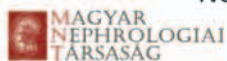




A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



Az agyi eredetű neurotrop faktor
pszichopatológiai és cardiovascularis jelentősége:
pszichoszomatikus kapcsolatok

A szív- és érrendszeri rizikó noninvaszív
vizsgálata krónikus vesebeteg gyermekeknél

GLP-1-receptor-agonisták
a 2-es típusú diabetes kezelésében

A hypertonia kezelése stroke-prevencióban
és az akut ellátás során az új Európai Hypertonia
(ESH, 2018) és Kardiológus (ESC, 2018) Társaság,
valamint a Magyar Hypertonia Társaság
(MHT, 2018) ajánlása alapján

Mikor együnk, hogy jól legyünk?

Elhízás és cardiovascularis kockázat.
Az ESH és az EASO közös cselekvési programja

A hyperurikaemia mint
cardiovascularis rizikófaktor:
újdonások a kezelési ajánlásokban

A folyóirat minden számának teljes tartalma
elérhető a www.eLitMed.hu oldalon!

Kiadja:

LITERATURA MEDICA
ANNO 1990



SANDOZ

Valsartan Sandoz®
Valsartan HCT Sandoz®

Készletben tartjuk a gyógyszerkészítményeket. Kérjük, ne tegyenek fel tévesztő megjegyzéseket a csomagolásokra. A készleten tartás nem jelenti a készleten tartás kötelezettségét. Kérjük, ne tegyenek fel tévesztő megjegyzéseket a csomagolásokra. A készleten tartás nem jelenti a készleten tartás kötelezettségét. Kérjük, ne tegyenek fel tévesztő megjegyzéseket a csomagolásokra.

Sandoz Hungaria Kft. • 1114 Budapest, Bontók Róza u. 43.47. • Tel: 430-2890 • Fax: 430-2899 • www.sandoz.hu

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA
A Magyar Hypertonia Társaság
és a Magyar Nephrologiai Társaság
hivatalos lapja
ISSN 1418-477X

A szerkesztőség címe:
Szent Imre Oktatókórház,
Kardiometabolikus Centrum,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
Telefon: +36-1-464-8600/1107 mellék
Fax: +36-1-210-6549
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Megjelenik kéthavonta.
A társaságok tagjai számára ingyenes.
Éves előfizetési díj: 9500 Ft + postaköltség
Példányonkénti ár: 2250 Ft + postaköltség



a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Felelős kiadó: Cserni Tímea
ügyvezető igazgató

Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi
írással és képi anyag közlési joga
a kiadót illeti, a megjelent anyagnak, illetve
egy részének bármilyen
formában történő másolásához,
ismételt megjelentetéséhez a kiadó
hozzájárulása szükséges.

A kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Kézirat-előkészítés: dr. Ácsné Tamás Éva
Korrektor: Kulcsár Gabriella

Címlapkép: pixabay.com

Hirdetésfelvétel: Benczúr Dávid
(benczur.david@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

Nyomdai munkák: magyar
Pauker Nyomdaipari Kft. nyomdaipari Kft.
NYOMDA- ÉS PAPIRIPARI SZÖVETSÉG

A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KÉKES EDE

VEZETŐ SZERKESZTŐK:

VÁLYI PÉTER (MHT)

DEÁK GYÖRGY (MANET)

NEMCSIK JÁNOS (MHT)

DOLGOS SZILVESZTER (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

JÁRAI ZOLTÁN (MHT)

REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Ábrahám György, Balla József, Barna István, Benczúr Béla,
Császár Albert, Cseppek Orsolya, Farkas Katalin,
Haris Ágnes, Iványi Béla, Kárpáti István, Kiss István,
Koller Ákos, Kovács Tibor, Kökény Gábor, Kulcsár Imre,
Ladányi Erzsébet, Lelbach Ádám, Mátyus János, Páll Dénes,
Rempert Ádám, Rosivall László, Szabó András, Szegedi János,
Székács Béla, Tamás Ferenc, Tislér András, Tóty Kálmán,
Tulassay Tivadar, Várbiro Szabolcs, Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Bojan Jelakovic, Stevo Julius, Markus Ketteler,
Stephane Laurent, Gerard London, Giuseppe Mancina,
Molnár Miklós Zsolt, Luis Martins, Franz Messerli, Mucsi István,
Krzysztof Narkiewicz, Pacher Pál, Andrzej Wiegek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA

NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

Tartalomjegyzék/Contents

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK/REVIEW ARTICLES

Az agyi eredetű neurotrop faktor pszichopatológiai és cardiovascularis jelentősége: pszichoszomatikus kapcsolatok	212
--	-----

The importance of brain-derived neurotrophic factor in psychopathology and cardiovascular conditions: psychosomatic connections

László Andrea, Lénárt Lilla, Illésy Lilla, Fekete Andrea, Nemcsik János

A szív- és érrendszeri rizikó noninvazív vizsgálata krónikus vesebeteg gyermekeknél	219
--	-----

Non-invasive evaluation of cardiovascular risk in pediatric chronic kidney disease patients

Bárczi Adrienn, Dégi Arianna Amália, Kis Éva, Reusz György

GYÓGYSZEREK, ÚJ INFORMÁCIÓK

GLP-1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabetes kezelésében	226
--	-----

GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes

Winkler Gábor

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A hypertonia kezelése stroke-prevencióban és az akut ellátás során az új Európai Hypertonia (ESH, 2018) és Kardiológus (ESC, 2018) Társaság, valamint a Magyar Hypertonia Társaság (MHT, 2018) ajánlása alapján	232
--	-----

Blood pressure management for stroke prevention and in the acute stroke. The new guideline of European Society of Hypertension (ESH, 2018), European Society of Cardiology and Hungarian Society of Hypertension (HSH, 2018)

Jenei Zoltán

EGÉSZSÉGES ÉLET

Mikor együnk, hogy jól legyünk?	239
--	-----

Vályi Péter

KOMMENTÁR

Elhízás és cardiovascularis kockázat. Az ESH és az EASO közös cselekvési programja	244
---	-----

Simonyi Gábor

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A hyperurikaemia mint cardiovascularis rizikófaktor: újdonságok a kezelési ajánlásokban	247
--	-----

Alföldi Sándor

TÁRSASÁGI HÍREK

Beszámoló az 56. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) kongresszusról	251
Kongresszusi beszámoló a Magyar Hypertonia Társaság XXVII. kongresszusáról	254

REFERÁTUM	231
-----------	-----

AKKREDITÁLT TOVÁBBKÉPZÉS	256
--------------------------	-----

Kedves Olvasóink!

Ezúton gratulálunk a Magyar Nephrologiai Társaságnak, hogy 2019. június 13–16. között házigazdája lehetett Budapesten az 56. ERA-EDTA konferenciának. A konferencián a világ minden tájáról 6733 fő és 2298 kiállító vett részt. A MANET önálló szimpóziuma – *Special Track – Globális és regionális perspektívák* – nagy sikert aratott.

Jelen lapszámunkban *László Andrea* és munkatársai a cardiovascularis betegségek és a hangulat-zavarok kapcsolatát elemezték, és elsősorban az agyi eredetű neurotrop faktor (brain derived neurotrophic factor) szerepét hangsúlyozták, amelynek mint mediátornak szerepe lehet mindkét betegségcsoport patomechanizmusában. *Bárczi Adrienn* és munkatársai nagyon fontos kérdéssel foglalkoznak, mert a krónikus vesebetegségben szenvedő gyermekeknél igen magas a hagyományos és uraemiával összefüggő cardiovascularis rizikófaktorok előfordulása, és ezek korai észlelése a kezelés fontos része. Munkájukban kiemelik a szubklinikus szervelváltozások kimutatására szolgáló és jelenleg alkalmazható noninvazív vizsgálómódszerek gyakorlati értékét. *Winkler Gábor* közleményében áttekinti a GLP-1-receptor-agonisták farmakológiai jellemzőit, glykaemiás és nem glykaemiás hatásait, a cardiovascularis végpontú vizsgálatok tapasztalatait, valamint e csoport helyét a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Jenei Zoltán* az ESH és ESC, valamint az MHT 2018. évi irányelvei alapján beszámol a hypertonia kezeléséről stroke-prevencióban és a stroke akut ellátása során. *Vályi Péter* az Egészséges élet rovatunkban azt a mindennapi életünkben gyakran felmerülő kérdést feszegeti, hogy mi a helyes napi étrendbeosztásunk, milyen napszakokban, milyen beosztással és gyakorisággal kell étkeznünk egészséges állapotunk optimális elérése érdekében. A Háziorvosi képzés, továbbképzés rovatunkban *Alföldi Sándor* hangsúlyozza, hogy az új ajánlások szerint nagy cardiovascularis kockázatú betegekben hyperurikaemia vagy köszvény esetén az elsőként választandó szer az allopurinol, és a hyperurikaemia célértékig történő kezelése indokolt. *Simonyi Gábor* ismerteti az Európai Hypertonia Társaság (ESH) munkacsoportja, valamint az Európai Obesitas Társaság (EASO) közös publikációját, amely az elhízás és diabetes által okozott főbb cardiovascularis betegségekkel, illetve ezek megelőzési lehetőségeivel és cselekvési programjával foglalkozik. Ez hasznos gyakorlati tanácsokat szolgáltat a gyakorló orvosok számára. Örömmel számolunk be társaságunk nagygyűléséről, amelynek idei elnevezése – ESH-HSH Joint Meeting (European Society of Hypertension-Hungarian Society of Hypertension) Közös Találkozó – jelzi azt a törekvésünket, hogy minél nagyobb mértékben kapcsolódjunk be a nemzetközi tudományos életbe a hypertonia szakmakörében. Most sem nélkülözzük Vályi kitűnő referátumát.

Alföldi Sándor
főszerkesztő

Kékes Ede
felelős szerkesztő

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az agyi eredetű neurotrop faktor pszichopatológiai és cardiovascularis jelentősége: pszichoszomatikus kapcsolatok

LÁSZLÓ Andrea^{1, 2}, LÉNÁRT Lilla^{3, 4}, ILLÉSY Lilla³, FEKETE Andrea^{3, 4}, NEMCSIK János^{1, 5}

ÖSSZEFOGLALÁS A cardiovascularis betegségek és a hangulatzavarok világszerte fontos népegészségügyi problémát jelentenek. Kapcsolatuk széles körben kutatott és a neurotrop molekulák – különösképpen az agyi eredetű neurotrop faktor (brain derived neurotrophic factor – BDNF) – szerepe mindkét kórcsoportban felmerült. Ennek ellenére a szakirodalomban nincs olyan összefoglaló közlemény, amely a cardiovascularis betegségek és a hangulatzavarok kapcsolatát a BDNF-en alapulva tárgyalná. Igazolódott, hogy a BDNF depresszió esetén csökken, illetve a csökkent BDNF-szint az artériás baroreceptorokon, a renin-angiotenzin rendszeren és az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz-aktivitáson keresztül szerepet játszhat a hipertonia kórélettanában. A BDNF emellett a cardiovascularis események előrejelzőjének is bizonyult. Munkánkban összefoglaljuk a jelenleg rendelkezésre álló ismereteket, azzal a céllal, hogy a cardiovascularis betegségek és a hangulatzavarok közötti kapcsolatot a BDNF lehetséges mediátor szerepének tükrében tárgyaljuk. Ezek az adatok új pszichoszomatikus kapcsolódási pontra világíthatnak rá, és olyan terápiás célpontokhoz vezethetnek a jövőben, amely a hangulatzavarok és a cardiovascularis betegségek szempontjából is előnyös lehet.

Kulcsszavak: neurotrop faktor, pszichopatológia, cardiovascularis betegségek

The importance of brain-derived neurotrophic factor in psychopathology and cardiovascular conditions: psychosomatic connections

László A, Lénárt L, Illésy L, Fekete A, Nemcsik J.

SUMMARY Cardiovascular diseases and mood disorders are common public health problems worldwide. Their connections are widely studied, and the role of neurotrophins, especially brain derived neurotrophic factor (BDNF) is already supposed in both conditions. However, no reviews are available describing possible associations between cardiovascular risk and mood disorders based on BDNF. Decreased level of BDNF is observed in depression and its connection to hypertension has also been demonstrated with affecting the arterial baroreceptors, renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase activity. BDNF was also found to be the predictor of cardiovascular outcome in different patient populations. Our aim was to overview the present knowledge in this area demonstrating a new aspect of the associations between mood disorders and cardiovascular diseases through the mediation of BDNF. These findings might enlighten a new psychosomatic connection and suggest a new therapeutic target that is beneficial both in respect of mood disorders and cardiovascular pathology.

Keywords: neurotrophic factor, psychopathology, cardiovascular risk

- ¹ Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, Budapest
- ² TCM-Klinik, Bad Kötzting, Németország
- ³ MTA-SE Diabétesz Kutatócsoport, Budapest
- ⁴ MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest
- ⁵ Zuglói Egészségügyi Szolgálat (ZESZ), Budapest

Levelező szerző:

Dr. Nemcsik János,
Semmelweis Egyetem,
Családorvosi Tanszék,
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: janos.nemcsik@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.024>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(5):212-7.

Bevezetés

A neurotrop molekulák (NT-k) családjába olyan trofikus hatással bíró molekulák tartoznak, amelyek az idegsejtek növekedését, túlélését és differenciálódását segítik mind a centrális, mind a perifériás idegrendszer területén (1). Az NT-család tagjai strukturális hasonlóságot mutatnak (2); emlősökben az alábbi négy típusuk van jelen: agyi eredetű neurotrop faktor (brain derived neurotrophic fac-

tor – BDNF), idegi növekedési faktor (nerve growth factor – NGF), neurotrofin-3 (NT-3) és neurotrofin-4 (NT-4) (3). Az érett NT-k biológiai hatásai három tirozinkináz-receptor, a tropomiozin-receptorkináz A, B vagy C (TrkA, TrkB, TrkC) egyikének vagy többeknek az aktiválódásán keresztül valósulnak meg. Az NT-k proneurotrofinokból proteolitikus hasítással válnak érett NT-vé. A proneurotrofinok elsősorban a p75 neurotrofinreceptor (p75Ntr) aktiválásával apoptotikus folyamatokat indukálnak (3). A pro-

neurofinhasítás fontos mozzanat, miután a két receptor-család (a Trk-k és a p75Ntr) aktiválódása ellentétes hatást fejt ki több élettani funkció tekintetében (4).

A cardiovascularis betegségek a morbiditás és a mortalitás vezető okai világszerte a rendelkezésünkre álló hatékony gyógyszeres kezelési lehetőségek ellenére is. Miután a cardiovascularis betegségeknek kiemelt a népegészségügyi szerepe, fontos az olyan kóreltani folyamatok feltárása, amelyek potenciálisan új prevenciós és terápiás lehetőségekkel bírnak. Ilyen új lehetőség lehet az NT-k szerepeinek tisztázása, amelyeknek különféle funkciói lehetnek a fejlődő és a felnőtt cardiovascularis rendszerben. Az NT-k expressziója az élet során folyamatos, hatást gyakorolva a hipertonia, az atherosclerosis, a diabetes és a myocardialis ischaemia folyamataira (5).

A hangulatzavarok, amelyek szoros kapcsolatban állnak a cardiovascularis betegségekkel, az euroatlanti társadalmakban szintén fontos népegészségügyi problémát jelentenek (6). Összefüggés igazolódott az NT-k, különösen a BDNF és az NGF alacsony szérumszintje és a bipoláris betegség (7, 8), a major depresszió (9), a mánia (10) és az obszesszív-kompulzív zavar között (11). Bár az NT-k a hangulatot közvetlenül nem befolyásolják, szerepük alapvető a hálózatok aktivitásfüggő befolyásolásában és a plaszticitásban, amelyekből következő változások a hangulatra is hatást gyakorolnak (12).

Miután az NT-k átjutnak a vér-agy gáton, potenciálisan egyidejűleg gyakorolhatnak hatást a cardiovascularis rendszerre és a pszichopatológiára. A BDNF amellett, hogy átmegy a vér-agy gáton (13), a keringésben, a vérlemezékben is tárolódik (14).

Összefoglaló közleményünk célja, hogy áttekintsük az NT-k közül a legtöbbet kutatott BDNF szerepét különböző pszichiátriai és cardiovascularis kórképekben, valamint, hogy feltárjuk a pszichoszomatikus folyamatok esetlegesen új kapcsolódási pontját. Egy nemrégiben megjelent angol közleményünkben áttekintettük az NT család mind a négy tagjának a szerepét ebben a vonatkozásban (15), jelen közleményünk ennek az összefoglalónak a BDNF-re vonatkozó részét tartalmazza.

Agyi eredetű neurotrop faktor (BDNF), általános jellemzők

A BDNF a legtöbbet kutatott NT. Az endoplazmatikus reticulumban képződik előmolekulája, a prepro-BDNF. Enzimatis hasítást követően keletkezik a pro-BDNF, amelyet extracelluláris proteázok alakítanak át érett BDNF formává (16, 17).

Az érett BDNF nagy affinitással kötődik a Trk család receptoraihoz, különösképpen a TrkB-hez, így kifejtve hatását a sejt túlélésére és differenciálódására, a dendritikus tüskék komplexitására, a szinaptikus plaszticitásra és az idegi hálózatok átstrukturálására (18–20). A pro-BDNF is mutat biológiai aktivitást, amely a p75Ntr-receptorhoz való kötődés közvetítésével valósul meg. Hatása ellentétes az érett BDNF-ével; csökkenti a sejtnyúlványok komplexitását és sűrűségét, valamint közrejátszik az idegsejt pusztulásában (21, 22).

A BDNF és a hangulatzavarok kapcsolata

A BDNF szerepét a depresszió patofiziológiájában számos klinikai vizsgálat igazolta (23). A szérumszint és plazma BDNF-szintjének csökkenését írták le depresszióban (17, 24), valamint olyan alanyok esetében, akik öngyilkosságot kíséreltek meg (25, 26). Alacsonyabb szérumszintet találtak antidepresszánszt nem szedő major depresszióban szenvedő betegekben egészséges kontrollokhoz képest (27). Ezt az eredményt egy nagy kohorszvizsgálaton kívül (28) három metaanalízis is megerősítette (9, 29, 30).

A BDNF pszichopatológiában betöltött szerepének szabályozási háttere részleteiben nem tisztázott, de epigenetikai mechanizmusok (kromatinátalakítás, DNS-metiláció) szerepe feltételezhető. Mind depresszióban, mind szkizofréniában igazolták a BDNF DNS-ének I-es promóter régiójában lévő, specifikus CpG lokalizációjának metilációját, ami a BDNF gén transzkripciójának csökkenését eredményezi (31, 32).

A BDNF és a cardiovascularis betegségek kapcsolata

A BDNF fontos szerepet tölt be a cardiovascularis rendszer fejlődése során; a TrkB-receptor aktiválása az endothelialis sejtek túlélését segíti, a szív- és érrendszer kialakulásához is hozzájárul (5). Embrionális korban a BDNF hiánya az intramyocardialis erek hibás fejlődéséhez és kardiális hiperkontraktilitáshoz vezet (33). A BDNF az angiogenezist is elősegíti (34), emellett a perifériás erekben expresszálódva befolyásolhatja a vazoreaktivitást is (35). A BDNF javítja a véráramlást és szabályozza az ischaemiás szövetek revascularizációját (34). Ezen túlmenően ischaemiás myocardium mellett javítja a balkamra-funkciót (36).

Felmerül a kérdés: Hogyan tudja a BDNF befolyásolni a vérnyomást és így a hipertonia kialakulását? Az axonális vezetés az egyik magyarázata annak, amilyen módon egymáshoz kapcsolódhatnak a hangulatzavarok és a kardiometabolikus betegségek, valamint ezek rizikótényezői (37), amely folyamatban a BDNF-nek is szerepe lehet. Az axonális vezetés génmutációi – a BDNF-et is beleértve – az axonális vezetőképesség és kapcsolódás meghibásodását okozzák, ami az agy és a perifériás szervek károsodásához vezet (38). Az embrionális fejlődés során a BDNF a ganglionális neuronok jelentős részének túlélési faktoraként szerepel. Ilyenek az artériás baroreceptorok (39) és glomus caroticum kemoafferens szenzoros neuronjai is (40). Emellett a BDNF születés után az idegdúcokban expresszálódik és az idegsejtekből aktivitásfüggően fel is szabadul (41, 42). A BDNF az artériás baroreceptorokban és a központi végződésükben, a nucleus tractus solitariusban is *in vivo* expresszálódik. A BDNF ganglionális idegsejttenyészetből való felszabadulása olyan elektromos stimulációra fokozódik, ami imitálja a baroreceptor-afferensek *in vivo* működését (43). Mindezek alapján a BDNF nemcsak a baroreceptorok fejlődésében, hanem a felnőttkori normális működésükben is szerepet játszik.

Normális körülmények között, amikor a vérnyomás emelkedik, a baroreflex aktiválódik és a negatív visszacsatolás következtében a szívfrekvencia és a vérnyomás csökken.

Emellett az emelkedett vérnyomás aktiválja a gátló GABA-erg idegsejteket a hypothalamusban, ami a vérnyomásemelő vazopresszin szekréciójának gátlásához vezet (44). Különböző kórélettani folyamatok befolyásolhatják a baroreflex működését. Igazolt, hogy a magas étkezési sóbevitel a vérnyomást NT mediálta homeosztatikus változásokon keresztül is befolyásolhatja. Choe és munkatársai állatkísérletekben kimutatták, hogy az emelkedett sóbevitel a TrkB-receptor BDNF-függő aktivitásának változásával gátolja a baroreceptor mediálta vazopresszinkiválasztás csökkenését, valamint a kálium/klorid kotranszporter blokkolásával a gátlóhatású GABA-erg jelátvitelt (45). Emellett a csökkent BDNF-szint egérben emelkedett szívfrekvenciával jár együtt, míg a BDNF agykamrába való injektálása megszünteti ezt a hatást (46). Igazolták, hogy heterozigóta mutáns BDNF +/- egérben az agytörzsi cardiovascularis idegsejtekben a GABA-erg-válasz fokozott, amiből arra következtettek, hogy a BDNF növeli a paraszimpatikus neuronok aktivitását, ami a szívfrekvencia csökkenéséhez vezet (46). Összefoglalva: A BDNF szükséges a glomus caroticum normális beidegzésének a kialakulásához, a baroreceptorok működéséhez és a szívfrekvencia szabályozásához. Ezen funkciók károsodhatnak olyan kóros körülmények között, mint az emelkedett sóbevitel, így a BDNF a hipertonia kialakulásában is közreműködhet.

Egy másik mechanizmus a renin-angiotenzin rendszer (RAS), amely magyarázhatja a BDNF, a cardiovascularis kórélettan és a pszichopatológia közötti kapcsolatot. A fokozott központi idegrendszeri RAS-aktivitás több cardiovascularis betegség, mint például a hipertonia vagy a szívéltelenség velejárója (47, 48). Másrészt egyre több kutatás foglalkozik a RAS neuroprotekción, kognitív funkciókban és agyi vasodilatációban betöltött szerepével. Az angiotenzin (AT) 1–7 nem cardiovascularis jellegű funkciókat is befolyásol az agyban, mint például a tanulás, a memória és az idegsejtek védelme (49). Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az AT-II 1-es receptort (AT1R-) gátlók, függetlenül a vérnyomáscsökkentő hatásuktól, idős hipertóniás betegekben javítják a kognitív funkciót (50). Ennek a jelenségnek a hátterét állatkísérletekkel is tanulmányozták. Goel és munkatársai eredményei alapján a hipertóniára jellemző krónikus idegi gyulladásos állapot és memóriakárosodás – amely összefüggésben áll az apoptotikus sejthalállal és a β -amyloid-lerakódással – megelőzhető kandezartankezeléssel, amely hatás részben a BDNF/CREB (cAMP-válasz alkotórészkötő fehérje) emelkedett expressziójával magyarázható (51). A RAS és a TrkB jelátvivő rendszer közötti kapcsolat mind *in vitro* (52), mind *in vivo* bizonyított, miután Becker és munkatársai hím patkányokon igazolták a BDNF-TrkB rendszer mediátor szerepét az AT-II által kiváltott vérnyomás-emelkedés és renalis szimpatikus idegi aktivitásfokozódás terén (53). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a RAS-gátlók a BDNF-hatás visszaállítását a TrkB jelátvivő rendszeren keresztül érik el.

Egyre több bizonyíték utal a BDNF endothelialis diszfunkcióval való kapcsolatára is. Állatkísérletes modellben az AT1R-gátló kandezartan stroke utáni védőhatását az endothelialis nitrogén-monoxid (NO) közvetíti és ez pozitív korrelációt mutat a BDNF-expresszióval (54). A BDNF feltehetőleg közvetve kapcsolatban áll a NO-rend-

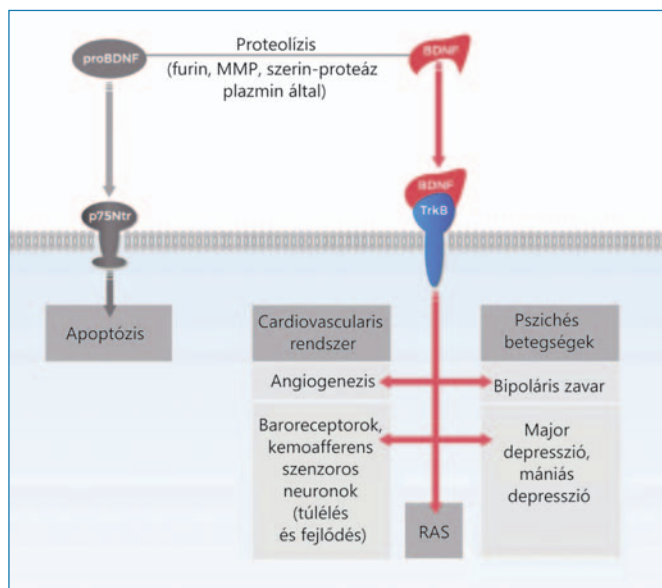
szerrel, miután fokozza a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) expresszióját, ami érújdonképződést indukál (8), emellett a VEGF növeli az endothelialis sejtek NO-termelését (55). Az endothelialis diszfunkcióval való kapcsolatot alátámasztja az a megfigyelés is, amely igazolta a BDNF kapcsolatát az 1-es típusú vascularis sejt-adhéziós molekulával (VCAM-1), ami az endothelialis diszfunkció egyik elfogadott markere (56).

Számos adat támasztja alá a BDNF kapcsolatát különböző cardiovascularis kórállapotokkal. Átlagpopulációt vizsgálva pozitív korrelációt írtak le a plazma-BDNF-szint és a diasztolés vérnyomás között, valamint nemi különbségek jelenlétét a különböző lipidparaméterek vonatkozásában (57). Miután ez keresztmetszeti vizsgálat volt, így nem egyértelmű, hogy a kóros vérnyomás- és vérzsírértékek oka-e a BDNF, vagy ez a jelenség egy kompenzatórikus folyamat része; mindenesetre a szérumbDNF és a hipertonia kapcsolatát egy saját vizsgálatunk is megerősítette (58). Érdekes módon, ezzel szemben hipertóniában csökkent endothelialis BDNF-expresszió volt kimutatható (35), így az emelkedett szérumb- és plazmaszintek feltehetően nem endothelsejt-eredetűek. Megnövekedett BDNF-expressziót írtak le elmeszesedett emberi koszorúerekben (59) és csökkent plazmaszint volt metabolikus szindrómában (60), akut coronariaszindrómában (61), valamint 2-es típusú diabetesben (62).

Angina pectoris miatt kezelt betegekben Jiang és munkatársai kimutatták, hogy a plazma-BDNF fordított kapcsolatban áll a triglicerid- és LDL-szinttel, a férfi nemmel és az életkorral, míg pozitívan korrelált a HDL-szinttel. Ezen túlmenően, az alacsony plazma-BDNF-szint független előrejelzője volt a koszorúér-eseményeknek és a halálozásnak (63). A BDNF cardiovascularis eseményekre és halálozásra vonatkozó prediktív értékét más tanulmányok is megerősítették. A Framingham vizsgálat keretében igazolták, hogy a magasabb szérumbDNF-szint csökkent cardiovascularis morbiditással és mortalitással jár együtt (64). Ezzel szemben, szintén a Framingham kohorszont vizsgálva, a csökkent szérumbDNF-szint emelkedett stroke/TIA rizikóval állt kapcsolatban (65).

A BDNF közvetlen pszichoszomatikus kapcsolatai

Csupán néhány eredményt írtak le, amelyekben a BDNF-et vascularis és pszichiátriai kórállapotokban egyidejűleg vizsgálták. Az affektív temperamentumok (depresszív, cyclothym, hyperthym, ingerlékeny és szorongó) szubklinikus, személyiséghez kapcsolódó megjelenési formái, sőt gyakran előfutárai a minor és major hangulatzavaroknak (66). Nemrégiben igazoltuk, hogy domináns ingerlékeny, szorongó, cyclothym vagy depresszív affektív temperamentumú krónikus hipertóniás betegekben a BDNF szérumszintje alacsonyabb domináns temperamentummal nem rendelkező hipertóniás alanyokkal összehasonlítva (67). Krónikus hipertóniás betegekben a hyperthym temperamentum pontszáma egyenes arányosságot mutatott a szérumbDNF-szinttel (58). Miután kimutattuk, hogy a hyperthym temperamentum kifejeződése fordított arányban áll a koszorúér-elmeszesedéssel (68), feltételezhető, hogy a BDNF a



1. ábra. A BDNF szerepe a cardiovascularis rendszerben és a pszichés betegségeken

A neurotrofinok családjába tartozó brain derived neurotrophic factor (BDNF) először proformában szintetizálódik és proteolitikus hasítás révén érett formává alakul. Mind a pro-, mind az érett forma biológiailag aktív, viszont egymással ellentétes hatást indukálnak. A pro-BDNF jellemzően apoptotikus útvonalakat aktivál a p75 neurotrofin receptoron (p75Ntr) keresztül. Az érett formájú BDNF a tropomiozin-kináz B (TrkB) receptoron keresztül főleg sejttúlélést és sejt differenciálódást segít elő. A BDNF a cardiovascularis rendszerben elősegíti az angiogenezist közvetlenül a vasculáris endothelsejteken keresztül, vagy közvetve fejt ki hatását más endogén faktorok aktivációja révén. BDNF szükséges továbbá az artériás baroreceptorok túléléséhez. Pszichés betegségekre szintén hatással van a BDNF: a depresszió patofiziológiájában kiemelkedő szerepe van, depressziós betegekben csökkent szérumszint és plazma-BDNF-szint mutatható ki. A renin-angiotenzin rendszerben (RAS) az egyik lehetséges molekuláris út, amely magyarázhatja az összefüggést a BDNF és a cardiovascularis funkciók, valamint a pszichés betegségekre való hajlam között.

hyperthym temperamentum védőhatásának közvetítője cardiovascularis kórállapotokban. Ugyanakkor hypertóniában nem kizárható, hogy a BDNF emelkedett szintje gyógyszerhatás következménye; egy tanulmányunkban három hónapos antihipertenzív kezelés hatására a szérumszint-BDNF-szint tendenciózus emelkedést mutatott (69). Ebben a vizsgálatban a betegek túlnyomó része az ACE-gátló perindoprilkezelésben részesült, amelyről bár csak az agyban, de igazolt, hogy befolyásolja a BDNF-szintet (70).

A BDNF-szint helyreállításának lehetőségei

Figyelembe véve, hogy a BDNF részt vesz élettani és kórélettani cardiovascularis folyamatokban, valamint az idegsejtek képződésének és alkalmazkodásának elősegítése révén növeli az idegsejtek metabolikus és excitotoxikus stresszel szembeni ellenálló képességét (71), felmerül

mind a cardiovascularis, mind a pszichiátriai kórképek szempontjából a BDNF-szint helyreállításának lehetősége mint új terápiás célpont.

Az életmódváltás keretén belül a fizikai aktivitás fokozása, mint a futás vagy más aerob típusú testedzés (72, 73), emellett a kalóriabevitel megszorítása (71) a cardiovascularis rendszerre gyakorolt jótékony hatását legalább részben a BDNF közvetítésével váltja ki.

Különböző antidepresszánsokkal való gyógyszeres kezeléssel szintén helyreállítható a szérumszint-BDNF-szint (30, 74). Állatkísérletes modellekben a szelektív szerotonin-visszavétel-gátló, a szelektív noradrenalin-visszavétel-gátló és a monoamin-oxidáz-gátló kezelés emelte a BDNF-mRNS-szintet a hippocampusban (75). A pszichiátriai gyakorlatban a BDNF szintjének emelkedése nemcsak gyógyszeres, hanem elektrokonvulzív terápiával is elérhető (76). Cardiovascularis farmakológiai szempontból az AT1R-gátló kandeszartan bizonyítottan helyreállítja a BDNF-szintet (54), és az ACE-gátló perindopril is jótékony hatásának bizonyult (70), de érdekes módon ez a tulajdonság, úgy tűnik, hogy a ramiprilnél hiányzik (77).

A jövőben a BDNF-szint helyreállításának egy lehetősége lehet a lebontás gátlása. A BDNF degradációjának mechanizmusa nem teljesen tisztázott, csupán néhány irodalmi adat áll rendelkezésünkre. A keletkezett BDNF több mint 25%-a a lizoszómákban bomlik le. A szolúbilis sortilin a legfontosabb fehérje, amely a BDNF-et ebben a folyamatban irányítja. A sortilin a BDNF speciális kötőhelyéhez kapcsolódva azt az endoszómához irányítja, így a BDNF el tudja kerülni a lizoszomális lebontást. Egyelőre nem áll a rendelkezésünkre olyan hatóanyag, amely a BDNF lebontását megakadályozná. A sortilin hatásának befolyásolása, akár a szintjének növelése, akár a kötőképességének a fokozása révén, egy opció lehet a BDNF-szint növelésére a lizoszomális lebontás csökkentése révén (78). Egy másik, még rendelkezésre nem álló lehetőség lehet a jövőben a BDNF-szint emelésére a közvetlenül a TrkB-receptort aktiváló ligandok/agonisták alkalmazása. A BDNF összefoglalónkban eddig felsorolt pszichopatológiai és cardiovascularis hatásai ismeretében ezek a gyógyszeres lehetőségek mindkét nagy kórélettani csoportra jótékony hatásúak lehetnek.

Összefoglalás

Egyre több adat támasztja alá a BDNF-nek mind a pszichopatológiában, mind pedig a cardiovascularis kórállapotokban betöltött szerepét. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely és az autonóm idegrendszer szerepe mellett a BDNF-nek is jelentősége lehet a pszichoszomatikus folyamatok közvetítésében. Ennek a hátterét képezi a TrkB- és a p75Ntr-receptorok közvetítette jelátvitel, amelyek mind pszichopatológiai, mind cardiovascularis folyamatokat mediálnak. Erről a területről összegyűlt eddigi ismereteinket foglaljuk össze az 1. ábrán.

Ugyanakkor még több, nemcsak keresztmetszeti, hanem követéses és intervenciós vizsgálat is szükséges a

pszichopatológiai és cardiovascularis paraméterek egyidejű elemzésével, hogy a BDNF mediálól szerepének hipotézise megerősítést nyerjen. Ha ez igazolódik, felmerül egy új terápiás célpont lehetősége, amely mindkét nagy betegségszempontra jótékony hatással lehet és kiemelt népegészségügyi szereppel bírhat.

Köszönetnyilvánítás

Fekete Andrea és Lénárt Lilla az alábbi támogatásokban részesült: OTKA-K112629-FK124491, NN-11460, VKE-2017-00006, EEMOFAKT-2017 és az MTA „Momentum” programja LP008/2017 számmal. Ezek a támogatások nem befolyásolták a jelen összefoglaló tartalmát.

IRODALOM

- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(2):167-73. <https://doi.org/10.1042/CS20050163>
- Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci* 2017;18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030548>
- Skaper SD. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008;7(1):46-62. <https://doi.org/10.2174/187152708783885174>
- Tsai SJ. Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017;34:35-41. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.11.003>
- Emanuelli C, Meloni M, Hasan W, Habecker BA. The biology of neurotrophins: cardiovascular function. *Handb Exp Pharmacol* 2014;220:309-28. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_12
- Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):221-7. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.221>
- Barbosa IG, Morato IB, Huguet RB, Rocha FL, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Decreased plasma neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder patients in mania. *Rev Bras Psiquiatr* 2014;36(4):340-3. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1380>
- Lin CY, Hung SY, Chen HT, Tsou HK, Fong YC, Wang SW, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells. *Biochem Pharmacol* 2014;91(4):522-33. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.08.008>
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(8):1169-80. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>
- Tramontina JF, Andreassz AC, Kauer-Sant'anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009;452(2):111-3. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.01.028>
- Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord* 2010;122(1-2):174-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.009>
- Castren E, Voikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(1):18-21. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.009>
- Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37(12):1553-61. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00141-5)
- Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002;328(3):261-4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00529-3)
- László A, Lénárt L, Illésy L, Fekete A, Nemcsik J. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-01973-6>
- Ethell IM, Ethell DW. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. *J Neurosci Res* 2007;85(13):2813-23. <https://doi.org/10.1002/jnr.21273>
- Yoshida T, Ishikawa M, Nitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T, et al. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS one*. 2012;7(8):e42676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042676>
- Kang H, Schuman EM. A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science* 1996;273(5280):1402-6. <https://doi.org/10.1126/science.273.5280.1402>
- Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008;89(3):312-23. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.018>
- Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001;294(5548):1945-8. <https://doi.org/10.1126/science.1065057>
- Zagrebelsky M, Holz A, Dechant G, Barde YA, Bonhoeffer T, Korte M. The p75 neurotrophin receptor negatively modulates dendrite complexity and spine density in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2005;25(43):9989-99. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2492-05.2005>
- Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Texar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 2005;25(22):5455-63. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5123-04.2005>
- Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig* 2010;7(4):231-5. <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.231>
- Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007;101(1-3):239-44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.005>
- Birkenhager TK, Geldermans S, Van den Broek WW, van Beveren N, Fekkes D. Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. *J Psychiatry Res* 2012;46(3):285-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.12.006>
- Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(1):78-85. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.024>
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):70-5. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00181-1)
- Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011;16(11):1088-95. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.98>
- Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(6):763-73. <https://doi.org/10.3109/15622971003611319>
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):527-32. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005>
- Ikegami T, Bundo M, Sunaga F, Asai T, Nishimura F, Yoshikawa A, et al. DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients. *Neuroscience Research* 2013;77(4):208-14. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.08.004>
- Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N, et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potential diagnostic biomarker in major depression. *PLoS one* 2011;6(8):e23881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023881>
- Donovan MJ, Lin MI, Wiegman P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development* 2000;127(21):4531-40.
- Kermani P, Rafii D, Jin DK, Whitlock P, Schaffer W, Chiang A, et al. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J Clin Invest* 2005;115(3):653-63. <https://doi.org/10.1172/JCI200522655>
- Prigent-Tessier A, Quirie A, Maguin-Gate K, Szostak J, Mossiat C, Nappay M, et al. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression. *Cardiovasc Res* 2013;100(3):374-82. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt219>
- Liu Y, Sun L, Huan Y, Zhao H, Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. *J Surg Res* 2006;136(1):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.04.034>
- Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* 2017;7(1):e1007. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.261>

38. Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, et al. Developmental expression profiles of axon guidance signaling and the immune system in the marmoset cortex: potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty (I). *Biochem Biophys Res Commun* 2014;444(3):302-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.01.024>
39. Brady R, Zaidi SI, Mayer C, Katz DM. BDNF is a target-derived survival factor for arterial baroreceptor and chemoafferent primary sensory neurons. *J Neurosci* 1999;19(6):2131-42. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-06-02131.1999>
40. Erickson JT, Conover JC, Borday V, Champagnat J, Barbacid M, Yancopoulos G, et al. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor exhibit visceral sensory neuron losses distinct from mice lacking NT4 and display a severe developmental deficit in control of breathing. *J Neurosci* 1996;16(17):5361-71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-17-05361.1996>
41. Wetmore C, Olson L. Neuronal and nonneuronal expression of neurotrophins and their receptors in sensory and sympathetic ganglia suggest new intercellular trophic interactions. *J Comp Neurol* 1995;353(1):143-59. <https://doi.org/10.1002/cne.903530113>
42. Balkowiec A, Katz DM. Activity-dependent release of endogenous brain-derived neurotrophic factor from primary sensory neurons detected by ELISA in situ. *J Neurosci* 2000;20(19):7417-23. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-19-07417.2000>
43. Martin JL, Jenkins VK, Hsieh HY, Balkowiec A. Brain-derived neurotrophic factor in arterial baroreceptor pathways: implications for activity-dependent plasticity at baroreceptor synapses. *J Neurochem* 2009;108(2):450-64. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05781.x>
44. Marosi K, Mattson MP. Hold the salt: vasopressor role for BDNF. *Cell Metab* 2015;21(4):509-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.015>
45. Choe KY, Han SY, Gaub P, Shell B, Voisin DL, Knapp BA, et al. High salt intake increases blood pressure via BDNF-mediated downregulation of KCC2 and impaired baroreflex inhibition of vasopressin neurons. *Neuron* 2015;85(3):549-60. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.048>
46. Wan R, Weigand LA, Bateman R, Griffioen K, Mendelowitz D, Mattson MP. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem* 2014;129(4):573-80. <https://doi.org/10.1111/jnc.12656>
47. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD. Neurohumoral stimulation. *Heart Fail Clin* 2012;8(1):87-99. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.007>
48. Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, Filosa JA, Stern JE. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. *Hypertension* 2014;63(3):572-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01743>
49. Farag E, Sessler DI, Ebrahim Z, Kurz A, Morgan J, Ahuja S, et al. The renin-angiotensin system and the brain: New developments. *J Clin Neurosci* 2017;46:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.08.055>
50. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Derosa G, Pasotti C, Fogari E, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2003;17(11):781-5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001613>
51. Goel R, Bhat SA, Hanif K, Nath C, Shukla R. Angiotensin II receptor blockers attenuate lipopolysaccharide-induced memory impairment by modulation of NF- κ B-mediated BDNF/CREB expression and apoptosis in spontaneously hypertensive rats. *Mol Neurobiol* 2017. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0450-5>
52. Becker BK, Wang HJ, Tian C, Zucker IH. BDNF contributes to angiotensin II-mediated reductions in peak voltage-gated K⁺ current in cultured CATH.a cells. *Physiol Rep* 2015;3(11). <https://doi.org/10.14814/phy2.12598>
53. Becker BK, Wang H, Zucker IH. Central TrkB blockade attenuates ICV angiotensin II-hypertension and sympathetic nerve activity in male Sprague-Dawley rats. *Auton Neurosci* 2017;205:77-86. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.05.009>
54. Alhusban A, Kozak A, Pillai B, Ahmed H, Sayed MA, Johnson MH, et al. Mechanisms of acute neurovascular protection with AT1 blockade after stroke: Effect of prestroke hypertension. *PLoS one* 2017;12(6):e0178867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178867>
55. Yoon JY, Wang T, Cai H. An ezrin/calpain/PI3K/AMPK/eNOSs1179 signaling cascade mediating VEGF-dependent endothelial nitric oxide production. *Circ Res* 2009;104(1):50-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.178467>
56. Lee IT, Lee WJ, Tsai IC, Liang KW, Lin SY, Wan CJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor not associated with metabolic syndrome but inversely correlated with vascular cell adhesion molecule-1 in men without diabetes. *Clin Chim Acta* 2012;413(9-10):944-8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.02.013>
57. Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS one* 2010;5(4):e10099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010099>
58. Nemcsik J, Laszlo A, Lenart L, Eorsi D, Torzsa P, Korosi B, et al. Hyperthymic affective temperament and hypertension are independent determinants of serum brain-derived neurotrophic factor level. *Ann Gen Psychiatry* 2016;15:17. <https://doi.org/10.1186/s12991-016-0104-4>
59. Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, et al. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation* 2005;112(14):2114-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.476903>
60. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004;146:279-89. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)46018-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)46018-4)
61. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2005;102(1):169-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.10.041>
62. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(2):431-8. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0537-4>
63. Jiang H, Liu Y, Zhang Y, Chen ZY. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;415(1):99-103. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.020>
64. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, Beiser AS, Yang Q, Chen TC, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *Journal of the American Heart Association* 2015;4(3):e001544. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001544>
65. Pikula A, Beiser AS, Chen TC, Preis SR, Vargias D, DeCarli C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke* 2013;44(10):2768-75. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001447>
66. Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A, Akiskal HS. Current research on affective temperaments. *Current Opinion in Psychiatry* 2010;23(1):12-8. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833299d4>
67. Laszlo A, Babos L, Kis-Igari Z, Palfy A, Torzsa P, Eory A, et al. Identification of hypertensive patients with dominant affective temperaments might improve the psychopathological and cardiovascular risk stratification: a pilot, case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14:33. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0072-0>
68. Nemcsik J, Vecsey-Nagy M, Sziksziesz B, Kolossvary M, Karady J, Laszlo A, et al. Inverse association between hyperthymic affective temperament and coronary atherosclerosis: A coronary computed tomography angiography study. *Journal of Psychosomatic Research* 2017;103:108-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.10.013>
69. Korosi B, Laszlo A, Tabak A, Batta D, Lenart L, Fekete A, et al. The impact of currently recommended antihypertensive therapy on depression and other psychometric parameters: preliminary communication. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology* 2017;19(1):11-22.
70. Ali MR, Abo-Youssef AM, Messiha BA, Khattab MM. Tempol and perindopril protect against lipopolysaccharide-induced cognition impairment and amyloidogenesis by modulating brain-derived neurotrophic factor, neuroinflammation and oxido-nitrosative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2016;389(6):637-56. <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1234-6>
71. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(2):89-98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
72. Engesser-Cesar C, Anderson AJ, Cotman CW. Wheel running and fluoxetine antidepressant treatment have differential effects in the hippocampus and the spinal cord. *Neuroscience* 2007;144(3):1033-44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.016>
73. Griffin EW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav* 2011;104(5):934-41. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.005>
74. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1116-27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>
75. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;42(7):521-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.007>
76. Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhasselt MA. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2014;15(5):411-8. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.892633>
77. Krikov M, Thone-Reineke C, Muller S, Villringer A, Unger T. Candesartan but not ramipril pretreatment improves outcome after stroke and stimulates neurotrophin BDNF/TrkB system in rats. *Journal of Hypertension* 2008;26(3):544-52. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f2dac9>
78. Evans SF, Irmady K, Ostrow K, Kim T, Nykjaer A, Saftig P, et al. Neuronal brain-derived neurotrophic factor is synthesized in excess, with levels regulated by sortilin-mediated trafficking and lysosomal degradation. *The Journal of Biological Chemistry* 2011;286(34):29556-67. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.219675>

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A szív- és érrendszeri rizikó noninvazív vizsgálata krónikus vesebeteg gyermekeknél

BÁRCZI Adrienn¹, DÉGI Arianna Amália¹, KIS Éva², REUSZ György¹

ÖSSZEFOGLALÁS A cardiovascularis betegségek a krónikus vesebeteg (CKD) gyermekek leggyakoribb halálakai közé tartoznak. A felnőttekhez hasonlóan a CKD-vel rendelkező gyermekeknél rendkívül magas a hagyományos és az uraemiával összefüggő cardiovascularis rizikófaktorok előfordulása. Az elmúlt években sorra jelentek meg tanulmányok, amelyek a cardiovascularis kockázatot, a betegség mechanizmusait és a cardiovascularis betegségek korai markereit vizsgálták ebben a populációban. A cardiomyopathiára jellemző elváltozások, mint például a balkamra-hypertrophia és -diszfunkció, az atherosclerosis markerei, úgymint a carotisarteriák intima-media rétegének kiszélesedése vagy az aorta fokozott érfalmerevsége, gyakori elváltozások CKD-s gyermekeknél, amelyek már a betegség kezdetén jelen lehetnek. Gyermekekben a prevenció kiemelt fontosságú, a tünet nélküli eltérések kimutatása lehetőséget ad az időben elkezdett kezelésekre, ami a gyermekek hosszú távú túlélésére és életminőségére is hatással van. A közelmúltban új noninvazív képalkotó technikák váltak elérhetővé lehetőséget adva a szubklinikai szervkárosodás korai felismerésére ebben a speciális betegpopulációban. Az összefoglalóban a krónikus vesebeteg gyermekeknél alkalmazható szubklinikai szervkárosodás diagnosztikai lehetőségeit tekintjük át.

Kulcsszavak: krónikus vesebetegség, cardiovascularis rizikó, érfalmerevség, echokardiográfia

Non-invasive evaluation of cardiovascular risk in pediatric chronic kidney disease patients

Bárczi A, Dégi AA, Kis É, Reusz Gy.

SUMMARY Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity in children with chronic kidney disease (CKD). Similar to adults, children with CKD experience a high burden of traditional and uremia-associated risk factors. Recent years, several studies were published in connection with cardiovascular risk factors, pathomechanism, and early markers of cardiovascular diseases. Early signs of cardiomyopathy, such as left ventricular hypertrophy or dysfunction, and markers of atherosclerosis, such as increased intima-media thickness of the carotid artery or increased wall stiffness of the aorta are frequently present in early stages of CKD in children. As prevention is important in pediatrics, the evaluation of subtle changes of the cardiovascular system provide opportunity for early treatment and that enables children to develop normally and have a better long-term quality of life. Recently, newer non-invasive cardiovascular imaging modalities have been emerged to diagnose subclinical alterations of the heart and vessels in this specific population with kidney disease. In this review, we provide an overview of the emerging imaging techniques used to detect early subclinical organ damage in pediatric chronic kidney disease patients.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular risk, arterial stiffness, echocardiography

¹ Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest
² Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Reusz György,
 1083 Budapest,
 Bókay János utca 53–54.
 E-mail: reusz.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu

Rövidítések:

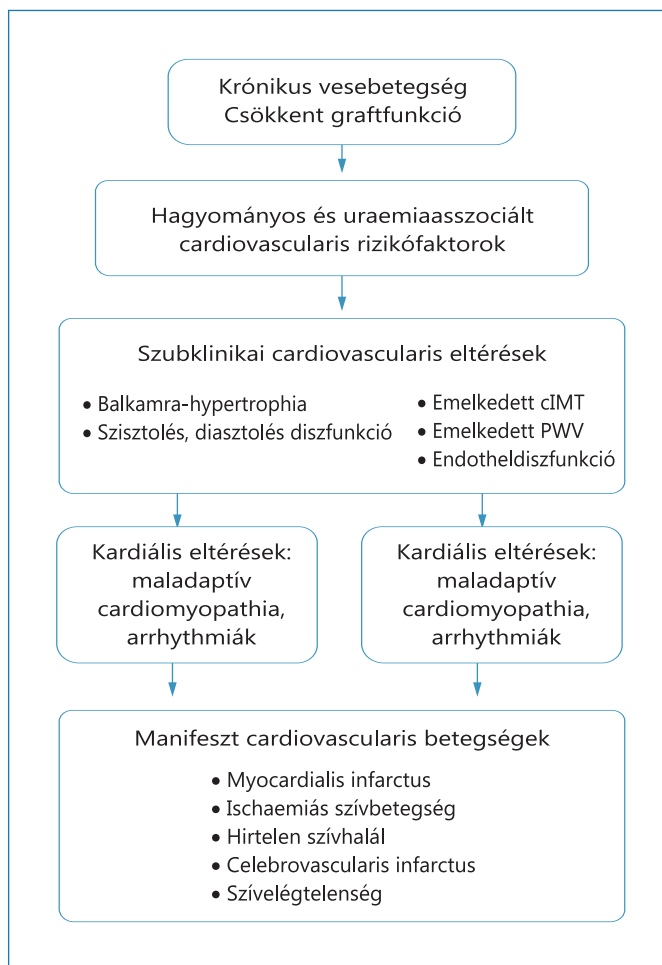
AHA = American Heart Association
 cIMT = carotis intima-media vastagság
 cMR = szív mágneses rezonanciás vizsgálata
 CKD = krónikus vesebetegség
 EF = ejekciós frakció
 GLS = globális longitudinális strain
 IVS = intraventricularis septum
 LVH = balkamra-hypertrophia
 LVID = bal kamra diasztolés belső átmérője
 LVM = bal kamra izomtömege
 NIH = National Institute of Health
 PWT = bal kamra hátsófal-vastagsága
 STE = speckle tracking echokardiográfia
 TDI = szöveti Doppler-képalkotás

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.022>
 Hypertonia és Nephrologia
 2019;23(5):219-25.

Bevezetés

A krónikus vesebetegeknél a szív- és érrendszeri (cardiovascularis) betegségek határozzák meg leginkább a hosszú távú túlélést. Az emelkedett cardiovascularis rizikó azonban nem csak a felnőttpopulációt érinti. Nemzetközi dialízis- és transzplantációs regiszterek

adatai alapján a krónikus vesebeteg gyermekek halálozása harmincszorosa a normálpopulációhoz képest, amelynek mintegy 40-50%-áért a szív- és érrendszert érintő megbetegedések felelősek (1). Az AHA (American Heart Association), valamint a NIH (National Institute of Health) irányelvei szerint a krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedő gyermekek a legmagasabb cardiovascu-



1. ábra. Krónikus vesebetegséghez társuló szív- és érrendszeri betegségek patomechanizmusa

laris rizikójú betegcsoportba tartoznak olyan betegségek mellett, mint az 1-es típusú diabetes, familiáris hypercholesterinaemia, Kawasaki-betegség következtében kialakult coronariaaneurysma vagy szívtranszplantáció (2, 3). Az emelkedett rizikó hátterében, a tradicionális kockázati tényezőkön kívül, az uraemiaasszociált faktorkok, mint például az anaemia, megváltozott kalcium-foszfát anyagcsere vagy krónikus gyulladás egyaránt közrejátszanak (1. ábra) (4).

Epidemiológiai és klinikai vizsgálatok is bizonyítják, hogy a cardiovascularis elváltozások a vesebetegség korai szakaszában már kialakulnak és a dialízis megkezdésével gyorsan progrediálnak. Az elmúlt évtizedekben a szervtranszplantáció területén bekövetkező folyamatos javulás jelentősen csökkentette a CKD-ban szenvedő gyermekek általános morbiditását és mortalitását. Bár a vesetranszplantáció javítja a túlélést és jótékonyan befolyásolja a korábbi uraemiás károsodásokat, nem jelent definitív terápiát. Mi sem mutatja ezt jobban, mint hogy a betegeknél a korábbi dialízisterhelésből adódó rizikófaktorokon kívül a lassan beszűkülő vesefunkció, illetve az élethosszig tartó immunszuppresszív kezelés újra teret ad a cardiovascularis betegségek kialakulásának (5). Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy a tünetekkel járó cardiovascularis betegségek gyerekkorban relatíve ritkán fordulnak elő, az esetle-

gesen fennálló rendellenességek egészen a késői stádiumig nem válnak nyilvánvalóvá.

A közelmúltban új noninvaszív eszközök váltak elérhetővé, amelyek lehetőséget adnak a szív és érrendszer korai funkcionális és morfológiai elváltozásainak kimutatására. Ezek a módszerek olyan köztes végpontok azonosítására alkalmasak, amelyek prediktív értéke prospektív vizsgálatokban már igazolt felnőttpopulációban. Mivel a hosszú távú, kemény végpontú klinikai tanulmányok hiányoznak gyermekeknél, ezért egyre nagyobb figyelmet kap a szív és érrendszer noninvaszív vizsgálata és a köztes cardiovascularis markerek felmérése.

Jelen összefoglaló célja, hogy pontosabb képet adhasunk a krónikus vesebeteg gyermekek cardiovascularis betegségének és korai szervkárosodásának kimutatására szolgáló újabb módszerekről.

Szubklinikai cardiovascularis elváltozások vizsgálata

Pulzushullám-terjedési sebesség mérése

Az elmúlt években egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az artériás érfalmerevségnek (stiffness) a cardiovascularis betegségek patomechanizmusában. Az artériák csökkent rugalmassága nagymértékben hozzájárul a magas szisztolés vérnyomás és pulzusnyomás kialakulásához, ezáltal növeli a balkamra-hypertrophia, szívelégtelenség, valamint a cardiovascularis mortalitás kockázatát (6). A pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) általánosan elfogadott, mint a legegyszerűbb, nem invazív és jól reprodukálható mérési módszere az artériás érfalmerevségnek. A mérés azon alapszik, hogy a szív ciklus során generált nyomáshullám egy adott sebességgel végigterjed az érrendszeren, amely függ az érrendszer geometriai és elasztikus tulajdonságaitól. Minél merevebb az érfa, annál gyorsabban terjed a pulzushullám, azaz annál nagyobb a PWV (7). Mérésére számos eszköz áll rendelkezésre, mint például az applanációs tonométerek, oszcillometriás készülékek, Doppler-echokardiográfia vagy MRI, ugyanakkor jelenleg aranystandardként csak a carotis és femoralis artériák felett mérhető centrális PWV-t tekintik. Gyermekekben leggyakrabban az applanációs tonométereket vagy oszcillometriás készülékeket alkalmazzák, amelyek a közelmúltban végzett összehasonlító tanulmányok alapján jó egyezést mutattak (8, 9). A PWV egyszerűen kiszámolható a carotis és femoralis mérési pontok között mért felszíni távolság, valamint a pulzushullám terjedési idejének hányadosaként.

Felnőtteken végzett vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az emelkedett PWV megelőzi az arteriosclerosis kialakulását, valamint független és erős prediktora a cardiovascularis mortalitásnak és morbiditásnak (10). Jelentőségét az is mutatja, hogy mind az Európai Hipertónia Társaság, mind az Európai Kardiológiai Társaság javasolja a PWV értékelését a magas rizikójú betegeknél (11). Az újabb irányelvek szerint már a 10 m/s feletti PWV-érték

egyértelműen előre jelzi a cardiovascularis mortalitást felnőttekben (12).

Gyermekeknél is nagyobb hangsúlyt kap az artériák funkciójának vizsgálata, ugyanis számos gyermekkori krónikus betegségről derült ki, hogy összefüggést mutat a csökkent érfalrugalmassággal, jelentősen megnövelve ezáltal a cardiovascularis rizikót. A kutatásoknál előrelépést jelentett, hogy a közelmúltban több munkacsoport is meghatározta a PWV-normálértékeket a különböző modalitásoknak megfelelően, így lehetőség nyílik a magas rizikójú gyerekek időben történő kiszűrésére (13, 14). Gyermekeknél a hosszú távú követéses vizsgálatok hiánya miatt a kimenetelt előre jelző cut-off érték nem húzható, náluk jelenleg a 95 percentilis fölötti érték tekinthető kórosnak.

A végstádiumú vesebetegséggel együtt járó metabolikus változások, a felnőttekhez hasonlóan, a gyerekek érendszerét sem kímélik. CKD-s gyermekeknél végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy jelentősen emelkedett a PWV az egészséges társaikhoz képest, ami a foszfátszinttel, valamint a kalcium-foszfát szorzattal mutatott összefüggést (15). Vesetranszplantációt követően a PWV csökkent ugyan a dialízis során mérthez képest, mégsem érte el teljesen az egészséges gyerekekben mértet (16). Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy az uraemia és metabolikus változások hatásai döntő szerepet játszanak az artériás merevség kialakulásában, amelyet a vesetranszplantáció javíthat.

A PWV-mérés gyermekkori alkalmazásának azonban ismertek limitációi. Bár számos noninvazív technika elérhető jelenleg, ezek többségét etikai okokból nem validálták invazívan gyermekekben. További problémát jelent, hogy a leggyakrabban alkalmazott tonometriás eszközök nagymértékben igénylik a vizsgáló tapasztalatát és ügyességét, másrészt a vizsgálatok megfelelő együttműködést is megkívánnak a gyerekek részéről, ami sokszor nem egyszerű feladat. A valódi intraarteriális távolság becsléséhez szükséges testfelszíni távolságmérésre szintén nincsen egyértelmű ajánlás gyermekeknél.

Krónikus vesebeteg gyermekeknél a PWV-mérés alkalmas az artériás érfalmerevség meghatározására, amely értékes információt szolgáltat a szív- és érrendszer működéséről. A mindennapi klinikai gyakorlatban szintén megfontolandó használata, ehhez azonban a különböző mérési módszerek standardizálása elengedhetetlen.

Carotis intima-media vastagság mérése

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a nagyerek és koszorúerek atheroscleroticus elváltozásai már gyermekeknél és serdülőknél is kimutathatók. Ez a folyamat az artériák intima-media rétegét egyaránt érinti, amely a plakkok megjelenésével, valamint az érfal rugalmasságának csökkenésével jellemezhető (17). Az arteria carotis intima-media vastagságának (cIMT) nagy felbontású B-módú ultrahangos vizsgálata a korai atherosclerosis értékelésének egyik leghatékonyabb eszköze. Az újabb ultrahangké-

szülékek a nagy frekvenciájú transzducerek segítségével lehetővé teszik az arteria carotis intima-media rétegének gyors és könnyen reprodukálható vastagságmérését, amely a szövettani elemzésekkel is jól korrelál (18). Az elmúlt években számos prospektív vizsgálat rámutatott arra, hogy az emelkedett cIMT fokozza a stroke és myocardialis infarctus kockázatát felnőtteknél (19). A cardiovascularis rizikófaktorokkal mutatott egyértelmű összefüggése miatt klinikai vizsgálatokban helyettesítő végpontként is szolgál.

Magas rizikójú gyerekek és serdülők körében széles körben alkalmazzák a cIMT-vizsgálatot a korai szubklinikai eltérések kimutatására. 2013 óta a 4C-munkacsoportnak köszönhetően rendelkezünk gyermekkori normálértékekkel is (20). Általános gyermekpopulációban végzett vizsgálatok eredményei arról számolnak be, hogy a metabolikus szindróma komponenseiként ismert obesitas, hyperlipidaemia, hypertonia és cukoranyagcsere-zavar összefüggést mutat az emelkedett cIMT-vel, valamint ezek a gyermekkori rizikófaktorok a fiatal felnőttkori cIMT-t is meghatározzák (21). Bizonyítékokat találtak arra is, hogy a cIMT kiszélesedése visszafordítható, amennyiben a kockázati tényezőket kezelik. Mindezek alapján az Európai Gyermekkardiológiai Társaság ajánlja használatát magas rizikójú gyerekek szűrésére (22).

A közelmúltban több vizsgálat is foglalkozott a CKD-s és vesetranszplantált gyermekek tünetmentes atherosclerosisának elemzésével. A tanulmányokból kiderül, hogy a cIMT már a CKD korai időszakában kiszélesedik, amely a vesebetegség progressziójával párhuzamosan romlik és transzplantációt követően emelkedett marad a kontrollcsoporthoz képest.

A CKD-hoz társuló atherosclerosis azonban eltér a hagyományos folyamattól, ugyanis ebben a betegcsoportban sokkal nagyobb jelentőséggel bír a nagyerek típusosan tunica mediájában kialakuló kalcifikációja, az úgynevezett Mönckeberg-féle mediasclerosis. A korábbi évek alapkutatásai alátámasztották, hogy az uraemia során károsodott csontmetabolizmus következményeként kialakult hyperphosphataemia és hypercalcaemia elősegíti az érfali simaizomsejtek osteoblast típusú sejtekké történő fenotípusos változását, ezáltal az osteogenesis aktív folyamatának előrehaladását, amely a mediaréteg kalcifikációjához és kiszélesedéséhez vezet (23). Ezek alapján nem meglepő, hogy a cIMT legerősebben a károsodott csontanyagcserével és hypertóniával mutat összefüggést vesebeteg gyermekeknél.

A hagyományos carotison mért IMT mellett más rugalmas artériák intima-media vastagságának mérésére is lehetőség van. Mivel az atheroscleroticus elváltozások először az aortát érintik, és kisebb gyermekeknél a nyaki mérések nehezen kivitelezhetők, alternatívaként szolgálhatnak az aorta abdominalison végzett mérések. Ugyanakkor ez a technika megköveteli az éhgyomri állapotot, és kellemetlenséggel is járhat a hason végzett vizsgálat a gyermek számára (24).

Az IMT-mérés egy egyszerű, jól reprodukálható módszer, nem invazív jellege miatt vonzó eszköz a cardiovascularis kockázat felméréséhez és a vascularis változások

monitorozásához magas rizikójú, krónikus vesebeteg gyermekeknél.

Hagyományos transthoracalis echokardiográfia

Az uraemia során bekövetkező hormonális, hemodinamikai és anyagcsere-változások a myocardiumon is strukturális és funkcionális változásokat indukálnak. A CKD-val leggyakrabban a balkamra-dilatáció, szisztolés és diasztolés diszfunkció, valamint balkamra-hypertrophia (LVH) jár együtt. Az LVH jelentőségét az adja, hogy önmagában erős és független prediktora a krónikus vesebeteg felnőttek cardiovascularis mortalitásának. Vesebetegséggel élő gyermekek körében az LVH a leggyakoribb kardiális eltérés, amely a CKD 2-es stádiumában már megjelenhet, és a vesepótló kezelésben részesülő gyermekek több mint 50%-ában kimutatható (25). Ugyanakkor az LVH reverzibilis lehet egy bizonyos mértékig, amit vesetranszplantált gyermekek körében végzett vizsgálatok is igazolnak (26).

A hagyományos transthoracalis echokardiográfia az elsődlegesen alkalmazandó noninvazív módszer a myocardium és billentyűk struktúrájának és funkciójának megítélésére. Nagy előnye, hogy lehetővé teszi a különböző struktúrák valós idejű mozgásának vizsgálatát, emellett olcsó és széles körben elérhető. A technika azonban nagymértékben függ a vizsgáló gyakorlottságától és tapasztalatától, így az interobserver variabilitás nagy lehet. Nagy frekvenciájú ultrahang segítségével egy-, két- és háromdimenziós módszerek állnak rendelkezésre a bal kamra izomtömegének (LVM) meghatározására. Az LVM mérése legelterjedtebben 2D vezérelt M-mód echokardiográfiával történik. A mérés során diasztolében kell meghatározni a bal kamra átmérőjét (LVID), az intraventricularis septum (IVS) és a hátsó fal vastagságát (PWT). Az izomtömeget az ajánlások szerint a Devereux-formula:

$$LVM = 0,8 \times [1,04 \times (IVS + LVID + PWT)^3 - LVID^3] \times 0,6$$
 segítségével kell kiszámolni (27). Tekintettel arra, hogy a bal kamra tömege nem független a testméretektől, különböző indexelési technikákat szükséges alkalmazni. Gyermekeknél az LVM-et méterben kifejezett testmagasság 2,7-ik hatványára vonatkoztatják, amely legkevésbé függ a testdimenzióktól (27, 28). Szem előtt kell tartani, hogy bár rendelkezünk az LVM-index tekintetében normálértékekkel, a gyermekek korral változó testméretei miatt jelenleg nincs konszenzus az LVH meghatározását és definícióját illetően. A vesebeteg gyermekpopulációban pedig az alacsonyabb testmagasság és megváltozott testösszetétel különösen limitáló tényezőket jelentenek a módszer szempontjából. Az echokardiográfia további hátránya, hogy kis mérési hibák, különösen aszimmetrikus kamra esetén torzíthatják az eredményt és a hibás mérések a Devereux-formula szerinti köbre emelődnek (29).

A közelmúltban a 3D módszer megjelenése jelentős előrelépést jelentett a 2D echokardiográfiához képest mind a balkamra-funkció és térfogatok meghatározásában, mind reprodukálhatóságában, különösen szabálytalan kamrai

geometria esetén. A 3D ultrahanggal mért paraméterek jól korrelálnak a szív-MR értékeivel, amely a kamraiizomtömeg-meghatározás aranystandard módszere. Jelenleg a 3D képalkotásra képes ultrahangkészülékek limitáltan elérhetők, és a szoftverek magas költsége határt szab mindennapos használatának (30). Továbbá az irodalmat tekintve gyermekkori alkalmazhatóságával kapcsolatban egyelőre kevés adat áll rendelkezésünkre.

A balkamra-funkció meghatározására hagyományosan alkalmazott paraméterek, mint a frakcionált rövidülés vagy ejekciós frakció (EF), gyakran megőrzött CKD-ban, ezek károsodása már manifeszt szívbetegségre utal (31). CKD-ban sokkal gyakrabban jelentkező korai szisztolés vagy diasztolés diszfunkció kimutatására a hagyományos echokardiográfia önmagában nem eléggé szenzitív.

A korai cardiovascularis rendellenességek felismeréséhez tehát újabb, érzékenyebb eszközökre van szükség. Az elmúlt években egyre nagyobb figyelmet kap az úgynevezett deformációs képalkotás, amely a myocardium szív ciklusok alatt bekövetkező geometriai változásából következtet a funkcióra. Ilyen technikák a továbbiakban részletezett szöveti Doppler vagy speckle tracking echokardiográfia.

Szöveti Doppler (TDI)

A hagyományos Doppler-technika fejlődésével lehetővé vált, hogy a korábban zajnak hitt myocardialis eredetű nagyobb amplitúdójú jeleket felerősítsék és a vörösvértestek mozgásából adódó nagy frekvenciájú, de kis amplitúdójú jeleket kiszűrjék. Az újabb technika, a szöveti Doppler (tissue Doppler imaging – TDI) segítségével a myocardium és mitralis anulus elmozdulásának sebessége mérhető, és ezáltal a szegmentális és globális falmozgásról és a kamra-funkcióról kaphatunk részletesebb képet. Tipikus TDI-mérések során három sebességkomponenst lehet megkülönböztetni: szisztolés kontrakció (s'), korai diasztolés (e') és késői diasztolés (a') relaxáció sebességének markerei (32). Az egyes sebességek csökkenése számos cardiovascularis kórképben prognosztikai értékkel rendelkezik, és az általános populációban is előre jelzik a cardiovascularis mortalitást (33). Gyermekeknél végzett TDI-vizsgálatok azt mutatják, hogy mind a dializált, mind a transzplantált betegcsoport jelentősen rosszabb diasztolés funkcióval rendelkezik a kontrollcsoportéhoz képest. Számos rizikófaktor közül az LVH és anaemia voltak a diasztolés diszfunkció legerősebb prediktorai (34, 35). Simpson és munkatársai a diasztolés diszfunkció mellett csökkent szisztolés funkciót is leírtak CKD-s betegeknél (36).

Még ha az EF normális is, a myocardiumban előfordulhatnak szegmentálisan kontrakciós-relaxációs rendellenességek. Ezt a jelenséget használja ki az úgynevezett deformációs echokardiográfia, amely egyre inkább teret hódít a kardiális funkció meghatározásában. A szisztolés során a szív egy rendkívül bonyolult mozgást végez, amely három fő komponensre bontható fel: hosszanti (a bázisról a csúcs felé), radiális (a hossz tengely körül) és circumferenciális (az üreg közepe felé) irányokba történő rövidülések-

re. A különböző irányú hosszváltozásoknak (rövidülés, hosszabbodás) megfelelően fejezhető ki az adott szövet deformációjának kvantitatív jellemzői, a strain és a strain rate, amely a deformáció sebességét adja meg. A TDI sebességmérésen kívül alkalmas a longitudinális és radiális strainparaméterek mérésére is.

Ugyanakkor nagy hátránya, hogy jelentős mértékben függ az ultrahangnyaláb és a myocardium által bezárt szögtől, az eredményt a szomszédos myocardialis területek is befolyásolhatják, továbbá a szív háromdimenziós mozgása csak egy dimenzióban értékelhető. Az irodalomban elérhető tanulmányok csekély mennyisége, valamint az ismert limitációk miatt modernbb módszerek alkalmazhatók a strain mérésére.

Speckle tracking echokardiográfia

A speckle tracking echokardiográfia (STE) a TDI-nél egy újabb képalkotási lehetőség, amely a strain és strain rate mérésére alkalmas. Működésének lényege, hogy egy speciális szoftver felismeri és képkockáról képkockára követi a szürke skálás ultrahangfelvételeken a természetes akusztikus markereket, az úgynevezett speckle-eket. A TDI-hez képest nagy előnye, hogy a longitudinális strain mellett a radiális és circumferentialis strain mérésére is alkalmas. Az alap echokardiográfiai technikától függően mind két-, mind háromdimenziós STE alkalmazható, amely utóbbi további háromdimenziós strainparaméterek megadásával nyújt átfogó képet a balkamra-funkcióról (37). Az STE által mért deformációs paraméterek közül a globális longitudinális strain (GLS) bizonyult a legalkalmasabbnak a korai kamrai diszfunkció kimutatására. A GLS prognosztikai értékét bizonyították myocardialis infarctusban, emellett az EF-től pontosabb előrejelzője a cardiovascularis eseményeknek és mortalitásnak felnőtt-populációban. Klinikai alkalmazását mind az Amerikai Echokardiográfiai Társaság, mind az Európai Kardiovaszkuláris Képalkotó Társaság ajánlja (38).

A károsodott strain értékei azonban már gyermekkorban is kimutathatók obes, hypertóniás vagy diabeteses betegeknél (39–41). Gyermekkori vesebetegek esetén végzett STE-vizsgálatokból azonban keveset ismerünk. A 4C (The Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD) multicentrikus vizsgálatban 272 CKD-s gyermek szívultrahangfelvételein megőrzött EF mellett csökkent radiális és circumferentialis strain mutattak ki koncentrikus LVH magasabb prevalenciájával (42). *Van Huis* és munkatársai a 4C tanulmány jelentésével ellentétben csökkent longitudinális strain mérték vesetranszplantált és dializált gyerekeknél. Az alábbi eredmények alapján felmerül, hogy a CKD különböző stádiumaiban és a transzplantáltaknál a balkamramechanika különböző lehet (43). *Rumman* és munkatársai egy retrospektív vizsgálatban a CKD kontinuum balkamramechanikára kifejtett hatását elemezte. 48 gyermek STE-vizsgálatát végezte el CKD-ban, majd dialízis alatt és a transzplantáció után egy évvel. Az EF mindvégig összemérhető maradt a kontrollcsoportéval, míg a longitudinális

strain jelentősen csökkent dialízis alatt, amely a transzplantáció után a CKD-s időszakhoz hasonló értékre tért vissza, de az egészséges gyermekekben mértet nem érte el (44).

Bár limitált az irodalmi adat a strainparaméterek vesebeteg gyermekpopulációban történő alkalmazhatóságával kapcsolatban, mégis látható, hogy szubklinikai myocardialis diszfunkció alakul ki CKD során, amely tovább romlik dialízis alatt és a transzplantáció után is perzisztálhat. Mindezek az eltérések hagyományos echokardiográfiával nem, csak fejlettebb módszerek segítségével mutathatók ki. Az STE egy olyan értékes képalkotó technika lehet, amely alkalmas a magas kockázatú gyerekek korai kardiális elváltozásainak azonosítására, ezáltal megfelelő időben történő beavatkozásra és késői cardiovascularis események megelőzésére ad lehetőséget. Bár a speckle tracking technika a korszerű ultrahangkészülékekkel kivitelezhető, széles körben jelenleg még nem elterjedt.

A szív mágneses rezonanciás vizsgálata

A legújabb képalkotó eljárás a szív mágneses rezonanciás vizsgálata (CMR), amely nagy érzékenységének köszönhetően az EF, balkamra-volumen és LVM meghatározásának referencia-standard módszerének tekinthető felnőttekben. Gyermekkorban a CMR elsősorban a congenitalis szívbetegségek funkcionális és anatómiai jellemzésénél nyújt segítséget, újabban egyéb betegcsoportok szubklinikai szervkárosodásának diagnosztikájában is szerepet kap. Mivel a technika még gyerekcipőben jár, az irodalomban csak elvétve találunk adatokat vesebeteg gyermekekre vonatkoztatva.

A CMR nagy előnye az echokardiográfiához képest, hogy a mérések volumenektől és geometriától függetlenek, ezáltal egy jól reprodukálható és kiváló pontossággal rendelkező módszert kínál a szív vizsgálatához (45). Az MR olyan esetben is hasznos lehet, amikor a rossz akusztikus ablak miatt a szív nem vizsgálható megfelelően ultrahanggal. Egy friss tanulmány leírta, hogy a CMR alkalmasabb eszköz az LVH kimutatására, ugyanis a szívultrahang túlbecsli az LVM mértékét a vesebeteg gyermekpopulációban (46). A morfológiai elváltozásokon kívül a korai kardiális diszfunkció kimutatására is alkalmas a CMR krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekeknél. Az új szoftvereknek köszönhetően CMR-rel szintén meghatározhatók strainértékek, ezáltal a myocardialis deformáció mértéke megítélhető. *Malatesta-Muncher* és munkatársai csökkent circumferentialis strainértékeket, azaz csökkent szisztolés funkciót mértek dializált és transzplantált gyermekeknél (47). Egy másik friss vizsgálat a szöveti fázis mapping technikát alkalmazta, amely egy újfajta módszer a falmozgás nyomon követésére a szív ciklusok alatt. CKD-s és transzplantált gyermekeket megvizsgálva a bal kamra korai diasztolés mozgászavarát igazolták, annak ellenére, hogy hypertrophiájuk nem volt (48).

Speciális szekvenciák és kontrasztanyag alkalmazásával szövetspecifikus információ is nyerhető a szívizomzatról, így lehetőség van az uraemiás cardiomyopathiát jellemző

korai myocardialis fibrosis kimutatására. Az egyik ígéretes kutatási irány a kontrasztanyag nélküli technika, a T1 relaxációs idő mérése, amelynek megnyúlása nagy specificitással jelzi a myocardialis oedema vagy fibrosis jelenlétét (49).

A kontrasztanyagok veseelégtelen és veseátültetett betegekben történő alkalmazásakor további szempontokat is figyelembe kell vennünk. Egyrészt ismert, hogy a régebbi, lineáris kontrasztanyagokból a gadolinium könnyebben disszociál és veseelégtelenségben akár fatális nephrogen szisztémás fibrosishoz vezethet. Az új, ciklikus vegyületekkel ennek a veszélye csekély, de alkalmazásuk ennek ellenére egyéni mérlegelést igényel (50). Ezen túlmenően korlátot jelent a készülékek és a vizsgálatok magas költsége. További hátrány, hogy a vizsgálatok hosszadalmasak és a kisebb gyermekeknél szükséges lehet az altatás.

A CMR mindezek alapján egy ígéretes, sokoldalúan alkalmazható technikának mutatkozik a cardiovascularis elváltozások korai kimutatására a CKD-s betegcsoport körében. Ahhoz, hogy megtaláljuk a CMR helyét a mindennapi gyakorlatban, szükséges a gyermekkori normálértékek meghatározása, valamint cardiovascularis végpontok azonosítása és ezek prognosztikai értékének bizonyítása a vesebeteg populációban.

Összefoglalás

CKD-s gyermekeknél a cardiovascularis eltérések már korán kialakulnak, és ezek regressziója transzplantáció esetén sem teljes, így fokozott rizikóval érik el a felnőtt-

kort. A cardiovascularis mortalitás megelőzéséhez és kezeléséhez a képalkotó módszerek alkalmazása kétségtelenül kulcsfontosságú. Az elmúlt évek fejlesztéseinek köszönhetően egyre szenzitívebb modalitások állnak rendelkezésünkre, amelyek alkalmasak lehetnek a szubklinikai szervkárosodások kimutatására anélkül, hogy különösebb megterhelést jelentenének a gyermekek számára. A PWV- és cIMT-mérés továbbra is a legegyszerűbben alkalmazható noninvazív módszerek az artériák károsodásának megítélésére. A hagyományos szívultrahang könnyű hozzáférhetősége miatt fontos szerepet tölt be a cardiovascularis betegségek azonosításában, azonban nem eléggé szenzitív a korai szervkárosodás kimutatására. Újabb módszerek, mint a deformációs képalkotáshoz tartozó speckle tracking echokardiográfia, hamarabb jelzik a szív működés károsodását a hagyományos echokardiográfiánál, így hasznos kiegészítő vizsgálattá válhatnak a mindennapi gyakorlat során. A szív funkcionális és morfológiai paramétereinek megítélésére alternatívaként szolgálhat a szív MR-vizsgálata, amely speciális szekvenciák segítségével a szívizomról szövetspecifikus információkat ad. Annak ellenére, hogy a cardiovascularis károsodások korai felismerésében jelentős előrehaladás történt, a gyermekeknél továbbra is hiányoznak a hosszú távú követéses vizsgálatok, amelyek elengedhetetlenek ahhoz, hogy bizonyítékokon alapuló ajánlások szülessenek a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséhez.

A munka az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3-I-SE-31 kódszámú új nemzeti kiválósági programjának, valamint NKFI 124549 támogatásával készült.

IRODALOM

1. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031643>
2. Articles S. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl):S213-S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
3. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. Vol 139.; 2019. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618>
4. Waeber DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2018;38(6):559-69. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.08.002>
5. Sgambati K, Clauss S, Moudgil A. Cardiovascular effects of metabolic syndrome after transplantation: convergence of obesity and transplant-related factors. *Clin Kidney J* 2018;11(1):136-46. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx056>
6. Cecelia M, Chowienicz P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2013. <https://doi.org/10.1258/cvd.2012.012016>
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588-605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
8. Kis E, Cseprenál O, Kerti A, et al. Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: A comparative study using three different devices. *Hypertens Res* 2011;34(11):1197-202. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.103>
9. Kracht D, Shroff R, Baig S, et al. Validating a new oscillometric device for aortic pulse wave velocity measurements in children and adolescents. *Am J Hypertens* 2011;24(12):1294-9. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.147>
10. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The framingham heart study. *Circulation* 2010. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.967141>
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz151>
12. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30(3):445-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>
13. Reusz GS, Cseprenál O, Temmar M, et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* 2010;56(2):217-24. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152686>
14. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, et al. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the vicorder device and modifying factors. *Am J Hypertens* 2015;28(12):1480-8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv048>
15. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi196>
16. Cseprenál O, Kis E, Schaffer P, et al. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;24(1):309-15. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn494>
17. Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 2000. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1297s>

18. *Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R.* Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.6.1399>
19. *Bots ML, Grobbee DE.* Intima-media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002.
20. *Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, et al.* Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297>
21. *Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al.* Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2009;54(5):919-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639>
22. *Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R.* Intima-media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029>
23. *Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC.* Vascular calcification and renal bone disorders. *Sci World J* 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/637065>
24. *Järvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, et al.* Increased aortic intima-media thickness: A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001.
25. *Shroff R, Weaver DJ, Mitsnefes MM.* Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(11):642-9. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.116>
26. *Hewing B, Dehn AM, Staack O, et al.* Improved left ventricular structure and function after successful kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2016;41(5):701-9. <https://doi.org/10.1159/000450559>
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004.
28. *Simone DE, Devereux B, Meyer A, et al.* Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90385-Z](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90385-Z)
29. *Schoenmaker NJ, Van Der Lee JH, Groothoff JW, et al.* Low agreement between cardiologists diagnosing left ventricular hypertrophy in children with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2013;14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-170>
30. *Wu VCC, Takeuchi M.* Three-dimensional echocardiography: Current status and real-life applications. *Acta Cardiol Sin* 2017.
31. *Wilson AC, Mitsnefes MM.* Cardiovascular disease in CKD in children: Update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis* 2009. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.027>
32. *Kadappu KK, Thomas L.* Tissue doppler imaging in echocardiography: Value and limitations. *Hear Lung Circ* 2015;24(3):224-33. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.10.003>
33. *Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK.* Tissue doppler imaging. A new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007.
34. *Tafreshi RI, Human N, Otukey H, Nikavar A.* Evaluation of combined left ventricular function using the myocardial performance index in children with chronic kidney disease. *Echocardiography* 2011.
35. *Ten Harkel ADJ, Cransberg K, Van Osch-Gevers M, Nauta J.* Diastolic dysfunction in paediatric patients on peritoneal dialysis and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009.
36. *Simpson JM, Rawlins D, Mathur S, Chubb H, Sinha MD.* Systolic and diastolic ventricular function assessed by tissue doppler imaging in children with chronic kidney disease. *Echocardiography* 2013;30(3):331-7. <https://doi.org/10.1111/echo.12015>
37. *Bansal M, Kasliwal RR.* How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65(1):117-23. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2012.12.004>
38. *Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015.
39. *Koopman LP, Mertens LL.* Impact of childhood obesity on cardiac structure and function. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014.
40. *Labombarda F, Lepori M, Morello R, et al.* Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: A 2D speckle strain imaging study. *Diabetes Metab* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.03.007>
41. *Sinha MD, Navarini S, Gu H, Chubb H, Simpson JM, Bellsham-Revell H.* Myocardial deformation measured by 3-dimensional speckle tracking in children and adolescents with systemic arterial hypertension. *Hypertension* 2017;70(6):1142-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09574>
42. *Chinali M, Matteucci MC, Franceschini A, et al.* Advanced Parameters of Cardiac Mechanics in Children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(8):1357-63. <https://doi.org/10.2215/CJN.10921114>
43. *Van Huis M, Schoenmaker NJ, Groothoff JW, et al.* Impaired longitudinal deformation measured by speckle-tracking echocardiography in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2016;31(9):1499-508. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3362-0>
44. *Rumman RK, Ramroop R, Chanchlani R, et al.* Longitudinal assessment of myocardial function in childhood chronic kidney disease, during dialysis, and following kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1401-10. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3622-7>
45. *Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al.* Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002. [https://doi.org/10.1016/S1062-1458\(02\)00927-3](https://doi.org/10.1016/S1062-1458(02)00927-3)
46. *Arnold R, Schwendinger D, Jung S, et al.* Left ventricular mass and systolic function in children with chronic kidney disease – comparing echocardiography with cardiac magnetic resonance imaging. *Pediatr Nephrol* 2016;31(2):255-65. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3198-z>
47. *Malatesta-Muncher R, Wansapura J, Taylor M, Lindquist D, Hor K, Mitsnefes M.* Early cardiac dysfunction in pediatric patients on maintenance dialysis and post kidney transplant. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1157-64. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2124-x>
48. *Gimpel C, Jung BA, Jung S, et al.* Magnetic resonance tissue phase mapping demonstrates altered left ventricular diastolic function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Radiol* 2017;47(2):169-77. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3741-5>
49. *Kis E, Ablonczy L, Reusz GS.* Cardiac magnetic resonance imaging of the myocardium in chronic kidney disease cardiovascular disorder in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:134-42. <https://doi.org/10.1159/000487367>
50. *Schieda N, Blachman JJ, Costa AF, et al.* Gadolinium-based contrast agents in kidney disease: comprehensive review and clinical practice guideline issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J* 2018. <https://doi.org/10.1177/2054358118778573>

GYÓGYSZEREK, ÚJ INFORMÁCIÓK

GLP-1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabetes kezelésében

WINKLER Gábor

ÖSSZEFOGLALÁS A glukagonszerű peptid (GLP) -1-receptor-agonista-csoport, majd a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT) -2-gátlók megjelenése, hatástani sajátosságai, cardiorenalis előnyei megismerése, biztonságosságuk hosszú távú igazolódása új távlatokat nyitott a 2-es típusú diabetes kezelésében. A közlemény áttekinti a GLP-1-receptor-agonisták farmakológiai jellemzőit, glykaemiás és nem glykaemiás hatásait, a cardiovascularis végpontú vizsgálatok tapasztalatait, valamint e csoport helyét a kórkép kezelésének hatályos állásfoglalásaiban. Igazolódott, hogy a hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták glykaemiás és súlycsökkenést elősegítő hatása felülmúlja a rövid hatású változatokét, valamint, hogy cardiovascularis végpontú vizsgálatokban csökkentik a nem fatális infarktus, nem fatális stroke és a keringési eredetű halálozás összetett végpontjának relatív kockázatát. Alkalmazásuk ezért már a 2-es típusú diabetes korai szakaszában, a metformin után kombinációban javasolt.

Kulcsszavak: GLP-1-receptor-agonisták, farmakológia, prandialis és nem prandialis hatású származékok, glykaemiás és nem glykaemiás hatások, cardiovascularis végpontú vizsgálatok

GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes

Winkler G.

SUMMARY The glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists and somewhat later, the sodium-glucose cotransporter (SGLT) -2 inhibitors have brought new perspectives in the antihyperglycemic treatment of type 2 diabetes. The article overviews clinicopharmacologic characteristics of the GLP-1 receptor agonist group, their glycemic and non-glycemic effects, results of the cardiovascular endpoint studies as well as their place in the recent therapeutic guidelines. It is proven, that both glycemic and weight reducing effect is greater of the long-acting (non-prandial) compounds as compared to that of the short acting (prandial) derivatives, further, that in studies with cardiovascular endpoints they reduced the relative risk of the composite endpoint of non-fatal myocardial infarct, non-fatal stroke and cardiovascular death. Due to the favorable glycemic and non-glycemic properties their use is advised already in the early course of type 2 diabetes, as combination of the metformin therapy.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, clinical pharmacology, prandial and non-prandial compounds, glycemic and non-glycemic effects, cardiovascular outcome studies

Észak-közép-budai Centrum Kórház,
Új Szent János Kórház-Rendelőintézet,
II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Winkler Gábor,
Észak-közép-budai Centrum Kórház,
Új Szent János Kórház-Rendelőintézet,
II. Belgyógyászat-Diabetológia,
1125 Budapest, Diós árok 1–3.
E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

Rövidítések:

ADA = (American Diabetes Association)
Amerikai Diabetes Társaság
ASCD = (atherosclerotic cardiovascular disease)
atheroscleroticus szívbetegség
b.i.d. = (bis daily) naponta kétszer
95%-os CI = (confidence interval) 95%-os
megbízhatósági tartomány
CKD = (chronic kidney disease) krónikus
vesebetegség
EASD = (European Association for the Study of
Diabetes) Európai Diabetes Társaság
(e)GFR = ([estimated] glomerular filtration rate)
(becsült) glomerularis filtrációs ráta
ERK 1/2 = extracelluláris szignál regulálta kináz 1/2
GLP-1 = (glucagon like peptide-1) glukagonszerű
peptid-1
HF = (heart failure) szívelégtelenség
HR = (hazard ratio) kockázati hányados
MACE = (major adverse cardiovascular event)
súlyos nemkívánatos cardiovascularis esemény
Nrf2 = (nuclear factor erythroid 2-related factor 2)
transzkripció faktor
pp = (postprandialis) étkezés utáni
RA = (receptor agonist) receptoragonista
qw = (quaque weekly) hetente egyszer
SGLT-2 = (sodium-glucose cotransporter)
nátrium-glükóz kotranszporter-2
T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.023>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(5):226-31.

Bevezetés

A glukagonszerű peptid (GLP) -1-receptor-agonista (RA) csoport (1, 2), majd a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT) -2-gátlók megjelenése, hatástani sajátosságai, valamint a cardiorenalis előnyeikkel kapcsolatos adatok megismerése, biztonságosságuk hosszú távú megfigyelé-

sekben is megerősített volta új távlatokat nyitott a 2-es típusú diabetes (T2DM) vércukorcsökkentő kezelésében, egyúttal a terápiás algoritmusok (3–5) újragondolását is eredményezte. Jelen munka a GLP-1-RA-k farmakológiai és klinikai jellemzőinek áttekintésével foglalkozik, külön kiemelve a cardioprotectiv természetüket alátámasztó megfigyeléseket.

A GLP-1-RA-csoport

A csoport elsőként forgalomba került származéka, az exenatid (mai nevén: exenatid b.i.d., a hazai nevezéktanban: exenatid naponta kétszer) megjelenése óta további öt származék került terápiás eszköztárunkba. A jelenleg forgalmazottak mindegyike parenteralisan adagolandó, de már a törzskönyvezés közelébe került az első orálisan adható változat is (6). A jelen terápiás eszköztárban szereplő készítmények főbb farmakológiai jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az exenatid b.i.d. és a lixisenatid alkotja az úgynevezett prandialis alcsoportot, míg a többiek – exenatid qw (a hazai nevezéktanban: exenatid hetente egyszer), dulaglutid, albi-, szemaglutid – a nem prandialis szerek közé tartoznak. A két alcsoport az éhomi és az étkezés utáni (postprandialis – pp.) vércukorszint, valamivel kisebb mértékben az éhomi és a pp. széruminzulinszint befolyásolása tekintetében különbözik egymástól (1, 2) (2. táblázat).

A GLP-1-RA-csoport mind a szerkezet, mind a molekulaméret, mind a hatástartam tekintetében heterogén összetételű. Egyes adatok szerint különböznek receptor-kötődésük erősségében és tartamában is (1, 2, 6, 7). Egyes csoportosítások rövid és hosszú hatású származékokat, mások rövid, közepes és hosszú, vagy a két utóbbi helyett hosszú és ultrahosszú változatokat különböztetnek meg, külön entitásként kezelve a liraglutidot. E csoportosításokat váltotta fel a prandialis/nem prandialis felosztás.

A készítmények prandialis/nem prandialis természetű, a hatástartam, adagolási gyakorisága részben előbbi, részben a receptorális kapcsolódás függvénye. A rövid hatású változatok a gyomorfallal GLP-1-receptorait is stimulálják, ezáltal lassítják a gyomorürülést és erőteljesebben mérséklék a pp. vércukorszintet. A hosszú hatású változatok esetében tachyphylaxis révén e hatás nem vagy csak kevésbé érvényesül, a napszakos glykaemiát azonban az előző alcsoporténál egészében erőteljesebben csökkentik. A molekulaméret a központi idegrendszer GLP-1-receptorait érintő hatást befolyásolja: míg az alacsony molekulatömegűek átjutnak a vér-agy gáton, a nagy molekulatömegűek nem. Ez utóbbiak étvágycsökkentő hatása így csak neuralis közvetítéssel, döntő mértékben a vaguson keresztül érvényesül. A prandialis/nem prandialis megkülönböztetés ez utóbbiak, különösen a heti egyszer adagolandó változatok glykaemiás hatásának igazoltan erőteljesebb volta, valamint a súlyleadás tekintetében is előnyösebb természete folytán mára aktualitását veszítette. Ezt támasztják alá újabb kísérletes és klinikai megfigyelések is. Úgy látszik, hogy mind a gyomorürülés, mind a bélperisztaltika lassulása a hosszú hatású változatok adagolását is kísérheti (9).

Az egyes származékok egyedi tulajdonságainak ismeretetésére, terjedelmi okok folytán, e helyütt nem térhetünk ki, e tekintetben utalunk korábbi munkákra (1, 2). Valamennyi készítmény elvben alkalmazható monoterápián és add-on kezelésként, más antidiabetikum kiegészítéseként (ez utóbbiba az inzulint is beleértve). A nemzetközi irányelvek – és ehhez igazodva a hazai útmutatás is – a GLP-1-RA-kat metformin után, a máso-

dikként választható készítménycsoportok között sorolja fel. Az exenatid qw kivételével valamennyi készítmény esetében kisebb a kezdő dózis, ami szükség szerint nagyobb fenntartó adaggal folytatható. A dulaglutid kezdő adagja változhat annak függvényében, hogy monoterápiás vagy korábbi antidiabetikus kezelés kiegészítéseként, add-on jelleggel kerül alkalmazásra. Hazai gyakorlatunkban a monoterápiás alkalmazás kiemelt támogatással nem rendelhető.

A GLP-1-RA-k anyagcserehatásai

A csoport valamennyi képviselője farmakológiai erősségű GLP-1-hatást fejt ki. Ennek megfelelően, vércukorfüggő módon – saját, a hagyományos inzulinszekretagóg szerektől, a szulfanilureáktól és a glinidektől különböző felszíni receptoron keresztül – fokozzák az inzulinválasztást és gátolják a glukagonfelszabadulást. Készítménytípusonként eltérő módon – 1. a 2. táblázatban foglaltakat – csökkentik a vércukorszintet. A vércukorfüggő hatásból eredően hypoglykaemia-kockázatuk alacsony. Egyes adatok szerint a hosszú hatású változatok közvetlenül is gátolják a hepaticus inzulintermelést (8). A központi idegrendszeri GLP-1-receptorok révén fokozódik a jóllakottságérzet, ami csökkent táplálékfelvételhez és súlycsökkenéshez vezet. A súlyleadás, a glukagonrelease gátlása és a hepaticus glukózkibocsátás mérséklése révén csökkentik mind az egész test, mind a hepaticus inzulinrezisztenciát.

E készítmények adagolásának kezdetén gastrointestinális mellékhatásként émelygés, hányinger, hasi distensio, flatulentia jelentkezhet, amelyek általában csak átmeneti jellegűek. Kis kezdő adagok alkalmazásával gyakoriságuk és intenzitásuk is csökken, a panasz számos esetben nem vagy csak alig észrevehetően jelentkezik. A súlycsökkenés és e mellékhatások esetleges fellépése független egymástól, fogyás olyan esetekben is megfigyelhető, amikor emésztőszervi mellékhatás egyáltalán nem jelentkezett (10).

Az anyagcsere-változásoktól független hatások

A GLP-1-RA-k szénhidrát-anyagcserén túlmutató, pleiotrop vagy nem glykaemiás hatásai közé sorolható – az egyesek szerint ugyancsak idesorolt súlycsökkentés mellett – a vasodilatatio *in vitro* igazolt elősegítése, a szív kontraktilitásának fokozása, a szisztolés és diasztolés vérnyomás kissé mértékű csökkentése (1, 8, 11, 12). Bár alkalmazásuk során a szívfrekvencia minimális mértékben nő, e hatások összességükben ellensúlyozzák a pulzusszám emelkedését. Számos megfigyelés támasztja alá a gyulladásos citokinek termelődését mérséklő (11), valamint antioxidáns tulajdonságukat (13, 14). Ez utóbbiak részben a sejtproliferációt is szabályozó extracelluláris szignál regulálta kinázok (ERK 1/2) gátlá-

1. táblázat. A GLP-1-RA-csoport generikus nevei és forgalmazásban lévő készítménynevek

Rövid hatású prandialis		Hosszú hatású nem prandialis készítmények				
Exanetid b.i.d	Lixisenatid	Liraglutid	Exenatid qw	Dulaglutid	Albiglutid*	Szemaglutid
Byetta®	Lyxumia®	Victoza®	Bydureon®	Trulicity®	Eperzan*	Ozempic®

* Üzletpolitikai megfontolásból a gyártó a közeljövőben a készítmény visszavonását tervezi.

2. táblázat. A rövid és hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták főbb hatástani jellemzői (1, 7, 8)

Laboratóriumi/klinikai jellemzők	Rövid hatású (prandialis) készítmények	Hosszú hatású (nem prandialis) készítmények
Vércukorszint, éhomi	↓	↓↓
Vércukorszint, pp.	↓↓	↓
Széruminzulin, éhomi	↑	↑↑
Széruminzulin, pp.	↓ (?)	↑
Szérumglükagon	↓	↓
Gyomorürülés	lassul	nem változik vagy mérsékelt hatás*
Vérnyomás	↓ (1–3 Hgmm)	↓ (2–3 Hgmm)
Pulzusszám	nv/↑ (0–2 ütés/perc)	↑ (2–5 ütés/perc)
Súlycsökkenés	1–4 kg	2–5 kg
Mellékhatás	émelygés, hányinger**	émelygés, hányinger**

? Ellentétes adatok ismeretesek.

* Bár a gyomorfalli GLP-1-receptorok GLP-1-érzékenysége csökken, egyes esetekben megfigyelhető a gyomorürülés kismértékű lassulása.

** Az esetek 20–40%-ában jelentkezik, elsősorban az adagolás első időszakában, kis kezdő adagok esetében ritkább, négy-nyolc hét alatt általában elmúlik.

sa (14), részben egy transzkripció faktor, a nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) aktiválása útján érvényesülnek. Az Nrf2 a redoxegyensúly fenntartásának kulcstényezője, az antioxidáns védelemben szerepet játszó számos gén expressziójának regulátora (14, 15).

Az előzőekben áttekintett folyamatok képezhetik a GLP-1-RA-k klinikailag is megfigyelt endothelvédező és cardioprotectiv tulajdonságának molekuláris mechanizmusait. Ugyancsak antiinflammatorikus és oxidatív stresszt mérséklő hatások állhatnak a glomerularis filtrációt (GFR), a vesekeringést, valamint a nátrium- és káliumürítést fokozó hatás hátterében. Bár egyes megfigyelések szerint csökken az albuminürítés is alkalmazásuk során – mind a micro-, mind a macroalbuminuria – és kedvezően befolyásolják a vese hemodinamikáját is, a csoport vesét érintő hatásai még nem minden tekintetben tisztázottak.

Biztató megfigyelések ismertek a GLP-1-RA-k steatosis hepatist mérséklő természetéről (16), *in vitro* adatok neuroprotectiv (17), valamint az atherogenesisist lassító tulajdonságukról (8, 18).

A heti egyszer adandó GLP-1-receptor-agonisták összevetése

Számos adat, elemzés ismert az egyes GLP-1-RA-változatok összehasonlításáról mind az anyagszere, mind a cardiovascularis hatásokat illetően. Rendelkezünk közvetlen

összevető, „head-to-head” megfigyelésekkel, post hoc elemzésekkel és metaanalízisekkel is (2, 19–24). Az adatok egybehangzóan megerősítik, hogy a hosszú hatású változatok glykaemiás hatékonysága erőteljesebb a rövid hatású változatokénál. A HbA_{1c}-csökkenés tekintetében a szemaglutid bizonyult a legkedvezőbbnek, a dulaglutid, a liraglutid 1,8 mg-os adagja, valamint a heti egyszer adagolt exenatidé ettől valamelyest elmaradt. Hasonlóan alakult az egyes változatok éhomi vércukorszintet csökkentő hatása is. A testsúly mérséklése tekintetében szintén a szemaglutid bizonyult a legkedvezőbbnek, megelőzve a liraglutid 1,8 mg-os adagját és a dulaglutidot. Ez az „erőssorrend” természetesen viszonylagos, hiszen az adatok az elemzésekbe vontak számának emelkedésével, idővel módosulhatnak (19, 20). A mellékhatások jellege, gyakorisága tekintetében az egyes származékok között érdemi különbség nem mutatkozott, megemlítendő azonban a retinopathia romlása a szemaglutiddal folytatott SUSTAIN-6 vizsgálatban. Ezzel kapcsolatban fontos kiemelni, hogy e károsodás kizárólag olyan személyekben fordult elő, akiknek retinopathiája már a vizsgálatba vonáskor fennállt, egyidejűleg inzulin is kaptak és a HbA_{1c}-csökkenés > 2% volt. Az esetek túlnyomó többségében a rosszabbodás átmenetinek bizonyult. A gyors anyagszere-javulás retinopathiát érintő hatása nem új keletű megfigyelés. Észlelték már az intenzív konzervatív inzulinkezelés eredményességét elemző korai tanulmányokban (például az OSLO, a STENO-1 vizsgálatban) is. Mindenesetre felhívja a figyelmet a körültekintő anyag-

3. táblázat. A GLP-1-receptor-agonistákkal folytatott cardiovascularis végpontú randomizált, kontrollált vizsgálatok kompozit végpontra, illetve szívelégtelenség miatti hospitalizációra vetített esélyhányadosra (29–34). A kompozit végpont az ELIXA vizsgálat kivételével úgynevezett hárompontos MACE (nem fatális infarktus, nem fatális stroke és cardiovascularis eredetű halálozás). Az ELIXA vizsgálat esetében egy negyedik elemmel, az instabil angina előfordulásával bővül

Kompozit végpont (MACE) Hospitalizáció szívelégtelenség miatt

	HR, 95%-os CI	P-érték	HR, 95%-os CI	P-érték
ELIXA	1,02 (0,89–1,17)	ns	0,96 (0,75–1,23)	ns
LEADER	0,87 (0,78–0,97)	< 0,001 ni = 0,01 sup.	0,87 (0,73–1,05)	ns
EXSCEL	0,91 (0,83–1,00)	< 0,001 ni = 0,06 sup.	0,94 (0,78–1,13)	ns
SUSTAIN-6	0,74 (0,58–0,85)	< 0,001 ni = 0,02 sup.	1,11 (0,71–1,61)	ns
HARMONY Outcomes	0,78 (0,68–0,90)	< 0,0001 ni < 0,006 sup.	0,85 (0,70–1,04)*	ns

* A cardiovascularis eredetű halálozás és a szívelégtelenség miatti kórházi beutalás együttes végpontja.

ni = noninferioritás; sup. = superioritás

csere-vezetés szükségességére, a gyors HbA_{1c}-csökkentés elkerülésére, különösen inzulint is kapó személyek esetében (25).

Cardiovascularis végpontú vizsgálatok

Amióta az általános döbbenetet keltő metaanalízis – a roziglitazont szedők körében fokozott infarktus-előfordulás – megjelent, azóta kiemelt figyelmet kap az antidiabetikumok cardiovascularis biztonságossága. Cardiovascularis kemény végpontú vizsgálatok nélkül új készítmény bevezetésére sem az amerikai, sem az európai gyakorlatban nem kerülhet sor (26). E vizsgálatok nagyon részletesen minden szempontból kielégítőek voltak (27). Az eseménygyakoriság mellett újabban előtérbe került egy másik, korábban talán kevesebb figyelmet kapó szövődmény, a szívelégtelenség és az emiatt szükségessé váló kórházi beutalások gyakoriságának elemzése is. Ez utóbbi ugyanis nemcsak atheroscleroticus szívbetegség, hanem kisértékesedés következménye is lehet, s a diabetesre jellemző korai károsodás, a diasztolés diszfunkció az esetek egy részében nem vagy csak későbbi szakaszában okoz panaszokat, klinikai tüneteket (28, 29).

GLP-1-RA-kkal ez idáig hat cardiovascularis kimenetelt vizsgáló tanulmány fejeződött be. Közülük egyet – a lixisenatiddal folytatott ELIXA tanulmányt (30) – prandialis hatású szerrel végezték, a többi – a liraglutiddal indított LEADER (31), a szemaglutid e hatásait elemző SUSTAIN-6 (32), az exenatid qw-t vizsgáló EXSCEL (33), valamint az albiglutiddal indított HARMONY Outcomes (34) – tanulmány nem prandialis hatású, a liraglutid kivételével heti egyszer adagolandó készítménnyel történt. Bejeződött a dulaglutiddal folytatott REWIND tanulmány is, eddig azonban csak az összetett végpont tekintetében szuperior volta és biztonságossága vált ismertté, a részletes adatok még nem kerültek közlésre. Noha a vizsgálatba vontak eltérő összetételéből adódóan az eredmények egymással közvetlenül nem összevethetőek, fontos annak kiemelése, hogy a hosszú hatású változatokkal folytatott valamennyi tanulmány kedvezőnek bizonyult az összetett

végpont tekintetében. Nemcsak a kontrollágon találttal egyező esélyhányados volt igazolható (noninferioritás), hanem az annál szignifikánsan kedvezőbb érték is (szuperioritás) (3. táblázat).

Ezt támasztotta alá az önmagában szuperioritást nem igazoló ELIXA vizsgálatot is magába foglaló, a GLP-1-RA-kkal addig napvilágot látott valamennyi nagy tanulmányt magába foglaló metaanalízis is. Ez összességében 0,9-es HR-t, azaz 10%-os relatív kockázat-csökkentést mutatott ki az összetett végpont tekintetében (95%-os CI 0,82–0,99, $p = 0,033$) (35, 36). A szívelégtelenség miatt történő kórházi beutalások tekintetében nem volt hasonló előny megerősíthető a kontrollághoz képest.

A GLP-1-receptor-agonisták helye a 2-es típusú diabetes vércukor-csökkentő kezelésében

A GLP-1-RA-k erélyes vércukorcsökkentő és súlyleadást elősegítő hatása, alkalmazásuk alacsony hypoglykaemia-kockázata, az inzulint is beleértve, más antidiabetikumokkal jól kombinálható volta, gyulladáscsökkentő, ectopiás zsírléakódást mérséklő tulajdonsága (36), klinikai tanulmányokban is megerősített cardio- és nephroprotectív természete (13–15) számos előnyt jelent a T2DM kezelésében (16, 17). Az időközben bevezetett másik innovatív gyógyszer csoporttal, az e helyütt nem tárgyalt nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT) -2-gátlókkal együtt a kezelési irányelvek újragondolását is eredményezték. Az SGLT-2-gátlókkal folytatott nagy vizsgálatok (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE) is cardioprotectiv hatást – egyes elsődleges értékelési szempontokban a kontrollágon észlelthez viszonyított szuperioritást – igazoltak, megerősítést nyert nephroprotectív tulajdonságuk, sőt szignifikáns mértékben csökkentették a szívelégtelenség miatti kórházi beutalások relatív kockázatát is (26, 37, 38). E tulajdonságai révén az SGLT-2-gátló csoport is a korai antidiabetikum-kombináció részévé vált.

A T2DM vércukorcsökkentő kezelésének 2018 őszén megújított közös amerikai-európai (ADA-EASD) állásfoglalásában a metformin (és életmódkezelés) utáni antidiabetikum választásakor meghatározó mérlegelési szempont lett atheroscleroticus szívbetegség (ASCVD) és/vagy szívéltelenség (HF), illetve krónikus vesebetegség (CKD) fennállása vagy azok hiánya. Eszerint, ha a klinikai képben az ASCVD a meghatározó – HF és/vagy CKD nem áll fenn –, cardiovascularis végpontú vizsgálatban igazolt előnnyel rendelkező GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló választása célszerű. Ha HF és/vagy CKD áll fenn, előnyös keringési hatású SGLT-2-gátló kombinációként történő bevezetése. Ha intolerancia vagy ellenjavallat (például az eGFR-érték alacsony volta) folytán ez utóbbi esetben SGLT-2-gátló nem adható, keringési előnnyel rendelkező GLP-1-RA kiegészítő alkalmazása a célszerű lépés. ASCVD, illetve HF vagy CKD fennállásakor megfontolható a fenti kezelésváltás rendezett anyagcsere-állapot esetén is (3, 39). A korábbi irányelvekben szereplő fő mérlegelési szempontok – a hypoglykaemia-kockázat, illetve a súlygyarapodás minimali-

zálása, valamint a másutt sem elhanyagolható költségvetéskorrekciók – az előzőekben felsoroltakhoz képest hátrébb szorultak (3). A hazai irányelv ez év végéig hatályos, megújítása napirenden van. Az ADA-EASD állásfoglalás szempontjai nagy valószínűséggel beemelésre kerülnek majd. Az amerikai endokrinológiai társaságok kezelési útmutatása (4) még az említett közös állásfoglalás megjelenése előtt, ez év elején született. A GLP-1-RA-csoport és az SGLT-2-gátlók azonban ott is a metformin utáni kombinációban kerültek felsorolásra. A felsoroltak alapján nem meglepő, hogy e két gyógyszer-csoport helyet kapott az Amerikai Kardiológiai és az Amerikai Hypertonia Társaság primer prevenciók irányelvében is (5).

A GLP-1-RA-k, elsősorban hosszú hatású változataik, jelentős előrelépést hoztak a T2DM kezelésében nemcsak metabolikus, hanem azon túlmutató cardiorenalis előnyeik miatt is. További kedvező hatásai – például az inzulinrezisztenciát kísérő steatosis hepatis mérséklésének – klinikai vizsgálatokban történő megerősítése, valamint orális változat(ok) forgalomba kerülése újabb perspektívákat nyithat majd.

IRODALOM

1. Winkler G. A hosszú és rövid hatású GLP-1-receptor-agonisták áttekintése. A heti egyszeri adagolású GLP-1-receptor-agonista dulaglutid (Trulicity®) helye a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Diabetol Hung* 2016;24(2):99-116.
2. Winkler G. A hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták helye a 2-es típusú diabetes kezelésében – a jelen hazai lehetőségek. *Diabetol Hung*. In press.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41(12):2669-701. *Diabetologia* 2018;61(12):2461-98. (párhuzamos közlés)
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2019 executive summary. *Endocr Pract* 2019;25(1):69-100. <https://doi.org/10.4158/CS-2018-0535>
5. Writing Committee Members: 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *JACC* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.01>
6. Aróda AR, Rosenstock J, Terauchi V, Jeppesen O, Christiansen E, Hertz CL, et al. Effect and safety of oral semaglutide monotherapy in type 2 diabetes. The PIONEER 1 Trial. *Diabetes* 2018;67(Suppl.1). <https://doi.org/10.2337/db18-2-LB>
7. Aróda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl.1):22-33. <https://doi.org/10.1111/dom.13162>
8. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MHA, Kramer MHH, Cahen DL, van Raalte DH. Gastrointestinal actions of glucagon-like peptide-1 – based therapies: glycaemic control beyond the pancreas. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(3):224-35. <https://doi.org/10.1111/dom.12593>
9. Arapocisné Kiss K, Borbáth L, Hajós P, Kis JT, Winkler G. Hosszú hatású GLP-1-receptor-agonista váratlan mellékhatása – a gastrointestinalis motilitás klinikai panaszokat okozó csökkenése IDEGLira kezelés során. *Esetismertetés. Diabetol Hung*. In press.
10. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310(10):R885-R895. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00520.2015>
11. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2017;30(3):202-10. <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>
12. Dieter BP, Allicie RZ, Tuttle KR. GLP-1 agonists in diabetic kidney disease: from the patient-side to the bench-side. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315(6):F1519-F1526. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00211.2018>
13. Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen C, et al. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci* 2018;14(12):1696-708. <https://doi.org/10.7150/ijbs.27774>
14. Oh YS, Jun HS. Effects of glucagon-like peptide-1 on oxidative stress and Nrf2 signaling. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):1-16. <https://doi.org/10.3390/ijms19010026>
15. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(10):605-28. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.123>
16. Dhir G, Cusi K. Glucagon like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity and non-alcoholic fatty liver disease: a novel therapeutic option. *J Investig Med* 2018;66(1):7-10. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000554>
17. Gault VA, Hölscher C. GLP-1 receptor agonists show neuroprotective effects in animal models of diabetes. *Peptides* 2018;100(2):101-7. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.017>
18. Del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018;2018:4020492. <https://doi.org/10.1155/2018/4020492>
19. Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C, Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2017;10(1):79-87. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S126763>
20. Madsbad S. Review of head-to-head comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(2):317-32. <https://doi.org/10.1111/dom.12596>
21. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *The Adv Endocrinol Metab* 2015;6(1):19-28. <https://doi.org/10.1177/2042018814559725>
22. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt E, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2017;10(2):123-39. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S130834>
23. Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou C-W, Haber H, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly vs exenatide twice daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2013;4(1):53-61. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2012.00238.x>
24. Rigato M, Fadini GP. Comparative effectiveness of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:107-20. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S37644>
25. Coon SA, Crannage EF, Kerwin LC, Guyton JE. Semaglutide once-weekly: improved efficacy with a new safety warning. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(11):1061-72. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1534201>

26. Winkler G. Új antidiabeticum csoportok cardiovascularis biztonságossága 2-es típusú diabetesben. *Diabetol Hung* 2018;26(4):221-6.
27. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies for type 2 diabetes. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf (31)
28. Rosano MC, Vitale C, Seferovic P. Heart failure in patients with diabetes mellitus. *Card Fail Rev* 2017;3(1):52-5. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:20:2>
29. Kenny HC, Abel D. Heart failure in type 2 diabetes. Impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies and novel therapeutic strategies. *Circulation Res* 2019;124(1):121-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>
30. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al, ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *NEJM* 2015;373(23):2247-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al, for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. NEJM 2016;375:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
32. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al for the EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:1228-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
33. Hernandez AF, Green JB, Jammohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al, Harmony Outcomes committee and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10157):1519-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
34. Kramer CK, Chang Y, Campbell S, Retnakaran R. Comparison of new glucose-lowering drugs on risk of heart failure in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2018;6(10):823-30. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.021>
35. Bethel AM, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(2):105-13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
36. Zweek E, Roden M. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: drug-specific or class effect? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):88-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30351-6)
37. Yandrapati S, Jolly GF, Horblitt A, Sanaani A, Aronow WS. Cardiovascular benefits and safety of non-insulin medications used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2017;129(8):811-21. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1358064>
38. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care experts' forum. *Diabetes Care* 2018;41(1):14-31. <https://doi.org/10.2337/dci17-0057>
39. Schnell O, Standl E, Catrinolu D, Izzhak B, Lalic N, Rahelic D, et al. Update zu kardiovaskulären Endpunktstudien (CVOTs) bei Diabetes – CVOT Summit 2018. *Diab Stoffwechs* 2019;28(4):77-85.

REFERÁTUM

Az álcázott hypertonia és a fehérköpeny-hypertonia prognosztikai szerepe: a kezelésben részesülő magas vérnyomásban szenvedő idős személyek tízéves mortalitása

Prognostic role of masked and white-coat hypertension: 10-years mortality in treated elderly hypertensives. Spannella F, Filippini A, Giulietti F, Ballelli P, Bernardi B, Rosettani G, Sarzani R. J Hum Hypertens. Előzetes elektronikus közlés: 2018. december 5. DOI: 10.1038/s41371-018-0140-4.

A nem megfelelően kezelt fehérköpeny-hypertonia és a nem megfelelően kezelt álcázott hypertonia gyakran fordul elő időskorban. Ezeknek a hypertonia-fenotípusoknak a prognosztikai szerepét még nem határozták meg teljes mértékben az idős személyekben. A közlemény célja a hypertonia miatt gyógyszert szedő idős személyekben a nem megfelelően kezelt fehérköpeny-hypertonia és a nem megfelelően kezelt álcázott hypertonia hosszú távú prognosztikai szerepének a vizsgálata volt. A megfigyeléses tanulmányt 120, egymást követő, magas vérnyomás miatt kezelt idős személynél végezték. A páciensek állapotát az első klinikai vizitkor, 2006-ban mérték fel. Tíz év múlva minden vizsgálati személyt vagy hozzátartozóit megkeresték, hogy meghatározhassák a túlélési arányt. A páciensek bevonásának a fő vizsgálati kritériumai az alapvizsgálatkor a következők voltak: ≥ 65 éves életkor, korábban megállapított magasvérnyomás-betegség, megbízható 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozási (ABPM) eredmény.

Minden páciens vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedett a tízéves időszak alatt, az elemzés során a tízéves mortalitást vizsgálták. A tanulmány kezdetekor a vizsgálatban részt vevő személyek alapvető jellemzői a következők voltak: átlagéletkor $71,2 \pm 5,3$ év; a nők aránya 53,3%; a páciensek 15,1%-ának volt tartósan megfelelően kezelt magas vérnyomása, 35,8%-ának nem megfelelően kezelt fehérköpeny-hypertóniája, 10,8%-ának nem megfelelően kezelt álcázott hypertóniája és 38,3%-ának nem megfelelően kezelt tartósan magas vérnyomása. A tízéves megfigyelési periódus alatt 32 személy (26,7%) halt meg. Az elhunyt betegek idősebbek voltak, az antihypertensív kezelésük kevésbé volt megfelelő, a HDL-koleszterinszintjük és a becsült glomerularis filtrációs arányuk alacsonyabb volt, mint a túlélő személyeké. Figyelembe véve ezeket a változókat, a tartósan megfelelően kezelt hypertóniával összehasonlítva a nem megfelelően kezelt álcázott hypertonia (kockázati arány 12,30, $p < 0,001$) és a nem megfelelően kezelt tartósan magas vérnyomás (kockázati arány 4,84, $p = 0,007$) nagyobb halálozási rizikóval járt együtt, ugyanakkor a nem megfelelően kezelt fehérköpeny-hypertonia nem társult nagyobb mortalitási kockázattal. Az idős személyekben a megfelelően kezelt hypertonia arányának és a prognózisuk javításának kulcsfontosságú eszköze az ABPM.

dr. Vályi Péter

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A hypertonia kezelése stroke-prevencióban és az akut ellátás során az új Európai Hypertonia (ESH, 2018) és Kardiológus (ESC, 2018) Társaság, valamint a Magyar Hypertonia Társaság (MHT, 2018) ajánlása alapján

JENEI Zoltán

ÖSSZEFOGLALÁS A hypertonia a stroke legjelentősebb, életmóddal is befolyásolható rizikótényezője. Gyakorisága a stroke-on átesett betegek között megközelítőleg 60-70%. A hypertonia kezelésének kedvező hatása a stroke rizikójának csökkentésében igazolt, ám az optimális preventív és a stroke következményeit csökkentő célértékek tekintetében ellentmondásosak voltak az adatok. Az európai (ESC/ESH 2018) és magyar (MHT, 2018) hypertoniaajánlásban hangsúlyt kapott a stroke primer és szekunder prevencióján túl a stroke ellátása során alkalmazott hypertoniaterápia is. A primer prevenció során az ACCORD, SPRINT és HOPE-3 eredményei, illetve metaanalízisek alapján az alacsony szisztolés vérnyomásnak (SBP) < 120 Hgmm stroke tekintetében nincs előnyös hatása, így 65 év alatt 120–129 Hgmm-es, e felett 130–139 Hgmm-es céltartományt javasolnak a hypertoniás betegeknek megfelelő tolerancia esetén (IA). Az akut ellátásban vérzéses stroke esetén csak ≥ 220 Hgmm-es vérnyomásnál fontolandó meg óvatos csökkentés (IIaB), 180 Hgmm alá. Ischaemiás stroke esetén a thrombolysis határozza meg a kívánt kezelést. Lysis alatt 180/105 Hgmm alatt célszerű tartani a vérnyomást 24 óráig (IIaB). Amennyiben a nem lizált beteg vérnyomása $\leq 220/110$ Hgmm, a 48–72 órán belüli kezelésnek előnye nincs (IA). Nagyobb, mint 220/110 Hgmm esetén nem lizált betegeknek esetleg megfontolandó a vérnyomás 15%-os csökkentése egy nap alatt (IIbC).

Szekunder prevencióban ismert vagy kezelt hypertonia fennállásakor 72 órával a stroke-ot követően < 65 év esetén 120–129 Hgmm-es, > 65 évesen 130–139 Hgmm-es céltartomány javasolt (IA). Kisebb mint 140/90 Hgmm esetén a gyógyszeres vérnyomáscsökkentés esetleg megfontolható (IIbA). A jelenlegi új ajánlás a renin-angiotenzin rendszert blokkolókkal mellett a kalciumantagonistákat és a tiazidokat vagy tiazidszerű diuretikumokat tartja a legkedvezőbb választásnak döntően fix kombinációban alkalmazva (IA). A 120 Hgmm alá történő csökkentés egyik korcsoportban sem javasolható a jelentős mellékhatások és szövődmények miatt sem primer, sem szekunder prevencióban.

Kulcsszavak: hypertonia, stroke, prevenció, akut stroke-ellátás

Blood pressure management for stroke prevention and in the acute stroke. The new guideline of European Society of Hypertension (ESH, 2018), European Society of Cardiology and Hungarian Society of Hypertension (HSH, 2018)

Jenei Z.

SUMMARY Hypertension is the leading modifiable risk factor for stroke. Its prevalence amongst stroke patient is about 60-70% and the benefit of blood pressure (BP) lowering therapy on stroke risk reduction is well established. However the optimal BP targets for preventing stroke and reducing stroke consequences have been controversial. The new European (ESC/ESH) and Hungarian (HSH) hypertension guideline published in 2018 highlighted the primary and secondary prevention of stroke and the BP management in the acute stroke care as well. According results from ACCORD, SPRINT, HOPE-3, and other metaanalysis the systolic blood pressure (SBP) lowering < 120 mmHg has not favourable effect, thus in hypertensive patients < 65 years the SBP should be lowered to a BP range of 120-129 mmHg. In older patients ≥ 65 years the SBP should be targeted to a BP range of

Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Tanszék, Debrecen; Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Hypertonia Centrum, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Jenei Zoltán,
Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Tanszék,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

130-139 mmHg (IA). In patients with acute intracerebral haemorrhage careful acute BP lowering with iv. therapy, to <180 mmHg should be considered only in case of SBP $\geq$ 220 mmHg (IIaB). In patients with acute ischaemic stroke who are eligible for iv. thrombolysis, BP should be carefully lowered and maintained to < 180/105 mmHg for at least the first 24 h after thrombolysis (IIaB). If the patient is not eligible for lysis and BP $\leq$ 220/110 mmHg, routine BP lowering drug therapy is not recommended inside 48-72 h (IA). In patients with markedly elevated BP > 220/110 mmHg who do not receive fibrinolysis, drug therapy may be considered, based on clinical judgement, to reduce BP by 15% during the first 24 h after the stroke onset (IIbC). After 72 h of acute stroke in case of hypertensive patients < 65 years the SBP should be lowered to a BP range of 120-129 mmHg (IIaB). In older patients $\geq$ 65 years the SBP should be targeted to a BP range of 130-139 mmHg (IA). If BP < 140/90 mmHg after stroke, the BP lowering should be considered (IIbA). It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with combination, preferably single pill combination of renin-angiotensin system blockers plus a calcium channel blocker and/or a thiazide like diuretics (IA). Lowering SBP < 120 mmHg is not recommended due to adverse events regardless of age and type of stroke either in primary or secondary stroke prevention.

Keywords: hypertension, stroke, prevention, stroke acute care

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.025>

Hypertonia és Nephrologia
2019;23(5):232-7.

Bevezetés

A WHO adatai szerint a stroke az egyik legjelentősebb korai halálozáshoz és tartós fogyatékhöz vezető népbetegség. Globális adatok szerint míg 2005-ben a stroke-eredetű halálozások száma 5,7 millió, az új stroke incidenciája 16 millió volt, egyes becslések alapján 2030-ra 7,8 millió halálesettel és 23 millió új stroke-eseménnyel kell majd számolni (1).

A stroke Magyarországon is népbetegség, évente körülbelül 45 ezer ember kerül akut agyi vérkeringési zavar miatt kórházba (2, 3). A stroke-halálozás Magyarországon 1980-ban tetőzött, akkor évente 100 000 lakosra vonatkozóan több mint 220 haláleset történt. 2007 és 2017 között közel 28%-kal csökkent ugyan a stroke-mortalitás (4), ennek ellenére Magyarországon – hasonlóan a legtöbb országhoz – a korai halálozás és az egészségkárosodás miatt együttesen elveszett évek tekintetében a stroke a második leggyakoribb oki tényező (5).

A hypertonia a stroke (ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke és lacunaris infarctus), a cardiovascularis betegségek és a globális korai mortalitásnak legfontosabb életmóddal módosítható rizikófaktor. Gyakorisága a stroke-on átesettek körében megközelíti a 70%-ot (6).

Epidemiológiai adatok alapján 2015-ben világszerte 10 millió haláleset és közel 200 millió halálozás vagy egészségkárosodás miatt elveszett életév háttérében állt hypertoniabetegség. Ez utóbbi, dacára a magas vérnyomás korszerű diagnosztikai és terápiás fejlődésének, 40%-kal növekedett 1990 óta. A legtöbb, 140 Hgmm feletti vérnyomáshoz köthető halálozás ischaemiás szívbetegség (4,9 millió), vérzéses stroke (2 millió) és ischaemiás stroke (1,5 millió) következtében jön létre (7).

A stroke-incidencia és a hypertonia kapcsolata folytonos és ez független a kortól, nemtől, etnikumtól, valamint egyéb vascularis betegség fennállásától. A kockázat az

általános populációban 115/75 Hgmm-es vérnyomástól folyamatosan emelkedik, így az optimális vérnyomás (< 120/80 Hgmm) vagy a hypertonia meghatározása és definíciója ($\geq$ 140/90 Hgmm) az aktuális evidenciákon nyugvó konszenzuson nyugszik (8). Ezzel szemben a hypertoniás személyek kezelésében követendő célértékek vagy a legújabban javasolt céltartományok tekintetében, továbbá az akut ellátás során alkalmazandó terápiás stratégia vonatkozásában gyakorta ellentmondásosak az eredmények és igen gyakran változnak az irányelvek.

Figyelembe véve a kedvezőtlen epidemiológiai adatokat is, fontos és jelentős eseménynek tekinthető, hogy a legújabb vizsgálati eredmények konzekvenciái alapján megszülettek az új európai (ESC/ESH 2018) hypertoniaajánlás és ennek alapján a Magyar Hypertonia Társaság (MHT, 2018) átdolgozott irányelvei is (7, 9). Az ajánlásban a korábbiakhoz képest még nagyobb hangsúlyt kapott a stroke primer és szekunder prevencióján túl a stroke ellátása során alkalmazott hypertonia terápiája is. A hatékony kezelésnek és a megfelelő céltartományok elérésének úgy az akut ellátásban, mint a primer és szekunder prevencióban kulcsfontossága van. A nem, vagy nem megfelelően kezelt hypertoniás betegek stroke-kockázata többszöröse a normotoniás személyekhez viszonyítva, másfelől az akut eseményt követő időszakban alkalmazott helytelen kezelés rontja a túlélést, a stroke súlyosságát, növeli a fogyatékoság mértékét és az újabb stroke előfordulásának kockázatát. Ezen túlmutatóan a vérnyomás hatékony kezelésének igen komoly népegészségügyi és gazdasági jelentősége van. A megfelelő módon kezelt vérnyomás és az optimális célértékek meghatározása tehát kulcsfontosságú.

Az új ajánlásokban (ESC/ESH, 2018 és MHT, 2018) az az elgondolás, hogy a cardiovascularis kockázatot csökkenteni kell a minél optimálisabb vérnyomástartomány elérésével, ám ennek pontos mértéke az elmúlt évtizedben folyamatosan változott. Az egyik legjelentősebb metaana-

lízis eredménye alapján a 10 Hgmm-es vérnyomáscsökkentés jelentősen, 20%-kal csökkentette a major cardiovascularis események előfordulásának kockázatát. Ezen belül a coronariabetegségeknek 17%-os, a stroke-nál 27%-os, a szívelégtelenség tekintetében 28%-os, míg a teljes mortalitásban 13%-os relatív kockázat-csökkenést lehetett kimutatni. A 10 Hgmm-es vérnyomáscsökkentés előnye nagy rizikójú csoportokban és alacsonyabb kiindulási vérnyomástartomány esetén (130–139 Hgmm) is igazolható volt (8).

Több randomizált, kontrollált vizsgálat (ACCORD, SPRINT, HOPE-3) tűzte ki célul annak elemzését, hogy az intenzívebb terápiának – ahol a cél a szisztolés vérnyomás (SBP) < 120 Hgmm elérése volt – a hagyományos (SBP < 140 Hgmm) stratégia ellenében van-e mortalitást és cardiovascularis végpontokat csökkentő hatása (10). A SPRINT vizsgálatba magas kockázatú betegek kerültek bevonásra, és az elsődleges kombinált végpontok mellett a szívelégtelenség és a cardiovascularis halálozás tekintetében kedvezőbb volt az intenzívebb terápia. Ugyanakkor a stroke, továbbá a coronariaesemények vonatkozásában nem bizonyult előnyösnek az intenzív vérnyomáscsökkentés. Az ACCORD-ban pont a stroke tekintetében volt szignifikánsan jobb (39%-os csökkenés) eredmény az intenzív csoportban, igaz, diabeteses betegek körében. Mindkét vizsgálatban az intenzívebb vérnyomáscsökkentés szignifikáns módon emelte a mellékhatások számát. A HOPE-3 vizsgálatban alacsonyabb kockázatú, cardiovascularis betegségtől mentes személyeknél a vérnyomáscsökkentés kedvező hatását csak a 140 Hgmm feletti kiindulási érték esetén igazolták (10). *Ettehad* és munkatársainak átfogó metaanalízise (8) alapján a 130 Hgmm alatti céltartomány a mortalitás mellett – a veseelégtelenséget kivéve – valamennyi cardiovascularis végpont szempontjából előnyös, így stroke esetén 130–139 Hgmm-es kiindulási szisztolés vérnyomás esetén 10 Hgmm-es csökkentés 27%-os relatív stroke-kockázat-csökkenéssel jár.

Hypertonia és stroke primer prevenciója

A számunka mértékadó európai (ESC/ESH) ajánlás a stroke primer prevenciója céljából a kezdeti < 140/90 Hgmm-es cél (I/A) után 65 év alatt 130/80 Hgmm-re vagy ez alá (120–129/70–79 Hgmm-es tartomány) történő vérnyomáscsökkentést (I/A), illetve 65 év felett 130–139/70–79 Hgmm céltartomány elérését (I/A) szintén javasolja (7, 9). Fontos kiemelni, hogy az ajánlás hangsúlyt helyez a megfelelő toleranciára, hiszen a mellékhatások (hypotonia, syncope) minimalizálása esetén bízhatunk a megfelelő terápiás adherenciában, amely az eredményes kezelés egyik feltétele. A vérnyomást primer prevencióban sem kívánatos 120/70 Hgmm alá csökkenteni (7, 9). A gyógyszeres kezelés azonnali elkezdésének határa rendelőben mérve 140/90 Hgmm nagy vagy igen nagy kockázat esetén (I/A), míg kis és közepes kockázat esetén három-hat hónapos sikertelen életmód-változtatás és eredménytelen vérnyomáscsökkenés után (IIa/B) (7, 9). Gyógyszeres keze-

lés és életmód-változtatás szükséges 80 év felett SBP/DBP $\geq$ 160/90 Hgmm esetén.

Újdonság, hogy magas-normális vérnyomás (130–139/85–89 Hgmm) esetén igen magas kockázatú személyeknél (társult egyéb cardiovascularis betegség) esetleg megfontolható a gyógyszeres kezelés elindítása (IIb/A). A gyógyszeres kezelés mellett minden hypertoniafokozat esetén a nem gyógyszeres kezelés fontosságát nem lehet elégszer hangsúlyozni (7, 9).

Gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés

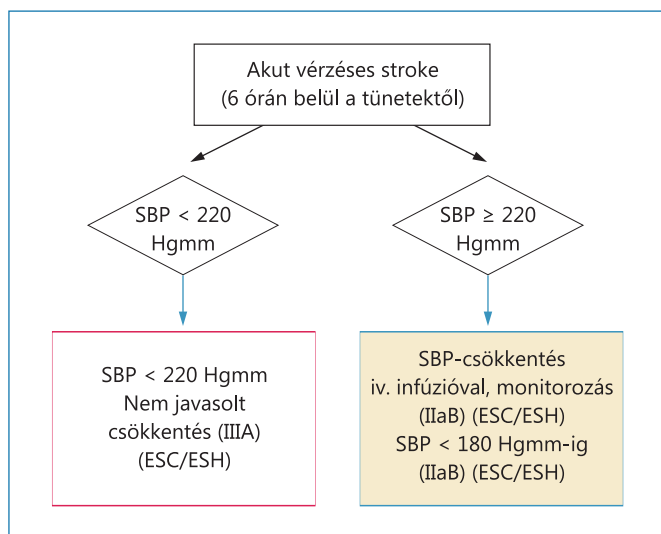
A vérnyomáscsökkentő kezelési stratégia alapját az anti-hypertensív gyógyszerek közül a renin-angiotenzin rendszerre (RAS) ható angiotenzinkonvertázenzim-(ACE-) gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k), továbbá a β -blokkolók, a kalciumantagonisták és a diuretikumok (tiazidok és tiazidszerű diuretikumok [hazánkban elérhető az indapamid]) képezik, mert randomizált klinikai vizsgálatokban e szerek hatékonyan csökkentették a vérnyomást és a cardiovascularis események előfordulását (I/A) (7, 9).

Életmódbeli változtatások hypertonia esetén

Minden emelkedett-normális vérnyomású és minden hypertoniás beteg esetében megfelelő életmód-változtatás (sóbevitel és alkoholfogyasztás megszorítása, zöldségekben, gyümölcsökben, nem telített zsírsavakban, zsírszegény tejtermékekben gazdag étrend, testtömegkontroll, rendszeres fizikai aktivitás, dohányzáselhagyás) bevezetése javasolt (I/A) (7, 9).

Gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés

A legtöbb hypertoniás beteg kezdeti terápiájára is már kombinációs kezelés javasolt. A kombinációs kezelésen belül a jobb terápiahűség és a kevesebb mellékhatás miatt a fix kombináció a preferálandó forma (I/B). A javasolt kombinációnak tartalmaznia kell egy RAS-gátlót (vagy ACE-gátlót, vagy ARB-t), általában kalciumantagonistával vagy diuretikummal, de az öt nagy antihypertenzív csoport egyéb kombinációi is alkalmazhatók (I/A) (9). A vérnyomáscsökkentő kezelés megkezdése két gyógyszer egytablettás fix kombinációjával javasolt, de alkalmazható monoterápia is emelkedett-normális vérnyomású, nagy kockázatú személyek vagy idős, esendő betegek, továbbá első fokozatú kis kockázatúak esetén (I/B). Amennyiben kéttablettás fix kombinációval nem lehet kontrollálni a vérnyomást, akkor három szerrel történő egytablettás kombi-



1. ábra. Hypertonia terápiás stratégiája akut vérzéses stroke esetén (ESC/ESH, 2018 ajánlás)

náció javasolt, ahol ACE-gátló vagy ARB mellett kalcium-antagonisták és a diuretikumok (tiazidok és tiazidszerű diuretikumok) kerülnek alkalmazásra (I/A). További gyógyszerek adása válhat szükségessé (aldoszteron, epleron, amilorid, α - vagy β -receptor-blokkolók), ha a beteg vérnyomása hármas kombináció mellett sem kontrollálható. Megfelelő antihypertensív terápiával a cerebrovasculáris károsodások kialakulásának kockázata > 40%-kal csökkenthető. Az egyes antihypertensív gyógyszer-csoportok közül a β -blokkolók stroke-ot megelőző hatása gyengébb, mint a többi hatástani csoportba tartozó szeré (7, 9).

Vérnyomás kezelése akut stroke során

A hypertonia következtében átmeneti ischaemiás roham (TIA), ischaemiás és haemorrhagiás stroke, valamint progresszív kognitív diszfunkció keletkezhet. Akut stroke-ban a betegek vérnyomása legtöbbször magas, azonban ez a stroke-ot követő első hét napon belül csökken vagy normalizálódik a legtöbb esetben. Az akut szakaszban észlelhető emelkedett vérnyomás azonban részben protektív, hiszen biztosítja a károsodott autoreguláció miatt veszélyeztetett, de irreverzibilisen nem károsodott stroke környéki agyi területek, az úgynevezett penumbra perfúzióját, javítva ezzel a stroke kimenetelét (11). Ugyanakkor a jelentősen emelkedett vérnyomás vérzéses stroke esetén fokozhatja a haematoma expanszióját, a társult oedemát, míg ischaemiás stroke esetén a vérzéses transzformáció kockázatát is. Akut stroke kapcsán kialakult hypertonia részben reflexes folyamat, amelynek hátterében a fokozott adrenerg hatás, a RAS-rendszer aktivitása és bizonyos esetekben, ahol az intracranialis nyomás emelkedik, a Cushing-reflex áll (11). Egyéb, az agyi ischaemiához nem közvetlenül köthető faktorok (fájdalom, pszichés stressz) sem elhanyagolható tényezők. Az autoregulációnak kulcs-

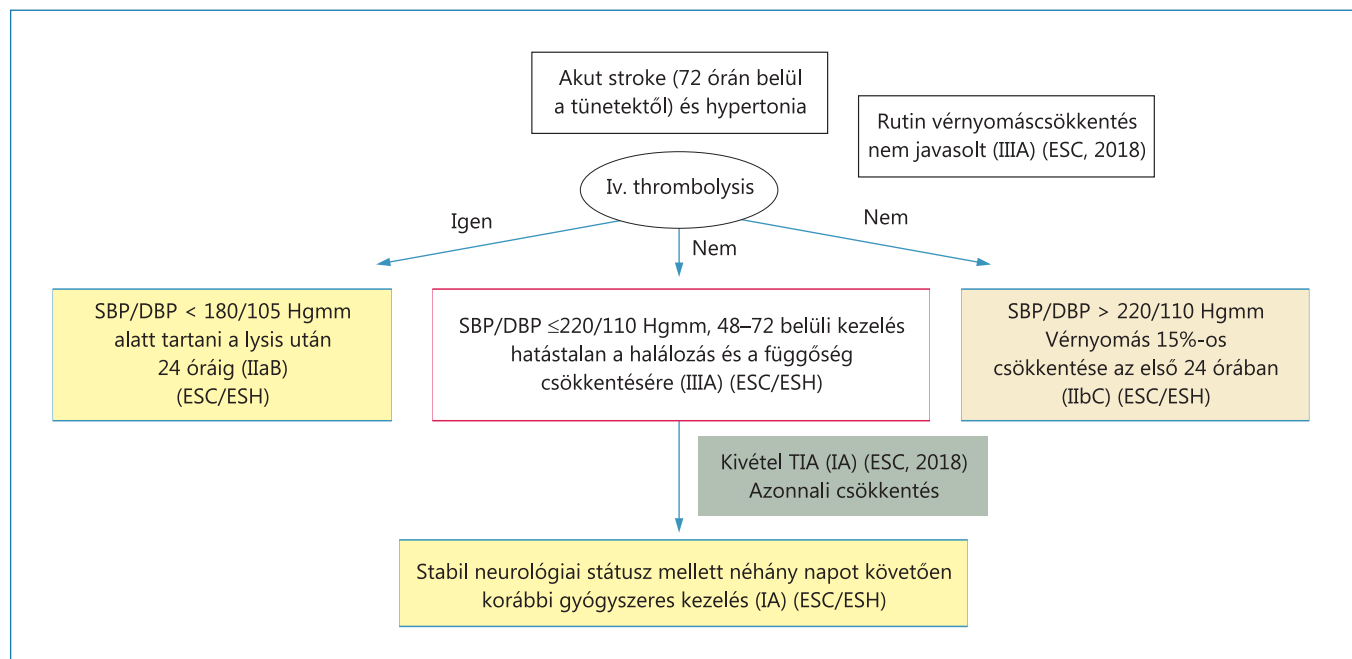
szerpe van az agyi véráramlás fenntartásában, amely lehetővé teszi, hogy az agy az arteriolák vasoconstrictiója, illetve vasodilatációja révén az agyi perfúziós nyomás változásaihoz széles határon belül (60–150 Hgmm) tudjon alkalmazkodni (11). Krónikus hypertonia esetén az arteriolák simaizomzata hypertrophizálódik és strukturálisan is átalakul, ezzel egyidejűleg az agyi véráramlás és agyi perfúziós nyomás görbéje jobbra tolódik. Ez a folyamat a központi idegrendszer nagyobb védelmét jelenti akár jelentősebb vérnyomás-emelkedéssel szemben is (11). Akut stroke esetén megszűnik vagy jelentősen károsodik az autoreguláció, így az ép agyi részek véráramlása lineárisan fog függeni az agyi perfúziós nyomástól. Ez utóbbit pedig az artériás középnyomás, valamint az intracranialis nyomás határozza meg. A stroke nyomán kialakult hypoxia és acidosis dilatálja az agyi ereket, biztosítva ezzel a penumbra megfelelő vérellátását. Az akut stroke-ot követő permisszív hypertonia szerepe tehát igen jelentős a stroke kimenetele szempontjából. A DBP 25%-os csökkentése megnegyeszezi a súlyos fogyatékoság kockázatát, míg a szisztolés vérnyomás minden 10%-os csökkenése megduplázza azt (11). A stroke következményeinek drasztikus romlása független attól, hogy spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására következett be hypotonia.

Haemorrhagiás stroke

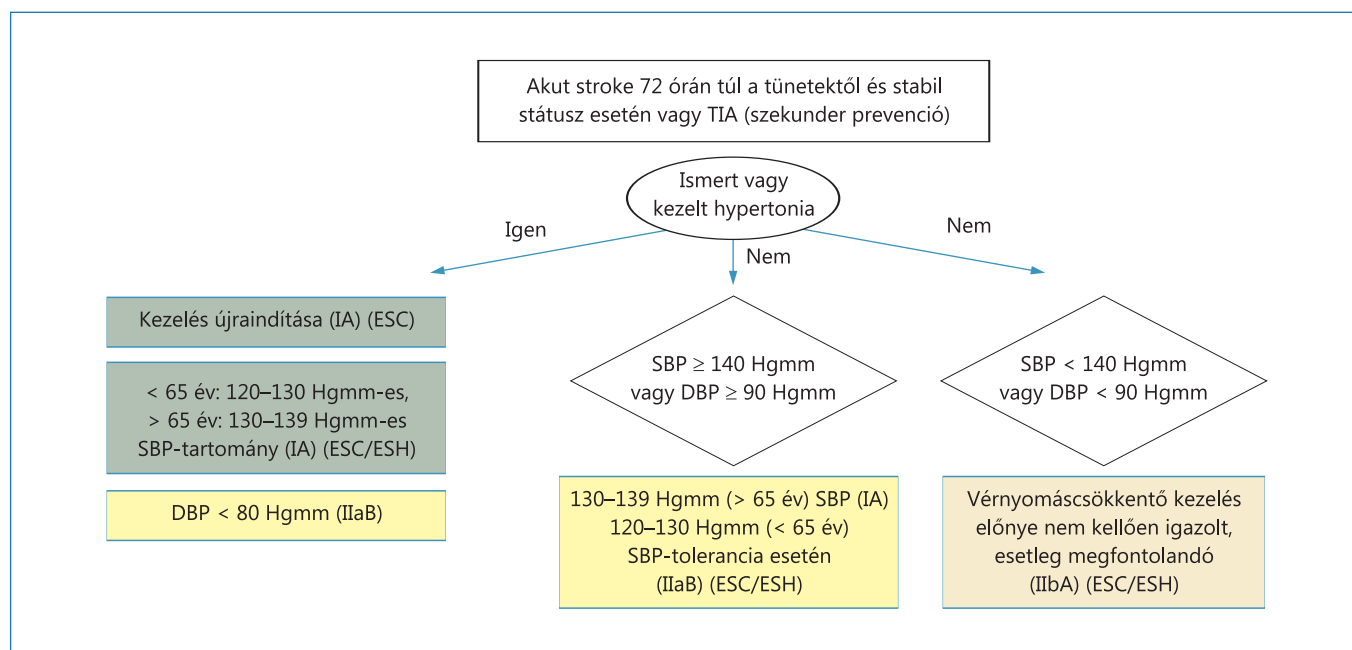
Vérzéses stroke esetén a hypertonia gyakori jelenség, fokozhatja a haematomaexpansziót, a halálozás rizikóját és ronthatja a neurológiai tünetek javulásának mértékét. Ugyanakkor az akut ellátásban vérzés esetén, amennyiben az SBP < 220 Hgmm, vérnyomáscsökkentés nem javasolt (III/A). Csak ≥ 220 Hgmm-es SBP-nél fontolandó megóvatos csökkentés (IIa/B) 180 Hgmm SBP alá (1. ábra) (7, 9). A gyors, 140/90-es szintnél kisebb értékre történt vérnyomáscsökkentés több klinikai vizsgálatban is biztonságos volt ugyan, kisebb volt a haematoma kiterjedése, de nem csökkent a halálozás és a fogyatékoság mértéke három hónappal a stroke után, valamint emelkedett a renalis szövődmények gyakorisága (INTERACT, ATACH-2) (10). Kórházi körülmények között a vérnyomás csökkentése ötpercenkénti vérnyomásmérések mellett folyamatos intravénás infúzióban adott gyógyszerekkel javasolt. A célvérnyomás 160/90 Hgmm körül legyen! Fontos az intracranialis nyomás monitorozása is (9).

Hypertonia kezelése akut ischaemiás stroke-ban

Ischaemiás stroke esetén a thrombolysis határozza meg a kívánt kezelést. Lysis alatt 180/105 Hgmm alatt célszerű tartani a vérnyomást 24 óráig (IIa/B). Amennyiben a nem lizált beteg vérnyomása $\leq 220/110$ Hgmm, 48–72 órán belüli kezelésnek előnye nincs, majd ezt követően javasolt vérnyomáscsökkentő terápia visszaadása (IA). Nagyobb



2. ábra. Hypertonia terápiás stratégiája akut ischaemiás stroke esetén (ESC/ESH, 2018 ajánlás)



3. ábra. Hypertonia terápiás stratégiája akut ischaemiás stroke után, szekunder prevenció (ESC/ESH, 2018 ajánlás)

mint 220/110 Hgmm esetén nem lizált betegeknél esetleg megfontolandó a vérnyomás 15%-os csökkentése egy nap alatt (2. ábra) (7, 9).

Vérnyomáskezelés TIA esetén

Hypertoniás betegeknél az átmeneti ischaemiás agyi funkcionális károsodás után jelentősen nő a definitív

stroke kockázata. A TIA-t követően ezért a vérnyomás azonnali normalizálása javasolt (SBP-cél < 65 év esetén: 120–129 Hgmm), ami a betegek túlnyomó többségében képes kivédeni a stroke-ot és az akut myocardialis infarktust is (IIa/B). A vérnyomás csökkentésére kalciumantagonisták, RAS-gátlók és diuretikumok javasoltak. Amíg tehát definitív stroke-ban az SBP ≤ 220 Hgmm esetén nem javasolt 72 órán belül antihypertensiv kezelés, TIA esetén ezt azonnal javasolható elkezdeni (7, 9).

Hypertonia és szekunder stroke-prevenció

Szekunder prevencióban ismert vagy kezelt hypertonia fennállásakor 72 órával az ictus után < 65 év esetén 120–129 Hgmm-es, > 65 évesen 130–139 Hgmm-es céltartomány (I/A) javasolt a korábbi kezelés visszaadása mellett, míg < 140/90 Hgmm-es vérnyomás esetén a vérnyomáscsökkentés haszna nem kellően alátámasztott, esetleg megfontolható (IIb/A) magas-normális vérnyomás esetén (3. ábra). Újdonság tehát, hogy az új ajánlás igen magas rizikó (például stroke) esetén már magas-normális vérnyomás esetén is „esetleg megfontolhatónak” tartja a gyógyszeres kezelés elkezdését (IIb/A) (7, 9).

Az antihypertensív kezelést illetően korábban valamennyi fő hatástani csoportba tartozó gyógyszert javasolták stroke-prevencióban. A jelenlegi új ajánlás a RAS-gátlók mellett a kalciumantagonistákat és a tiazidokat tartja a legkedvezőbb választásnak (IA) (PROGRESS és ACCESS vizsgálatok). Természetesen a társult betegségek figyelembevételével a β -blokkolók is alkalmazhatók, különösen coronariabetegség jelenléte esetén, de a legújabb metaanalízis alapján a többi

gyógyszercsoporthoz képest a preventív hatásuk lényegesen gyengébb (7, 9, 10).

Összefoglalás

Az új európai hypertoniaajánlás cerebrovasculáris betegségekre vonatkozó része sok szempontból hasonló az amerikai irányelvekhez (12). A 2013-as ESH-ajánláshoz képest viszont több helyen tapasztalható változás, így a primer prevencióban $\geq 140/90$ Hgmm esetén javasolt terápia (80 év felett ≥ 160 Hgmm esetén). Az ajánlás a vérnyomás csökkentéstől várható kockázat/nyereség mérlegelése alapján céltartományokat fogalmaz meg, amelyben a beteg életkora meghatározó. Idősebb korban (65 év felett) a 130–139 Hgmm-es tartomány, fiatalabb korban a 130 Hgmm vagy ez alatti (120–129 Hgmm SBP) céltartomány elérése esetén várható legnagyobb stroke-prevenációs hatás. Ugyanakkor hangsúlyosan találhatjuk meg az ajánlásban, hogy mindez a beteg toleranciájának is függvénye. A 120/70 Hgmm alá történő csökkentés egyik korcsoportban sem javasolható a jelentős mellékhatások és szövődmények miatt sem primer, sem szekunder prevencióban (7, 9).

IRODALOM

1. Kaklina EV, Tong X, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke. World wide perspective Expert Rev Neurother 2012;12(2):199-208. <https://doi.org/10.1586/ern.11.99>
2. Gulácsi L, Májor I, Kárpáti K, et al. A hospitalizált stroke-betegek halálózása Magyarországon, 2003–2005. Ideggogy Sz 2007;60:321-8.
3. Bereczki D, Ajtay A (szerk.). Magyarország neurológiai ellátása, 2012. A Neurológiai Szakmai Kollégium felmérésének összefoglalása. ISBN 978-963-08-5967-7, pp. 7-469.
4. Berecki D. Hipertónia és stroke. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2013;18(6):335-9. <http://www.healthdata.org/hungary>
5. Staessen JA, Kuźnetsova T, Stolarz K. Hypertension prevalence and stroke mortality across populations. JAMA 2003;289(18):2420-2. <https://doi.org/10.1001/jama.289.18.2420>
6. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2018;36:1953-2041. and Eur Heart J 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
7. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and health: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
8. Farsang Cs, Járó Z (szerk.). A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(suppl.5):S1-S36.
9. Keum-Sik Hong. Blood pressure management for stroke prevention and in acute stroke. Journal of Stroke 2017;19(2):152-65. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00164>
10. Cumbler E, Glasheen J. Management of blood pressure after acute stroke: an evidence based guide for the hospitalist. Journal of Hospital Medicine 2007;2:261-7. <https://doi.org/10.1002/jhm.165>
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71:e127-e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>

EGÉSZSÉGES ÉLET

Mikor együnk, hogy jól legyünk?

„Reggelizz, mint egy király, ebédelj, mint egy herceg, vacsorázz, mint egy földműves!” – írta az egészséges életvitelről Maimonides, a középkorban élt (1135–1204) orvos és filozófus. Vajon a jelenlegi ismeretek alapján helyes-e a megfigyelés, és mi lehet a mechanizmusa?

A mai rohanó életben gyakran nem figyelünk az étkezések időpontjára, gyakoriságára. Sokan úgy igyekeznek fogyókúrázni, hogy a reggelit kihagyják vagy a délelőtti folyamán csak „fogyasztó turmixokat” isznak. A gyerekek gyakran reggeli nélkül mennek az iskolába, legjobb esetben zsebpénzt kapnak: „Végyél valamit az iskolai büfében!” Ugyanakkor mindezt a napi háromszori főétkezéshez, a „megszokott időben”, „rendszeresen” fogyasztott reggelihez, ebédhez, vacsorához viszonyítjuk, aminek, úgy gondoljuk, nagyon régi hagyományai vannak.

Fontos kérdések

Naponta hányszor, milyen időpontban kell étkezni, hogy az az egészséget szolgálja? Mit nevezünk étkezésnek, és mit nassolásnak? Más-e a hatása a gyorsan bekapott ételnek vagy a hosszabb ideig tartó étkezésnek? Független-e az étkezés időpontja, gyakorisága a biológiai órától, vagy éppen a nem megfelelő időpontban és gyakorisággal történő étkezés „átállíthatja-e” a biológiai órát, annak számos, a szervezet összehangolt működését megzavaró következményeivel, és ezeket az összefüggéseket befolyásolják-e a nem, az életkor, a hagyományok, a társadalmi-gazdasági viszonyok? Nem is olyan egyszerű, és a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem is olyan egyértelmű ezeknek a kérdéseknek a megválaszolása. A közeljövőben megalapozottabbak lehetnek-e válaszaink?

A témakör azért fontos, mert a levegő mellett az ételünk (beleértve a folyadékfogyasztást is) jelentik a leggyakoribb „környezeti intervenciót”.

Egy kis történelem

A nyugati kultúrában általánosan elfogadott a napi háromszori főétkezés, amit gyakran az étrendi szakemberek tanácsa alapján, az éhségérzés és ezáltal az egyes étkezések során elfogyasztott energiamennyiség csökkentésére, egy délelőtti és egy délutáni, esetleg az éjszakai evésükényszer mérséklésére a lefekvés előtti kisebb étkezéssel szoktunk kiegészíteni. Máris elérkeztünk a ma ideálisnak tartott napi öt-hatszori étkezéshez. A napi háromszori főétkezés azonban nem tekinthető mindenhol általánosan elterjedtnek, és bármilyen meglepő, viszonylag „modern vívmány”. Az ókori rómaiaknál egy főétkezés volt 16 óra körül (*coena*), mert úgy gondolták, hogy a többszöri nagyobb étkezés egészségtelen. A reggeli (*ientaculum*) és a déli (*prandium*; vö. postprandialis állapot) étkezés néhány falat gyors elfogyasztását jelentette. A szerzetesi életnek jelentős hatása volt az étkezési szokásokra. Ekkor vált általánossá a reggeli, azaz az éjszakai koplalást megszakító

(l. angolul: *break fast*) étkezés, amit a reggeli imának szenteltek. A reggeli alatt a szerzetesek nem beszélhettek, egyikük hangosan vallási tárgyú szöveget olvasott fel (gyakran a Giovanni Cassiano által írt gyűjteményből; *Collationes*, amiből a reggeli olasz neve, a *colazione* ered). A reggelinek az ipari forradalom alatt is fontos szerepe volt, a munkába menet előtti étkezést jelentette. A vacsora és az időpontja csak a mesterséges világítás bevezetése után jelent meg. Ettől az időtől, hogy a nappali világosságot minél jobban a munkavégzésre fordíthassák, a világosság előtti étkezés jelentette a reggelit, a sötétedés utáni a vacsorát. A magyar reggeli szó a „reg” ősi, ugor vagy talán finnugor kori szóból ered, amely nagyjából annyit tesz: meleg, forró, hőség, szellő. A reggeli tehát az éjszakai hidegebb időszak utáni felmelegedést szolgáló étel. Az ebéd és a vacsora a szláv „obed” és „vecser” szavakból erednek.

Általános módszertani problémák

Az Egészséges élet rovatban korábban is foglalkoztunk a táplálkozással kapcsolatos tanulmányok módszertani problémáival. A keresztmetszeti tanulmányok csak pillanatfelvételt jelentenek, gyakran a vizsgálatban részt vevő személyeknek vissza kell emlékezniük egy bizonyos időszakban elfogyasztott ételre, az étkezések gyakoriságára. A prospektív megfigyeléses vizsgálatokba gyakran kevés személyt vonnak be, a megfigyelési idő is rövid, néhány napig vagy hétig tartanak, az eredmény sokban függ attól, hogy a páciensek mennyire követik a szakmai előírásokat. A véletlenszerű betegbesorolásos vizsgálatoknál nehézséget jelent a „placebokontrollált”, a „vak” elrendezés megvalósítása, és minél tovább tartanak, annál valószínűbb a vizsgálati terv megsértése. A kevés személyt bevonó tanulmányokat összegző metaanalízisek eredményeit nagyon gondosan át kell nézni, mert az alapul szolgáló vizsgálatok betegbesorolása, módszertana, a statisztikai módszerek, azok interpretálása általában rendkívül heterogén, bizonyító erejük általában gyenge, legfeljebb közepes.

Fontosabb vizsgálatok

Az 1960-as években végzett kezdeti epidemiológiai vizsgálatok elsősorban az étkezések gyakoriságának, időzítésének csak az egyes metabolikus paraméterekre, testsúlyra, glükózzsintre, lipidszintekre gyakorolt vagy a lakossági epidemiológiai vizsgálatok az elhízás, a 2-es típusú diabetes mellitus gyakoriságára kifejtett hatást elemezték.

A 2000-es évek elejétől került előtérbe, hogy ne csak az egyes vizsgálati eredmények, az egyes betegségek gyakoriságát elemezzék, hanem komplexebb módon, az étkezések gyakoriságának és időzítésének a cardiovascularis egészségre vagy a kardiometabolikus állapotra gyakorolt hatását vizsgálják.

2010-ben *Smith* és munkatársai közölték követéses megfigyeléses vizsgálatuk eredményeit. Arra voltak kíváncsiak, hogy a reggeli kihagyásának milyen hatása van a kardiometabolikus egészségre. 1985-ben 9–15 éves ausztrál gyerekekből álló országos mintán vizsgálták, vajon fogyasztanak-e általában reggelit az iskolába menetel előtt. A követés során 2004–2006-ban 2184 résztvevő (26–36 éves) töltötte ki az előző napra vonatkozó, az étkezési gyakoriságot tartalmazó kérdőívet. A reggeli kihagyása a 6–9 óra közötti étkezés hiányát jelentette. Az életkor, a nem, a szociodemográfiai és életmódi tényezők figyelembevétel után azok között a személyek között, akik mind gyermekkorban, mind felnőttkorban kihagyták a reggelit, nagyobb volt a hátfogat (átlagos különbség 4,63 cm; 95%-os CI: 1,72–7,53 cm), az éhomi inzulin (átlagos különbség 2,02 mU/l, 95%-os CI: 0,75–3,29 mU/l), az összkoleszterin (átlagos különbség: 0,40 mmol/l; 95%-os CI: 0,13–0,68 mmol/l) és az LDL-koleszterin (átlagos különbség: 0,40 mmol/l; 95%-os CI: 0,16–0,64 mmol/l), mint azok között az egyének között, akik sem gyermekkorban, sem felnőttkorban nem hagyták ki a reggelit. Az éltrend minőségének és a hátfogatnak a figyelembevételkor gyengült az összefüggés a kardiometabolikus változókkal, de a különbség továbbra is szignifikáns mértékű maradt.

A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2006-os adatai alapján *Deshmukh-Taskar* és munkatársai a reggeli kihagyásának és az elfogyasztott reggeli típusának összefüggését elemezték a túlsúllyal/elhízással, az abdominalis obesitással, egyéb kardiometabolikus kockázati tényezőkkel és a metabolikus szindrómával fiatal felnőttekben. A 20–39 éves fiatalembereket három csoportba sorolták a 24 órás éltrendre vonatkozó adatokat figyelembe véve: reggelit nem fogyasztók, kész gabonakészítményeket fogyasztók és egyéb reggelit fogyasztók. A befolyásoló tényezők figyelembevételével hasonlították össze a vizsgálati csoportok között a kockázati tényezőkre gyakorolt hatást. Az 5316 fiatal személy 23,8%-a nem fogyasztott reggelit, 16,5%-a kész gabonakészítményt fogyasztott és 59,7%-a más típusú reggelit evett. A reggelit kihagyó páciensekkel összehasonlítva, a kész gabonakészítményeket fogyasztók között 31%-kal volt kisebb a túlsúly/elhízás vagy az abdominalis obesitas valószínűsége, 39%-kal az emelkedett vérnyomásé, 37%-kal az emelkedett összkole-

leszterinszinté, 23%-kal az emelkedett LDL-koleszteriné, 40%-kal a csökkent HDL-koleszteriné, 42%-kal az emelkedett inzulinszinté. A más típusú reggelit fogyasztókkal összehasonlítva, a reggelit kihagyók között 24%-kal volt nagyobb a valószínűsége az emelkedett összkoleszterinszintnek, 26%-kal az emelkedett LDL-koleszterin-szintnek, 44%-kal az alacsonyabb HDL-koleszterin-szintnek. A más típusú reggelit fogyasztókkal összehasonlítva a kész gabonaféléket fogyasztók között 22%-kal volt kevésbé valószínű a túlsúly/elhízás, 31%-kal a hasi elhízás és 24%-kal az emelkedett vérnyomás előfordulása. Összességében az eredmények arra utaltak, hogy a reggeli fogyasztása, különösen a gabonakeverékeké, a kardiometabolikus profil javulásával járt együtt.

Cahill és munkatársai a reggeli fogyasztása és az előre nem látható coronariabetegség összefüggését tanulmányozták az Egyesült Államok férfi egészségügyi dolgozói között. A Health Professionals Follow-up Studyban cardiovascularis betegségtől és ráktól mentes 45–82 éves 26 902 férfinél 1992-ben felmérték az étkezési szokásokat, beleértve a reggeli fogyasztását is. A 16 éves követési idő alatt 1527, előre nem látható coronariabetegséget diagnosztizáltak. A demográfiai, az éltrendi, az éltviteli adatokat és más coronariakockázati tényezőket figyelembe véve, a reggelit kihagyó férfiak között 27%-kal, szignifikáns mértékben volt nagyobb a coronariabetegség kockázata a rendszeresen reggelizőkkel összehasonlítva. Azokkal a személyekkel összehasonlítva, akik nem étkeztek késő este, a coronariabetegség kockázata statisztikailag jelentős mértékben, 55%-kal volt nagyobb a lefekvést követően, éjszakai étkezés céljából felkelő egyének között. (Meg kell jegyezni, hogy ez a kóros étkezési forma ritka volt, a részt vevő személyek csak 1%-a számolt be erről.) Ezek az összefüggések a testtömegindexen, a hipertónián, a hypercholesterinaemián és a diabetes mellituson keresztül érvényesültek. Nem találtak összefüggést az étkezés gyakorisága (naponta hányszori étkezés) és a coronariabetegség kockázata között.

Monzani és munkatársai az irodalmi adatokat áttekintve azt elemezték, hogy milyen összefüggés állapítható meg a reggeli kihagyása és a kardiometabolikus kockázati tényezők között gyerekeknél és serdülőknél. 2008–2019 között 39 olyan klinikai vizsgálatot találtak, amelyek megfeleltek az elemzési kritériumoknak. 33 országból összesen 286 804 gyermek és serdülő adatait tekintették át. A túlsúly/elhízás, a reggeli kihagyása és a tápanyag-összetétel definíciója az egyes tanulmányokban igen heterogén volt. A befolyásoló tényezőkről is ritkán számoltak be. A reggeli kihagyásának a gyakorisága 10–30% volt, a serdülők, különösen a lányok között növekvő tendenciájú. A reggeli kihagyása a vizsgálati személyek 94,7%-ában túlsúllyal/elhízással járt együtt. 16 310 személynél a kardiometabolikus kimenetelt is vizsgálták. A reggeli kihagyása rosszabb lipidértékekkel, vérnyomással, inzulinrezisztenciával, a metabolikus szindróma nagyobb gyakoriságával társult. Öt tanulmányban a reggelit kihagyó egyéneknél rosszabb minőségű éltrendről is beszámoltak. Az összefoglaló köz-

lemény eredményei alátámasztják, hogy a reggeli kihagyása a túlsúly/elhízás és a metabolikus betegségek kockázatának egyik könnyen azonosítható jelzője, függetlenül attól, hogy közvetlen oki összefüggésben van-e ezekkel az állapotokkal. A szerzők véleménye szerint szükség van olyan intervenciós tanulmányokra, amelyekben standardizált, általános érvényű indikátorokat alkalmaznak. Az eredményeket befolyásoló tényezőket, az éhezés idejét, a kronotípust és a táplálkozás minőségét is ismerni kell ahhoz, hogy az obesitas kockázatának a felmérésekor azokat alkalmazni tudják a mindennapi gyakorlatban.

Eddig úgy tűnik, hogy a tanulmányok nagyobb része szerint a reggeli kihagyása elősegítheti az elhízást, összességében növelheti a napi energiabevitelt. Ezt cáfolni látszik *Sievert* és munkatársainak a metaanalízise. 13 olyan klinikai vizsgálat eredményeit foglalták össze, amelyeket kedvező gazdasági helyzetű országok lakosain végeztek. Az eredmény arra utal, hogy ha minimális mértékben is (a vizsgálati csoportokba sorolt személyek átlagos testsúlyának a különbsége 0,42 kg volt), de a reggelit rendszeresen fogyasztó személyek testsúlya jobban növekedett, mint a reggelit kihagyóké, és a reggeli kihagyása nem járt a nap többi részében túlzott mértékű energiafelvétellel. Hangsúlyozzák, hogy az egyes tanulmányok eredményei rendkívül heterogének voltak, több esetben a statisztikai feldolgozás sem történt megfelelő módszerrel.

Az eddigi legújabb közleményben *Rong* és munkatársai a reggeli kihagyásának az összefüggését vizsgálták a cardiovascularis és a teljes halálozással. A prospektív kohorsz-tanulmány az 1988–1994 között zajlott National Health and Nutrition Examination Survey III-ben részt vett 6550, 40–75 éves, országosan reprezentatív személy adatait dolgozta fel. A tanulmányban részt vett 6550 személy (átlagéletkor 53,2 év; férfiak aránya 48,0%) közül 5,1% sohasem fogyasztott reggelit, 10,9% ritkán reggelizett, 25,0% hetente néhány napon evett reggelit, 59,0% reggelizett minden nap. A 112 148 személy-évet kitevő követés során 2318 haláleset következett be, közöttük 619 cardiovascularis okból. Az életkor, a nem, a rassz/etnikum, a szociális-gazdasági helyzet, az étkezési és életviteli tényezők, a testtömegindex és a cardiovascularis kockázati tényezők figyelembevétele után a sohasem reggelizők között a cardiovascularis halálozás kockázati aránya 1,87 (95%-os konfidenciaintervallum: 1,14–3,04), a teljes halálozásé 1,19 (95%-os konfidenciaintervallum: 0,99–1,42) volt a rendszeresen reggelit fogyasztó személyekkel összehasonlítva. Összefoglalóan megállapították, hogy a reggeli kihagyása a cardiovascularis okból bekövetkező halálozás kockázatának a szignifikáns növekedésével járt együtt, a rendszeres reggelizés előnyösen befolyásolja a cardiovascularis egészséget.

Az egyes vizsgálatok eltérő eredményei már 2017-ben arra ösztönözték az American Heart Associationt, hogy állásfoglalást adjon ki az *étkezés időzítésének, gyakoriságának a jelentőségéről*. Ebben részletesen tárgyalják:

– A reggeli kihagyása és a kardiometabolikus kockázat kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményeit, beleértve a reggeli kihagyásának az összefüggését az étrend minősé-

gével, az obesitással/túlsúllyal, más cardiovascularis kockázati tényezőkkel, a cardiovascularis betegségek kockázatával. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján szoros kapcsolat bizonyítható a reggeli kihagyása és a kardio-metabolikus kockázat között, ami magába foglalja a túlsúly/elhízás, a metabolikus kockázati profil, a diabetes mellitus, a cardiovascularis betegségek és a hypertonia fokozott rizikóját. Úgy tűnik, hogy ez a kockázat független az étrend minőségétől. Bár a megfigyeléses vizsgálatok önmagukban nem alkalmasak az ok-okozati összefüggés bizonyítására, de arra igen, hogy felhívják a figyelmet a kísérletes és klinikai intervenciós tanulmányok elvégzésének a szükségességére. Az eddigi intervenciós vizsgálatok eredményeit nehéz értékelni, mert azokban kisszámú (legfeljebb 100) páciens vett részt, az időtartam egy-két nap–12 hét volt. Úgy tűnik, hogy a reggeli elfogyasztása nem közvetlenül, hanem az egészségesebb étkezési szokások elősegítésével javíthatja a kardiometabolikus kockázati profil.

– A koplalás (alternáló – minden másnap vagy intermittáló – a hét vagy a hónap bizonyos napjain) és az étkezés gyakorisága, illetve a kardiometabolikus kockázati tényezők, betegségek közötti összefüggéseket vizsgáló megfigyeléses tanulmányok eredményei ellentmondásosak, tendenciaszerűen a koplalás és a napi gyakoribb étkezés kedvezően befolyásolhatják a metabolikus paramétereket. A klinikai intervenciós tanulmányok eredményei alapján az éhezés (mind az alternáló, mind az intermittáló) hatásos lehet a testsúlycsökkentésben, bár arra vonatkozó adatok nincsenek, hogy a fogyás tartósan megmarad-e. A koplalás csökkenti a trigliceridszintet, de nem befolyásolja az LDL- és a HDL-koleszterin szintjét. Az étkezés kihagyása a vérnyomást is csökkentheti, de csak akkor, ha a testsúly legalább 6%-kal csökken. Az intermittáló koplalás csökkenti az inzulinszintet, az inzulinrezisztenciát, de az éhomi glükózsztintet nem befolyásolja. Az éhezésnek a hosszú távú (egy évnél több) hatását eddig nem vizsgálták véletlenszerű besorolásos, kontrollált tanulmányokban. Az étkezések gyakoriságának a hatását a kardiometabolikus állapotra több prospektív tanulmányban elemezték, amelyekbe azonban kisszámú személyt és legfeljebb kettő-négy hétig vontak be. Volt olyan tanulmány is, amelyikben a napi egy-háromszori étkezésnek a hatását a hat-, kilenc-, 12- és 17-szeri étkezéssel hasonlították össze a testsúlyra, a lipidszintekre, a glükózsztintre, az inzulinsztintre, az inzulinrezisztenciára. Összefoglalóan az volt megállapítható, hogy önmagában az étkezés gyakorisága, ha a napi teljes kalóriabevitel változatlan marad, nem befolyásolja a kardiometabolikus mutatókat.

– Az étkezés időpontjának és a kardiometabolikus egészségre az összefüggését csak egy megfigyeléses vizsgálatban elemezték: a korábban is említett, Cahill és munkatársai által végzett tanulmányban a lefekvés utáni, éjszakai étkezés nem tekinthető általános mintának (1%-ban fordult elő). Az étkezések időpontjának a kardiometabolikus egészségre gyakorolt hatását csak kevés (legfeljebb néhány tíz) személyt bevonó, rövid ideig tartó prospektív, kontrollált vizsgálatban elemezték. Úgy tűnik, hogy a nap korai időszakára korlátozódó étkezés (azaz az

esti, éjszakai étkezés kerülése), a hosszabb étkezésmen-tes időszak, elsősorban a teljes energiabevitel csökkené-én keresztül, a testsúlyt is mérsékelheti. Ezeknek a vizs-gálati eredményeknek az értékelésekor azt is figyelembe kell venni azonban, hogy több tanulmányban váltó (két vagy három) műszakban dolgozó személyeken történtek a megfigyelések.

– Kevés adat van róla, de ezek alapján úgy tűnik, hogy a gyorsan „bekapott” étel jobban hizlal, jobban emeli a glükózsintet, mint a lassan elfogyasztott, gondosan megrá-gott étel.

Mit tartunk étkezésnek, nassolásnak, megfelelő minőségű reggelinek?

Az American Heart Association állásfoglalása külön kieme-li, hogy azért is nehéz az egyes étkezési tanulmányok eredményét összehasonlítani, mert nincs egységes definí-ciója az étkezésnek, a nassolásnak, a megfelelő minőségű reggelinek. A javaslat szerint *étkezésnek* a napi energiabevi-tel 15%-át meghaladó ételfogyasztás tekinthető, az ennél kisebb energiatartalmút *nassolásnak* kell nevezni. *Jó minő-ségű reggelinek* a leghosszabb alvási időszak után két-három órán belül elfogyasztott, a napi energiabevitel 15-25%-át tartalmazó, nagy tápértékű, a napi kalcium, kálium, D-vitamin, rosttartalom legalább 20%-át tartalmazó, szilárd és folyékony ételt is magába foglaló étkezést kell tartani. A meghatározásokat azonban befolyásolhatják az egyes or-szágok étkezési szokásai, a hagyományok, a napszaki élet-ritmus, a munkabeosztás stb.

Az egészséges étkezéssel kapcsolatos ismereteink jövője

Az előzőkben leírtak azt mutatják, hogy az étkezésnek, a gyakoriságának, az időzítésének, az összetételének az egészségre, ezen belül is a cardiovascularis egészségre gya-korolt hatásával kapcsolatos ismereteink jelenleg még kor-látozottak. Az utóbbi 15 évben jelentősen bővültek az ismereteink a cirkadián ritmus biológiai jelentőségéről (kronobiológia). 2017-ben *Jeffrey C. Hall, Michael Rosbach és Michael W. Young* kapta az orvosi-életteni Nobel-díjat az élőlények „belső napi biológiai órájának” működéséért felelős molekuláris mechanizmus alapjainak a feltárásáért. A *krononutritió* egy kialakulóban lévő tudományág, amely a természetes élettani ritmus, a táplálkozás és az anyagce-re komplex összefüggéseit vizsgálja. A környezet ritmikus változásaihoz való alkalmazkodást a szervezetünkben található cirkadián óra segíti. A központi cirkadián óra a hypothalamus nucleus suprachiasmaticus (SCN) magjá-ban helyezkedik el. Az emberben, mint a legtöbb emlős-ben, a fény-sötétség váltakozása vezérel a központi cirka-dián órát. Az SCN sejtjei a fény serkentőhatása nélkül is akár hetekig képesek összehangolt ritmikus működésre, és sejttenyészetben állandó körülmények között tartva

hetekig autonóm cirkadián aktivitást mutatnak. Az SCN-ben található idegsejtek különböző idegpályákon keresz-tül szabályozzák a táplálékfelvétel, az aktivitás/pihenés és a testhőmérséklet napszaki ritmusát. A perifériás cirkadi-án óra legtöbb szervünkben megtalálható. Az SCN az autonóm idegrendszeren keresztül központi pacemaker-ként képes a perifériás órák működésének szabályozására. A perifériás órák azonban önálló, az SCN szabályozósze-repétől független működésre is képesek. Egyes szervek-ből nyert szövettenyészetekben néhány napig fokozatosan csillapodó amplitúdóval a cirkadián gének ritmikus exp-ressziója mutatható ki. Az önálló sejtek továbbra is fenn-tartják ritmusukat, sőt a sejtsztódás során átadják ezt a tulajdonságukat az utódsejteknek. A cirkadián órát a fény mellett számos tényező, hőmérséklet, hormonális mecha-nizmusok és az étkezés során keletkező anyagcseretermé-kek is képesek befolyásolni. Az ember céltudatos, értékte-remtő tevékenysége, a társadalmi-gazdasági környezet is befolyásolja, áthangolhatja az óragének működését. Példaként a mesterséges világításra, a fénykibocsátó esz-közökre, a nem a nappal-éjszaka ciklikusságát követő munkatevékenységre, étkezésre utalok. A cirkadián rit-musos tevékenység befolyásolja az anyagcsere és az ener-giafelhasználási folyamatokat a bél, a máj, az endokrin szervek, a zsírszövet, a vázizomzat sejtjeiben kimutatott óragének ritmikus expresszióján keresztül. Ugyanakkor ez kihat az emésztés, a táplálékfelvétel, az anyagcsere-folya-matok, a hormonális és metabolikus szabályozás, az étvág-y, a táplálkozási szokások, a fizikai aktivitás időzítésére. A cirkadián ritmus és az anyagcsere-folyamatok közötti kap-csolat egy igen komplex, oda- és visszajelentő mechaniz-musokat magába foglaló szabályozásnak köszönhető. Amellett, hogy a cirkadián ritmus az egész étkezési folya-matot és annak a szervezetre gyakorolt hatását befolyásol-ja, a táplálékfogyasztás, az azzal kapcsolatos tudatos em-beri tevékenység, az ezt meghatározó gazdasági, kulturá-lis, társadalmi tényezők visszahatnak a szervi, szöveti, sejtszintű perifériás cirkadián órákra, például a májban, a bélrendszerben, a zsírszövetben. Az utóbbi évek kutatásai alapján egyre nyilvánvalóbb, hogy az intestinalis mikrobi-oma is fontos szerepet játszik mind a cirkadián ritmus köz-vetítésében, mind a szabályozásában.

Az ételeink energiatartalma, minősége, tápértéke mel-lett az étkezések időpontjának, gyakoriságának, a nap-pal/éjszaka, az ébrenlét/alvás és az étkezés/éhezés ciklu-sok összhangjának egyre nagyobb szerepet tulajdonítunk a kardiometabolikus egészségben, illetve az összhang meg-bomlásának, az egyes ciklusok közötti eltolódásnak, az anyagcsere-folyamatok központi és perifériás szabályozása közötti szétkapcsolódásnak a kardiometabolikus betegsé-gek kialakulásában.

Az elkövetkező időszak vizsgálómódszerei, a metabolo-mikai, a proteomikai elemzés lehetővé fogják tenni, hogy a vér vizsgálata alapján pontosan meg lehessen határozni, hogy az elmúlt 24 órában az ember mit fogyasztott, az hogyan metabolizálódott, az anyagcseretermékek milyen átalakuláson mentek át, azok hogyan befolyásolták a test-összetételt. Következésképpen, nem a kérdőívekre adott válaszok, az egyes klinikai vizsgálatokban részt vett sze-

mélyek visszaemlékezései alapján fogjuk értékelni a táplálkozással kapcsolatos tanulmányok eredményeit.

A „Nagy Reggeli Tanulmány”

Ahhoz, hogy az étkezés időpontjának, gyakoriságának, az egyes makro- és mikrotápanyagok elfogyasztása időzítésének a szerepét jobban megismerjük és hogy az ismereteink széles körű tudományos bizonyítékokon alapuljanak, az Egyesült Királyságban a Medical Research Council támogatásával most tervezik a „*The Big Breakfast*” tanulmányt. A klinikai vizsgálat alapvető céljai:

- megismerni, hogy az energiafelhasználás egyes összetevőit (a teljes napi energiafelhasználás, a nyugalmi anyagcsere, az egyes ételeknek a termikus hatása, a fizikai tevékenység) hogyan befolyásolja az étkezés időpontja, a cirkadián ritmus, és az ember céltudatos tevékenységével, az azt meghatározó társadalmi, gazdasági, kulturális környezettel, személyes tulajdonságokkal összefüggő tényezők;
- megérteni azokat a mechanizmusokat (például hormonok, anyagcseretermékek, gyomor ürülése), amelyek meghatározzák, hogy az egyes napszakokban milyen különbség van a szervezet energiafelhasználásában, mennyire fontos szerepe van a napi energia-egyensúlyban a reggeli és az esti főétkezésnek.

A tanulmány során speciális vizsgálómódszereket fognak alkalmazni (például stabil izotópokat) a teljes napi energiafelhasználás, a gyomorürülés, az egész test víztartalmának a meghatározására; a cirkadián szabályozást mesterséges fény

és sötétség alkalmazásával, az alvás és az étkezések eltérő időzítésével; az étrend teljes ellenőrzése mellett fogják felmérni a fiziológiai és magatartási tényezők hatását a külső óraidő, a belső cirkadián ritmus, az energiafelhasználás és az energia-egyensúly (testtömeg) közötti összefüggésekre; meg fogják határozni, hogy az étkezések időpontja hogyan befolyásolja az étvágyat, a glükózanyagcsere, a fizikai aktivitás, a gyomorürülés és az energiafelhasználás komplex összefüggéseit; ugyancsak vizsgálni fogják, hogy a fényviszonyok és az akaratlagos emberi tevékenység befolyásolta napi ritmus közötti ötórás időeltolódás (a korábbi és a későbbi aktivitás) hogyan hatnak az anyagcserére, a hormonális szabályozásra, az energiafelhasználásra.

Összefoglalás

A bevezetőben feltett kérdésre a mai ismereteink alapján még nem tudunk egyértelmű választ adni. A közeljövőben várható tudományos eredmények lehetővé fogják tenni, hogy szinte személyre szólóan, az egyes emberek életvitelét, életvezetését megismerve tudjunk olyan étrendet összeállítani, meghatározni az egyes étkezések időpontját, gyakoriságát, ami valóban az egészséget szolgálja.

Dr. Vályi Péter,

Valyterápia Bt., Győr

Érgondnok Rendelőház, Sopron

Soproni Erzsébet Kórház és Rehabilitációs Intézet,
Kardiológiai Rehabilitációs Osztályok, Ambulancia

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Smith KJ, Gall SL, McNaughton SA, Blizzard L, Dwyer T, Venn AJ. Skipping breakfast: longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1316-25.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.30101>
2. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Radcliffe JD, O'Neil CE, Liu Y. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumed with overweight/obesity, abdominal obesity, other cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in young adults. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 1999–2006. *Public Health Nutrition* 2012;16(11):2073-82.
<https://doi.org/10.1017/S1368980012004296>
3. Cahill LE, Chiuve SE, Rania A, Mekary RA, Jensen MK, Flint AJ, Hu FB, et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 2013;128(4):337-43.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474>
4. Monzani A, Ricotti R, Caputo M, Solito A, Archero F, Simonetta Bellone, et al. A systematic review of the association of skipping breakfast with weight and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. What should we better investigate in the future? *Nutrients* 2019;11(2):387.
<https://doi.org/10.3390/nu11020387>
5. Rubin R. Does skipping breakfast lead to weight loss or weight gain? *JAMA* 2019;21(19):1857-8.
6. Sievert K, Hussain SM, Page MJ, Wang Y, Hughes HJ, Malek M, Cicuttini FM. Effect of breakfast on weight and energy intake: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2019;364:142.
<https://doi.org/10.1136/bmj.142>
7. Rong S, Snetselaar LG, Xu G, Sun Y, Liu B, Wallace RB, et al. Association of skipping breakfast with cardiovascular and all-cause mortality. *J Amer Coll Cardiol* 2019;73(16):2025-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.065>
8. St-Onge M, Jamy Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, et al. On behalf of the American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council: Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(9):e96-e121.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000476>
9. Nagy Zs, Rácz K, Patócs A. A perifériás cirkadián órák jelentősége az anyagcserezavarok kialakulásában. http://real.mtak.hu/20269/1/MBA_Nagy_2808973_u_151047.151075.pdf (letöltve 2019.06.07.)
10. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 2015;161(1):84-92.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.015>
11. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting. *Nutrients* 2019;11(4):719. <https://doi.org/10.3390/nu11040719>
12. Serin Y, Acar TN. Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance. *Ann Nutr Metab* 2019;74(4):322-30.
<https://doi.org/10.1159/000500071>
13. Ruddick Collins LC, Johnston JD, Morgan PJ, Johnstone AM. The Big Breakfast Study: Chrononutrition influence on energy expenditure and bodyweight. *Nutrition Bulletin* 2018;43(2):174-82.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/mbu.12323>

KOMMENTÁR

Elhízás és cardiovascularis kockázat. Az ESH és az EASO közös cselekvési programja

SIMONYI Gábor

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

Az Európai Hypertonia Társaság (ESH) elhízással, diabétesszel és a nagy kockázatú betegekkel foglalkozó munkacsoportja, valamint az Európai Obezitás Társaság (EASO) közös publikációban foglalkozott az elhízás által okozott főbb cardiovascularis betegségekkel, illetve ezek megelőzési lehetőségeivel.

Publikációjukban a szerzők taglalják az elhízással összefüggő cardialis betegségeket, amelyek közül elsőként a pitvarfibrillációra tértek ki. Egy nagy, több mint százezer beteg adatait tartalmazó metaanalízis adatait ismertették, amelyben az elhízás 49%-kal növelte a pitvarfibrilláció gyakoriságát, a nem elhízott népességgel összehasonlítva. A Framingham vizsgálatban pedig a BMI minden egységnyi emelkedése 4-5%-kal növeli a pitvarfibrilláció gyakoriságát. A szerzők kiemelték, hogy a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázata és súlyossága, illetve a rekurrens pitvarfibrillációs epizódok gyakorisága testtömegcsökkentő programmal kontrollálható, ugyanakkor megjegyezték, hogy az esetlegesen fennálló egyéb kockázati tényezők (például dohányzás, OSAS, diabetes, hypertonia, alkoholfogyasztás) kezelését sem szabad elhanyagolni. Legalább 10%-os testtömegcsökkentés esetén csak 3%, míg 3-9%-os fogyásnál 32%-ra, de 3%-nál kisebb testtömegcsökkenés már 48%-ra emeli a paroxysmalis pitvarfibrilláció perzisztenssé válásának arányát.

Az elhízás és a szívelégtelenség között is szoros összefüggést láttak. A Framingham Heart Studyban igazolták, hogy minden egységnyi BMI-növekedés férfiaknál 5%-kal, a nőknél 7%-kal emeli a szívelégtelenség gyakoriságát. A normális BMI-jűekhez képest az elhízás összességében kétszeresére növeli a szívelégtelenség kialakulásának a kockázatát. Más vizsgálatokban kiemelték, hogy a szívelégtelenség kialakulásában a hasi típusú elhízás játsza a legnagyobb szerepet. Az elhízás, a hypertonia és a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának megelőzése ugyanakkor jelentősen hozzájárul a szívelégtelenségtől mentes túléléshez. Egy másik érdekes adat arra utalt, hogy elhízottként leélt 20 év esetén 66%-os valószínűséggel, míg 25 éves időtartamnál már 93%-os eséllyel alakul ki szívelégtelenség.

Elhízásban fokozódik a vér volumen és a perctérfogat, továbbá emelkedik a preload is. Mindezek következtében jobb- és balkamra-dilatáció alakul ki és károsodik a szív pumpafunkciója is. Az elhízás indukálta hypertonia, a myocardiumfibrosis egyaránt hozzájárulhat a balkamra-

hypertrophia kialakulásához. Mindezek mellett az atherogen dyslipidaemia által felgyorsult atherosclerosis, az endotheldiszfunkció gyorsítja a coronariabetegség, illetve a szívizominfarktus megjelenését, amelyek szintén a szívelégtelenség fontos kockázati tényezői. Mindezen evidenciák mellett számos tanulmány jelent meg, amelyben azt találták, hogy a túlsúly és az elhízás mellett megjelenő szívelégtelenség kedvezőbb prognózisú, mint a normális súlyúakban, amely mint obesitasparadoxon vonult be az irodalomba, és amit számos tényezővel magyaráztak. Az egyik magyarázat szerint előrehaladott szívelégtelenségben a katabolikus folyamatok kerülnek előtérbe, és ekkor nagyon is számít a túlsúlyban vagy elhízásban meglévő metabolikus rezerv. Egy másik magyarázat lehet, hogy elhízásban a többletsúly miatt gyakoribb dyspnoe miatt korábbi stádiumban diagnosztizálják a szívelégtelenséget és az „evidence based” kardioprotektív terápia is hamarabb kezdődik, amelyek kedvező hatást gyakorolnak a túlélésre is. Annak ellenére, hogy a fogyás javítja a cardialis funkciót és csökkenti a szívizom-hypertrophiát, kevés evidencia található arra vonatkozóan, hogy milyen más előnyei lehetnek a testtömegcsökkentésnek a szívelégtelenség kezelésében. Ezzel szemben a bariátriai műtéteket követően egyértelműen javul az ejekciós frakció, miközben a szívelégtelenség miatt történő hospitalizáció is mérséklődik a műtétet követő egy év alatt.

A szerzők áttekintették az elhízás és a hirtelen halál összefüggését is. A Framingham vizsgálat 26 éves követési adatai arra utaltak, hogy az ez idő alatt elhízott férfiakban 2,6-szeresére, míg nőkben 5,8-szeresére emelkedik a hirtelen halál kockázata a normális súlyúakhoz képest. Több tényezőt tesznek felelőssé, hogy elhízottakban magasabb a hirtelen halál gyakorisága. Elhízásban a fokozott szimpatikus aktivitás, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer túlműködése, az endothelin, a leptin és más szignálok szerepe is hangsúlyos.

Az elhízás a stroke önálló kockázati tényezője, az összefüggés szoros, mivel minden egységnyi BMI-emelkedés 5%-kal növeli a stroke-kockázatot. A stroke-kockázat

ugyanakkor kifejezettebben függ össze az intraabdominális, mint a subcutan zsírszövet mennyiségével. Megfigyelések szerint az elhízás és a stroke kockázata magasabb középkorúakban, mint idősokban. Az elhízás nemcsak a stroke, hanem a lacunaris infarctusok kockázatát is fokozza. Elhízásban a testtömeg mellett számos más kockázati tényező (például hypertonia, pitvarfibrilláció, diabetes mellitus, OSAS) is befolyásolja a stroke-kockázatot. Stroke vonatkozásában is megfigyeltek egy obesitasparadoxont, mivel a poststroke-mortalitás és a major cardiovascularis események összevont végpontjának (stroke, szívizominfarktus vagy vascularis halál) gyakorisága alacsonyabbnak bizonyult túlsúlyos vagy elhízott túlélőkben. Ennek hátterében részben az állhat, hogy elhízottakban a stroke egy olyan altípusa gyakoribb, ahol a recidíva ritkább, illetve stroke után az elhízottak erőteljesebb cerebroprotektív terápiában részesülnek, mint a normális súlyúak.

A szerzők külön is kitértek a gyermek- és serdülőkorú elhízás és a cardiovascularis kockázati tényezők kapcsolataira. Ez a kérdés nagyon is aktuális, mivel az elmúlt évtizedekben a gyermekkori elhízás gyakorisága megháromszorozódott a legtöbb európai országban. Ezzel együtt járt az elhízáshoz kapcsolódó cardiovascularis kockázati tényezők gyakoriságának robbanásszerű növekedése. Megállapították, hogy az elhízott gyermekek 39%-a legalább egy, 17%-a kettő, míg 3%-a három vagy több cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkezik, amelyek közül előkelő helyet vívott ki magának a hypertonia.

A publikációban a továbbiakban megemlékeznek még az elhízás és a krónikus vesebetegség összefüggéseiről is. Ezzel kapcsolatban korábban némileg ellentmondásos eredmények születtek, azonban egy friss felmérésben az elhízást az újonnan kialakuló krónikus vesebetegség egyik legerősebb kockázati tényezőjének találták. A Framingham Offspring vizsgálat igazolta, hogy az elhízottak esélye – a normális súlyúakhoz képest – a harmadik stádiumú krónikus vesebetegségre 68%-kal nagyobb.

Mint láthattuk, az elhízás számos cardiovascularis kockázattal jár. A szerzők megvizsgálták a fizikai aktivitás sze-

repét a szív- és érrendszeri kockázat csökkentésében. Kiemelték, hogy a kardiorespiratorikus fitness jelentősen befolyásolja a cardiovascularis kockázatot, az összhálozást mind egészségesekben, mind elhízottakban. A különböző vizsgálatokban egy kifejezett dózis-hatás összefüggés körvonalazódott, azaz minél jobb volt a kardiorespiratorikus fitness, annál kedvezőbbek voltak az életkilátások. Azonban a kevésbé fitteknél is lehet reményük, mivel minden 1 MET javulással mintegy 10-25%-kal javulnak az életkilátások. Elhízásban a legrosszabb kombináció a gyenge kardiorespiratorikus fitness társulása az egyéb cardiovascularis kockázati tényezőkkel.

Kórházunk anyagcsereközpontjában az egyik részlegen rendszeresen foglalkozunk elhízottak testtömegcsökkentésével. A betegek felvételekor meghatározzuk a vascularis és a metabolikus kockázati tényezőket, amelyek kezelésének elindításával csökkenthetjük elhízott betegeink cardiovascularis kockázatát. A betegek részére teljesítőképeségüknek megfelelő, egyéni mozgásprogramot is javasolunk, amely egyrészt a testtömegcsökkentésben, másrészt az elért testtömeg megtartásában segít, továbbá a referált publikációban leírtak szerint a kardiorespiratorikus fitness növelésével hosszabb távon javíthatjuk betegeink életkilátásait (1, 2).

Forrás

Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *J Hypertens* 2018;36:1441-55.

IRODALOM

1. Kékes E. A cardiovascularis rizikófaktorok és rizikóbecslés. In: Bedros JR (szerk.): *Klinikai obezitológia*. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2017. p. 75-90.
2. Simonyi G, Pados Gy, Bedros JR. Az elhízás mozgásterápiás kezelése. In: Bedros JR (szerk.): *Klinikai obezitológia*. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2017. p. 139-46.

A hyperurikaemia mint cardiovascularis rizikófaktor: újdonságok a kezelési ajánlásokban

ALFÖLDI Sándor

ÖSSZEFOGLALÁS A hosszú távú prospektív epidemiológiai vizsgálatok szerint szoros összefüggés van a szérumhúgysavszint és a cardiorenalis betegségek, azaz a hypertonia, az obesitas, a 2-es típusú diabetes, a szívinfarktus, a szívelégtelenség, a stroke és a krónikus vesebetegség között nemcsak hyperurikaemia esetén, hanem már a magas-normális húgysavszint (310–360 $\mu\text{mol/l}$) esetében is. Az oki kapcsolat fennállását támasztja alá, hogy a vizsgálatok szerint a szérumhúgysavszint emelkedése megelőzi a cardiorenalis betegségek megjelenését. A gyógyszeres terápia részeként elsőként a xantinoxidáz-gátlók (allopurinol, febuxostat) ajánlottak. Közülük a febuxostat használata a közelmúltban megjelent CARES tanulmány után háttérbe szorult, mivel az allopurinolhoz képest kevésbé csökkentette a cardiovascularis és összhalálozást. Az új ajánlások szerint nagy cardiovascularis kockázatú betegekben hyperurikaemia vagy köszvény esetén az elsőként választandó szer az allopurinol, és a húgysavszint célértékig történő csökkentéséig folytassuk a kezelést.

Kulcsszavak: hyperurikaemia, köszvény, metabolikus szindróma, 2-es típusú diabetes, cardiovascularis kockázat, xantinoxidáz-gátlók, allopurinol

Hyperuricemia as a cardiovascular risk factor: novelties in therapeutic guidelines

Alföldi S.

SUMMARY There is a close correlation between serum uric acid and cardiorenal diseases, as hypertension, obesity, type-2 diabetes, myocardial infarction, heart failure, stroke and chronic kidney disease, not only in hyperuricemia, but also at high-normal serum uric acid levels (310–360 $\mu\text{mol/l}$), according to long-term, prospective epidemiological studies. Hyperuricemia usually precedes the appearance of cardiorenal diseases supporting a causal relationship between them. Xanthin-oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) are recommended as first-line drug treatment of hyperuricemia according to new gout guidelines. Use of febuxostat, however, has been questioned after CARES study, as the cardiovascular and all-cause mortality have been decreased less, than that with allopurinol. Allopurinol is the first-line drug treatment in patients with high cardiovascular risk either in hyperuricemia or gout and treat to target is recommended according to new guidelines and therapeutic consensus.

Keywords: hyperuricemia, gout, metabolic syndrome, Type-2 diabetes, cardiovascular risk, xanthinoxidase-inhibitors, allopurinol, febuxostat

Szent Imre Oktatókórház,
Anyagcsere Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Alföldi Sándor,
Szent Imre Oktatókórház,
Anyagcsere Központ,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.23.021>

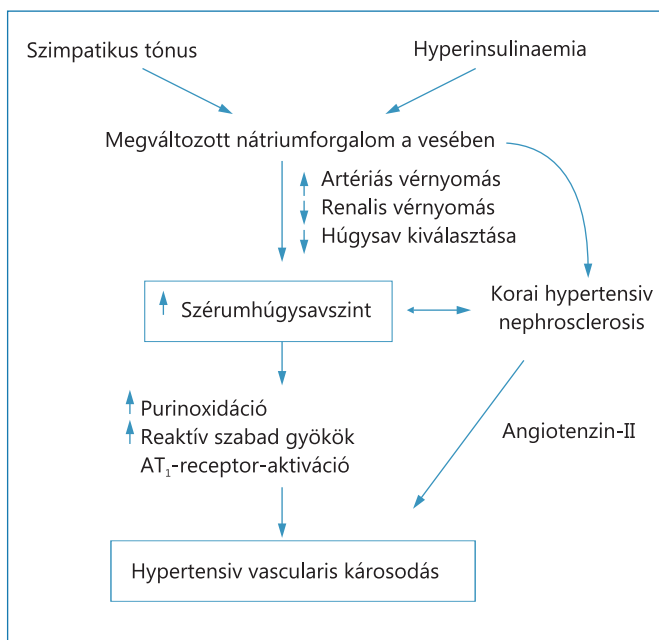
Hypertonia és Nephrologia
2019;23(5):247-50.

A *köszvény* európai prevalenciája 2-6%, és a férfiakban háromszor gyakoribb, mint a nőkben. A *tünetmentes hyperurikaemia* prevalenciája, egy hazai epidemiológiai vizsgálat szerint, 15-17%, ennek alapján a gyakori kórképek közé tartozik, és mindkét kórkép gyakorisága az obesitas terjedésével várhatóan tovább emelkedik (1).

Az NHANES hosszú távú követéses, prospektív vizsgálat szerint szoros összefüggés van a szérumhúgysavszint és a *cardiorenalis betegségek*, azaz a hypertonia, az obesitas, a 2-es típusú diabetes, a szívinfarktus, a szívelégtelenség, a stroke és a krónikus vesebetegség között nemcsak hyperurikaemia (nőkben > 360 $\mu\text{mol/l}$, férfiakban > 420

$\mu\text{mol/l}$) esetén, hanem már a magas-normális húgysavszint (310–360 $\mu\text{mol/l}$) esetében is (2). Az oki kapcsolat fennállását támasztja alá, hogy a szérumhúgysavszint emelkedése megelőzte metabolikus szindróma esetén az obesitas, a hypertonia, a diabetes vagy a krónikus nephropathia megjelenését.

Továbbá izolált sejtkultúrákban, valamint állatkísérletes modellekben azt találták, hogy a fenti kórképekben a húgysavszintézis kulcsenzime, a xantinoxidáz aktiválódik, és ez, valamint a társuló hyperurikaemia esetén a vascularis endothel- és simaizomsejtekbe bejutó húgysav oxidatív stresszt, endotheldiszfunkciót, következményes renin-



1. ábra. Hyperurikaemia és a cardiovascularis károsodás

angiotenzin (RAS-) aktivációt, renalis vasoconstrictiót, inzulinrezisztenciát, hyperinsulinaemiát és ezáltal renalis só- és vízretenciót, valamint sószenzitív hypertoniát idéz elő (1. ábra).

Nagyszámú vizsgálat igazolta, hogy a hyperurikaemia az egyéb rizikófaktoroktól függetlenül fokozza a *hypertonia* kialakulásának kockázatát. Minden 1 mg/dl (= 60 μ mol/l) szérumhúgysavszint-emelkedés 13%-kal fokozza az új keletű hypertonia megjelenését (3). A magas húgysavszint gyakoribb továbbá praehypertoniában és serdülőkori hypertoniában, mint normotenzív egyéneknél, illetve primer hypertoniában a szekunder hypertoniákhoz képest (4). Az emelkedett húgysavszint a nehezen beállítható hypertonia jelentős előrejelzője és független kockázati tényezője (5).

Több vizsgálat utal arra, hogy a hyperurikaemia, az obesitas, a 2-es típusú diabetes, illetve a *metabolikus szindróma* között szoros az összefüggés. A nagy prospektív kohorszvizsgálat, a Rotterdam tanulmány (6) adatai alapján vetődött fel, hogy a 2-es típusú diabetes populációs kockázata 55 év feletti egyéneknél szorosan összefügg a szérumhúgysavszinttel az életkor és nem szerinti illesztést követően (a populációs kockázat 24% volt). A CARDIA prospektív megfigyeléses tanulmányban (7) 5115 nem diabeteses fiatal felnőtt egyént követtek 15 éven át. Azt találták, hogy a 2-es típusú diabetes, az inzulinrezisztencia és a praediabetes incidenciája szignifikánsan magasabb volt, amennyiben a kiindulási szérumhúgysavszint emelkedett volt (> 420 μ mol/l). A multivariáns regressziós analízis szerint az emelkedett kockázati arány (ami 1,87, 1,36, illetve 1,25 volt rendre a három végpont esetében) szignifikáns maradt az összes ismert kockázati tényezőre történő illesztést követően is. A dózis-hatás vizsgálat szerint minden 60 μ mol/l szérumhúgysavszint-emelkedés 6%-kal növelte a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát (14).

A hyperurikaemia számos mechanizmussal képes fokozni az új keletű 2-es típusú diabetes és a metabolikus szindróma kockázatát. A metabolikus szindrómában különösen gyakran előforduló hyperurikaemia lehet a hyperinsulinaemia következménye, mivel ismeretes, hogy az inzulin csökkenti a renalis húgysavexkréciót. A vizsgálatok szerint azonban a hyperurikaemia fellépése gyakran megelőzi a hyperinsulinaemiát, az obesitas és a diabetes megjelenését. Továbbá állatkísérletes modellekben a szérumhúgysavszint csökkentésével gátolhatók vagy akár visszafordíthatók a metabolikus szindróma tünetei. A hyperurikaemia csökkentheti az inzulinérzékenységet azáltal, hogy endotheldiszfunkciót idéz elő a harántcsíkolt izmok ereiben. A következményes vasoconstrictio gátolja az inzulin eljutását az izomsejtekhez, amelyek a szervezet legnagyobb sejtjelmegét képezik. Másfelől a húgysav obesitas esetén fokozhatja az abdominalis zsírszövetben és a pancreas β -sejtjeiben zajló gyulladásos és proliferatív folyamatokat, amelyek ugyancsak fontos szerepet játszanak a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes kialakulásában.

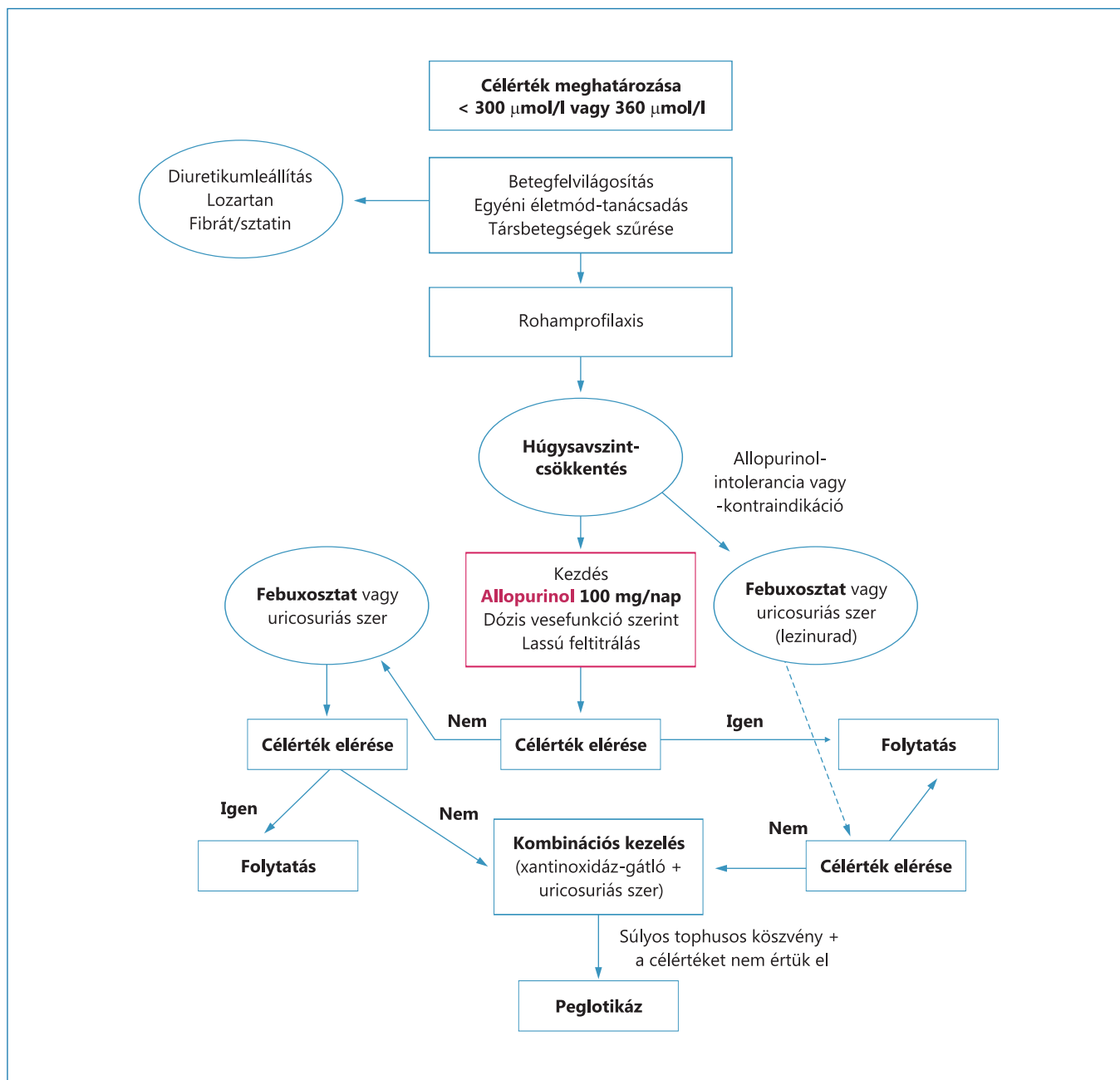
A fejlett országokban az üdítőitalok fogyasztásának terjedésével rohamosan fokozódik a fruktózfogyasztás, amely nemcsak az obesitas, hanem a hyperurikaemia kockázatát is növeli, mivel a fruktóz, a többi cukortól eltérően, jelentősen növeli az ATP-lebomlást, ami purinterheléssel és következményes excesszív húgysavképződéssel és hyperurikaemiával jár (8).

A hyperurikaemia a prospektív, obszervációs vizsgálatok alapján szoros kapcsolatot mutat a *koszorúér-betegség*, a *perifériás érbetegség*, a *stroke*, a *vascularis dementia* és a *szívelégtelenség* előfordulásával és mortalitásával. Az összefüggés szignifikáns a demográfiai faktorok és a társbetegségekre történő illesztés után is (2). A PreCIS adatbázis szerint a szérumhúgysavszint minden 60 μ mol/l-es emelkedése 39%-kal fokozta az összehalálozás kockázatát (9). Továbbá újabb adatok szerint a posztmenopauzás állapot fokozott cardiovascularis kockázatában független rizikófaktorként vehet részt (10).

A *hyperurikaemia kezelése* során fontos a purinszegény étrend (vörös húskok, belsőségek, rákok, kagylók fogyasztásának kerülése) mellett a fruktózzal édesített ételek-italok és az alkohol mellőzése. Kedvező ugyanakkor a tejtermékek, a kávé fogyasztása.

Ha a diétás kezeléssel nem sikerül a normális (< 360 μ mol/l) vagy ideális (< 300 μ mol/l) szérumhúgysavszint elérése, akkor a gyógyszeres terápia részeként elsőként a húgysavszintézis kulcsenzimjét, a *xantinoxidáz-gátlók* (allopurinol, febuxosztat) ajánlottak (11, 12).

Közülük a *febuxosztat* használatával kapcsolatban a közel-múltban megjelent CARES tanulmány (13) után számos kérdés merült fel. A multicentrikus, kettős vak, randomizált, kontrollált CARES tanulmányban 6190 köszvényes és nagy cardiovascularis kockázatú betegben hasonlították össze a febuxosztat és az allopurinol hatását a kemény cardiovascularis végpontokra átlagosan 36 hónapos követéssel. Az eredmények szerint, noha a kombinált primer cardiovascularis végpont alapján a febuxosztat non-inferior volt az allopurinolhoz képest (HR 1,03), de mind az összehalálozás



2. ábra. A húgysavcsökkentő terapia algoritmus a 2016-os EULAR-ajánlás szerint (12)

(HR 1,22), mind a cardiovascularis mortalitás (HR 1,34) szignifikánsan magasabb volt a febuxosztatcsoportban. A közelmúltban megjelent európai hyperurikaemia terápiás konszenzusajánlás alapján a febuxosztat adása nagy cardiovascularis kockázatú betegeknek nem javasolt (14).

Az elsőként választandó *allopurinol* ajánlott kezdő dózisa normális vesefunkció esetén 100 mg, amit fokozatosan kell feltitrálni a húgysavcélérték eléréséig. Köszvényben az adag akár 600 mg/napig emelhető, miközben a dózis-hatás összefüggés közel lineáris marad. Beszűkült vesefunkció esetén (eGFR 30–60 ml/min) alacsonyabb kezdő dózis (50 mg) és lassúbb titrálás javasolt. Allopurinol-kontraindikáció vagy -intolerancia esetén febuxosztat vagy a hazánkban jelenleg nem elérhető uricosuricumok (lezinurad) jönnek szóba (2. ábra).

Az allopurinolt preferáló ajánlások hátterében az áll, hogy az allopurinol számos kedvező cardiovascularis és renalis protektív hatására derült fény.

Egy gondosan tervezett, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollt, keresztezett vizsgálatban (15) hyperurikaemiás, serdülőkori hypertóniásokban az allopurinol szignifikánsan csökkentette a vérnyomást az ABPM-vizsgálat szerint. Ez a hatás nagyságrendjében megközelítette egy átlagos vérnyomáscsökkentő szer hatását. Továbbá azokban a betegekben, akikben az allopurinol normalizálta a hyperurikaemiát, a vérnyomás is normalizálódott az esetek 86%-ában. Kissé, de szignifikánsan csökkentette a vérnyomást és a cardiovascularis események kockázatát hyperurikaemiás, időskorú hypertóniásokban is (16, 17). Egy nagy amerikai regiszter-adatbázis szerint köszvényesekben dózis-

függően mérsékelte a cardiovascularis események és az összhálozás kockázatát (18). Egy retrospektív tanulmányban 1760 pangásos szívelégtelen, hyperurikaemiás betegben a hosszú távú napi 300 mg-os allopurinolkezelés mellett szignifikánsan kisebb volt az összhálozás, mint a kis dózisú allopurinollal kezeltékben (19). Legújabbban egy kis esetszámú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, keresztetett vizsgálatban 65 stabil anginás, angiográfiával igazolt coronariabetegben a három hónapos nagy dózisú allopurinolkezelés (600 mg/nap) az ergometriás vizsgálat alapján hasonló antiischaemiás, antianginás hatást fejtett ki, mint az elsőként választandó antianginás szerek, miközben érdemi mellékhatást nem észleltek, azaz azoknál jobban tolerálható (20).

Az újabb vizsgálatok szerint hyperurikaemia esetén az allopurinollal történő szérumhúgysavszint-csökkentés mérsékelheti a vesebetegség progresszióját enyhe-közepes veseelégtelenségben (21).

Mindezek alapján meggyőző bizonyítékok utalnak arra, hogy a hyperurikaemia és a hypertonia, az obesitas, a metabolikus szindróma, a 2-es típusú diabetes, valamint a cardiovascularis és renalis események kockázata között szoros kapcsolat és kölcsönhatás áll fenn. A szérumhúgysavszintet nemcsak a köszvényes, hanem a hypertóniás, a metabolikus szindrómás, a 2-es típusú cukorbetegknél, valamint a cardiovascularis és renalis betegségben szenvedőknél is ajánlott ellenőrizni. A hyperurikaemia kezelése során, az ajánlások szerint, az életmód-terápia mellett az elsőként választandó szer az allopurinol, és nagy cardiovascularis kockázatú betegekben hyperurikaemia vagy társuló köszvény esetén a húgysavszint célértékig történő csökkentéséig folytatandó a kezelés.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

- Kékes E, Barna I, Tenno D, et al. A szérumhúgysavszint lakossági vizsgálata Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16:125-31.
- Zhu Y, PhD, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007–2008. *The Am J Med* 2012;125:679-87. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.033>
- Grayson PCI, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-10. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
- Agarwal W, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:435-42. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>
- Cicero A, Rosticci M, Tartagni E, et al. Serum uric acid level, but not renal function or arterial stiffness, is associated to worse blood pressure control in general practice: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2015;33(Suppl1):e22. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467407.63913.89>
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(2):361-2. <https://doi.org/10.2337/dc07-1276>
- Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: A 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2012;176:108-16. <https://doi.org/10.1093/aje/kws002>
- Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990;4:2652-60. <https://doi.org/10.1096/fasebj.4.9.2189777>
- Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58(2):623-30. <https://doi.org/10.1002/art.23121>
- Sciacqua A, Perticone M, Tassone EJ, et al. Uric acid is an independent predictor of cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol* 2015;197:271-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.069>
- A hyperurikaemia kezelése. In: Kékes E, Kiss I (szerk.). *Hyperurikaemia*. Budapest: Literatura Medica; 2013. p. 215-28.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the treatment of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29-42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
- White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>
- Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* 2018;25:545-64. <https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008;300:924-32. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924>
- Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension* 2014;64:1102-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953>
- Agarwal W, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:435-42. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>
- Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology* 2009;48:804-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep069>
- Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002;87:229-34. <https://doi.org/10.1136/heart.87.3.229>
- Noman A, Ang DSC, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1)
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006>

TÁRSASÁGI HÍREK

Beszámoló az 56. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) kongresszusról

Többéves előkészítő munkát követően ebben az évben a Magyar Nephrologiai Társaság kapta meg azt a megtisztelő lehetőséget, hogy az 56. ERA-EDTA konferencia házigazdája legyen Budapesten 2019. június 13–16. között. A napjainkban már nemcsak Európából, hanem a világ minden részéről érkező szakemberek számára kiemelkedő érdeklődésre számot tartó konferencián 6733 fő regisztrált, emellett 2298 személy szerepelt mint kiállító és további 65 látogató vett részt. Hazánkból 216 kolléga hallgatta a kongresszus előadásait.

Mint az utóbbi években ez szokásossá vált, a kongresszus nyitónapján, az esti időpontban megtartott hivatalos megnyitónépszerűség előtt továbbképző napot rendeztek. Az érdeklődők 13 szekció programjai közül választhattak. Ezen a napon kapott a MANET is lehetőséget a *Special Track – Globális és regionális perspektívák* címet viselő szimpóziumon a szakmánkat érintő helyi és általános kérdések és az azokra adott válaszok bemutatására. A széles spektrumot felölelő programban négy szekcióban összesen 18 előadás hangzott el a nefrológia hazai és regionális kihívásairól, a legjelentősebb gyermekkori és felnőttkori vesebetegségekről és a kiemelkedő magyar vívmányokról. Az előadók között hat hazai nefrológus (*dr. Csepregi Orsolya, dr. Haris Ágnes, prof. dr. Szabó Attila, prof. dr. Wittmann István, prof. dr. Rosivall László, prof. dr. Tóty Kálmán*) és két világhírű, külföldön élő magyar nefrológus (*dr. Peti-Peterdi János és dr. Molnár Miklós*) mutatta be eredményeit.

A nemzetközi előadók voltak: *Ziad Massy* (Párizs, Franciaország; az ERA-EDTA regiszter elnöke), *Goce Spasovski* (Észak-Macedónia; az ERA-EDTA vezetőségi tagja), *Mehmet Sukru Sever* (Isztambul, Törökország), *Anupan Agarwal* (Birmingham, AL, Egyesült Államok), *Rukshana Shroff* (London, Egyesült Királyság), *Dieter Haffner* (Hannover, Németország), *Ondrej Viklicky* (Prága, Csehország), *Kjell Tullus* (London, Egyesült Királyság), *Lutz Weber* (Köln, Németország), *Franz Schaefer* (Heidelberg, Németország).

Büszkén mondhatjuk, hogy programunk sikert aratott, a harmadik leglátogatottabb szimpóziumként 322 hallgatót vonzott, ami jelentős létszám a továbbképző nap vonatkozásában.

Az ünnepélyes megnyitót *Reusz György* professzor, a kongresszus elnöke tartotta. Reusz György arról beszélt, hogy 33 év után került ismét Budapesten megrendezésre a konferencia, és méltatta, milyen sokat fejlődött ez idő alatt országunk és nefrológiai tevékenységünk. Napjainkra a 70-es, korai 80-as évek limitált dialíziskapacitásának korlátai feledésbe merültek és elértük a vesebeteg-ellátás európai színvonalát. Reusz professzor elmondta, hogy a kongresszus szlogenjéül a „*Precíziós nefrológia*”-t választották, ami magában foglalja a már lefektetett ismereteket, azokat, amelyek még számos kérdéses területet tartogatnak, és amelyeket még meg kell ismernünk a legmagasabb színvonalú beteg-

látás érdekében. A precíziós orvoslás célkitűzése a betegségek molekuláris mechanizmusának megismerése, biomarkerek és terápiás célpontok meghatározása a leghatékonyabb, egyénre szabott kezelési elvek kiválasztása érdekében.

Carmine Zoccali professzor, az EDTA elnökének üdvözlő szavai következtek, majd a Semmelweis Egyetem rektora, *prof. dr. Merkely Béla* mondott beszédet. Merkely professzor hangsúlyozta, hogy ennek a kiemelkedő jelentőségű nemzetközi konferenciának a hazánkban történő megrendezése a magyar graduális, posztgraduális képzés és különösen a magyar nefrológia elismerése. Kiemelte, hogy egy ilyen neves kongresszus hozzásegít minket ahhoz, hogy itthon tartsuk tehetséges fiataljainkat, hangsúlyozva számukra a tudományos élet fontosságát.

A főváros nevében *dr. Szenczey Balázs* városfejlesztésért felelős főpolgármester-helyettes köszöntötte a kongresszus résztvevőit, kihangsúlyozva az ilyen események fontosságát a város és a tudományos közösség életében.

Az ünnepélyes megnyitó végén a kongresszus elnöke virággal köszöntötte az 1986-os kongresszus elnökének özvegyét, *Taraba Istvánnét, Judit asszonyt*, aki jelenlétével tisztelte meg a konferenciát.

A kongresszus tudományos programja rendkívül gazdag volt, az előadások kora reggeltől késő délutánig egyidejűleg nyolc szekcióban zajlottak. A négy plenáris szekcióban négy világhíres kutató prezentálta legfrissebb, kiemelkedő kutatási eredményeit: *Rafael Yuste* New Yorkból az újabban megismert betegségekről beszélt, *Sanjay Jain* St. Louisból a fejlődési rendellenességek hátterében álló molekuláris mechanizmusok, patológia és genetika összefüggéseit mutatta be. A Philadelphiában élő magyar származású *Suszták Katalin* a single-cell transcriptomics-ről, a szintén magyar *Kövesdy P. Csaba* Tennessee-ből a betegek a prediálízis szakából a vesepótló kezelés szakaszába történő átmenetéről tartott előadást.

A plenáris előadások mellett a legnagyobb érdeklődésre számot tartó előadások az *MGRS*, azaz a *monoklonális gammopathia renalis komplikációi*, az *ANCA-vasculitis* és a *diabetikus nephropathia* kimenetele voltak, ezek mindegyike közel 1000 fős hallgatóságot vonzott. Szintén kiemelkedően magas látogatottsággal bírtak a legfrissebb klinikai vizsgálati eredmények ismertetői és az *ASN*-beszámoló. Több mint 500 fő



Reusz György, a kongresszus elnöke

hallgatta a foszfátanyagcsere és FGF23-mal kapcsolatos legújabb ismereteket. Összesen 39 szimpózium és 32 szabad előadást prezentáló szekció került megrendezésre, amelyeken magyar előadókat is hallhattunk: *Dr. Fekete Andrea* az SGLT-2-inhibitorok vesefibrosist gátló hatásáról, *prof. dr. Szabó Attila* az étrendi sóbevitel szerepéről, *prof. dr. Turkevi-Nagy Sándor* a fibrilláris és immuntactoid glomerulopathiák patológiájáról, *prof. dr. Tóry Kálmán* a podocynról, *prof. dr. Balla József* a vasanyagcsere és a vascularis kalcifikáció kapcsolatáról beszélt. *Dr. Szénási Gábor* munkacsoportjával a renalis denerváció hatását ismertette a vesefunkcióra, plazmarenin-aktivitásra és a vérnyomásra.

A kongresszuson bemutatott tudományos eredményeket aktuális beszámolóinkban lehetetlen volna részletesen összefoglalni. Az alábbiakban, a teljesség igénye nélkül, csupán néhány szakmai újdonságot kiragadva nyújtunk egy rövid ismertetőt.

A monoklonális gammopathiák különleges formája a monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). A betegségben olyan klonális sejttaktivitás és immunoglobulinlánc-termelődés következik be, ami ugyan nem éri el a hematológiai malignitás klasszikus definícióját, azonban nephrotoxicus hatással bír. A 2012-ben leírt entitás kihívás a nefrológusok számára és szoros kollaborációt tesz szükségessé a hematológusokkal. A kezelés egyetlen módja a kóros sejtklón elpusztítása, akkor is, ha erre hematológiai indikáció nem áll fenn. Ezért a betegek korai diagnosztizálásához és kezeléséhez nélkülözhetetlen az onkonefrológiai szubdiszciplína kifejlődése.

Az ANCA-vasculitisek legújabb eredményeit összefoglaló szimpóziumon az idős vasculitises betegek aktív immun-suppresszív terápiájára vonatkozó érveket hallhattunk, bár

esetükben a szövődmények kialakulásának magasabb a rizikója, ami szoros obszervációt tesz szükségessé. Fontos figyelni a betegség extrarenalis manifesztációira is, amelyek rendkívül széles spektrumúak, ezért a betegeket olyan centrumokban kell kezelni, ahol a kórkép lefolyását jól ismerő reumatológus, pulmonológus, gégész, szemész konziliáriusok is elérhetők. A nefrológusok feladata nemcsak a vese állapotának követése, hanem az extrarenalis manifesztációk felismerése is, mivel például a pulmonológiai szövődmények – GPA-ban főként tüdővérzés és granulomaképződés, MPA-ban gyakrabban interstitialis tüdőbetegség – gyakoribbak, mint a vesét érintő relapsus. A rituximab hatékonysága a kórképben elfogadott, mind indukciós, mind fenntartó terápiaként. Az azonban még nem eldöntött, hogyan kell alkalmazni a szert fenntartó kezelés során: az adagolást fix időintervallumként kell ismételni vagy bizonyos biomarkerek, mint például az ANCA és a B-sejt-depléción alapján kell azt meghatározni.

A membranous nephropathia patomechanizmusának kutatása során felismerték, hogy az anti-foszfolipáz-A2-receptor-negatív betegek egy részében antitestek detektálhatók a thrombospondin-7A transzmembrán fehérje ellen. Az ezzel az antitesttel rendelkező betegek nagyrészt primer membranous NP-ben szenvednek, azonban olyan eseteket is találtak, ahol az antitest daganatos betegség kapcsán kialakult MNP-ben volt kimutatható, maga a daganat expresszálta a thrombospondin-7A-t. Ez alapján azokban a betegekben, akikben thrombospondin-7A-antitest mutatható ki, benignus vagy malignus tumort is feltétlenül keresni kell.

Több újdonság hangzott el a diabeteses nephropathia tárgyköréből is. A vese és cardiovascularis rendszer vonatkozásában protektív SGLT-2-inhibitorok alkalmazhatóságáról beszűkült vesefunkció esetén (30–90 ml/min közötti GFR esetén) a CREDENCE vizsgálat eredménye nyújtott biztató eredményt. A GLP-1-receptor-agonista liraglutid csökkentette a mortalitást, a cardiovascularis események gyakoriságát és mérséklődött a GFR-romlás sebessége is CKD III–IV. stádiumú betegekben.

Új ismeret, hogy az FGF23 foszfátexkréciót növelő és intestinalis foszfátfelszívódást indirekt módon mérséklő szerepe mellett jelentős annak renalis kalcium- és nátrium-retináló hatása is, amely utóbbi szerepet játszhat a cardiovascularis komplikációk kialakulásában.

Több szekcióban is hallhattunk előadásokat az idős dializált betegek „esendőségéről”. A végstádiumú veseelégtelen betegek holisztikus szemléletű ellátásának alapvető eleme az esendőség, „frailty”, meghatározása és mérséklése, ezáltal az érintett betegek mortalitásának csökkentése. Kezelésükkor nélkülözhetetlen a geriátriai szemlélet bevezetése, amit a kezelő multidiszciplináris team által, speciális kérdőívekkel végzett geriátriai állapotfelmérés eredménye irányít. A terápiában fontos az elesés rizikóját növelő gyógyszerek mellőzése, továbbá az otthon végzett vesepótló kezelés választásának előtérbe helyezése.

Krónikus veseelégtelenségben életkortól függetlenül is bekövetkezik a kognitív funkciók romlása, ez enyhe formában a betegek több mint egyharmadában már a predialízis stádiumban is kimutatható. Új vizsgálómódszerek kifejlesztése

tésével lehetővé vált a neurotoxinok identifikálása és a toxikus hatás patomechanizmusának megértése.

A dialízis területén újdonság az „incremental”, fokozatosan emelkedő dózisu hemodialízis kérdése. Jelenleg még nem eldöntött, de az „incremental” HD mellett érvelők szerint mérlegelendő, hogy kielégítő reziduális vesefunkció meglétekor a vesepótló terápia indításakor heti háromnál kevesebb alkalommal vezessük be a dialíziskezeléseket. A cél az életminőség megőrzése mellett a reziduális vesefunkció fenntartása, mivel ez utóbbi tényező nagyban befolyásolja a túlélést. Felvetődött az is, hogy az „incremental” HD bevezetésével a magas, a HD első néhány hónapjában bekövetkező korai mortalitás csökkenthető volna. Erre az új kezelési módozatra való alkalmasságot tíz klinikai kritérium alapján célszerű meghatározni. A beteg állapotának, reziduális vesefunkciójának, laboreredményeinek romlásakor kell a dialízisdózist megnövelni. Ugyanakkor nem kérdőjelezhető meg a magas óraszámú és gyakori HD-kezelés létjogosultsága sem, továbbá hogy az idős betegeknél mérlegelni kell a konzervatív terápiát vesepótló kezelés bevezetése helyett. A HD számos veszélyt is rejt a betegek számára, mint például a kezelés alatti silent ischaemia és az agyi keringés elégtelenségének epizódjai.

Továbbra is élénk vita folyik arról, vajon a hemodiafiltráció (HDF) előnyösebb-e, mint a hemodialízis. A HDF szószólói hangsúlyozzák az elsősorban kardiális, cardiovascularis mortalitás csökkenését magas dózisu, 23 liter feletti szubsztitúciós oldat alkalmazásával, azonban az ellenvéleménynek hangot adó kutatók szerint a mortalitás jobb mutatóit a betegbeválasztás egyenlőtlensége magyarázza. Az eltérő nézetek tisztázására indítják el a CONVINCENCE nemzetközi multicentrikus, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot, amely a fenti két modalitás alkalmazásával elérhető beteg-túlélést, életminőséget és azok költségeit hasonlítja majd össze.

Ismeretetésre került az új vascularis access irányelv és bemutatták a korai szúrás lehetőségét tevő, endovascularis technikával kialakított „endo-AV-fistulát” is.

A peritoneális dialízis vonatkozásában kiemelkedő cél a technikai problémák miatt történő HD-ra váltás elkerülése. A PDOPPS vizsgálat alapján, amelynek elsődleges végpontjaként a kezelés technikai kudarcát jelölték meg, az eddigiekben bevont 7500 beteg adatai szerint a korai technikai problémákat elsősorban a katéterdiszfunkciók és -infekciók okozzák, amelyek következtében a kezelés első 180 napja során a betegek 10%-a kiesik a kezelési modalitásból. A PD későbbi időszakában a modalitás kudarcra főként infekciók következménye. Fontos annak szem előtt tartása, hogy hosszú dialízis-időtartam esetén a betegek életében többféle modalitásváltás is bekövetkezhet. A betegek életkilátásait és életminőségét javítja, finanszírozás szempontjából is előnyösebb tranzíció az otthoni PD-HD modalitások közötti váltás, az „integrált otthoni dialízis” koncepciójának követése.

Eltérő nézetek kerültek ütköztetésre a predialízis stádiumú előrehaladott veseelégtelen betegek diétájának fehérjetartalmáról. Mind az alacsony ($\leq 0,6$ g/ttkg), mind az ennél kevésbé szigorú fehérjebeviteli megkorlátozás mellett szólnak érvek. Az előbbi esetben mérséklődik az uraemiás toxin-



Carmine Zoccali, az ERA-EDTA elnöke

képződés, a foszfát- és sóbevitel, csökken a PTH és az FGF23 szintje, rizikója azonban a fehérje-alultápláltság kialakulása. A fehérjebevitel korlátozása ellen szólók elsősorban az egészséges étrend jelentőségét hangsúlyozzák, a rost- és a növényi fehérjefogyasztás és a foszfáttartalmú adalékok mellőzésének előtérbe helyezésével.

Fontos, bizonyítást nyert újdonság, hogy a metabolikus acidosis bikarbonátbevitellel történő rendezése lassítja a veseelégtelenség progresszióját és javítja a beteg túlélést is.

A nagyszámú poszterkiállítás nemcsak a nefrológiai kutatások eredményeinek bemutatását tette lehetővé, hanem személyes kapcsolatfelvételre és megbeszélésre is lehetőséget nyújtott. Az 1680 kiállított poszter között *18 a hazai szerzők munkáit* mutatta be alapkutatások, epidemiológiai adatok, klinikai gyermek és felnőtt nefrológiai vizsgálatok, vesepótló kezelések kapcsán végzett vizsgálatok eredményeiről és nefrológiatörténeti eseményekről.

Büszkének lehetünk felkért előadóink tudományos felkészültségére, azokra, akiktől kiemelkedő szakmai tevékenységük eredményeképpen előadást vagy poszterbemutatót fogadtak el, és arra, hogy a hazai nefrológia elismeréseként 15 hazai nefrológust kértek fel üléselnöki teendőik ellátására.

A kongresszus különleges programja a *Renal Run, Run for Kidneys 2019* volt. A nyári kánikula ellenére 88 fő vágott neki az öt kilométeres táv teljesítésének. Hazai dicsőség született, a férfiak versenyét *Mezei Gergő* transzplantált vesebeteg nyerte meg. Gratulálunk, további sok sikert és jó egészséget kívánunk neki!

A kongresszus eseményeiről, előadásairól további szakmai információk és érdekességek olvashatók a *Daily Congress Newspaper* három kiadványában, amelyek társaságunk honlapján elérhetők.

Dr. Haris Ágnes PhD
Szent Margit Kórház, Nefrológia

TÁRSASÁGI HÍREK

Kongresszusi beszámoló a Magyar Hypertonia Társaság XXVII. kongresszusáról

A hypertonia talán több is, mint népbetegség. Prevalenciája meghaladja a 35%-ot hazánkban, és az orvostársadalom minden erőfeszítése ellenére a halálozás vezető oka. Kiemelt hangsúlyt fektet a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) a hypertonia megelőzésével, felismerésével és kezelésével foglalkozó klinikai és kísérletes kutatási eredmények terjesztésére. Ezzel a céllal került megrendezésre a XXVII. kongresszus 2019. szeptember 19–21. között Siófokon.

A társaság immáron több mint 800 tagjával együtt munkálkodik öregedő populációnk egészségi állapotának javításáért. Az MMM19 Program (May Measurement Month – Május a vérnyomásmérés hónapja) jeles bizonyítéka annak, hogy a társaság kezdeményezésében indult szűrőprogramok az ország számos egyetemi és területi intézményét, háziorvosi praxisát fogja össze. A program keretében 2019-ben végzett szűrőmunkáért több centrum részesült az MHT elismerésében, felhívva ezzel a figyelmet a további együttműködés jelentőségére és a megelőzés fontosságára.

A kongresszus megnyitója nem csak a kiváló tudományos programhoz kívánt hasznos időtöltést. A vezetőség, a hagyományokhoz híven, hazánkban a hipertonológusközösségben kiemelkedő teljesítményt nyújtott kollégák elismerésére díjakat adott át. Ebben az évben Török Eszter-emlékérmeket kapott dr. Ádám Ágnes, akinek előadása teljes képet adott átfogó munkásságáról. Fő kutatási területén elért eredményei jelentős hozzáadott értéket hordoznak az ABPM-vizsgálat elévülhetetlen szerepét illetően az alvási apnoe diagnosztikájában. Társadalmi munkássága és háziorvosként végzett fáradhatatlan munkája a magyar orvostársadalom fiatal tagjainak alternatív életpályamodellt kínál, szól emberségről, családról, kitartásról, a tudomány szépségéről és felhívja a figyelmet arra, hogyan kell és lehet mindezt korunk mindennapjainak gyakorlatává tenni; úgy élni vele, benne, hogy az életformává is váljon. Ezt követően mély tisztelettel és elismeréssel adta át kitüntetését a Magyar Hypertonia Társaság prof. dr. Kékes Ede tanár úrnak és köszönte meg önzetlen munkáját a Marosvári Miklós-emlékérem átadásával a társaság elnöke, prof. Járai Zoltán. Kékes tanár úr összefoglaló előadásában ismertette a szívfrekvencia-variabilitás és hypertonia területén végzett tudományos munkáját és főbb eredményeit. Professzor úr életpályájának teljességét és hitelességét követendő példaként ismeri el és szívből méltányolja e kitüntetéssel a Magyar Hypertonia Társaság teljes vezetősége. Végül a jövő generáció számára 2019-ben először adta át a vezetőség a Kiss István Ifjúsági Díjat, amelyet ezúttal a társaság egyöntetű támogatásával és az Ifjúsági Bizottság elismerésével dr. Fejes Imola, a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának belgyógyásza, egyetemi tanársegédje kapott.



A kongresszus megnyitása



Járai Zoltán, Bojan Jelakovic, Giuseppe Mancina, Nemcsik János

A hipertonológia tudományág nemzetközi jelentőségéhez nem fér kétség, és a társaság fontosnak tartja a nemzetközi kapcsolatok ápolását és bővítését. 2019-ben az ESH-HSH Joint Meeting (European Society of Hypertension-Hungarian Society of Hypertension Közös Találkozó) elnevezést kapta a nagygyűlés, és számos külföldi előadót látott vendégül. A több mint 450 regisztrált résztvevő közel 60 magyar és angol nyelvű előadást hallgathatott meg. Az Európai Hypertonia Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság közös szekcióiban szinkrontolmácsolással szervezett angol nyelvű szimpóziumon hallhattunk előadásokat többek között a legfrissebb ajánlásokról a hypertonia kezelését illetően, illetve a szubklinikai érrendszeri károsodás jelentőségéről. A meghívott előadók között szerepelt többek



A Magyar Hypertonia Társaság szakmai díjainak átadása Ádám Ágnes és Fejes Imola számára



A kongresszusi terem

között *prof. Pierre Boutouyrie* a francia és *prof. Giuseppe Mancia* az olasz hipertonológusközösség képviselőjeként. *Prof. Luis Bronze*, *prof. Luis Martins*, *prof. Fernando Pinto* és *prof. Manuel de Carvalho Rodrigues* a Portugál Hypertonia Társaságot képviselték önálló szimpózium

keretében. Ugyancsak megtisztelték a kongresszust és kiváló előadást tartottak *dr. Ludovit Gaspar*, *prof. Slavomira Filipova* és *dr. Anna Vachulova* Szlovákiából. A Szlovák Hypertonia Társaság szimpóziumán a célszervkárosodás és a rezisztens hypertonia kerültek górcső alá. Horvátországból *prof. Bojan Jelakovic*, a Horvát Hypertonia Társaság elnöke és *dr. Ana Jelakovic* érkezett Zágrábból, akik a krónikus veseelégtelenség vonatkozásában tartottak előadást.

A kongresszus tudományos programjában szerepeltek továbbá az alvási apnoe és a hypertonia kapcsolatáról tartott előadások, a pitvarfibrillációval kapcsolatos ismertető előadások is, valamint helyet kapott a pszichoszomatika. Napjainkban a mindennapi gyakorlat nagy kérdésére, hogy „Mekkora a távolság az irányelvek és a valóság között?”, hazai regiszteradatok alapján adott választ beszámolójában *prof. Járαι Zoltán*, *dr. Nemcsik János*, *prof. Páll Dénes* és *dr. Benczúr Béla*, valamint *prof. Ábrahám György* és *dr. Légrády Péter*. Szakmai műhelyek keretében az érfalrugalmasság-mérés, ABPM, EKG-elemzés és boka-kar index mérése gyakorlati alkalmazásának tanulmányozására is lehetőség nyílt.

Köszönjük a Magyar Hypertonia Társaság vezetőségének, a kongresszus előadóinak és támogatóinak, szervezőinek, mindenkinek, akik tevékenyen kapcsolódnak a hypertoniabetegség megfékezéséért folytatott, multidiszciplináris szemléletmódot igénylő harkoz, valamint minden résztvevőnek, akik bizalmukkal, jelenlétükkel, aktív részvételükkel támogatták, hogy az MHT XXVII. kongresszus és ESH-HSH Joint Symposiuma eredményesen, új ismeretekkel és tapasztalatokkal gazdagon zárulhatott.

Bármely, a beszámolóban fel nem tüntetett vagy név szerint nem szerepeltetett előadó pusztán a beszámoló terjedelmére tekintettel nem került írásos említésre. A teljes program megtekintése a társaság honlapján továbbra is lehetséges (www.hypertension.hu).

Dr. Cseprekál Orsolya,
a kongresszus főtítkára,
az MHT Ifjúsági Bizottság elnöke

Akkreditált továbbképzés Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 20 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet19@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsét-szám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 19HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak:

2019. október 23.–2019. november 26.

László Andrea, Lénárt Lilla, Illésy Lilla, Fekete Andrea, Nemcsik János:

Az agyi eredetű neurotrop faktor pszichopatológiai és cardiovascularis jelentősége: pszichoszomatikus kapcsolatok

1. Az agyi eredetű neurotrop faktor mellett melyik másik molekula tartozik még a neurotrop molekulák családjába?
 - a) Szomatotrop hormon.
 - b) Neurotrofin-3.
 - c) Vascularis endothelialis növekedési faktor.
 2. Az agyi eredetű neurotrop faktor mely tulajdonsággal nem rendelkezik?
 - a) Segíti az idegsejtek növekedését és differenciálódását.
 - b) Segíti az idegsejtek túlélését.
 - c) Segíti az idegsejtek pusztulását.
 3. Az agyi eredetű neurotrop faktor szérumszintje hogyan változik depresszióban?
 - a) Emelkedik.
 - b) Nem változik.
 - c) Csökken.
 4. A Framingham vizsgálat betegeinél az agyi eredetű neurotrop faktor emelkedett szintje és a cardiovascularis morbiditás, mortalitás között milyen kapcsolat figyelhető meg?
 - a) Egyenes arányosság volt megfigyelhető.
 - b) Fordított volt a kapcsolat.
 - c) Nem igazolódott összefüggés.
- Jenei Zoltán:** *A hypertonia kezelése stroke-prevencióban és az akut ellátás során az új Európai Hypertonia (ESH, 2018) és Kardiológus (ESC, 2018) Társaság, valamint a Magyar Hypertonia Társaság (MHT, 2018) ajánlása alapján*
5. Melyik állítás igaz stroke primer prevenciójában a hypertoniás beteg vérnyomása esetén?
 - a) 65 év felett a 130–139 Hgmm-es céltartomány elérése javasolt.
 - b) 135 Hgmm-es szisztolés értéknél még igen nagy kockázat esetén sem javasolt terápia.
 - c) 120/80 Hgmm alá kell csökkenteni a vérnyomást.
 - d) 80 év felett csak a ≥ 160 Hgmm-es szisztolés érték esetén javasolt kezelés.
 6. Melyik az akut ischaemiás stroke ellátásakor javasolt vérnyomáscsökkentésre igaz állítás?
 - a) Ischaemiás stroke esetén azonnali vérnyomáscsökkentés javasolt.
 - b) Lysis esetén a minél korábbi 140/90 Hgmm alá történő csökkentés javasolt.
 - c) $\leq 220/110$ Hgmm esetén 72 óráig nincs szükség a vérnyomás csökkentésére.
 - d) TIA esetén sem szükséges a vérnyomás azonnali csökkentése.
 7. Melyik állítás igaz hypertonia kezelésére vonatkozóan a szekunder prevencióban?
 - a) 140/90 Hgmm alatti vérnyomásnál nem javasolt gyógyszeres kezelés.
 - b) Ismert hypertonia esetén a korábbi gyógyszeres kezelést lehetőleg kerülni kell.
 - c) $> 140/90$ Hgmm esetén csak nem gyógyszeres kezelés javasolt.
 - d) Szekunder prevencióban 65 év alatt a 120–129 Hgmm szisztolés céltartomány elérése javasolt.
 8. Hogyan javasolt a hypertonia kezelése a stroke primer és szekunder prevenciójában?
 - a) ACEi/ARB alapú monoterápia.
 - b) Nem gyógyszeres kezelés csak $> 150/90$ Hgmm-es vérnyomásnál indokolt.
 - c) ACEi/ARB és kalciumcsatorna-blokkoló vagy diuretikum lehetőleg fix kombinációja a választandó terápia.
 - d) β -blokkoló nem adható stroke után.
- Alföldi Sándor:** *A hyperurikaemia mint cardiovascularis rizikófaktor: újdonságok a kezelési ajánlásokban*
9. A hyperurikaemia és a metabolikus szindróma kapcsolatára mely állítás igaz?
 - a) A hyperurikaemia a metabolikus szindróma egyes tüneteinek független rizikófaktor.
 - b) A hyperurikaemia nem befolyásolja függetlenül a cardiovascularis rizikót.
 - c) A hyperurikaemia nem befolyásolja a 2-es típusú diabetes kockázatát.
 10. A fokozott fruktózbevitel hogyan befolyásolja a hyperurikaemia és a metabolikus szindróma kockázatát?
 - a) Nem befolyásolja.
 - b) Mindkettőt növeli.
 - c) Mindkettőt csökkenti.
 11. Az allopurinolkezelés serdülőkori hyperurikaemiás hypertoniásokban az ambuláns vérnyomást hogyan befolyásolja?
 - a) 7/5 Hgmm-rel csökkentette.
 - b) Nem befolyásolta.
 - c) Szignifikánsan növelte.
 12. Az alábbi állítások közül melyik helyes?
 - a) Az allopurinol ajánlott kezdő dózisa normális vesefunkció esetén 50 mg, amit fokozatosan kell feltitrálni a húgysav-célérték eléréséig. Köszvényben az adag akár 600 mg/napig emelhető.
 - b) Az allopurinol ajánlott kezdő dózisa normális vesefunkció esetén 100 mg, amit fokozatosan kell feltitrálni a húgysav-célérték eléréséig. Köszvényben az adag akár 600 mg/napig emelhető.
 - c) Az allopurinol ajánlott kezdő dózisa 30–60 ml/min eGFR esetén 100 mg, amit fokozatosan kell feltitrálni a húgysav-célérték eléréséig. Köszvényben az adag akár 600 mg/napig emelhető.