

MÁJBETEGEKÉRT ALAPÍTVÁNY

Egyesített Szent István – Szent László Kórház Hepatológia, Szt. László Kórház
Bejegyzve: Föv. Bír. 60492/96 OTP Bank: 11709002-20095998 Adószám: 18227743-2-43
Telefon (36-1) 455 8228 Fax: (36-1)4558117 e-mail: villert@lamb.hu
1097 Budapest Gyáli út 5-7

MEGHÍVÓ a 17. MÁJNAPRA

Egynapos akkreditált továbbképző konferencia
házi orvosok, gasztroenterológusok és minden érdeklődő számára

Időpont: 2012. május 11. péntek 9:00 – 16:00

Helyszín: Aesculap Akadémia
1115 Budapest, Halmi u. 20-22.

(a Tétényi úti Szent Imre Kórház területén, B.Braun)

Program:

08:00-08:30 **Regisztráció**

08:30-09:00 **A máj, mint a metabolikus szindróma központi szerve**

Előadó: Prof. Dr. Nemesánszky Elemér

(Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Gastroenterologia, Budapest)

09:00-09:30 **A diabetes mellitus és a máj**

Előadó: Dr. Winkler Gábor egyetemi tanár

(Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak II.sz.Belosztály, Budapest)

09:30-10:00 **A cardiovascularis betegségek kezelésének sajátos szempontjai krónikus májbetegségeknél**

Előadó: Dr. Makara Mihály

(Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet, Budapest)

10:00- 10:30 **Szünet, büfé**

10:30-11:00 **A házi orvos szerepe a metabolikus szindróma felismerésében és kezelésében**

Előadó: Dr. Magyar Anna (Házi orvos, Budapest)

11:00-11:30 **A vírushepatitises betegek kezelésének lehetőségei és eredményei Magyarországon**

Előadó: Prof. Dr. Hunyady Béla (Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár)

11:30-12:00 **A krónikus vírushepatitis és a metabolikus szindróma társulása: kórlefolyás, kimenetel, kezelési problémák**

Előadó: Prof. Dr. Szalay Ferenc (Semmelweis Egyetem I.sz.Belklinika, Budapest)

12:00-13:00 **Szünet, büfé**

13:00-15:00 **Tanulságos esetek interaktív megbeszélése**

Moderátor: Dr. Tornai István (Debreceni Orvostudományi Egyetem, Debrecen)

Esetismertetések: Dr. Tornai István, Prof. Dr. Szalay Ferenc,

Prof. Dr. Nemesánszky Elemér, Dr. Magyar Anna, Prof. Dr. Hunyady Béla

(Interaktív megbeszélés a hallgatósággal, szavazógéppel.)

15.00-16:00 **Tesztvizsga**

Moderátor: Dr. Telegdy László (Szt. László Kórház Központi Felnőtt Rendelő, Hepatológia)

Érdeklődés, ügyintézés:
Villert Edit
+36.20.445.3140
villert@lamb.hu

A máj, mint a metabolikus szindróma központi szerve

Nemesánszky Elemér

Szent János Kórház, Hepatológiai Szakambulancia, Budapest

A metabolikus szindróma (MS) korunk egyik leggyakoribb megbetegedése, fejlett, nyugati országokban a prevalencia: 30-40% (!). Sokáig úgy gondolták, hogy a szindróma nem tekinthető különálló kórképnek, de jól használható a diabétesz és a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatának becslésére. Elsőként Gerald Reaven 1988-ban tett említést a MS-ről, amit „Metabolikus X”-nek nevezett (Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.). Húsz évvel később Grundy S.M. már metabolicus-pandémia mellett érvelt (Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:629-36). A kutatások intenzitását jól mutatja, hogy jelenleg 345 MS-re irányuló humán klinikai vizsgálat van bejegyezve a WHO regiszterében.

A tünetegyüttest jellemző tényezők és a nomenklatura (definíció, klasszifikáció) széleskörű elfogadása csaknem két évtizedig tartott. Mind a diagnózisra, mind a terápiás lehetőségekre vonatkozóan kialakított (több szubdiszciplínát képviselő szakmai konszenzus) javaslatait foglalták össze Alberti K.G. és mtsai az 1999-ben a Circulation folyóiratban megjelent közleményükben.

A MS tünetegyüttes jellemző paraméterei: *dyslipidaemia (fokozott össz-koleszterin-, alacsony HDL-, fokozott triglicerid szint), hypertonia, diabetes mellitus, túlsúly vagy obesitas (BMI > 25 kg/m²), fokozott haskörfogat (nőknél: > 88 cm, ffi: >102 cm).*

Ma már nem vitatott, hogy ezen tényezőknek hepatológiai vonatkozású konzekvenciái is vannak. Fokozódik az intrahepatikus zsírbeépülés és un. nem-alkoholos zsírmáj (NAFL), bizonyos esetekben progressziót mutató, nem-alkoholos steatohepatitis (NASH), májfibrosis, cirrhosis (cirrhosis + hepatocellularis carcinoma) alakulhat ki.

Ma már nem vitatott, hogy a metabolikus anomália háttérében álló *fő kóroki tényező az insulin-rezisztencia (IR)*. A pathomechanizmus bonyolult részletei még nem ismeretek pontosan, de egyre több „szereplőről” (főleg különböző pro-inflammatorikus citokinek: tumor necrosis factor (TNF) és interleukin-1, valamint adipokinek: leptin and resistin és bizonyos genetikai tényezők) derül ki, hogy részt vesznek a kórkép manifesztálódásához

szükséges kórfolyamat eredőjének kialakításában. A szervi érintettségek tekintetében a máj központi szerepet foglal el, az inzulin-rezisztencia hatással van a májműködésre is. A MS tehát holisztikus szemléletű megítélést indokol!

Régen ismert tény, hogy „kövér embernek, zsíros a mája”, de a szindrómáról nyert egyre bővebb ismeret és a szofisztikált diagnosztikus lehetőségek birtokában ma már nem számít raritásnak a szűrővizsgálat során (vagy „véletlen lelet” által indított kivizsgálás révén), normál testsúlyú, aktuálisan panaszmentes egyénben felismert **MS**.

Sem pathognomikus tünetet, sem a megbetegedést igazoló vizsgálati paramétert nem ismerünk. A **MS** hatására megnyilvánuló klinikai kép tehát igen széles variációt mutat és a korai diagnózis valamint a terápiás lehetőségek egyénre szabott megítélése esetenként szoros multidiszciplináris együttműködést indokolnak.

A vizsgálati leletek megtekintése során analizálni kell az egyes kóros paraméterek konstellációit. Gyakorlati problémát jelenthet MS elkülönítése az alkohol-indukálta hepatológiai kórképektől. **NALD** vagy **NASH** esetén a GPT aktivitás numerikus értéke általában meghaladja a GOT-ét (ezáltal a GOT/GPT hányados jellemzően < 1), a GGT és ALP aktivitások legfeljebb mérsékelten kórosak, a koleszterin és triglicerid szintek meghaladják a normál-értéktartomány felső határait. Progresszióra hajlamos hepatológiai kórképre utal, ha a szérum-ferritin fokozott és a CRP is kóros értéket mutat. Hangsúlyozni kell a részletes anamnesztikus adatok és a hepatológiai irányú fizikális vizsgálatot követő (lehetőleg a hepatológiában is jól képzett szakember által, modern készülékkel végzett) hasi- UH vizsgálat jelentőségét. Májbíopszia elvégzésére ritkán kerül sor, de a non-invázív Fibroscan-vizsgálat hasznos információt adhat, főként a fibrotikus átépülés stádiumának megállapításához.

MS esetén a májműködés „érzékeny” válik bármilyen más „terhelésre” (pl. toxikus hatások) és a hepatotrop vírusok által előidézett krónikus hepatitisek prognózisára illetve az antivirális kezelés eredményességére vonatkozóan is kedvezőtlen tényezőként kell értékelni. Törekedni kell a megbetegedés természetes lefolyásának (natural history) illetve rizikófaktorainak megismerésére. A betegek folyamatos gondozása, kontrollálása során nyert információk (a kóros paraméterek alakulása, dohányzás, alkoholfogyasztás, étkezési szokások, életmód, társuló megbetegedések ismerete) adnak lehetőséget az esetleges kedvezőtlen lefolyás, a szövödmények és a progresszió megítélésére.

A májbetegségek és a diabetes kapcsolata

Winkler Gábor dr.

Szent János Kórház Budapest, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

Összefoglalás

A máj pivotalis szerepet tölt be a szénhidrát-anyagcserében. Biztosítja étkezéseket követően a glukóz glikogén formájában történő tárolását, étkezési szünetekben pedig a hepatikus glukóz kibocsátás (hepatic glucose production: HGP) révén a szervezet glukózzal történő ellátását. Élettani körülmények között e –többszörös hormonális kontroll alatt álló– folyamatok elsődlegesen a hepatocytákban zajlanak, az inzulin lebontásában azonban mellettük, kisebb részben ún. non-parenchymás sejtek (Kupffer-sejtek, endothelialis sinusoidalis sejtek) is részt vesznek¹. Mindezek ismeretében aligha meglepő, hogy a máj akut és kifejezettebben, krónikus megbetegedéseit a szénhidrát-anyagcsere többirányú károsodása kísérheti –együttes előfordulásuk jóval gyakoribb, mint azt pusztán a véletlen egybeesés magyarázná²–, illetve, hogy cukorbetegség –elsősorban 2-es típusú cukorbetegség (T2DM)– kialakulása a máj strukturális átalakulását eredményezheti

Krónikus májbetegségek következtében kialakuló szénhidrát-anyagcserezavar

A cirrhotikus betegek 60-80%-ában igazolható csökkent glukóz tolerancia (impaired glucose tolerance: IGT), 7-15 %-ában manifeszt diabetes^{1, 4}. A szénhidrát-anyagcsere károsodása különösen gyors a cirrhosis megjelenése utáni első években: egy követéses vizsgálat szerint a kórismézéstől számított 5 éven belül a betegek 15-20%-ában figyelhető meg kezelést igénylő hyperglykaemia⁵. Ugyanakkor, a cirrhosis előrehaladásával párhuzamosan károsodik a máj glikogén szintetizáló képessége is, ami a tárolt glikogén csökkenéséhez vezet. Ez és a glukagon érzékenység mérséklődése hypoglykaemiák fellépését és elhúzódóvá

válását eredményezheti. A szénhidrát-anyagcsere diabetogén irányú változása végső soron inzulinrezisztencia (IR), elsősorban hepatikus IR következménye, kiváltásában azonban esetenként extrahepatikus tényezők szerepét is fölvetik. A háttérben álló lehetséges patogenetikai összetevőket legpontosabban a krónikus HCV fertőzés és a T2DM vonatkozásában sikerült eddig feltárni

Diabetes következtében megjelenő májbetegség

A hosszabb ideje fennálló diabetest gyakran kíséri májbetegség kialakulása olyan személyeken is, akik májkárosodása a cukorbetegséget megelőzően nem volt ismert és egyéb kiváltó tényező közrehatása azóta is kizárható volt, azaz a májártalom kialakulásának oka maga – a cukorbetegség. A kórkép a nem-alkoholos steatohepatosis (non-alcoholic steatohepatosis: NASH), Hosszabb-rövidebb ideje fennálló cirrhosis talaján –különösen ha kiváltásában HCV, HBV fertőzés és/vagy rendszeres alkoholizálás is szerepel– az esetek egy részében hepatocellularis carcinoma (HCC) alakul ki. Maga a diabetes –elsősorban a T2DM– is növeli a HCC kockázatát, sőt, fennálló diabetes mellett kialakuló HCC prognózisa is kedvezőtlenebb. A HCV fertőzés miatt májátültetésre kerülők között gyakoribb a post-transplantációs diabetes mellitus (PTDM; klinikai megjelenés tekintetében az esetek többségében T2DM) mint a nem HCV fertőzés miatt transplantációra átesettek esetében.

A krónikus májbetegségek és a diabetes összefüggése mindkét betegség kezelését illetően speciális mérlegelési szempontokat igényel.

Az előadás áttekinti a diabetes és a májbetegségek között fennálló kétirányú kapcsolat főbb patogenetikai mechanizmusait, kitér a terápiaválasztás speciális szempontjaira és felhívja a figyelmet a diabeteses anyagcsere ellenőrzésének speciális nehézségeire.

A cardiovascularis betegségek speciális kezelési szempontjai májbetegeknél

Makara Mihály dr.

(Egyesített Szt.István és Szt.László Kórház, Hepatológiai Rendelő, Budapest)

Hazánkban a leggyakoribb májbetegségek az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj (NAFLD). Mindkét elváltozás érinti a cardiovascularis rendszert. NAFLD mellett az erek intimájának megvastagodása, a plakk képződés és a coronaria betegségek is gyakoribbak. Kezelése során az diéta, a testsúly csökkentése és a fizikai aktivitás fokozása az elsődleges. A gyógyszeres kezelésben az alacsony dózisu statinok előnyösek; ezeket a májenzimek enyhe emelkedése mellett is biztonságosan alkalmazhatjuk. Hasznos kiegészítő lehet az ezetimib. A társuló cukorházartási zavart leginkább metforminnal célszerű rendezni.

Előrehaladottabb májbetegség mellett a keringés átrendeződésével kell számolni. A nitrogén oxid felhalmozódása és a komplex hormonális változások miatt perifériás vasodilatációt, vérnyomás-csökkenést, hyperkinetikus keringést és különösen a splanchnikus terület átáramlásának fokozódását, valamint a pulzusszám emelkedést figyelhetünk meg. Kompenzációs mechanizmusként a renin-angiotensin-aldosteron rendszer (RAAS) aktiválódik, így gyakori a hypokalaemia és a hyponatraemia is. A terhelhetőség, illetve az ennek hatására bekövetkező adaptatio beszűkül. Az átlag populációhoz képest ritkább a hypertonia. Utóbbi kezelésében a direkt értágítók kerülendők a már amúgy is fennálló értágulat miatt. Az ACE gátlók az angiotensin receptor blockolók és az aldosteron antagonisták a RAAS aktivációját ellensúlyozzák, míg a propranolol az intrahepatikus gradiens csökkentése miatt különösen előnyös. Figyelmet igényel a pulmonalis hypertonia kialakulásának lehetősége is.

A máj gyógyszer metabolizáló képessége csak igen előrehaladott parenchymás dekompenzáció mellett szűkül be, emiatt sokáig adhatók a prodrug vegyületek. A beszűkülés az egyes enzimek vonatkozásában nem egyenlő mértékű. Májbetegeknél nagyobb figyelmet kell fordítani viszont a gyógyszerkölcsonhatásokra is.

A háziorvos szerepe a metabolikus szindróma felismerésében és kezelésében

Magyar Anna háziorvos

Budapest II.

Metabolikus szindrómáról beszélünk (ma), ha a betegnél az alábbi öt kóros eltérés közül legalább három észlelhető:

- abdominális típusú obesitas
- magas szérum triglicerid szint
- alacsony serum HDL koleszterin szint
- a cukoranyagcsere zavara (IFG vagy IGT)
- hypertonia.

A kórkép népegészségügyi jelentőségét az adja, hogy rendkívül gyakori, magában is erősen hajlamosít cardiovascularis betegségekre, és gyakran diabetes mellitus kialakulása követi annak összes szövődményével. A metabolikus szindrómában szenvedő betegek mindennaposak a háziorvosi praxisban, és sokféle megjelenési formában találkozunk velük, a még kialakulóban lévő betegségtől egészen a súlyos, többszörös szövődményes formáig. Előadásomban a metabolikus szindrómás betegeket a háziorvosi észlelés szempontjából három csoportba osztom:

1. Betegeinket sokszor születésüktől kezdve egy életen át követjük, a család, a születési súly és életmód ismeretében sokszor nagy biztonsággal meg tudjuk jósolni, hogy melyik egészséges fiatalnál **fog kialakulni** metabolikus szindróma. Ezeket a fiatal betegeket nagy körültekintéssel kell követnünk, szűrünk és idejekorán hatékonyan meggyőznünk az egészséges életmód és megfelelő diéta betartásáról, hogy késeltessük a metabolikus szindróma kialakulását.
2. A **már kialakult** metabolikus szindrómát könnyű felismerni a beteg abdominális obesitása és/vagy magas vérnyomása és laboreltérései alapján. Ilyen esetben is legfontosabb feladatunk az életmódi és diétás ismeretek hatékony átadása, a beteg rendszeres ellenőrzése és a szövődmények megelőzése, szűrése. Ezeknél a betegeknél sokszor gyógyszeres kezelést is alkalmazunk a cukorháztartás karbantartására, a lipidek és húgysavszint normalizálására és a vérnyomás optimalizálására. Magas rizikó esetén antiaggregációs kezelés is mérlegelhető.
3. A legsúlyosabb azon metabolikus szindrómás betegek helyzete, akiknél már társbetegségek és **szövődmények** alakultak ki (diabetes mellitus, zsírmáj, cardiovascularis betegségek, esetleg depressio, COPD, OAAS, tumorok). Ezeket a betegeket nagyon szorosan kell követnünk, és kombinált gyógyszeres kezelésük mellett a szövődmények ellátásában társszakmák (intervenciósz kardiológus, neurológus, érsebész, szívsebész, gyógytornász, logopédus, stb.) segítségét is igénybe kell vennünk. Ilyenkor is azonban elmaradhatatlan feladat az egészséges életmód és megfelelő diéta töretlen szorgalmazása.

Három eset rövid bemutatásával példázom az elmondottakat.

A vírushepatitiszes betegek kezelésének lehetőségei és eredményei Magyarországon

Prof. Dr. Hunyady Béla
Kaposi Mór Kórház, Kaposvár

A krónikus B és C vírushepatitis, az általuk okozott cirrhosis és májrák világszerte jelentős halálozási ok, Magyarországon is komoly mértékben hozzájárul az európai országok között kiemelkedő májbeteg-halálozáshoz. Az előadó fő kutatási területe a krónikus hepatitisz diagnosztikája és kezelése, mint a MGT Hepatológiai Szekció elnöke és gyakorló hepatológus, naprakész információkkal rendelkezik a magyarországi helyzetről. Az elmúlt 20 évben jelentős eredményeket elérő, de még mindig nem kielégítő eredményeket hozó kombinált peginterferon – ribavirin kezelés mellett küszöbön áll az új éra: a direkt antivirális hatású szerek (nukleozid analógok, proteáz-gátlók) is tartalmazó kombinációs kezelés, melynek eredményessége több mint 30%-al nagyobb az eddigi standard kezelésnél és az eddigi kezelésre nem reagálóknál is hatásos. Figyelembe véve a mai szűkös és takarékosra kényszerítő gazdasági helyzetet, az új kezelés finanszírozása, helye és elérhetősége a krónikus hepatitiszt kezelő szakorvosok számára most van kialakulóban. Az előadó beszámol az eddigi eredményekről és a várható reményekről.

A krónikus vírushepatitis és a metabolikus szindróma társulása: kórlefordítás, kimenetel, kezelési problémák

Prof. Dr. Szalay Ferenc
Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Régi megfigyelés, hogy májbetegekben gyakoribb a diabetes és a csökkent glukóz tolerancia. A krónikus vírushepatitis és a szénhidrát anyagcserezavar, illetve a metabolikus szindróma kapcsolatának több oldala van.

1. A metabolikus szindrómában szenvedő betegekben a hepatitis C vírus infekció gyakran súlyosabb lefordítású, progresszív, hamarabb vezet hegesedéshez, cirrhosishoz.
2. Maga a hepatitis C vírus, illetve annak a core proteinje insulinrezisztenciát indukál, illetve a meglévőt fokozza. Emiatt gyakori HCV infekcióban a steatosis hepatis, és nem a csak a 3-as genotípusú fertőzés esetén, amint azt kezdetben megfigyelték.
3. A HCV infekció és a nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) kölcsönösen rontják egymást, ezért a két betegség együttes fennállása esetén a kezelésnek kétirányúnak kell lenni. Túlsúlyos betegekben az interferon, illetve a kombinált antivirális kezelés hatékonysága kisebb, gyakoribb az elégtelen terápiás válasz (nonresponder, relapser). Mivel a krónikus vírushepatitis progressziója általában lassú, az antivirális kezeléssel várhatunk, az eredmény jobb lesz, ha előbb testsúly-csökkenést, a diabetes beállítását sikerül elérnünk.
4. Interferon kezelés során a gyógyszer diabetogén mellékhatása jelentkezhet. Ezért is fontos a kezelés előtt és a kezelés közben ellenőrizni a vércukrot, illetve szükség esetén módosítani a cukorbetegség kezelését.
5. A sikeres antivirális kezelés javítja az insulinrezisztenciát. Ezt bizonyítják azok a vizsgálatok, amellyel kimutatták, hogy a tartós vírusmentességet (SVR) elérő betegekben az u.n. HOMA-IR index (az insulin rezisztenciáról tájékoztató, számított index) javul a kezelés során. Az antivirális kezelés előtti magas HOMA index negatív prediktív tényező a kezelés sikeressége szempontjából.