

# 1. A diabetes mellitus epidemiológiája, felosztása

## 1. Előfordulás

- a prevalencia életkorfüggő: 50 éves kor előtt 1-2%, 60 felett kb 10%, 70 felett 20%
- 90% 2-es típusú cukorbeteg, számuk az obesitas gyakoriságával növekszik

## 2. Osztályozás etiológia szerint, patogenezis

1. 1-es típusú (inzulinfüggő) diabetes: béta-sejtek pusztulása, abszolút inzulinhiányhoz vezet

- A: Immunológiai eredetű
  - Különleges forma: LADA (latent autoimmune diabetes in adults) - 1-es típusú diabetes, 25 év feletti kezdettel, amikor az inzulinhiány lassan alakul ki, az első hónapban nem kell inzulinkezelés
  - Patogenezis: a Langerhans-szigetek béta-sejtjeinek autoantitest okozta pusztulása, következményes insulitissal, abszolút inzulinhiánnyal
    - a béta-sejtek 80%-ának pusztulásakor kezd megemelkedni a VC
    - 20%-ban pozitív családi anamnézis, 90%-nál HLA DR3 vagy DR4
    - autoantitestek: ICA (cytoplasmaticus szigetsejt-antitest), GADA (glutamát-dekarboxilát), IAA (inzulin auto-antitest)
    - átmeneti javulás immunszuppresszív kezelésre
    - szövettani lelet: a Langerhans-szigetek T-sejtes infiltrációja
- B: idiopathiás (Európában ritka)

2. 2-es típusú diabetes: alapja négy faktor, melyek különböző mértékben jutnak kifejezésre

- inzulinrezisztencia, B-sejtek szekréciós defektusa, A-sejtek szekréciós defektusa (hyperglukagonismus), B-sejtek előrehaladt apoptosisa
- Patogenezis
  - megzavart inzulin- és glukagonszekréció: zavart a postprandialis inzulinszekréció korai fázisa - postprandialis hyperglükemia + ennek ellenére fokozott glukagonszekréció, amely ezt tovább súlyosbítja
  - béta-sejtek apoptosisa: több, mint 50% pusztulása hyperglükemiához vezet
  - csökkent inzulinhatás (IR): prereceptor defektus, receptordefektus, posztreceptor defektus, jelátviteli zavar
  - csökkent inzulinszekréció
  - a megbetegedések többsége metabolikus sz. talaján fejlődik ki: visceralis elhízás + dyslipoproteinaemia + essentialis HT + glükóztolerancia zavara
    - 94 cm fölötti csípőbőség férfiaknál, 80 cm feletti nőknél
    - TG több, mint 1,7 mmol/L
    - HDL kevesebb, mint 1 mmol/L
    - magas vérnyomás
    - 5,6 mmol/L-nél magasabb éhgyomri vércukor

3. Egyéb diabetesformák

- MODY - béta-sejtek működésének genetikus defektusa, AD-öröklődés: autoantitest nélkül, 25 éves kor előtt, hiányzó adipositas esetén - az összes cukorbeteg kb 1%-a
- Az inzulinhatás genetikus defektusa

- Exocrin pancreas megbetegedések
- Endocrinopathiák: acromegalia, Cushing, Pheo, hyperthyreosis, somatostatinoma, glucagonoma, aldosteronoma
- Gyógyszer okozta diabetes: glükokortikoidok, pajzsmirigy-hormonok, béta-adrenerg szerek, thiazidok, hormonális fogamzásgátlók
- Fertőzések, pl. congenitalis rubeola
- Ritka immunológiai formák
- Genetikus, időnként DM-el társuló szindrómák (Down, Klinefelter, Turner)

#### 4. Gestatio DM

- minden, a terhesség ideje alatt felismert CH-anyagcserezavar ide tartozik, többnyire a szülés után megszűnik, de a következő terhességnél 50% az esély GDM-re
- előfordulás: össze terhesek kb. 3%-ánál
- Szövődmények: anyai (preeclampsia, UTI, hydramnion), magzati (macrosmia, hypoglikæmia, hyperbilirubinaemia, hypocalcaemia, polyglobulia)

## 2. A diabetes mellitus diagnosztikája

**1. Anamnézis:** családi terheltség, terhességi szövődményekstb.

**2. Klinikum:** polyuria, polydipsia, fogyás, fáradékonyság

### 3. Labor

- Vércukorszint-meghatározás (mmol/L):
  - DM: 7 feletti éhgyomri, 11,1 feletti random vagy OGTT
  - IFG (kóros éhgyomri glükóz): 5,6-6,9 közötti éhgyomri, 7,8-11 közötti OGTT
  - normál: 5,6 alatti éhgyomri, 7,8 alatti OGTT
  - éhgyomor definíció: 8 óra carentia után
- Glükóz meghatározása a vizeletben: reggeli vizeletben, napi porciókban és 24 órás
  - ha ismételten glükóz van a vizeletben, az általában DM
  - a glükóz normál veseküszöbe 180 mg/dl glükóz a vérben
  - a fiziológiás glucosuria 15 mg/dl
  - DM nephropathiában emelkedhet a veseküszöb - ha nincs glükóz a vizeletben, az nem zárja ki a manifeszt DM-t
- Ketontestek meghatározása: béta-hidroxibutirát, acetoacetát, aceton kimutatása a vérben, DM ketoacidosisban több, mint 3 mmol/L béta-hidroxibutirát található
- OGTT: éhgyomri VC meghatározás után 75g glükóz tesztoldat megittatása, majd 120 perc után ismételt VC meghatározás
  - az OGTT elvégzése patológiás éhgyomri értékek esetén ellenjavallt
- 72 órás folyamatos VC meghatározás: különleges, tisztázatlan esetekre
- A terhességi diabetes diagnosztikája:
  - a 24-28. hétben ajánlott a VC-meghatározás 50g glükóz adása után, ha ekkor a VC több, mint 7,8 mmol/L, akkor fennál a GDM gyanúja
- Szűrővizsgálatok DM-re: 45 év felett, 3 évenként a rizikócsoportoknál:
  - elhízás, magas vérnyomás, dyslipoproteinaemia
  - pozitív családi anamnézis
  - magas rizikójú népcsoportok, pl. Pima-indiánok
  - 4500 g feletti magzat
  - az anamnézisben GDM
  - patológiás glükózterhelés az anamnézisben
- HbA1c: a Hb enzimikus glikozilálása révén instabil formán (labilis HbA1) keresztül stabil HbA1 alakul ki, melynek 3 alfrakciója van: a, b és c (70% c)
  - jelzi a beteg VC anyagcseréjét az utóbbi 8 hét alatt
  - hamisan alacsony lesz, ha a vvt-k élettartama rövidül, pl. haemolyticus anaemia
  - normál értéke cukorbetegéknél 6,5%, egészségeseknél 5,7% alatti
  - ha értéke 7%-ra emelkedik, az AMI-rizikó 40%-al nő
- További kockázati tényezők kiszűrése
- Microalbuminuria vizsgálata

### **3. Diabetes mellitus kezelése - diéta, betegoktatás**

- 1. Étrend, a testsúly normalizálása
- 2. Fizikai aktivitás - fokozza az izmok inzulin-érzékenységét, és a nem inzulinfüggő glükóz felvételt
- 3. Gyógyszerek: orális antidiabetikumok, inzulinok, GLP-analógok
- 4. Betegoktatás és -gondozás
- 5. További kockázati tényezők kezelése
- 6. Szövődmények megelőzése és kezelése

#### **1. Étrend**

- már az IFG-nél el kell kezdeni a kezelést és diétát, a BMI célérték 25 alatti, ha ezt sikerül elérni, a gyógyszeres kezelés olykor el is hagyható, a DM manifesztációja megakadályozható, vagy késleltethető
- DMT1: a táplálék- és inzulinbevétel optimálisan egymásra kell hangolni, hogy normoglykaemiás állapotot érjünk el - konvencionális szigorú, vagy intenzívált, szükségletnek megfelelő adagolás
- Napi energiaszükséglet:
  - normál testsúly x 32 könnyű testi munkánál
  - normál testsúly x 40 közepes nehézségű fizikai munkánál
  - normál testsúly x 48 nehéz fizikai munkánál
  - 1 kcal = 4,2 KJ
  - 1 g CH vagy 1 g fehérje = 4,1 kcal = 17,2 KJ
  - 1 g zsír = 9,3 kcal = 38,9 KJ
  - 1 g alkohol = 7,1 kcal = 30 KJ
- nagy étkezések helyett több (5) kis étkezés
- A táplálék összetétele:
  - Fehérje: összkalória 10-15%-a
  - Zsír: 30%, nagyobb része telítetlen zsírsav legyen
  - CH: 50-60%
    - kedvezőtlen a gyorsan felszívódó mono- és diszacharidok használata
    - elfogadott édesítők: szacharin, ciklamát, aszpartám, xilit
    - maximálisan megengedett CH-mennyiség: nincs számottevő glucosuria és a VC étkezés után 2 órával 140 mg/dl-nél kevesebb
  - Rostdús étrend késlelteti a CH-felszívódást, DMT2-ben csökkenti a VC-szintet
  - Alkohol: alkalmanként, max 20g, mindig CH-val együtt

## **4. Diabetes mellitus kezelése - orális antidiabetikumok**

### **1. Nem inzulinotrop = nem béta-cytotrop szerek:** biguanidok, alfa-glükózidáz-gátlók

#### 1. Biguanidok: Metformin

- Hatás:
  - késleltetett glükózfelszívódás a bélből
  - hepaticus gluconeogenesis gátlása
  - fokozott glükózfelvétel az izomba
  - étvágycsökkentő hatás (esetleg fogyás)
- Ha nincs ellenjavallat, elsővonalbeli szer
- Mellékhatások: GIT panaszok, nagyon ritkán laktacidosis
- Ellenjavallat: veseelégtelenség, dekompenzált szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos májfunkciós zavarok, szöveti hypoxiára hajlamosító állapotok, sorvasztó betegségek, éhezés, koplalás, terhesség, műtétek előtt-után 48 óra, RTG kontrasztanyag előtt-után 48 óra
- Adagolás: a legalacsonyabb adagról fokozatosan emelni

#### 2. Alfa-glükózidáz gátlók: Acarbóz, Miglitol

- Hatás: glükozamiláz, szacharáz, maltáz kompetitív gátlása a vékonybél mucosában, az étkezés utáni VC-csúcs lelapul
  - a nem hasított CH-k ingerlik a vékonybél alsó szakaszán a GLP-1 (glukagon-like peptid 1) enterohormont - érzékenyíti a béta-sejteket a glükózra
- Mellékhatás: magas adagok után CH-malabszorpciók tünetek(pl. flatulentia, hasi fájdalom), májenzim-emelkedés léphet fel
- A dózist fokozatosan kell emelni

#### 3. Glitazon:"inzulin-szenzibilizátor", javítja a perifériás sejtek érzékenységét az inzulinra

- a sok rizikó miatt gyakorlatilag nem alkalmazzák (májkárosodás, CV-rizikó)

### **2. Inzulinotrop = béta-cytotrop szerek:** sulfonylurea, glinid, DPP-4 gátlók, inkretinmimetikumok

#### 1. Sulfonylureák (SUR)

- Hatás: inzulinszekréció serkentése, a béta-sejtek glükózra adott válaszána fokozásával
- Indikáció: DMT2, még elégséges saját inzulinképzéssel
- Ellenjavallat: DMT1, terhesség, súlyos vese-, vagy májelégtelenség, áttekinthetetlen klinikai kép, gangraena, allergia
- Mellékhatás:
  - hypoglykaemia: túladagolás, táplálkozási zavar, fizikai túleröltetés, alkoholfogyasztás vagy veseelégtelenség miatt alakulhat ki
  - GIT zavarok, allergiás reakciók, ritkán agranulocytosis
- Példák: glibenclamid, glimepirid
- Alkalmazás: a legkisebb adagban, fokozatosan emelve, az első 4 héten sűrű VC-konroll kell, mert gyakran javul a cukoranyagcsere és dóziscsökkentés válhat szükségessé
  - reggel-este kell bevenni, déli adagolásra nincs szükség

- Terápia kudarca:
  - elsődleges hatástalanság: DMT1
  - másodlagos hatástalanság: általában 10 év után lép fel, oka az inzulinhiány

## 2. SUR-analógok, Glinidek: Repaglinid, Nateglinid

- Hatás: postprandiális glükózsabályozás, az éhgyomri vércukorszintre kevésbé hat
  - blokkolja az ATP-szenzitív K-csatornákat a béta-sejteken, így megindítja az inzulin-szekréciót
  - étkezésekhez bevenni
  - hypoglikæmia kockázat alacsonyabb, mint SUR használatakor
- Indikáció: DMT2, SUR alternatíva, előfeltétele a jól "képzett", jó compliance-ű beteg
- Kontraindikáció: ld. SUR
- Mellékhatás: hypoglikæmia, GIT panaszok, ritkán májenzim-emelkedés

## 3. GLP-1 alapú terápia: inzulinszekréció stimulálása, glukagon-felszabadulás gátlása, étvágy csökkentése, a gyomorürülés lelassítása

- DPP-4-inhibitorok: gliptinek
  - Hatás: DPP-4 gátlása, mely a GLP-1 lebontásáért felelős - emelkedik a GLP-1 szintje - inzulinszekréciót stimulálja és a glukagonszekréciót gátolja
  - Mellékhatás: GIT és hepaticus funkciózavarok, pancreatitis
  - Indikáció: DMT2, kiegészítés metforminnal és/vagy SUR-al
  - Kontraindikáció: veseelégtelenség, májelégtelenség
- Inkretinmimetikumok: exenatide, lixisenatid, liraglutide
  - Hatás: GLP-1 analógok, magas affinitással kötődnek a GLP-1 receptorhoz és a DPP-4 nem tudja inaktiválni
  - Indikáció: DMT2
  - Mellékhatás: hányinger, hányás, hasmenés, pancreatitis

## **5. Diabetes mellitus kezelése - inzulin terápia**

- Langerhans-szigetek: preproinzulin - proinzulin - inzulin
  - közben C-peptid hasad ki ekvimoláris mennyiségben, így ennek mérése pontosan tükrözi a szekréciós képességet

### **1. A 40-es szabály**

- napi átlag inzulinigény 40 IU, ebből 20 az étkezésekhez és 20 a nyugalmi anyagcseréhez
- 1 IU inzulin a VC-t kb. 30-40 mg/dl-rel csökkenti
- 1 CH-egység: 10 g CH, amely a VC-t 30-40 mg/dl-rel emeli
- vagyis 1 IU inzulin kb. egy CH egységet "neutralizál"

### **2. Inzulin-TH indikációi**

- DMT1, vagy DMT2 akkor, ha az étrend + OAD már nem elégséges
- terhesség, ha diétával nem tartható a normoglykaemia
- szövődményes DM
- perioperatív vagy ITO helyzet

### **3. Inzulinkészítmények**

#### Gyors hatású inzulinok

- Normál inzulin: hatáskezdet 30-60 p, hatástartam kb. 5 óra
  - Insuman Rapid, Actrapid, Huminsulin stb.
  - Indikáció: anyagcsere-kisiklás, első beállítás, intermittáló TH, inzulinpumpa
  - Alkalmazás: sc - az inj. és az étkezés közötti idő kb. 15-20 perc legyen
- Gyorsan ható inzulin analógok: 10 perc múlva lép fel a hatás, 3,5 órán át tart
  - Insulin-Lispro, -Aspart, -Glulisin
  - Előny: nem kell időnek eltelnie az étkezés előtt, ritkább a postprandialis hypoglykaemia
  - Hátrány: lassan felszívódó CH-hoz túl rövid lehet a hatástartam
  - Kontraindikáció: gyomorürülési zavarok

#### Elnyújtott hatású inzulinok

- Inzulin + protamin kombináció, sc. alkalmazás, iv. NEM adható!
- NPH (Neutralis-Protamin-Hagedorn) inzulin - Insuman Basal
- Glargin, Detemir
- Kb. 60 perc után kezd hatni, 9-18 órán át hat
- Alkalmazás: kombináció SUR-ral vagy más inzulinnal

#### Inzulinkeverékek: normál/gyorshatású + NPH

- Indikáció: konvencionális inzulin TH, napi 2-3 injekcióval, sc, 2/3 reggel, 1/3 este
- Fontos
  - intermedier és hosszú hatású inzulinok iv. nem adhatók
  - az intermedier és NPH-inzulint jól fel kell rázni, hogy egyenletesen elkeveredjen
  - a "nem felrázós" analógok sokkal drágábbak

#### **4. Mellékhatások, kontraindikációk**

- Hypoglikemia, oka: túladagolás, hiányos tápanyagbevitel, fokozott fizikai igénybevitel, alkohol
- Lipodystrophia a fecskendezés helyén, megelőzés: ne mindig ugyanoda adja
- Antitestképződés okozta szövődmények: humán inzulinnál extrém ritkák
- Inzulinrezisztencia: szükséges az adag növelése
  - oka: elhízás, hyperTG, fertőzések, láz, stressz, trauma, ketoacidosis, antitest

#### **5. Konvencionális inzulin TH**

- intermedier inzulinval, vagy intermedier + normál inzulin keverékével - kielégítő beállítást csak napi legalább 2 injekcióval lehet elérni
- 3 inj. ajánlott: reggel kevert, délben normál, este kevert
- hátrány: a hypoglikemia kivédésére közti étkezésekre lesz szükség, így a betegnek egy előírt, merev étkezési rendhez kell igazodnia
- a reggeli hyperglükemiának 3 oka lehet:
  - a reggeli tartós inzulin hatástartama túl rövid, így éjjel a VC megemelkedik
  - Somogyi-effektus: a beteg este túl nagy adag inzulint kapott, ezáltal éjszaka hypoglikemia lépett fel, ez vezetett a reaktív hyperglükemiához
  - Dawn-fenomén: a konstans inzulinbevitel ellenére néhány betegnél reggel 6 óra után VC-emelkedés észlelhető
    - oka: emelkedett inzulinigény az éjszaka második felében, a fokozott éjszakai melatonin - GH-szekréciónak miatt, főleg DMT1-ben

#### **6. Intenzív inzulin TH**

- Bázis/bolus koncepció: az inzulinigény egy alap és egy étkezéstől függő inzulinrészre osztható, melyet kétféleképpen utánozhatunk az inzulinfüggő cukorbetegéknél:
- Intenzívált konvencionális inzulinTH:
  - basalis inzulin: napi kétszeri intermedier, esetleg egyszeri hosszú hatású inzulin
  - rendszeres, rendezett napirendnél elég lehet a napi egyszeri, esti hosszú hatású inzulin - a beteg az napi életritmusához, napirendjéhez igazodik, NPH 22-24 óra között
  - az inzulin napi összádagjának 50%-át a basalis inzulinellátás teszi ki, a maradék normál inzulin elosztódik az étkezésre vonatkoztatott bólusadagra, vagy rövidhatású inzulinanalógokra
  - az adagok nagyságát az étkezés, a preprandialis VC, a napszak és az előre tervezett fizikai aktivitás szabja meg
- Inzulinpumpás TH: kizárólag normál inzulin, vagy gyorsan ható analóg, külső pumpával folyamatos sc. inzulin-infúzió
  - "open-loop-system": glükózszenzor nélkül, óránként beállított basalis inzulin + bolus az étkezésekhez
  - "closed-loop-system": folyamatos glükózszenzor
- Intenzív inzulininterápia feltételei:
  - együttműködő beteg
  - intenzív DM-oktatás
  - napenkénti kontroll, legalább 4 VC meghatározás
- Előnyök: optimális anyagsere-vezetés, individuális időrendi táplálékfelvétel



## **6. Ketoacidosis diabetes mellitusban**

**1. Definíció (coma diabeticum):** relatív, vagy abszolút inzulinhiány okozta súlyos anyagcsere-kisiklás, a szénzórium jelentős zavarával, kezelés nélkül halálhoz vezet

### **2. Kiváltó tényező:**

- Az exogén inzulinbevétel hiánya
  - eddig ismeretlen DM első megnyilvánulása
  - elmulasztott injekció
  - a beteg inzulin helyett tablettát kapott
- Elégtelen exogén inzulinbevétel: elégtelen felírt mennyiség, technikai hiba a beadáskor
- Megemelkedett inzulinigény: fertőzés, AMI, hyperthyreosis, étrendi hiba, műtét, baleset, terhesség, szteroid TH

**3. Patogenezis:** DMT1-ben ketoacidotikus coma, DMT2-ben hyperosmolaris coma

**4. Klinikum** - a diabeteses dekompenzációnak 3 klinikai formája van

- Cardiovascularis forma: volumenhiány, shock
- Renalis forma: akut veseelégtelenség
- Pseudoperitonealis forma: peitonealis izgalom tünetei, gyomor-bél atonia

### **5. Hyperosmolaris és ketoacidotikus coma**

- Precoma: étvágytalanság, hányinger, szomjúság, polyuria, polydipsia, gyengeségérzés, tachypnoe, exsiccosis jelei
- Coma: exsiccosis és shock kifejlődése, oligo-anuria, kialvó sajátreflexek, hyperglykaemia, glucosuria
  - Hyperosmolaris coma
    - 600 mg/dl feletti hyperglykaemia
    - 300 mosm/kg feletti hyperosmolaritás
    - nincs acetonuria, az anion gap kisebb, mint 12 mmol/l
  - Ketoacidotikus coma
    - 350 mg/dl körüli hyperglykaemia
    - ketonuria, aceton +++
    - metabolikus acidosis, 8-10 mmol/l standard bikarbonát
    - a ketontestek miatt 12-nél nagyobb anion gap

**6. Differenciáldiagnózis** - eszméletlenség okai:

- Toxikus - exogén vagy endogén mérgezések
- Cardiovascularis - collapsus, shock, Adams-Stokes roham
- Endokrin zavarok - Addison, thyreotoxicus krízis, hypocalcaemia, DI, coma diabeticum
- Cerebralis megetegedések - SAV, trauma, epilepszia, meningitis, encephalitis stb.
- Pszichés - hysteria
- Anoxia - fulladás
- Laktátacidosis - súlyos hypoxia, fruktóztolerancia

**7. Diagnózis:** anamnézis, klinikai kép, labor

## **8. Kezelés: ITO!!!**

- Általános tennivalók: légzés, keringés, elektrolit-háztartás rendezése, hólyagkatéterezés, gyomorszonda bevezetése, gyakori laborkontroll, thrombosis-profilaxis
- Speciális TH
  - Dehydratio és hyperosmolaritás kezelése:
    - kifejezett hypernatraemiánál vagy hyperosmolaritásnál indokolt lehet félizotóniás NaCl vagy hyposmolaris oldat használata, egyébként Ringer
    - adagolás: az első órában 1000 ml, majd az első 24 órában összesen 5-6l
    - a diuresistól és a klinikai képtől függő dozírozás
  - Inzulinterápia: mindig iv, normális inzulint!
    - 10 IU bolus, majd 5 IU/óra pumpán keresztül
    - a vércukor óránként max. 50 mg/dl-rel csökkenthető, a túl gyors csökkentés retinakárosodást okozhat
  - Az acidosis korrekciója: az enyhe acidosis az inzulin hatására megszűnik, a lipolysis gátlása miatt, pH 7,1 alatt lehet szükség óvatos bikarbonát-adásra

## **7-8. A diabetes mellitus micro- és macrovascularis szövődményei**

### **1. Macroangiopathia** - korai arteriosclerosissal

- Coronaria-betegségek - a cukorbeteg 55%-a AMI-ban hal meg
  - diffúz, főleg a distalis koszorúerek és a főtrzs erei érintettek
  - DM esetén az anginás panaszok nem mindig jellegzetesek, akár fájdalomtalan AMI, néma ischaemia is kialakulhat
  - kedvezőtlen prognózis
- Perifériás artériás elzáródás
- Ischaemiás agyi infarktus

### **2. Microangiopathia**

- Glomerulosclerosis - Kimmelstiel-Wilson
  - Definíció:
    - perzisztáló, 20 mg/l-t meghaladó proteinuria
    - artériás hypertonia
    - eleinte fokozódó GFR
    - fokozott cardiovascularis rizikó
  - Előfordulás: 10 év után 25% az esélye, manifeszt DM esetén DMT2-ben 20% az esélye, hogy 20 éven belül terminális veseelégtelenség alakul ki
  - Patológia:
    - DMT1: glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson)
    - DMT2: nem specifikus vascularis és tubulointerstitialis veseelváltozások
  - Patogenezis: hyperglykaemia - növekedési faktorok aktiválása - renalis hypertrophia basalmembrán vastagodással - fokozott glomerularis permeabilitás + microalbuminuria - glomerulosclerosis, interstitialis fibrosis - veseelégtelenség
  - A progressziót gyorsító rizikófaktorok: HT, nagymértékű albuminuria, hypercholesterinaemia, dohányzás, magas fehérjefogyasztás
  - Korai tünet a 30-300 mg/24 órás microalbuminuria a spontán vizeletben
  - A nephropathia gyakorisága és súlyossága korrelál a DM fennállásának idejével és az anyagcsere-állapottal
  - Stádiumok:
    - 1. Vesekárosodás normális vesefunkcióval - mikro-, majd macroalbuminuria
    - 2. Vesekárosodás veseelégtelenséggel - enyhe - közepes - nagymértékű - terminalis
- Retinopathia
  - Előfordulás: 15 év után DMT1-ben 90%, DMT2-ben 25%
    - a nem traumás megvakulás leggyakoribb felnőttkori oka a DM
  - Patogenezis: microangiopathia, angiogén növekedési faktorok
  - Nem proliferatív retinopathia:
    - enyhe: csak microaneurysmák
    - mérsékelt: enyhe + intraretinalis vérzések, vénás átmérő-ingadozások
    - súlyos: microaneurysmák és intraretinalis bevérzések mind a 4 szögletben, vagy intraretinalis microvascularis anomáliák legalább 1 kvadránsban

- Proliferatív retinopathia:
  - újabb erek képződése a papillán, vagy a retina egyéb területein, üvegtesti vagy epiretinalis bevértésekkel vagy anélkül
    - szövődmény: retinaleválás, másodlagos neovascularis glaucoma
- Diabetese maculopathia: fokális - diffúz - ischaemiás
- Neuropathia
  - 10 éve fennálló cukorbetegségben 50%
  - Patogenezis: tisztázatlan, vasa nervorum microcirculatio zavar
  - Perifériás szenzomotoros polyneuropathia (80%) - szimmetrikus, distalis szenzoros inger és motoros kiesési tünetek
    - korai tünet a csökkent vibrációérzés (hangvilla)
  - Autonóm diabetese neuropathia
  - Néma myocardialis ischaemia és fájdalommentes AMI
  - A szívfrekvencia változékonysága beszűkült
  - Nyugalmi tachycardia (N. vagus károsodás)
  - Oesophagus motilitászavar, esetleg dysphagiával
  - Hólyag-atónia, hólyagürülési zavarok
  - Erekcio impotencia, spontán erekciók kimaradása
- Intramuralis kis koszorúerek microangiopathiája

### Diabetese láb szindróma

- Különböző etiológiájú kórképek, melyeknél a láb megsebzésekor fekélyek lépnek fel, a szövődmények miatt pedig akár a végtag amputációja is szükségessé válhat
- Súlyossági fokozatok Wagner szerint: (0) veszélyeztetett láb, laesio nélkül, (1) felszíni seb, (2) a seb az inakig, vagy a tokig terjed, (3) a seb a csontig vagy az ízületbe terjed, (4) a lá egyes része necroticus, (5) az egész láb necrotizált
- Elősegítő tényezők Armstrong szerint:
  - A - veszélyeztetett láb laesio nélkül
  - B - fertőzés (Staphylococcus, Enterococcus, P. aeruginosa, gyakran vegyes)
  - C - ischaemia
  - D - ischaemia és fertőzés
- Neuropathiás DM láb (összes eset 50%-a)
  - meleg láb, nagyon száraz bőr, hyperkeratosis
  - érzékszavar, a hőérzés csökkent - észrevétlen sérülések és fertőzés kockázata
  - tapintható a dors. ped.
  - szövődmények: fertőzés, neuropathiás fekély (malum perforans) a nyomásnak kitett helyeken
- Diabetese-neuropathiás osteoarthropathia: necrosisokkal a lábízületeknél, leggyakrabban MP
- Ischaemiás láb perifériás artériás elzáródással
  - az anamnézisben DM, hyperchol, dohányzás, HT, claudicatio intermittens
  - tünetek: aláb sápadt, hűvös, érzékenység megtartott, fájdalom, az acrákon necrosis/gangraena

## 9. Hypoglikaemia

### 1. Definíció

- 2,77 mmol/L-nél alacsonyabb vércukor
  - tünetek nélkül: aszimptómás hypoglikaemia
  - tünetekkel: szimptómás hypoglikaemia, 2 súlyossági fokozat
    - 1. a beteg még tud segíteni magán
    - 2. a betegnek olyan súlyos panaszai vannak, ami miatt segítségre szorul
  - Whipple triász: alacsony cukor + tünetek + a tünetek cukor adásra megszűnnek

### 2. Etiológia

- Éhgyomri hypoglikaemia
  - insulinoma, extrapancreaticus tumorok
  - ritkán inzulinserű peptidek (pl. IGF-1) paraneoplasziás szekréciója
  - mvk-elégtelenség, hypophysis elülső lebeny elégtelenség, súlyos májbetegségek, uraemia
  - glukogénózisok
  - renális hypoglikaemia
  - cukorbeteg anya újszülöttjének hypoglikaemiája
- Reaktív (postprandialis) hypoglikaemia
  - DM kezdeti stádiuma
  - diabeteses gastroparesis, gyomorürülési zavarok
  - dumping szindróma, gastrectomia után
  - ritka öröklött defektusok, pl. fruktóz-intolerancia
- Exogén hypoglikaemia
  - inzulin/SUR túladagolás (leggyakoribb ok)
  - hypoglikaemia factitia: pszichotikus, öngyilkossági vagy kriminális szándék, gyógyszer (inzulin/SUR) - jellemzően szabálytalan, étkezéstől független hypoglikaemia, az érintettek egészségügyisek, vagy cukorbeteg hozzátartozói
  - túlzott alkoholfogyasztás + éhezés
- Hypoglikaemia okai DM-ben
  - Gyógyszer-túladagolás - a beteg az étkezést elhagyja, de a gyógyszert ugyanúgy alkalmazza
  - Interferencia vércukorcsökkentő gyógyszerekkel
  - Abszolút túladagolás, pl. öngyilkosság
  - Nagyfokú megerőltetés
  - Alkoholfogyasztás

**3. DiffDG:** pszichózis, epilepszia, apoplexia cerebri, coma diabeticum

### 4. Diagnózis:

- Tünetek
  - kezdetben mohó éhség, hányinger, hányás, gyengeség, nyugtalanság, izzadás, tremor, tachycardia, hypertonia
  - később KIR tünetek - fejfájás, koordinációs zavar, primitív automatizmusok, fokális tünetek, somnolentia, hypoglikaemiás coma, centrális keringés és légzés zavarok
  - VC, inzulin és C-peptid mérés

## 5. Kezelés

- Oki
- Tüneti
  - enyhe hypoglikaemia, eszméletén lévő beteg: 5-20 g szőlőcukor per os
  - súlyos hipoglikaemia: glükózinfúzió
  - glukagon: ha nem lehet vénát találni, a beteg agresszív, vagy a segítségnyújtó laikus, 1 mg glukagon sc. vagy im. - endogén glukóztermelés fokozódik (csak addig segít, amíg a glikogénraktárak teltek)

## 10. Hyperlipoproteinaemiák

**1. Élettan:** a lipoproteinek lipidekből (TG, zsírok, koleszterin, foszfolipidek) és apolipoproteinekből állnak.

Sűrűség szerinti osztályozás:

| Sűrűségi osztály | Éhgyomri szérum (%) | Elektroforézis       | Fő funkciók  |
|------------------|---------------------|----------------------|--|
| Chylomikron      | 0                   | nem mozdul el        | exogén TG-transzport   |
| VLDL             | 10                  | pre-béta-lipoprotein | endogen TG-transzport, IDL-LDL előanyaga   |
| LDL              | 70                  | beta-lipoprotein     | delipidálás után a VLDL-ből keletkezik, koleszterintranszport, koleszterin-homeosztázis szabályozása |
| HDL              | 20                  | alfa-lipoprotein     | koleszterin szállítás a májhoz, koleszterin-homeosztázis, CE-képzés és lipolízis szabályozója        |

- Klinikailag jelentős apolipoproteinek: B-48 (kilomikron), B-100 (VLDL, IDL, LDL), ApoE, Apo-CII és Apo-CIII (VLDL, IDL, HDL), Apo-AI és -AII (HDL)

### 2. Patogenezis, aterogenitás

- VLDL, ILD, LDL és Lp(a) szintek emelkedése, valamint HDL-csökkenés fokozza az arteriosclerosis kockázatát, különösen az LDL-emelkedés
- Non-HDL koleszterin: összkoleszterin - HDL: az aterogén, ApoB tartalmú lipoproteinek gyűjtőneve
- Kifejezett hyperTG, különösen ha kilomikron mutatható ki, képesek hiperviszkozitás szindrómán keresztül pancreatitist kiváltani

### 3. Felosztás

- HyperTG: 2,3 mmol/L feletti TG (szigorúbban 1,7 mmol/L)
- HyperChol: 5,2 mmol/L feletti Chol
- Kombinált: TG és Chol is emelkedett

| Típus                | I                        | IIa     | IIb                                | III    | IV                        | V            |
|----------------------|--------------------------|---------|------------------------------------|--------|---------------------------|--------------|
| Felszaporodás        | Chyl                     | LDL     | LDL+VLDL                           | IDL    | VLDL                      | VLDL + Chyl  |
| SeKoleszterin        | n                        | ↑↑      | ↑                                  | ↑      | n/↑                       | n/↑          |
| SeTG                 | ↑↑                       | n       | ↑                                  | ↑      | ↑↑                        | ↑↑           |
| Szérum               | lipaemiás                | tiszta  | zavarostól a lipaemiásig terjedhet |        |                           |              |
| Tejszerű réteg felül | igen + tiszta also réteg | nincs   |                                    |        | igen + zavaros also réteg |              |
| Előfordulás          | extreme ritka            | gyakori | gyakori                            | elvéte | gyakori                   | nagyon ritka |

#### **4. Etiológia:** 3 csoport

- Reaktív-fiziológiás formák: az anyagcsere túl van terhelve - mérsékelt, kedvezőtlen táplálkozás, kedvezőtlen életstílus
- Másodlagos formák: hyperTG oka lehet pl. elégtelenül beállított DM, metabolikus szindróma, adipositas, terhesség, nagymértékű alkoholfogyasztás, kalória- és szénhidrátgazdag táplálkozás, krónikus vesebetegség
  - hypeChol oka lehet: nephroticus sy, hypothyreosis, cholestasis, DM, terhesség, gyógyszerek
- Primer (örökletes) anyagcserezavarok

#### **5 Familiáris zavarok**

##### 1. Familiáris hypercholesterinaemiák

- Poligenetikus hypercholesterinaemia (gyakori): endogén + exogén faktorok hatására enyhe hyperchol alakul ki, CAD rizikó a többszörösére emelkedett
- Monogénes hypercholesterinaemiák
  - Familiáris hyperchol: LDL-receptor mutáció, AD öröklődés
    - a májsejteken elhelyezkedő LDL-receptorok aktivitásától függ a máj LDL-felvevő képessége
    - heterozigotáknál csökkent, homozigotáknál akár hiányzó aktivitás
    - homozigotáknál gyakran már gyermek-, vagy serdülőkorban az atherosclerosis tünetei észlelhetők
    - heterozigóta gyakoriság 1:500, homozigóta gyakoriság 1:1millió
  - Familiáris, defektes apolipoprotein B 100: mutáció az LDL-receptorok kötődési helyén - az ApoB100 köti az LDL-R-hez a koleszterint, és endocytosisal a sejtbe transzportálja, ahol enzimatikusan lebontódik
    - AD öröklődés, eddig csak heterozigóta formákat írtak le
  - ApoE variánsok: mérsékeltten emelkedett LDL-szint, ApoE4 hordozóknál magas az Alzheimer-kór kockázata

##### 2. Familiáris kombinált (kevert) hyperlipidaemiák

- gyakoriság 1-2:100
- VLDL túltermelődése és lebomlási zavara magas ApoB-100 képződésnél, emelkedett CAD kockázat és jelentős fokú aterogenitás

3. Familiáris hyperTG: gyakoriság 1:100, a zavar fellépése és súlyossága az anyagcsere-terheléstől függ - pancreatitis kockázat, arteriosclerosis kockázat, zsírmáj és DMT2 lehetséges

4. Familiáris dysbetalipoproteinaemia: III-as típus, tenyéri xanthomák, korai arteriosclerosis

##### 5. Chylomikronaemia

6. Lp(a) fokozódás: antiplazminogén hatás, plazminogén-aktivátor inhibitor kifejeződésének fokozása, nő a plakk-képződés veszélye

- 30 m/dl felett önálló atherosclerosis rizikótényező

##### HDL-csökkenés és -emelkedés

- Familiáris hypoalfalipoproteinaemia - HDL koleszterin csökkenés
- HDL-emelkedés: különösen nőknél fordul elő, nem jelent atherosclerosis rizikót



## **6. Klinikum**

- Arteriosclerosis, következményes megbetegedésekkel
  - CAD és AMI, ischaemiás stroke
  - pancreatitis - kifejezett hyperTG esetén
  - xanthomák
    - ín-xanthomák: Achilles, ujjfesztők
    - lapos xanthomák, tuberosus xanthomák
    - eruptív xanthomák: farpofákon, alkar fesztő oldalán
    - xanthomák a tenyéri redőkben - III-as HLP
  - arcus corneae
  - zsírmáj

## **7. Diagnózis:**

- Labor: éhgyomri TG meghatározás, összkoleszterin, LDL, HDL, LDL/HDL arány, Lp(a)
- Szérum zavarossá válásakor "jégszekrényteszt" a kilomikronok kimutatására - 24 óra alatt a kilomikronok tejszerű réteget képeznek
- Reaktív, másodlagos, örökletes és kevert zavarok elkülönítő diagnosztikája: metabolikus szindróma, DM, máj és epeút betegségek, pancreatitis, pm-zavarok, vesebetegségek diagnosztikája, részletes anamnézis (étkezési szokások, életstílus, alkohol- és gyógyszerfogyasztás), BMI
- Arteriosclerosis rizikóprofil meghatározása

## **8. Kezelés**

- TG célérték: 2,3 mmol/L, rizikófaktorok esetén 1,7 mmol/L
- LDL célérték: alacsony rizikó esetén 4,2, mérsékelt rizikónál 3,4, magasnál 2,6 mmol/L
- HDL cél férfiaknál min. 1, nőknél 1,3 mmol/L
- Terápiás eljárás
  - diétás és életmód-tanácsok
  - másodlagos formáknál oki TH, pl. DM beállítása
  - járulékos kockázati tényezők kezelése
- Táplálkozási TH, Chol és TG-csökkentő étrend, lipidkontrollok 4-8 hét múlva
- Gyógyszeres lipidcsökkentés
  - Statinok: koleszterin-szintetáz gátlók (HMG-CoA reduktáz)
    - a hepatocyták intracell chol-koncentrációja csökken, az ellenreguláció miatt megnő az LDL-R szám, így a vérben lecsökken az LDL-szint
    - atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin
    - az LDL mellett az IDL-t is csökkentik, gyakran enyhén emelik a HDL-t
    - dóziszfüggő mkh-ként ritkán myopathia, CK-emelkedés, nagyon ritkán rhabdomyolysis
    - alacsony adagolással kezdeni, optimális gyógyszerkombináció, izomfájdalmak esetén dóziscsökkentés vagy elhagyás, CK-kontroll, fizikai túlterhelés kerülése segíthet a mkh rizikócsökkentésben
    - gyógyszerkölsönhatások: cyclosporin, fibrátok, makrolidek, amiodaron, verapamil együtt adása növeli a rhabdomyolysis kockázatát
  - Anioncserélő gyanták, epesavkötők: tartalék gyógyszerek, ha a statinok elégtelenül hatnának - ilyenkor kombinációs alkalmazás

- a vékonybélben megköti az epesavakat, így azok nem tudnak résztvenni az enterohepaticus körforgásban - a májban stimulálódik az LDL-R aktivitás, az LDL-szint csökken
  - colestyramin
  - mkh: gyakori GIT mellékhatások - teltségérzet, obstipatio
- Chol-reabszorpció gátlók: ezetimib, kombinációs készítmény simvastatinnal, vagy tartalékszer, ha a statint nem tűri a beteg
  - mkh: hasi panaszok, myopathia CK-emelkedéssel
- Fibrátok: fenofibrát, gemfibrozil
  - indikáció: mérsékelt hyperTG, főleg ha a HDL is csökkent
  - előfeltétel az étrend átállítása
  - csökkenti a VLDL és LDL-szintet, HDL-t mérsékelten emeli
  - mkh: GIT panaszok, hajhullás, potenciazavarok, myopathia
  - kölcsönhatások: SUR és kumarinok hatásának erősítése
- Nikotinsavak: HDL-t emeli, TG-t csökkenti, leggyakoribb mellékhatás a kipirulás
- Omega-3-zsírsavak

## 11. Porphyriák

**1. Definíció:** a haem bioszintézis örökletes zavara - 8 enzimatisus lépés, minden lépést érhet géndefektus - a csökkent aktivitás a porphyrinek és/vagy előfokozatok emelkedéséhez vezet, amelyek így felszaporodva a székklettel-vizelettel távoznak

- az enzimatisus történés helye alapján erythrotoeticus és hepaticus porphyriákat különböztetünk meg, a klinikum szerint akut és krónikus formákat

### 2. Erythrotoeticus porphyriák

- Congenitalis erythrotoeticus porphyria: extrémritka AD betegség, kisgyermekkorban jelentkezik
  - Etiológia: csökkent uroporfirinogén-III-szintáz aktivitás miatt túlzott uroporfirin I tárolás és kiválasztás
  - Klinikum: fotodermatitis (arcok, kezek), piros vizelet amely UV-fényben fluoreszkál, vörösesbarna fogak, haemolyticus anaemia, splenomegalia
  - TH: aszolut fényvédelem, esetleg allogén CSV-tx
  - Prognózis: kedvezőtlen
- Erythrotoeticus porphyria
  - AD/AR öröklődési formák
  - Etiológia: ferrokelatáz csökkent aktivitása - protoporfirin szint megnő
  - Klinikum: fotodermatitis (erythema, viszketés, urticaria, oedema), epekövek, protoporfirin kristályok a májszövetben, 10%-ban cholestaticus májcirrhosis
  - DG: porfirin a vérben, székkletben és vizeletben
  - TH: fényvédelem, alfa-MSH, urzodezoxikólsav, cholestyramin, májtx, CSV-tx
  - Prognózis: viszonylag kedvező

### 3. Hepaticus porphyriák

- Akut hepaticus porphyria - 4 formája van
  - 3 AD öröklődik
    - Akut intermittáló porphyria (porfobilinogén-dezamináz defektus)
    - Herediter koproporphyria (koproporfobilinogén-oxidáz defektus)
    - Porphyria variegata (protoporfirinogén-oxidáz defektus)
  - 1 AR öröklődéssel: delta-aminolevulinát(d-ALS)-dehidratáz-defektus
  - DiffDG: másodlagos porphyriák máj- és haematológiai betegségekkel, intoxikációk (ólom)
  - DG: ALS és porphyrinek emelkedett szintje a vizeletben
- Akut intermittáló porphyria
  - második leggyakoribb porphyria, a génhordozók 20%-ánál jelentkezik, nőknél gyakoribb, nincs bőrelváltozás
  - Etiológia: AD öröklődik, porfobilinogén-dezamináz 50%-os aktivitáscsökkenése
  - Patogenezis: genetikus és latens fázis - hepaticus haem-pool csökkenése - delta-ALS-szintáz aktivitásának fokozódása a májban - haem-prekursorok emelkedése - klinikai tünetek
    - a tünetek megjelenését elősegíti:
      - a stressz minden formája
      - energiaszegény étrend, hypoglikaemia
      - alkohol, barbiturátok, metamizol, diazepam, metoclopramid, enalapril, szulfonamidok

- Klinikai kép: sokszínű, megtévesztő
  - Abdominalis tünetek: hasi colica és egyéb panaszok
  - Neuropszichiátriai: adynamia, perifériás paresisek, epilepsia, pszichés hangulatváltozás, pszichiátriai tünetek
  - Cardiovascularis tünetek: hypertonia, tachycardia, hyponatraemia
- Lezajlási formák
  - adottsághorozók: enzimdefektus, klinikailag és laboratóriumilag észrevétlen
  - latens megbetegedés: fokozott porfirin-ürülés a vizelettel, klinikai tünetek nélkül
  - klinikailag manifeszt betegség, többnyire 20-40 éves kor közötti kezdettel
- DiffDG: hasi megbetegedések, akut has, neurológiai és pszichiátriai betegségek, alkoholbetegség, pancreatitis nodosa, ólommérgezés
- DG: gondolni kell rá hasi fájdalom + pszichózis + tachycardia esetén
  - pirosas, álláskor megsötétedő vizelet, felszaporodott porfobilinogén kimutatása a vizeletben (Hoesch-teszt: 2 csepp friss vizelet + aldehid reagens - vöröses elszíneződés)
  - delta-ALS, porfirinek meghatározása a 24 órás vizeletben, székletben
- TH: akut krízisnél ITO
  - kiváltó gyógyszerek megvonása
  - iv. glükóz képes korlátozni a delta-ALS szintáz aktivitását a májban
  - tüneti TH: béta-blokkoló, atropin típusú spasmolyticumok, paracetamol, pethidin
  - akut, TH-rezisztens formánál a máj-tx mérlegelése
- Prognózis: hcc és hipertensív vesekárosodás kockázata fokozott
- Krónikus hepaticus porphyria: porphyria cutanea tarda (PCT)
  - Előfordulás: a leggyakoribb porphyria, 15/100.000/év, férfiaknál gyakoribb
  - Etiológia
    - I. típus: szerzett, sporadikus forma
    - II. típus: familiáris, AD öröklődő uroporifrinogén-dekarboxiláz hiány a májban - manifesztációs tényezők: alkoholabusus, hormonális fogamzásgátló, HCV, AIDS, hemodialysis
  - Klinikum:
    - fotodermatitis, a bőr fokozott sérülékenysége, pigmentzavarok, hólyagképződés különösen az arcokon és a kezeken, hegesedés
    - sötét színű vizelet, UV-fényben vörösenfoszforeszkál
    - májkárosodás a porfirin lerakódásával, UH-n többszörös ehogzardag árnyékok és éles széllel elhatárolt tömötségek (DD: metastasis)
    - gyakran emelkedett gamma-GT
  - Kórlefolyás
    - adottsághordozók: csak enzimdefektus
    - latens PCT: csak porphyria
    - manifesztálódott PCT: májkárosodás, fotodermatitis

## 12. Köszvény

**1. Definíció:** hyperuricaemia, a húgysav szérumszintje 380  $\mu\text{mol/l}$  feletti - ez a húgysav oldékonysága a plazmában 7,4 pH-n és testhőmérsékleten

**2. Előfordulás:** jóléti állapotokban a férfiak akár 20%-át érinti, nőknél csak a menopausa után jellemző, az előtt ritka és másodlagos oka van

- a köszvény gyakran lép fel metabolikus szindrómával együtt

### 3. Etiológia

- Primer hyperuricaemia és köszvény
  - Tubularis húgysavszekeció zavara a vesében (99%)
    - csökkent húgysav-clearance - normál mennyiségű húgysav kiálasztása csak emelkedett plazmaszint mellett megy végbe
    - többgének öröklődésű zavar, puringazdag étrend és testsúlyfelesleg esetén nyilvánul meg
  - Húgysav-túltermelés (1%)
    - Hipoxantin-guanin-foszfoibozil-transzferáz (HG-PRT) hiány
      - Lesch-Nyhan sy.: XR öröklődés, rendkívül csökkent (1%) enzimaktivitás, jellemző triász: hyperuricaemia + progresszív veseelégtelenség + neurológiai tünetek, öncsonkítási hajlam
      - Kelley-Seegmiller sy.: 1-20% enzimaktivitás, triász ld előbb, de öncsonkítási kényszer nélkül
    - Foszforibozil-pirofoszfát szintetáz (PRPP szintetáz) fokozott aktivitása
- Secunder hyperuricaemia
  - Fokozott húgysavtermelés miatt fokozott nukleinsav-anyagcsere: leukaemia, polycythemia, haemolyticus anaemia, tumor-lysis szindróma
  - Csökkent renalis húgysavkiválasztás: (1) vesebetegségek, (2) laktátacidosis, (3) ketoacidosis, (4) gyógyszerek, pl. vízajtók

**4. Kórélettan:** a test teljes húgysavtartalma 1g, ami köszvényben 30g fölé is emelkedhet

- a naponta termelődő húgysav $2/3$ -a a veséken, a maradék a beleken keresztül választódik ki
- a szervezetben a húgysav a purinanyagcsere végterméke
- a húgysavszintet befolyásolja az életkor, a beteg neme és táplálkozása
- a felső referenciaérték férfiaknál 416  $\mu\text{mol/L}$ , nőknél 357  $\mu\text{mol/L}$

**5. Akut köszvényes roham patogeneze:** a húgysavszint hirtelen emelkedése váltja ki, pl. puringazdag ünnepi ebéd és/vagy tetemes alkoholfogyasztás, koplalás után, húgysavat csökkentő TH kezdetén

- a túltelített synovialis folyadékból kicsapódnak az uratkristályok - majd ezeket a granulocyták phagocytálják - gyulladáshoz mediátorok válnak szabaddá, és ezzel kiváltják a kristályos synovitiszt

**6. Klinikum:** 4 stádium

- I. Tünetmentes hyperuricaemia
- II. Akut köszvényes roham
- III. Köztes kritikus stádium (2 roham közti tünetmentes intervallum)
- IV. Krónikus köszvény tophus-képződéssel és irreverzibilis ízületi elváltozásokkal

Akut köszvényes roham: hirtelen, többnyire éjjel, nagyon fájdalmas monoarthritis lép fel, 60%-ban a hallux alapízületében - a beteg a takarót sem tűri rajta, az érintett ízület kivörösödött, megduzzadt

- érintett lehet a bokaízület, térdízület, lábujjak, kéz ízületei
- néhány nap, maximum 3 hét alatt spontán lecseng
- az akut ízületi panaszokat általános gyulladáshoz tartozó tünetek kísérik (láz, leukocytosis, gyorsult süllýedés)

Krónikus köszvény:

- urátlerakódások (tophus) - lágyszövetben és csontszövetben
- szabálytalan vagy lekerekített ízületközeli csontdefektusok (intraoss. tophusképződés)
- kehely formájú ízületi elváltozás az ízületeket képező csontokon
- egy tophusba benyúló "tövises" osteophyták
- corticalist felmaró tophust körülvevő periostealis osteophyta
- urátnephrolithiasis, uratnephropathia, albuminuria, később HT vagy krónikus veseelégtelenség

### 7. Differenciáldiagnosztika:

- másodlagos hyperuricaemiák, egyéb eredetű akut monoarthritis
- gennyes arthritis bakteriális fertőzés miatt
- hallux alapízületének aktiválódott arthrosis
- egyéb, kristály okozta arthritisek, pl. chondrocalcinosis, oxalose arthropathia

### 8. Diagnózis

- anamnézis (családi is), klinikai kép, laboreredmények
- emelkedett seHúgysav
- primer köszvényesnél csökkent a húgysavclearance és a 24 órás húgysavkiválasztás
- colchicin azonnali TH hatása
- érintett ízületek radiológiai vizsgálata, vesefunkció
- purinanyagcsere enzimeinek speciális vizsgálata
- synovialis folyadék analízise:baktériumok, a leukocytákban bekebelezett kristályok

### 9. Kezelés

#### 1. Étrend

- testsúly normalizálása, bő folyadékfogyasztás, legalább 1,5 L/nap diuresis elérése
- koplalás és citosztatikus TH esetén fokozott odafigyelés, a vizelet neutralizálása és allopurinol
- purinszegény étrend: kevés hús,belsősegek, tenger gyümölcsei, hal mellőzése
- óvatos alkoholfogyasztás - a sör puringazdag
- nem adható olyan diuretikum (kacs, thiazid), ami gátolja a húgysav-kiválasztást

#### 2. Gyógyszeres

- Akut roham:
  - NSAID, pl. diklofenak, lokális kryoterápia
  - szteroid: 20 mg/nap per os prednizolon, ha NSAID nem alkalmazható
  - Colchicin: mellékhatásai miatt tartalékszer
    - hatás: a megbetegedett szövetben gátolja a phagocytá-aktivitást
    - mkh: GIT panaszok, hasmenés, agranulocytosis, myopathia
    - kontraindikáció: májbetegség, terhesség, szoptatás

- Tartós kezelés
  - a tünetmentes hyperuricaemia étrendi változtatásokkal kezelendő
  - Urikosztatikumok:
    - Allopurinol - xantin-oxidáz gátló, kevesebb húgysav termelődik
      - a húgysavszint csökkenésével az urátlerakódások feloldódnak - kezdetben akut roham léphet fel
      - mkh: bőrviszketés, kivörösödés, ritkán GIT zavarok, transzamináz emelkedés
        - allopurinol túlérzékenységi szindróma: vasculitis, dermatitis, hepatitis, veseelégtelenség, eosinophilia, akár letális kimenetel
      - indikáció: szimptomás hyperuricaemia - arthritis, nephropathia, tophusok, nephrolithiasis
    - Febuxostat: xantin-oxidáz gátló
      - mkh: májfunkciós zavar, GIT mellékhatások, hányinger, fejfájás
      - kontraindikáció: ISZB
    - Rasburicase: rekombináns urát oxidáz, katalizálja a húgysav oxidációját allantoinra, hatása órák alatt fellép
      - indikáció: tumorlysis sy.
  - Uricosuriás szerek: benzbromaron és probenecid
    - hatás: húgysav tubularis visszaszívásának gátlása, így a kiválasztás fokozása - a fokozott ürülés miatt fennáll a vesekőképződés veszélye, így lassan szabad emelni az adagot + bő folyadék + vizelet neutralizálás
    - indikáció: allopurinol allergia
    - kontraindikáció: urát-nephropathia
    - mkh: allergiás reakciók, vesekőképződés, GIT panaszok