

Semmelweis Egyetem Testnevelés és Sporttudományi Kara,<sup>1</sup> Risk-Med Kft.,<sup>2</sup> Budapest

# FIZIKAI AKTIVITÁS A CUKORBETEGSÉG KIALAKULÁSÁNAK ÉS PROGRESSZIÓJÁNAK FÉKEZÉSÉRE – A CUKORBETEGEK EDZÉSE

Apor Péter dr.,<sup>(1)</sup> Rádi Attila dr.<sup>(2)</sup>

## Összefoglalás

*A világ mintha tehetetlen lenne a zsírfelesleg és az ehhez kapcsolódó kórállapotok (cukorbetegség, cardiovascularis betegségek, stroke, alvási apnoe, egyes rákfajták, mozgatórendszeri elváltozások stb.) által okozott hátrányok, szenvedések, korai halálozások és költségek megfékezésében, noha a gyógyszeres és egyéb kezelések jelentősen fejlődnek. Pedig a megoldást évtizedek óta tudjuk, hatásosságát egyre jobban megismertük, és egyre inkább nyilvánvaló: együnk kevesebbet és mozogjunk többet. A túlsúlyos és cukorbeteg ember heti legalább 1200, de inkább 2000 kalóriányi testmozgást végezzen, emellett izomtömegét is fejlessze. A mozgásprogramok részleteivel foglalkozik a közlemény.*

**Kulcsszavak:** preventív edzés, testmozgás a gyógyításban, aerob edzés, rezisztencia-tréning, az edzés biztonsága és korlátai

## PHYSICAL ACTIVITY FOR PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS – TRAINING IN DIABETES

### Summary

*Diabetes and its consequences seem to overwhelming the economical limits of the health care systems in the industrialized world. Accompanying diseases (hypertension, cardiovascular pathologies, stroke, sleeping apnoe, arthrosis and other locomotor problems, certain carcinomas et al. strikes a rather large part of the population and the public economy, in spite of the developing medications and medical interventions. The solution is well known, its efficiency is verified several times and its soundness is obvious: eat less and move more. Overweight and diabetic people have to make any physical activity which consumes at least 1200 calories, rather 2000 calories a week, and additional exercises for improving muscle mass and force. Details of the training programs are discussed.*

**Key words:** exercise in prevention; aerobic training and resistance training in diabetes; limits and safety of exercise

DIABETOLOGIA HUNGARICA 17. (N<sup>o</sup> 2.) 143–149. 2009. június

## Rövidítések

**AMPK:** adenozin-monofoszfát protein kináz; **GLUT4:** glukóztranszporter-4; **HOMA:** homeostasis model assessment; **HOMAAD:** az adiponectin tartalmat is figyelembe vevő mérőszám; **LDL:** low density lipoprotein-koleszterin; **MCR4:** melanokortin-receptor-4; **PPAR:** peroxiszóma proliferációt aktíváló receptor; **VO<sub>2</sub>max:** maximális oxigénfelvevő képesség, aerob kapacitás; **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization); **2TDM:** 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus)

### A diabetes megelőzése

A krónikus betegségek megelőzése vagy késleltetése elsősorban életmód-változtatást követel meg: egészséges étkezést, rendszeres testmozgást, az ártó szerek-szokások elhagyását (dohányzás, alkoholabúzus, drogok) és pszichésen is kiegyensúlyozott életvezetést. A fizikai aktivitásra vonatkozó álláspontok alapvetően egyeznek (WHO, Centers for Disease Control), de nem szolgálnak részletekkel.

A fizikai aktivitás szerepét áttekintő metaanalízis<sup>1</sup> 20 kohorsz tanulmány tanulságaként azt találta, hogy a mérsékelt és közepes aktivitás – heti legalább 150 perc – 20–30 százalékkal csökkenti a cukorbetegség felléptét. Ez igaz akkor is, ha a súlycsökkenés kedvező hatását leszámítjuk. A túlsúlyosnak maradt, de jobb erőnlétű cukorbeteg („fit-fat”) sokkal jobb életkilátással bír, mint a „nonfit-fat”. A heti 150 percnyi és csak mérsékelt-közepes intenzitású testmozgás (típusosan a nem lendületes gyaloglás) azonban a résztvevők 2–13 százalékában nem tudja megelőzni a diabetes felléptét. A genetikai és egyéb hajlamosság mellett az aktivitás nem elegendő mértéke/intenzitása is okolható ezért, nekik egyénre szabott edzés- és étkezés-programot kellene teljesíteniük.<sup>2</sup> Mivel a 2TDM epidémia a fiatalok között is terjedőben van, a megelőzés ebben a korosztályban is nagyon fontos.<sup>3</sup>

A cukorbetegség, a magas vércukorszint velejárája az oxidatív gyökök fokozottabb termelődése, és mivel az antioxidáns rendszerek többnyire csökkent kapacitásúak, ezért oxidatív károsodásnak vannak kitéve az erek, a membránok, a biomolekulák. Ez markánsabban nyilvánul meg a postprandialis szakban, ami indokolja az oxidatív károsodás mértékének mérését étkezés után – ezt egyre több tapasztalat bizonyítja. A rendszeres edzés megfelelő mértéke növeli az endogén antioxidáns enzimaktivitást, csökkenti a vércukorszintet a cukorfelhasználás segítségével és csökkenti a trigliceridszintet a chylomikronok életidejének rövidítésével, valamint a lipoprotein-lipáz aktivitásának növelésével.<sup>4</sup> A terhelésre adott válasz segíti az „edzés” optimális megválasztását. Az Amerikai Sportorvos Kollégium és az Amerikai Orvosi Társaság szerint „az edzés gyógyszernek tekinthető azok számára, akik az étkezést követően nagy oxidatív stressznek vannak kitéve”.

Az idős, inaktív és túlsúlyos személyek esélye nagy a diabetesre és a cardiovascularis betegsé-

gekre. Egy vizsgálatban heti öt aerob edzés az aerob kapacitás 75%-ával 3 hónap alatt 1900, illetve 1300 napi kalóriabevitel mellett nem csak a résztvevők fittségét növelte, hanem a nyugalmi zsírégetést is fokozta, és csökkent az izomsejtek lipidtartalma, valamint érzékenyebbé váltak a leptin iránt.<sup>5</sup>

### Az edzés hatása a szöveti inzulinérzékenységre

Normálisan, intakt szervezetben a glukóz négyötöd része nyugalomban is az izomban ég el, a fizikai terhelés alatt ennél jóval nagyobb arányban. (A Frayn-egyenlettel<sup>6</sup> lehet a gázcsere méréséből az oxidált glukóz mennyiségét kiszámítani:  $Glu_{ox} = 4,55 \times VCO_2 - 3,21 \times VO_2$ .)

Tudott, hogy az összehúzó izolat izmok inzulin jelenléte nélkül is képesek cukrot felvenni a környezetükből, és a kontraktilitást fenntartani. Inzulinhiányos cukorbeteg maraton futásra is képesek,<sup>7</sup> ám az inzulin nélküli glukóztranszport-rendszer kapacitása nem éri el az inzulinnal aktiváltét. Magyarán feltehetően az inzulintól és a GLUT4 glukóztranszporter teljesen független mechanizmust a cukor sejtbe juttatására, más adatok arra vallanak, hogy az izomkontrakció az inzulinkaszád elemeit aktiválja. Utóbbiban a valószínű kulcs-tényező az adozin-monofoszfát által aktivált proteinkináz (AMPK) – a metformin is ezen hat –, és így hat például az AICAR nevű, szájon át adható kémiai szer, amely állatkísérletekben hatalmas mértékű állóképességi teljesítménynövekedést idéz elő edzés nélkül is, akár csak a PPAR-delta-agonisták.<sup>8,9,10</sup> Aktiválhatják az AMPK-t a kalciumion koncentráció-változásai a sejten belül, és lehet, hogy az izom összehúzódása során keletkező molekulák aktiválják az inzulinkaszád elemeit inzulin hiányában is (áttekintés: 11, 12). A nem-inzulinfüggő, a cukorfelvételt segítő mechanizmus az egyszerű izomműködést követően 1-2 nap alatt eltűnik, míg az ismételt terhelések, az edzés a cukorfelvétel és cukoranyagcsere kulcsfehérjéinek expresszióját fokozza. Az inzulinjelátvitel kulcs-tényezői, mint pl. az AMP-aktivált proteinkináz fokozott aktivitása jellemzi az edzés hatást a diabeteses izomban.<sup>13</sup> Emellett még a zsírégetés mérséklődése is csökkenti az inzulinrezisztenciát. A PGC-1-alfa mediálta szabályozás fokozott expressziója a normális élettani határok között jelentősen növeli az inzulin stimulálta glukóztranszportot és a zsírsavégetést. Az

edzés és a kalóriaszegény táplálkozás kombinációja e mechanizmuson át is óvhatja az inzulin iránti érzékenységet.<sup>14</sup>

A cukorbetegség következménye az izomban a mitokondriumok oxidatív energiatermelő képességének csökkenése is. Oxidatív károsodás miatti membránvesztés és az aerob enzimaktivitás csökkenése, a zsírégető képesség romlása, valamint a lipidek felszaporodása az izomsejten belül, az uncoupling (szétkapcsoló) fehérjék túlságosan csökkent vagy nagyobb aktivitása miatt is romló energiatermelő képesség jellemzi a cukorbeteg izmát. A rendszeres fizikai aktivitás éppen az ellenkező irányban hat.<sup>15</sup> A valószínű hatásmechanizmus a fehérjeszintézis fokozódása, és hogy a kulcshelyzetű szabályozófehérjék (PPAR, hősokk-fehérjék), a szétkapcsoló proteinek szintézise vagy aktivitása normalizálódik. Az edzéshatásról szóló egyik áttekintő tanulmány címe: „Tördőfés a (metabolikus) szindróma szívébe”.<sup>8</sup> Az edzés következtében helyreállhat, de legalábbis nő a mitokondriumok száma, a kardiolipintartalom, a reaktív oxigén/nitrogén komponenseket eltakarító antioxidáns enzimek aktivitása nagyobb lesz.

Direkt hatást fejt ki a szívizomra az edzés a már cukorbetegé tett és csökkent cardialis funkciókat mutató patkányokban azzal, hogy kivédi a béta-1-adrenoreceptorok funkcióvesztését.<sup>16</sup>

Az inzulinrezisztencia együtt jár az izomsejtek lipid- és zsírtartalmának fokozódásával, s ugyanez jellemzi az elhízottak izmait is. A magyarázat az, hogy a plazma szabadzsírsav-tartalma és annak felhasználhatósága, a tárolt zsír és annak oxidálhatósága között nincs meg az egyensúly. („A zsírok a szénhidrátok tüzeiben égnék el.”) A táplálékkal fokozott a lipidkínálat, a fokozott zsírfelvétel rontja a mitokondriumok működését, ugyanakkor a mitokondriumok oxidációs kapacitása a fizikai inaktivitás miatt alacsony. Ezt a proton- és a <sup>31</sup>P mágneses rezonancia spektroszkópiával vizsgálni lehet,<sup>17</sup> ahogy az edzés pozitív hatását is. Az edzett sportolók izomsejtjei is sok zsírt tartalmaznak („metabolikus vagy sport-paradoxon”), ám ez a zsír az izommunka során felhasználható szubsztrátként működik: a sejt zsírtartalma és a mitokondriumok oxidatív kapacitása között megfelelő az arány az edzett izomban.<sup>18</sup> Már a 16 hetes, mérsékelten növekvő testmozgás is kedvezően növeli a korábban inaktív, inzulinrezisztens kövér és idős férfiak és nők inzulin iránti érzékenységét. Az edzettebb izomban magasabb a sejtek

lipidtartalma, az oxidatív enzimek aktivitása, a kapillárisok sűrűsége, az aerob rostok aránya, a glikogén. Kevesebb viszont a diacilglicerinnel és a ceramiddal.<sup>19</sup>

A rendszeres testmozgás nem csak a metabolikus szindróma fizikai elemeire hat, hanem a többnyire meglévő depressziót is csökkenti, a „brain health” előmozdítója,<sup>20</sup> valószínűleg a hipocampus neuroplaszticitásának elősegítésével.<sup>21</sup>

A csont is endokrin szerv, osteocalcint termel, amely fokozza az inzulinszekréciót és -érzékenységet, a plazmaszintje korrelál az inzulinszinttel a sovány személyeken. A testsúly 16,8%-os csökkentése növeli a szintjét, a 7,3%-os fogyás nem, de 8,7%-os fogyás az edzéssel együtt nagymértékben emeli az oszteocalcin szintjét.<sup>22</sup>

### Edzéshatások betegeken

1-es típusú diabeteses fiatalok 7 hetes, a VO<sub>2</sub> max-ot meghaladó, nagy intenzitású anaerob edzése a combizom oxidatív enzimeinek aktivitásfokozódását, a glikolitikus enzimek aktivitáscsökkenését, a zsírégetés fokozódását, kisebb mértékű acidózist és az ATP-szint csökkenését igazolta az edzettebb állapotban, hasonlóan a nem-cukorbeteg kontrollszemélyekhez.<sup>23</sup>

Kövér, bár nem cukorbeteg középkorú nők 3 hónapos, heti kétórás vízben mozgása („aqua-tics”) nem redukálta a testtömegüket, de csökkentette a haskörfogatot, javult a terheléses vércukor- és inzulinszint, a HOMA index és az adiponektint is figyelembe vevő HOMAAD, a lipidszintek, valamint az atherogen index.<sup>24</sup>

Az LDL-szint a cukorbeteg egy részében nem magasabb, de a molekula lebontása lassabb, a keringésben tartózkodás átlagos ideje megnőtt. Ezt féléves aerob edzés normalizálja, változatlan vérszint mellett.<sup>25</sup>

Középkorú, normális glukóztűrésű, csökkent glukóztoleranciájú és manifeszt cukorbeteg 3 hónapos edzése a tejsavküszöb-intenzitással, ami közepesnek felel meg, csökkentette a cukor-terheléses görbe alatti területet, növelte az inzulinogén indexet, vagyis javította a béta-sejtek működését.<sup>26</sup>

### Aktív-inaktív életmód

A kóros kövérség egyik genetikai oka a melankortin-receptor-(MCR)4 nukleotidpolimorfizmus. Az MCR4-hiányos egerek jó elhízás-mo-

dellek. Ha szabadon futkározhattak, nem nőtt kóros mértékben a testsúlyuk, és nem alakult ki diabetes.<sup>27</sup> Tizennégyezer, egyébként egészséges férfi leg fittebb (legmagasabb aerob teljesítőképességű) egyötödén a csökkent glukóztolerancia 14%-kal, a diabetes kialakulása 52 százalékkal volt kisebb, mint a legkevésbé állóképeseken.<sup>28</sup> A 30 feletti BMI, a 102 cm-nél nagyobb háskörfogot, a 25%-nál több testzsír 2,7-szeres, 1,8-szoros, 1,3-szoros esélytöbbletet jelent a diabetes kialakulására. A kövér és nem állóképes személyek esélye 5,7-szeres a cukorbetegsége a normál súlyú, magas fittségű személyekkel szemben, de az obesitas hátrányát a nagy fittség csak csökkenteni képes, teljesen eltüntetni nem.

A szoros kapcsolat a kövérség és a 2-es típusú cukorbetegség, illetve a metabolikus szindrómának is nevezett állapot (zsírszövet-betegség?<sup>29</sup>) között azt diktálja, hogy a megelőzésükre egyaránt a nagyfokban hatékony étkezés + testmozgás „gyógyszert” használjuk.

#### A terhelhetőség/edzhetőség korlátai

Az 1-es típusú cukorbetegség leginkább a hypoglykaemiától félnek.<sup>30</sup> Az inzulinkezelési taktikájának, a hypoglycaemia megelőzési taktikáinak-technikáinak megismertetése csökkenti ezt a félelmet és javítja a HbA<sub>1c</sub>-szintet. „Az edzés úgy hat, mint az inzulin” – tehát az edzés adagolása is egyenletes legyen, ne maradjon ki két vagy több nap a terhelések között, az energetikai igényük legyen közel azonos. A gyors hatású inzulint 10–50 százalékkal csökkenteni kell az edzés előtt. A beadás helye lehetőleg ne a dolgozó izom felett legyen. A tartós terhelés alatt félóránként fogyassunk egy harapásnyi kenyeret, pogácsát a vércukorszint-csökkenés megelőzésére. Edzésbe állva ismételtelen ellenőrizzük a vércukor szintjét.

A 2-es típusú cukorbetegség edzésének speciális szempontja a láb védelme a felsebződés, a feltörések ellen, valamint az óvatosság, ha neuropathia áll fenn.

A mozgásszervi betegségek fizikai aktivitást korlátozó hatása a diabetes esetében is jelentős. Az erre vonatkozó becslés<sup>31</sup> szerint a cukorbetegség 52 százaléka arthritises; másik oldalról nézve az arthritises cukorbetegség között a fizikai inaktivitás gyakoribb (29%), mint a csak cukorbetegség körében (21%). Nyilvánvaló, hogy „egyévre szabott” mozgásprogrammal ez a hátrány elkerülhető, sőt mivel az arthritises beteg

állapotát is javítja a megfelelő fizikai aktivitás,<sup>32</sup> a rendszeres mozgás többszörösen indokolt.

A nagyon edzetlenek számára az intervallum-terhelés alapozhatja meg a fentiekre áttérést: 1–5 perces lendületes mozgást 1-2 perces lassabb, „pihenőszakasz” kövessen, és ezt ismételjék meg annyiszor, amíg a legalább 30 pernyi lendületes mozgás össze nem jön. A köpetet ürítő COPD-s betegek és a láberek szűkülete esetén csak ez a fajta terhelésmód javasolt. Leggyakrabban a térd, a csípő arthrosisa, a derékfájás jelenti a mozgáskorlátozó faktort. A vízi torna (aquatics), az úszás (derékfájósoknak lehetőleg több úszásnemben, mellen a legkevésbé!), a gimnasztika, az elliptikus „sífutó-gép”, a sokféle izometrikus gyakorlat, amelyekkel a konditeremben ismerkedhetnek meg, és amelyek nagy része otthon is végezhető, megoldást kínál az ilyen betegek számára.

Az erek védelme szempontjából a testmozgás ideális időpontja a reggelit követő órák. A vérnyomás ekkor a legmagasabb, a coronariaesemények ekkor a leggyakoribbak, a vércukor napi ingadozása ekkor adja a nagyobb értékeket, az étkezést követően magasabb a vér lipidtartalma, és ezeket a mozgás akutan is csökkenti. Az érv, hogy „tele gyomorral ne mozogjunk”, itt nem érvényes, mert nem szabad „telerakni” a gyomrot, minden reggeli edzést is 15 perces bemelegítéssel kell kezdeni, és e terhelések intenzitása messze elmarad a sportolókétól.

#### Az optimális edzés

Az optimális eredményt multifaktoriális beavatkozással lehet elérni, az életvitel és a gyógyszerelés megfelelő egyeztetésével.<sup>33</sup> Hetente legalább 150 perc mérsékelt-közepes intenzitással végzett testmozgás és/vagy legalább 3–4×20 perc lendületes (sport) mozgás csökkenti jelentősen a cukorbetegség kifejlődését, illetve lassítja a szövődésének kialakulását, az inzulinra szorulást. Mind az aerob jellegű, mind a rezisztenciagyakorlatok hatnak a cukor- és lipidanyagcserére, az izom zsírégetésére. A heti 3–5 aerob jellegű (állóképességi) testmozgás mellett az egészséges személyeknek is ajánlatos rezisztenciagyakorlatokat végezni az erő és az izomtömeg fenntartására, lehetőleg a köztes napokon. Az izomra mint metabolikusan aktív, a zsírokat és a cukrot elégető szervre van szükség. A nagyon atrofias izomzatú, az idős és gyenge emberek majd akkor lesznek képesek a napi legalább 30 perces gya-

loglásra vagy egyéb mozgásra, ha előbb az izomzatukat felerősítik.

A rezisztenciaedzés alapelve e betegcsoport számára: a nagy izomcsoportokkal (térdet feszítő és hajlító, a kart feszítő és hajlító, a csípő körüli, a vállövi, hasi, a háti izomzatot foglalkoztató) akkora nehézségű gyakorlatokat végezzünk a súlyzó, a gépek, a saját testünk, a társ teste, gumiszalag, az ajtókeret, a függesztkedőrud stb. ellenében, amit 8–12-szer tudunk megismételni fáradásig. Az egyszeri maximális izomfeszítéssel kifejtett erőt 1 RM-nek (1 repetition maximum) nevezzük, ennek az 50–65%-ával 8–12 gyakorlatot célszerű elvégezni, ez egy szett. Néhány hét után, majd néhány hónap múlva a második és harmadik szettre is képesek leszünk, mégpedig egyre nagyobb ellenállásokkal szemben.

Az aerob edzés bármilyen testmozgás lehet, ami lihegést és megizzadást vált ki, ami legalább 10 percig tart, ami a pulzusszámot a 170 mínusz életévek érték fölé emeli, és ott tartja legalább napi 30 percen át, tehát a fél óra 3×10 percesnél rövidebb szakaszokra ne legyen feltörve. A (lendületes) gyaloglás (emelkedőre is), a kocogás, a kerékpározás, a (szoba)evezés, a (szoba) gimnasztika (zenére), a társastánc, az úszás (legalább egy kilométer!), „jobbaknak” a kispályás labdarúgás, a teniszezés stb. mind alkalmas védekezőeszköz a túlsúly, a cukorbetegség, a coronariabetegség, az erek elzáródása, a depresszió és szorongás, egyes rákbetegségek ellen. Egy edzés energiaigénye legalább 4–500 kalória (1,7–2,1 mJ), a heti energiaköltség minimum 5 kJ (1200 kalória) legyen, ami kb. 19 km lendületes gyaloglással teljesíthető.<sup>34</sup>

A testmozgás biztonságosságát az intenzitás fokozatos emelése adja. Coronaria- vagy egyéb kis- és nagyér-betegség esetén terheléses vizsgálat indokolt a még veszélytelen, de hatásos terhelés beállítására. Ezt a pulzusszámmal és a nehézség szubjektív megítélésével (Borg-skála) lehet tudatosítani, monitorozni az edzésen. Szívelégtelenség, nagyon gyenge erőnlét, diabeteses retinopathia és vesefunkció-romlás, effort angina és terhelésre fellépő arrhythmiaik esetében csak szakszeméllyel felügyelt edzésprogramban vehet(nének) részt a betegek. Nem elég megbízható a pulzusszám és a szubjektív nehézségérzés a neuropathiás betegek egy részénél, náluk (spiroergometriás) terheléses vizsgálat indokolt az 1. ventilációs küszöbintenzitás megismeréséhez, amely intenzitással a terhelés végzendő.

A 10 éven belül várható cardiovascularis esemény esélyét a rizikótáblázattal lehet jósolni (például a UKPDS Risk Engine: <http://www.dtu.ox.ac.uk/>), ha ez 10 százalék felett valószínű, mindenképpen szükséges a kardiológiai terheléses vizsgálat.

### A költségekről

Hazánkban az egészségre költött állami kiadások 2–7%-át az elhízással kapcsolatos betegségek igénylik, évi mintegy 25 milliárd forintot.<sup>35</sup> Minden eljárás, ami csökkenti a súlyfelesleget, anyagilag is kifizetődő lehet, a beteg kiadásai tekintetében is. Ez a szempont az inzulinkezelés megválasztásánál is szóba kerül: az azonos metabolikus hatású cukorcsökkentő szerek közül előnyösebb az, amelyik nem, vagy kevésbé növeli a testsúlyt, például a detemir-, a glargininzulinnal szemben.<sup>36</sup>

A tényleges, de ki nem számított költségek a fentieknél jóval magasabbak. Nem fejezhető ki pénzben a fájdalom és szenvedés, az önkéntes ápolók és segítők tevékenysége, a nem diagnosztizált cukorbetegség okozta károsodás. Nem számolták ki az egészségügyi rendszer adminisztrációs költségeit, a nem receptköteles szerek-gyógyszerek árát, az orvostképzés költségeit, a kutatást, az infrastruktúrát. A cukorbetegség az egész társadalmat sújtja a biztosítási költségeken át, a csökkent produktivitással és keresettel a betegeket, a családjukat és a munkahelyeket is.

Összehasonlították az életmódváltozást és a metforminadást a 2TDM megelőzésében a csökkent glukóztoleranciájú személyeken.<sup>37</sup> A figyelés követéssel szemben az életmód-változtatás (diétával és testmozgással) 11%-kal, a metformin 3%-kal késleltette a cukorbetegség kifejlődésének idejét, illetve 20 és 8%-kal csökkentette a kifejlődést. A betegség nélküli egy-egy életév (QUALY) 1100, metforminnal 31300 dollárba került. A cukorbetegség megelőzésére végzett oktatás és az egészségre nevelés gazdaságos beavatkozás.<sup>38</sup> Az életvitel javítása minden korcsoportban költséghatékony, gazdaságos, ezért a nagy kockázatú személyekre szervezeten kellene kiterjeszteni a megelőzést az életmód javításával.

### Irodalom

1. Gill, J, Cooper, A: Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sports Medicine* 38: 807-824, 2008.

2. Knowler, WC, Barrett-Conner, E, Fowler, SE, Hamman, RF, Lachin, JM, Walker, EA, Nathan, DM, Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
3. Karam, JG, McFarlane, SI: Prevention of type 2 DM: implications for adolescents and young adults. *Pediatr Endocrinol Rev* 5(Suppl. 4.): 980-988, 2008.
4. Tucker, PS, Fisher-Wellman, K, Bloomer, RJ: Can exercise minimize postprandial oxidative stress in patients with type 2 diabetes? *Curr Diab Rev* 4: 309-319, 2008.
5. Solomon, TP, Sistrun, SN, Krishnan, RK, Del Aquila, CF, Marchetti, CM, O'Carroll, SM, O'Leary, VB, Kirvan, JP: Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *J Appl Physiol* 104: 1313-1319, 2008.
6. Frayn, KN: Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol* 55: 628-634, 1983.
7. Cauza, E, Hanusch-Enserer, U, Strasser, B, Ludvik, B, Kostner, K, Dunky, A, Haber, P: Continuous glucose monitoring in diabetic long distance runners. *Int J Sports Med* 26: 774-780, 2005.
8. Barish, GD, Narkar, VA, Evans, RM: PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116: 590-597, 2006.
9. Kand, K, Hatano, B, Lee, CH: PPAR delta agonist and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 9: 72-77, 2007.
10. Narkar, VA, Downes, M, Yu, RT, Mbler, E, Wang, YX, Banayo, N, Mihaylova, MM, Nelson, MC, Zou, Y, Juquilon, H, Kang, H, Shaw, RJ, Ewans, RM: AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell* 134: 405-415, 2008.
11. Hawley, JA: Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 20: 383-393, 2004.
12. Santos, JM, Ribeiro, SB, Gaya, AR, Appell, H-J, Duarte, JA: Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *Int J Sports Med* 29: 785-794, 2008.
13. Hawley, JA, Lessard, SJ: Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)* 192: 127-135, 2008.
14. Benton, CR, Wright, DC, Bonen, A: PGC-1alpha-mediated regulation of gene expression and metabolism: implications for nutrition and exercise prescriptions. *Appl Physiol Nutr Metab* 33: 843-862, 2008.
15. Lumini, JA, Magelhaes, J, Oliveira, PJ, Ascensao, A: Beneficial effects of exercise on muscle mitochondrial function in diabetes mellitus. *Sports Medicine* 38: 735-750, 2008.
16. Bidasee, KR, Theng, H, Shao, C-H, Parbhu, SK, Rozanski, GJ, Patel, KP: Exercise training after the onset of diabetes preserves myocardial function: effects of expression of beta-adrenoreceptors. *J Appl Physiol* 105: 907-914, 2008.
17. Wells, GD, Noseworthy, MD, Hamilton, J, Tarnopolski, M, Tein, I: Skeletal muscle metabolic dysfunction in obesity and metabolic syndrome. *Can J Neurol Sci* 35: 31-40, 2008.
18. Van Loon, LJ, Goodpaster, BH: Increased intramuscular lipid storage in the insulin resistant and endurance-trained state. *Pflügers Arch* 415: 606-616, 2006.
19. Dubé, JJ, Amati, F, Stefanovic-Radic, M, Toledo, FG, Sauers, SE, Goodpaster, BH: Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athletes paradox revisited. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E882-888, 2008.
20. Hamer, M, Stamatakis, E, Steptoe, A: Dose-response relationship between physical activity and mental health: The Scottish Health Study. *Br J Sports Med* 2008 April 10. E-publ.
21. Neumann, NU, Frasch, K: Coherences between the metabolic syndrome, depression, stress and physical activity. *Psychiatr Prax* 2008 Oct 15. E-publ.
22. Fernández-Real, JM, Izquierdo, M, Ortega, F, Gorostiaga, E, Gomez-Ambrossi, J, Moreno-Navarrete, JM, Frühbeck, G, Martinez, C, Idoate, F, Salvador, J, Forga, L, Ricart, W, Ibanez, J: The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 237-245, 2009.
23. Harmer, AR, Chisholm, DJ, McKenna, MJ, Morris, NR, Thom, JM, Bennett, G, Flack, JR: Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 31: 2097-2102, 2008.
24. Nowak, A, Pilaczynska-Szczesniak, L, Sliwicka, E et al.: Insulin resistance and glucose tolerance in obese women: the effects of a recreational training program. *J Sports Med Phys Fitness* 48: 252-258, 2008.
25. Stolinski, M, Alam, S, Jackson, NC, Shojaee-Moradie, F, Pentecost, C, Jeferson, W, Christ, ER, Jones, RH, Umpleby, AM: Effect of 6-month supervised exercise on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 57: 1608-1614, 2008.
26. Micgishita, R, Shono, N, Kasahara, T, Tsuruta, T: Effects of low intensity exercise therapy on early phase insulin secretion in overweight subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 Oct 13. E-publ.

27. Haskell-Luevano, C, Schraub, JW, Andreasen, A, Haskell, KR, Moore, MC, Koerper, LM, Rouzaud, F, Baker, HV, Millard, VJ, Walter, G, Litherland, SA, Xiang, Z: Voluntary exercise prevents the obese and diabetic metabolic syndrome of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. *FASEB J* 23: 642-655, 2009.
28. Lee, DC, Sui, X, Church, TS, Lee, IM, Blair, SN: Association of cardiorespiratory fitness and obesity on risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 32: 257-262, 2009.
29. Ode, E: The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertens Res* 31: 1283-1291, 2008.
30. Brazeau, A-S, Rabasa-Lhoret, R, Strychar, I, Mircescu, H: Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 31: 2108-2109, 2008.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Arthritis as a potential barrier to physical activity among adults with diabetes – United States, 2005 and 2007. *MMWR Mortal Wkly Rep* 57: 486-489, 2008.
32. Apor P, Nyakas Cs: A krónikus betegségek kezelése edzéssel. *Sportorv Szemle* 49: 104-108, 2008.
33. Gaede, P, Vedel, P, Larsen, N, Jensen, GV, Parving, HH, Pedersen, O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
34. Praet, SFE, van, Loon, LJC: Optimizing the therapeutic benefits of exercise in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 103: 1113-1120, 2007.
35. Nagy B, Lang Zs, Hegyi R: Az analóg bázisinzulinok terápiás hatásának összevetése a 2-es típusu diabetesben szenvedő betegek napi egyszeri kezelésében. *Orvostovábbképző Szemle* 16: 86-91, 2009.
36. Rosenstock, J, Davies, M, Home, PD, Larsen, J, Koenen, C, Scherthaner, G: A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin gargline when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51: 408-416, 2008.
37. Herman, WH, Hoerger, TJ, Brandle, M, Hicks, K, Sorensen, S, Zhang, P, Hamman, RF, Ackermann, RT, Engelgau, MM, Ratner, RE, for the Diabetes Prevention Program Research Group: The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 142: 323-332, 2005.
38. Urbanski, P, Wolf, A, Herman, WH: Cost-effectiveness of diabetes education. *J Am Diet Assoc* 108(Suppl. 1.): S6-11, 2008.

#### További információk

- Centers for Disease Control and Prevention 2008: [www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/importance/index/htm](http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/importance/index/htm)
- World Health Organization 2007: [www.who.int/diabetesactiononline/about/icccglobalreport.pdf](http://www.who.int/diabetesactiononline/about/icccglobalreport.pdf)
- World Health Organization 2007: [www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_benefits/en/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_benefits/en/index.html)
- World Health Organization 2007: [www.who.int/move-forhealth/en/](http://www.who.int/move-forhealth/en/)

---

Közlésre érkezett: 2008. január 30.

Közlésre elfogadva: 2009. április 17.

Levelezési cím: Dr. Apor Péter  
1016 Budapest, Czákó u. 9.  
E-mail: p.apor.md@freemail.hu

## Amikor a metformin nem elég,\* hasznosítsuk szervezetének saját inzulinját!

- Az Avandamet javítja a szervezet saját inzulinjának felhasználását:<sup>1,4</sup>
- javítja a  $\beta$ -sejt funkciót<sup>1,3,5</sup>
- helyreállítja és fenntartja a glikémiás kontrollt.<sup>1,6</sup>

**AVANDAMET®**  
rosiglitazone maleate / metformin HCl

\*Maximális tolerálható dózisban szedett metformin esetén

### AVANDAMET rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 2/500 filmtabletta: 2 mg roziglitazon és 500 mg metformin tablettánként; 2/1000 filmtabletta: 2 mg roziglitazon és 1000 mg metformin tablettánként; 4/1000 filmtabletta: 4 mg roziglitazon és 1000 mg metformin tablettánként **Terápiás javallatok:** Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen túlsúlyos betegeknek; akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. Három orális terápiában szulfanilurea-származékkal olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. **Adagolás és alkalmazás:** A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserőségeiben áll rendelkezésre. Az AVANDAMET szokásos kezdő dózis napi 4 mg roziglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 2/1000). A roziglitazon 8 mg/nap-ra emelhető 8 hét után, ha nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8 mg roziglitazon és 2000 mg metformin (2x1 tbl AVANDAMET 4/1000). Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevételét csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinális panaszokat. **Ellenjavallatok:** Túlerzékenység roziglitazonra, metforminra vagy bármely segédanyagra. Szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisében előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV fokozat) akut coronaria szindróma (instabil angina, NSTEMI és STEMI), Szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzési elégtelenség, közelmúltban lezajlott szívinfarktus, shock. Májárosodás: Akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus. Diabéteses ketoacidosis vagy diabéteses pre-coma. Veseelégtelenség vagy káros veseműködés, pl. >135  $\mu$ mol/l szérum kreatinin szint férfiaknál, illetve >110  $\mu$ mol/l nőknél és/vagy <70 ml/perc kreatinin clearance. Akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például: Dehidratáció, súlyos fertőzés, shock, jódtartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása. Szoptatás. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** *Tejsavas acidosis:* Metforminnal kezelt betegeknél a tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell, mérlegelve az egyéb rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketosis, tartós koplálás, túlzott alkoholfogyasztás, májelégtelenség, valamint bármely, hipoxiával társuló állapot. *Veseműködés:* Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, a szérum kreatinin szinteket rendszeresen kell ellenőrizni: legalább évente egyszer normális veseműködés esetén; évente legalább 2-4-szer azoknál, akiknél a szérum kreatinin szint a normál értékek felső határán van és az idős betegeknél. *Folyadékretenció és szívelégtelenség:* A folyadékretenció jeleit és tüneteit, köztük a súlygyarapodást, monitorozni kell. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodásakor. *Kombináció inzulinnal:* Mind az inzulin, mind a roziglitazon folyadék-retencióval jár. A már beállított roziglitazon kezeléshez csak kivételes esetben, és szoros ellenőrzés mellett adható inzulin. *Myocardialis ischaemia:* Elővigyázatosságból roziglitazon alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott. *Akut coronaria szindróma (ACS):* Roziglitazon-kezelés nem kezdhető el akut coronaria esemény fennállásakor, és azt fel kell függeszteni az akut fázis idejére. *Májfunkció monitorozása:* Az AVANDAMET terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akiknél a kiindulási májenzim értékek emelkedettek (az ALT a normál tartomány felső határának > 2,5-szerese), vagy valamely más, májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT értékek az AVANDAMET terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosa fölé emelkednek (ismételt méréssel), úgy a terápiát félbe kell szakítani. *Csonttörés:* A csonttörések kockázatára gondolni kell a roziglitazonnal kezelt betegek, különösen a nő-betegek gondozása során. *Jódtartalmú kontrasztanyag adása:* A metformin hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et le kell állítani jódtartalmú kontrasztanyag adása előtt és csak 48 órával később szabad visszaállítani. Rozi-glitazon alkalmazásakor ritkán macula ödéma kialakulásáról számoltak be, ezért a látásélesség romlása esetén szemészeti kivizsgálás javasolt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Anaemia, hypoglykaemia, hypercholesterinaemia, súlygyarapodás, anorexia, flatulencia, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság, hányás, székrekedés, oedema, szívelégtelenség, cardialis ischaemia, csonttörés, ritkán májenzim emelkedés, fémis iz érzése. Tejsavas acidosis nagyon ritka (0,03 eset/1000 betegév).

### A forgalomba hozatali engedély száma:

Avandamet 2/500: EU/1/03/258/004-006  
Avandamet 2/1000: EU/1/03/258/007-009, EU/1/03/258/013  
Avandamet 4/1000: EU/1/03/258/010-012, EU/1/03/258/014  
A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2008. november

Az Avandamet térítési díja EÜ. emelt 70%-os támogatással:			
	Bruttó fo-gyasztoi ár	Támogatás mértéke	Beteg térítési díja
Avandamet 2 mg / 500 mg (56x)	6 300 Ft	4 410 Ft	1 890 Ft
Avandamet 2 mg / 1000 mg (56x)	7 453 Ft	5 217 Ft	2 236 Ft
Avandamet 4 mg / 1000 mg (56x)	11 709 Ft	8 196 Ft	3 513 Ft

**Felírásra jogosult:** Dokumentált 2-es típusú diabéteses betegek részére (BNO: E11), amennyiben diétával, testsúly-csökkenéssel, életmód-változtatással és metforminnal történő kezeléssel megfelelő vércukor-anyagcsere-háztartás (HbA<sub>1c</sub> < 7,0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot), vagy metformin-intolerancia, metformin-kontraindikáció esetén szulfanilureával kombinálva (kombinációs készítmény önmagában is teljesíti a kritériumot) a belyógyász szakorvos vagy diabetológiai szakrendelés szakorvosa, vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított 1 évig – a háziorvos.

**Referenciák:** 1. Avandamet alkalmazási előírás, 2008. november 2. Avandia alkalmazási előírás, 2008. március 3. Jones TA et al. Diab Obes Metab 2003; 5: 163-170. 4. Fonseca V et al. JAMA 2000; 283(13): 1695-1702. 5. Bailey CJ et al. Clin Ther 2005; 27(10): 1548-1561. 6. Rosak C et al. Int J Clin Pract 2005; 59(10): 1131-1136.

**gsk** GlaxoSmithKline

Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást! További információkért forduljon képviseletünkhöz!  
1124 Budapest, Csörsz u. 43. MOM Park, Gesztenyés Torony • Tel.: (06-1) 225-5300 • Fax: (06-1) 225-5302 • www.gsk.hu