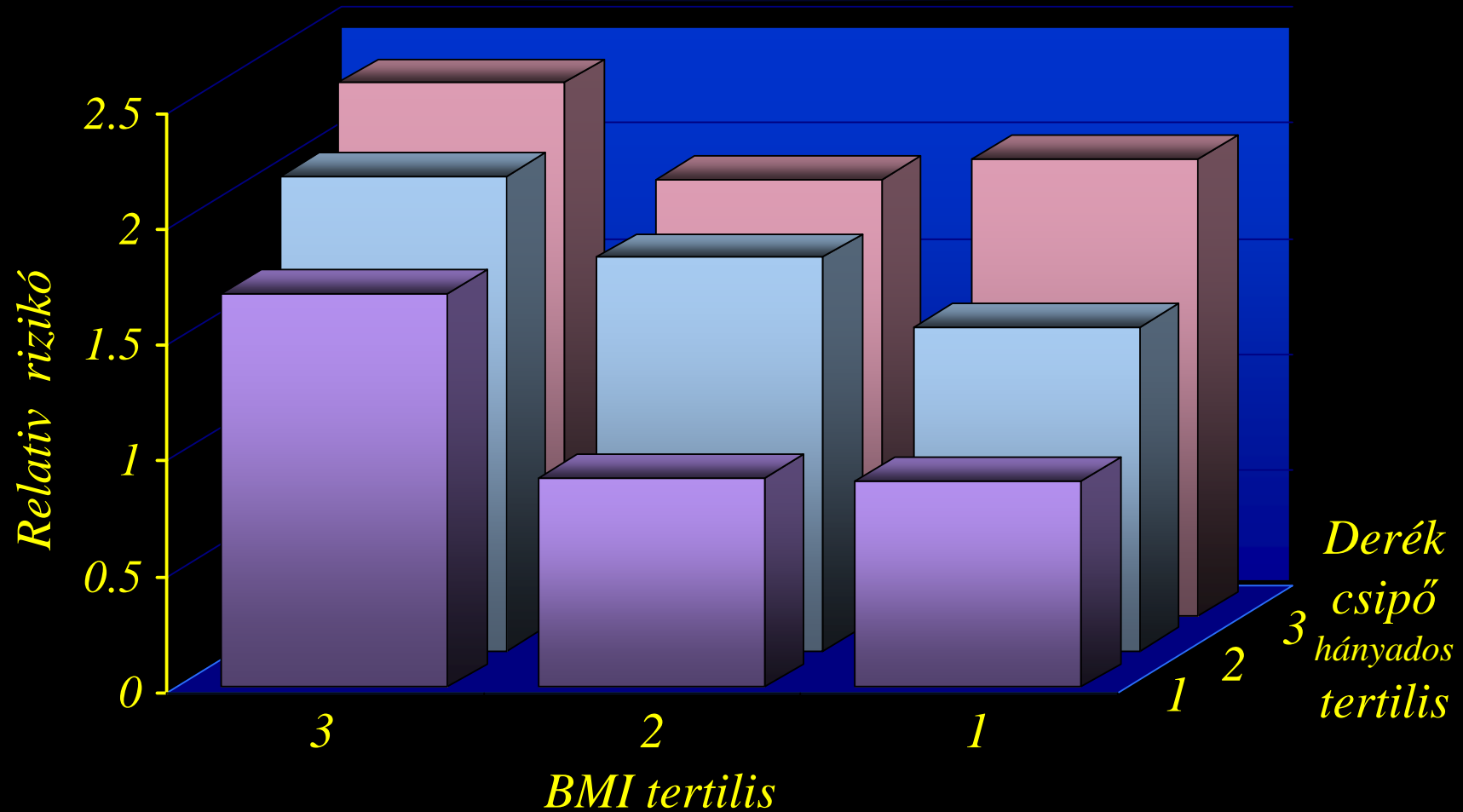
National Institutes of Health: 2001; (NIH publ. No. 01-3670)

Az abdominalis obesitás és a cardiovascularis események

haskörfogat (cm):		férfi	nő
■ Tertilis 1	<95	<95	<87
■ Tertilis 2	95–103	95–103	87–98
■ Tertilis 3	>103	>103	>98



*Abdominalis zsír fokozza a koszorúér betegség
rizikóját
Iowa Women's Health Study*



Haskőrfogat

Infarctus rizikó kezdődik

Ffi 94 cm felett

Nő 80 cm felett

Nagy rizikó

Ffi 102 cm felett

Nő 88 cm felett

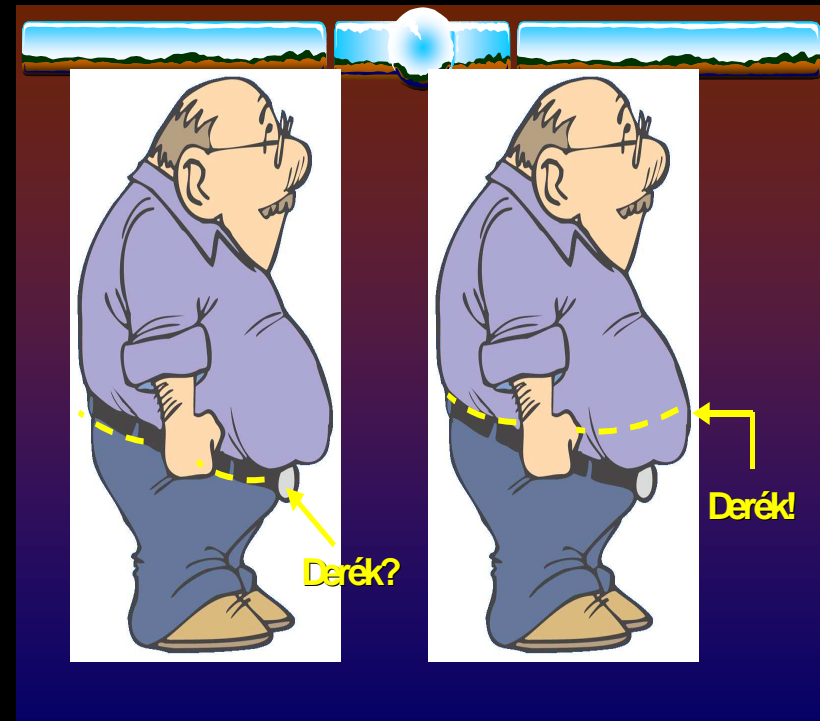
Han és mtsai azt találták, hogy ffi 94-102 cm,

nő 80-88 cm ↑ a cardiovascularis rizikó

Han TS: BMJ 1995;311:1401-1405

World Health Organization. Geneva, 1997.

NIH-NHLBI. The evidence report. Bethesda: MD, 1998.



International Diabetes Federatio (IDF) Konszenzus tanácskozás 2004.

Adipositas haskörfogat	ffi 94 cm nő 80 cm
Triglicerid	1.7 mmol/l
HDL-koleszterin	ffi 1 mmol/l nő 1.3 mmol/l
Vérnyomás	130/80 Hgmm
Dysglycaemia Glu (inzulinrezisztencia?)	5.6 mmol/l

Centrális obesitas + 1 az előzőekben felsorolt rizikófaktor

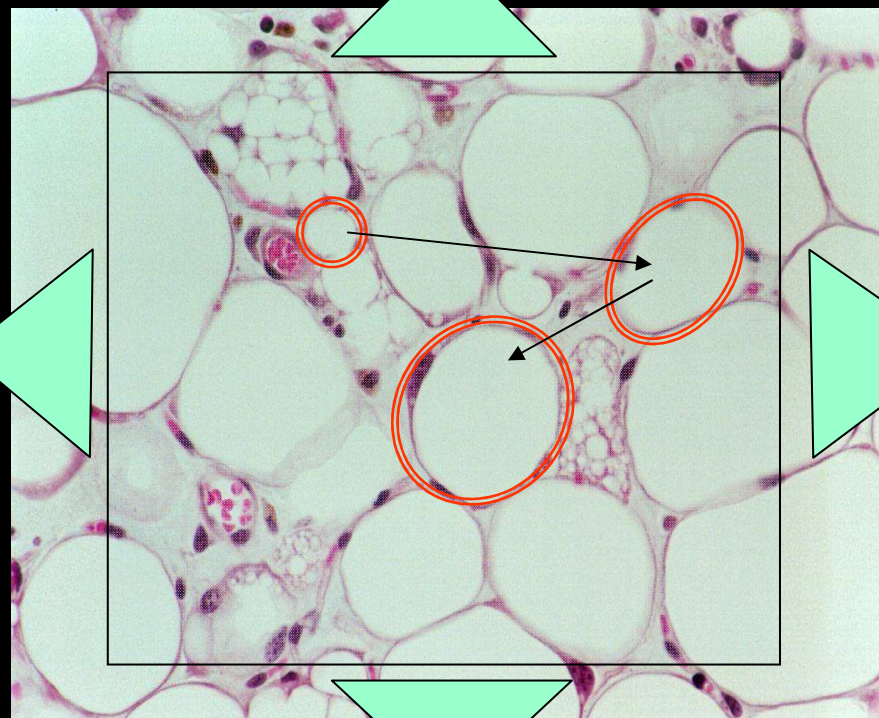
A zsírszövet endokrin szerv

↑ PAI-1, Angiotensinogen, IGF-1, TGF- β

↑ Leptin

↓ Adiponectin

↑ Resistin



↑ IL-6

↑ TNF- α

↑ MCP-1

↑ MIF

↑ Free fatty acid, Steroid, Prostaglandin, Complement factorok

A fizikai aktivitás csökkenése



Az "Amerikai diéta" és a következményei



Food fight: do commercial diet plans have sufficient scientific nous to beat the bulge?

CANINE CONSTITUTIONAL



By Sarah J. Cooper

A brisk walk in the park keeps Mary B in shape between dog shows. Her owner, Columbus resident Cathy Stumbo, got up early

to give her 3-year-old Doberman his regular workout. They typically log 10 miles in Berlin Park.



A metabolicus syndroma terápiája I. Non-farmakológiai intervenció

A terápia alapja – **Therapeutic Lifestyle Changes– TLC**
[terápiás életmódbeli változtatások]

- ✓ megfelelő fizikai aktivitás
- ✓ egészséges táplálkozás
- ✓ testtömegcsökkentés
- ✓ a dohányzás és az alkoholfogyasztás mellőzése

ÉLETMÓD

Finish Diabetes Prevention Study



522 középkorú túlsúlyos (BMI= 31 kg/m²), csökkent glucose tolerancia
Életmódbeli tanács



Egy év múlva 4 kg-os testsúlycsökkentés
Kontrollcsoportban: 1 kg-os súlycsökkenés
Diabetes kockázat: 58%-kal csökkent a 4 éves követés során.
Diéta: fizikai aktivitás hatékonyan csökkentette a testsúlyt.

Diabetes Prevention Trial



Emelkedett éhomi, vagy postprandialis vércukorszintű nem diabeteses betegekben, BMI=34 kg/m²

Életmódválttatás: hetente 150 perc fizikai aktivitás



7%-os testsúlycsökkentés

2.8 éves követés során 58%-kal a metforminkezelésnél szignifikánsan hatékonyabban csökkent az új 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázata.

Knowler, W.C: N.Engl.J.Med.2002;346:393.

A-típusú evidencia, életmódváltozással elért testsúlycsökkentés alkalmas a diabetes megelőzésére.

A metabolikus szindróma nem gyógyszeres kezelése

Bizonyított módszerek

Testsúly-kontroll (cél: BMI>25, - 10% / első év) („A”),

NaCl fogyasztás < 6g/nap („A”),

Fizikai aktivitás fokozása >30 min mérs. intenzitás, a hét legtöbb napján („A”) ,

Étrend: csökkenjen a telített zsírok a kalória bevitel <10%-ára,

A koleszterin fogyasztás <300 mg/napra, a transz-zsírsavak fogyasztása csökkenjen, a telítetlen zsírok, a gabona magvak, hal, dió, hüvelyesek, zöldségek fogyasztása fokozódjon. („B”)

Alkoholfogyasztás csökkentése: <1 ill. 2 ital/nap; nő/ffi („B”)

Dohányzás elhagyása. („B”)

A metabolicus syndroma terápiája II.

Farmakológiai intervenció

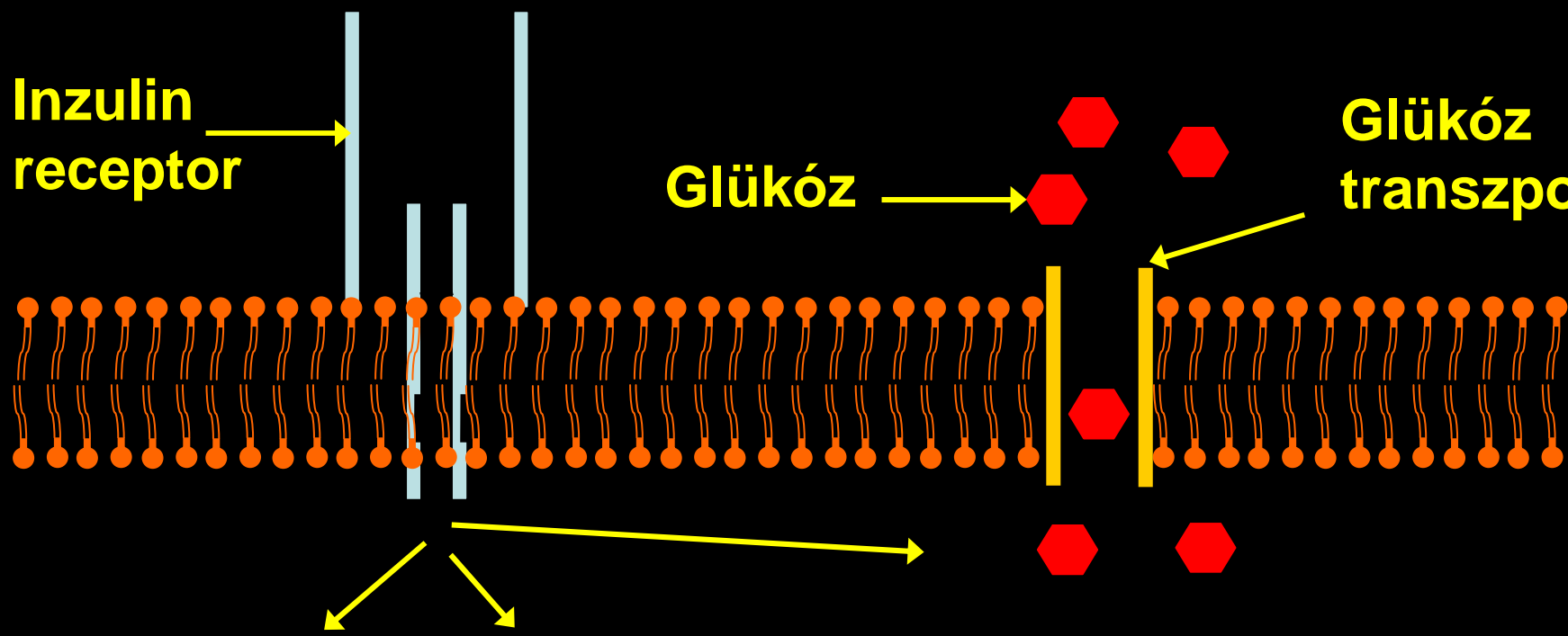
Az elhízás gyógyszeres kezelése

- **sibutramin** (Reductil®)– központi támadáspontú szer, a noradrenalin és a serotonin újrafelvételét (reuptake) gátolja. A sibutramin fő hatása a telítettségérzés növelése és a thermogenesis mérsékelt fokozása. Napi adagja 10–15 mg. Nem kellően kezelt hypertóniában (RR > 145/90 Hgmm), illetve tachycardiában ellenjavallt. Mellékhatásként kb. 10%-ban szájszárazság, alvászavar, székrekedés jelentkezhethet; a tachycardia, a vérnyomás-emelkedés és az anxietas előfordulása 10% alatt van.
- **orlistat** (Xenical®)– szelektív, nem-felszívódó lipáz-inhibitor. Hatására az elfogyasztott zsírok mintegy 30%-a távozik a széklettel – emésztetlenül. Központi idegrendszeri hatása nincs, az étvágyat, telítettség-érzést nem befolyásolja. Napi 2-3x120 mg. A XENDOS 4 éves IGT-s vizsgálatban szignifikánsan csökkentette a T2DM manifesztálódását. GI mellékhatások.
- **rimonabant** (Acomplia®)– szelektív CB1-receptor antagonist (napi 20 mg-os dózisban csökkenti a testsúlyt, haskőrfogatot, TG-szintet, növeli a HDL-C szintet, csökkenti az éhomi inzulin-szintet, leptin, CRP-szintet, növeli a védő adiponectin szintjét és csökkenti a HOMA-indexet–RIO vizsgálatok).
- **sebészi és endoscopos módszerek** (Gyomor ligatio >40 BMI fölött, illetve >35 BMI+ súlyos társbetegségek esetén). Előtte sTSH, FT4 és cortisol-mérés illetve pszichiátriai vizsgálat kötelező).

Inzulin receptor

Glükóz

Glükóz transzporter

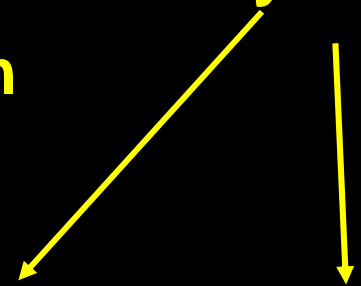


Glycogen — G-6-P —> Pyruvate

Glycogen synthesis

CO₂

Lactate



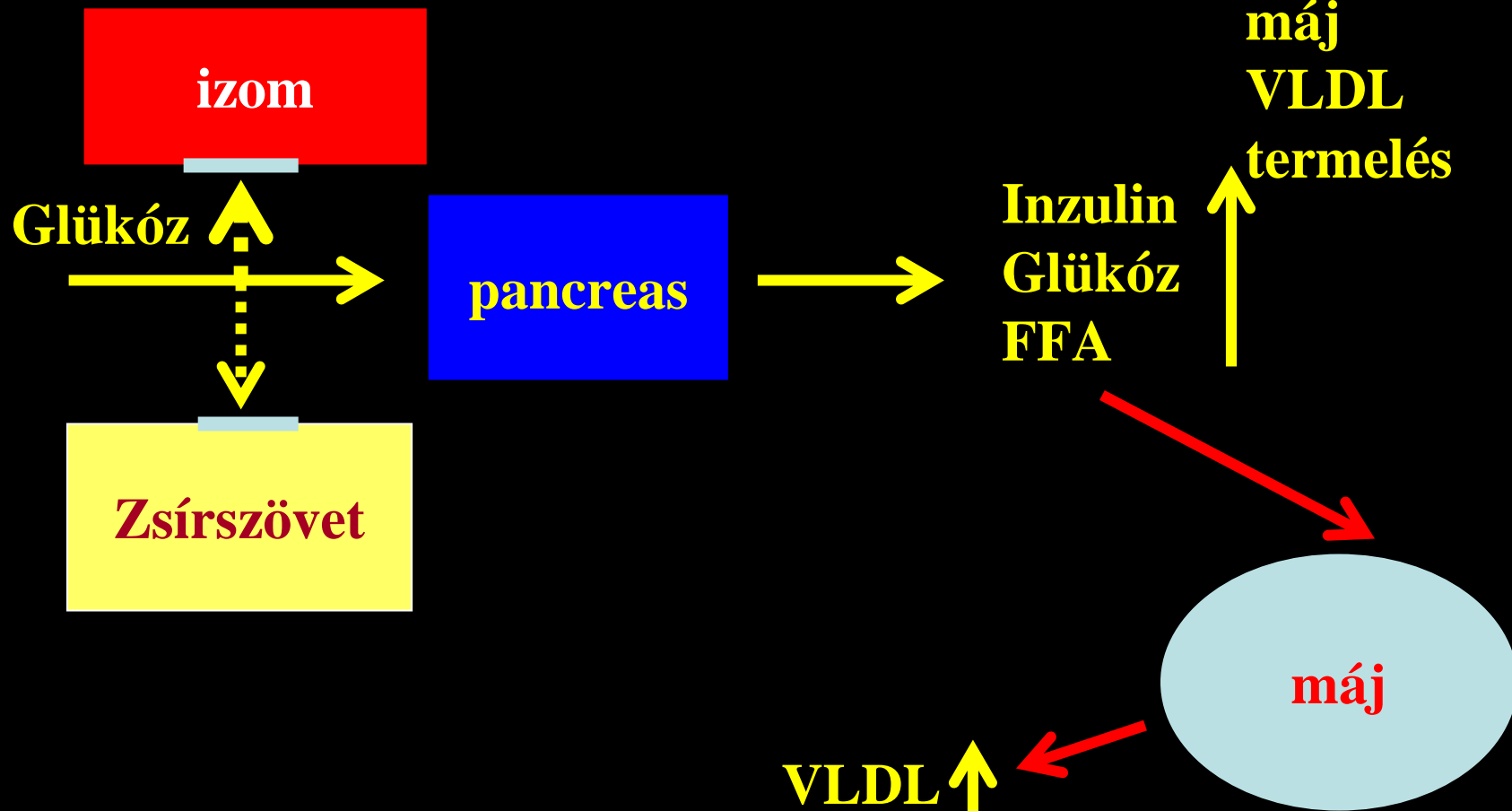
**Csökkent inzulin
stimulált glükózfelvétel**



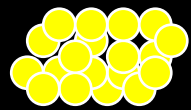
Hyperinsulinemia



**Növekedett
máj
VLDL
termelés**



Viscerális zsír



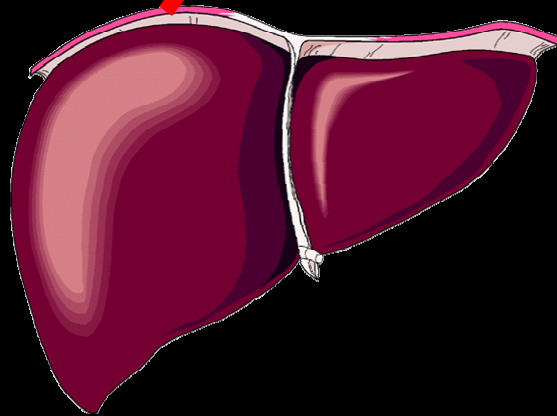
FFA ↑

Inzulin ↑

pancreas



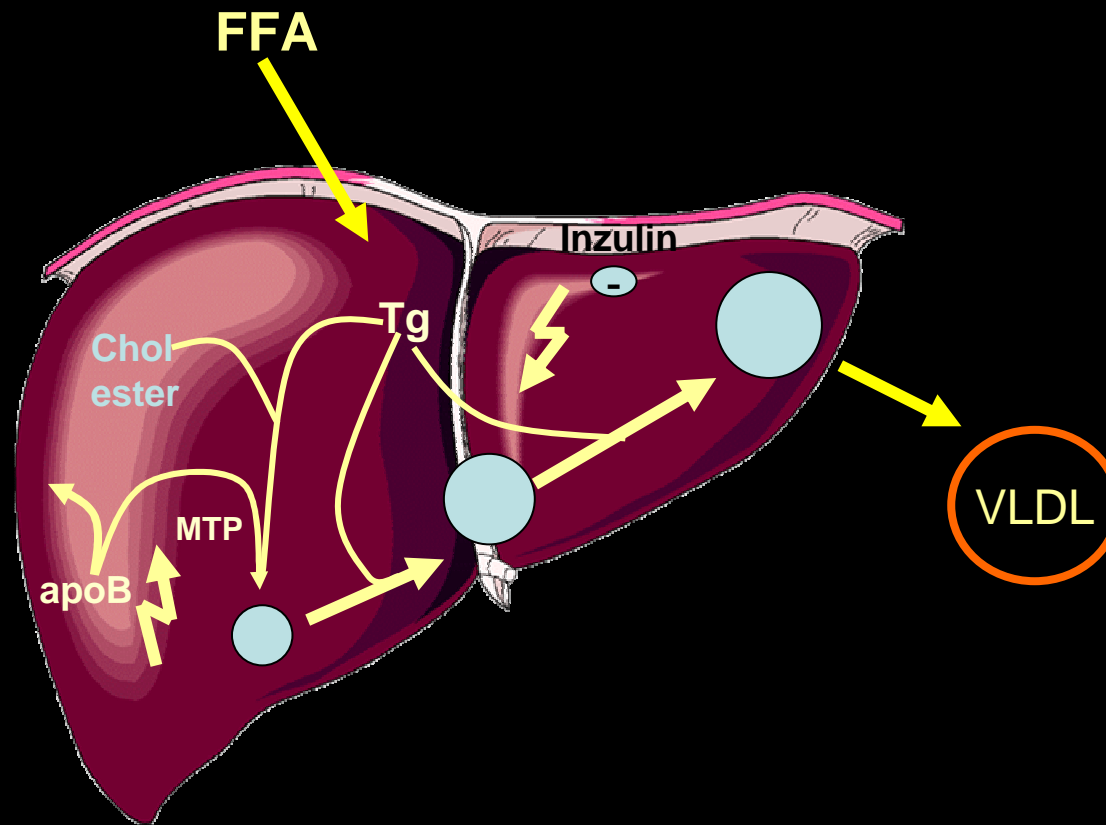
β sejt



TG ↑
HDL ↓



Kissebah AH: Am J Physiol 1994; 74:761-811
Björntorp P: Arteriosclerosis 1990; 39:1021-1025



**Az inzulin gátolja a VLDL felhalmozódását és szekrécióját májsejtben.
Az apoB degradáció növekedésével az MTP expresszió gátlásával
hozza létre ezt a hatást.**

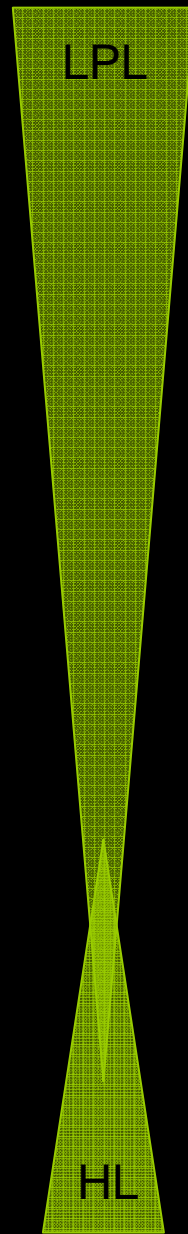
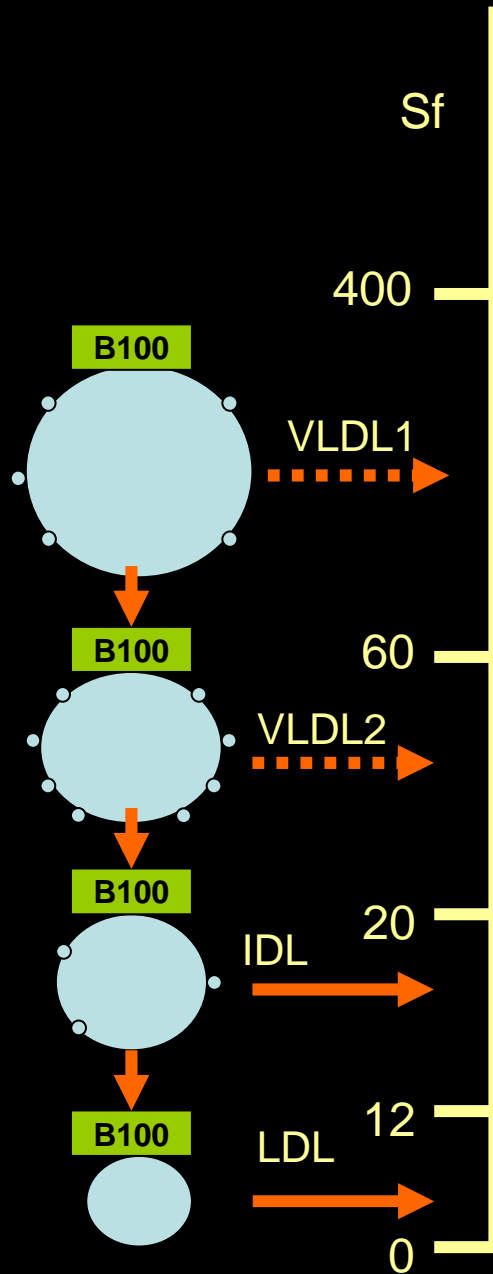
Chirieac D V, Chirieac L R, Corsetti J P et al. (2000) Am J Endocrinol Metab 279: E1003–E1011
Lin MCM, Gordon D, Wetterau JR (1995) . J Lipid Res 36:1073–1081

A máj MTP expresszió nő obes, diabeteses patkányban és egérben.

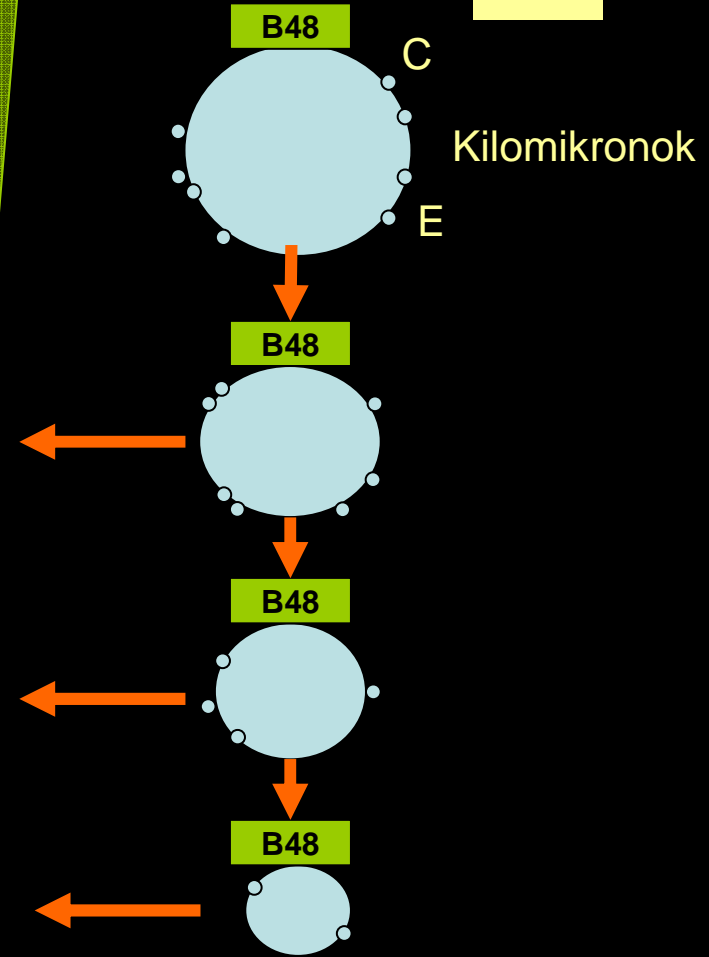
Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I et al. (1998) Hepatology 27:557–562
Bartels ED, Lauritsen M, Nielsen LB (2002) Diabetes 51:1233–1239

Triglicerid gazdag lipoproteinek lebontása

MÁJ

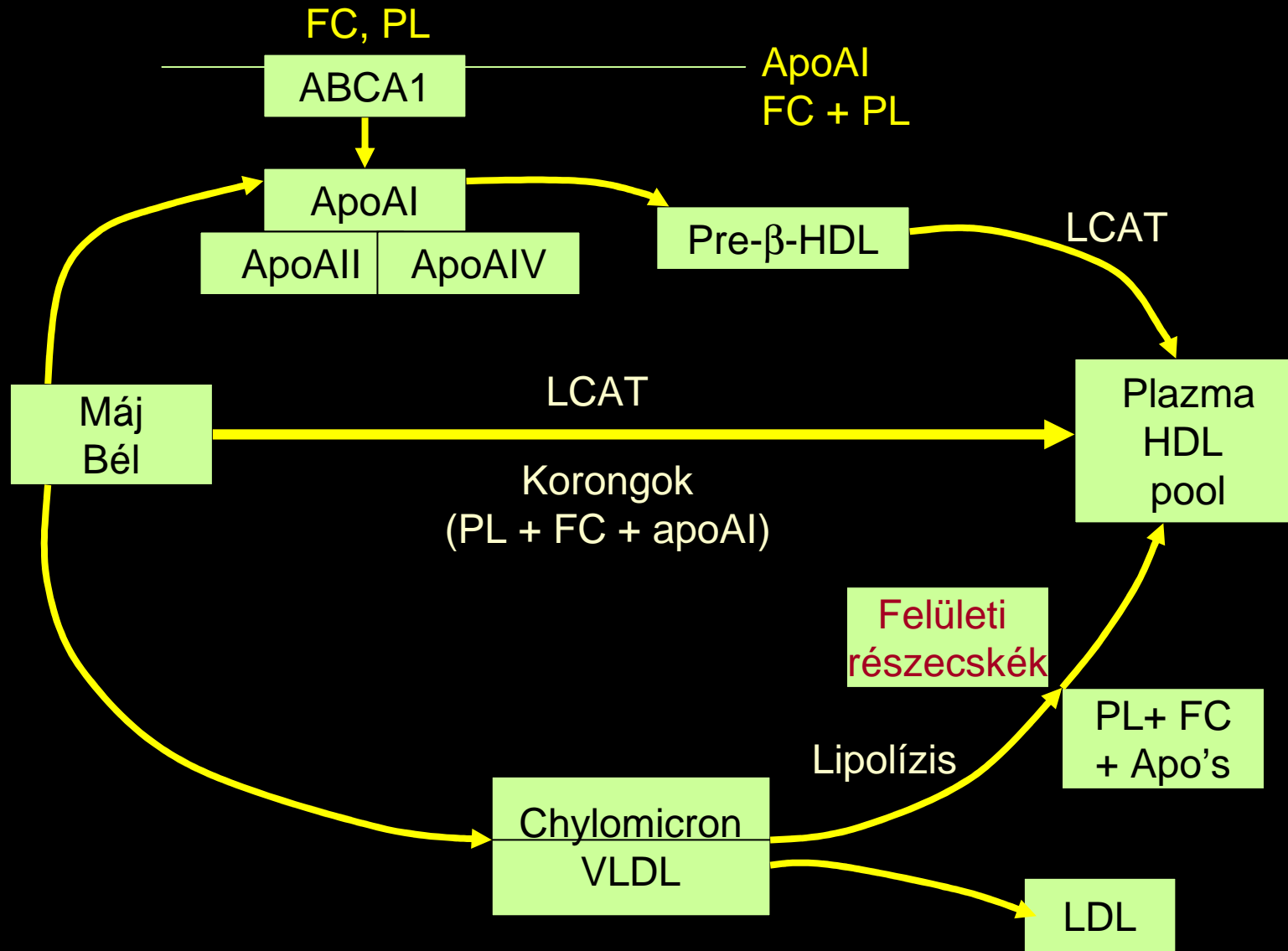


BÉL

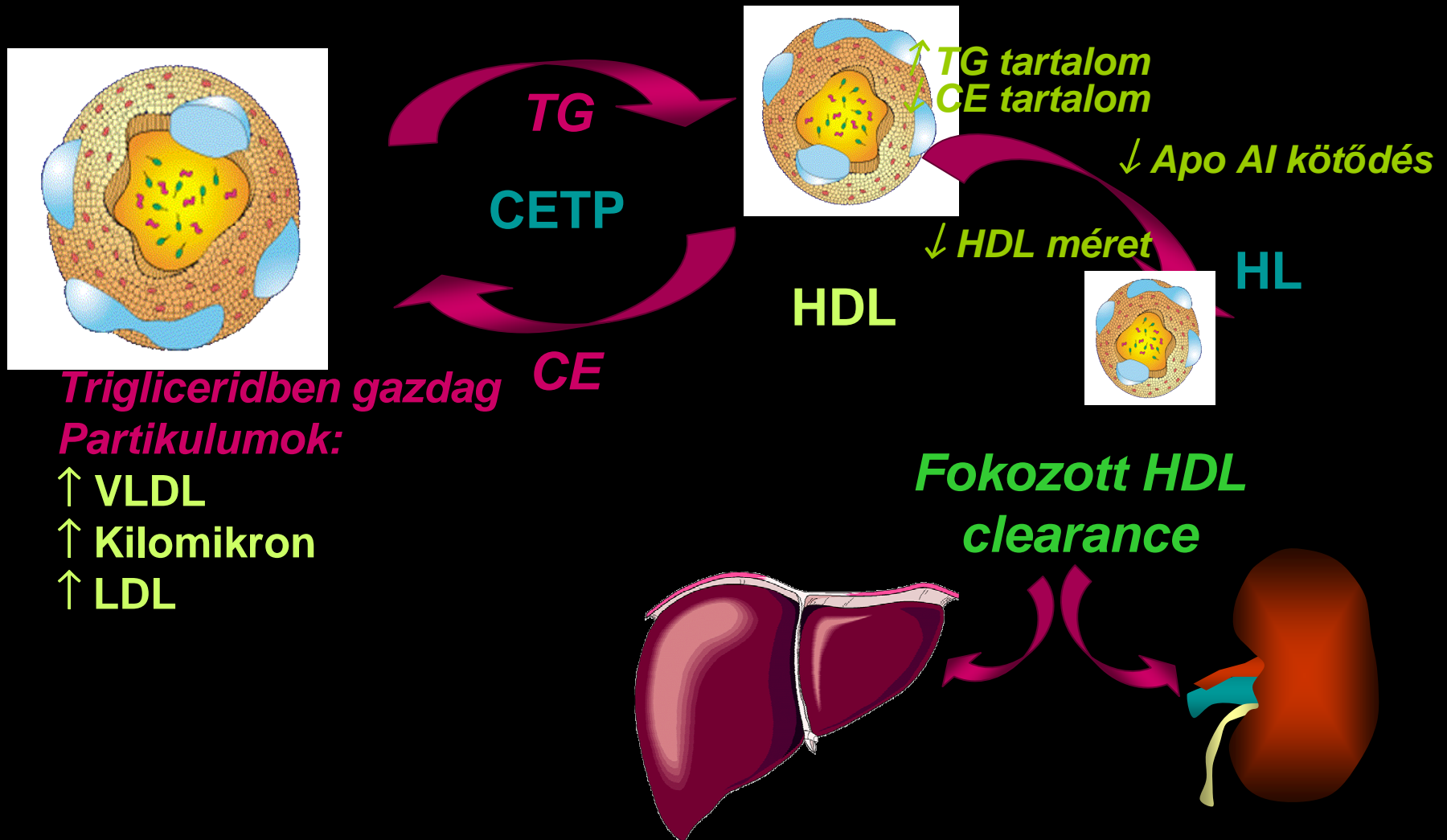


Taskinen MR: Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. 2003; Diabetologia 46:733-749

A TRIGLICERID HATÁSA A HDL KÉPZŐDÉSRE



A HDL csökkenésének feltételezett mechanizmusa hypertrigliceridaemiában



Az LDL méret változása a Tg függvényében

Triglicerid > 2,3mmol/l → Kicsi, denz LDL 90%

Triglicerid < 0,9mmol → Főleg nagy LDL

Stampfer MJ: JAMA 1996; 276:882

Taskinen MR: Ann Med 1996; 28:335-340

Viscerális obesitas



Postprandialis hyperlipidaemia

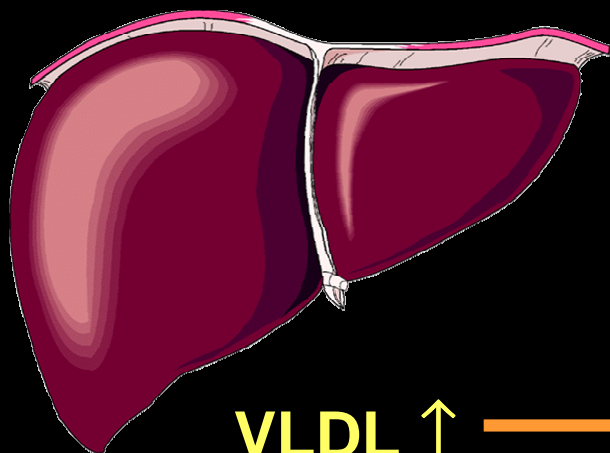


Triglicerid 8 órával az étkezés után a kiindulási értékre nem tér vissza.

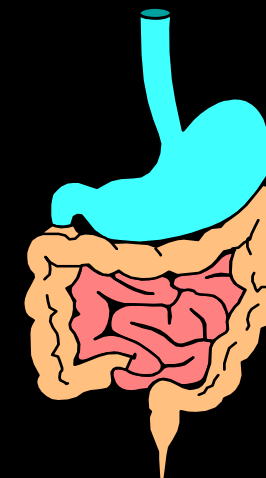
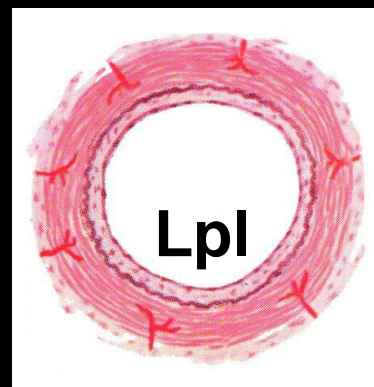
Triglicerid 8 órával az étkezés után a kiindulási érték visszatér.

A visceralis obesitás elősegíti a fokozott FFA képződést, az intramuscularis zsír felhalmozódás csökkenti az FFA oxidációt, ennek eredményeként tartósan magas marad az FFA szint, mely gátolja az inzulin szöveti hatását

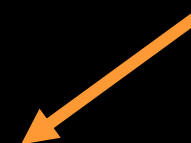
Viscerális obesitas



VLDL ↑ →



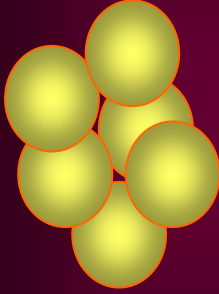
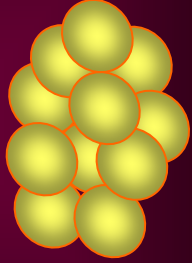
kilomikron



A VLDL és a kilomikron a lipoprotein lipáz kötőhelyért versenyez.

Jellemző lipideltérések inzulin rezisztenciában és 2-es típusú diabetes mellitusban

- **Hypertriglyceridaemia**
- **Kvalitatív LDL partikulum változások**
- **Alacsony HDL**
- **Postprandialis hyperlipidaemia**

Inzulin szenzitív	Inzulin rezisztens
↓ TG ↑ HDL	↑ TG ↓ HDL
 Normál LDL	 Small dense LDL

ISZB kockázat

METABOLIKUS SZINDRÓMA GYÓGYSZERES KEZELÉSE LIPIDELTÉRÉSEK KEZELÉSE

Fontossági sorrend a dyslipidaemiák kezelésében

LDL-C csökkentés

- ❖ Elsőként választandó: HMG-CoA reductase inhibitorok
- ❖ Másodikként választandó: epesav kötő gyanták, ezetrol, vagy fibrátok

HDL-C emelés

- ❖ Életmódbeli változtatás (testsúlycsökkentés, ↑ fizikai aktivitás, dohányzás elhagyása, glikémiás kontroll)
- ❖ Fibrátok (nehézség: extended release nikotinsav származék)

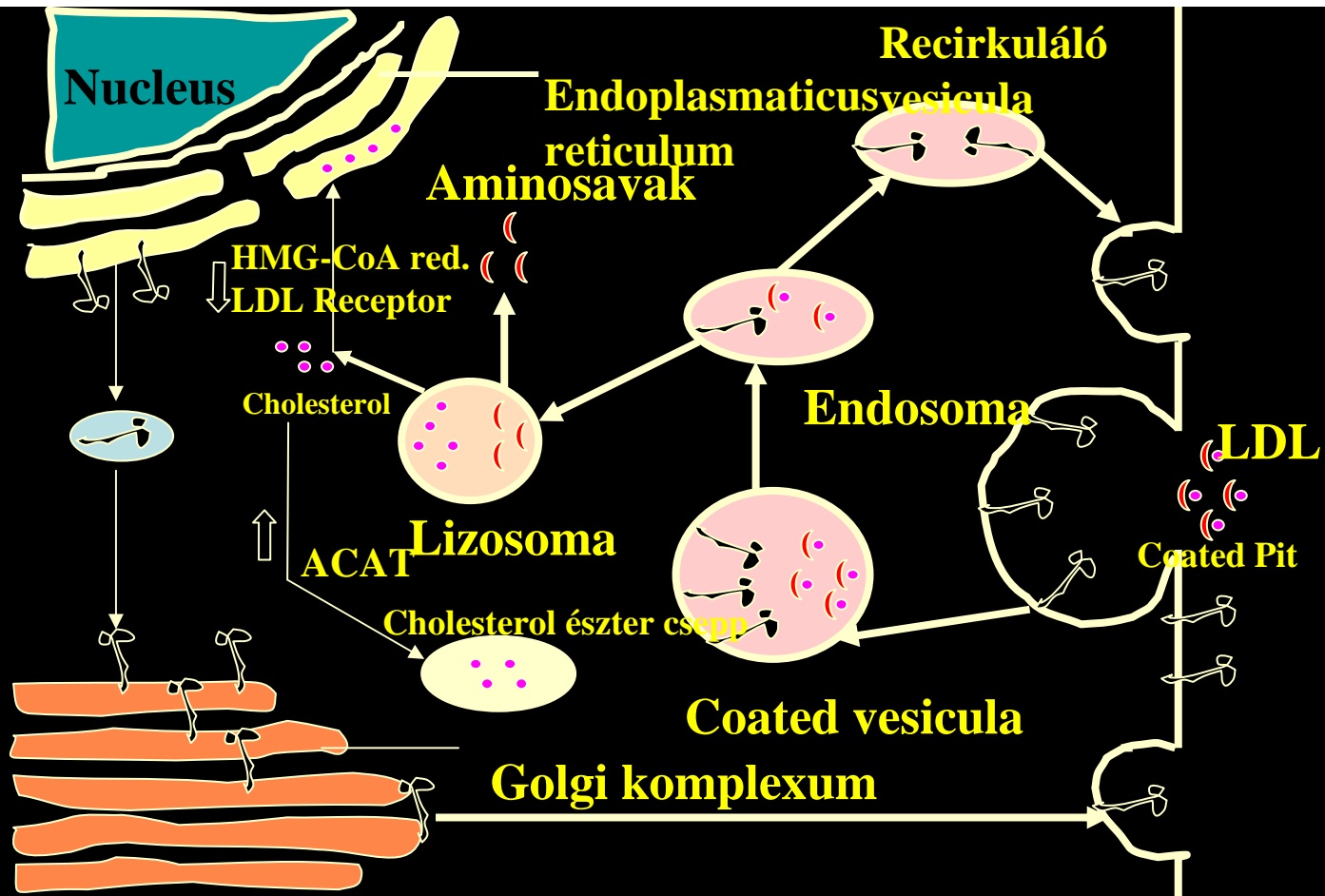
TG csökkentés

- ❖ Elsődleges a glikémiás kontroll
- ❖ fibrátok, omega-3 zsírsav
- ❖ sztatinok (mérsékelt hatékonyság nagy dózisban ↑ TG és ↑ LDL-C esetén)



Az ATPIII módosítására ajánlás

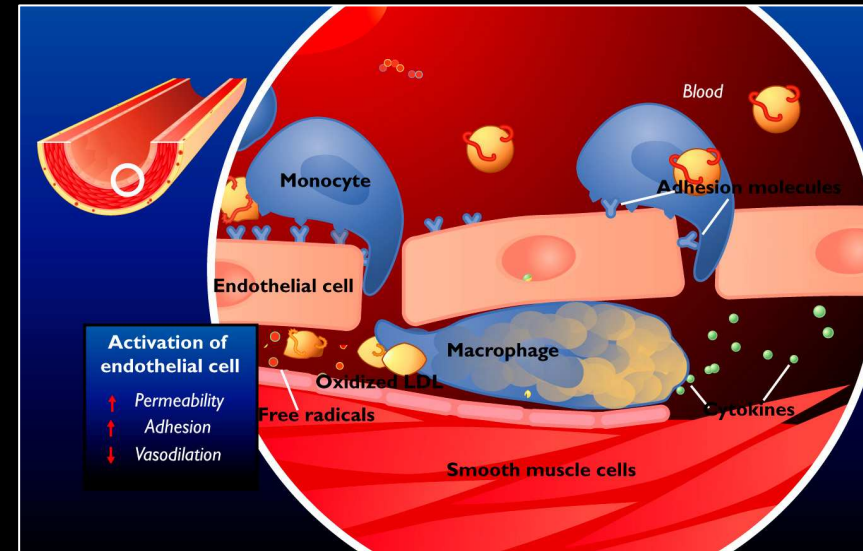
Kockázati kategória	Célérték	LDL-C mmol/l	Koleszterin mmol/l
Nagyon magas	Coronaria beteg + diabetes mellitus + erős dohányos + acut coronaria syndroma + metabolikus syndroma	1.8	3.0
Magas	ISZB és ISZB ekvivalensek, kockázat > 20%	2.6	4.0
Közepes	2 vagy több rizikófaktor, kockázat <20%	3.4	5.2
Alacsony	0-1 kockázati tényező	4.1	6.5



A statinok lipidekre gyakorolt hatásai

	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin
Koleszterin	↓ 30-50%	↓17-46%	↓20-40%	↓13-21%	↓17-34%	↓11-28%
LDL	↓ 36-65%	↓35-61%	↓28-45%	↓17-31%	↓24-40%	↓17-35%
HDL	↑ 9-15%	↑ 3-12%	↑5-15%	↑ 3- 10%	↑5-9%	↑3-10%
Triglicerid	↓ 20-45%	↓10-45%	↓10-20%	↓1-13%	↓2-19%	↓10-24%

A statinok hatásai



Endothel funkció normalizálása

Gyulladás gátlás

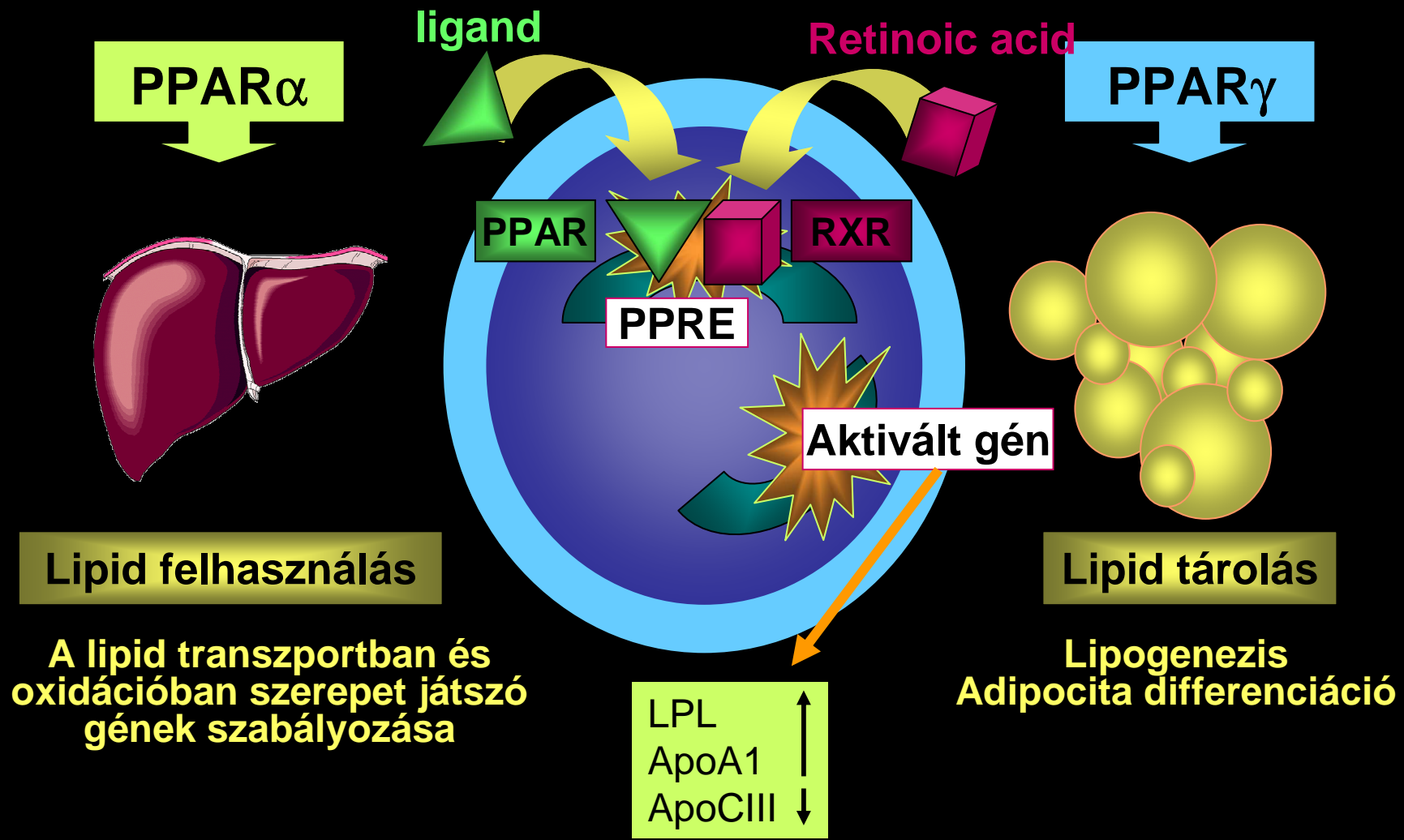
A lipid csökkentése és a plakk stabilizálása

A fibrosus réteg megerősítése

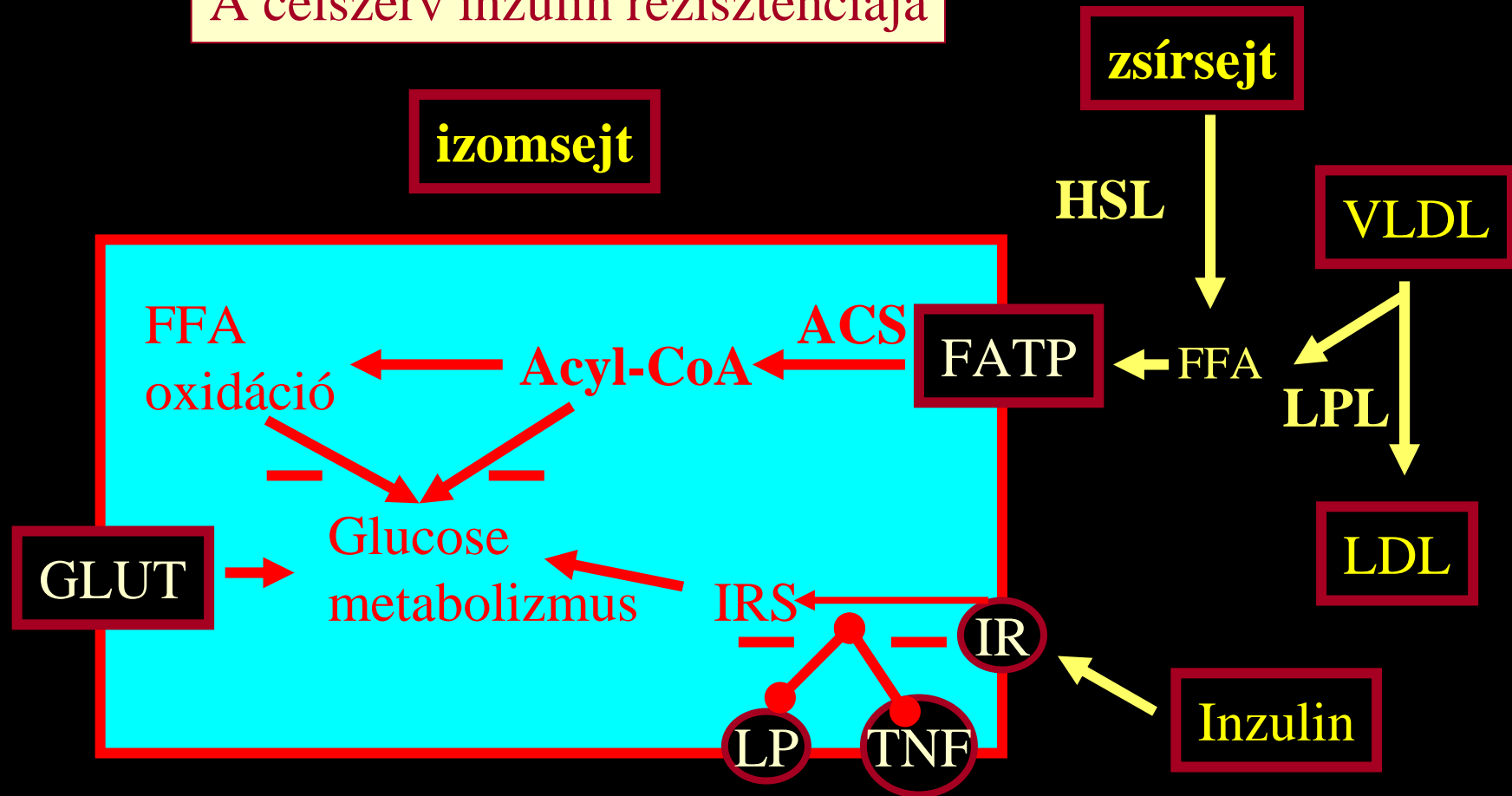
A thrombus képződés és lerakódás gátlása

A thrombogén válasz csökkentése

A PPAR transzkripciós faktorok központi szerepe az obesitasban, a 2-es típusú diabetes mellitusban és a lipid metabolizmusban



A célszerv inzulin rezisztenciája



TNF ∞ , Leptin (LP), Inzulin receptor (IR), Inzulin receptor szenzitivitás (IRS), Acyl-CoA szintetáz (ACS), Hormon szenzitív lipáz (HSL), Glukóz transzport (GLUT)

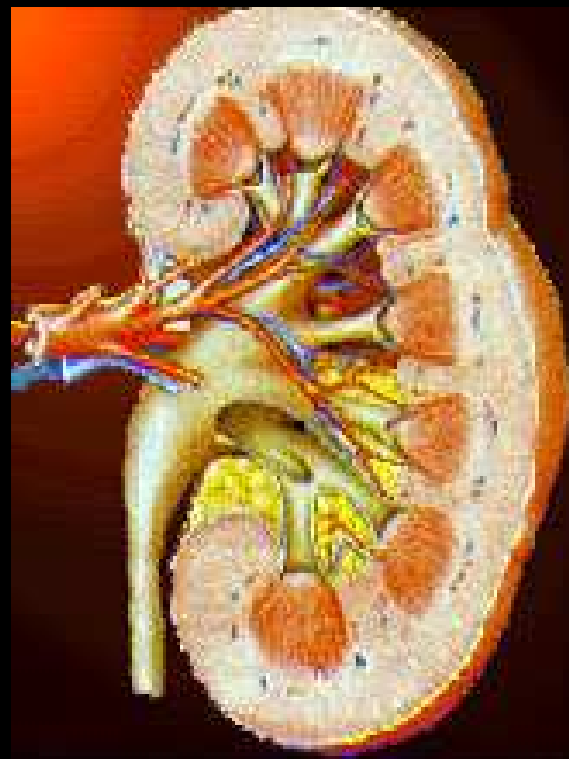
A metabolicus syndroma terápiája IV. Farmakológiai intervenció

A szénhidrátanyagcsere-zavar gyógyszeres kezelése

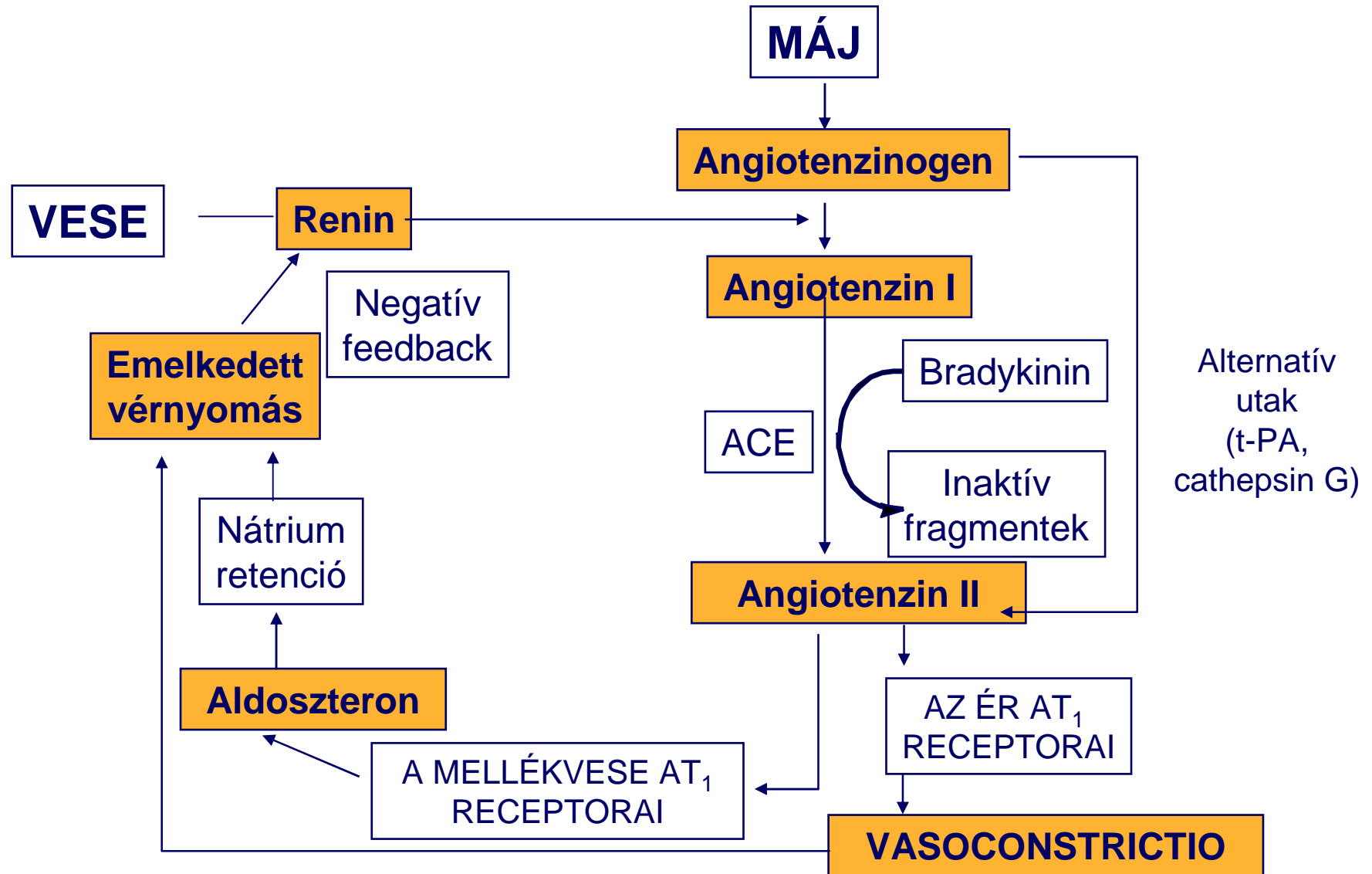
- a kezelés gyakorlatilag megegyezik a T2DM kezelésével
- előnyben részesítendőek a **nem inzulin-szekretagóg** szerek
 - ▶▶ **biguanidok** – metformin
 - ▶▶ **α-glükózidáz-gátlók** – acarbose
 - ▶▶ **thiazolidindionok** – rosiglitazon, pioglitazon
 - ▶▶ **incretinek, DPP4-gátlók** (sitagliptin, vildagliptin)
- a progresszió során szükség lehet **inzulin-szekretagóg** szerek alkalmazására is (elsőként választandók a glinidek)
 - ▶▶ **prandialis glükózregulátorok (glinidek)** – repaglinid, nateglinid
 - ▶▶ **sulfanilureák** – gliclazid, glimepirid, gliquidon, glibenclamid

Az inzulin fokozza

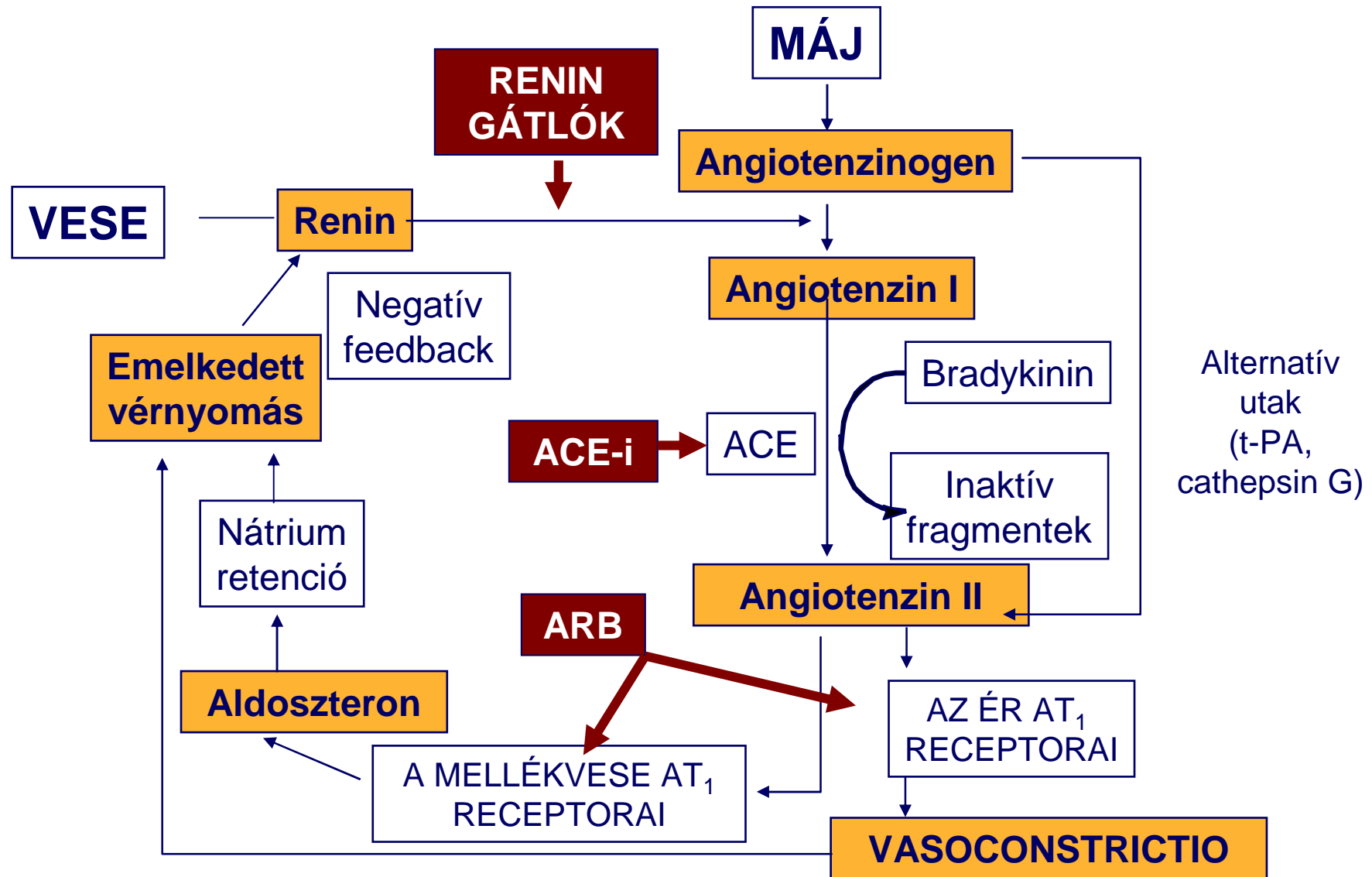
- 1/ a vese natrium reabszorpcióját
- 2/ növeli a test teljes Na^+ tartalmát
- 3/ minden sejtmembránban a Na^+ transzport mechanizmusokat aktiválja
- 4/ növeli az intracelluláris Na^+ és Ca^{++} cc
- 5/ ez az ér simaizomsejtek A II és NA iránti érzékenységét fokozza.
- 6/ stimulálja a szimpatikus idegrendszert



RENIN-ANGIOTENZIN RENDSZER



RENIN-ANGIOTENZIN RENDSZER



A metabolicus syndroma terápiája V. Farmakológiai intervenció

A hypertonia gyógyszeres kezelése

- gyakran szükséges kombinációs kezelés
- előnyben részesítendő a napi egyszeri adagolással alkalmazható szerek
 - ▶▶ **ACE-gátlók** – quinapril, ramipril, enalapril, fosinopril
 - ▶▶ **ARB-k** – irbesartan, telmisartan, valsartan, losartan
 - ▶▶ **kis dózisú thiazid típusú diureticum** – hydrochlorothiazid
 - ▶▶ **hosszú hatású DHP-típusú Ca-antagonisták** – amlodipin
 - ▶▶ **cardioszelektív β -blokkolók** – bisoprolol, metoprolol
 - ▶▶ **kombinált α + β -blokkolók** – carvedilol
 - ▶▶ **α_1 -receptor-blokkolók** – doxazosin
 - ▶▶ **szelektív I_1 -receptor-agonisták** – moxonidin, rilmenidin

alfa- blokkolók

1 Metabolikus szindróma - szimpatikus tónusfokozódás

A hatásukat a vázizom ereinek vasodilatációjával és a következményes inzulin ellátás javulásával igazolják

2 Hatékony antihipertenzív hatás (reggeli gyors vérnyomásemelkedés)

3 Jó kombinálhatóság

4 Kedvező metabolikus hatás:

- csökkentik az össz-koleszterin és TG-, és növelik a HDL-koleszterin szintet
- leghatékonyabban csökkentik az inzulin rezisztenciát, javítják a glükóz toleranciát

5 Csökkentik a hypercoagulabilitást

Imidazolin 1-receptor-agonisták

(monoxonidin, rilmenidin)

- A szimpatikus tónus gátlásával inzulin rezisztenciát javítják,
- javítják a glukóz toleranciát,
- csökkentik a microvascularis anginát
- nincs kedvezőtlen metabolikus hatásuk

tiazid diuretikumok

- 1 Nagy és közepes adagban:** A kálium szint csökkentésén keresztül gátolják a pancreas inzulin szekrécióját
csökkentik az inzulin érzékenységet, a szérum kálium szintjét, rontják a glükóz toleranciát és az dyslipidaemiát
Impotenciát, köszvényt okozhatnak SHEP, ALLHAT, ALPINE,
- 2 Kis adagban (12,5mg) érdemleges metabolikus mellékhatásuk ritka.** INSIGHT. INVEST
- 3 Előnyök:** a rezisztens metabolikus hipertónia kombinációs kezelésére, mivel jelentősen fokozzák a legtöbb vérnyomáscsökkentő hatását
- 4 az indapamid előnybe részesíthető**
metabolikusan nem kedvezőtlen, hatékonyan gátolja a balkamra hypertrophiát és a mikroalbuminuriát

béta-blokkolók

1 Akkor különösen javasolhatók , ha a MS mellett egyéb indikációjuk (pl. ISZB, CHF) is igazolható

2 Metabolikus betegekben fokozhatják

a dyslipidaemiát,

az inzulin rezisztenciát

Ennek hátterében a vázizom ereiben kialakuló vasokonstriktció mellett testsúlynövekedés állhat

A béta sejtekre gyakorolt közvetlen hatásként csökkenhet az inzulin secretio

az új diabétesz előfordulását

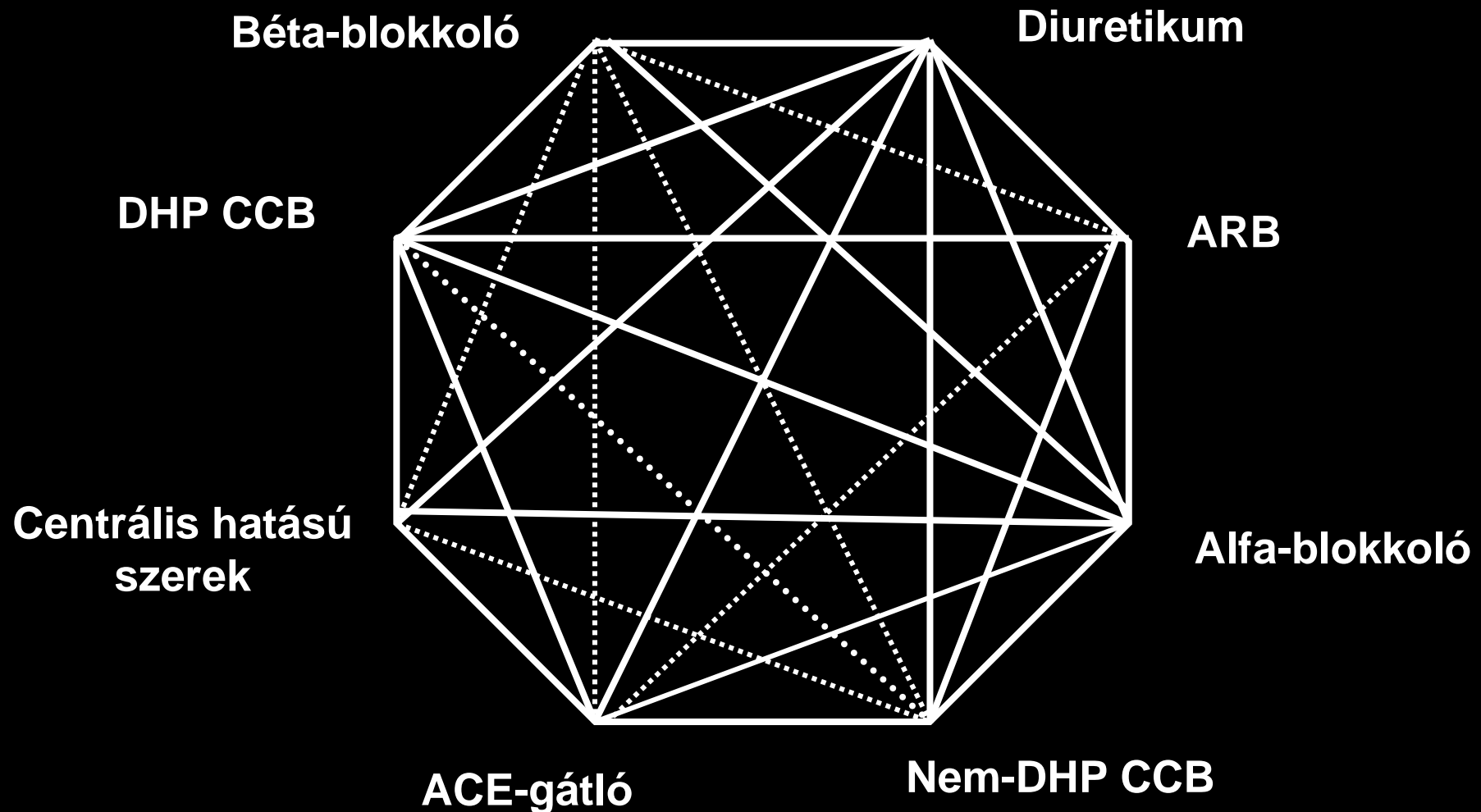
3 elsősorban a többszörös támadásponitú vasodialatator béta-blokkolók (*carvedilol*, *nebivolol*) ajánlhatók, mert ezek metabolikusan nem kedvezőtlenek.

A carvedilol esetén a járulékos alfa-1 gátlás, valamint az antioxidáns hatás ,

COMET, SENIORS

Nebivolol esetén az endothelialis NO-függő vasodialitáció és az antioxidáns hatás miatt az inzulin sensitivitas javul.

A GYÓGYSZERES KOMBINÁCIÓ LEHETŐSÉGEI A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ HATÁS ALAPJÁN



DHP = dihydropyridin

ARB = angiotenzin receptor blokkoló

A metabolikus szindróma kezelése során az egyes komponenseket kell egyedileg kezelni, amennyiben az egyes rizikófaktorok a nem gyógyszeres kezelés ellenére a célérték felett vannak, gyógyszeres kezelés megkezdése indokolt.



Hypertonia, dyslipidaemia, glükózintolerancia, egyidejű agresszív kezelése szükséges!

Kissi I.: Hypertonia és Nephrologia 2005;9(S5):185-256.

Current Atherosclerosis Report 2002;1. 242-245.

Klinikai irányelvek kézikönyve, Útmutató 2002;máj.különsz.: 7-36.

Terápiás célok metabolikus szindrómában

PARAMÉTER	CÉLÉRTÉK
Testtömeg-index (BMI)	< 25 kg/m²
Haskőrfogat	ffi <94 cm, nő <80 cm
Éhomi vércukor (vénás plazma)	≤ 6.0 mmol/l
Éhomi vércukor (kapilláris tesztcsík)	< 5.5 mmol/l
Posztprandiális vércukor (csúcsérték, másfél órával étkezés után, kapilláris tesztcsík)	< 7.5 mmol/l
HBA_{1c}	≤ 6.5%
LDL-koleszterinszint	< 2.6 mmol/l
HDL-koleszterinszint	Ffi > 1.02 mmol/l, nő > 1.28 mmol/l
Trigliceridszint	< 1.7 mmol/l
Vérnyomás	< 130/80 Hgmm

European Diabetes Policy Group 1999. Diab Med 1999; 16:716-730
American Diabetes Association: Diab Care 2003; 26: (Suppl 1)