

A diabétesz a magatartásorvoslás modell-betegsége. II. rész Az inzulinrezisztencia új koncepciója

Dr. Sal István

Zuglói Egészségügyi Szolgálat Obezitológiai Szakambulancia

Az inzulinrezisztencia mára gyűjtőfogalommá vált az orvosi gyakorlatban. Számos anyagcserezavarban (elhízás, prediabétesz, PCOS) patogenetikai tényezőként fogadjuk el és kezeljük. Ugyanakkor az inzulin legújában megismert központi szerepe az anyagcsere-folyamatok szabályozásán túlmenően a kognitív-mentális funkciókban új távlatokat nyithat ezek egységes értelmezésében és a gyógyszeres kezelésben.

Insulin resistance has lately become a widely used category for many cases in the medical practice. There are several metabolic diseases (obesity, prediabetes, PCOS) in which we assume and treat it as a pathogenic factor. However, beside the regulation of the metabolic processes, insulin has recently been discovered to have a central role in the cognitive and mental functions as well. This phenomenon could provide a new and integrated perspective not only in the understanding but also in the medical treatment of these issues.

AZ INZULINREZISZTENCIA

Az inzulinrezisztencia új koncepciójának ismertetése azért majdnem lehetetlen, mert ebben a témában szinte naponta jelennek meg újabb és újabb tudományos eredmények, és ezt az írott szakajtó már nem tudja követni. Az inzulinrezisztencia egyébként az egyik leggyakrabban használt és éppen emiatt nem ritkán túlértékelt, sőt gyakran félreértelmezett entitássá vált az orvosi gyakorlatban [1]. Ezért tartjuk fontosnak a gyakorlat oldala felőli megközelítést, a klinikai vonatkozások kiemelésével. Előjáróban egyet szeretnénk leszögezni: az inzulinrezisztenciának nincs közvetlen pszichés hatása. A hazai szakirodalomban több, bárki számára hozzáférhető kötet áll rendelkezésre [2, 3], ezek részletes ismertetésére terjedelmi okok miatt nincs lehetőség, ezeket ismernie kell minden gyakorló orvosnak. Ezzel kapcsolatban nem lehet megkerülni a következő témát, vállalva az esetleges vitát is.

A jelenlegi magyar egészségügyi rendszerben a háziorvosok majdnem teljesen elveszítették „gatekeeper” szerepüket és receptíró, adatközlő, diszpécser feladatok ellátására kényszerülnek. Egy közelmúltbeli, szűkebb körű szakmai megbeszélésen az fogalmazódott meg, hogy a diabetológia területén a háziorvosnak az a feladata, hogy minél előbb a szakrendelésre küldje a beteget. A gyógyszer-ártámogatási szabályok, amelyek felülírják a szakmai protokollokat, szintén erre kényszerítik. Miután angol nyelvterületen a general prac-

itioner (GP) feladatköre összehasonlíthatatlanul bővebb, ez is egyik oka lehet a fiatal orvosok külföldre távozásának. Az inzulinérzékenység meghatározását már az IME korábbi számában megjelent cikkben is többször idéztük [11] és amely K. Howorka kötetében is szerepel: $K = \text{aktuális inzulin-igény (NE/24 h)} / \text{elméleti inzulin-igény (NE/24 h)}$. Ennek értéke reziduális funkcióval rendelkező, C-peptid pozitív személyeknél 1-nél kisebb, reziduális funkcióval nem rendelkező, inzulinrezisztencia nélküli betegeknél pontosan 1, inzulinrezisztencia esetén viszont 1-nél nagyobb [4]. Az inzulinrezisztencia az az állapot, amelyben normális mennyiségű inzulin szubnormális hatást fejt ki. Ebben prereceptor, receptor és posztreceptor szintű okok játszhatnak szerepet. Azoknál a betegeknél javasolt az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) elvégzése, akiknél az éhomi vércukor 6,1 és 7,0 mmol/l közötti (emelkedett éhgyomri vércukor: IFG). A gyakorlat szempontjából elegendő a 0. és a 120. percben végzett vércukor meghatározás, amelyet az inzulinrezisztencia tisztázása érdekében inzulinmeghatározással javasolt kiegészíteni. A 120 perces vércukorérték alapján a glükózanyagcsere zavara is kideríthető (csökkent glükóztolerancia: IGT, 2-es típusú diabétesz: T2DM). Az Amerikai Endokrinológiai Társaság (AES) javaslata szerint minden elhízottnál, akinél az éhomi vércukor nem haladja meg az IFG felső határértékét, OGTT elvégzése indokolt. Abban nem egységes az irodalom állásfoglalása, hogy milyen módszerrel határozzuk meg az inzulinrezisztenciát. Ugyanakkor abban egyetértés van, hogy az inzulinrezisztencia meghatározása nem tartozik a policisztás ovárium szindróma (PCOS) diagnosztikai kritériumai közé. A rotterdami kritériumrendszer szerint PCOS kórismézhető, ha az alábbi feltételek közül legalább kettő teljesül: 1. oligo- vagy anovuláció, 2. androgén-túlsúly klinikai vagy laboratóriumi jelei, 3. PCO ultrahang képe.

A gyakorlat szempontjából elegendő lehet az éhomi inzulinmeghatározás, amennyiben ez 20 mU/ml feletti, az inzulinrezisztencia valószínűsíthető. Ugyanakkor nincs egységes vélemény a 120. percben mért inzulin normál tartományáról. Az inzulinrezisztencia és a glükózanyagcsere állapotának együttes megítélésére a gyakorlatban kétféle számítási módszer használatos. Az egyik a HOMA-index = 0 perces inzulin szint (mU/ml) X éhomi vércukor (mmol/l) / 22,5. Amennyiben az érték 4,4-nél magasabb, az inzulinrezisztenciát bizonyít. A másik módszer még egyszerűbb: az éhomi inzulin (mU/ml) és vércukor (mmol/l) hányados kiszámítása, amennyiben ez az érték 4,0 felett van, inzulinrezisztencia igazolható. Hátránya mindkét számítási módnak, hogy a perifériás inzulinszintet mérik, holott a pancreasból az inzulin legnagyobb része a májba jut. Az inzulinérzékenység direkt méré-

sére szolgáló bonyolultabb módszerek a gyakorlatban nem terjedtek el (inzulintolerancia-teszt, inzulinszupressziós teszt, inzulin-glükóz klamp módszer).

Az inzulinrezisztencia (IR) lehet genetikai károsodás következménye és lehet szerzett. A genetikai károsodás érintheti az inzulinreceptor-gént, illetve a jelátviteli kaszkádot. Ezekkel a diabetológia egyik új fejezete, a precíziós diabetológia foglalkozik. A komplex genetikai szindrómáknak – amelyeknek része lehet az inzulinrezisztencia – még a felsorolása is meghaladná a terjedelmi kereteket. A gyakorló orvos legfeljebb a genetikai eredet felvetéséig juthat el, de a bizonyítás már speciális eszköztárat igényel. A szerzett formák viszont klinikai vonatkozásaik miatt a gyakorló orvos feladatkörébe tartoznak. Ide sorolhatók a következő kórállapotok: 1. tartós éhezés, 2. a zsírszövet felszaporodásával járó állapotok, túlsúly/elhízás, dyslipidaemia, alvási apnoe szindróma (OSAS), 3. T2DM, 4. PCOS, anyagcserezavarok (ketoacidosis, uraemia), 5. steatosis hepatis, 6. hypertonia, 7. ellenregulációs hormonok fokozott termelődésével járó állapotok (acromegalia, stressz), 8. receptor- illetve inzulinellenes antitestek képződése.

KÖVETKEZTETÉSEK

Már ebből a felsorolásból is látható, hogy az inzulinrezisztencia sokkal inkább következmény, mint patogenetikai tényező, ahogy azt a gyakorlatban tévesen értelmezik. A szervezet inzulinérzékenysége az életkor előrehaladtával csökken, egyedileg akár 10-szeres különbséget is mutathat a normálisnak vett határon belül. Ebből fakad a laboratóriumi értékekből számítással nyerhető IR meghatározások bizonytalansága. A szervezet adaptációs folyamatainak részeként megjelenhet élettani körülmények között is, például terhességben. Eltérő a szövetek inzulinérzékenysége is, az anyagcserében döntő szerepet játszó szövetek közül legérzékenyebb a zsírszövet, kevésbé a máj és legkevésbé az izomszövet.

Az inzulinrezisztencia egyes szövetek, szervek működését befolyásoló hatása különböző, ezek közül kiemelendő:

- a hepatikus glükóz kibocsátás-zavara, a VLDL-termelés fokozódása, az adiponektin-termelés csökkenése,
- a zsírszövetben a lipolízis/lipogenezis károsodása, citokinek fokozott termelődése, lipoatrophia/lipohypertrophia kialakulása,
- a pancreasban a béta-sejtek glükózérzékelő funkciójának csökkenése, a glükó- ill. lipotoxicitás inzulinszekréciót gátló hatása.
- Az inzulinrezisztencia bizonyos mértékig öngerjesztő folyamat, amennyiben a hyperinzulinaemia a sejfelszíni receptorok downregulációja révén csökkenti az inzulinérzékenységet.

Ma még nem rendelkezünk olyan paraméterekkel, amelyek alapján véleményezhető, hogy az inzulinérzékenység csökkenése az élettani adaptációs mechanizmus része-e vagy meghaladja azt. Éppen ezért rendkívül fontos, hogy a

patomechanizmus, a biokémiai folyamat tisztázásával döntünk a kezeléstről, amely óhatatlanul a szervezet bonyolult szabályozó rendszerébe nyúl bele, esetleg előre nem látható módon.

Az inzulin kötődik a specifikus agyi receptorokhoz, befolyásolja a glükózhomeosztázist. Az agyi IR hozzájárul a metabolikus szindróma (MS) és a T2DM kialakulásához. A MS a modern kor hibás adaptív válasza a megváltozott környezeti viszonyokhoz. A nyugati társadalmakban az elhízás egyik legfőbb oka a csökkent fizikai aktivitás, amely közismerten az egyre kényelmesebb életvitelhez, az ülő életmódhoz köthető. A különböző gyorséttermek ízletes kínálatainak eredményeként egyre sűrűbben aktiválódik a dopamin jutalmazó központ, ami túlzott étel- és szeszesital fogyasztáshoz vezet.

A nagyon ízletes ételek típusától függetlenül a táplálékfelvétel szabályozásában az agy ugyanazon jutalmazási – pro-opiomelanokortin sejtek (POMC) és dopamin rendszer – területei vesznek részt, mint a drogabúzusban. Így az alkalmi evésből kényszeres lesz, ez pedig elhízáshoz vezethet. Annak ellenére, hogy a táplálkozási magatartásokban különbözően hangsúlyosak, mégis mindenütt megtalálhatók az ízletes és energiagazdag táplálékok, amelyeknek nincs köze a stressz indukálta hiperfágiához vagy hipofágiához. Az ételfüggőség egyik legfontosabb jellemzője az étel utáni sóvárgás, ahol az intenzíven vágott evés csak a sóvárgást kompenzálja, míg az éhezéskor felvett étel az éhségérzetet enyhíti [5].

Sokáig úgy gondolták, hogy az agy nem inzulinfüggő szerv. Ma már tudjuk, hogy 97%-ban cukrot használ fel energiaforrásként és a hipoglykémiát hipoxiaként éli meg. Az agyban jelenlévő inzulin részt vesz életfontos funkciókban. Egy molekula, amely megegyezik a pancreas inzulinnal, széles körben található a központi idegrendszerben, működése kapcsolódik a táplálkozáshoz, a kognitív működésekhez és a reprodukcióhoz. Az "agy" inzulin tehát lokálisan szintetizálódhat, degradálódhat az agy bizonyos (hypothalamus?) sejtjeiben. Az inzulin raktározódhat is, kötődik a specifikus receptorokhoz, befolyásolja a glükózhomeosztázist, hozzájárulhat a T2DM kialakulásához. Az inzulin a központi idegrendszerbe receptor mediálta úton lép be a vér-liquor gáton keresztül. Szabályozza a táplálékfelvételt, a szimpatikus idegrendszer aktivitását, a máj glükogénolízisét. Az agyban számos helyen vannak jelen inzulin receptorok és az inzulin jelátvitel meghatározó komponensei. Az inzulin néhány központi idegrendszeri hatása konvergál a leptinével (közös jelátviteli utak). Az Alzheimer-kór patológiája és klinikuma sok hasonlóságot mutat a IR szindrómával és a T2DM-mel. Inzulin szabályozza az egészséges kognitív működést és a memóriát. Károsodott inzulinhatás – pl. inzulinrezisztencia – ezek zavaraihoz vezethet. Inzulin szabályozza az amyloid-precursor protein képződést (APP) és inzulin regulálja a tau fehérjék metabolizmusát. A tau fehérjék a neurofibrillumok építőkövei, nem megfelelő inzulinhatásban ezek képződése kóros, a rostok szétterjednek, a plakkok és a kóros fibrillumok képezik a morfológiai alapját az Alzheimer-kórnak. 10 obez T2DM

betegnek adott alacsony dózisu inzulint (2E/1óra) gátolta az APP szintézisét. IR gátlása akadályozhatja az Alzheimer-kór kifejlődését [6].

A cerebrális inzulinszignálmechanizmus is károsodott, az agyi inzulinszeptorok száma is csökkent Alzheimer-kórban. Inzulinszeptenciában hiperinzulinémia van, és ez serkenti az amiloid-beta szekréciót és ugyanakkor csökkenti a lebontását. Ennek eredménye az excesszív amiloid lerakódás a szenilis plakkokban. Úgy tűnik, hogy a hiperinzulinémia fentieltérő mechanizmussal is hozzájárul az agyi vaszkuláris elváltozások romlásához.

Az incretin-alapú antidiabetikumok hatásmechanizmusának jobb megismerése során kiderült, hogy a glucagon-like peptid-1 (GLP1) a központi idegrendszer különböző neuronjaiban is termelődik, és megakadályozza a vércukor-ingadozások áttérjedését az agyba, védi az agyat a stroke kialakulásától. Az inzulint a hypothalamus specifikus receptorain kötődve szabályozza a máj glikogénolízisének gátlását inzulinszeptenciában. Az Alzheimer-kórra jellegzetes szövettani elváltozásokat részletesen taglalja egy frissen megjelent közlemény, amely az újabb bevezetésre került radiofarmakonok alkalmazásával a pozitron emissziós tomográfia (PET) jelentőségét emeli ki a funkcionális képalkotó vizsgálatok területén [7].

A cirkadián rendszer: A 24 órás napi bioritmus irányítja szinte minden élőlény alapvető fiziológiai funkcióit, így az inzulintermelődést és -szeptenciát is. Hagyományosan inzulint dependens szövetek: máj, izom, zsírszövet. A vércukor-ingadozások káros hatásainak kivédésében fontos szerepe lehet az agy – újabb felismert – szabályozó működésének. Az agy „elfogyasztja” a cukrot a vázizomzat elől, harc van az energia-forrásokért.

A KÖZPONTI IDEGRENDSZER ÉS A DIABÉTESZ, ILLETVE A METABOLIKUS SZINDRÓMA

Az agy inzulinszeptens szövet és egyéb táplálék és adipozítás szignálokkal együtt – mint zsírsavak, aminosavak és leptin – meghatározó szerepet játszik az energia szabályozásában és a glükózhomoeosztázisban. A központi idegrendszer – a pancreashoz hasonlóan – kritikus szabályozója a metabolikus millióknak, amit az anyagcsere-folyamatok zavarai veszélyeztetnek. Néhány neuropszichiatriai megbetegedés (Alzheimer-kór, depresszió, schizofrenia) hátterében közös kórokként a központi idegrendszer inzulinszeptenciája is felmerülhet.

Az inzulinszeptencia új felfogása: Az inzulinszeptencia nemcsak a hagyományosan inzulinszeptens szövetekben, hanem valamennyi szövetben manifesztálódik. Mindez a 2-es típusú diabétesz etiopatogenezisének új felfogásához vezet. Az agyi inzulint-jelátvitel hibája hozzájárul a diabétesz kialakulásához, táplálkozás, környezeti faktorok révén. „Áttérás” van a leptin és inzulint ill. szerotonin sezeptorok között, ezt a működést egyéb hormonok, mint a melanocortin,

a neuropeptid-Y (NPY), a ghrelin is befolyásolja. Az inzulintnak ez a komplex centrális működése jobban rávilágít a metabolikus és mentális betegségek patomechanizmusára, és új utakat nyithat a terápiában.

Kutatók a glukagon meglepő tulajdonságát fedezték fel egy most megjelent tanulmányban [8.] Ezek a legújabb eredmények nyilván további megerősítésre szorulnak, de cáfolhatatlanul bizonyítják az anyagcsere-folyamatok neurohormonális szabályozásának bonyolultságát és összetettségét, ami egzaktabb – esetleg matematikai/hálózat-elméleti – megközelítést is igényelne. Tekintettel arra, hogy a gyógyszeres kezelés ebbe a szabályozási rendszerbe avatkozik be, természetesen javító szándékkal, véleményünk szerint annak a bioetikai meghatározása is egyértelműbb megfogalmazást igényelne, mit értünk a beteg teljes körű felvilágosításán egy terápia megkezdése előtt. Figyelembe véve a hazai médiát egyre inkább elárasztó gyógyeljárás hirdetések, a Scientific American folyóiratban megjelent, szociálpszichológus kutatók által írott tanulmányból is levonható némi tanulság [9].

ÖSSZEFOGLALÁS

Arról szerettem volna meggyőzni az olvasót, hogy a diabétesz valóban a magatartásorvoslás modell-betegsége: a több irányból való megközelítés a magatartásterápia alapján és keretében eredményes a betegek és egyben a gyógyítók számára. Ezen írás szerzője 30 éves belgyógyászati gyakorlat után kognitív-viselkedésterápiás képzésen vett részt, majd szakdolgozatának megvédése után magatartásterapeuta képesítést kapott. A későbbiekben ebben szerzett jártasságot a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézetében és személyes tapasztalatai alapján meggyőződött a terápiás módszer hatékonyságáról. Ugyanakkor tudomásul kell venni azt is, hogy az orvosi tevékenységre ma már egyre inkább a piaci törvényszerűségek is hatnak. Anélkül, hogy erre a területre merészkednék, személyes véleményként annyi megállapítható: a gyógyítói/kínálati oldalon egyszerre van jelen a hiány és a túlkínálat. Ebben a konkrét esetben ez azt jelenti, hogy az integratív megközelítésre más terápiás módszerek is kínálnak lehetőséget. Ilyenekre példa, a teljesség igénye nélkül: a Varga Imre által indított Integratív Medicina Rovat eddig megjelent cikkei [10], a magyarországi Bálint Mihály Pszichoszomatikus Társaság, az Életmód-Orvostani Társaság, a Primer Prevenció Orvosi Egyesület. Miután ez egy kínálat vezérelte piac, az önszabályozáson túlmenően – véleményem szerint – valamilyen szakmai-etikai kontrollt igényelne, miután a kínálati oldalon nemcsak orvosok szerepelnek (szakmai kamarák). Minimumfeltételként fogalmazódhatna meg, hogy mindenki a képesítésének megfelelő tevékenységet végezhesse. Javaslatként semmiféle jogosultsággal nem rendelkezem és nem is ez volt a célom ezzel az írással, csupán a gyakorlat oldaláról közelítve néhány megoldásra váró feladatra szerettem volna felhívni a figyelmet.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Sal I, Kohlné Papp I: A diabetes komplex, magatartás-orvoslási kezelése, LAM, 2017;27(1–2) :001–011.
- [2] Halmos T, Kautzky L, Suba I: Mítosz vagy valóság? Tudomány Kiadó, 2011.
- [3] Winkler G, Wittmann I: Az inzulinrezisztencia és klinikai vonatkozásai, SpringMed Kiadó, 2017.
- [4] Howorka-Fövényi: Funkcionális inzulininterápia, Springer Hungarica Kiadó, 1997.
- [5] Resch M: A jójó szindróma ellenszereként kettőscsapás a sóvárgásra: fogyás visszaesés nélkül, Psychiatric Times, 2018, 1. szám
- [6] Halmos T: A központi idegrendszer és a diabétesz/MS (előadás) A Magyar Belgyógyász Társaság és a SZTE I. sz. Belklinika Interdiszciplináris Szimpóziuma, 2011. október 21.
- [7] Albert A, Borbély K: Az Alzheimer-kór molekuláris képi megjelenítése, Orv. Hetil, 2019, 160/33. 1289-1295.
- [8] Patin AB, Jeromson S, Levesque-Damphousse P et al.: PGC1 α regulates the IRS1:IRS2 ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin, PNAS, march. 5, 2019 116(10) 4285-4290
- [9] H. Kakkar, N. Sivanathan: A gyógyszerreklámok tompítják a rizikókat, Scientific American (WEBDOKI, 2019. 03. 23.)
- [10] Varga I: Integratív Medicina Rovat beköszöntő, IME, XVIII/2. 30-35. 2019. március
- [11] Sal I: A diabétesz a magatartásorvoslás modell-betegsége, I. rész IME – Interdiszciplináris Magyar Egészségügy, XVIII. évfolyam 6. szám 2019. augusztus, 54.old

Dr. Sal István bemutatása lapunk XVIII. évfolyamának 6. számában olvasható.

Az OGYÉI újabb felméréséből kiderül, változnak-e a táplálkozási szokások és az elhízás aránya Magyarországon

2019. szeptember 16. és 2020. február 16. között ismét felméri az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) a felnőtt magyar lakosság táplálkozási szokásait, fizikai aktivitását, és pontos mérések segítségével meghatározza, milyen gyakori hazánkban a túlsúly, az elhízás vagy épp az alultápláltság előfordulása. A vizsgálatban a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) Európai lakossági egészségfelmérésébe (ELEF) beválasztott felnőttek vehetnek részt, önkéntesen. Az adatszolgáltatást az OGYÉI ajándék okosórával köszöni meg. A felmérés az Emberi Erőforrások Minisztériumának (EMMI) támogatásával valósul meg.

A legutóbbi, 2014-es reprezentatív Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat (OTÁP) világított rá arra, hogy a magyarok az ajánlottnál több, és főleg állati eredetű zsírt, kevés teljes kiőrlésű gabonafélét fogyasztanak, és nem esznek elég zöldséget, gyümölcsöt. Egy magyar felnőtt egy nap több mint 5 órát ül, csupán 7000 lépést tesz meg, és mindössze 10 percet sportol. Mindez azt eredményezte, hogy 2014-ben Magyarországon három felnőttből kettő túlsúlyos vagy elhízott volt.

Az Emberi Erőforrások Minisztériumának támogatásával, harmadik alkalommal megvalósuló OTÁP ezúttal is értékes, az időbeli változások nyomon követésére is alkalmas adatokat szolgáltat majd a népegészségügy területén dolgozó szakembereknek.

Az OTÁP-vizsgálat korábbi eredményei olyan rendeleteket, intézkedéseket, programokat alapoztak meg, melyek a teljes magyar lakosság egészségét szolgálják. Ilyen volt például a gyermekek egészséges táplálkozását támogató közétkeztetési rendelet vagy az Európai Bizottság által is elismert, nemzetközi szinten jó példaként számon tartott transzszírsav-rendelet.

2019. szeptember 16-tól önként csatlakozhatnak az OTÁP-vizsgálathoz a KSH aktuális lakossági egészségfelmérése keretében részt vevő felnőttek. A résztvevők három napon át táplálkozási naplót vezetnek, egészségügyi szakember méri a testsúlyukat, magasságukat és derékkörfogatukat, és néhány táplálkozási szokásra vonatkozó kérdést is feltesz. A résztvevők a napi lépésszámukat egy, a vizsgálat keretében ajándékba kapott okosóra segítségével mérik meg.

A korábbi OTÁP-felmérésekről és az idej felmérés részleteiről bővebb információ az www.ogyei.gov.hu/otap weboldalon található.

Forrás: OGYÉI, Kommunikációs és Koordinációs Főosztály