

medicus universalis XXXVIII/4–5. 2005.



eredeti közlemény

\*IMS EGÉSZSÉG-CENTRUM, BUDAPEST, \*\*ORSZÁGOS ALAPELLÁTÁSI INTÉZET, \*\*\*ORSZÁGOS GYÓGYÁSZATI KÖZPONT, BELGYÓGYÁSZAT

## SIMVASTATIN HATÁSA METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN ÉS 2 TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ BETEGEK LIPIDPROFILJÁRA

DR. KÉKES EDE\*–DR. BALOGH SÁNDOR\*\*–DR. CSÁSZÁR ALBERT\*\*\*

### A vizsgálat célja

A metabolikus szindrómában vagy 2 típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a kóros anyagcsere profil jellemzése és befolyásolása simvastatinnal a házi-orvosi praxis körülményei között a szokásosan elvégezhető laboratóriumi vizsgálatok felhasználásával, valamint az NCEP ATP III elveire alapozott Framingham típusú becslési pontrendszer alkalmazásával.

**Jelen közleményben** a vizsgálati elveket és módszert, valamint a legfontosabb eredményeket mutatjuk be. Az egyes részeredmények közlése a továbbiakban folyamatosan történik

### 1. Vizsgált betegek

A vizsgálatba 1215 beteget soroltunk. A szigorú belépési kritériumok, valamint a követés végigvezetése szerint összesen 715 beteg adatait elemeztük.

Az elemzésbe került betegeknél a nők voltak túlsúlyban, arányuk 60,5% volt a férfiak 39,5%-ához képest. **Az átlag életkor**  $60,1 \pm 9,9$  év volt.

#### 1.1. Belépési kritériumok

- **A betegek követési lehetősége 12 hónapon keresztül.**
- A teljes lipid profillal (teljes koleszterin, HDL koleszterin, triglycerid), valamint az alábbi laboratóriumi leletekkel rendelkeznek: vércukor, creatinin, SGPT, CK.
- Akinél a vérnyomásérték, rizikó-státusz, testsúly, testmagasság és derékméret rögzítve van.
- Azon betegek, akiknél az egy hónapos diétás kezelés után a teljes koleszterin meghaladja az  $5,5$  mmol/l értéket, vagy a triglycerid az  $1,7$  mmol/l értéket. Ezen pont vonatkozásában a fentiekben leírt kezelési irányelvek a mérvadóak, de ha a beteg teljes-koleszterin értéke az indításkor meghaladja a  $6,5$  mmol/l-t, akkor

a **simvacol kezelést** mindenképpen el kell kezdeni.

- Akik életkora 30 és 75 között van.
- A nők közül akik már a menopauzában vannak (45–50 évtől).
- A fogamzóképes nőknél csak azok vehetnek részt, akik igazolt és kontrollált nem hormonális fogamzásgátlásban részesülnek és kooperatívak.

### 1.2. A programba nem lehetett bevonni az alábbi betegségben szenvedőket:

- Akik igazolt daganatos betegségben szenvednek.
- Bármely májfunkció vagy vesefunkció-zavarban szenvednek.
- Terhes nők, szoptató nők.

### 2. Módszer

#### 2.1. A cardiovascularis rizikó kategória meghatározása

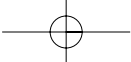
A rizikómeghatározás az ATP III ajánlás szerint a Framingham pont-rendszer szerint történt.

A Framingham tanulmány adatainak megfelelő feldolgozását célozta az a pontrendszer (4), mely először 1998-ban került publikálásra, majd az egész világon elterjedt (21, 22). E rendszer elterjedése azzal is összefüggött, hogy alkalmazása jóval egyszerűbb volt, ugyanakkor megbízhatósági értéke magas maradt. A program a hagyományos faktorokat (vérnyomás, összkoleszterin, HDL koleszterin, dohányzás, diabetes) elemzi az eredeti Framingham adatbázis alapján. (Az LDL koleszterinre vonatkozó mérések is rendelkezésre állnak, de a mérési bizonytalanságok miatt ezt hazánkban nem használtuk.)

#### 2.2. A rizikó kategóriák meghatározása A legnagyobb kockázati kategória

- Az atherosclerosis klinikai formái (coronaria betegség, perifériás verőérbeteg-





ség, hasi aorta aneurysma, tüneteket okozó arteria carotis betegség).

- Diabetes mellitus (**coronaria betegség ekvivalens**).
- Többszörös kockázati tényező, amely a coronariabetegség 20%-nál nagyobb tízéves kockázatával jár (Framingham pontrendszer alapján).
- Visceralis obesitás a derékméret mérése alapján.

#### Közepes kockázati tényező kategória

- Két, vagy több cardiovascularis rizikófaktor.
- Framingham pontrendszer alapján 10–20% közötti a 10 éves IHD (ischaemiás szívbetegség) kockázat.

#### Kis kockázat kategória

- 0–1 cardiovascularis rizikófaktor.
- A 10 éves becsült IHD kockázat 10% alatt.

### 2.3. A rizikó státusz alapján meghatározott életmód befolyásolás illetve gyógyszeres kezelés elindításának kritériumai

A koleszterin szint és a meghatározott rizikó állapot alapján az alábbi elvek szerint indítottuk el a teljes koleszterin szint csökkentését simvastatinnal.

A szükségessé váló simvastatin kezelés dózisainak megválasztásánál az alkalmazott dózis a hyperlipidémia (hypercholesterinaemia) nagyságának és a választandó célértéknek (rizikó állapot) függvénye. Természetesen

a kontrollálandó laborértékekre és az esetleges mellékhatásokra figyeltünk.

**2.4. Életmód átalakítás – diétás beállítás. A gyógyszeres kezelés mellett mindig diétás beállítást indítottunk.** A terápiás irányelvek (1. táblázat) alapján teljes koleszterin érték függvényében csak diéta, vagy a diéta + gyógyszeres kezelést végeztünk. A lipid értékek csökkentését maximum 2 hónapig engedjük meg csak diétával, mivel az rendszerint csak a triglycerid szintet képes megfelelően csökkenteni. A diétát azonban a gyógyszeres kezelés teljes időtartama alatt fenntartottuk.

#### A diétában két javaslat érvényesült:

##### 1. A túlsúlyos egyének részére (>27 kgm<sup>2</sup> BMI)

a napi kalória bevitel maximum 1100 vagy 1200 (nő) illetve 1400–1500 (ffi) kal. lehet.

**2. A nem túlsúlyos egyének részére <27 kgm<sup>2</sup> BMI** enyhébb megszorítást javasoltunk koleszterin és zsírszegény étrend beállításával.

3. Az üdítő italok vonatkozásában egy táblázat állt a betegek rendelkezésére az üdítők kalória tartalmának jelölésével.

4. A gyógyszeres kezelés mellett a **fizikai aktivitás növelését** célzó programot is kapott minden résztvevő beteg.

##### 2.5. A vizsgálatban résztvevő egyének követe, ellenőrzési folyamat

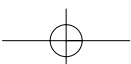
A simvastatin kezelés ellenőrzését, a betegek folya-

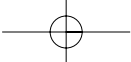
1. táblázat

Rizikó kategória	koleszterin csökkentés indikációs szint	koleszterin csökkentés indikációs szint
	Életmód változtatás	Gyógyszeres kezelés feltétlen szükséges
<b>Magas rizikó kategória</b> ▪ IHD esemény ▪ Agyi esemény ▪ Perifériás érbetegség ▪ 2. Típusú diabetes ▪ 10 éves rizikó >20% ▪ visceralis obesitás + triglycerid >2,2mmol/l	4,5 mmol/l	>5,5 mmol/l (4,5–5,5 között alkalmazható)
<b>Közepes rizikó kategória</b> ▪ 10 éves rizikó <10–20% ▪ visceralis obesitás + triglycerid >2,2 mmol/l	5,5 mmol/l	>6,5 mmol/l (5,5–6,5 között alkalmazható)
<b>Alacsony rizikó kategória</b> ▪ 10 éves rizikó <10%	6,5 mmol/l	>8,0 mmol/l 6,5–8,0 között alkalmazható

2. táblázat

Rizikó/Dózis	Kis dózis (10) mg	Közepes dózis (20 mg)	Nagy dózis (40 és > mg)
Kis rizikó *	5,5–6,5 mmol/l	6,5–7,5 mmol/l	7,5 mmol/l
Nagy rizikó**	4,5–5,5 mmol/l	5,5–6,5 mmol/l	6,5 mmol/l





matos megfigyelését egy éven keresztül végeztük oly módon, hogy az indító időpont után a lipidcsökkentő kezelés dokumentálása. A simvacol program indítása 3. hét, 3. hónap, 6. hónap és egy év. elteltével az alábbi vizsgálatok végeztük el:

- Laboratóriumi vizsgálatok: össz koleszterin, triglycerid, HDL koleszterin, vércukor, creatinin, SGPT, CK
- Vérnyomásmérés, pulzusszám
- Testsúly, derékméret
- Klinikai tünetek, panaszok regisztrálása
- A gyógyszeres kezelés regisztrálása
- Mellékhatások rögzítése

## 2.6. Kezelési alapelvek

- 2.6.1. A betegek a fentiekben leírt kezelési előírásoknak megfelelően kaptak simvastatin (Simvacol) kezelést 10–40 mg közötti dózisban az irányelvek figyelembevételével.
- 2.6.2. A cukorbetegség kezelésébe a protokoll nem avatkozott közbe, ez a Magyar Diabetes Társaság irányelvei alapján történt.
- 2.6.3. A magas vérnyomás kezelése a MHT irányelvei alapján történt.

## 3. Eredmények

### 3.1. Antropológiai adatok

A testsúly átlaga  $80,26 \pm 14,74$  kg a maximális testsúly 170 kg volt. A visceralis obesitás szempontjából döntő értékű a derékméret volt. A nők esetében 72,5%-ban, a férfiaknál 44,8%-ban találtunk a visceralis obesításra jellemző erősen veszélyeztetett állapotra utaló derékméretet. Az egyes csoportokban az alábbi átlagértékeket mértük (3. táblázat).

A derékméret nőknél csak az esetek 13,7%-ban, férfiaknál 28,7%-ban volt a normális határértéken belül. Ez jelzi, hogy milyen magas volt a metabolikus szindrómába sorolható betegek száma.

### 3.2. A vércukor értékek – 2 típusú diabetes jelenléte

A vizsgálatba csak a 2 típusú diabetes mellitusba sorolt egyének kerültek. Ezek aránya 37%-ot tett ki. Közülük 10% csak diétázott, 22 százalék orális antidiabetikumot kapott, míg 5%-uk insulin kezelésben is részesült.

A fentiekben túl a csökkent glukóz toleranciában szenvedő egyének még további 3%-ot jelentettek a metabolikus zavarok irányában, mert ezen esetekben csak emelkedett éhomi vércukor értékeket találtunk.

A simvastatin kezelés indításakor az esetek 26%-ában 6 és 7 mmol/l közötti vércukor értékeket találtunk, míg ennél magasabb érték az esetek 14%-ában fordult elő.

A három fő csoportban (normális vércukor, emelkedett érték, magas vércukor) az alábbi átlagértékeket találtuk (4. táblázat).

### 3.3. A magas vérnyomás előfordulása

Az esetek 52%-ban találtunk az ESH kritériuma alapján normális vérnyomás értéket, azonban ezek közül magas normálisnak értékeltük azokat, akiknél a szisztolés vérnyomás 130–139 Hgmm közötti volt. Ez 20,4%-t tesz ki. Így a teljesen normális esetek aránya csak 31,6% volt. A hipertonia betegség I stádiumába sorolt egyének aránya 35,5%, a 2 stádiumba soroltaké 9,5% és a 3 stádiumú eseteké 2,3% volt.

A betegek 27%-a kapott monoterápiát, míg 47%-ban kettő, vagy annál több szerrel képzett kombinációs kezelés történt. A monoterápián belül a legtöbben ACE inhibitor, illetve AT1 receptor blokkolót kaptak.

Az egyes csoportokban a vérnyomásértékek átlaga a következő (5. táblázat).

3. táblázat

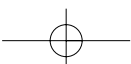
A derékméret átlagok és előfordulásuk a nemzetközi kategóriák alapján

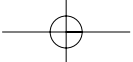
nők	átlag SD	százalékos előfordulás	férfiak	átlag SD	százalékos előfordulás
normális érték	74,1 6,3 cm	13,7%	normális érték	86,9 5,8 cm	28,7%
veszélyeztetett	84 1,7 cm	13,8%	veszélyeztetett	98 1,5 cm	26,3%
erősen veszélyeztetett	101,5 9,7 cm	72,5%	erősen veszélyeztetett	111,6 9,4 cm	44,8%

4 táblázat

Vércukor értékek átlaga és előfordulásuk százalékban

csoport	átlagérték	±SD	százalékos előfordulás
normális vércukor	4,94 mmol/l	0,74	60%
emelkedett vércukor 6–7 mmol/l	6,35 mmol/l	0,48	26%
Magas vércukor 7,1 mmol/l felett	8,8 mmol/l	0,78	14%





### A vérnyomás kategória megoszlása a vizsgált populációban

5. táblázat

vérnyomás	átlagérték Hgmm	±SD érték Hgmm	százalékos előfordulás
normális <140/90	130	9,04	52,1%
magas normális 130–139 Hgmm	130,5	1,53	20,4%
1 stádium	144,8	5,1	36,6%
2. stádium	162	4,1	9,5%
3. stádium	185	7,0	2,3%

#### 3.4. A lipid profil

A jelenlegi kezelési program bevezetése előtt az esetek túlnyomó többségében (62%) a betegek nem részesültek lipidszint csökkentő kezelésben. Ez önmagában is megdöbbentő, mert igen magas százalékban fordult elő a starthelyzetben magas koleszterin érték.

A betegek 29%-a előzően sztatint, míg 6%-uk fibrát kezeléssel részesült.

##### 3.4.1. A teljes koleszterin értékek a vizsgálat kezdetén:

A kezelték 4,7%-ának koleszterin értéke 4,5 mmol/l alatt volt. A 4,5–5,5 mmol közötti indító értékkel rendelkezők száma 11,7%. Akiknél az indító érték 5,5 és 6,5 mmol/l között volt, azok arányszáma 42,6%, míg a 6,5 mmol/l feletti értékkel rendelkezők aránya 40,9% volt. Ezen adatok jelzik, hogy a kövér diabeteses, metabolikus szindrómában szenvedők igen magas koleszterin értékkel rendelkeztek a kezelés indításakor. Az egyes csoportokban észlelt átlagértékek:

6. táblázat

##### A koleszterin kategóriák átlagértékei és előfordulásuk százalékban

teljes koleszterin	átlagérték	SD érték	százalékos előfordulás
koleszterin 3–4,5 mmol/l között	3,92	0,28	4,7
koleszterin 4,5–5,5 mmol/l között	5,0	0,1	11,7
koleszterin 5,5–6,5 mmol/l között	6,01	0,1	42,6
koleszterin 6,5 mmol/l felett	7,32	0,61	40,9

##### 3.4.2. A szérumból triglycerid értékek a vizsgálat kezdetén

A triglycerid érték az esetek 29,7%-ban volt 1,7 mmol/l vagy az alatti érték. Az esetek 45,8%-ban

1,7–3,5 mmol/l közötti, míg az esetek 10,7%-ában 3,5 mmol/l feletti értékeket találtunk a vizsgálat indításánál.

A három csoporthoz tartozó átlagértékek:

7. táblázat

##### A triglycerid kategóriák átlagértékei és előfordulásuk százalékban

Triglycerid	átlagérték	SD érték	százalékos előfordulás
1,7 mmol/l alatt	1,2	0,28	29,7%
1,7–3,5 mmol/l	2,24	0,43	45,8%
3,5 mmol/l felett	4,67	1,14	10,7%

A HDL koleszterin vonatkozásában az esetek 65%-ban 1,0 mmol/l alatti értékeket kaptunk.

#### 4. A lipid profilban bekövetkezett változások

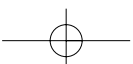
A simvastatin kezelés, valamint az irányelvek alapján beállított cukorbetegség és hypertonia kezelés az összes megfigyelt értékek kedvező változását eredményezte (8. táblázat).

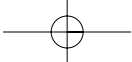
A statisztikai elemzés alapján a kezelés hatására

1. A vérnyomás szisztolés és diasztolés értéke csökkent.
2. Az teljes koleszterin érték fél év alatt a normális értéktartományba került.
3. A triglycerid érték 6 hónap alatt normalizálódott.
4. A HDL koleszterin átlagértéke növekedett, de nem érte el a szignifikáns mértéket.

#### Konklúziók

1. Speciális magas rizikójú (metabolikus szindróma, 2 típusú diabetes mellitus) betegekben igen jelentős méretű visceralis obesitást találtunk.
2. A lipid profilra jellemző, hogy a magas koleszterin érték mellett magas volt a triglycerid szint és alacsony a HDL koleszterin.
3. A simvastatin (Simvacol) igen eredményesen befolyásolta és gyakorlatilag normalizálta a teljes koleszterin szintet.





## A változást tükröző paraméterek összesítése

8. táblázat

paraméterek	START	3hét	3hó	6hó	egy év
<b>SBP</b> Hgmm	139	133	134	132	133
<b>DBP</b> Hgmm	83	79	74	77	80
<b>Teljes Koleszterin</b> mmol/l	6,3	5,74	5,3	4,95	4,67
<b>Triglycerid</b> mmol/l	2,02	1,81	1,63	1,47	1,67
<b>HDL</b> mmol/l	0,98	0,98	0,96	1,02	1,08
<b>Vércukor</b> mmol/l	5,97	6,2	5,75	5,11	5,1

eredeti közlemény

### A vérnyomás és anyagcsere profil változása egy év alatt

9. táblázat

paraméterek	START–3 hét	3 hét–3 hó	3 hó–6 hó	6 hó–egy év
	p érték	p érték	p érték	p érték
<b>SBP</b> Hgmm	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
<b>DBP</b> Hgmm	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
<b>Össz Koleszterin</b>	<0,001	<0,001	<0,001	NS
<b>Triglycerid</b>	<0,02	<0,02	NS	NS
<b>HDL</b>	NS	NS	NS	NS
<b>Vércukor</b>	NS	NS	NS	NS

2. A Simvacol maximális hatása fél év alatt következett be.
3. A Simvacol befolyásolta a szérum triglycerid szintet is és az átlagértéket 3 hónap alatt 1,7 mmol/l alá vitte.
4. A Simvacol a HDL koleszterinre érdemi hatást nem fejtett ki.
5. A vércukor kezelés az előírásoknak megfelelően történt, de az egyedi esetekben a kiugró értékeket a szokványos kezeléssel kedvezően tudták befolyásolni.
6. A vizsgálat során dominánsan izolált szisztolés hypertoniával találkoztunk, az alkalmazott vérnyomás csökkentő kezelés a vérnyomást teljesen normalizálta.

de jelentős mértékben találtak visceralis obesitásra jellemző kóros derékméret nagyságot.

2. A lipid profilra jellemző, hogy a magas koleszterin érték mellett magas volt a triglycerid szint és alacsony a HDL koleszterin.
3. A simvastatin (Simvacol) igen eredményesen befolyásolta és gyakorlatilag normalizálta a teljes koleszterin szintet.
2. A Simvacol maximális hatása fél év alatt következett be.
3. A Simvacol befolyásolta a serum triglycerid szintet is és az átlagértéket 3 hónap alatt 1,7 mmol/l alá vitte.
4. A Simvacol a HDL koleszterinre érdemi hatást nem fejtett ki.
5. A vércukor kezelés az előírásoknak megfelelően történt, de az egyedi esetekben a kiugró értékeket a szokványos kezeléssel kedvezően tudták befolyásolni.
6. A vizsgálat során dominánsan izolált szisztolés hypertoniával találkoztunk, az alkalmazott anti-hypertenzív kezelés a vérnyomást teljesen normalizálta.

### Összegzés

#### Kékes E, Balogh S. Császár A. Simvastatin hatása metabolikus szindrómában és 2 típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek lipid-profiljára

Szerzők 715 magas rizikójú esetben vizsgálták a 2 típusú diabetes mellitusban, metabolikus szindrómában szenvedő betegeket.

1. Nőknél nagyobb mértékben, férfiakban kisebb,

### IRODALOM

Az érdeklődők számára rendelkezésre áll:  
e-mail :ede.kekes@imskft.hu

