

Irodalomjegyzék:

1. A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2001; 5 (S1):1-44.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH Publication No.98-4080, 1997. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
3. The Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease. International Angiology. 2000;19:suppl.1.No.1.
4. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al: Treatment of Mild Hypertension Study. Final Results. JAMA, 1993;270:713-24.
5. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, et al: Endothelial function in hypertension. In: Schwartz CJ, Born GVR: Occlusive arterial disease (pp179-203) Schattauer, Stuttgart, 2001.
6. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. Circulation, 1996;94:258-65.
7. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al: Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation, 2001;103:919-925.
8. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and TRANSCEND Studies: challenges in improving prognosis. Am J Cardiol 2002;89(suppl):18A-26A.
9. Olin JW, Melia M, Young JR, et al: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. Am J Med, 1990;88:46N-51N.
10. London GM, Safar ME. Arterial compliance and affect of calcium antagonists. In Epstein M. Calcium antagonists in clinical medicine. (pp.199-216) Hanley & Belfus, Philadelphia, 1998.
11. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al: Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). JAMA, 1996;276:785-791.
12. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palú C, et al: The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667-1676.
13. Pitt B, Bington RP, Furberg CD, et al: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation. 2000;102:1503-1510.
14. Mancia G, Parati G, Hennig M, et al: Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens 2001 Nov;19(11):1981-9.
15. Radack K, Deck C: Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 1991;151:1769-1776.
16. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM: Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. Circulation. 2001;104:511-514.
17. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al: Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterinaemia. Stroke. 2002;33:572-577.
18. Olin JW: Management of hypertensive patients with peripheral arterial disease. In: Izzo JL Jr, Black HR: Hypertension Primer (pp. 410-412), Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1999.

Dr. Jassó István

Arteriosclerosis obliterans – hiperhomociszteinémia

Összefoglalás

Az arteriosclerosis obliterans újabban felfedezett független rizikófaktor az emelkedett plazma homocisztein-szint. A szerző irodalmi adatok alapján rövid áttekintést ad a homocisztein anyagcseréjéről, a hiperhomociszteinémia epidemiológiájáról, okairól és az érrendszerre gyakorolt patológiás hatásairól. Tárgyalja az étrendi és gyógyszeres kezelés lehetőségeit, kérdéseit is.

Bevezetés

Az arteriosclerosis obliterans prevalenciája – nagy epidemiológiai felmérések szerint – 1-5%, a mindennapi orvosi gyakorlatban is gyakori megbetegedésnek számít. A betegcsoportban a major amputációk, kritikus iszkémiás periódusok elkerülése, az elfogadható életminőség fenntartása a legfontosabb célkitűzések. Ezek csak a részletes rizikóelemzés, a trombocita-

aggregáció gátló és keringésjavító terápia mellett a rizikófaktorok agresszív kezelése révén valósíthatók meg. A betegek gondozásában, szűrésében, a rizikófaktorok felmérésében jelentős feladat hárult és hárul az alapellátásban dolgozó családorvosokra.

Az arteriosclerosis obliterans patológiai alapja az atherosclerosis.

McCully klasszikus megfigyelése¹ (homocisztinúriás, szélütésben és szívinfarktusból elhunyt gyermekek boncolása során súlyos érlemezésedésre utaló eltéréseket talált) irányította a figyelmet a homocisztein és az érlemezésedés kapcsolatára.

Az utóbbi években szinte exponenciálisan növekszik azoknak a közleményeknek a száma, melyek a homocisztein és az arteriosclerosis, így a coronariascclerosis, a cerebrovasculáris betegségek és a perifériás verőérbetegség (arteriosclerosis obliterans) összefüggéseivel foglalkoznak.

Az emelkedett homocisztein-szintet ma már a hagyományos kockázati tényezők (dohányzás, diszlipidémia, diabetes mellitus) mellett az arteriosclerosis obliterans „újabb” önálló rizikófaktoraként tarthatjuk számon^{2,4}.

Ezen utóbbi tény népegészségügyi jelentőségét növeli az érintett populáció nagysága (enyhe hiperhomociszteinémia a vizsgált, egyébként egészséges felnőttek 15%-ában, komolyabb homocisztein-szint emelkedés 5%-ukban kimutatható), illetve az, hogy a homocisztein-szint az esetek jelentős részében gyógyszeresen befolyásolható, korrigálható^{5,9}.

Nem elhanyagolandó, hogy a vizsgált vénás thromboembóliás esetek 25-50%-ában is igazolható hiperhomociszteinémia¹¹.

A homocisztein anyagcseréje

A homocisztein kéntartalmú aminosav, az emberi szervezetben metioninból keletkezik. Eliminálásának 2 fő útja ismeretes: a remetiláció és a transzszulfuráció.

A remetiláció során a homocisztein visszaalakul metioninná (a folyamatot a metionin-szintáz enzim katalizálja, melynek kofaktora a B₁₂-vitamin; a folyamatban a metilcsoport átvitele folsav-függő).

A transzszulfurációs ciklus lehetővé teszi, hogy a homocisztein cisztin formájában a vizelettel kiürüljön, mi-

Dr. Jassó István
Fővárosi Szent István Kórház
IV. Belgyógyászati Osztály
1097 Budapest, Nagyvárad tér 1.

után cisztationná alakult (a reakcióutat a cisztationin- β -szintáz katalizálja, kofaktora a B_6 -vitamin).

A homocisztein a vérben döntően (70-80%) albuminhoz kötötten van jelen, a fennmaradó ún. „szabad” frakció diszulfid (homocisztein-homocisztein), kevert diszulfid (homocisztein-cisztein), illetve redukált homociszteinek formában található meg.

Gyakorlati szempontból a plazma teljes homocisztein tartalma a döntő.

Egészségesek éhomi homociszteinszintje 5 és 15 $\mu\text{mol/l}$ között mozog, átlagosan 10 $\mu\text{mol/l}$ körüli. Férfiakban érteke kissé magasabb (ez a különbség posztmenopauzában mérséklődik), az életkor előrehaladtával mindkét nemben növekszik^{3,5,7-12}.

A magas homociszteinszintnek öröklött és szerzett okai lehetnek.

A hiperhomociszteinémia okai

A 12 $\mu\text{mol/l}$ -es homociszteinszintet tekinthetjük a normális felső határának, e fölött már szignifikánsan nő a kardiovaszkuláris kockázat. 30 $\mu\text{mol/l}$ -ig enyhe, 31 és 100 $\mu\text{mol/l}$ között közepesen súlyos, 100 $\mu\text{mol/l}$ felett (homozigóta enzimopátiában fordul elő) súlyos hiperhomociszteinémiáról beszélhetünk. A homociszteinszint 5 $\mu\text{mol/l}$ -rel történő emelkedése, 0,5 mmol/l-es koleszterinszint emelkedés rizikónövelő hatásával egyenértékű.

Magyarországi, egészséges, középkorú férfiak körében végzett felmérés szerint a homociszteinszint átlaga 10,55 $\mu\text{mol/l}$ -nek adódott, ami a nemzetközi vizsgálatba bevont 14 régióban a 2. legmagasabb érték volt⁷.

A hiperhomociszteinémia öröklött okaiért, az anyagcseréjében résztvevő enzimek genetikai defektusai a felelősek. A leggyakoribbak a következők:

- cisztation- β -szintáz hiány
- 5-10 metilén-tetrahydrofolát reduktáz hiány
- metionin-szintáz hiány.

A cisztation- β -szintáz elégtelenség vezet a klasszikus homocisztinúriához. Ebben az esetben a mutáns gén homozigóta formában van jelen és a homociszteinszint $>100 \mu\text{mol/l}$. Ez igen ritka elváltozás. A heterozigóta forma azonban lényegesen gyakrabban fordul elő, népességbeli aránya 0,2-0,4% körül van (és így meghaladja a familiáris hiperkoleszterinémia gyakoriságát is).

A metilén-tetrahydrofolát reduktáz elégtelenségét okozó mutációk közül – gyakorisága miatt – a hőlabilis vari-

ánsért felelős génpolimorfizmus (C677T) emelhető ki (a népesség 35%-a heterozigóta).

A magas homociszteinszint leggyakoribb szerzett okai:

- veseelégtelenség
- egyéb betegségek (hypothyreosis, emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy carcinoma)
- B_{12} -, B_6 - és folsav-bevitel elégtelensége
- gyógyszerhatás (pl.: Methotrexat, Phenytoin, Theophyllin).

Arteriosclerosis obliteransban a hiperhomociszteinémia leggyakrabban folsavhiányhoz társul⁵⁻¹².

A hiperhomociszteinémia laboratóriumi diagnózisa

A homocisztein-anyagcsere zavarának kimutatására a mindennapi gyakorlatban a vérplazma éhomi teljes homocisztein tartalmának meghatározása, illetve speciális esetekben a metionin terhelést követő homociszteinszint koncentráció-mérés lehet alkalmas.

A plazma teljes homociszteinszint tartalmának meghatározására szolgáló módszerek két csoportja ismert: az enzimátikus és a kromatográfiás eljárások. Jelenleg már mindkét csoportban elérhető a rutin laboratóriumi diagnosztika követelményeinek megfelelő standardizált metódusok.

Metionin terheléskor nagy dózisban per os történik a metionin bevitel és a plazma homociszteinszintjét rögzítik a bevitel előtt, illetve utána 2, 4 vagy 6 órával. Ezzel a módszerrel azok az enyhébb, heterozigóta formában lévő enzimdefektusok által okozott anyagcserezavarok deríthetők fel, melyek az éhomi homociszteinszintben még nem okoznak jelentős emelkedést.

Szűrővizsgálat, monitorozás céljára elegendőnek látszik önmagában az éhomi homociszteinszint mérése is^{10,11}.

A hiperhomociszteinémia patológiás érrendszeri hatásai

A homociszteinek az érfalra és az alvadási rendszerre gyakorolt károsító hatása sokrétű; egymással számos ponton kapcsolódó, egymástól csak önkényesen elválasztható, részleteiben még nem teljesen tisztázott mechanizmusok összessége.

A homocisztein fokozza az érfalra háruló oxidatív stresszt. Ez részben a szabadgyök-képződés fokozása (autooxidációja során szuperoxid és

hidrogénperoxid keletkezik), részben a természetes gyökfogó mechanizmusok károsítása (glutation-peroxidáz gátlása) révén valósul meg. Fokozódik az LDL oxidációja is, növelve ezzel aterogén potenciálját.

Az oxidatív stressz következménye az endotél direkt strukturális károsodása és diszfunkciója.

A diszfunkció a protektív hatású NO termelésének és hatásának gátlásában nyilvánul meg (így nem érvényesülhet a NO kiváltotta simaizomsejt-proliferáció gátlás és az endotél-dependens vazodilatáció sem). Ezen kívül a homocisztein a vérben keringő LDL-részecskékkel tiolaktól aggregátumot alkothat, mely az érfalba kerülve a makrofágok belsejébe jut és az ún. „habos sejtek” kialakulását segíti elő.

A homocisztein a véralvadási rendszer trombogén irányba „tolja el” (növeli a XI. és V. faktor aktivitását, csökkenti a protein C aktivációját, csökkenti a heparánszulfát és a trombosmodulin termelését, elősegíti a szöveti faktor expresszióját, gátolja a szöveti plazminogén-aktivátort).

Ezen felül fokozza a vérlemezkék aktivációját és a fehérvérsejtek adhéziós készségét.

Összességében a fent vázolt folyamatok felgyorsítják az atherosclerosis, elősegítik az artériás és vénás trombusképződést^{3,8-12}.

A homociszteinszint csökkentésének, a hiperhomociszteinémia megelőzésének lehetőségei

A vizsgálatok bizonyították, hogy a hiperhomociszteinémia a legtöbb esetben B_6 -, B_{12} -vitaminok, folsav adásával korrigálható, és ezzel az érbetegségek kockázata is csökkenthető.

Megdöböntő adat, hogy számítások alapján, a megfelelő vitaminbevitellel kivédhető lenne a perifériás érbetegségek 60%-a, a koszorúér-betegségek 20 és az agyi érbetegségek 40%-a.

A megfelelő vitamin-bevitel biztosításának három módja kínálkozik:

- megfelelő, táplálékkal történő bevitel,
- tablettás kiegészítés,
- és ún. „táplálékadás”.

Megelőzésre a megfelelő táplálkozás, illetve a vitaminnal dúsított élelmiszerek jönnek szóba.

A táplálékkal bevitt vitaminok tekintetében különösen figyelemre méltó, hogy Magyarországon a lakosság je-

lentős részénél a bevitel szintje az ajánlott minimumon, vagy az alatt van.

B₆ vitamin nagyobb mennyiségben a zöld levelű zöldségekben, baromfi-húsban, dióban, halban és barna kenyéren található, folsav zöldségekben (spárga, spenót, brokkoli, kelbimbó, szárazbab, borsó, búzacsíra), gyümölcsökben és a májban fordul elő. B₁₂ vitaminban leggazdagabbak a hús-, hal-, és tejtermékek.

Az USA-ban folsavval dúsított lisztből készült kenyeret már forgalmaznak, és Magyarországon is szabadalmaztattak folsavval, B₆- és B₁₂-vitaminnal dúsított hasonló termékét.

Amennyiben fenti módszerek nem elegendők, úgy a gyógyszeres terápiától lehet remélni a homociszteinszint csökkenését.

Arteriosclerosis obliteransos betegek esetében – tekintettel az ebben a betegcsoportban észlelhető gyakori hiányra – a folsavbevitel fokozása különösen hangsúlyozható.

Gyógyszeres pótlás esetén nem szabad elfeledkezni a B₁₂ vitamin megfelelő beviteléről sem, mivel kezeletlen B₁₂ vitaminhiányban folsavbevitel mellett irreverzibilis idegrendszeri károsodások alakulhatnak ki.

Az ajánlott terápiás dózis és a vitaminok aránya, megfelelő kombinációja, illetve a kezelendők pontos köre egyelőre még nem tisztázott.

Nem egyértelmű továbbá még az a célpopuláció, amelyet szűrővizsgálat-

nak kellene alávetni. Mindazonáltal ajánlható a korai megjelenésű vagy családi halmozódást mutató, illetve egyéb rizikófaktorral nem magyarázható szív- és érrendszeri megbetegedésekben, így arteriosclerosis obliteransban is a homociszteinszint meghatározást is elvégeztetni, illetve – kórosan magas értékek esetén – a megfelelő vitaminbevitelt biztosítani, a homociszteinszintet monitorozni^{5,6,9-12}.

A ma még nyitott kérdéseket nagy létszámú, hosszú távú követéses vizsgálatok eredményei alapján lehet majd – remélhetően a közeljövőben – megválaszolni.

Irodalomjegyzék:

1. McCully, K.S.: *Vascular pathology of homocysteinaemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis*. Am. J. Pathol. 1969; 56, 111-128.
2. Malinow, M.R., Kang, S.S. et al: *Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease*. Circulation. 1989; 79, 1180-1188.
3. Selhub, J., Miller, J.W.: *The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine*. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 55, 131-138
4. Mølgaard, J., Malinow, M.R. et al: *Hyperhomocyst(e)inemia: an independent risk factor for intermittent claudication*. J. Int. Med. 1992; 231, 273-279.
5. Czeizel, E., Matos, L.: *Hyperhomocysteinaemia szerepe az egyes érrendszeri betegségek kórereditében*. OH. 1998;139, 2191-2196.
6. Malinow, M.R., Bostom, A.G. et al: *Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases*. Circulation. 1999. 99, 178-182.
7. Bogye, G., Alfthan, G. et al: *Egészséges középkorú férfiak plazma homocystein koncentrációja és ennek feltételezett kapcsolata a szív- és érrendszeri halálózással*. OH. 1999; 140, 1573-1577.
8. Thambyrajah, J., Townend, J.N.: *Homocysteine and atherothrombosis – mechanism for injury*. Eur. Heart J. 2000; 21, 967-974.
9. Debreceni, L.: *Homociszteinszint – az érlemezés rizikófaktor*. OH. 2001; 142, 1439-1444.
10. Szőke, G., Bereczky, Zs. Et al: *Homociszteinszint anyagszere laboratóriumi vizsgálata és klinikai jelentősége a thrombosis hajlam megítélése szempontjából. I. Homociszteinszint metabolizmus és a plazma homociszteinszintjének a meghatározása*. Klin. Kísér. Lab. Med. 26. Évf. 1. sz. 8-14.
11. Bereczky, Zs., Balogh, I. et al: *Homociszteinszint anyagszere laboratóriumi vizsgálata és klinikai jelentősége a thrombosis hajlam megítélése szempontjából. II. Öröklött és szerzett hyperhomocysteinaemiák*. Klin. Kísér. Lab. Med. 26. Évf. 2. sz. 54-63.
12. Welch, G.N., Upchurch G.R., Loscalzo J.: *Homociszteinszint, oxidatív stressz és érbetegség*. Orvostovábbképző Szemle. V. évf. 1. sz. /1998. Január/ 162-168.

IV. Budapest Diabetes Symposium

2003. február 22. szombat

Semmelweis Egyetem, NET díszterem Budapest IX. Nagyvárad tér 4.

Mit tehetünk a 2-es típusú diabetes népegészségügyi terhének csökkentése érdekében?

I. rész

Üléselnök: Prof. Dr. Jermendy György

Bevezetés – a diabetes mellitus népegészségügyi terhe

- | | |
|-------------|---|
| 09.35-09.55 | Dr. Kautzky László: A nem farmakológiai intervenció jelentősége a diabetes mellitus kezelésében |
| 10.00-10.20 | Prof. Dr. Halmos Tamás: Indokolt-e a csökkent glukóztolerancia (IGT) kezelése? |
| 10.25-10.45 | Prof. Dr. Winkler Gábor: Szulfonilureák potenciális cardiovascularis mellékhatásai. A differenciált szulfonilurea-terápia elméleti alapja |
| 10.50-11.10 | Prof. Dr. Gerő László: Inzulin-analógok a 2-es típusú diabetes kezelésében |

II. rész

Üléselnök: Prof. Dr. Halmos Tamás

- | | |
|-------------|---|
| 11.45-12.05 | Prof. Dr. Paragh György: A 2-es típusú diabeteshez társuló lipidzavarok terápiája |
| 12.10-12.30 | Prof. Dr. Kempler Péter: Az aspirin-kezelés elmélete és gyakorlata 2-es típusú diabetesben |
| 12.35-12.55 | Prof. Dr. Jermendy György: ACE-gátlók és angiotensin-receptor-antagonisták a 2-es típusú diabeteshez társuló hypertonia kezelésében |

MDT diabetológus minősítéshez 1 kreditpontot kapnak a résztvevők.
Háziorvosoknak pontszerző továbbképzés (pontérték meghatározás alatt).