

**A Magyar Tudományos Akadémia
Debreceni Akadémiai Bizottsága
Közleményei**

**Az elhízás patogenezise,
klinikuma és terápiája**

DEBRECEN, 1981.

647882

**A Magyar Tudományos Akadémia
Debreceni Akadémiai Bizottsága
Közleményei**

**Az elhízás patogenezise,
klinikuma és terápiája**

A DAB ENDOKRINOLÓGIAI MUNKABIZOTTSÁGA
1981. ÁPRILIS 24-ÉN TARTOTT KONFERENCIÁJÁNAK
ELŐADÁSAI

SZERKESZTETTÉK:

LAMPÉ LÁSZLÓ ÉS KULCSÁR ANDRÁS

DEBRECEN, 1981.

**MTA
KIK**



856179

MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TARTALOMJEGYZÉK
KÖNYVTÁRA

Dr.Leövey András: BEVEZETŐ.....	3
Dr.Lampé László: AZ ENDOKRINOLÓGIAI MUNKA- BIZOTTSÁG CÉLKITÜZÉSEI.....	5
Dr.Kulcsár András: A TÉMA BEVEZETÉSE.....	9
Dr.Weisz György: A ZSIRSZÖVET PATOLÓGIÁS VÁLTOZÁSA KÖVÉRSÉGBEN.....	13
Dr.Udvardy Miklós: A ZSIRANYAGCSERE ZAVARA OBESITASBAN.....	23
Dr.Orosz László: KÖVÉRSÉG ÉS SZÉNHYDRÁT- ANYAGCSERE.....	35
Dr.Szegedi János: OBESITAS ÉS A VÉRKERINGÉSI RENDSZER BETEGSÉGEI.....	43
Dr.Molnár Károly: ELHIZÁS ÉS GYOMOR-BÉL- -RENDSZER.....	53
Dr.Major László: ÉTREND ÉS KÖVÉRSÉG.....	61
Dr.Gergely Judith: ANOREXIGENEK JELENTŐSÉGE AZ OBESITAS GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN.....	73
Dr.Kulcsár András: AZ ANOREXIGÉN TERONAC KEZELÉSEL SZERZETT KLINIKAI TAPASZTALATOK.....	83
Dr.Balázs Gy., Dr.Bodrogi T., Dr.Fábián E.: AZ ELHIZÁS SEBÉSZI KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI.....	91
Dr.Smid István: AZ ELHIZÁS ÉS A HAVIVÉRZÉS ZAVARAI.....	101

BEVEZETŐ

Dr. Leövey András

a DAB Orvostudományi és Biológiai Szakbizottságának
elnöke

A Debreceni Akadémiai Bizottság 1976-ban azzal a céllal létesült, hogy Hajdu-Bihar-, Szabolcs-Szatmár- és Szolnok megyében támogassa, összefogja és összehangolja a gyakorlati jellegű kutatásokat. Erre ma hét Szakbizottság hivatott. Ezek egyike az Orvostudományi és Biológiai Szakbizottság, melynek keretén belül az alábbi munkabizottságok működnek:

- 1/ Immunológiai-,
- 2/ Farmakológiai-,
- 3/ Sebészeti-,
- 4/ Elméleti és Gyakorlati Endokrinológiai-,
- 5/ Mentálhigiénés-,
- 6/ Kísérleti és Gyakorlati Onkológiai-, valamint
- 7/ Sejtbiológiai Munkabizottság.

Legfontosabb feladatuk, hogy a régió szakemberei - azaz az önmaguk - által kijelölt közös munkákat koordinálják. Ennek egyik formája az olyan közérdekű tudományos értekezletek szervezése, amelyben a három megye szakemberei egyaránt érdekeltek. Ilyen az "elhizás" problematikája, melynek megvitatása az Elméleti és Gyakorlati Endokrinológiai Munkabizottság szervezésében került megrendezésre.

Ezért mindenekelőtt Dr.Lampé László és Dr.Kulcsár András professzorokat illeti dicséret. Nem csupán a téma jellege - népbetegség lévén - felel meg célkitűzéseinknek, de annak interdiszciplináris voltát hiven tükrözi: a belgyógyászok, nőgyógyászok, sebészek és farmakológusok együttes részvétele is.

A fentiekben tulmenően ünnepi jelleget kölcsönöz e szimpoziumnak az a tény, hogy az új székházban ezzel Szakcsoportunk első rendezvényét üdvözölhattuk. De talán ennél is nagyobb öröm számunkra, hogy e tudományos értekezéslet teljes anyaga a DAB gondozásában, mint az Orvostudományi és Biológiai Szakbizottság első kiadványa kerülhet nyomtatásra. Minden igyekezetünkkel azon leszünk, hogy e pionir-munkát sikeres és egyre méltóbb folytatás kövesse.

AZ ENDOKRINOLÓGIAI MUNKABIZOTTSÁG CÉLKITÜZÉSEI

Dr. Lampé László

Az orvostudomány jelentős fejlődésének tanui vagyunk. Az elméleti kutatások mind mélyebben tárják fel az élettani és kóros történések biokémiai, biofizikai, szubcelluláris és molekuláris hátterét, és ezen ismeretek egyre könnyebben találják meg az utat a betegségek felismeréséhez, gyógyításához és megelőzéséhez, a klinikai gyakorlathoz. Ez a fellendülés a tudományos technikai forradalom része és sok tekintetben annak köszönhető, hogy az egyes tudományágak fejlődése egyre inkább integráltan történik a társszakmák, a szomszédos tudományos területek, az elméleti alapkutatások és a gyakorlati klinikumok között. Alig egy-két évtized alatt a szűkebb területet magukban foglaló egyes tudományágak, mint a biológia, a biokémia, a genetika, a biofizika átszőttek, szinte átítatták a medicina minden ágát. Ugyanez mondható el az endokrinológiáról is.

Az endokrinológia olyan átfogó szerepet tölt be, amely a reprodukció serkentésében és gátlásában, ezen keresztül a családtervezés, a népesedéspolitikai nemzetközi méretű megoldásában, egyes betegségek prenatális-, valamint az ujszülöttkortól a széniumig terjedő felismerésében és terápiájában egyre jelentősebb.

A diagnosztikában a látványos fejlődést a szaturá-

ciós analízis térhódítása indította el. Egyik változata a radioimmunoassay, ma már a kutatás elengedhetetlen része és nélkülözhetetlen a klinikai diagnosztikában is. Egyáltalán nem merész jóslat néhány napos terhesség felismerésére az 1-2 percen belül leolvasható hCG immun teszt, vagy a magzati veszélyeztetettség felismerésére a humán placentáris laktogén /hPL/, s az ösztrogének rutinszerű, sorozatmeghatározása.

Hasonló forrongás tanui vagyunk az infertilitás endokrin hátterének megismerésében, az ovuláció indukció és ovuláció gátlás szabályozásában. A releasing hormonok tegnapelőtt még csak a teóriákat gazdagították, tegnap az elméleti kutatókat foglalkoztatták, ma pedig egyre szélesebbkörű alkalmazást találnak a betegek gyógyításában. Ugyanilyen jelentős fejlődésről lehet beszámolni a pajzsmirigy- és a mellékvese élettani és kóros működésének feltárásában is.

Az említett modern módszerek a XX.század második felének termékei, nem tűrik meg a manufakturális kereteket. Korszerű, de hozzá kell tenni, egyelőre még igen drága műszerpark segítségével lehet hatékonyan dolgozni velük. Az automatizálás és a számítógépes adatfeldolgozás törvényszerűen teret követel. A betegellátásban és a tudományos munkában a lépéstartás egyaránt azt diktálja, hogy ne csak felzárkózzunk, hanem az élvonallal együtt haladjunk.

A tetemes költségkihatások miatt fontos a centralizált együttműködés az érintett felek között a legelőnyösebb fejlesztés érdekében.

Endokrinológiai munkabizottságunk 4 fontosabb cél megvalósítását jelölte meg:

1. A Debreceni Akadémiai Bizottság illetékességi területén - tehát Hajdu-Bihar-, Szabolcs-Szatmár és

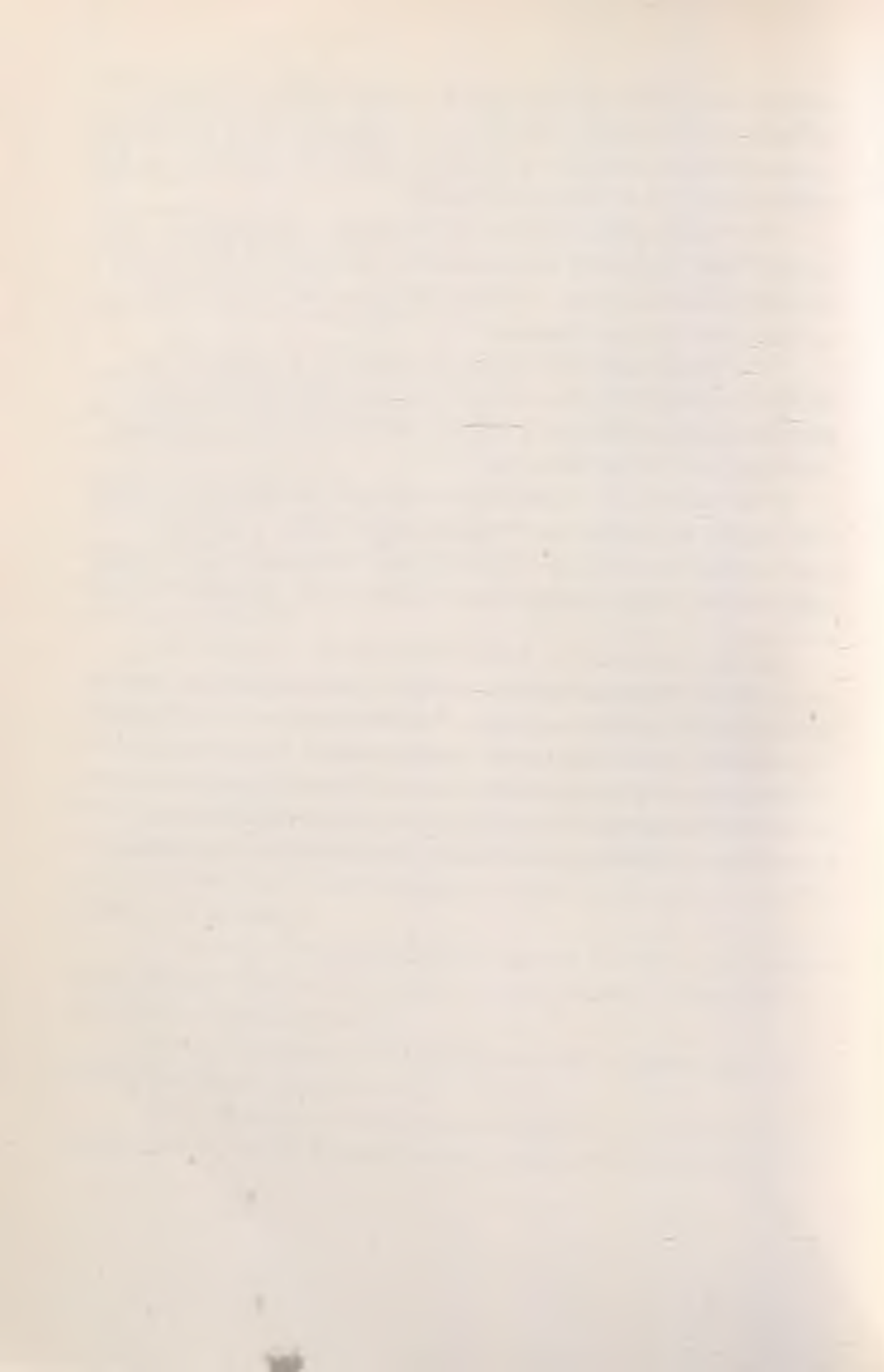
Szolnok megyéiben összefogja és serkentse az endokrinológiai kutatásokat, segítse az elméleti és a klinikai endokrinológiai munkák összehangolását, a kutatók együttműködését, az erők koncentrációját.

2. Ösztönözzé tudományos munkára a gyakorlati tevékenységet folytató szakembereket és nyújtson segítséget nekik metodikában, témafeldolgozásban, érdeklődő munkatársak felkutatásában.

3. Készítsen elő olyan prospektív tanulmányokat, amelyek vizsgálata társadalmi szempontból fontos, és amelyek kidolgozásában elméleti és gyakorlati szakemberek egyaránt részt vehetnek.

4. Rendezzen tudományos üléseket az endokrinológia vagy annak határterülete témaköréből azzal a céllal, hogy széles néprétegek egészségének védelmét, betegségek megelőzését, vagy gyógyítását szolgáló kérdéseket vitasson meg.

Első tudományos fórumunkon a népbetegségnek tekinthető elhízás endokrinológiai vonatkozásainak - előidéző vagy kísérő jelenségeinek - megvitatását tűztük napirendre és úgy véljük, ezzel nemcsak tudományos célokat szolgálunk, hanem elősegítjük egészségesebb életmód, ésszerűbb táplálkozási szokások és szabályok kialakulását is.



A TÉMA BEVEZFTÉSE

Dr.Kulcsár András

Tisztelt Kerekasztal Konferencia!

A kövérség problematikája több szempontból is idő-
szerű. Az anyagcsere és táplálkozási betegségek közül
a gazdaságilag fejlett országokban az obesitás áll első
helyen. Az elhízás bizonyos fokon túl és következményeit
tekintve betegség, az élettartamot a testsúly növekedésé-
vel arányosan megrövidíti. Az állítás igazolására hadd
mutassam be Newburgh statisztikáját, melyet Dublin és
Lotke 192.000 emberre számítva igazolt.

*Átlagon felüli
súlynövekedés*

*A mortalitás
növekedése*

4,5 kg	8 %
9,5 kg	18 %
13,5 kg	28 %
18,0 kg	45 %
22,6 kg	56 %
27,2 kg	67 %
31,8 kg	81 %
36,2 kg	116 %

/Newburgh/

I. táblázat

Láthatjuk, hogy már 5 kg-os súlynövekedés növeli a mortalitást. A fokozott halálozás oka elsősorban cardiovascularis: szívmegváltozás, arteriosclerosis, hypertonia, veseelváltozások, mert ezek a betegségek gyakrabban fordulnak elő elhízottakon. Ismeretes, hogy kövérek a műtétet rosszabbul tűrik és gyakoribb náluk az epekő, diabetes, polyarthrititis, terhességi szív-szövődmények, bőrbajok. Gyakrabban éri őket baleset a csökkentett mozgékonyosság miatt.

Hadorn statisztikája szerint ha a normál súlyúak mortalitása 100 %, akkor a mortalitást elhízottakon látjuk a II. táblázaton.

Mortalitás elhízottakon

<i>Szív-erbeteg</i>	<i>162 %</i>
<i>Diabetes</i>	<i>400 %</i>
<i>Műtétek</i>	<i>200 - 300 %</i>
<i>Krónikus vesebaj</i>	<i>200 %</i>
<i>Májbajok</i>	<i>200 %</i>
<i>Autóbaleset</i>	<i>130 %</i>

/Hadorn/

II. táblázat

Az átlagos súlyú ember testsúlya 30 éves korig nő. Ideális lenne, ha ezt a súlyt az emberek továbbra is meg tudnák tartani, mert ez jár a várható leghosszabb élettartammal. A legtöbb ember súlya azonban 30 éven túl tovább növekszik és mint a bemutatott táblázat

ijesztően elénk tárta, sietteti sok krónikus betegség kialakulását.

Mig régebben az elhízás csak az idősebb korosztályokat érintette, ma már egyre inkább találkozunk a problémával a gyerekkoruknál. Úlm városában az 1975-1976-os tanévben 5-14 éves koruak között mintegy 8000 iskolásnál a tanulók 9,3 %-a volt a kezelésre szoruló elhízott.

Használjuk az adipozitás, obesitás, elhízott terminológiát, ma már ezek synonym meghatározások, nem a rizikófaktor súlyossági fokának kifejezői.

Kell-e valamilyen formula a normális testsúly megítélésére? Régebben ugyanis használták Broca párizsi sebész képletét, mely szerint

testsúly kg = testhossz cm - 100, ezt később módosították és nem rendkívüli testnagyság esetén nőknél 15 %-ot, férfiaknál 10 %-ot levontak. Később Bornhardt összefüggését használták

$$\text{testsúly kg} = \frac{\text{testhossz} \times \text{mellbőség}}$$

240

Mérték a bőrredők vastagságát, törekedtek a szervezet fajsúlyának meghatározásából a zsír mennyiségét kiszámítani és így következtetni a normál súlyra. Ma már a terápiában nem a normál súlyt, hanem az ideális súlyt igyekeznek megközelíteni, amely egy empirikus formula és figyelembe veszi a nemet, testfelépítést, életkort.

Azt hiszem mindezekre a rafinált számításokra nincs szükség, és elfogadhatjuk Petrányi álláspontját, hogy az orvos, de a laikus is egyszerű megtekintés útján fel tudja állítani a kövérség diagnózisát.

Az elhízás pathomechanizmusáról elég sokat tudunk, az etiológia azonban, bár számos vizsgálat történt megnyugtatóan tisztázva nincs; a kerekasztal résztvevői a

legmodernebb munkahipotéziseket ismertetni fogják. Nemcsak laikusok, de orvosok is gyakran gondolnak endokrin diszregulációra, holott endokrin betegségek ritkán csak az esetek 3 %-ában találhatók, ezek könnyen felismerhetők és relative ritkán járnak elhízással.

Témánkat nem ezek a kórformák jelentik, az obesitás simplexről lesz szó, mely a legegyszerűbb formában nem más, mint a szervezet zsirtartalmának felszaporodása.

A téma körülhatároltsága és az idő rövidségére tekintettel a résztémák referálói csak megközelítő áttekintést nyújthatnak a kérdésről. Reméljük, hogy a hozzászólások, a kibontakozó vita elősegítik a téma kifejtését, teljesebbé tételét.

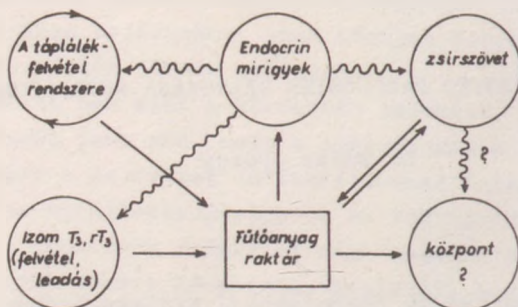
A ZSIRSZÖVET PATOLÓGIÁS VÁLTOZÁSA KÖVÉRSÉGBEN

Dr.Weisz György

Az obesitas ma népbetegség. Kialakulásában bizonyosan szerepe van örökletes és környezeti tényezőknek egyaránt. Valószínűleg rosszul működik a homeostatikus mechanizmus, amelynek feladata őrködni a testsúly állandósága fölött.

Minden szabályozási rendszernek van központja, célszerve és a kettő között kapcsolatot teremtő, az információt mindkét irányban továbbító vezetési rendszere. A testsúlyát szabályozó rendszerben a központ és a vezetési rendszer egészeben véve ismeretlen. /Elég sok részletkérdés tisztázott: a központ nagy valószínűséggel a hypothalamus nucleus ventromedialisában van, ahol bonyolult kapcsolatban áll más agyi központokkal; az információcsatornának pedig részét képezi a szimpatikus idegrendszer, a glucagon, az inzulin, az LPH, a Somatostatin, stb./ Ebben a bonyolult rendszerben, amelyet egyszerűsítve az 1.ábra mutat be, az egyetlen fix pont a célszerv, amely a zsirszövet és annak alapegysége az adipocyta/1/. A zsirszövet a mesenchymalis eredetű szervek egy speciális szövete. Az adipocyták kör vagy polyhedrál alakúak, 30-100 µm átmérőjűek. A zsírsejtek a perivascularis szövetből "erednek". A progenitor az ún. adipoblast, amelyből ún. adipocyta-precursorok lesznek, majd triglycerid /TG/ felhalmozásával az érett adipocyták.

Az energia-háztartás szabályozása



M. Apfelbaum és mtsai 1978

1. ábra

Az adipoblast morfológiailag jelenleg még nem különíthető el, "léte" hasonlít a haematológiai őssejtéhez. Elfogadott, hogy az adipocyták végleges száma örökletesen meghatározott, bár ez a replicatio fázisában /és pl. obesitasban is/ különböző tényezők hatására módosulhat. A replicatio szakasza a gestatio időszak végétől a pubertás befejeződéséig tart. A kritikus időszak a gestatio időszak vége és egy, a születést követő rövid idő, amikor is eldől a zsírszövet cellularitása. Ennek a kritikus időszaknak a tartamában /pl. koraszülés vagy túlhordás/ bekövetkező változások vagy az ebben az időszakban ható ártó tényezők, jelentősen módosíthatják a zsírszövet cellularitását, mindkét irányban.

Nagyon érdekes megfigyelni az adipocyták számának és nagyságának az alakulását az élet folyamán. Az előzőekben említett kritikus időszak kb. az 1 éves korig tart. 1 éves kortól a pubertásig elsősorban az össz.adipocyta szám nő, és alig változik a méretük. Pubertás korban /mindkét nemből/ az adipocyták száma és mérete egyaránt

nő, és /nemtől függően/ jelentősen megváltozik a zsírszövet eloszlása a szervezet egyes részei között. A pubertást követő időszakot elsősorban az adipocyták méretének a változása jellemzi /2/.

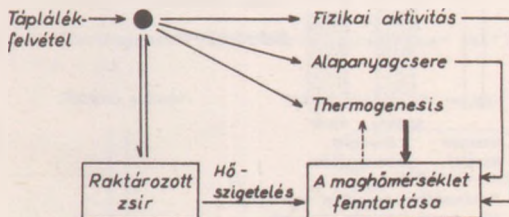
Obesitasban eltérően alakul az összzsírsajt-szám és a sejtek mérete aszerint, hogy az elhízás mely életkorban jön létre. Általában igaz, hogy a gyermekkorban kialakult obesitast a zsírsajtek számának a növekedése jellemzi /hyperplasiás obesitas/, míg a felnőttkorban kialakultat az adipocyták méretének a növekedése /hypertrophiás obesitas/. Ez természetesen nem abszolút szabály, és módosíthatja az is, hogy a test mely részeit érinti elsősorban az elhízás. Ha a test felső részét, az adipocyták hypertrophiája /android típus/, ha az alsó részét, akkor pedig az adipocyták hyperplasiája a jellemző /gynoid típus/. Bizonyítottnak tekinthető az is, hogy a testsúlynövekedés mértéke is befolyásolja az obesitas jellegét. Amikor a testsúly kb. az ideális 120 %-a, az adipocyták mérete nő elsősorban. Minél nagyobb az ideális testsúlytól való eltérés mértéke, annál inkább nő a zsírsajtek száma is. Van az adipocyták lipoid-tartalmának egy jól meghatározható felső limitje, amely fölött a hypertrophiás növekedést a hyperplasiás váltja fel: ez a határ 1 ug lipoid/sejt/. Normális lipoid-tartalom: 0,2-0,5 ug/sejt/. Súlyos fokú obesitasban, amikor a testsúly eléri az ideális 170 %-át, majdnem minden zsírsajt a hypertrophiás limitjénél ill. efölött van. A legtöbb adipocytá ilyenkor az ún. Pre-adipocyt pool-ból toborzódik, és a növekedés hyperplasiás típusú. A hypercellularitás tehát az obesitas transzformációjának a jele, amikor is a hypertrophiás növekedést a hyperplasiás váltja fel. Egyesek szerint nemcsak az adipocyták lipoid tartalma a lényeges, de létezik egy ún. kritikus méret is,

amelyet elérve az adipocytá mintegy triggereli az újabb és újabb érett adipocyták megjelenését. Ez a kritikus térfogat a test egyes részeit tekintve nem azonos. Obesitasban az adipocyták számának a kétszereződése gyorsabb, és lipoid raktározásuk is erősebb, mint a nem elhizottak esetében. Nagyon lényeges az a megfigyelés, hogy felnőtt kövér egyének fogyásakor csak az adipocyták mérete csökken, számuk nem /2/. Ezeket a morfológiai eltéréseket tübiopsziával, a test különböző helyeiről, a subcutan zsírszövetből nyert minták formaldehydes fixálása után, fagyasztott metszeteik mikroszkópos elemzésével figyelhetjük meg. Bizonyára sokan gondolkoztak már azon, hogy azonos quantitativ és qualitativ táplálkozási körülmények között élő emberek közül miért lesz kövér az egyik és a másik miért nem? Miért kell az egyiknek "senyednie" szinte egész életében az elhízás és a fogyókúra minden testi és lelki következményeitől, és a másiknak nem? Miért vannak egyes családok, amelyekben nemzedékről-nemzedékre szinte mindenki kövér, míg a másikban keresve sem találni egyet sem? Vajon elkerülhetetlen, vajon sors az obesitas? Megannyi, ma még szinte megválaszolatlan kérdés, hiszen a testsúly állandósága fölött örökös, bonyolult rendszer számos pontján sebezhető, és válhat ezáltal működése kórossá. Valószínű, hogy nem létezik /és talán nem is létezhet/ egy, az obesitas pathogenezisében szerepet játszó valamennyi tényezőt figyelembe vevő, átfogó magyarázat.

Figyelemre méltó és sok, eddig megválaszolatlan kérdésre ad választ az a legutóbbi időkben ismertté vált és elfogadott elmélet, amely az ún. nem hidegrázásos thermogenesis /3/ Non-shivering thermogenesis=NST/ szerepét hangsúlyozza az elhízás kialakulásában. Jól ismert, hogy minden élő szervezet működéséhez szükség van egy, bizo-

nyos határok között fenntartott maghőmérsékletre. Az ennek megőrzésében részt vevő tényezőket láthatjuk a 2. ábrán.

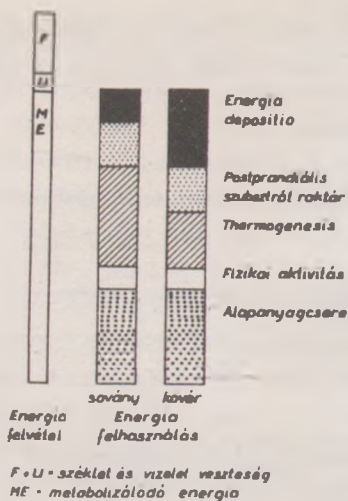
Energia kínálat, thermogenesis és a maghőmérséklet



WPT James és P Trayhurn 1981.

2. ábra

A szükséges energiát az elfogyasztott táplálék szolgáltatja, és a legfontosabb szerepe a már említett nem hi-degrázásos thermogenesisnek van. Könnyű belátni, hogy adott táplálékfelvétel mellett az a szervezet raktároz kevesebb energiát zsír formájában, amelyik annak nagyobb hányadát fordítja hőtermelésre, mozgásra és az alapanyagcsere biztosítására. Ebből az is következik, hogy megnövekedett táplálékbevitel mellett ha a szervezet nem növeli rugalmasan a hőtermelésre, a mozgásra vagy az alapanyagcserére fordított energiát, akkor az óhatatlanul zsír formájában deponálódik. Ez történik obesitasban, és ezt szemlélteti a 3. ábra is. Jól látható, hogy a lényeges különbség az obes és a sovány szervezet között a hőtermelésre fordított hányadban van /3/.



WPT James és P Trayhurn 1981

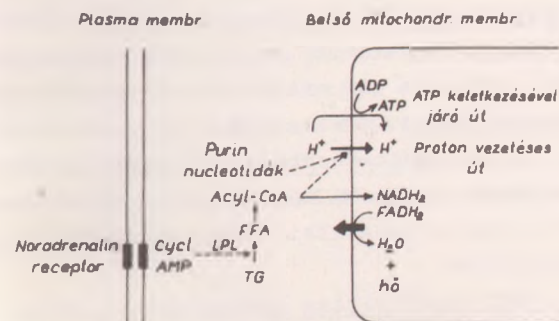
3.ábra: Az energia felvétel és felhasználás összetevői

A thermogenesis /állatban és emberben egyaránt/ elsősorban az un. barna zsírszövet /Brown adipose tissue=BAT/ adipocytáiban megy végbe. A BAT a szervezet számos helyén megtalálható, de főleg interscapulárisan és perirenálisan. Kb. 40 % triglyceridet tartalmaz /szemben a fehér zsírszövettel, amely 80 %-ot/, szimpatikus idegekkel bőven ellátott, dusan erezett és adipocytái mitochondriumokban gazdagok. Sokáig az volt az elfogadott vélemény, hogy a BAT-nak csak újszülött és csecsemőkorban van jelentős szerepe, felnőttkorban atrofizál, és csak kevés fiziológiai hatása van. Az utóbbi években tisztázódott, hogy ez nem így van, hogy a BAT felnőttkorban is aktiv, az NST döntő hányadát szolgáltató szövet. Természetesen az öregedés folyamán a BAT is veszít mind tömegéből, mind pedig reak-

ciókészségéből, de arra alkalmas vizsgálómódszerek segítségével minden életkorban kimutatható. /Ilyen módszer lehet a noradrenalinra, vagy hidegre adott thermogenetikus válasz thermográfós vagy thermistoros regisztrálása /3/./

A 4.ábra egy BAT adipocytát és az abban végbemenő thermogenesis folyamatát mutatja be sémásan.

Thermogenesis (NST) a barna zsírszövetben (BAT)



FFA = szabad zsírsav, TG = Triglycerid, LPL = lipoprotein lipase

WPT James és P Trayhurn 1981.

4. ábra

A ma már elfogadott mechanizmus, amelyet Nicholls közölt elsőként 1979-ben, az ún. proton-vezetékes út. Lényege, hogy a BAT adipocytákban a protonok úgy kerülnek vissza a belső mitochondriális membránra át, hogy közben nem keletkezik ATP. Ez az út csak a BAT adipocytáiban létezik, és mint ilyen unikum. A folyamat egy 32 000 molekulásulyu proteint is igényel, amely a belső mitochondriális membrán fehérjéinek mintegy 10 %-a. /A proton-vezetési út funkcionális kapacitását éppen ennek a protein-

nek a purin-nucleotidákat kötő képességével - pl. guanosin 5'-pyrophosphat-lehet mérni, in vitro körülmények között. / A proton-vezetési utat alapvető stimulusa a noradrenalin által indukált adenylat-cyclase a BAT adipocita plazma-membránjának noradrenalin receptora útján. A következmény: a cycl.AMP mennyiségének növekedése, amely a szöveti lipoprotein lipase = /LPL/ aktiválásával serkenti a triglycerid lipolysist, acyl-CoA jön létre, amely egyrészt a mitochondriális oxydatio szubsztrátja és ugyanakkor stimulálja a proton-vezetési utat. Végül is hő keletkezik ATP keletkezése nélkül /3/.

A táplálék által szolgáltatott energiának hővé alakuló hányada tehát jórészt a BAT aktivitásától függ. Igazolt, hogy a BAT reaktivitása, érzékenysége és ennél fogva aktivitása is /legalább is részben/ örökletesen, recesszív módon meghatározott. Ma még nem tisztázott, hogy a BAT adipocita ennek a genetikai kódnak a hordozója vagy csak a végrehajtója?

Obesitasban a BAT reaktivitása bizonyítottan csökken.

/Hogy ez a csökkent reaktivitás a központi-idegrendszerben vagy pedig az adipocyták receptorainak a szintjén van-e, azt ma még szintén nem lehet biztosan tudni. / Ennél fogva az elhízottak BAT-ja "érzéketlenebb" a BAT-ot egyébként aktiváló tényezőkre /pl. hosszú ideig ható hidegre, túltáplálásra, zsírban és szénhidrátokban gazdag táplálkozásra, pajzsmirigy hormonokra stb./. Túltáplálás, szénhidrátokban és zsírban dus táplálkozás esetén ezért a csökkent BAT reaktivitású ember a bevitt energia kisebb hányadát alakítja hővé, annak nagyobb hányadából lesz deponálódó zsír.

A csökkent BAT reaktivitás tulajdonképpen felfogható a természetes szelekció egyik megnyilvánulásaként is: a genetikusan nem kövér populációk ujszülötteinek morta-

litása /mostoha körülmények között: pl. alultáplálás, éhezés/ lényegesen nagyobb, mivel a bevitt energia nagyobb hányadát alakítják hővé. Ez a jólét körülményei között bizonyos mértékig kiegyenlítődik a kövérek valamivel nagyobb mortalitása következtében.

Hiba lenne ezek után azt gondolni, hogy csak a BAT működésétől függ az, hogy elhizunk-e vagy sem. A test súlyát szabályozó rendszernek ezen kívül még számos /talán ma még nem is ismert/ része van, amelyek akár önállóan, akár pedig egymással társulva felelhetnek az obesitas kialakulásáért/. És akkor még nem is említettünk olyan fontos tényezőket mint: a környezet hatása, az ember tudatos alkalmazkodó tevékenysége stb./.

Mindenesetre a BAT csökkent reaktivitása a folyamatban meghatározó lehet, és minden egyéb /pl. a lipoid anyagcsere zavarai, inzulin rezisztencia, diabetes stb./ csak következmény /4/.

IRODALOM

1. Apfelbaum, M. és mtsai: Excerpta Medica,
1979. 3-11.
2. Bonnet, F. és mtsai: Excerpta Medica, 1979. 12-40.
3. James, W.F.T., Trayhurn, P.: British Medical Bulletin
1981. Vol. 37. No. 1. 43-48.
4. Rabinowitz, D.: Annual Review of Medicine
1970. Vol. 21. 241-258.

A ZSIRANYAGCSERE ZAVARA OBESITASBAN

Dr.Udvardy Miklós

A ma már népbetegségnek számító elhízás egészségügyi jelentőségét a szövődmények, köztük a gyakori zsiranyagcserezavar adják és szabják meg. A koleszterin, triglycerid szintek kóros emelkedése és az érlemezsedés gyakori társulása a tömegtájékoztató szintjén is elfogadott epidemiológiai adat.

Egyes laboratóriumi módszerek bevezetésével és szerencsére egyre szélesebb körű elterjedésével a fontosabb lipidek, s a legalább ugyanolyan jelentőségű transzport fehérjék vizsgálata nagyobb populációkban is lehetségessé vált. A serum koleszterin és triglycerid össz-szintjének meghatározása mellett a lipoprotein elektroforezissel ill. ultracentrifugás szeparálással meghatározható a transzport fehérjék mennyisége. Ezen adatokkal már dinamikus képet nyerhetünk például a koleszterin sejtbe történő transzportjáról, vagy éppen katabolizmusáról.

A lipoprotein anyagcsere vizsgáló módszereiről, Fredrickson /1/ immár klasszikus munkájáról részletesen e helyen nem beszélhetünk. A szerzőnek a tömeges vizsgálatokban "forradalmi" előrelépést jelentő módszere a chylomikron frakciót /exogen triglyceridek apolipoprotein burokban/, majd a motilitás sorrendjében beta-lipoproteineket /döntően koleszterint tartalmazó lipoprotein/, a

prebeta-frakciót /ez zömmel endogen triglycerideket tartalmaz/, az alfa motilitásu csoportot /foszfolipid, cholesterolin gazdag frakció/ különítette el, s a módszerrel az örökletes és szerzett lipoprotein anyagcserezavar 5 ill. 6 típusa vált felismerhetővé /1/. Ma - technikai okokból - az ultracentrifugás terminologia vált elterjedtté, s a denzitás különbségek angol nevéből adódó rövidítések a Fredrickson féle lipoproteinek szinonimái: így LDL a betaé, VLDL a prebetaé és HDL az alfaé.

Korábban úgy hihettük, hogy az említett lipoproteinek talán önállóan, részben egymástól függetlenül keletkeznek, bomlanak le. Mai elképzelésünk, újabb adatok szerint valószínű, hogy az elektroforetikusan vagy centrifugával ilyen vagy olyan sajátságok alapján kategorizált lipoprotein-lipid komplexek inkább a lipoprotein metabolizmus egy-egy karakterisztikus fázisát jelzik, semmint eredendően különböző anyagokat. A májban és a bélben szintetizálódik a zömmel triglycerideket tartalmazó nagy méretű VLDL "golyó", melyből enzim hatásra - egy intermediér terméken /IDL/ keresztül LDL keletkezik, mely triglycerid tartalmát már jórészt elvesztette, s dominál a cholesterolin. Az elképzelést alátámasztja, hogy mindkét strukturát az apoprotein B szerkezet jellemzi. A döntően phospholipideket és eszterifikált cholesterolint tartalmazó HDL részben a májban és bélben képződik, de vannak adatok arra, hogy lipoprotein lipase hatásra a kisméretű apoprotein struktúra a chylomikronokból vagy a VLDL "golyóból" is kihasadhat /2,3/.

Az obesitas szövődményeinek szempontjából is különösen fontos, mondhatni döntő jelentőségű a HDL-cholesterin frakció. Ennek védő hatására már Barr /4/ 1951-ben felfigyelt, s eredményeit az utóbbi években számos vizsgálat erősítette meg, az adatokat Tall összefoglalója

rendszerezi /3/. Az érárammal szomszédos sejtek cholesterolin katabolizmusát elsősorban a HDL szerkezet látszik biztosítani. A HDL szintézis több útját ismerik, feltételezik, s így nem egységes anyagról van szó. A B típusu apolipoproteinből épülő HDL₁ mennyisége egészségesekben csekély, - az anyag nem protektív, sőt atherogen érbetegségben és obesitasban is felszaporodik mennyisége. A HDL₂ és HDL₃ fehérjerésze apolipoprotein A, különösen védő hatású a nőkben nagyobb arányban megtalálható HDL₂ /5/.

Első táblázatunkban Fredrickson által megadott normál HDL-cholesterin értékeket tüntetjük fel /4/.

Év	Norm. érték ffi /mg/dl/	norm. érték nő /mg/dl/
20 - 29	49 ± 11	56 ± 13
30 - 39	46 ± 11	57 ± 17
40 - 49	48 ± 13	65 ± 14
50 - 59	42 ± 8	49 ± 13

I. táblázat

Figyelemre méltó a fogamzásképes nők cholesterolin szintekben mérhető védettsége, s a kiegyenlítődési tendencia a két nem között 50 év felett.

Kapcsolódva az előző, zsirsejt anyagcsere előadásban elhangzottakhoz, érthető, hogy obesitasban a fokozott triglycerid bevitel, a fokozott VLDL szintézis hypertriglyceridaemia, illetve ritkábban hypercholesterinaemia kialakulásához vezet, pontosabban terminológiával az apolipoprotein B strukturákhoz kötött VLDL + LDL triglycerid és/vagy cholesterolin frakció szaporulatát észlelhetjük. Ha a Fredrickson felosztást használjuk a

IV. II/a, II/b, típusu lipoprotein anyagcserezavar obesitással való szövődését emelhetjük ki. Dedonder-Decoopman /6/ adatai különösen jól érzékeltetik az elmondottakat. Második táblázatunk adataik alapján készült.

INFLUENCE OF BODY WEIGHT INDEX (B.W.I.) IN RELATION TO SEX (mean values $\pm$ SD)

B.W.I.	n	VLDL + LDL (g/l)			HDL (g/l)	
		Chol	Apo B ^a	TG ^a	Chol	Apo A-I ^a
Males (198)						
<0.99	46	1.20 ± 0.32	1.11 ± 0.20	1.00 ± 0.21	0.62 ± 0.14	1.26 ± 0.22
1-1.19	110	1.38 ^d ± 0.20	1.21 ^d ± 0.29	1.17 ^c ± 0.26	0.66 ^d ± 0.11	1.28 ^b ± 0.21
>1.20	43	1.55 ^d ± 0.32	1.44 ^d ± 0.22	1.34 ^d ± 0.46	0.64 ^d ± 0.09	1.20 ± 0.21
Females (264)						
<0.99	81	1.14 ± 0.27	1.07 ± 0.24	0.92 ± 0.22	0.71 ± 0.14	1.41 ± 0.22
1-1.19	110	1.24 ^d ± 0.40	1.22 ^d ± 0.37	1.08 ^d ± 0.42	0.69 ± 0.12	1.44 ± 0.25
>1.20	63	1.42 ^d ± 0.32	1.38 ^d ± 0.31	1.29 ^d ± 0.56	0.66 ^b ± 0.14	1.27 ± 0.21

^a Triglycerides (TG), Apo B and Apo A-I measured in total plasma.

^b Significantly different from controls, $P < 0.05$.

^c Significantly different from controls, $P < 0.01$.

^d Significantly different from controls, $P < 0.001$.

II. táblázat

Eredményeik jelentőségét többek között az adja, hogy az össz HDL-cholesterin frakción belül obesitasban a kedvező, protektív hatásnak gondolt A típusu strukturák aránya is kedvezőtlenül alakul.

A Framinghami Tanulmány /7/ különböző nemű és életkorú elhízottakat, egészségeseket és a coronaria-mortalitást vizsgálja. Az össz cholesterol szint és obesitas között gyenge, a kóros lipoprotein profillal erős korrelációt találtak. Felvetik annak a lehetőségét, hogy a coronaria betegség elsősorban a lipoprotein anyagcserezavar súlyosságával alakul párhuzamosan, önmagában a testsúly kevésbé meghatározó jellegű.

Az obesitas következtében fellépő hyperlipaemia jelentőségét a teljesség igénye nélkül ismertetett adatok is megvilágítják, meggyőznek a fokozott kockázatról, s figyelmünket a zsiranyagcsere zavarainak racionális befolyásolására terelik.

A terápia lényegében három eljárás együttes vagy külön-külön alkalmazását jelenti. Ezek a diéta, testgyakorlás, gyógyszerek.

A diétás kezelés elvei, korlátai közismertek, részletes taglalásuk az egyik következő előadás feladata. Az eljárás egyszerű, általában veszélytelen. Össz-zsír-
adék vonatkozásában az 50 g/nap alatti bevitel már jelentős korlátozásnak számít, s a hyperlipoproteinaemiák I, IV, V típusában várhatunk jó eredményt. A koleszterin szint csökkentésének kérdése koleszterin-szegény diétával elméletben sem egyszerű, s a gyakorlatban sem mindig hatékony. A szervezet koleszterin szintézisét endogen forrásokból oldja meg. Mégis úgy látszik koleszterin túladagolás /napi 1 g felett/ bizonyos mértékű serum koleszterin szint emelkedéshez, a tartósan koleszterin-szegény /300 mg/napnál kevesebb/ étrend pedig a vérszint mérsékelt csökkenéséhez vezet /8/. A diétás kezelést legalább 6 hétig kell folytatni, s ha a kívánt paraméter szintje legalább 15 %-kal esett, a procedura eredményesnek mondható, érdemes folytatni. A zsíradékok összmenyiségénél mind a koleszterin, mind az e helyen nem tárgyalt prostaglandin anyagcsere szempontjából lényegesebbnek látszik az étrend telített és többszörösen telítetlen zsírsavainak aránya. Ugy tűnik, az 1:1 arányban összeállított étrend a testsúly és a koleszterin szint csökkenéséhez vezet obesitasban. Mások szerint sajátságos módon épp a szív és coronaria betegségek szempontjából veszélyt jelentenek az ipari feldolgozás során módosuló szerkezetű növényi olajok, margarinok /nem képesek a sejtek intermedier anyagcserébe lépni, zsír-depositumok alakulnak ki intracellularisan!/, s felvetették, de nem bizonyították ezen étrend mellett bizonyos malignus dagánatok gyakoribb előfordulásának lehetőségét is /9/.

A diétás kezelés új perspektíváit nyitja meg a tápcsatornából fel nem szívódó, de jó élvezeti értékű zsiryszerű anyag illetve anyagok, melyek szerkezetét egyelőre titkok homálya fedi. Ezt az orvos majd tetszése szerinti arányban keverteti betege étrendjébe, s veszélytelen és biztos kalória megszorítást, antilipaemiás hatást biztosít. A sucrose-polyester nevű "műzsiradék" állatkísérletes vizsgálata, kipróbálása már folyamatban van.

A testgyakorlás, fizikai aktivitás a fokozott energia mobilisatio a súly csökkenése révén a zsiranyagcserét is kedvezően befolyásolja. A testgyakorlás - bármilyen különösnek tűnhet - egyértelmű direkt, kedvező hatást gyakorol a zsiranyagcserére: növeli a HDL-cholesterin frakció arányát mind elhízottakban, mind normál testsúlyiakban, mind pedig marathón-futókban /lo/.

Mindmáig a legvitatottabb kezelési mód a gyógyszeres. A teljesség igénye nélkül, önkényes felosztást alkalmazva a III. táblázatunkban tüntetjük fel a gyakrabban használt antilipaemiás szereket, indikációikat. Itt csak a gyakorlatban már kipróbált, emberi vonatkozásban is jól dokumentált hatású, valamelyest hozzáférhető gyógyszerekkel foglalkozhatunk.

A lipoproteinlipase aktiváló csoport tagjai tartós kezelésre nem alkalmasak.

A cholestyramine, illetve a könnyebben elfogyasztható és hatékonyabb colestipol a bélből fel nem szívódó, az epesavakat megkötő gyantaszerű anyagok, hatásuk következményes LDL katabolizmus fokozódás, a serum cholesterol szintje csökken. A részletes hatásmechanizmus, mellékhatások, dozírozásuk kézikönyveinkben megtalálhatók. Itt a gyógyszerkölsönhatásokat /a digitalisz, thiazid, zsirol-dekony vitaminok felszívódását gátolja/, steatorrhoeát, leromlást, cholelithiasis veszélyét, hyperchloraemiás acidosist, fokozott calcium felszívódást emeljük ki felsorolásszerűen.

III. Táblázat

A hyperlipoproteinaemiák gyógyszeres kezelése

A. Lipoprotein clearance fokozása

- gyanták /cholestyramin, Colestipol/, /II/a/
- Neomycin /II/a/
- d-thyroxin /II/a/
- PAS-C /II/a-b/
- Sitosterin, Probucol /II/a/

B. Lipoprotein képzést gátlók

- nikotinsav /LL/b, IV/
- clofibrate /III, IV, II/b, II/a!/?/
- halofenate, probucol /II/a-b/
- bezafibrate

C. Lipoprotein-lipase aktiválása

- heparin, androgének, dextran

Nem mellékhatás, hanem hátrány az, hogy a gyógyszer a VLDL/LDL-triglycerid szintézist fokozza, ezért önmagában adni meggondolandó.

A nikotinsav régi gyógyszer, hátránya az alkalmazandó dózis nagy volta, bőrpír keltő mellékhatása, mely szalicil származékok együttes adásával kivédhető. Elsősorban a VLDL-triglycerid synthesist csökkenti eredményesen. Ma mint antilipaemiás kombinációk tagja, a gyógyszer reneszánszát éli.

Kötetnyi irodalma van a clofibrate /Miscleron/ alkalmazásának indikációval, hatásaival, mellékhatásaival foglalkozó munkáknak. Magunk e helyen csak rövid tájékoztatást kívánunk nyújtani. A clofibrate illetve a bezafibrate hatásmechanizmusa, a viszonylag hosszú klinikai tapasztalat ellenére sem tisztázott. Valószínűleg kisorítja a fehérjekötésből a szabad zsírsavakat, elindítva azok katabolizmusát, hasonlóképp a pajzsmirigy-hormonokat, melyek szabaddá válva antilipaemiás hatásukat is érvényesíthetik. Endogen glucagont mobilizálnak, mely csökkenti a VLDL szintézist. Az LDL-cholesterin szintet, szintézist csökkentő hatás máig sem tisztázott mechanizmusa, nem következik be minden esetben. Feltételezik lipoprotein-lipase aktiváló hatását is. Dózisáról, az intermittáló adásmód fontosságáról, a gyógyszer interakciókról nem szólnak, kézikönyveinkre hivatkozunk.

A clofibrate kezelés kritikáját, a gyógyszer egyes országokban átmeneti tilalmát két nagy felmérés eredményei szolgáltatották /11,12/. A legfőbb ellenérvek a következők: a serum cholesterin szintjét csak az esetek felében csökkenti, s ez legtöbbször nem több 15-20 %-nál. Igaz, ha a gyógyszer hatékony az infarktus mortalitás hasonló arányban csökken, de ha ineffektív cardialis panaszok, angina, arrhythmia léphet fel! Végül a legfőbb

érv, nagy populációt vizsgálva nőtt a nem cardiovascularis mortalitás, s ezen belül a malignus betegségek előfordulása /gastrointestinum, pancreas, tüdő?/.

Mindezeket ismerve a dilemma komoly. Kétségkívül effektív, mással nem helyettesíthető gyógyszerrel lemondani nem szabad. Az említett veszélyek elhanyagolhatók, a gyógyszer könnyen hozzáférhető, az indikációt nagyon meg kell fontolni. Törölni gyógyszereink sorából elhamarkodott lépés lenne. Ha adjuk, a következőkre legyünk figyelemmel:

1. Ha markáns a zsiranyagcserezavar, akkor jelentős javulás várható. Súlyos hyperlipaemiás pancreatitis, vagy infarktus veszélyeztetett egyén számára a gyógyszer fontos, kapnia kell!

2. Ha a hyperlipaemia szerény, konkrét rizikótényezőt nem jelent, vagy a gyógyszer néhány hét alatt nem bizonyul hatásosnak, kontraindikáció áll fenn.

A lipoprotein anyagcserezavar szempontjából - mint azt korábban hangsúlyoztuk - a HDL cholesterolin frakció a döntő, meghatározó jelentőségű. Ha ezen szemüveggel nézzük a kérdést, kiderül, hogy a felsorolt készítmények közül a HDL-cholesterin frakció arányát a nikotinsav, a clofibrate és a bezafibrate, valamint a clofibrate + cholestyramine /colestipol/ és a colestipol + nikotinsav kombináció növeli. A többi készítmény esetében az arány nem alakul kedvezően illetve még kevés a human adat /12/.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az obesitás súlyos, a coronaria mortalitást növelő szövődménye a zsiranyagcsere zavarára. Ma már tudjuk, hogy az obesitas megszűntekor a lipoprotein anyagcsere normalizálódik /13/. E tény fokozottan felhívja a figyelmet a kövérség prevenciójának, kezelésének jelentőségére. A lipoprotein anyagcsere szempontjából is hatékony kezelési mód a diéta és

testgyakorlás. A gyógyszeres, antilipaemiás kezelés kockázatos vállalkozás, megfontoltan alkalmazzuk, elsősorban kombinációk formájában /hazánkban Miscleron, Nikotinsav és/vagy cholestyramine/.

1. Fredrickson, D.S. és mtsai: The familial hyperlipoproteiraemias, Metabolic Basis of Inherited Diseases. Ed. J.B.Stanbury, J.B.Wyngarden, D.S.Fredrickson, New York, McGraw Hill, 1978. pp. 609-655.
2. Kekki, M. és 'mtsai: Lipoprotein lipase action determining plasma HDL - cholesterol level. Atherosclerosis 37, 143-150, 1980.
3. Tall, K.A. és mtsai: Plasma High Density Lipoproteins N.Engl.J.Med. 299, 1232-1236, 1978.
4. Barr, D.P. és mtsai: Protein lipid relationship in human plasma. Amer.J.Med. 11, 480-493, 1951.
5. Baggio, G. és mtsai: Relationship between triglyceride rich lipoprotein and HDL₂ and HDL₃ in humans. Atherosclerosis 37, 271-276, 1980.
6. Dendonder-Decoopman, E. és mtsai: Plasma levels of VLDL cholesterol + LDL cholesterol and HDL-cholesterol, triglycerides and apoproteins B and A₁. Influence of several risk factors. Atherosclerosis 37, 559-568, 1980.
7. Garrison, R.J. és mtsai: Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham Offspring Study. Metabolism 29, 1053-1060, 1980.
8. Lin, D.S.: The long term effect of dietary cholesterol upon the plasma lipids, lipoproteins, absorption and the sterol balance in man. J.Lipid Res. 21, 1042-1052, 1980.
9. McMichael, J.: Fats and atheroma, an inquest. Br.Med. J. 1, 173-175, 1979.

10. Castelli, W.P.: Exercise induced HDL-cholesterol increase.
J.Amer.Med.Ass. 2217-2220, 1980.
11. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and Niacin in coronary heart disease.
J.Amer.Med.Ass. 231, 360-365, 1978.
12. Oliver, M.F. és mtsai: A cooperativa trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate.
Brit.Heart.J. XL: 1978. 1069-1076.
13. Mertz, D.F. és mtsai: Clofibrate.
Münch.Med.Wschr. 121, 187-190, 1979.

KÖVÉRSÉG ÉS SZÉNHIDRÁT-ANYAGCSERE

Dr. Orosz László

Wilbur Atwater a táplálkozástudomány neves uttörője arról számolt be 1902-ben, hogy az amerikai életbiztosító társaságok "extra premium", külön felár fizetésére kötelezték a századforduló sovány embereit. Abban az időben a tuberculosis volt a leggyakoribb halálok és a sovány egyének nagyobb hajlamát a TBC-s fertőzésre statisztikai adatok bizonyították. Egyetértésben korának vezető német dietetikusaival az étrend magas fehérjetartalmának a fontosságát hangsúlyozta, és kisebb figyelmet tanusított az összkalória bevitelnek és a táplálék egyéb összetevőinek. Nehéz fizikai munka esetén a szokásos napi 125 g protein helyett 150 g fehérje biztosítását írta elő.

Atwater megállapításai felett eljárt az idő. A korábbi szemlélet megváltoztatására késztetett az a felismerés, hogy az összkalória bevitel, az étrend szénhidrát- és zsírtartalma fontos dietetikai szempont a kövérség létrejöttében. Az elhízott emberek száma világszerte növekszik. Ismeretes, hogy a kövérség számos betegségekre hajlamot teremt és az átlagos életkort megrövidíti. Éppen ezért ma már a kövér emberek fizetnek külön felárat az életbiztosító társaságoknak.

Feladatom a kövérség és a szénhidrát-anyagcsere összefüggéseinek ismertetése.

A szénhidrát-anyagcsere milyen abnormitásai találhatók kövérségben?

1. Kövér egyének glucose assimilatios készsége és szénhidrát-tolerantiája csökkent mind oralis, mind i.v. glucose-tolerantia teszttel vizsgálva. A glucose assimilatio koefficiens /Kg/ - ami a glucose vérpályából történő eliminációjának a gyorsaságát jelenti - negatív korrelációt mutat a kövérség mértékével. Diabetoid glucose-terheléses görbe előfordulásának gyakorisága 50-65 % között van olyan egyéneken, akiknek a testsulya 10 %-kal haladja meg az ideális sulyt.

2. Kövérekben hyperinsulinaemia van. A bazális - éhgyomri állapotban észlelt - insulin szint, valamint a glucose ingerre adott insulin secretios válasz 50-100 %-kal nagyobb és elhuzódóbb, mint a normális. Az insulinogen index - a glykaemiás stimulus egységére eső insulin elválasztás - abnormisan nagy.

$$I_o \text{ /insulinogen index/} = \frac{IRI \text{ /immunoreactiv insulin/ } \mu E/ml}{\text{vércukor mg/100 ml}}$$

Kövérségben insulin resistantia van, mert hyperinsulinaemia ellenére a glucose-tolerantia csökkent. Sőt olyan kövér egyének, akiknek a glucose-tolerantia görbéje normális ugyan, nagyobb mennyiségű insulin secretálásával, hyperinsulinaemiával reagálnak a glucose stimulusra, azaz a glucose metabolizálásához nagyobb mennyiségű insulinra van szükségük.

3. Kövér egyéneken a Langerhans-szigetek hyperplasiáját írták le. Ezt egyesek a pancreas endokrin hyperfunctiojának és fokozott insulinogenesisének jeleként értékelték. Mások viszont arról tesznek említést, hogy kövér emberek pancreasából nem izolálható több insulin, mint az ideális testsulllyal rendelkezők hasnyálmirigyéből.

4. Elhízott felnőtt emberek között gyakoribb a diabetes mellitus /"maturity onset diabetes"/ előfordulása, mint ideális testsúllyal rendelkezők között.

	Norm. test- súly	Testsúly-többslet %				
		10-19	20-29	30-39	40-49	50-
Diabetes aránya 1000 lakosra	6,2	9,3	20,0	16,2	40,0	43,1

/Mehnert 1970/

Ennek tükörképe is igaz. Cukorbetegéken gyakrabban fordul elő kövérség. Joslin szerint a cukorbetegek 69 %-a, hazai adatok alapján 56 %-a /Meskó-Sugár/ elhízott. A gyakoriság előfordulásának ugrásszerű emelkedése észlelhető 30 év fölött.

Mi az oka a szénhidrát-anyagcsere kóros eltéréseinek kövérségben?

A csökkent glucose-tolerantia okaként insulin insensitivitást jelölnek meg. Kövéreken az egységnyi glucose metabolizálására eső insulin mennyisége 25-100 %-kal több lehet, mint egészségeseken. Az insulin iránti érzékenység csökkenése nyilvánul mind az endogen, mind az exogen insulinnal szemben.

Az insulin insensitivitás érvényesül az insulin hatás célszerveiben /"target organ"-jaiban/ így az izom-, máj- és zsírszövetben. Az izom- és zsírszövet insulin által stimulált glucose felvétele, valamint a májban az insulin antiglyconeogenetikus hatása kisebb mértékben érvényesül.

Az insulin insensitivitás magyarázataként több elmélet látott napvilágot:

1. Albuminhoz kötődő /synalbumin/ insulin-antagonista anyag gátolja az insulin hatását.

2. Kővér egyének vérében fokozott a szabad zsírsav koncentráció, ami az insulin hatás és a glucose assimilatatio csökkenését okozza.

3. A contrainsularis hormonok /corticosteroidok, STH, glucagon/ hatásának fokozott érvényesülése. Sok ellentmondó közlés látott napvilágot ezen hormonok vérkoncentrációjáról kővérségben, azonban az utóbbi évek vizsgálatai nem igazolták a contrainsularis hormonok hyperprodukciónak obesitasban.

4. A kővérségben észlelhető insulin resistencia megértéséhez ismernünk kell a hormon /insulin/-sejt között végbemenő interakciót. A hormon hatás érvényesüléséhez szükséges, hogy az insulin kötődjék a sejt specifikus receptoraihoz. Ez a kötődés nagy affinitással megy végbe, azonban reversibilis.

A maximális insulin hatás eléréséhez egészséges emberekben nem szükséges a sejt összes receptorainak a tevékenysége.

Az insulin insensitivitás okát kővérségben néhány szerző a receptorok számának csökkenésében látja. Ez egyértelmű magyarázatot jelenthetne, azonban néhány utánvizsgáló nem tudta igazolni ezt az észlelést.

5. A célsejteket körülvevő insulin koncentráció fontos regulatora az insulin hatás érvényesülésének, ill. az insulin hatás mértékének. A pericellularis insulin koncentráció növekedése két irányban hat:

a/ csökkenti az insulin interakcióra alkalmas receptorok számát,

b/ az insulinhoz kötött receptorok számának növe-

kedése azzal jár, hogy a szabadon maradt receptorok insulinkötődési affinitása csökken. Az insulinhoz kötött receptor csökkenti a mellette levő szabad receptor insulin iránti affinitását. Ezt a hatást nevezik az irodalomban "oldal az oldalhoz negatív hatású interakció"-nak /"site to site interaction of the negative cooperative type"/.

Mivel obesitasban a bazális - az éhgyomri - insulin secretio fokozott és permanens hyperinsulinaemia van, az insulin receptoroknak nagy száma már bazális állapotban is kötött és a nagyszámu kötött receptorok negatív irányban kódolják a mellettük levő szabad receptort, tehát étkezést követően excessiv insulin mennyiség secretalása biztosíthatja kövér egyének glucose homeostasisát.

Ha elfogadjuk az insulin insensitivitás magyarázataként a receptor teóriát, szükségszerűen keresnünk kell a hyperinsulinaemia /hyperinsulinismus/ létrejöttének az okát. Ezzel kapcsolatban is különböző vélemények hangzottak el.

1. Obesitasban a vér triglycerid és szabad zsírsav koncentrációja fokozott. Pozitív korrelációt találtak a lipid-szint és az insulin secretios válasz között.

2. Diétás túlterhelés /overeating/, túl sok evés /különösen a túlzott mértékű szénhidrát fogyasztása/.

Szénhidrát, aminosav, zsír enterális bevitelét követően fokozott mértékben termelődik egy speciális polypeptid, a GIP /gastric inhibitory polypeptide/ ami potenciálja a glucose által indukált insulin secretiot. Az endogen insulin szint emelkedése viszont gátolja a GIP releaset, tehát fiziológiás körülmények között insulin-GIP feed-back mechanizmus érvényesül. Utóbbi időben mutatták ki, hogy kövérségben az entero-insularis tengely,

az insulin-GIP feed-back működése kóros, és ez okolható a kövér emberek hyperinsulinaemiájáért.

3. Fizikai inaktivitás, "ülő életstílus" / "sedentary lifestyle"/. A fizikai aktivitás fokozása növeli az insulin sensitivitást, az insulin receptorok számának és az insulin iránti affinitásának fokozásán keresztül. Hosszútávfutókon, edzésben levő atlétákon a glucose gyorsabb metabolizálását észlelték kevesebb mennyiségű insulin secretalása mellett, mint ülőfoglalkozású, hasonló koru egyénekén.

Diétával és a fizikai igénybevétel fokozásával csökkenteni lehet a hyperinsulinaemiát. A napi összkalória és a szénhidrát bevitel redukálása, valamint rendszeres torna vagy futás a hyperinsulinaemia csökkenéséhez és a glucosetolerantia növekedéséhez vezet napokon belül, már akkor is amikor még a testsúly nem csökkent. Ennek az ellenkezője is igaz. Bizonyos táplálkozási és életmód feltételek mellett a hyperinsulinaemia megelőzheti a kövérség megjelenését. Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy az obesitasban észlelhető hyperinsulinaemia és insulin resistencia nem a megnövekedett zsírszervből származik.

Mivel az insulin fokozza a lipogenezist és gátolja a lipolysist az arteriális szövetben, elképzelhető, hogy a hyperinsulinaemia elősegíti a lipidek accumulációját az érfalban és részfaktora az atherogenesis komplex mechanizmusának.

IRODALOM

1. Angel, A.: Pathophysiologic changes in obesity.
CMA Journal 119, 1401, 1978.
2. Hornick, C.A., Fellmeth, B.D.: High density lipoprotein cholesterol, insulin and obesity in Samoans.
Atherosclerosis 39, 321, 1981.
3. Lauritsen, K.B., Moody, A.J.: The response of gastric inhibitory polypeptide /GIP/ and insulin to glucose in duodenal ulcer patients.
Diabetologia 14, 149, 1978.
4. Meskó, K., Sugár, E.: A cukorbeteg és kövérség.
Orv.Hetil. 114, 795, 1973.
5. Orosz, L.: A heparin és az insulin kölcsönhatásának vizsgálata az atherogenesis szemléletében.
Kandidátusi értekezés 1974.
6. Pfeiffer, E.: Handbuch des Diabetes mellitus.
J.F.Lehmanns Verlag, München 1969.
7. Santeusano, F., Bolli, G., Massi-Benedetti, M.,
De Feo, P., Angeletti, G., Compagnucci, P., Calabrese, G., Brunetti, P.: Counterregulatory hormones during moderate, insulin-induced, blood glucose decrements in man.
J.Clin.End.Met. 52, 477, 1981.
8. Täljedal, I.B.: On insulin secretion.
Diabetologia 21, 1, 1981.

OBESITAS ÉS A VÉRKERINGÉSI RENDSZER BETEGSÉGEI

Dr. Szegedi János

Napjaink népegészségügyének két nagyobb problémája a világ egyik részén az éhezés, a fejlett ipari országokban a túltápláltság és az ebből eredő elhízás.

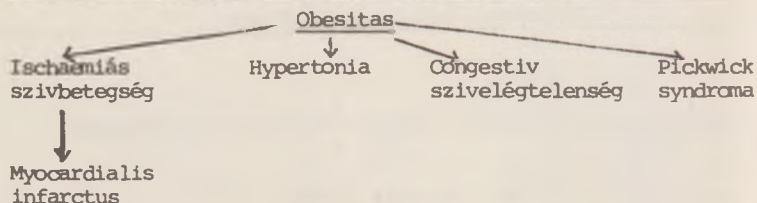
Nagy életbiztosítási társaságok felméréseiből kiderült, hogy a növekvő testsúllyal növekszik a mortalitási ráta is /1/.

Testsúly és mortalitási ráta összefüggése

<u>Testsúly</u>	<u>Mortalitási ráta</u>
15-34 %-os átlag alatti súly	108 %
5-14 %-os átlag alatti súly	99 %
normálsúly	100 %
5-14 %-os tulsúly	122 %
15-24 %-os tulsúly	144 %
25 % feletti tulsúly	174 %

A 20 % feletti tulsúly esetén jelentkező mortalitás emelkedés több tényezővel függ össze. Az utóbbi évtizedben előtérbe került az obesitas és a cardiovascularis rendszer megbetegedéseinek kapcsolata /2,3,4/.

Obesitas és vérkeringési rendszer betegségeinek összefüggése



Különböző statisztikai felmérések összefüggést találtak az obesitas, az ischaemiás szívbetegség és az infarctus, valamint az obesitas és a hypertonia között /5,6/. Kóros elhízásban gyakrabban észlelnek congestív szívélégtelenséget. Az obesitas, a polyglobulia és az aluszékonyság együttes előfordulását Pickwick-szindrómának nevezték el.

Az obesitas és hypertonia közötti kapcsolat

Winkelvoss /7/ valamint A. Angel /3/ és más szerzők összefüggést találtak a hypertonia és obesitas előfordulása között. Felméréseik szerint főleg a fiatalabb korosztályban adipositas esetén gyakoribb a hypertonia. Kapcsolat van az adipositas és a hypertonia súlyossági foka között is. Idősebb korban gyakoribb az elhízás, hypertonia és diabetes együttes előfordulása. Kimutatták, hogy a 20 év alatti hypertóniás nőknél 18 %-ban, a 20-29 év közötti korosztályban 27 %-ban észlelhető adipositas. A 20 év alatti hypertóniás férfiaknál 14 %-ban, a 20-29 év közötti korosztályban 29 %-ban észlelhető adipositas. Más irodalmi adatok szerint a testsúly 10 %-os emelkedése esetén 10 %-ban észlelhető 95 Hgmm feletti diastoles vérnyomás, amennyiben a testsúly több, mint 20 %-kal meghaladja a normálsúlyt, úgy a hypertonia előfordulási aránya már több, mint 28 %-os. Egyes statisztikai adatok

szerint a felnőtt populációban a súlynövekedés az eredetileg normotoniás egyéneknél nagymértékben elősegítette a hypertonia fellépését, a testsúly csökkenése viszont csökkentette a kor előrehaladtával a hypertonia megbetegedés fellépését.

Dahl /8/ kísérletei alapján az obesitas kapcsán észlelt hypertoniában az excessiv sófogyasztás is szerepet játszhat, melyet alátámaszt az a tény is, hogy só-megvonásra és diureticus terápiára az obesitasban szenvedő betegek sokkal érzékenyebben reagálnak, mint a normális súlyúak. Reissen és munkatársai /9/ megállapították, hogy sószegény diéta mellett a testsúly csökkenés az obes hypertoniás egyéneknél legalább olyan hatékony, mint a gyógyszeres kezelés.

Az obesitas és az ischaemiás szívbetegség összefüggése

Az ischaemiás szívbetegség és az adipositas kapcsolatára vonatkozólag az irodalmi adatok nem egységesek. Egyes szerzők ischaemiás szívbetegeik döntő többségénél észlelték 10 %-ot meghaladó súlytöbbletet. A myocardialis infarktus kialakulását elősegítő tényezőket rizikófaktoroknak nevezzük. Vannak szerzők, akik egymagában nem tekintik rizikófaktornak az adiposítást, mások szoros összefüggést találtak az elhízás és az ischaemiás szívbetegség között /10,11,7/.

Az ischaemiás szívbetegek főbb rizikofaktorai

/Buzási /

<u>Férfiak</u>		<u>Nők</u>	
Hypercholesterinaemia	48,2 %	Testsúlytöbblet	75 %
Dohányzás	42 %	Hypercholesterinaemia	69,4 %
Elhízás	35,2 %	Hypertonia	47,2 %
Hyperurikaemia	25 %		
Hypertonia	18,5 %		

Legújabb epidemiológiai vizsgálatok szerint egyéb rizikofaktorokkal társulva az adipositas növeli az infarktus kockázatát. Így gyakran társul hypercholesterinaemiával, hypertriglyceridaemiával, más esetekben hypertriglyceridaemia mellett diabetes mellitussal és hypertoniával /10,12/.

Már az ötvenes években ismert volt, hogy ischaemiás szívbetegségekben a plasma HDL-cholesterin szintje alacsonyabb /13/. Miller /14/ tételezte fel elsőként az oki összefüggést a HDL-cholesterin szint csökkenése és a coronariasclerosis között. Újabb epidemiológiai vizsgálatok hangsúlyozzák az ischaemiás szívbetegségben a HDL-cholesterin védő hatását. Prognosztikai jelentősége van a HDL-cholesterin és az összcholesterin arányának.

Hazai és külföldi adatok is bizonyítják, hogy adipositasban gyakran észlelhetők haemodinamikai változások. Így Alexander valamint Böszörményi és munkatársai /16/ leírják a perctérfogat és verőtérfogat növekedését, a bal kamrai végdiastoles nyomás emelkedését és a myocardialis hypertrophiát.

A szívmegnagyobbodás nagyon elhízott betegeknél hypertonia nélkül is gyakoribb. A zsírszövet vérátáram-

lása fordítottan arányos az obesitas fokával. Bár test-súlycsökkenés esetén csökken a bal kamrai verőtérfogat és a bal kamra munkája, továbbá csökken a bal kamra üregének térfogata is, terhelésre a közepes bal kamrai térlődési nyomás emelkedik, ami arra utal, hogy a myocardialis hypertrophia és a csökkent kamrai compliance fogyás mellett sem változik már significansan. Megfigyelték, hogy a decompensált adiposus betegeken minden esetben észlelhető a perc és verőtérfogat emelkedése. Ugyanakkor észlelhető a volumen növekedés is. Ezen betegeken a nyugalmi oxigén tensio enyhén hypoxiás tartományban mozog. Adiposus betegeken csökken a vitalis kapacitás is. Az obesitasnak specifikus EKG jelei nincsenek, bár ezen betegeknél gyakrabban észlelhetőek bal kamrai terhelés jelei, illetve egyes esetekben low voltage.

Obesitasban észlelt cardiorespiratoricus dysfunctio klinikai tünetei

- Periferiás oedema
- Hepatomegalia
- Somnolentia
- Tachypnoe, terhelésre dyspnoe

Obesitasban a cardiorespiratoricus dysfunctio jeleként gyakran jelentkezik periferiás oedema, hepatomegalia, somnolentia, fáradtság, tachypnoe illetve munkadyspnoe. A hepatomegalia oka részben a szívelégtelenség, részben a máj zsíros infiltratioja. A somnolentia a hypoventillatio és a széndioxid retentio következtében alakul ki.

A Pickwick-syndroma legjellemzőbb tünetei

- Extrem kövérség
- Pathológiás álmoság
- Alveolaris hypoventillatio arteriás hypercapniával és hypoxaemiával
- Pulmonalis hypertonia, jobb szívfél hypertrophia és insuffitientia
- Polyglobulis, cyanosis

Az obesitas, erythraemia és aluszékonyság együttesét 1956-ban Pickwick-syndroma néven foglalták össze. Az első közlemények után az utóbbi évtizedben egyre sűrűbben jelentek meg ezzel a syndromával foglalkozó munkák [17/.

A syndroma legjellemzőbb tünetei az extrem kövérség, a pathológiás álmoság, az alveolaris hypoventillatio, pulmonalis hypertonia, polyglobulia, cyanosis illetve dyspnoe. A tünetegyüttes oka nem teljesen tisztázott. A polyglobulia másodlagos, keletkezésében extrem obesitasban a magas rekeszállással összefüggő légzőfelület-csökkenés játszik szerepet. Ezt gyakran az emphysema még tovább rontja. A polyglobulia reaktív jellege mellett szól, hogy sikerült megszüntetni, midőn a betegeket éjjelente oxigénnel dusított levegővel lélegeztették.

Pickwick-syndromában restriktív légzésfunkciós zavarokat észleltek. A respirációs rezerv csökkenése, a rossz légzési technika, a légzőizomzat elzsírosodása, a szűkült bronchuslumenek, az emelkedett áramlási ellenállás miatt a respiratio határfoka csökken, az oxigénszükséglet emelkedik. A syndromában az obesitással járó légzésfunkciós zavarok tehát fontos szerepet játszanak. A testsúly normalizálásakor a syndroma gyakorlatilag megszűnik.

Feltehető, hogy a Pickwick-syndromás betegek periodikusan lélegzenek aluszékonyak és alvászavarban szenvednek. Alvás közben regisztrálva a légzést és az EEG-t, megállapítható, hogy ezen betegek soha nem jutnak túl a szundítás, a bóbiskolás szakán, azaz soha nem érik el az alvás mély stádiumát szabályos légzéssel. A légzés mélyülésekor sokkal több oxigént igényelnek, mint a respiratoricus elégtelenségben szenvedő emphysemások. A légzési zavar eredeteként a széndioxid narkózis mellett centralis eredet lehetősége is felmerül. Megfigyelték, hogy a testsúly csökkenésekor a vérgázanalízis értékek is javulnak. A syndroma kezelésében a súlycsökkenés igen fontos, szükség esetén a betegek digitalizálása illetve diureticus terapiája is indokolt.

IRODALOM

1. Nopa, H. et al.: Obesity in relation to morbidity and mortality from cardiovascular disease.
Am.J.Epidemiol. 6, 682-92, 1980.
2. Pados, Gy., Kuszto, D., Valyon, M., Andikovszky, M., Erdős, E., Goda, E.: Lipid vizsgálatok szívinfarktusban, arteriosclerosis obliteransban és diabetes mellitusban szenvedő betegekben.
Orv.Hetil. 120, 1303-1306, 1979.
3. Angel, A. et al.: Medical complications of obesity.
Can.Med.Assoc. 119, 1408-11, 1978.
4. Berchtold, P. et al.: Cardiovascular risk factors in gross obesity.
Int.J.Obes. 1, 219-29, 1977.
5. Berchtold, P. et al.: Obesity and cardiovascular risk.
Fortschr.Med. 96, 1003-9, 1978.
6. Stern, S.: Obesity and ischaemic heart disease /letter/
Am.J.Cardiol. 41, 622, 1978.
7. Winkelvoss, E.: Risikofaktor Adipositas
Zeitsch. für ärztliche Fortbildung 70, 271-78, 1976.
8. Dahl, L.K.: Salt and hypertension
Am.J.Clin.Nutr. 25, 231, 1972.
9. Reisen, E., Abel, R., Modan, M. et al.: Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients.
N.Engl.J.Med. 1, 298, 1978.
10. Antaloczy, Z., Kárpáti, P.: Myocardialis infarktus
Medicina Budapest, 1978.
11. Magyar, I., Petrányi, Gy.: A belgyógyászat alapvonalai
Medicina Budapest, 1979.
12. Horst Bibergeil, Dietrich Michaelis, Bernd Schulz, Erika Köhler, Sigfried Knopse, Hans-Jürgen Hahn, Manfred Ziegler und Walfried Hildmann: Fettsucht

als metabolischer Risikofaktor. Zeitschrift für die gesamte.

Innere Medizin 32, 146-150, 1977.

13. Berg, K., Borrensens, A.L., Dahlen, G.: Atherosclerosis 34, 339, 1979.
14. Miller, G.I., Miller, N.E.: Lancet 1, 16, 1975.
15. Székely, J., Bihari Varga M., Gruber É.: Nagy sűrűségű lipoproteidek szintje az arteriák megbetegedéseiben.
Orv.Hetil. 122, 441-445, 1981.
16. Böszörményi, E., Horváth, M., Fehér, Gy., Rahói, K.: Az elhízott betegek haemodinamikai elváltozásairól
Cardiol.Hung. 7, 99-105, 1978.
17. Komor, K., Szemere, J.: A Pickwick-szindrómáról egy újabb eset kapcsán.
Cardiol.Hung. 5, 63-67, 1976.

ELHIZÁS ÉS GYOMOR-BÉL-RENDSZER

Dr.Molnár Károly

Az általános belgyógyász szemszögéből igyekszem az általam legfontosabbnak gondolt tudnivalókat röviden összefoglalni az elhízás és gyomor-bél-rendszer vonatkozásában.

Cholelithiasis

Angel és mtsa /1/ összefoglaló közleményéből ismert, hogy a cholelithiasis az elhízott személyeknél növekvő gyakorisággal fordul elő és a kóros cholesterol anyagcsere szerepéhez kétség nem férhet. Az elhízottak több mint 30 %-ánál sebészeti beavatkozással is igazolódott az epekőbetegség, a control non obes csoportnál a cholelithiasis csak 5 %-ban fordult elő. Az obes férfiaknál és nőknél a kockázat nő az életkorral és az obesitas fennállásának időtartamával, beleértve a műtét kockázatát is. Epekővesség miatt hazánkban évente kb.8000 beteg kerül műtetre és a népesség 25-29 %-a rendelkezik testsúlyfelesleggel. A 100 kg feletti testsúlyú betegek 60 %-át a nők képviselik, ezeknél a betegeknek az összműtétek 50 %-át az epeműtétek teszik ki és minden negyedik betegnél cardiális előkészítésre volt szükség.

Az epe dinamikus egyensúlyi állapotban lévő folyadék, melyben az epesav, phospholipoid és cholesterolin pon-

tosan meghatározott aránya védelmezi a cholesterint, hogy az oldott állapotban maradjon.

Az egyensúlyi állapot felborulása az epe összetételének megváltozása miatt vezet epekőképződéshez. Az elhízás következtében az egész test és a máj cholesterolin termelése is növekszik, ennek következtében az epe cholesterolin-phospholipoid illetve cholesterolin-epesav aránya a cholesterolin javára tolódik el és az epe cholesterolinnal teltelítetté válik, cholesterolin kristályok keletkeznek.

A lithogen epe az epehólyagban hosszabb ideig tartózkodik és a cholesterolin kristályokból epekő képződik.

Testsúlyvesztés esetén az epe cholesterolin telítettség csökken, azonban még mindig nagyobb, mint a nem obes személyek cholesterolin telítettsége. A testsúlycsökkenés velejár a test cholesterolin mobilizációjával, különösen a zsírszövetével, ami legfőként a szervezet cholesterolin raktárainak csökkenését jelenti. Akkor is kockázatos az epekőbetegség fenntartása, ha az ideális testsúly helyreállításával javul az egyesav, phospholipoid és cholesterolin arány. A sebészek véleményét a korai műtét szükségességére vonatkozóan helyeselni kell. Ma egységes a nézet arra vonatkozóan, hogy a néma epekő létezése csak kivételesen fordul elő, tehát a choledolithiasist korán, még a szövődmények fellépte előtt kell kezelni, mint erre Weis [17] közleményében nagyon helyesen rámutat.

A kőoldás lehetőségének a megvalósulásával ez a helyes alapelv a korai kezelést jelenti, melybe a műtét mellett a kőoldás és az endoscopos kőextrakció is beletartozik. A cholecystectomy illetve a gyógyszeres kőoldás előnyeit és hátrányait táblázatban foglaltam össze.

I. sz. táblázat

CHOLECYSTECTOMIA ELŐNYE	GYÓGYSZERES KÖLDÁS ELŐNYE
Minden fajta és nagyságú epekő eltávolítható mindenhonnan, még szövődmény fennállása esetén is.	Nincs letalitása, a beteg számára nem megterhelő és ambulánsan végezhető. A kezelési kísérlet akkor biztosító, ha az epehólyag működése csaknem normális, a ductus cysticus átjárható és a kő tisztán cholesterinból áll.
CHOLECYSTECTOMIA HÁTRÁNYAI	GYÓGYSZERES KÖLDÁS HÁTRÁNYAI
A műtétnek letalitása van, sikeres műtét esetén is a munkából több héten át kiesnek a betegek. Kőrecidíva vagy residuális kő miatt ismételt műtét kozkázata is fennáll. Kb. 3 %-ban postcholecystectomiás panaszok maradnak.	Alacsony az eredményesség, ideális esetben is 80 % az oldás valószínűsége, hosszú a kezelési idő /6-18 hónap/ A kezelés alatt szövődmények léphetnek fel /cholecystitis, elzáródásos sárgaság/, mellékhatások/ transaminasemelkedés, hasmenés/, az indikáció korlátozottsága/ az epekövek az epehólyag felénél kisebb területet töltse-nek ki/. Szövődmények fennállása esetén nem alkalmazható. Recidíva gyakran előfordul. Késői mellékhatások még nem ítéltetők meg. Jelenleg még bizonytalan a cholesterin kövek in vivo diagnosisa.

Shaffer és mtsa /15/ szerint az epesavas sók és phospholipoid secretio értéke significans emelkedést mutat cholecystectomy után nem obes személyeknél, akiknek cholesterolin epekő betegségük volt. Az epesavas só secretio szintén növekedett extrém obes személyeknél, bár a növekedés nem volt significans ezen személyeknél, mint a pigment köves betegekénél. A cholesterol secretiot nem befolyásolta a cholecystectomy. A cholesterolinnal teltetett máj epe termelése, mely cholecystectomyával nem szüntethető meg lehetőséget teremt, hogy a ductus choledochusban újabb kövek képződjenek. A műtéttel és a gyógyszeres kőoldással kezelt betegek adatait nem lehet összehasonlítani, mert két különböző csoportról van szó, hiszen műtétre olyanok is kerülnek, akiknél a gyógyszeres kőoldás kontraindikált, ezt tartalmazza Schmidt /14/ sebészeti álláspontja. A két módszer kiegészíti és nem helyettesíti vagy zárja ki egymást, a kezelésnél mérlegelni kell mindkét lehetőséget Weis /17/ szerint. Hazai vonatkozásban megállapítható, hogy a korai műtéttel szemben a gyógyszeres kőoldás ma még nem alternatíva.

Előrelépésnek tartható Nakagawa /12/, majd Maton /11/ és mtsai beszámolója, akik a chenodeoxycholsav 7-beta epimerjét az ursodeoxycholsavat alkalmazták gyógyszeres kőoldásra, melynek előnye a chenodeoxycholsavval szemben, hogy nem okoz hasmenést és a kezelés során laboratóriumiilag vagy histológiailag kimutatható májkárosító hatást nem észleltek, azonkívül kisebb adagokkal és hamarabb következik be az epekőoldás. Újszerű megoldás a vastagbélben előforduló anaerob baktériumok számának csökkentése /10 napon át per os elosztott dózisban napi 2 g metronidazol /Klion//, ezáltal csökkenthető a bélből recirculáló deoxycholsav mennyisége, ennek következtében csökken az epe cholesterolin telített-

sége és így valószínűleg az epekőképződés veszélye is csökken. Hasonló elváltozásokat lehet létrehozni az epe összetételében, ha az epebetegeknek buzakorpát adtak. Ezen módszerek gyakorlati jelentőségét a jövő fogja eldönteni /10/.

Zsirmáj

Közép-Európában az elmúlt 20 évben a zsirmáj esetek száma háromszorosára emelkedett és a leggyakoribb májártalom napjainkban. Az un. jóléti társadalmakban az elhízás /szénhidrát és zsirbő ételekkel történő túltáplálkozás/, az alkoholizmus, a diabetes és a növekvő gyógyszerfogyasztás szerepel kiváltó okként. Zsirmáj irányában a gyanu általában, csak megfelelő anamnesis /diabetes, alkoholizmus, elhízás/ és tapintható máj esetén merül fel, a zsirmáj klinikai tünetei ugyanis nem jellegzetesek. Jelentősége, hogy az alkoholos eredetű zsirmáj a cirrhosis egyik megelőző stádiuma. A zsirmáj létrejöttében a zsirfelhasználás zavara, a zsirszintézis fokozódása vagy a zsirtranszport csökkenése és a hypertriglyceridaemia szerepelhet. Steatosis hepatitis kapcsán a serum cholesterolin és triglycerid, valamint az összlipoid kifejezetten magasabb, beta és pre-beta-lipoprotein szaporulat van. Az alfa-HDL cholesterolin emelkedésével okoz secundær IV-es típusu hyperlipoproteinaemiát az alkohol /5, 13,16/.

A gamma-Glutamyl-Transferase májeredetű enzim értékének az emelkedése a vérben a legspecifikusabb laboratóriumi vizsgálat /3/. A diagnózist a májbiopsia biztosítja, melyek diagnosztikus értéke 100 %-os, ismételt elvégzésével a folyamat változását /progressióját vagy regressióját/ igazolhatjuk /16/. A legelfogadottabb Kalk /8/ szövettani kép alapján történő stadium beosztása.

Chronikus pancreatitis

A chr. pancreatitis kialakulásában kb. 70 %-ban tehető felelőssé az 1 évnél hosszabb ideig fennálló nem operált epeköbetegség és a rendszeres alkoholfogyasztás, együttes előfordulásuk növeli a kifejlődés esélyét, nem elhanyagolható tényezők, a gyermekkori malnutrició és a felnőttek körében gyakori fehérjében és zsírban gazdag táplálkozás. A szénhidrát-anyagcsere eltérése a betegek 60 %-ánál, a lipoid anyagcseréé 32 %-ánál bizonyítható volt. A zsírsanyagcserezavar és a diabetes okozhat ugyan hasnyálmirigy megbetegedést, de ezek inkább következményes elváltozások. Az alkoholistákon fellépő cholestatikus icterussal, haemolytikus anaemiával és hyperlipoproteinaemiával járó Zieve syndromát idült recidiváló pancreatitis is kísérheti.

Az alkohol chr. pancreatitist okozva secundaer hyperlipoproteinaemiát /hyperchylomikronaemiát és hypertriglyceridaemiát/ hoz létre /4/.

Intestinalis bypass műtét

Az intestinalis bypass műtét a kóros elhízás bizonyos eseteiben, mint végső lehetőség szóba jöhet. Szigorúan szelektált esetben a beteg érdekét szolgálhatja, mivel ezek a kövér személyek, már egyáltalán nem nevezhetők egészségeseknek, a műtét előtti "kövér" rizikós állapotból, a műtét után egy új, most már "sovány", de nem rizikómentes állapotba kerül a beteg. Az intestinalis bypass műtétek lényeges közös alapja a malabsorptió megteremtése a vékonybél legnagyobb részének kiiktatásával. A belgyógyászati irodalomban Labhart és a legtöbb közleményt referáló Iványi nevét emlitem meg /7,9/. A bypass műtétek után kialakuló késői szövődmény a zsírmáj diagnózisa szempontjából jelentős Hulzbach által

leírt vizsgálati módszer, aki májbiopsiás anyagból nemcsak histológiai vizsgálatot, hanem a máj összlipoid ill. triglycerid mennyiségét is meghatározta a műtét időpontjában és 13 hónappal később. A módszert a zsírmáj megítélésében a legérzékenyebbnek tartja /6/.

A sebészeti módszerek bevezetése előtt a kóros elhízás enyhe jellemgyengeség következményének tűnt, a bypass műtétek bevezetése után sebészi beavatkozást igénylő súlyos betegséggé vált. Számos korai és késői szövődmény várható a műtéti beavatkozástól és késői prognózisa sem ismert. I.e. obesitas egész életen át gondozást igényel a hypertóniával és diabetes mellitussal, főleg a betegségek együttes előfordulása miatt is. Az 1976-os Gastroenterológiai Világkongresszus és az 1979-es Korányi Sándor Társaság Tudományos Ülés is napirendre tűzte a kérdést.

Összefoglalómat Andor által már idézett Tobiasch professzor megállapításával fejezem be "a kövérség kezelésének késői eredményei enyhén szólva problematikusak, a megelőzés kérdése meg egyenesen miserabilis".

IRODALOM

1. Angel, A. et al.: CMA Journal 119, 1410, 1978.
2. Angeli, I.: Orvosképzés 55, 307-314, 1980.
3. Aron, E.: Méd.Nutrit. 14, 173-178, 1978.
4. Berger, Z. és mtsai: Orv.Hetil. 121, 2179-2182, 1980.
5. Fehér, J. és mtsai: Orv.Hetil. 118, 194-199, 1977.
6. Holzbach, R.T. és mtsai: N.Engl.J.Med. 290, 296-299, 1974.
7. Iványi, J.: Orv.Hetil. 115, 2450, 1974.
8. Kalk, H.: Münch.med.Wschr. 107, 1141, 1965.
9. Labhart, A.: Schweiz.med.Wschr. 107, 453-455, 1977.
10. Low-Beer, T.S., Sheila, N.: Lancet 2, 1063, 1978.
11. Maton, P.N., et al.: Lancet 2, 1297-1301, 1977.
12. Nakagawa, S., et al.: Lancet 2, 367-369, 1977.
13. Plippen, R.: Medizinische Klinik. 70, 1573-1582, 1975.
14. Schmidt, H.D. és mtsai: Dtsch.med.Wschr. 104, 606, 1979.
15. Shaffer, E.A., Small, D.M.: J.Clin.Invest. 59, 828-840, 1977.
16. Vidos, I. és mtsai: Orv.Hetil. 121, 1239-1242, 1980.
17. Weis, H.J.: Dtsch.med.Wschr. 104, 603, 1979.

ÉTREND ÉS KÖVÉRSÉG

Dr. Major László

Az előző referátumok - úgy vélem - kétségtelenül bizonyították azt, hogy az elhízás mennyire káros s ebből következően küzdenünk kell ellene. Ezért röviden csak két dologra utalunk ezzel kapcsolatban. Az egyik: találó megállapítás az, hogy a 3 millió koldus országából hazánk a "3 millió elhízott" országa lett. A másik: az ausztrál orvosszövetség már több, mint egy évtizeddel ezelőtt megállapította, hogy országukban az elhízás "nemzeti problémává" terebélyesedett /10/.

Anélkül, hogy az elhízott szervezet kóros paramétereit felsorolnám, néhány - a mi szempontunkból különösen érdekes - anomáliát mégis meg kell említenem. Ide tartozik, hogy obesitasban fokozott a szervezet vízkötő képessége, valamint az, hogy A-, B₂- és C-vitaminhiány a legtöbb esetben fennáll /11/. Testsúlycsökkentés esetén nagyon lényeges a beteggel való rendszeres törődés, a psychés vez~~t~~és, mert csak így van esélyünk arra, hogy tartós eredményre számítsunk. Ezek az irodalom szerint legjobbak a jól cooperáló fiatalok között /17/.

Csak egészen röviden utalunk arra a tényre, hogy a kórosan emelkedett testsúly csökkentésében az étvágycsökkentők szerepe csak másodlagos, mintegy "mankószerep"; ennél lényegesen fontosabb az életmód, a több mozgás és

rendszeres fizikai aktivitás, valamint a korszerű és következetesen megtartott diéta. Fentiek mellett mégis meg kell emlékeznünk az ún. "másodlagos" étvágycsökkentők szerepéről is, melyek hasznosak lehetnek - főleg az első időszakban - a diéta megtartásának segítésében /Belladonna alkalia, esetleg kevés atropin/.

A napjainkban használatos diétákat 3 csoportba sorolhatjuk:

- 1/ csökkentett kalóriabevitel,
- 2/ kalóriamentes-, illetve
- 3/ szénhidrátmentes diéta.

1/ Csökkentett kalóriabevitel. Ezekben az esetekben naponta 500-1200 kalóriának megfelelő tápanyagot viszunk be. E diétákban mind a biológiai érték, mind a jóllakottság érzésének elérése miatt aránylag sok fehérje bevitele szerepel, így bizonyos szempontból ketogen hatással is számolnunk kell, annál inkább, mert - értelemszerűen - ilyenkor kevés szénhidrátot vihetünk be. Szükség esetén elmehetünk az enyhe ketosis kialakulásáig, mert ez elhízottakon általában nem veszélyes, miután ekkor csökken a keton-utilisatio /2/, továbbá - szemben a nem-elhízottakkal - viszonylagos vagy teljes éhezésre nem nő lényegesen a serum NEFA- és ketonteszt szintje /13/. Emellett előnyös az is, hogy a ketogen diéta étvágycsökkentő hatása.

Végül, ha a diéta korszerű, akkor bizonyos szempontból salakdus is, annak minden előnyével: a nagy volumenével laktat, emellett meggátolja az ilyenkor gyakran fellépő obstipatio kialakulását is. Coste /7/ szerint napi 15-20 g. rostanyag bevitele általában kivédi a székrekedést; ugyanakkor az európai átlagban mindössze csak 4-11 g. érdekes, hogy a rostanyagok közül a ligninnek van egyedül ellentétes, azaz, dugító hatása, míg a többi, azaz, a cellulose, hemicellulose, de főleg a pectin kifejezetten bélmozgás-serkentő.

Itt kell egészen röviden megemlékeznünk 1-2 divatos "fogyasztó diétáról". Ilyen például az egyik régebbi német recept, mely szerint igen hatásos, ha az elhízásban szenvedő 2 óránként 1 zsemle + 1 dl könnyű bort fogyaszt. Hasonló hatása, ha valaki felváltva az első napon csak fehérjét, a másodikon csak szénhidrátot, a harmadikon csak zsírt fogyaszt s aztán ezt előről kezdi ismét. Ennek egyik válfaja a "keményítőjás-diéta", stb.

2/ A kalóriamentes diétát az irodalom O-diétának, míg az angolszászok "fasting"-nak, illetve, "starvation"-nek hívják. Lényege a nevében benne van. A beteg ilyenkor ad libitum kap folyadékot. Javallt elsősorban az ún. "morbid obesitasban" /14/, ami Holzbach szerint akkor áll fenn, ha extrémfoku elhízás számos, az életet is veszélyeztető szövődmény kialakulásának veszélyével társul. Ekkor a máj összlipoid- és triglycerid-szintje lényegesen magasabb. Ezenkívül általában leírják, hogy célszerű minden testsúlycsökkentő diétát 2 hét kalóriamentessel vagyis, gyakorlatilag teljes éheztetéssel kezdeni, részben az aránylag nem elhanyagolható psychés hatása miatt, mely a gyors testsúlycsökkenést kíséri, részben azért, mert ennyi idő alatt e szigorú megszorítás is általában nem szokott ártalommal járni, melyekkel - sajnos - hosszabb időn át alkalmazott O-diéta esetén feltétlenül számolnunk kell, szerencsére, az esetek többségében ezek enyhék, illetve kivédhetők. Ezek a következők:

a/ szívsvölvődmények: elsősorban flutter, illetve kamrafibrillatio. A háttérben ilyen esetekben általában az éhezés által előidézett myofibrillum-csökkenés áll. Ennek megelőzésére Taylor /25/ azt javasolja, hogy időnként a diétát célszerű értékes fehérjék adásával felhigítani, annál inkább, mert az emiatt elhaltak szívének bonclelete feltűnő hasonlóságot mutatott a kwashiorkór áldozatainak szivizomelváltozásaival.

b/ elektrolytzavarok: elsősorban hypokalaemia - ez a legveszélyesebb - valamint ritkábban hyponatraemia /18/. Ez utóbbi anomalia kétféle lehet: egészségesen alacsony szintű vagy hullámló értéket adó.

Ugyancsak lényeges ilyenkor az esetleges pseudo-normonatraemia felismerése is /4/, mert ez javítja az eredményeket és csökkenti a veszélyeztetettséget. Ekkor a laboratóriumi vizsgálatok a fennálló hyperlipoprotein-aemia miatt hamis normonatraemiás értéket adnak, holott valóságosan hypernartaemiával állunk szemben. A plasma ultracentrifugálása után megismételt vizsgálat felfedi a normonatraemiának maszkírozott hypernatraemiát.

c/ anyagcsereváltozások: szemben a rövidebb éhezéssel, a hosszabb ideig tartó koplalás általában elhízottakon is emeli a serum NEFA- és összlipoid-szintjét s ez esetleg érelzáródásokhoz vezethet. Az is előfordul, hogyha cukorbeteg is fennáll, hogy akár végzetes lactacidosis alakul ki. Gyakori tapasztalat a "néma" cholelithiasis aktiválódása /16/. Selawry /23/ szerint a tartós éhezés az alábbi változásokkal jár: glykose-intolerantia, fokozott glykoneogenesis és lipolysis, csökkent insulinsekretio, valamint, insulinresistentia. Lényeges a serum-hugysavszint emelkedése is, mely azzal a veszéllyel jár, hogy sensibilisál a catecholaminokkal szemben s ez tragikus szív-szövődményekhez vezethet. Ennek kivédésére Milurit adása célszerű. Végül itt kell megemlítenünk az ilyenkor gyakran fellelhető hyperbilirubinaemiát /21/, valamint az esetleges SGOT- és LDH-szint emelkedést, mely a májműködés zavarára utal /3/. Abaira /1/ szerint ez kevés cukor bevitelével ellensúlyozható.

d/ a veseműködés zavarát jelzi a GFR csökkenése /9/.

e/ haematologiai tünetek: leukopenia, anaemia, csontvelődepressio /22/ elsősorban az essentialis aminosavak hiánya miatt lép fel. Ami a vérfehérjék változását illeti, itt a legtöbb szerző megegyezik a dysproteinaemiában az összefehérjeszint- és albuminérték csökkenésében, valamint a C3-, továbbá a transferrin- és haptoglobinszint alacsonyabb voltában. Ugyanakkor az immunglobulinértékek változásában az irodalmi adatok ellentmondóak /12/.

f/ idegrendszeri elváltozások. Itt említést érdemel az éheztetés során kialakuló ún. "reversibilis paroxysmalis myopathia" /22/, valamint a szintén visszafejlődő peroneusbénulás esete /24/. Utóbbi kialakulásában az aneurinszint csökkenését, a koplalás kapcsán bekövetkezett környező szírszövet mennyiségének csökkenését, valamint esetenként az ülő életmódot /keresztbe tett lábak tartós nyomása/ teszik felelőssé.

g/ gyógyszerérzékenység-változás. Általában - a vitaminokat és a káliumot leszámítva - éheztetés alkalmából kisebb adag is elegendő a gyógyszerekből. Kiemelendő azonban, hogy kifejezetten nő a digitalis- és a coffein-érzékenység!

h/ egyéb hatások. Főleg a koplalás első időszakában gyakran panaszkodnak a betegek hasi korgásról, melynek hátterében a fokozott vékonybéltonus áll. Ez néha a kialakuló volvulus miatt akár halállal is végződhet /19/. Gyakran kíséri az éheztetést - ugyancsak elsősorban eleinte - fokozott fáradtságérzés, gyengeség, ritkábban depressio. Ezenkívül olyanokon, akik huzamosabban vannak O-diétán, elvileg bármely vitaminhiányos állapot előfordulhat, amennyiben kellő időben nem gondoskodunk ennek megelőzéséről.

Összegezve elmondhatjuk azt, hogy a teljes éheztetés csak szigorú orvosi javallat alapján és állandó ellenőrzéssel alkalmazható, elsősorban jól kooperáló, lehetőleg nem idős, egyébként egészséges egyéneken. Szív-, vese- és májelégtelenség ellenjavallatot képez. Különösen ügyelni kell a megfelelő mennyiségű folyadék bevitelére, az ionháztartás egyensúlyára /elsősorban a kálium-ionéra/, valamint a szervezet vitamin-ellátására. Gyógyszert, főleg digitalist, csak kellő javallatra s akkor is óvatosan adjunk. Ha szükséges, időnként "higítsuk fel" a teljes éhezést értékes fehérjék bevitelével és/vagy kevés szénhidráttal. Amennyiben a legkisebb jel is arra utal, hogy e diéta a beteg egészségét bármely okból veszélyezteti, annak további alkalmazását függesztjük fel.

3/ Szénhidrátmentes diéta. Ez a gyakorlatban tulajdonképpen igen erősen szénhidrátszegény kosztot jelent. Némiképp megközelítéssel úgy is felfoghatjuk, mint az előző diéta "kevésbé szigorú" válfaját. Ehhez képest hatása enyhébbfokú, de pontosan megtartva, éppen olyan megbízható; ugyanakkor jóval kisebb a mellékhatások kialakulásának kockázata, így alkalmazható laedált szív-, máj- és veseműködés esetén is. Adásának elméleti háttere a következő: köztudott, hogy elhízottakon a bevitt cukor tekintélyes hányada a zsírraktárakba kerül; e raktárak ugyanakkor nagyon nehezen adják le a felvett zsírt /5/. Erős szénhidrátmegszorítás esetén /ha a napi bevitel 50 g alatt van/ viszont elhízottakon is megnyílnak a zsírraktárak: a vizeletben megjelenik egy "zsírmobilizáló" anyag /6/. Emellett - ha nincs szénhidrátbevitel - még a legjobb étvágyu egyén sem tud sok zsírt fogyasztani /26/. Igazolható az is, hogy azonos kalóriájú étrenden azok, akik nem kapnak szénhidrátot, alacsonyabb vércukorérték-

kekkel rendelkeznek s így eredményesebb a fogyásuk /15/. A gyakorlat szempontjából az is nagy előnye e diétának, hogy meghatározása egyszerű, pontosan körvonalazható s így a betegek által könnyen megjegyezhető. /Tiltott ételek: az összes cukrot és lisztet tartalmazó élelmiszer, ideértve a szárazfőzelékeket, a rizset és a burgonyát is/.

Nagy előnye e diétának az is, hogy aránylag "elegánsan" lehet vele fogyni.

Hátrányai a következők: e koszt, miután sok, biológiailag értékes fehérjét tartalmaz, aránylag drága. Ez főleg a nyugdíjasokat és a kis keresetűeket érinti. Emellett elkészítése is némileg munkaigényesebb. Számolni kell azzal is, hogy ilyenkor csökken a szervezet alkoholtoleranciája /16/. Hosszabb alkalmazása esetén - elsősorban téli időszakban - a beteg vitamin- és káliumpótlásra szorulhat. Ugyancsak tartós adásakor - főleg nem in-tact májműködéssel rendelkezőkön - felmerül a már említett lehetőség is, hogy t.i. időnként egy kevés szénhidrát bevitele engedélyezhető /1/, elsősorban akkor, ha emelkedett a serum-bilirubinszint s kórosak az SGOT- és LDH-értékek. Itt kell megemlítenünk azt az elméleti aggályt is, hogy van aki nem tartja lehetetlennek azt sem, hogy a fehérjék legalább annyira szerepet játszhatnak az elhízás kialakulásában, mint a szénhidrátok, főleg a hyperinsulinaemia és az insulinresistentia kifejlődésében /20/.

Mielőtt ismertetjük az intézetünkben alkalmazott szénhidrátmentes diéta 2 hetes mintáját, legyen szabad előrebocsátanunk néhány gyakorlati megjegyzést. Az eddigi anyagcserevizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy helytelen a betegek kiéheztetése, illetve az az otthoni gyakorlat, hogy sokan nem reggeliznek és mindössze napi 2-3 alkalommal étkeznek. Sokkal célravezetőbb a szabályok-

nak megfelelő, napi ötszöri, rendszeres étkezés. Intézetünkben arra tanítjuk az ilyen diétára szoruló betegeinket, hogy a hus- és csontlevesek is tészta nélkül készüljenek, csak zöldséggel és/vagy apró kockára vágott főtt tojással. Az összes főzelék elkészítési módja: rántás nélkül, angolosan, párolva. A rántott husok zsemlemorzsa és liszt nélkül, csak nyers tojásba mártva kerüljenek a forró olajba. A huspogácsa, huspuding és turógombóc is lisztnemű anyagok nélkül, csak tojással gyurandó össze. A gyümölcslevesek is cukor nélkül készüljenek, a töltike, töltöttpaprika és töltöttkáposzta pedig rizmentesen, vagyis rizs helyett az illető étel apróra vágott burok-anyagát kell használni. A rántotta zsiradék nélkül készítendő, teflon edényben vagy pedig jénaiban, utóbbiban állandó kavarással s így nem ragad le.

KÉSŐ TAVASZI JELLEGŰ, 2 HETES SZÉNHIDRÁTMENTES DIÉTA

Reggeli	Tízórai	Uzsonna
Tea citrommal, vagy kevés rummal, aludttej, yoghurt, turó, sajt, sült hus, kenőmájas, rizs nélkül készített hurkák, hagymásvér, tejfelesturó, körözött, lágytojás, keménytojás, rántotta, felvágott, kolbász, melyet az évszaktól függően változatosabbá teszünk, paprika, paradicsom, retek, zöldhagyma, uborkasaláta társításával. Természetesen télen nehezebb ez az "adjuválás", ilyenkor uborkát, céklát, vegyes savanyúságot, káposztát, piroskáposztát, nem édes gyümölcsöket /elsősorban almát/, citromot, ecetes paprikát, paradicsomsüritményt, tormakrémet, főtt zöldséget és hetenként 1-2 alkalommal sült almát adunk.		
Ebéd	Vacsora	
1.nap husleves, párolt zöldbab huspuding	1.nap tej, sertéssült	
2.nap zöldségleves, párolt kelkáposzta, sertéssült	2.nap párolt zöldborsó, főtt marhahus	
3.nap kőményleves, rakott spárga /hussal/	3.nap turógombóc	
4.nap sóskaleves, sült csirke, saláta	4.nap 2 tojás, retek	
5.nap csontleves, főtt hus, almamártás	5.nap sajt, zöldhagyma	
6.nap raguleves, turófelfújt	6.nap párolt sárgarépa főtt hussal	
7.nap almaleves, rántottszelet, uborka	7.nap sonka tormával	
8.nap zöldségleves, parajfőzelék, huspogácsa	8.nap töltött tojás, fejes-saláta	
9.nap meggyleves, töltike	9.nap párolt zöldborsó, sertéssülttel	
10.nap májgaluskaleves, párolt zöldbab, rótt hus	10.nap kávé, vagdalt	

Ebéd	Vacsora
11.nap husleves, rántottcsirke fejessaláta	11.nap lecsóstojás
12.nap zöldségleves, párolt vegyes- főzelék, naturszelet	12.nap turógombóc, párolt tökfőzelék
13.nap tojásleves, sertéspörkölt, fejessaláta	13.nap huspuding
14.nap csontleves, párolt zöldbab tejfelesszelet	14.nap körözött, retek

IRODALOM

1. Abaire, C. és mtsai: Metabolism 29, 943, 1980.
2. Balasse, E.O.: Metabolism 28, 41, 1979.
3. Barrett, P.V.D.: JAMA 217, 1349, 1971.
4. Burn, J., Gill, G.V.: Brit.Med.J. 2, 1110, 1979.
5. Butterfield, J.H.W. és mtsai: Metabolism 14, 851, 1965.
6. Chalmers, T.M. és mtsai: Lancet 2, 6, 1960.
7. Coste, Th. és mtsai: Press.Méd. 4, 2651, 1975.
8. Descovich, G.C. és mtsai: Lancet 2, 709, 1980.
9. Edgren, B. és mtsai: Lancet 1, 613, 1970.
10. Editorial: Med.J.Aust. 1, 919, 1969.
11. Fekete, L.: "A diétás gyógykezelés alapjai" Medicina, Budapest, 1964.
12. Frey, B.M. és mtsai: Metabolism 28, 361, 1979.
13. Gordon, E.S.: Wisc.Med.J. 58, 493, 1959.
14. Holzbach, R.T. és mtsai: New Engl.J.Med. 290, 296, 1974.
15. Laube, H.S. és mtsai: Dtsch.Med.Wschr. 98, 1256, 1973.
16. Major, L.: Orv.Hetil. 112, 2409, 1971.
17. Monro, J.F. és mtsai: Brit.Med.J. 4, 712, 1970.
18. Runcie, J.: Brit.Med.J. 2, 22, 1971.
19. Runcie, J., Thomson, T.J.: Brit.Med.J. 3, 432, 1970.
20. Schteingart, D.E. és mtsai: Metabolism 28, 943, 1979.
21. Scobie, I.N. és mtsai: Brit.Med.J. 1, 1163, 1980.
22. Scobie, I.N. és mtsai: Brit.Med.J. 1, 1212, 1980.
23. Selawry, H. és mtsai: Diabetes 21, suppl.1. 322. 1972.
24. Sherman, D.G. és mtsai: JAMA 238, 230, 1977.
25. Taylor, J.L.: Lancet 1, 1215, 1969.
26. Yudkin, J., Carrey, M.: Lancet 2, 939, 1960.

ANOREXIGENEK JELENTŐSÉGE AZ OBESITAS GYÓGYSZERES
KEZELÉSÉBEN

Dr.Gergely Judith

Az elhízás fokozott táplálékbevitel és csökkent energialeadás következtében alakul ki. A táplálékfelvételt szabályozó központok a hypothalamusban localizálhatók. Állatkísérletben a ventromediális mag roncsolása fokozott táplálékfelvételt okozott, mivel megszűnt a jóllakottság érzése. A laterális mag az éhségközpont, amelynek károsításával az éhségérzet szűnt meg, az állatok éhen pusztultak /6/. Anand fejtette ki azt a nézetet, hogy a táplálékfelvétel regulatiojában nem az éhség, hanem a satietas érzése az elsődleges /1/. Ilyen módon anorexigen hatásuk a szervezet endogen anyagai közül a TRH, a cholecystokinin és a Knoll által human serumból előállított satietin /8/. Anorexia nervosában szenvedő betegek vizeletéből egy, a TRH-val analog polypeptidet izoláltak, amely egerek táplálékfelvételét csökkentette /11/.

Az obesitas kezelésében alkalmazott gyógyszerektől akkor várható eredmény, ha azok a diéta megtartását könnyítik meg a kínzó éhségérzet mérséklésével. Az anorexigenek elősegítik a táplálékfelvétel negatív feed back kontrolljának kialakulását. 1939-ben írta le Nathanson az amfetamin étvágycsökkentő hatását és Harris és mtsai

1947-ben közzölték az első klinikai vizsgálatokat átlagos testsúlyú és obes betegeken amphetamin kezeléssel elért testsúlycsökkenésről /6/. Az anorexigen kutatás a psychostimulansokból indult ki és a továbbiakban a psychostimulans és euphorizáló hatástól igyekeztek elválasztani az étvágycsökkentést.

Hatásmódjuk alapján Blundell két csoportra osztja a gyógyszereket: 1./ Megnyújthatják két táplálékfelvétel között eltelt időtartamot, mint az amphetamin és származékai; 2./ Csökkenthetik a felvett táplálék mennyiségét, mint a fenfluramin, amelyről igazolódott, hogy a gyomorürülést is késlelteti /3/. Ujabb vizsgálatok szerint az amphetamin az éhségérzetet csökkenti, a fenfluramin a satietast segíti elő.

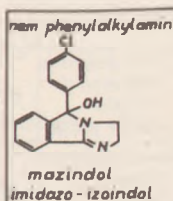
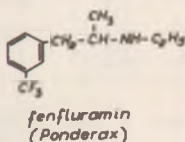
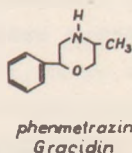
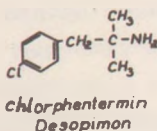
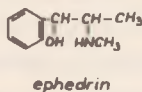
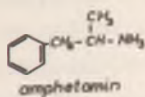
Kémiai szerkezetük alapján az anorexigenek nagy része fenylalkylamin struktúra. Az amphetaminból vezethető le többek között a chlorphentermin, a nálunk is forgalomban lévő Desopimón készítmény hatóanyaga és a fenfluramin. Az ephedrinhez áll közel a phenmetrazin, a Gracidin hatóanyaga. Ujabbán már nem fenylalkylaminokat is szintetizáltak. Közülük elsőként az imidazo-izoin-dolt, a mazindolt. /1.ábra/

Hatásmechanizmusuk alapján két csoportra oszthatók:-

1. Intakt catecholaminerg rendszer szükséges az amphetamin, a chlorphentermin és a mazindol hatás kifejlődéséhez;

2. Intakt serotoninerg rendszert igényel a fenfluramin hatás kialakulása. A felosztás jogosságát Garattini arra alapozza, hogy a gyógyszernek szelektív interakciót kell kifejtenie valamelyik agyi monoaminnal.

phenylalkylaminok



1. ábra

Ezen hypothesiszt támasztja alá, hogy az amphetamin és hozzá hasonlóan ható készítmények indirekt dopamin és noradrenalin agonisták a postsynapticus receptoron. Felszabadítják ezen transzmittereket cytoplasmaticus pooljaikból is és megakadályozzák ujrafelvételüket. A fenfluramin viszont indirekt serotonin agonista [5].

Az anorexigenek három alaptípusának az amphetaminnak, a mazindolnak és fenfluraminnak a támadáspontjára és hatásmechanizmusára vonatkozó vizsgálatokat a 2. ábrán tüntettem fel. A dopaminerg postsynapticus receptorokat szelektíve gátolja a pimozid, egy major tranquillans butyrofenon. Ez gátolja az amphetamin és mazindol hatását, nem befolyásolja a fenfluraminét. A praesynapticus receptorokat roncsoló neurotoxin, a 6-hydroxy-dopamin felfüggeszti

az amfetamin hatását, részint gátolja a mazindolét, nem befolyásolja a fenfluraminét. Az alfa és béta adrenerg gátlók nem befolyásolják az amfetamin anorexiát, mivel centralis hatásaik ehhez valószínűleg nem eléggé specifikusak. A serotonin releasét gátló chloroimipramin, valamint a serotonin antagonista cyproheptadin és metergolin csak a fenfluramin anorexigen hatását szüntetik meg.

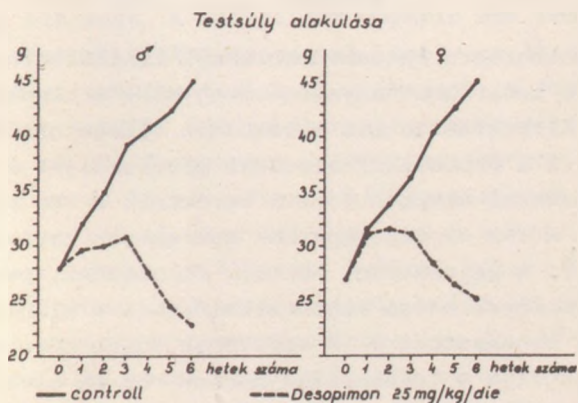
Kezelés	Támadáspont	amfetamin anorexiára	fenfluramin gyakorolt halás	mazindol
pimozid (Orap)	post-synapticus dopaminerg receptor selectiv gátlója	gátlás	—	gátlás
6-OH Dopamin	pre-synapticus dopaminerg receptor regulálás	gátlás	—	részleges gátlás
chloroimipramin (Melipramin származék)	serotonin felvé- tel selectiv gátlója	—	gátlás	—
cyproheptadin (Peritol)	serotonin antagonista	—	gátlás	—
metergolin	—	—	—	—

2. ábra

Az anorexigenek hatása dosis-függő. Az amfetamin kisebb dosisban fejt ki psychostimulans, mint anorexigen hatást, amelyet több szerzővel egyetértésben magunk is észleltünk. Vizsgálatokat végeztünk, hogy az amfetamin hatását befolyásolja-e egyidejűleg adott amfetamin-szerűen ható anorexigen, a Desopimon. Megállapítottuk, hogy psychostimulans dosisban adott amfetamin hatását a Desopimon nem befolyásolta, és nem módosult a Desopimon hatás sem. Anorexigen dosisban alkalmazott amfetamin hatását egyidejű Desopimon kezelés potentiálta, de ez az

amphetamin egyéb centralis hatásaira, tehát az adott terápia szempontjából a nemkívánatos mellékhatásokra is vonatkozott.

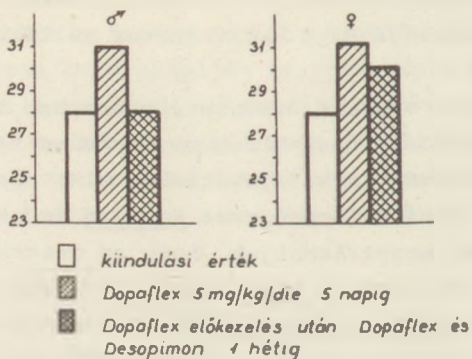
Egerekben végzett kísérleteinkben azt tapasztaltuk, hogy a Desopimón hatása hímekben korábban kezdődik és a testsúlyvesztés is kifejezettebb, mint nőstényekben /3. ábra/. A nemi különbségeket Euvrard és mtsai eredményei alapján azzal magyarázhatjuk, hogy az oestrogenek potens dopamin antagonisták a postsynapticus receptoron. Nem állnak ugyan adatok rendelkezésemre, de érdemes lenne figyelemmel kísérni, hogy a dopamin agonista anorexigének hatékonysága nem kisebb-e fertilis korban lévő nőknél.



3. ábra

Egy további experimentumban öt napi l-dopa /Dopa-flex/ előkezelés után egy hétig egyidejűleg adtunk l-dopát és Desopimont. Az l-dopa a Desopimón hatását mérsékelten fokozta, ami nőstényekben a hatás korábbi kezdetét is jelentette /4. ábra/. Vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy a Desopimón is a postsynapticus receptorokon fejti ki hatását.

Testsúly változás



4. ábra

A serotoninerg hatásmechanizmusa fenfluramin azonos módon hat a szénhidrát anyagcserére, mint a biguanidok /Adebit/. Állatkísérletben a szabadon válogatható diéták közül egerek a proteintartalmukat praeferálják a szénhidráttartalmuakkal szemben /5/. A serotonin a TRH releasét idézi elő. A TRH és analogjainak anorexigen hatását igazolták /11/. A pajzsmirigy működés fokozódása, pajzsmirigy készítmények adása régen alkalmazott a klinikumban az elhízás csökkentésére. A serotonin szint növekedése emberben gátolja a luteinizáló hormon, az LH elválasztását. Boyar és mtsai leírták, hogy a gyermekkorban monoton LH elválasztás pubertásban napszakossá válik, alvás alatt magasabb értékek mérhetők. A nemi érés előrehaladtával a napszakosság megszűnik.

Anorexia nervosában a pubertásra jellemző értékek visszatérnek és mindaddig követhetők, amíg a betegek az ideális testsúly legalább 80 %-át el nem érik /4,10/. Az LH elválasztást a progesteron is gátolja. Lyons napi 100 mg

progesteron adásával eredményesen mérsékelte a Pickwick syndroma légzési zavarait és a respiratoricus acidosist /9/. Lehetséges, hogy a progesteron indirekt serotonin agonistaként fejti ki hatását. Felfoghatjuk azonban úgy is, hogy a progesteron, mint antioestrogen gátolja az LH elválasztást, így az oestrogenek dopamin antagonistá hatását függeszti fel. A terapiás hatáshoz nagy progesteron adag szükséges. A nagy dózisu progesteron aldosteron antagonizmussal diureticus hatást fejt ki, amelynek szerepe lehet a testsúly csökkenésben. A zsírszövet vízkötőképessége nagy, tehát ennek a mechanizmusnak a szerepét figyelembe kell vennünk. Nem fogadhatjuk el azonban azt a nézetet, hogy diureticumok alkalmazásával kezelni lehet az elhízást. A diureticum ugyanis nem rendelkezik azal a centralis támadásponttal, amely az éhségérzet csökkentésével tehermentesítheti a beteget a fogyókurák - különösen kezdeti időszakában - szenvedéseitől.

A nálunk forgalomban lévő készítmények közül a Desopimon és az Adebit látszik kiméletesebbnek mellékhatások szempontjából. Nem véletlen, hogy a Gracidint a kábítószerrendelet hatálya alá kellett vonni. A mellékhatásokat illetően mind az amfetamin, mind az ephedrin származékok alvászavarokat okozhatnak, így du. 3^h után nem tanácsos alkalmazni. Jouvet leírta az alvásszabályozó biokémiai mechanizmusok aminerg regulációját /7/. A dopaminerg aktivitás fokozódása hyposomniát idéz elő. A dopamin agonista étvágycsökkentők a dopaminerg receptorokhoz kötődve idéznek elő álmatlanságot. Ugyanezen mechanizmus szerepel schizophorom psychosist okozó hatásukban, amely főleg a Gracidinnél ismert.

Mind a Desopimon, mind a Gracidin kezelés kontraindikált hyperthyreosisban. A pajzsmirigy működést valószínűleg hypothalamicus szinten fokozzák. E mechanizmus talán

az anorexigen hatásban is részt vesz. Igen óvatosan adható Gracidin hypertóniában, holott a hypertóniás megbetegedések jelentékeny része obesitással szövődött. Talán a Desopimón látszik kiméletelesebbnek ezen betegeknél. A biguanid Adebit kezelésnél a lactacidosis veszélye áll fenn, sőt egyes vélemények szerint maga az étvágytalanság az acidoticus anyagcserezavar korai jelzője.

A dependentia elsősorban a Gracidinnél közismert. Tolerantiával, tehát azonos hatás eléréséhez, mind nagyobb adag alkalmazásával mindkét készítmény esetében számolnunk kell. Újabb vizsgálatok igazolták, hogy az amfetamin euphorizáló és dependentiát okozó hatásai dopaminerg mechanizmussal fejlődnek ki. Az anorexigen hatás viszont noradrenalin és/vagy adrenerg mechanizmushoz kötött. A serotoninerg mechanizmussal ható szerek előnye, hogy nem okoznak álmatlanságot, mivel a serotonin szintézis blokkolása okoz hyposomiát, amelyhez cholinerg facilitáló mechanizmusok társulnak. Nincs hozzászokás, mivel nem fokozzák a dopaminerg aktivitást, sőt sedálnak. Bendotti vizsgálatai szerint az amfetaminnal kiváltott hypermotilitást gátolják. A mazindolhoz való hozzászokás is korlátozott, mert a serotonin felvételt hatékonyan gátolja, hatása elsősorban noradrenalinhoz és nem dopaminhoz kötött [2]. A dopaminerg praesynapticus receptorokat stimulálja a methylphenydat, a Centedrin hatóanyaga. Hyposomniát előidéző hatása ismert, feltételezhető, hogy folyamatos szerdés mellett étvágytalanságot is okozhat.

Az anorexigen kérdés nem megoldott és nem lezárt. A jövő az olyan szereké, amelyek a specifikus hatás megtartása mellett kevésbé interferálnak az alvás aminerg regulációjával.

IRODALOM

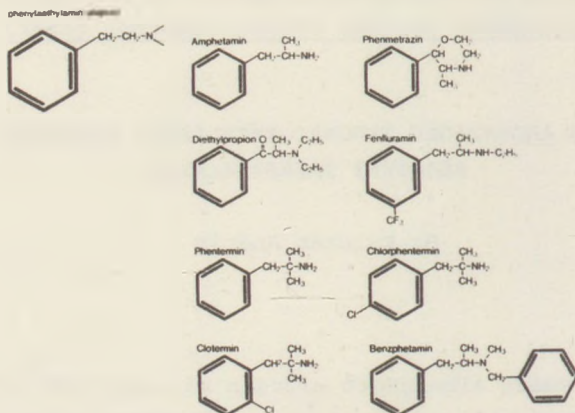
1. Anand, B.K.: Physiol.Rev., 41, 677-708, 1961.
2. Bendotti, C., Borsini, F., Zanini, M.G., Samanin, R.,
Garrattini, S.: Pharm.Res.Comm. 12, 567-574, 1980.
3. Blundell, J.E., Leskern, M.B. in: Recent Advanc
Obesity Res. 1, 368-371, 1975.
4. Boyar, R.M., Finkelstein, J.W., Roffwang, H., Kapen, S.,
Weitzman, E.D.: J.Clin.Endocrinol.Metab. 37, 521-527,
1973.
5. Garrattini, S., Samanin, R. in: Central Mechanism of
Anorectic Drugs Raven Press, New York, 1978.
6. Goodman, L.S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis
of Therapeutics IV. Ed. McMillan Ed., London-Toronto
1971.
7. Jouvet, M.: Ergeb.Physiol. 64, 165-307, 1972.
8. Knoll, J.: Physiol.Behav. 23, 497-502, 1979.
9. Lyons, H.A., Huang, Ch.T.: Amer.J.Med. 44, 1881-1885,
1968.
10. Pirke, K.M., Fichter, M., Lund, R., Doerr, P.: Aktuelle
Endokrinol.Stoffw. 1, 147-152, 1980.
11. Reichelt, K.L., Foss, O., Trygated, P.D., Edminson, J.M.,
Johansen, J., Boler, J.B.: Neuroscience 3, 1207-1211,
1978.

AZ ANOREXIGÉN TERONAC KEZELÉSSSEL SZFRZETT
KLINIKAI TAPASZTALATOK

Dr.Kulcsár András

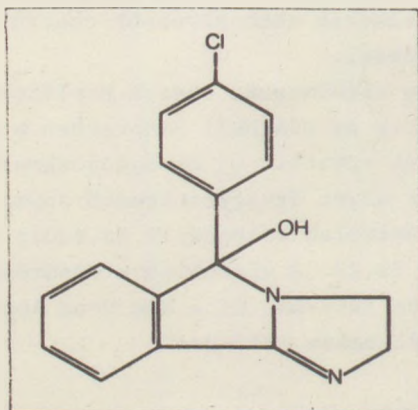
Az imént elhangzott előadás rávilágított a kutatók azon törekvéseire, hogy olyan vegyületeket szintetizáljanak, amelyeknek központi idegrendszeri izgató hatása csekély, az anorexigén effectusa viszont kifejezett legyen. Sajnos e törekvéseket nem koronázta siker. Minden phenylalkilamin csoportba tartozó étvágycsökkentő szer - ideértve az amphetaminokhoz közelálló ephedrin derivátumokat is - rendelkezik több-kevesebb centrális symphatikomymetikus hatással.

Az eddig alkalmazott szerek korlátozott alkalmazhatósága indította az USA-beli Hanoverben a Sandos Inc. laboratóriumainak kutatóit új étvágycsökkentők kifejlesztésére. A fő cél olyan étvágycsökkentő anyag feltalálása volt, amely kémiailag különbözik az eddig ismert étvágycsökkentőktől /1,2/. E vizsgálatok eredménye volt a Teronac felfedezése 1966-ban és a New Drug Application által történt engedélyezése 1973-ban.



1. ábra

Az 1. ábra mutatja a forgalomban lévő anorectikumok kémiai szerkezetét. Látható, hogy valamennyinek közös phenyl-aethyl magja van.



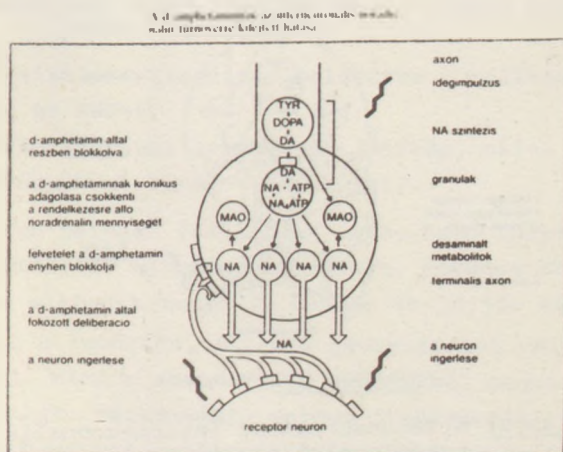
2. ábra.

A Mazindol* vegyi szerkezete.

Teronac (mazindol) új készítmény. nincs hazai forgalomban

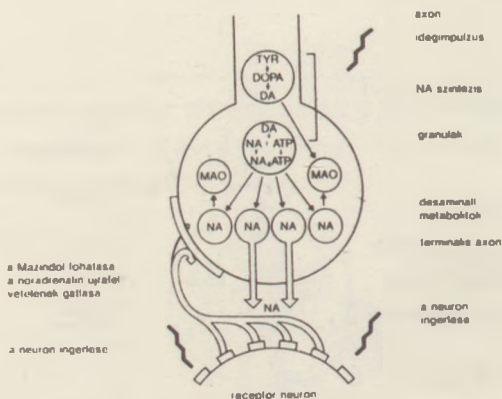
2. ábra

A Teronac /1.2.ábra/ imidasoisoindol anorectikum, amelynek a phyenylethylaminokkal nincsen semmi kémiai rokonsága. Támadáspontját tekintve valószínű az a feltevés, hogy a szer primer hatását a központi idegrendszer más helyein - elsősorban az agy septalis részén és/vagy más receptorain fejt ki, mint a phenylaetylamin /3/. Hatásmechanizmusa is különbözőséget mutat. Ismert, hogy a noradrenalin a táplálékfelvétel szabályozására lényeges befolyást gyakorol /4/. Kimutatták, hogy az amfetamin az agy noradrenalin anyagcseréjét fokozott noradrenalin deliberációval befolyásolja. Egyidejűleg gátolja a neuronban a noradrenalin szintézisét /3.ábra/.



3.ábra: /TYR=Tyrosin, DOPA=dihydroxyphenyl-analin, DA=dopamin, NA=noradrenalin, ATP=adenosintriphosphat, MAO=mono-aminoaxydase/

Ezzel szemben a Teronac a noradrenalin újrafelvételét gátolja az afferens neuronban, nincs semmiféle hatása arra a mechanizmusra, amely a noradrenalin-deliberációjáért felelős, és nem gátolja ennek a neurohormonnak a szintézisét /4.ábra/. Állatkísérletek igazolták azt is, hogy a Teronac-nak az étvágyra gyakorolt hatása nem áll összefüggésben a szervezetnek megváltozott glukoz és lipid metabolizáló képességével és csak olyan adagban fejt ki a központi idegrendszerre stimuláló hatást, amely duplája annak, ami a hatásos étvágysuppressióhoz szükséges /5/.



A MAO-gátlók az interneurális noradrenalin-turnoverre kifejtett hatása

4. ábra: A Teronac-nak az interneurális noradrenalin-turnoverre kifejtett hatása

A DOTE II.sz. Belklinikájának endokrin szakrendelésén a Tiszavasvári Vegyészeti Gyárban Sandoz licenc alapján készült Teronac étvágycsökkentő hatását és viszonylagos ártalmatlanságát próbáltuk ki és értékeltük.

A szert tizenhét exogen elhízásban szenvedő betegnél alkalmaztuk. A kísérletben résztvevő nők ciklusa normális volt. Testsúlyuk a Metropolitan life Insurance Company táblázatai alapján legalább 40 %-kal az "ideális súly" felett volt. A betegek a kezelést megelőző 6 hét alatt testsúlycsökkentő gyógyszert nem szedtek. A kezelés első három napján 0,5 mg /fél tabletta/ Teronac-ot kaptak, reggeli után, majd egy mg-ra /1 tabletta/ növeltük a napi adagot.

A vizsgálat előtt valamennyi betegnél a következő alap értékeket regisztráltuk:

- 1/ Életkor, nem, foglalkozás, ideális testsúly, étvágy, alkohol érintettség;
- 2/ Testsúly, a kezelés kezdetén, később folyamatosan;
- 3/ Fizikális vizsgálat, beleértve a mellkas röntgent és az EKG-t;
- 4/ Laboratóriumi eredmények /vérkép, máj-, vese-funkciók, vércukor, vizelet vizsgálat/.

Ezután minden beteget felkértünk arra, hogy folytassa eddigi életmódját, étkezési szokásait, étvágya szerint alakítsa az elkövetkezendő 12 hétben és jöjjön vissza minden héten ellenőrzés, illetve gyógyszerrel való ellátás céljából. Minden egyes vizit alkalmából megvizsgáltuk a testsúlyt, vérnyomást, pulzus frekvenciát, ameny nyiben szükséges volt változtattunk a gyógyszer adagján, érdeklődtünk a beteg közérzete és esetleges mellékhatások iránt. A fizikális vizsgálatokat minden két hétben, a laboratóriumi tesztekét négy hetenként és a tizenkét hetes kísérlet végén ismételtük meg.

Az értékelt 15 beteg közül 9-nél már az első két hét után illetve későbbi időpontokban a napi egy tablet-

ta Teronac anorexigen hatása a késő délutáni órákban megszűnt. Náluk a szer napi dózisát ebéd után, de 14 h előtt fél tablettával megnöveltük.

Eredmények

A kísérletben tulnyomóan 33 év körüli nők vettek részt hosszabb időre visszanyuló elhízási anamnézissel. A tanulmány kezdetén súlytöbbletük átlagban 40 %-os volt. A betegek nagyobb része előzetesen nem vett részt gyógyszeres fogyókurában, legtöbbjük csak megszorított diétán élt. A megfigyelés 12 hete alatt más étvágycsökkentő szert nem kaptak. Valamennyi hetenként végzett ellenőrző mérésakor észlelt átlagos súlyváltozás azt mutatta, hogy az egész 12 hetes kezelés alatt a súlycsökkenés progresszsziven nőtt.

Valamennyi kiértékelési időpont átlagos súlyvesztése különösen az első hetekben megközelítően egyenletes mértéket mutatott. Az átlag súly 87,63 kg-ról 81,63 kg-ra csökkent, ami 6,00 kg átlag súlyvesztésnek felel meg. Minden kezelt beteg súlyvesztéssel reagált, az értékek további elemzése az alacsony beteglétszám miatt nem célszerű, csupán megjegyezzük, hogy egyik betegünknel aki tachicardiája miatt béta-receptort blokkolót szedett a súlyvesztés Teronac medicatio ellenére megszűnt.

A kezelés nem érintette a kiindulási szisztolés és diasztolés vérnyomás értékeket, a pulzus frekvenciájában sem idézett elő változást. A vizsgált laboratóriumi tesztekben kóros értékeket nem észleltünk, az ingadozások a normál tartományon belül maradtak - klinikai jelentőségük nem volt.

A vizsgálat tartalma alatt nem kívánatos mellékhatás nem fordult elő, csupán átmeneti száj-szárazságról, álmodásról panaszkodott a betegek egy része, álmatlan-

ságról senki sem számolt be. Abusus lehetőségére utaló hatásokat /pl. emelkedett hangulat/ nem észleltünk.

Következtetések

A 12 hetes kezelés végén minden betegnél jelentős foku súlycsökkenésre került sor. Napi egyszeri 1 mg Teronac nem mindig elegendő a középsúlyosan elhízott betegeknek sem az anorexigen hatás fenntartására. A napi dózis bővítése ebéd utáni 1/2 mg-al nem váltott ki káros mellékhatást. /Egy betegünkönél megfigyeltük, hogy beta-receptor kezelés a Teronac-hatást felfüggesztette/. A Teronac előnye, az esetek többségében kényelmes napi egyszeri adagolás, a minimális mellékhatással járó fokozódó progresszív testsúlycsökkenés. Ugy gondoljuk, a szer a betegek csökkent kalória tartalmu diétás rendjének beállításához kiemelkedő értékű segítséget nyújt.

IRODALOM

1. Hadler, A.J.: J.Clin.Pharmacol. 12, 453-458, 1972.
2. De Felice, D.A., Chaykin, L.B., Cohen, A.: Chur.Ther. Res. 15, 7, 358-366, 1973.
3. Grossman, S.P.: Advanc. Phychosom. Med. /Basel/ 7, 49, 1972.
4. Rothballer, A.B.: Pharmacol.Rev. 11, 494, 1959.
5. Grapin, B., Cohen, A.: Intern.Med.Dig. 9, 15-21, 1974.

AZ ELHIZÁS SEBÉSZI KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Dr. Balázs Gy., Dr. Bodrogi T., Dr. Fábián E.

A kóros elhízás műtéti kezelésének különböző formáit Kremen, Linner és Nelson /8/ állatkísérleteinek eredményei alapján 1963-ban Payne és mtsai /10/, Mason és Ito /9/, ill. később Husemann és Mrozek /5/ dolgozták ki és alkalmazták először emberben. A két alapvető sebészeti módszer; a vékonybél-, illetve gyomor bypass még ma sem tekinthető egyértelműen elfogadott, eredményes kezelési eljárásnak. Ennek főleg az az oka, hogy az anyagcsere folyamatokat drasztikusan megváltoztató műtétnek nem eléggé körülhatárolt az indikációja, viszonylag magas a műtéti mortalitás és a szövődmények aránya, továbbá a késői eredmények sem felelnek meg mindenben a jogos várakozásnak. Ez a magyarázata, hogy az elmúlt években több műtéti módosítást, új eljárást írtak le és alkalmaztak, hogy a sebészeti kezelés utáni szövődményeket és panaszokat csökkentsék és a késői eredményeket javítsák /5,7,13/.

A műtét indikációját és kontraindikációját - a szerzők többségével egyetértésben - az alábbiakban foglaljuk össze.

Műtéti indikáció

- Több mint 5 éve meglévő 80-100 %-os túlsúly
- Endokrin és metabolikus megbetegedések hiánya

- Bizonyítottan eredménytelen konzervatív kezelés /?/
- 20-50 év közötti életkor /?/
- Teljes kollaborációs készség /?/

Műtéti kontraindikáció

- Ha a tulsuly oka nem tisztázható egyértelműen
- Idült alkoholizmus, krónikus májbetegség
- Endogen psychosis
- Terhesség
- 20. életév alatt, ill. 50. életév felett /?/
- Kollaborációs készség hiánya/?/
- Ulcus duodeni /?/

Az indikációk és a kontraindikációk csoportjában néhány vitatható pont is szerepel, amelyeket kérdőjellel jeleztünk. Egyfelől kérdés, hogy melyek a bizonyítottan eredménytelen konzervatív kezelés feltételei. Ennek megítélése elég sok subjektív szempontot tartalmaz. Másfelől túl merev az életkor meghatározása, mert pl. gyomor bypass műtétet 50 év felett is végezhetünk, még bizonyos kísérőbetegségek jelenléte esetén is. Végül nagyon nehéz, vagy talán nem is lehet objektíven eldönteni a kollaborációs készség milyenségét.

Műtéti lehetőségek

1/ Jejuno-ilealis bypass. Lényege, hogy a flexura duodeno-jejunalistól 20-40 cm-re a Bauchin billentyű előtti utolsó ileumkacs 10-20 cm-es szakaszáig a vékonybél nagy részét kiiktatjuk és az oralis jejunum, ill. az aboralis ileumrész között vég az oldalhoz, vagy vég a véghez anastomosist készítünk. Ezáltal mesterséges malabsorpciós szindrómát idézünk elő annak minden követ-

kezményével. A testsúlycsökkenés aránylag korán, 2-4 hónap után bekövetkezik, a szénhidrátok, elektrolitek, vitaminok, zsírok, fehérjék és epesavak felszívódásának jelentős korlátozása révén rendszerint súlyos korai és késői szövődmények kíséretében.

Korai szövődmények

- Cardiorespiratorikus elégtelenség /pneumonia, kamra fibrilláció/
- Elektrolitháztartás zavarai /hányás, hasmenés, exsiccosis/
- Mélyvénás thrombosis, tüdőembolia
- Veseelégtelenség
- Anaemia /B₁₂, Fólsav, Vas/

Késői szövődmények

- Májelzsirosodás /fibrosis, cirrhosis, májelégtelenség/
- Vese-epekőképződés
- Idült hasmenés, proctitis, analis ekzema
- Bypass anastomositis
- Arthritis, osteomalacia
- Hajhullás, száraz bőr
- Sexuális változások /homosexualitás, impotencia/

A jejun-ilealis bypass műtétek 2-5 %-os közvetlen mortalitása mellett a felsorolt korai és késői szövődményekkel számolni kell mindazoknak, akik a kóros elhízás sebészi kezelése során ezt a műtétet vállalják, ill. indikálják. Nem véletlen, hogy Quaade /12/ 6319 vékonybél bypass műtét késői eredményeit elemezve megállapítja; e műtétek látványos testsúlycsökkenést eredményeznek, de nagy beavatkozás, tekintélyes a mortalitás és a mellék-

hatások egész listája sorolható fel. Éppen ezért remélem, hogy napjainkban az utolsó jejuno-ilealis bypassal kezelt procedurának vagyunk tanúi. Lényegében ezt az álláspontot támasztja alá a hazánkban végzett kevés számú vékonybél bypass műtét késői eredménye, ill. a közleményekkel kapcsolatos megjegyzések és szerkesztőszövegi állásfoglalások is /1,2,11/.

2/ Gyomor bypass

Mason és Ito /9/ 1967-ben ajánlotta a kóros elhízás sebészi kezelésére. Az eredeti eljárást azóta már többen módosították. Lényegében Billroth II. típusu subtotalis resectióról van szó két fontos szempont figyelembe vételével.

1/ A visszamaradó gyomorcsonk csak kb 150 ml ürtartalmu lehet, tehát kisebb, mint a hagyományos Billroth II. resectio esetén.

2/ A passage-t biztosító gastrojejunostomia feltűnően szűk, legfeljebb 10-15 mm átmérőjű. A gyomor és a vékonybél közötti szájadékot készíthetjük vég az oldalhoz, vagy vég a véghez; legmegfelelőbb a Roux anastomosis, mert megakadályozza az epe refluxot. Különösen fontos feladat, a kisgyömbületen a vagus ágak megkimélése, hogy az antrum motilitáscsökkenését megelőzzük.

A műtéti beavatkozás komplikáltabb, mint a vékonybél bypass, de számtalan előnye van. Fiziológiásabb, következményes anyagcserezavarok alig fordulnak elő, kisebb a mortalitás, ill. a szövődmények aránya és idősebb korban is elvégezhető. A gyomor bypass kényszeríti a beteget, hogy a felvett táplálék mennyiségét csökkentse. A szűk anastomosison át a gyomorcsonk kiürülése korlátozott és a jóllakottság érzése tovább megmarad. A betegek 1-2 héttel a műtét után megtanulják, hogy mennyi lehet az

egy-egy étkezés során elfogyasztható táplálék mennyisége. A gyomor bypass ugyanugy, mint a vékonybél shunt szövőd-
mény, vagy a kivánt testsúlycsökkenés után megszüntet-
hető és az eredeti anatómiai viszonyok visszaállíthatók.
Ugyanis a distalis gyomorszakaszt sohasem távolítják el,
csak kiiktatják.

Irodalmi adatok szerint eddig kb 1700 gyomor
bypass-t végeztek kóros elhízás miatt. Husemann és Wörner
/6/ 91 műtét késői eredményeit vizsgálva megállapítják,
hogyan

- 18 hónap után 50 %-os súlycsökkenés következett
be az átlag 133 kg-os betegekben és a Broca index szerint
normál súlyukat elérték. Havonta átlagosan 3,8 kg-t
fogytak.

- A triglycerid, a cholesterin, a transaminase, a
K, Ca és Ph, továbbá a B₁₂, A, E vitamin, ill. a folsav
szint a megfigyelési idő alatt végig a normális serum
szinten maradt.

- A serum insulinszint a betegek többségében a mű-
tét előtt emelkedett volt, amely postoperative parallel
csökkent, a testsúllyal együtt.

Egészeben tehát a gyomor bypass után a testsúlycsök-
kenés elhúzódóbb, nem oly látványos, mint a vékonybél ki-
rekesztést követően, de a malabsorpció súlyos követke-
zményeit, ill. tüneteit megelőzhetjük. Griffen /4/ szerint
ezzel a módszerrel az esetek 75 %-ban jó, 8 %-ban in-
adaequat eredmény érhető el. A beavatkozás 1-2 %-os mor-
talitással jár, az egyéb, átmeneti szövődmény /sebgyógyu-
lási zavar, varratelégtelenség, subhepaticus és subphre-
nicus abscessus, stb./ kb. ugyanolyan arányban fordul elő,
mint vékonybél-bypass után. A késői szövődmények közül
megközelítőleg tízszer kevesebb az epe és vesekőképződés,
ugyanakkor 1-2 %-ban számolnunk kell a gastrojejunostomia

környékén kialakult pepticus fekélyképződéssel. Ez utóbbi miatt célszerű a gyomor bypass műtétek után 1/2 - 1 évenként gastroscopos kontroll vizsgálatokat végezni.

A fenti két leggyakoribb műtéti megoldás mellett újabban próbálkoznak a drainage nélküli truncalis vagotomia /7/ alkalmazásával is a kóros elhízás kezelésére. Az eddigi kevés tapasztalat szerint a testsúlycsökkenés évi átlagban 20-24 kg, a glükóz intolerancia és a hyperinsulinaemia a műtét után normalis értékre csökken.

Az eredmények további javulása várható az un. gastroplasticatól /5/. Ennek az a lényege, hogy a gyomor fundus mobilizálása után a kisméretűen gastrotomiát készítenek és ezen keresztül speciális kapcsológép segítségével a nagygyömbület mentén 12 mm átmérőjű csatornát készítve a gyomor többi részét kirekesztik a táplálék útjából.

Összefoglalva: saját tapasztalatok hiján a kóros elhízás sebészi kezelésére alkalmazott módszerek értékét nehéz megítélni. Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a vékonybél bypass műtétek után bár jelentős súlycsökkenés következik be, de a súlyos szövődmények miatt nem felelnek meg a várakozásnak. A gyomor-bypass fiziológiásabb beavatkozás, kevesebb szövődménnyel jár és a késői eredmények is elfogadhatóak. Ennek ellenére azt hisszük, hogy a sebészi kezelés létjogosultsága mellett az eddig végzett műtétek indikálásánál - talán nem is ritkán - kozmetikai és subjektív szempontok is érvényesültek. Bármennyire is belgyógyász-sebész-psychologus team állítja fel a műtéti indikációt, végül is a felelősség a műtétet végző orvosé és ez nem hárítható át semmiféle csoportos döntésre. Legfőképpen vonatkozik ez az un. fiatalkori kóros elhízásra, mert a legjobban felszerelt intézetben sem tudják a lehetséges endokrin okok

mindegyikét teljes biztonsággal kizárni. Ha ilyen esetekben mégis a sebészi kezelés mellett döntünk és a várt eredmény elmarad, legyen erőnk a sikertelenséget elismerni és a korrekciós műtét időben elvégezni.

IRODALOM

1. Berő, T., és mtsai: A kóros kövérség kezelése jejuno-ilealis bypass műtéttel.
Orv.Hetil. 120, 3087, 1979.
2. Gergely, M.: A kóros elhízás sebészi kezelése.
Orv.Hetil. 120, 3111, 1979.
3. Gomez, C.A.: Gastroplasty in morbid obesity.
Surg.Clin.North Am. 59, 1113, 1979.
4. Griffen, W.O.Jr.: Gastric bypass for morbid obesity.
Surg.Clin.North Am. 59, 1103, 1979.
5. Husemann, B., Mrozek, B.: Die chirurgische Behandlung der Fettsucht.
Aktuel.Ernähr. 2, 61, 1976.
6. Husemann, B., Wörner, W.: Der Magenbypass zur chirurgischen Behandlung der extremen Adipositas.
Chirurg 50, 647, 1979.
7. Kral, J.G.: Vagotomy as a treatment for morbid obesity.
Surg.Clin.North Am. 59, 1131, 1979.
8. Kremen, A.N., Linner, J.H., Nelson, C.H.: Experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine.
Ann.Surg. 140, 439, 1954.
9. Mason, E.E., Ito, C.: Gastric bypass in obesity.
Surg.Clin.North Am. 47, 1345, 1967.
10. Payne, J.H., De Wind, L.T., Commons, R.R.: Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts.
Am.J.Surg. 106, 273, 1963.
11. Pongrácz, Gy., Mayer, F.: Extrém exogén elhízás befo-lyásolása a vékonybél rövidre zárásával.
Magyar Sebészet 32, 297, 1979.

12. Quaade, F.: Jejunoileal bypass for morbid obesity:
a bibliographic study and randomized clinical
trial.
Surg.Clin.North Am. 59, 1055, 1979.
13. Scott, H.W., Jr., Sandstead, H.H., Brill, A.B. et al.:
Experience with a new technic of intestinal bypass
in the treatment of morbid obesity.
Ann.Surg. 174, 560, 1971.

AZ ELHIZÁS ÉS A HAVIVÉRZÉS ZAVARAI

Dr.Smid István

Az elhízott nők egy része, különösen, ha a kóros súlygyarapodáshoz a menstruáció és/vagy a fertilitás zavara is társul, a nőgyógyászati szakrendeléseket keresi fel panaszaival. Ezért fontos ismerni azokat a körképeket, amelyek obezitással és az említett nőgyógyászati panaszokkal járnak együtt. A következőkben ezekről szeretnék vázlatos áttekintést adni.

Az exogén eredetű elhízások nagy része túltáplálás következtében jön létre. A tennivalók egyértelműek. Nagy problémát jelent, hogy kevés nő ismeri el, hogy sokat eszik.

Ajánlatos néhány szót szólni a pubertáskori kövérségről. A hizás a 8-10. életévben kezdődik, maximumát a serdülő kor végén vagy azt megelőzően éri el. Ezek a lányok legtöbbször ezt megelőzően is kövérek és a pubertás idején csak fokozódik, illetve hangsúlyozottá válik, mert megváltozik a zsirlerakódás jellege /"kamasz hāj"/. Laboratoriumi vizsgálati leleteik normálisak.

Az esetek egy részében alkati tulajdonságról van szó, máskor kiderithető a fokozott kalória felvétel. Amennyiben a táplálkozást normális mértékűre csökkentik, a serdülő kor után a kövérség lassan megszűnik. Fontos a szülők felvilágosítása és a kislányok hiuságának felébresztése.

Gyakran psychés okokkal magyarázható az elhízás. Nem a pszichiátriai kórképekre gondolok, hanem azokra az esetekre, ahol a környezet-, életmód változás okozza a panaszokat. Tiposus, mindennapos eset, amikor a fiatal asszony a következőket mondja: amióta férjhez mentem sokat híztam, az addig rendszeres havivérzésem kimaradozó lett és nem esek teherbe. Sokszor az életmód-, környezet-változás megszokása meggyógyítja a beteget. Máskor pszichoterápia, fogyókúra, hormonmegvonásos vérzések provokálása és a petefészek működésének stimulálása állítja helyre a hormonális egyensúlyt.

Az endogén elhízások un. alkati, genetikailag meghatározott formája ritkán okoz nőgyógyászati endokrin zavart. Sokkal fontosabbak a hypothalamus-hypophysis különböző megbetegedései. A dystrophia adiposogenitalis /Fröhlich kór/ nőknél igen ritkán fordul elő, jelentősége kicsi.

A Morgagni szindróma tiposus tüneteihez: hyperostosis frontális, elhízáshoz, hirsutizmushoz, fejfájáshoz, diabeteshez a havivérzés- és fertilitás zavara is társul. Kezdetben a vérzések rendszertelenek, majd kimaradnak és nem egyszer korai klimax is csatlakozik a kórképhez.

Tapasztalataink szerint sokkal nagyobb azoknak a betegeknek a száma, akiken nem tudunk semmiféle organikus elváltozást kimutatni a hypothalamo-hypophysealis rendszerben. Mégis elhíznak, a különböző endokrin zavart produkálva. Legtöbbször hypothalamopathia, centrális obezitás vagy hasonló diagnózisokkal illetjük ezt a kórképet, mert jobbat nem tudunk. Közöttük meglepően sok az olyan beteg, aki a terhesség alatt sokat hízott, toxæmiás volt. A felesleges súly szülés után sem csökken, sőt fokozódik, menzesz nem jelentkezik vagy rendszertelenül, másodlagos meddőség alakul ki. Magyarázata nem ismert.

A Cushing kór és szindróma jellegzetes elhízásához, tüneteivel szintén társulhat nőgyógyászati endokrin zavar. A betegek legtöbbször amenorrhoeások és sterilek. Ritkán a havivérzések teljesen normálisak is lehetnek.

A hypothyreosis szintén okozhat elhízást /ami valóban nem is zsírtlerakódást jelent/, vérzésszavart és meddőséget.

Külön kell foglalkozni a Julesz által leírt juvenilis basophylismussal. Ezek a kislányok külső megjelenésükben teljesen hasonlóak a Cushing kórosokhoz. A vérnyomás legtöbbször magas, laboratoriumi eredményei a normális érték tartományba esnek. Menzeszük legtöbbször elmarad, vagy ellenkezőleg gyakori, elhúzódó metropathia juvenilis formájában mutatkozik. A gyermekek egy részénél ezek a tünetek 1-2 év alatt megszűnnek. Az esetek kisebb hányadában a hízás fokozódik és lassan tipikus Cushing kór alakul ki. Máskor a szomatikus tünetek visszafejlődnek, de megmarad a magas vérnyomás. Részletes kivizsgálás után várakozási álláspontot követünk, mert az idő előtt megkezdett és a nem megalapozott hormonkezeléssel megzavarhatjuk a serdülés folyamatát. Feltétlenül szükséges a betegek ellenőrzése.

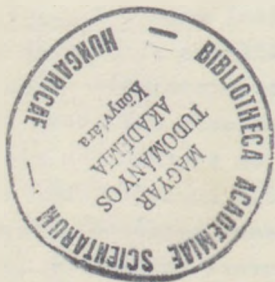
Foglalkozni kell az ovariális eredetű elhízásokkal is.

Mindenki által ismert a climax idején jelentkező elhízás. A nők elhízása 45-55 évek között a leggyakoribb. Fiatal korban ovariectomisált nőknél a műtét utáni években 50-60 %-ban jelentkezik obesitas. Fő oka a petefészkek hormonok hiánya, de szerepe van más endokrin szerv működésében és az egész anyagcserében mutatkozó változásnak, életmódnak, kevesebb mozgásnak, pszichés hatásoknak, vegetatív idegrendszeri zavaroknak is. Főleg a csipő, has, felkar, comb, áll alatti táj hízik el. Megnövekszik a

mons pubis tájékának zsírszöve is. Részben az említett okokkal függ össze a fertilitás csökkenése és a vérzésrendellenességek gyakori előfordulása. Fontos megjegyezni, hogy a kövér, hypertoniás, diabeteses betegeken gyakrabban észleljük az endometrium carcinoma előfordulását. Ez a betegcsoport fokozott ellenőrzést igényel: rendszeres rákszűrés, vérzészavar esetén méhkaparás és szövettani vizsgálat indokolt.

Klasszikus nőgyógyászati kórkép a Stein-Leventhal szindróma. Az obesitas, hirsutismus, vérzészavar - legtöbbször amenorrhoea - háttérében mindkét ovarium megnagyobbodása, a tunica albuginea megvastagodása és kis cystás degenerációja áll.

A vázlatos felsorolással arra szerettem volna felhívni a figyelmet, hogy a nők elhízását eredményező körök a gonádok működését is befolyásolják, vagy fordítva. Ezért a kivizsgálásban, kezelésben a gyermek-, bel- és nőgyógyásznak szorosan együtt kell működni. Az oki kezelés legtöbbször a nőgyógyászati hormonzavar kezelését is jelenti. Amennyiben ez nem következik be, indokolt a részletes nőgyógyászati hormonális kivizsgálás is. Ugy gondolom, hogy a harmónikus, a betegek érdekét szolgáló színvonalas együttműködés további erősítését fogja szolgálni ez az összejövetel is.



Kiadja:

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
DEBRECENI AKADÉMIAI BIZOTTSÁGA

Felelős szerkesztő:

Dr. GUNDA BÉLA

Felelős kiadó:

Dr. BOGNÁR REZSŐ

ISSN 0230-6530

ISBN 963 02 2131 4

Példányszám: 400 Terjedelem: 6,5 /A/5/ iv

DOTÉ Házinyomda: 2334/1982.

F.v.: TELEK LÁSZLÓ