

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2008; 12 (1):1–40.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancina (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Barthá Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum
1115, Budapest, Tétényi út 12-16.
Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549
Mobil: (+36) 30 992-8538
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com
Szerkesztő: Vincze Judit, rajz: Ángyán Gergő
Borítótér: Gál Tibor
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709
Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (1):1–40.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Kockázat és célértékek hypertoniabetegségben: vérnyomás, microalbuminuria, glomerulusfiltrációs ráta
Risk and therapeutic target values in hypertension: blood pressure, microalbuminuria,
glomerular filtration rate
Kiss István 3
- Az obstruktív alvási apnoe és a cardiovascularis kockázat
Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk
Alföldi Sándor 7

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Az anyagcsere-paraméterek monitorozásának aktuális gyakorlata és eredményei
a losartan/hydrochlorothiazid fix kombinációs tabletta alkalmazása mellett
Az Effectiveness of Hyzaar FORTE in Real-life Practice (EFFORT) vizsgálat eredményei
Farsang Csaba, Toka Krisztián, Borgulya Gábor 9
- Pulzushullám terjedési sebesség egészséges gyermekeknél
Pulse wave velocity in healthy pediatric population
*Cseprekál Orsolya, Kis Éva, Schaffer Péter, Fekete Bertalan Csaba, El Hadj Othmane Taha,
Szabó Attila, Reusz György* 15
- A vesetranszplantáció után újonnan kialakult diabetes mellitus gyakorisága és hatása
a graft működésére
The Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Developed After Kidney Transplantation
and the Effect on the Allograft Function
Borda Bernadett, Szenohradszky Pál, Morvay Zita, Lázár György, Szederkényi Edit 21

PhD TÉZIS / PhD THESIS

- A 2-es típusú cukorbetegség, a krónikus vesebetegség és öregedés krónikus komplikációinak
patogenezise. Az oxidatív stressz, az endotheldiszfunkció és a renin-angiotenzin-rendszer szerepe
Pathogenesis of the chronic complications of type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease and ageing.
The role of oxidative stress, endothelial dysfunction and the renin-angiotensin system
Molnár Gergő Attila 26

TÁRSASÁGI HÍREK 33

Kockázat és célértékek hypertoniabetegségben: vérnyomás, microalbuminuria, glomerulusfiltrációs ráta

Risk and therapeutic target values in hypertension: blood pressure, microalbuminuria, glomerular filtration rate

Kiss István

Főv. Önk. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Nephrológia-Hypertonia Profil, B.Braun Avitum Hungary Zrt., Dél-budai Nephrológiai Központ és Aesculap Akadémia, Magyar Hypertonia Társaság

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (1):3–6.

A közlemény a III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencia hypertoniára vonatkozó kezelési ajánlásainak tudományos háttéranyaga, amely egyidejűleg megjelenik a Metabolizmus hasábjain.

Kulcsszavak: vérnyomás, GFR, microalbuminuria, húgysav, arterias stiffness

Key-words: blood pressure, GFR, microalbuminuria, arterial stiffness

Levelezési cím:

Dr. habil. Kiss István
Főv. Önk. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Nephrológia-Hypertonia Profil
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
E-mail: ikiss@enternet.hu

A világon a fejlődő és fejlett országokban a hypertoniabetegség okozta halálozás vezető oknak számít, és megelőzi a dohányzás, a magas koleszterinszint, az elhízás, a fizikai inaktivitás és az alkohol okozta halálozási gyakoriságot is.

A populációs vizsgálatok alapján megállapítható, hogy 2,3, illetve 5 Hgmm systolés vérnyomáscsökkenésnek mekkora cardiovascularis koc-

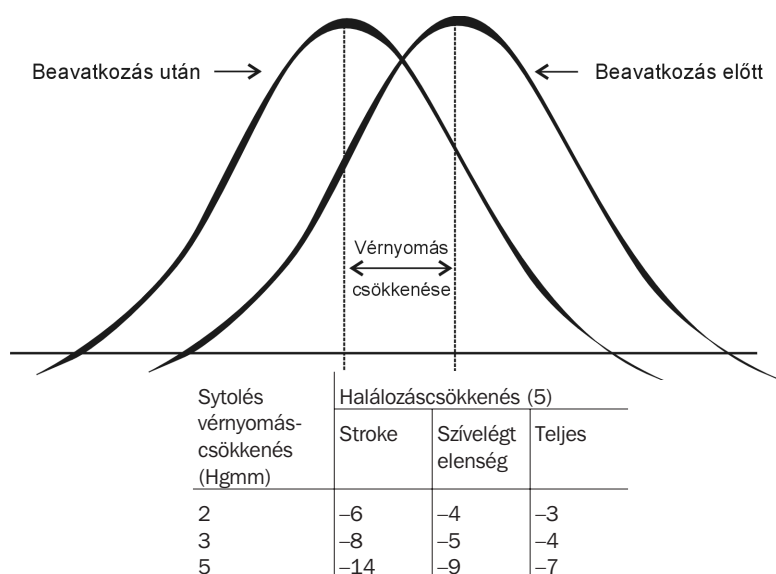
kázatcsökkentő hatása van (1. ábra) (1).

Az a tény is, hogy 2 Hgmm vérnyomáscsökkenéssel 6%-os stroke-kockázat-csökkentést vagyunk képesek elérni, kiemelt fontosságúvá teszi a célvérnyomás elérését. A Magyar Hypertonia Társaság, figyelembe véve az európai és amerikai ajánlásokat is, szakmai irányelveiben még hangsúlyosab-

csoportokban szükséges célvérnyomás értékeket.

Hypertoniabetegségben a diagnózis felállítását követően az első lépés a kockázatbecslés, melynek alapján eldönthető a választható stratégia, a nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés minősége és intenzitása. A beavatkozások megfelelőségének mérésére szolgálnak a különböző célértékek, melyek elérésekor feltételezhetjük a kezelés hatékonyságát, kockázatcsökkentő képességét és megtervezhető ennek alapján a gondozás, az ellenőrzések gyakorisága.

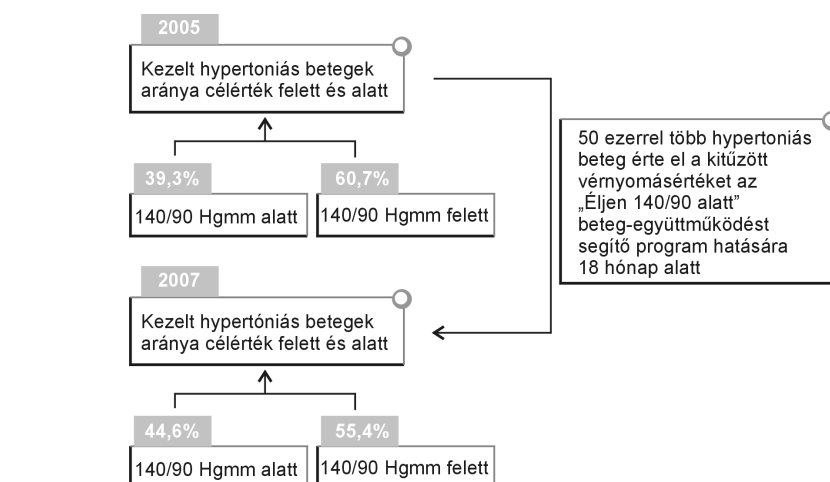
A kockázatbecslésnél a társbetegségek és szövődményként megjelenő szervkárosodások, valamint a magasvérnyomás-betegség súlyosságán kívül megtalálható egyéb szív és érrendszeri kockázati tényezők mennyisége és minősége a döntő tényező. A különböző módon elvégezhető kockázatértékelés alapján a többlet kockázatérték határozza meg a vérnyomás célértékét. Hypertoniabetegségben a vérnyomás célértéke 140/90 Hgmm alatti érték mindenki számára. Diabetes mellitus, illetve diabetes nephropathia vagy hypertensiv nephropathia esetében ez az érték 130/80 Hgmm alatti kell legyen. Napi 1 gramm feletti proteinuria ese-



1. ábra. Systolés vérnyomásmegoszlás

tében diabeteses és nem diabeteses betegben egyaránt javasolt a vérnyomást 125/75 Hgmm alá csökkenteni, a vaszkuláris és renális betegség progressziójának, illetve a cardiovascularis kockázatnak együttes csökkentése érdekében (2). Diabetes és krónikus veseelégtelenség esetén éppen ezért a gyógyszeres kezelés megkezdése szükséges már emelkedett-normális vérnyomásérték esetén is. Külön fel kell hívjuk a figyelmet arra, hogy mind ezen értékek a higanyos vérnyomásmérővel mért célértékek. Az oszcillometriás elven mérő félautomata és automata mérők esetén alacsonyabb a „normalitás” értéke, ennek megfelelően módosulnak az értékhatárok (1. táblázat). Ennek az ismeretnek a jelentősége abban rejlik, hogy az Európai Unióban a higany használatát hamarosan be fogják tiltani, így a vérnyomásmérők általános használata is változni fog.

A célvérnyomás elérésének vizsgálatára, befolyásolhatóságára a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) társadalmi mozgalmat és egyben tudományos epidemiológiai vizsgálatot is indított 2005-ben. Az „Éljen 140/90 Hgmm alatt” Program címe, a mozgalom jelmondatává is vált (3). Az első sorban a betegeknek biztosított információ és tudástöbblet (TV, rádió, reklám, Internet), a saját magukkal való törődés segítése és az állandó rendelkezésre állás, sok esetben a gyógyszeres terápia változtatása nélkül is eredményesebb volt. Ehhez hozzájárult az otthoni vérnyomásmérés/ellenőrzés fontosságának megtrágyázása, az egészséges életmód állandó tudatosítása, valamint a betegeket ellátó asszisztent-



2. ábra. Az „Éljen 140/90 Hgmm alatt” Program eredménye 2005-2007 között

sek és orvosok folyamatos képzése is. A két éves programban az MHT Hypertonia Regiszterébe 2005-ben 39 000, illetve 2007-ben 19 000 hypertóniás beteg adata került. Az adatok összehasonlító elemzése azt mutatta, hogy 5%-kal javult a célvérnyomást elérő betegek aránya (38%-ról 43%-ra), ami populáció szinten mintegy 50 000 olyan beteg jelent (Eger város lakossága), akinél csökkent a cardiovascularis kockázat mértéke és javult a túlélés lehetősége (2. ábra).

Mind a hypertóniás (és/vagy diabeteses, krónikus veseelégtelenségben szenvedő) betegekben kiemelten fontos a microalbuminuria mértékének a vizsgálata is, amely ugyancsak további cardiovascularis kockázatot jelezhet, a microvascularis elváltozások jelzésével. A microalbuminuria fennállása olyan cardiovascularis marker, amely elsősorban az endothel-

diszfunkcióra utal, tehát a legnagyobb cardiovascularis „célszerv”-károsodást jelzi. Másodsorban természetesen a folyamatban érintett vesekárosodást is már mutatja. Mértékét tekintve 30 és 300 mg/nap közötti ürítést nevezünk microalbuminuriának és tartunk már kóros mértékűnek. A célérték jelen esetben a negatív vizeletürítés, illetve a 30 mg alatti napi ürítés mértéke. A microalbuminuria nem csak prognosztikus tényezőként jelzi a cardiovascularis kockázatot, hanem a terápia hatékonyság monitorozására is alkalmas. Minden antihypertensív gyógyszer képes csökkenteni a microalbuminuria mértékét, de csak néhány képes terápiás mértékűen befolyásolni azt. Elsősorban az angiotenzin receptor gátlókról bizonyították, hogy csökkenteni, esetenként normalizálni tudták a microalbuminuriát.

Az eddigi legnagyobb esetszámú hazai felmérésben, az „Érgondnok Program”-ban – amelyet a Magyar Hypertonia Társaság végzett, a Magyar Diabetes Társaság és a Magyar Kardiológusok Társasága által támogatva – 27 462 idős és túlsúlyos, átlagos vérnyomásukat tekintve izolált systolés hypertóniás és/vagy 2-es típusú diabeteses beteg került vizsgálatra, a családorvosoknál megforduló populációból. A közülük igazolt 13 566 microalbuminuriás beteg az érintett teljes populáció becslhető 6%-át teszi ki. A valamennyi betegnél elvégzett, célirányos vizsgálattal átlagosan 49,4%-ban derült fény microalbuminuriára, mely-

1. táblázat. Ajánlott célvérnyomásértékek hypertóniás betegekben

Betegcsoport	Célvérnyomásérték (Hgmm) eseti mérés alapján
Hypertóniás populáció (ajánlási szint: A)	<140/90
Idpskor, izolált systolés hypertonia	<140/90
Diabeteses, metabolikus szindrómás hypertóniás populáció ((ajánlási szint: A)	<130/80
Stroke utáni állapot, igazolt koszorúér-betegség, krónikus veseelégtelenség	<130/80
Nephropathia (hypertensív, diabeteses)*	<130/80

1 g feletti proteinuria esetén kisebb lehet a célérték: <125/75 Hgmm

nek mértéke annál nagyobb volt, minél régebben állt fenn az alapbetegség, minél idősebb volt a beteg és minél több kockázati tényezője volt (3. ábra). A hypertoniás betegeknek cukorbetegség egyidejű fennállása nélkül is 44,5%-os volt a microalbuminuria gyakorisága (4).

A hypertoniabetegség és diabetes mellitus hátterében álló atherosclerosis következtében jelentősen károsodik a fennállás évtizedei során a vese-funkció is. A glomerulusfiltrációs rátával (GFR) számíthatóan „mérhető” vese-funkció romlás nem csak a vesekárosodásra és a gyógyszeradagolás korlátai hívja fel a figyelmet, hanem egyben önálló cardiovascularis kockázatnövekedést is jelez. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei igazolták, hogy 60 ml/perc GFR érték alatt (krónikus veseelégtelenség) kétszer nagyobb a szívinfarctus kockázata, háromszor nagyobb a stroke kockázata. Igazolt az is, hogy a krónikus veseelégtelenségben gyakoribb a cardiovascularis történések száma és az is, hogy a veseelégtelenség állapota önmagában (hasonlóan a diabetes mellitushoz) cardiovascularis betegségnek/kockázatnak is tekinthető. Az alapbetegség kezelése mellett a vesebeteg gondozás feladata, hogy a vese-funkciót minél hosszabb ideig képes legyen megőrizni, illetve 60 ml/perc érték felett tartani. 30–59 ml/perc GFR érték között közepes, 15–29 ml/perc közötti

2. táblázat. A krónikus veseelégtelenség stádium beosztása

Veseállapot	GFR (ml/perc/1,73 m ²)	Gyakoriság hypertoniás betegekben (5) ^a
1. Egyéb renalis eltérések ^b	≥90	51,9
2. Enyhe veseelégtelenség (VE) ^c	60–89	34,4
3. Középsúlyos, krónikus VE	30–59	4,3
4. Súlyos, krónikus VE	15–29	0,2
5. Végállapotú veseelégtelenség	<15	0,1

^a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regisztere

^b Microalbuminuria, proteinuria, haematuria, strukturális veseelváltozás (reflux, polycysta), biopszia-szöveti elváltozás

^c Enyhe veseelégtelenség egyéb renalis eltérés valamelyike nélkül: nem krónikus veseelégtelenség

értéknél súlyos, 15 ml/perc alatti értéknél pedig végállapotú veseelégtelenségről beszélünk. A cardiovascularis kockázat szempontjából a 60 ml/perc alatti GFR érték a vízválasztónak tekinthető (3. táblázat). A GFR értéket tulajdonképpen minden hypertoniás és diabeteses beteg gondozása során rögzíteni kell legalább évente, hogy a renalis progresszió mértéke mérhető legyen (5).

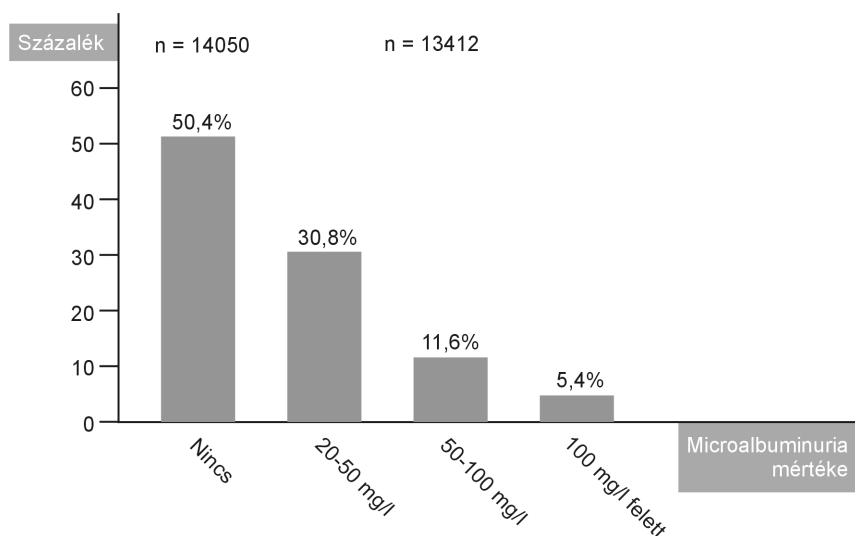
Az epidemiológiai és a klinikai vizsgálatok alapján is állítható, hogy a húgysavszint gyakran magas a fokozott cardiovascularis kockázatú betegekben, így obesitasban, hypertoniában, zsírsavanyagcsere zavarban, inzulinrezisztenciában, azaz kardiometabolikus szindrómában. Úgy tűnik, hogy a magas húgysav érték emeli a cardiovascularis és ösztörtalitást. A hyperurikaemia és a cardiovascularis

események, illetve mortalitás közötti korreláció különösen erős hypertoniás betegeknek, szírelégtelenségben és a diabetes mellitus 2-es típusú eseteiben.

Hypertoniában az emelkedett szérumszén-dioxid szint a megváltozott renalis keringéssel is kapcsolatban áll, legvalószínűbben a vese érrendszerének érintettségét jelzi. Hypertoniás betegekben az endothel-diszfunkciót jelző microalbuminuria szignifikáns összefüggést mutat a szérumszén-dioxid szinttel.

A vese csökkent vérátáramlása microvascularis károsodáson keresztül szöveti ischaemiát okoz, ennek következménye a renalis húgysavtranszport zavara és ennek következtében emelkedik a húgysavszint. A másik mechanizmus, mely hypertoniásokban hyperurikaemiahoz vezethet, az extracelluláris folyadékter csökkentése. Legújabb vizsgálatok és epidemiológiai adatok is amellel szólnak, hogy a hyperurikaemia nemcsak következménye, hanem oka is lehet a hypertoniának. Hyperurikaemia esetén a húgysav ismert antioxidáns hatása elvész, és fokozódik a reaktív oxigénszármazékok képződése.

Tekintettel arra, hogy a húgysav normálértéken antioxidáns hatású, viszont emelkedett szintje már oxidatív stresszhatást jelent, mind a kifejezetten csökkent, mind pedig a normális határokon túli értéke is kockázati tényező. A húgysavszint gyógyszeres csökkentése javasolt férfiakban 380 µmol/l és nőkben 360 µmol/l felett. Az is javasolt, hogy ne menjen a húgysavszint 200, nőkben 150 µmol/l alá.



3. ábra. A microalbuminuria gyakorisága az „Érgondnok Program”-ban a hypertoniás és/vagy 2-es típusú diabeteses betegekben

A hazai terápiás gyakorlatot és a húgysavszint szempontjából is jól vizsgálható epidemiológiai adatokat és kockázatértékelési lehetőséget fogunk megismerni a háziorvosi HURAC (*Hungarian Uric Acid Study*) vizsgálatból.

Végeredményben az emelkedett húgysavszint a nemzetközi irodalmi adatok alapján kockázati tényező, a hazai ajánlásban azonban az önálló rizikófaktorok kerültek be, ezért jelenleg még nem szerepel például a tünetmentes nagy kockázatú csoport rizikói között. Ettől függetlenül mérése és emelkedett szintjének csökkentése elsősorban hypertoniás és diabeteses betegekben feltétlenül javasolt, különösen azért mert a csökkentésre hatékony gyógyszer áll rendelkezésünkre (allopurinol) és a terápiás eredmény jól monitorozható (6).

Az atherosclerosis előrehaladtának értékére és mértékére az artériás stiffness (érfali rugalmatlanság) vizsgálatával kaphatunk választ. Az elastikus erek csökkent tágulékonysága a nagyobb cardiovascularis rizikónak nemcsak jelzője, hanem a centrális systolés nyomás növelésén és a diastolés nyomás csökkentésén keresztül, patogenetikai tényezője is. Az artériás stiffness klinikai gyakorlatban elterjedt mérőszámai közül a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) a nagyerek tágulékonyságának direkt leképezése, és a PWV független prognosztikus jelentőségéről gyűlt össze a legtöbb adat. Az augmentációs index (AIx) ugyanakkor, a pulzushullám visszaverődésének hatását is figyelembe veszi, így a centrális nyomásviszonyokat jobban

írja le, így a két módszer egymást kiegészítő információkkal szolgál.

Keresztmetszeti vizsgálatokban az életkor mellett a PWV és AIx összefüggést mutat a tradicionális és nem tradicionális rizikófaktorokkal. Külön említést érdemel az érfali tágulékonyság összefüggése a magas vérnyomással és krónikus vesebetegséggel. Hypertonia esetén természetesen nő a AIx és PWV értéke az érfalra ható feszülés növekedése miatt, ugyanakkor újabb feltételezések szerint azonos átlagvérnyomásra történt korrekció után a nagyerek tágulékonysága inkább javul. A krónikus veseelégtelenség és érfali tágulékonyság összefüggésének kitüntetett jelentősége abban van, hogy ez az a betegség, ahol az érfali tágulékonyság önálló prognosztikus jelentőségéről először szereztünk adatokat. A rizikófaktorok mellett a célszervkárosodások (balkamra-hypertrophia, diastolés diszfunkció, microalbuminuria, intima-média vastagság) illetve a cardiovascularis megbetegedések is csökkent érfali tágulékonysággal, nagyobb AIx-szel és PWV-vel járnak. Mindezek ismeretében nem meglepő, hogy mind az AIx, mind az PWV kapcsolatot mutat a cardiovascularis események globális rizikóját jelző különböző pontszámokkal (Framingham, SCORE).

Az AIx és a PWV, a klasszikus rizikófaktoroktól független prognosztikus tényezők a cardiovascularis morbiditás és mortalitás tekintetében, elsősorban idős személyeknél. Ugyanakkor alig rendelkezünk információval a PWV prognosztikus szerepéről fiatal, egészségesnek, kis rizikójú egyénekre vonatkozóan. A vizsgálatok nem ad-

nak választ arra az alapvető kérdésre sem, hogy az érfali tágulékonyság terápiás befolyásolása megváltoztatja-e a cardiovascularis rizikót. Más szóval, az érfali merevség jelzője vagy patogenetikai tényezője-e a cardiovascularis események bekövetkeztének? A kérdésekre csak a további követéses vizsgálatok eredményei alapján kaphatunk választ (9). Hypertoniás betegekben a kockázatbecsléshez szükséges, javasolt kiegészítő diagnosztikus vizsgálatnak tekinthetjük az artériás stiffness mérést (a carotis-brachialis, vagy a brachialis-femorális klasszikus módszerekkel), de jelenleg szűrővizsgálatra alkalmatlannak gondoljuk. A III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencia döntése alapján ezért nem került be az önálló kockázati tényezők sorába a tünetmentes, nagy kockázatú betegek csoportjában sem.

Összefoglalva, a kockázati és célértékeket hypertonia betegségben, azt mondhatjuk, hogy a vérnyomáscsökkentés vonatkozásában a célérték elérése az alapvető, tehát hypertoniás populációban 140/90 alatt kell legyen a vérnyomás. Diabeteses és nephropathiás, stroke-on és szívinfarktuson átesetteknél, metabolikus szindrómás és krónikus veseelégtelen betegeknek pedig 130/80 Hgmm alatti a kívánt érték. A microalbuminuria megszüntetése, vagy 30 mg/nap ürítés alá szorítása a terápiás cél. A glomerulus-filtrációs ráta értéke pedig 60 ml/perc alatt jelent fokozott cardiovascularis kockázati értéket, tehát a nefroprotektív és vérnyomáscsökkentő terápiával a cél a GFR-csökkenés folyamatának időbeli eltolása, legalább a vese-funkció adott szintű fenntartása.

IRODALOM

1. <http://www.rx.uga.edu/main/home/phrm5870/jnc7slides.pdf>.
2. A hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei 2008. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. Szerk.: Kiss I. Hypertonia és Nephrologia 2008; 12: (közlés alatt).
3. Kiss I, Schanberg Zs, Páll L, Alföldi S, Farsang Cs, Barna I, deChâtel R, Kékes E: A célvérnyomás elérésének programja: „Éljen 140/90 Hgmm alatt!”. Motesz Magazin 2007; 3-4: 38-40.
4. Kiss I, deChâtel R. A microalbuminuria előfordulása hipertónia és/vagy 2-es típusú cukorbetegségben Magyarországon, az „Érgondnok Program” eredményei alapján. Háziorvos Továbbképző Szemle 2006; XI: 308-312.
5. Kiss I. A krónikus veseelégtelenség epidemiológiája és rizikója Magyarországon. Háziorvos Továbbképző Szemle 2005; 10: 163-165.
6. Kiss I. Az emelkedett húgysavszint szerepe és jelentősége hypertonia betegségben és krónikus veseelégtelenségben. Motesz Magazin 2007; 3-4: 84-86.
7. Tislér A, Fekete CsB, el Hadj Ottmane T, Egresits J, Kiss I. Az érfali tágulékonyság mérésének gyakorlata és kilinkai jelentősége. Hypertonia és Nephrologia 2005; 9: 157-164.

Az obstruktív alvási apnoe és a cardiovascularis kockázat

Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk

Alföldi Sándor

Főv. Önk. Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (1):7–8.

A közlemény a III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencia hypertoniára vonatkozó kezelési ajánlásainak tudományos háttéranyaga, amely egyidejűleg megjelenik a Metabolizmus hasábjain.

Kulcsszavak: obstructív alvási apnoe, hypertonia, cardiovascularis kockázat

Key-words: obstructive sleep apnea, hypertension, cardiovascular risk

Levelezési cím:

Dr. Alföldi Sándor
Főv. Önk. Szent Imre Kórház,
Kardiometabolikus Centrum
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

EPIDEMIOLOGIA ÉS DIAGNOSZTIKA

Az obstruktív alvási apnoe (OSA) gyakori kórkép, a lakosság mintegy 5%-át érinti, közülük elsősorban a férfiakat (1). Az OSA-nak négy fő klinikai tünete van: a nappali aluszékonyság, a gyakori éjszakai felébredések nycturiával, a reggeli gyengeség fejfájással vagy anélkül és a súlyos horkolás. Az OSA gyakran látható elhízott egyénekben, egyéb társuló rizikófaktorok hiányában is. A fő rizikófaktorok közé sorolják még az életkort, a dohányzást, az alkoholfogyasztást és mindenekelőtt a horkolást előidéző felső léguti rendellenességeket.

A diagnózis felállításához segít az ambulanter is végezhető respiratorikus poligráfia, de az aranystandard az alváslaboratóriumi polyszomnográfia vizsgálata. Az OSA diagnózisa és klasszifikációja az obstruktív apnoék és hypopnoék óránkénti száma, azaz az apnoe-hypopnoe index (AHI) alapján történik: az OSA kritériuma klinikai tünetek esetén:

- AHI > 5, AHI = 15-30 esetén közepes súlyos,
- efelett pedig súlyos OSA-ról beszélünk.

AZ OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOEHOZ TÁRSULÓ HYPERTONIA PREVALENCIÁJA ÉS JELLEGZETESSÉGEI

A hypertonia prevalenciája OSA esetén megközelíti a 60%-ot és az AHI-val arányosan növekszik (2). A hypertoniás betegek körében az OSA prevalenciája mintegy 30%, ennél jelentősen nagyobb a terápiarezisztens hypertoniások körében (3). A hajlamosító tényezők között a hasi obesitas és a hyperinsulinaemia emelhető ki. Az OSA-ban szenvedő betegeknek azonban magasabb az éhomi vércukor, inzulin és hemogloblin A_{1c}-szintjük, mint az alvási apnoében nem szenvedő, testsúly szerint illesztett egyénekben (4). Az éjszakai apnoék következtében kialakuló szimpatikus aktiváció a nappali időszakra áthúzódva válthatja ki az emelkedett nappali vérnyomást. Az OSA-hoz társuló hypertonia jellegzetesen izolált diasztolés formában kezdődik és gyakori a non dipper kórforma, amikor a 24 órás ABPM vizsgálat során elmarad az éjszakai vérnyomáscsökkenés (5). Kisebbségi randomizált, kontrollált tanulmányok azt mutatták, hogy az alvási apnoe folyamatos pozitív nyomású légsín (CPAP) kezelése szignifikánsan, 5-10

Hgmm-rel csökkenti mind az éjszakai mind a nappali vérnyomást (6). OSA-hoz társult hypertonia esetén a bal-kamra hypertrophia szignifikánsan gyakoribb a vérnyomástól függetlenül is és előfordulása növekszik az OSA súlyosságával (7).

AZ OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE ÉS A CARDIOVASCULARIS KOCKÁZAT

Egyértelműen bizonyított, hogy az OSA cardiovascularis eseményeket idézhet elő és súlyosbíthat. Az OSA okozta éjszakai stressz elősegíti szignifikáns coronariabetegekben az éjszakai ischaemia kialakulását (8). Emellett a szívinfarctus, a szívelégtelenség, az arrhythmia, és a vezetési zavarok előfordulása is gyakoribb. Az anamnézisben szereplő horkolás biztosan fokozza a stroke kockázatát (9). Az obstruktív alvási apnoe prevalenciája magas a stroke-os betegek esetében és ez kedvezőtlenebb kimenetellel járhat együtt (10). Az OSA egyértelműen fokozza az éjszakai hirtelen szívhalál kockázatát az általános populációhoz képest (21 vs 16%, $p < 0,001$) is (11). Egy nagy betegszámú, 10 éves követéses megfigyeléses vizsgálat szerint a

középsúlyos-súlyos OSA-ban szenvedő férfiakban (apnoe-hypopnoe index >20/óra) a cardiovascularis mortalitás kockázata extrém mértékű volt (8 év alatt >40%) és az adekvát CPAP kezelés ezt a kockázatot igen jelentősen mérsékelte (12).

A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián az OSA az újabb („emerging”) kockázati tényezők között jelentős hangsúlyt kapott; az új kardiometabolikus rizikófaktorok közé sorolták be (emelkedett húgysavszint, inzulinrezisztencia,

Lp(a), Apo B, Apo A1, CRP, PAI-1), ezektől azzal különböztetve meg, hogy az OSA nemcsak kockázatjelző, hanem bizonyos szintjén túl (apnoe-hypopnoe index >20/óra) önmagában is nagy rizikót jelző állapot.

Irodalom

1. Young T, Peppard P, Gottlieb D. The epidemiology of obstructive sleep apnoea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217–1239.
2. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*.2000;283:1829-1936.
3. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003;21:241-247.
4. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-676.
5. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male non-dippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1227-1233.
6. Pepperell JC, Ramdassingh-Dok S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-210.
7. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990; 8:941–946.
8. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345:1085-1087.
9. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology*. 1992;42:75-81.
10. Dyken ME, Skomer VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401-407.
11. Gami AS, Howard DE, Olson EJ et al. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea, *N Engl J Med*, 2005; 352, 1206-1214.
12. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al, Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study *Lancet* 2005; 365: 1046–53.

Az anyagcsere-paraméterek monitorozásának aktuális gyakorlata és eredményei a losartan/hydrochlorothiazid fix kombinációs tablettá alkalmazása mellett

Az Effectiveness of Hyzaar FORTE in Real-life Practice (EFFORT) vizsgálat eredményei

Farsang Csaba¹, Toka Krisztián², Borgulya Gábor²

¹Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház Kardiometabolikus Centrum

²ConsultArt Tanácsadó Kft.

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (1):9–14.

ÖSSZEFOGLALÁS *Előzmények és a vizsgálat célja:* Ismert a thiazid típusú diuretikumok kedvezőtlen anyagcserehatása (hypokalaemia, hyperurikaemia, hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia). Az antihypertensiv kombinációknak a thiazidok gyakori, fontos komponensei, ezért fontos tudni, hogy a thiazidok alkalmazásakor a kezelőorvosok ellenőrzik-e a betegek anyagcsere-állapotát, s hogy az anyagcserehelyzet romlása bekövetkezik-e a thiazid kezelést követően a mindennapi gyakorlatban.

Betegek és módszerek: A felvetett kérdés tisztázására retrospektíve a hypertonia szakambulanciákon kezelt olyan hypertóniás betegek adatait gyűjtöttük össze és értékeltük, akiket a bevételestől már legalább 6 hete losartan 100 mg + hydrochlorothiazid 25 mg kombinációval (Hyzaar Forte) kezelték.

Eredmények: A Hyzaar Forte kezelésre történt áttérés után a betegekben ritkábban ellenőrizték az anyagcsere állapotát, kissé, de szignifikánsan csökkent a szérum húgysavszint, nem változott a vércukor- és a káliumszint, jelentősen csökkent a vérnyomás, és nagyobb volt a normalizációs ráta (<140/90 Hgmm-es vérnyomást elérők aránya). A betegek ugyanakkor kevesebb mellékhatásról tettek említést.

Következtetések: Az anyagcsere befolyásoló antihypertensiv kezeléskor a betegek metabolikus állapotának ellenőrzésére nagyobb hangsúlyt kell helyezni. A mindennapi gyakorlatban a hypertonia szakambulanciákon kezelt betegek thiazid kezelésének előnytelen metabolikus hatása nem bizonyítható. Ennek hátterében a betegek jobb gyógyszeres és nemfarmakológiai (diétás) kezelésének hatása feltételezhető.

Kulcsszavak: losartan, hydrochlorothiazid, Hyzaar Forte, metabolikus paraméterek

SUMMARY Background and objectives: The unwanted metabolic effects (hypokalemia, hyperuricaemia, hypertriglyceridemia) of thiazide-type diuretics are well known. Thiazides are frequent and important components of antihypertensive combinations therefore it is important to know if and how physicians control the metabolic parameters of patients, and whether unwanted metabolic side effects of thiazides appear in the everyday practice.

Patients and methods: We organized a retrospective analysis of data of patients treated in hypertension outpatient departments by the combination of losartan 100mg + hydrochlorothiazide 25 mg (Hyzaar Forte) for at least 6 weeks.

Results: after switching from previous therapy to Hyzaar Forte the frequency of metabolic control of patients significantly decreased, serum uric acid level significantly decreased, while no change occurred in blood sugar and potassium levels. Blood pressure significantly decreased and the normalization rate (BP<140/90 mm Hg) significantly increased during the Hyzaar Forte treatment period, and side effects of drugs were less frequently reported by the patients.

Levelezési cím:

Prof. Dr. Farsang Csaba
Szent Imre Kórház
Kardiometabolikus Centrum
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
E-mail: csaba.farsang@gmail.com

RÖVID TARTALOM

Előzmények
Módszerek
Eredmények
Megbeszélés

Conclusions: Greater emphasis should be put on the control of metabolic state of patients treated by metabolically active antihypertensive drugs. The unwanted metabolic side effects of thiazides administered to patients in hypertension outpatient departments cannot be proved. The better pharmacological and non-pharmacological (diet) treatment of hypertensive patients might explain these favourable results.

Key words: losartan, hydrochlorothiazid, Hyzaar Forte, metabolic parameters

ELŐZMÉNYEK

Athiazid típusú diuretikumokkedvező preventív hatásait a cardiovascularis események (myocardiuminfarctus, stroke) megelőzésében számos randomizált placebokontrollos klinikai tanulmány bizonyította (pl. *MRC, SHEP*)(1, 2). Arra vonatkozó vizsgálati adatok is rendelkezésre állnak, miszerint a béta-blokkolókkal és a diuretikumokkal történő kezelés csökkentheti az inzulinérzékenységet, ezért növelheti a vércukorszintet és ezáltal a diabetes kifejlődésének valószínűségét. Ugyanakkor a vizsgálatok post-hoc analízise azt mutatta, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS)gátlása az összehasonlított kezelésekhez (placebo, béta-blokkoló, thiazid, kalciumantagonista) képest kisebb diabetesincidenciával járt, de nem kizárta szerek antidiabetogén hatása sem (3, 4, 5). Ismert továbbá, hogy az angiotenzin-II-antagonisták (AIIA) egyes thiazidspecifikus anyagcsere-mellékhatások (hypokalaemia, glükózintolerancia) ellen hatnak, és az AIIA-közül a losartan direkt vesetubularis hatásánál fogva még a húgysavürítést is fokozza. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a 25 mg hydrochlorothiazid (HCTZ)+ 100 mg losartan fixkombinációja (HyzaarForte) kevesebb metabolikus mellékhatással (pl. hyperurikaemia) jár, mint a csak HCTZ-történő kezelés (6, 7).

Az új terápiás irányelvekben ugyanakkor előtérbe kerülnek a fixkombinációk a magas vérnyomású betegek kezelésére, hiszen egy kombinációval gyorsabban és hatékonyabban lehet a magas vérnyomású beteg vérnyomását a céltértékre beállítani, mintha egy vagy két komponenst később adnánk hozzá a kezeléshez. A fixkombinációk előnye az, hogy egy tablettában kapja meg a beteg a két hatóanyagot, és azáltal, hogy nem két tablettát kell bevenni, a beteg terápiás együttműködése sokkal jobb lehet. Felmerül az a kérdés is, hogy a 25 mg-os napi thiazid dózis alkalmazásakor milyen gyakorisággal kell az anyagcsere-paramétereket vizsgálni.

A Hyzaar Forte kezelés mindennapi gyakorlatban történő alkalmazását és a terápia közben végzett anyagcserekontrollt kívántuk megközelíteni az *Effectiveness of Hyzaar FORTe in real-life practice* (EFFORT) vizsgálat.

Mindemellett további adatokat kívántunk gyűjteni a Hyzaar Forte vérnyomásmékontrollban játszott szerepére és a beteg életminőségére gyakorolt hatására, melyet jelentősen befolyásol a készítmény tolerálhatósága is. Erre vonatkozó vizsgálat ugyanis e szerrel korábban nem történt. Az EFFORT vizsgálat arra a kérdésre is választ adhat, hogy hogyan érvényesül az ajánlások fix kombinációkra vonatkozó elve, illetve melyek azok a hatóanyagok, hatóanyagcsoportok, amelyeket felváltanak ezzel a fix kombinációval.

MÓDSZEREK

A vizsgálat felépítése. Hypertonia-szakrendelések reprezentatív országos mintáján alapuló, retrospektív követéses (kohorsz-) vizsgálat történt egy betegvizittel. Vizsgálati centrumok tehát a hypertonia-szakrendelések (25 centrum, centrumonként 20 beteg) voltak. Az adatgyűjtési periódus 2007. januártól novemberig tartott. A vizsgálatot végül 15 centrum fejezte be összesen 213 beteg bevonásával.

Betegek. A Magyarországon hypertonologus minősítéssel rendelkező orvosok által gondozásba vett hypertoniás betegek adatait analizáltuk, akiket orvosuk legalább 6 hétig Hyzaar Forté-val kezelt. A bevételi és kizárási kritériumokata 1. táblázat, a betegek kórelőzményét a 2. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

Beválasztási és kizárási kritériumok az EFFORT vizsgálatban

Bevételi kritériumok:

1. Magas vérnyomású beteg, aki gyógyszeres kezelést igényel, és ami miatt a beteg hypertonia szakrendelésen szakorvosi ellátásban részesül.
2. A bevételeztést megelőzően legalább 6 hete a beteg Hyzaar Forte kezelést kapott a korábbi, nem elég hatásos vagy nem tolerált kezelés helyett.
3. A betegnek a Hyzaar Forte kezelést megelőző antihipertenzív terápia során volt értékelhető szérumb-kálium, LDL- vagy összkoleszterin, triglicerid és vércukor laboratóriumi mérési adata, illetve vérnyomásmértéke.
4. A beteg életkora 18 év feletti.
5. A beteg aláírta a beleegyező nyilatkozatot.

Kizárási kritériumok:

1. A beteg életkilátása egyéb betegség miatt előreláthatóan kisebb, mint 6 hónap.
2. Nem áll rendelkezésre vérnyomásmérés adata Hyzaar Forte terápia mellett a legalább 6 hetes Hyzaar Forte terápiát követően, illetve a Hyzaar Forte-ra történt váltást megelőző terápia során.

2. táblázat

A bevételeztett betegek kórelőzménye

Kórelőzmény	Szövődmények száma	Szövődmény előfordulásának gyakorisága (%)
Dyslipidaemia	43	20,2
ISZB	41	19,2
Egyéb*	38	17,8
DM	32	15,0
Elhízás	22	10,3
Angina pectoris	19	8,9
Ritmuszavar	18	8,5
Pulmonalis embolia	11	5,2
Hyperthyreosis	9	4,2
AMI	7	3,3
Hyperurikaemia	4	1,9
Hypothyreosis	4	1,9
Műbillentyű	4	1,9
Stroke	4	1,9
Szívelégtelenség	4	1,9
CABG	4	1,9

A ritka eseményeket (esetszám <4) nem tüntettük fel.

* Egyéb eseménynek az alapbetegséggel összefüggő nagy valószínűséggel nem hozható elváltozásokat tekintettük (pl. spondylosis, discushernia, nephrolithiasis).

A 3. táblázatban foglaltuk össze a Hyzaar Forte kezelést megelőzően és a Hyzaar Forte kezelés mellett alkalmazott antihypertensív hatóanyagcsoportokat, ill. fixkombinációkat. Az első oszlopban a vizsgálatba bevásztott 213 beteg által szedett készítmények hatóanyagcsoportjait tüntettük fel, majd a Hyzaar Forte alkalmazását megelőző időszakban az adott kezelésben részesülő betegek számát és arányát.

A Hyzaar Forte indikációja 103 esetben (48,4%) a korábbi kezelés nem megfelelő vérnyomáscsökkentő hatékonysága volt, 33 esetben (15,5%) a megelőző kezelés rossz tolerálhatósága, 70 esetben (32,9%) mindkettő és 3 esetben (1,4%) egyéb indok volt. Legnagyobb arányban ACE-gátlót, ACE-gátlódiuretikum kombinációt, és AII diuretikum kombinációról váltottak az orvosok a Hyzaar Forte kezelésre. A Hyzaar Forte kezelés előtt a betegek átlagosan 1,95 készítményt használtak, Hyzaar Forte kezelés mellett ez 0,96 volt.

2. táblázat

A Hyzaar Forte kezelés előtt és a kezelés ideje alatt szedett antihypertensív készítmények

Kezelésre használt hatóanyagcsoportok	Hyzaar Forte kezelés előtt		Hyzaar Forte kezelés mellett	
	Kezelések száma	%	Kezelések száma	%
Béta-receptor-blokkoló	116	28	78	38,2
Kalciumcsatorna-blokkoló	86	20,7	62	30,4
ACE-inhibitor	78	18,8	8	3,9
Alfa-receptor-blokkoló	31	7,5	23	11,3
ACE-inhibitor + diuretikum fix kombináció	26	6,3	5	2,5
Imidazolin-1-agonista	21	5,1	18	8,8
AIIA + diuretikum fix kombináció	12	2,9	0	0
Diuretikum	12	2,9	2	1
Angiotenzin-II-receptor-blokkoló	9	2,2	0	0
ACE inhibitor + kalciumcsatorna-blokkoló fix kombináció	6	1,4	1	0,5
Alfa-2-agonista	6	1,4	2	1
Előírt gyógyszereit nem szedte	6	1,4	0	0
Béta-blokkoló + kalciumcsatorna-blokkoló fix kombináció	4	1	0	0
Béta-blokkoló + diuretikum fix kombináció	1	0,2	1	0,5
Összesen	415	100	204	100

Mintavétel. A fentebb definiált célsokaságot a Magyarországon található összes hypertonia-centrumban gondozott betegekkel közelítettük (mintavételi keret), hiszen a hypertonológus szakorvosok jó része egy ilyen centrumban (elsődleges mintavételi egység) folytat praxist. Ebből a keretsokaságból többlépcsős csoportos mintavétellel (multi-stage cluster sampling) első lépésben 25 hypertonia-centrum random kiválasztása történt stratifikáció nélkül, majd második lépésben a kiválasztott centrumokon belül 20 betegből álló, szisztematikus mintát kértünk. Ez utóbbi, szisztematikus mintavétel azokat a gondozott betegeket célozta meg, akiknél időben a legközelebb (legújabbban) történt a Hyzaar Forte kezelés indítása, és egyébiránt megfeleltek a bevételi/kizárási kritériumoknak. Az orvos csak ezt az időbeli szelekciót alkalmazhatta a szelekciós torzítás minimalizálása végett. A vizsgálat végére 15 centrumból összesen 213 beteg beválasztására került sor.

Célkitűzések. A vizsgálat *elsődleges célja* volt annak meghatározása, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban a hypertonia-specialisták a 25 mg/nap HCTZ-tartalmazó (Hyzaar Forte) kezelés folyamán a nagyobb HCTZ dózissal összefüggésbe hozott metabolikus (kálium-, glükóz-, lipid- és húgysav-) abnormalitások monitorizálása céljából milyen arányban véggez(tet)nek laborvizsgálatokat. *Másodlagos cél* volt a Hyzaar Forte gyakorlati hatékonyságának (eredményességének) mérése a korábbi antihypertensív terápiával nem megfelelően kontrollált és/vagy azt nem toleráló betegek körében. Harmadlagos cél volt a Hyzaar Forte gyakorlati tolerálhatóságának értékelése a korábbi antihypertensív terápiával nem megfelelően kontrollált és/vagy azt nem toleráló betegek körében. Az eredmények analízise segítséget nyújt véleményalkotásunkhoz arról, hogy a 25 mg/nap HCTZ hatékonyan és biztonságosan alkalmazható-e hazai viszonylatban.

Adatgyűjtés. Az adatgyűjtést tervezetten 25 vizsgálati centrumban kívántuk megvalósítani, amelyből végül 15 centrumban történt felmérés. Ennek oka, hogy kórházi osztályok összevonása miatt több centrumban nem vállalták a vizsgálatban történő részvételt, esetleg nem volt elég a kapacitás. A felmérés során a résztvevő 15 hypertonológusszakorvos a retrospektív adatgyűjtésre rendelkezésre álló mintegy egy év alatt losartan/hydrochlorothiazid (Hyzaar Forte) fix kombinációt szedő, azelőtt más antihypertensívummal már kezelt magas vérnyomású betegek adatait (lásd 3. bevételi kritérium – 1. táblázat) gyűjtötte össze. A kiválasztott centrumokban rendszeresen gondozták a magas vérnyomású betegeket, és megfelelő informatikai háttér is rendelkezésre állt ahhoz, hogy az adatokat össze tudjuk gyűjteni. A Hyzaar Forte hatékonyságát a vérnyomáscsökkentés mértékével, valamint a jól beállított vérnyomásúak (<140/90 Hgmm vérnyomás) arányával jellemeztük (normalizációs ráta). Csak a rendelői, higanyos vérnyomásmérővel mért értékeket (diasztolés érték: Korotkov V.) vettük figyelembe az adatgyűjtéskor. A vizsgá-

lati protokoll nem írhatott elő extra tesztek vagy méréseket, és nem módosíthatta a betegellátás módját vagy időpontját, hiszen retrospektív adatgyűjtés történt (beavatkozással nem járó vizsgálat). A betegek személyes adatait nem rögzítettük; ők kizárólag vizsgálati kódszámukkal azonosíthatók. Az adatgyűjtés és a vizsgálat lebonyolítása az Orvosok Világszövetsége Helsinki Deklarációjában foglaltaknak, az ICH-GCP irányelveinek, illetve a hatályos jogszabályoknak megfelelően történt. A vizsgálat protokollját az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT-TUKEB) előzetesen jóváhagyta.

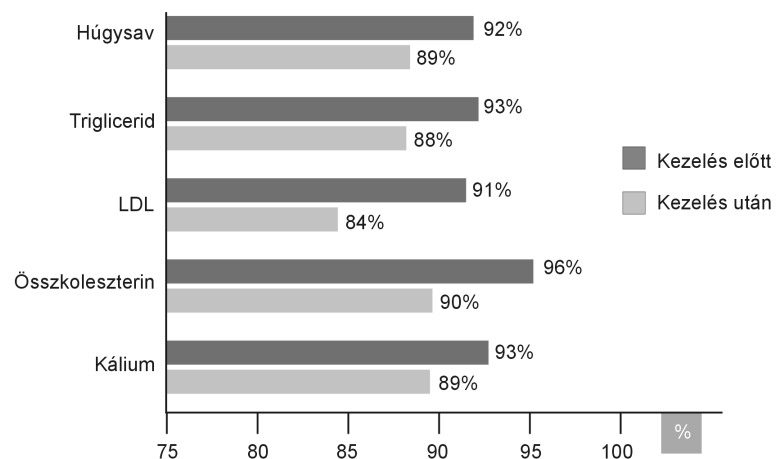
Adatelemzés. A terápiaváltást megelőző antihipertenzív kezelés melletti utolsó elérhető és értékelhető adatokat (beleértve a váltást előíró szakorvosi ellátás adatait) összehasonlítja a váltást követő adatokkal (vérnyomásértékek, kálium, glükóz, lipid, húgysav, betegség- és terápia-specifikus panaszok). A betegek adatait összesítésében, valamint a gyógyszer-váltást megelőző antihipertenzív terápia jellege alapján (monoterápiáról vagy kombinációs terápiairól történt-e a gyógyszer-váltás), illetve az alapbetegség súlyossági beosztásának változása alapján (I-II-III fokú hypertonia) elkülönített alcsoportokban is elemezzük deskriptív statisztikai módszerekkel.

EREDMÉNYEK

A hypertonia minősített orvosok 213 Hyzaar Forte-val kezelt beteg adatait gyűjtötték össze. A betegek 61,5%-a nő, 38,5%-a férfi volt, átlagéletkoruk 68 ($\pm 7,77$ SD) év. Az anamnézisben a betegek 20,2%-ában dyslipidaemia és 19,2%-ában ischaemiás szívbetegséget állapítottak meg, és a betegek 15%-ának volt diabetes mellitusa.

A laborvizsgálatok a betegek többségében (80-90%-ban) megtörténtek, noha a Hyzaar Forte kezelés ideje alatt relatíve kevesebb betegben, mint az azt megelőző időszakban (1. ábra).

A szérumszintje a Hyzaar Forte kezelés alatt szignifikáns mértékben $-15,16$ mmol/l-rel alacsonyabb volt ($p < 0,01$), míg a szérumszintje nem különbözött szignifi-



1. ábra. A mért laborparaméterek vizsgálati aránya a Hyzaar Forte kezelést megelőzően és a Hyzaar Forte kezelés alatt

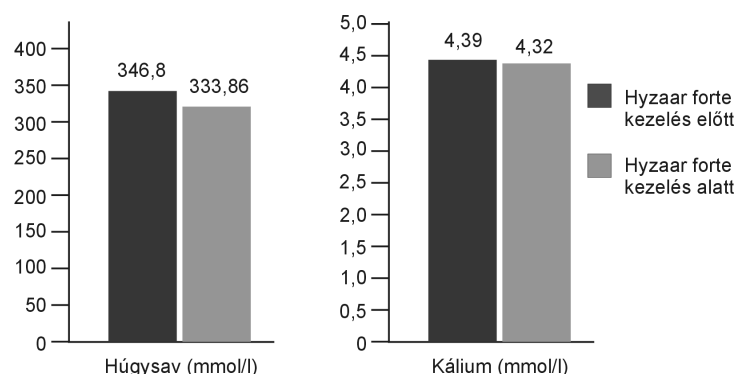
kánsan ($-0,081$ mmol/l, $p = 0,092$) a megelőző kezelés értékétől (2. ábra). Az összkoleszterin és az LDL-Gszintje a Hyzaar Forte kezeléskor szignifikáns mértékben alacsonyabb volt, míg a triglicerid nem különbözött a kezelés előtti értéktől.

Az éhomi vércukorértéket 27 bevizsgált betegnél ismertük a Hyzaar Forte előtt is és a kezelés alatt időszakból. Ezen adatok szerint a kezelés előtti éhomi vércukorértékek átlaga $5,95$ mmol/l volt, a Hyzaar Forte kezelés alatt mért értékek átlaga pedig $5,94$ mmol/l, a különbség nem szignifikáns ($p = 0,41$).

A kezelés előtti időszakban a betegek systolés vérnyomásértékeinek átlaga $159,0 \pm 18,5$ Hgmm, a diastolés vérnyomását pedig $93,5 \pm 10,7$ Hgmm volt. Hyzaar Forte kezelés mellett a systolés vérnyomásértékek átlaga $136,1 \pm 10,7$ Hgmm (a csökkenés $22,6$ Hgmm), a diastolés átlag $82,3 \pm 7,6$ Hgmm (a

csökkenés $11,1$ Hgmm) volt. A már előzőleg kezelt hypertoniás betegek 14%-os systolés vérnyomáscsökkenése és a 12 %-os diastolés vérnyomáscsökkenése egyaránt szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,01$ mindkét esetben) (3. ábra).

A normalizációs ráta a Hyzaar Forte kezelést megelőző időszakban mindössze 10,32 % volt, s ekkor átlagosan két vérnyomáscsökkentő készítményt kaptak a betegek. A Hyzaar Forte kezelés mellett a normalizációs ráta lényegesen magasabb 76,99% volt, és a Hyzaar Forte mellett átlagosan egy vérnyomáscsökkentő készítményt alkalmaztak. A Hyzaar Forte kezelés előtt a betegek által tapasztalt és a Hyzaar Forte kezelés mellett tapasztalt kellemetlen mellékhatások előfordulását is vizsgáltuk a felmérés során. Általában elmondható, hogy a Hyzaar Forte kezelés mellett kevesebb mellékhatást tapasztaltak a betegek (4. ábra).

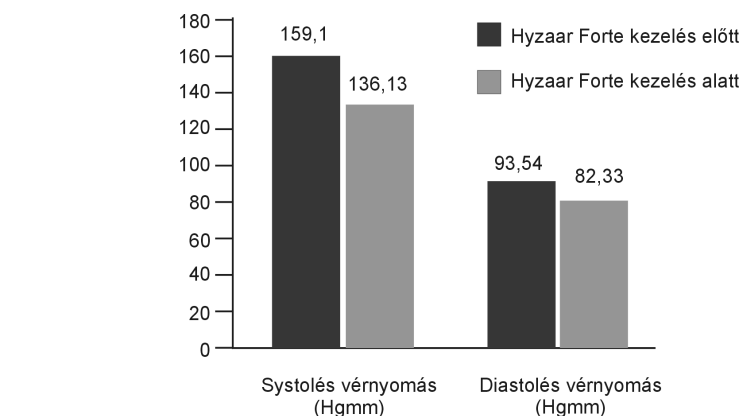


2. ábra. A szérumszintje és káliumszintjének változása a Hyzaar Forte kezelést megelőzően, ill. a kezelés alatt

MEGBESZÉLÉS

A vizsgálatban egy konkrét kombináció hatékonyságát és biztonságosságát vizsgáltuk meg, nevezetesen az angiotenzinreceptor-blokkolólosartan és a mellé adott, egyébként széles körben alkalmazott diuretikum, a HCTZ nagyobb dózisu fix kombinációját. Ennek előnyét már nagyon sok vizsgálat bizonyította. ALIFE vizsgálat, amelyben a betegek mintegy 66%-a ezt a kombinációt kapta, akkor még nem fix kombinációként, hanem külön-külön komponensként (8). A LIFE vizsgálatban a losartan alapú antihypertenzív kezelésben részesülő betegek körében 25%-al kisebb volt az újonnan kialakult diabetes aránya, mint az atenolol alapú kezelésben részesülőekben, miközben a vérnyomáscsökkenés mértéke hasonló volt. A LIFE vizsgálat diabeteses betegek adatait analizáló alcsoportjában ugyanilyen mértékben volt kisebb a cardiovascularis halálozás és 39%-kal az összhálaózás a losartanra alapozott kezelés esetén, mint az atenolol terápia alkalmazásakor.

Emellett arra vonatkozó vizsgálati adatokat is ismertettek, melyek szerint a béta-blokkolókkal és diuretikumokkal történő kezelés növeli a diabetes mellitus keletkezésének valószínűségét, azonban kevés adat lá-

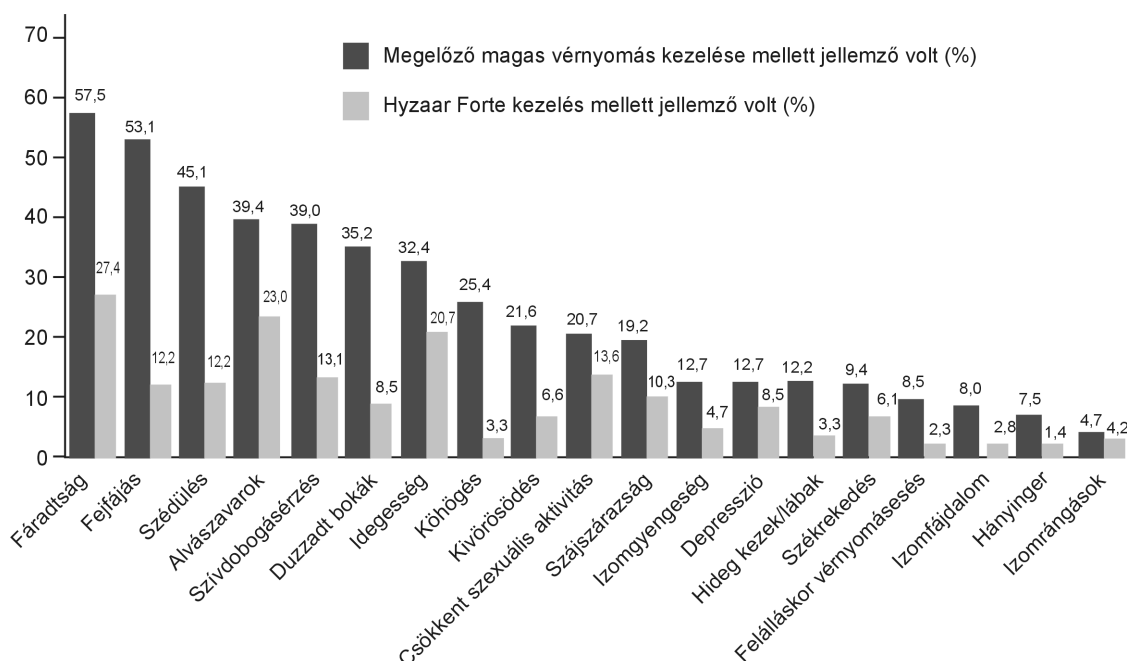


3. ábra. A systolés és a diastolés vérnyomás a Hyzaar Forte kezelés alatt a megelőző vérnyomáscsökkentő kezeléshez hasonlítva

tott napvilágot arra vonatkozóan, hogy a diuretikus kezelés folyamán kifejlődött diabetes mellitus mekkora cardiovascularis többletkockázatot jelent. A hosszú távú, 14,3 éves átlagos követési idejű SHEP vizsgálat által szolgáltatott adatok azt mutatták, hogy a diabetes jelenléte a vizsgálat kezdetén és az újonnan kialakult diabetes a placebocsoportban a vizsgálat időtartama alatt hasonló cardiovascularis kockázattal járt, míg a thiazidkezelésben részesült betegek körében az újonnan kialakult diabetes nem befolyásolta szignifikánsan a cardiovascularis rizikót és az öszmortalitást. Tehát elképzelhető, hogy a thiazidok hyperglykaemizáló

hatása rövidtávon reverzibilis, és hosszú távon nem vezet CV-kockázat fokozódáshoz. Ennek a kérdésnek a tisztázása további vizsgálatokat igényel. ARAA Sgátlása az citált vizsgálatokban az összehasonlított kezelések -hez képest kisebb vércukorszint-emelkedéssel járhatott, de nem kizárt a RAA Sgátló szerek antidiabetogén hatása sem (3-5).

A nemrégiben napvilágot látott *Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance* (STAR) vizsgálat eredményei szerint a HCTZ plusz losartan kezelésben részesült betegcsoportban rosszabb cukoranyagcsere-paramétereket (cukorterhelési görbe 2 órás értéke) tapasztaltak, s e be-



4. ábra. A Hyzaar Forte kezelés előtt és alatt a betegek által átélt kellemetlen mellékhatások előfordulásának gyakorisága

tegcsoporthban több új diabetes is keletkezett, mint a kalciumantagonistával (verapamil) plusz RAAS-gátlóval (trandolapril) kezelt betegekben (9). Igen fontos azonban, hogy a losartan + HCTZ kombináció a vizsgálat folyamán jobb vérnyomáskontrollt biztosított, mint a verapamil + trandolapril kombináció, hiszen a 130 Hgmm alatti vérnyomásúak aránya a vizsgálat 12. és a 26. hetében is szignifikánsan nagyobb volt (58,9%) a losartan + HCTZ kombinációt szedő betegek körében. Ezzel szemben a verapamil + trandolaprilal kezelt betegekben 47,3% volt ez az arány ($P = 0,047$) a 12. héten. Ugyanez 59,0% versus 46,0% volt a 26. héten ($P = 0,009$). Ez a különbség a vizsgálat végén ugyan már nem volt szignifikáns (60,8% vs. 49,6%; $P = 0,06$), mert a verapamil + trandolapril kombináció mellé több kiegészítő antihipertenzívumot kellett adni, mint a losartan + HCTZ mellé (56% versus 44%; $P = 0,053$) (9).

A kezelés során kialakuló vérnyomáscsökkenés jelentőségére utal a VALUE vizsgálat, amelyben a kezdetben nagyobb vérnyomáscsökkenést mutató, amlodipinnel kezelt betegekben kisebb volt a stroke és a myocard-

diuminfarctus gyakorisága, mint valsartannal kezelt betegekben (10).

Az EFFORT vizsgálat eredményei szerint a Hyzaar Forte kezelés előtt sem és alatta sem ellenőrizték minden betegben az anyagcsere állapotát, sőt, a gyógyszerkezelés után ezen ellenőrzésekben részesült betegek száma szignifikánsan csökkent. Ennek ellenére a magyar hypertonológusok gyakorlata ebben a tekintetben sokkal jobb volt, mint az olaszországi átlag (12). Ennek magyarázata az lehet, hogy a vizsgálatba Magyarországon hypertonológus specialistákat vontunk be. Ez is hozzájárulhatott azon eredményünkhöz, mely szerint a Hyzaar Forte nem befolyásolta kedvezőtlenül a betegek anyagcsere-állapotát jellemző laboratóriumi értékeket, sőt, a szérumban a húgysavszint szignifikánsan, 15,16 mmol/l-re csökkent. A húgysavanyagcsere ilyen kedvező változásai részben magyarázhatóak lennének a losartan uricosuriás hatásával, de az eddigi vizsgálatok inkább azt mutatták, hogy a losartan csupán csökkenteni tudta a HCTZ húgysavszintet fokozó effektusát (11). Átvárt kedvezőtlen hatások (káliumszint-csökkenés, vércukorszint-emelkedés) elmaradása minden bizonnyal nem a Hyzaar Forte

farmakodinámiás hatásával, hanem a betegeknek nyújtott kiegészítő, az esetlegesen jelentkező kedvezőtlen anyagcserehatásokat ellensúlyozó gyógyszeres, illetve nem gyógyszeres (diéta) intervencióval, esetleg az előzőleg szedett egyéb, kedvezőtlen anyagcserehatású szerek adagjának csökkentésével, illetve ezek elhagyásával, vagy a kedvező metabolikus hatású szerek alkalmazásának gyakoribbá válásával lennének kapcsolatba hozhatók. Utóbbi lehetőségekre utal, hogy a béta-blokkoló (28% vs. 38%), alfa-1-blokkoló (7,5% vs. 11,3%) és az imidazolin-II-receptor-agonista (5,1% vs. 8,8%) kezelés egyaránt gyakoribbá vált a Hyzaar Forte alkalmazásakor. Ezek a gyógyszerkezelési változtatások és a kalciumantagonisták gyakoribb alkalmazása (20,7 vs. 30,4%) is hozzájárulhatott ahhoz, hogy a váltás után jelentős mértékben 22,64/11,13 Hgmm-re csökkent a vérnyomás, ugyanis a Hyzaar Forte használatával jellemezhető periódusban a betegek jelentős részénél (76,99%) sikerült a vérnyomást normalizálni, azaz elérni a 140/90 Hgmm alatti értéket. A betegek kellemetlen tüneteit tekintve is kedvező hatást tapasztaltunk, hiszen a Hyzaar Forte kezelés mellett szignifikánsan kevesebb

IRODALOM

1. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304: 405-402.
2. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
3. Sarafidis P, Bakris GL. Antihypertensive Therapy and the Risk of New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1167-1169.
4. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963-9.
5. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3-10.
6. Beth A. Soffer, Jackson T. Wright, Jr, J. Howard Pratt, Brian Wiens, Allan I. Goldberg, Charles S. Sweet. Effects of Losartan on a Background of Hydrochlorothiazide in Patients With Hypertension. *Hypertension*. 1995;26:112-117.
7. Yves Lacourcière and Luc Poirier. Antihypertensive Effects of Two Fixed-Dose Combinations of Losartan and Hydrochlorothiazide versus Hydrochlorothiazide Monotherapy in Subjects With Ambulatory Systolic Hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2003; 16:1036-1042.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
9. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouchi K, Bacher P, Sowers J. on behalf of the STAR investigators Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-2697.
10. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. 2004 Jun 19;363(9426):2049-51.
11. Aud Høieggen, Michael H. Alderman, Sverre E. Kjeldsen, Stevo Julius, Richard B. Devereux et al., for the LIFE Study group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney International*, 2004; 65: 1041-1049.
12. Cuspidi C, Michev I, Leonati L et al, Compliance to hypertension guidelines in clinical practice. a multicentre pilot study in Italy. *J Hum Hypertens*, 2002; 10:699-703.

Pulzushullám terjedési sebesség egészséges gyermekeknél

Pulse wave velocity in healthy pediatric population

Cseprekál Orsolya¹, Kis Éva¹, Schaffer Péter¹, Fekete Bertalan Csaba², El Hadj Othmane Taha², Szabó Attila¹, Reusz György¹

¹I. számú Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

²I. számú Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (1):15–20.

ÖSSZEFOGLALÁS Az érfalrugalmasság életkorral együtt járó és az egyes kórállapotok során bekövetkező csökkenése a cardiovascularis morbiditás és mortalitás önálló, a tradicionális rizikófaktoroktól független előrejelzője. Az érfalrugalmasság neminvaszívan a pulzushullám terjedési sebesség mérésével jellemezhető. Kevés adattal rendelkezünk arról, hogy a pulzushullám terjedési sebesség hogyan változik gyermekkorban, és milyen tényezőkkel mutat összefüggést.

Vizsgálatunk során 148 egészséges, 6–23 éves gyermeket és fiatal felnőttet mértünk (a pulzushullám terjedési sebességük átlaga: $5,03 \pm 0,87$ m/s). A pulzushullám terjedési sebesség szoros összefüggést mutatott az életkorral, a testméretekkel, a vérnyomással, és negatív korrelációt mutatott a szívfrekvenciával.

Az érfalmerevség vizsgálata során arra törekedtünk, hogy a különböző korú és testméretű gyermekeket is összehasonlíthassuk. Ennek érdekében vizsgáltuk a pulzushullám terjedési sebesség testméretekre (súlyra, magasságra, testfelszínre, testtömegindexre) korrigált értékét. Azt találtuk, hogy az általunk vizsgált populációban a magasságra korrigált változó tekinthető korfüggetlen paraméternek.

Adataink alapján gyermekekben a testmagasságra való korrekció lehetővé teszi az eltérő testméretű, illetve fejlettségű csoportok összehasonlítását.

Kulcsszavak: érfalrugalmasság, pulzushullám terjedési sebesség, cardiovascularis rizikó

SUMMARY Arterial stiffness increases with age and accelerated by pathological processes; it is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Arterial stiffness can be obtained by non-invasive measurement of pulse wave velocity. There are few data about pulse wave velocity in pediatric population, and about its influencing factors.

Healthy children and young adults ($n=148$, aged 6–23 years) participated in study (pulse wave velocity was 5.03 ± 0.87 m/s). There was strong positive correlation between pulse wave velocity and age, body dimensions, blood pressure and a negative correlation between pulse wave velocity and heart rate.

To establish a parameter independent from age and body dimensions, we corrected PWV data to weight, height, body surface area and body mass index. Pulse wave velocity per height proved to be age-independent. Correction of pulse wave velocity could give us a possibility to compare pediatric subpopulations independently of their age and growth deficit.

Key words: arterial stiffness, pulse wave velocity, cardiovascular risk

Levelezési cím:

Prof. Dr. Reusz György
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
1083 Budapest
Bókay János utca 53-54.
E-mail: reusz@gyer1.sote.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Vizsgált populáció és a mérés módszere
Eredmények
Megbeszélés

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A dolgozat az OTKA-T046155-F048842-F042563, ETT 435/2006 pályázatok, valamint Bólyai ösztöndíj (Szabó Attila) támogatásával készült.

BEVEZETÉS

Az érfalrugalmasság az életkorral együtt járó „fiziológiás”, illetve egyes kórállapotok során bekövetkező patológiás csökkenése a cardiovascularis morbiditás és mortalitás önálló, a tradicionális rizikófaktoroktól független előrejelzője (1).

Az artéria falának merevsége a pulzushullám nyomásgörbéjének analízisével, illetve a pulzushullám terjedési sebességgel (PWV) neminvaszívan jellemezhető (2).

Amellett, hogy az arteriosclerosis következtében, kórral fiziológiásan is nő a PWV (3), számos egyéb kórállapot is befolyásolhatja az érfalrugalmasságot. Így magasvérnyomás-betegségben, dyslipidaemiában, diabetes mellitusban és krónikus veseelégtelenségben is merevebbé válik az érfal, emelkedik a pulzushullám terjedési sebesség, és ezzel nő a cardiovascularis események kockázata is (4-6).

A szív által generált és perifériáról visszaverődő pulzushullám a diastole alatt érkezik vissza, javítva ezzel a koszorúserek perfúzióját és a szívizom vérellátását. Kevésbé rugalmas érrendszer esetén a visszavert hullám korábban, a systole ideje alatt éri el a szívet. Ezáltal fokozódik a szív utóterhelése, megnő a végsystolés térfogat és nyomás, és romlik a coronariakeringés is. Ezek a tényezők szívizom-hypertrophiát, következményes ritmuszavart és a folyamat végállapotaként a szívelégtelenséget okozhatnak.

Az érrendszer állapotának nem-invaszív vizsgálata iránti igény és a technikai fejlődés lehetővé tette új, non-invaszív módszerek bevezetését. Új eszközök jelentek meg (7, 8), amelyek közös jellemzője, hogy az elasztikus artériák pulzusnyomást továbbító funkcióját vizsgálva alkalmasak az arteriafal rugalmasságának meghatározására.

A felnőttek pulzushullám terjedési sebességének fiziológiás és kóros változásairól számos irodalmi közlemény jelent meg. Kevés adat áll azonban rendelkezésünkre az egészséges gyermekek érfalának fiziológiás és kóros állapotáról. Így az érbeteg hypertóniás, uraemiás és transzplantált gyermekek cardiovascularis szövődménye-

inek leírásában (9, 10) problémaként merülhet fel a megfelelő egészséges kontrollcsoport megválasztása.

A továbbiakban az egészséges gyermek és fiatal felnőtt populáción végzett vizsgálatainkat ismertetjük. Célunk (1) a gyermekek és fiatal felnőttek normálértékeinek meghatározása volt. Emellett vizsgáltuk, (2) hogyan változik a PWV az életkorral, és elemeztük, hogy milyen összefüggéseket mutat a testméretekkel, vérnyomásmértekekkel és a szívfrekvenciával.

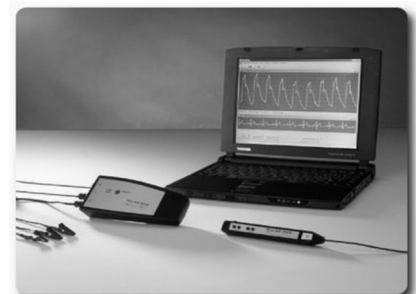
VIZSGÁLT POPULÁCIÓ ÉS A MÉRÉS MÓDSZERE

Vizsgált populáció. 148 egészséges 6-23 éves gyermek és fiatal felnőtt ($13,4 \pm 3,7$ év (átlag $\pm$ SD); 61 fiú, 85 lány) pulzushullám terjedési sebességét vizsgáltuk. Méréseink során regisztráltuk emellett a gyermekek súlyát, magasságát, vérnyomását és szívfrekvenciáját is.

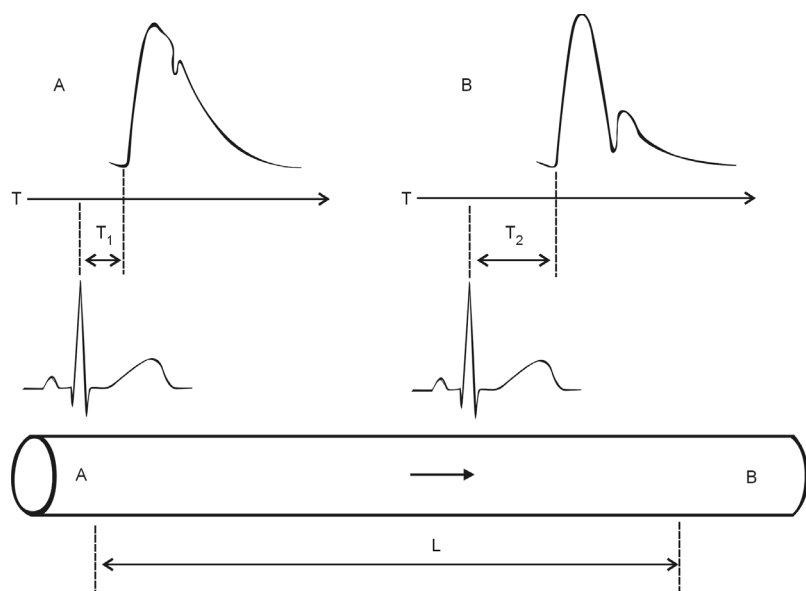
PWV-mérés. Méréseinket az applációs tonometria elvén működő PulsePen készülékkel (DiaTechné. s.r.l., Milan, Italy) végeztük (11, 12).

A PWV az adott artériaszakaszon terjedő pulzushullám sebességét fejezi ki. Az aortára jellemző PWV a mérési pontok közötti távolság és az egy időben mért EKG qRs komplexumának R-hullámától a pulzushullám distalis és proximalis megjelenéséig eltelt idő különbségének hányadosa (1a ábra).

A pulzushullámot az arteria carotison és az arteria femoralison rögzítettük. A mérési pontok közti távolságot a carotis-incisura jugularis, incisura jugularis-femoralis és a carotis-fem-



1b ábra
PulsePen készülék (www.pulsepen.com). Nyomásmérésre alkalmas toll nagyságú eszköz, EKG készülékkel kapcsolt a jelátviteli eszköz, számítógép



1a ábra

Pulzushullám terjedési sebesség meghatározása.

A: arteria carotis felett mérhető pulzusnyomás görbéje

B: arteria femoralis felett mérhető pulzusnyomás görbéje

T_1 , T_2 : EKG görbe qRs komplexuma és a nyomásgörbe emelkedő szára közötti időkülönbség

L: a. carotis és a. femoralis feletti mérési pontok közötti távolság

$PWV = L / (T_2 - T_1)$

moralis távolságának manuális mérésével adtuk meg.

A PulsePen berendezést a számítógéphez csatlakoztatott tonométer, a rendszerhez kapcsolt EKG és a rendszertől független vérnyomásmérő eszköz alkotja. A pulzusnyomás mérése után, kalibráció céljából, rögzítettük a méréstől független vérnyomásértékeket is. A gép szoftver segítségével számította ki a PWV-t, rögzítette a pulzushullámot és az artriás nyomást (11). Méréseinket minden alkalommal kétszer végeztük el. Figyelmen kívül hagytuk a <80 mV amplitúdójú hullámokat és azokat a regisztrátumokat, ahol a nyomáshullámok systolés vagy diastolés különbsége >10% volt.

Statisztikai elemzés. Adatainkat a Statistica 7.1 szoftver (StatSoft, Inc. USA) segítségével elemeztük. Minden eredmény normál eloszlást mutatott. Adatainkat átlag-standard deviáció formájában adtuk meg. A PWV és az életkor, a magasság, a súly, a systolés és a diastolés vérnyomásértékek és a szívfrekvencia összefüggéseit lineáris regresszió segítségével vizsgáltuk. A fenti tényezők együttes elemzését multivariancia analízissel végeztük.

EREDMÉNYEK

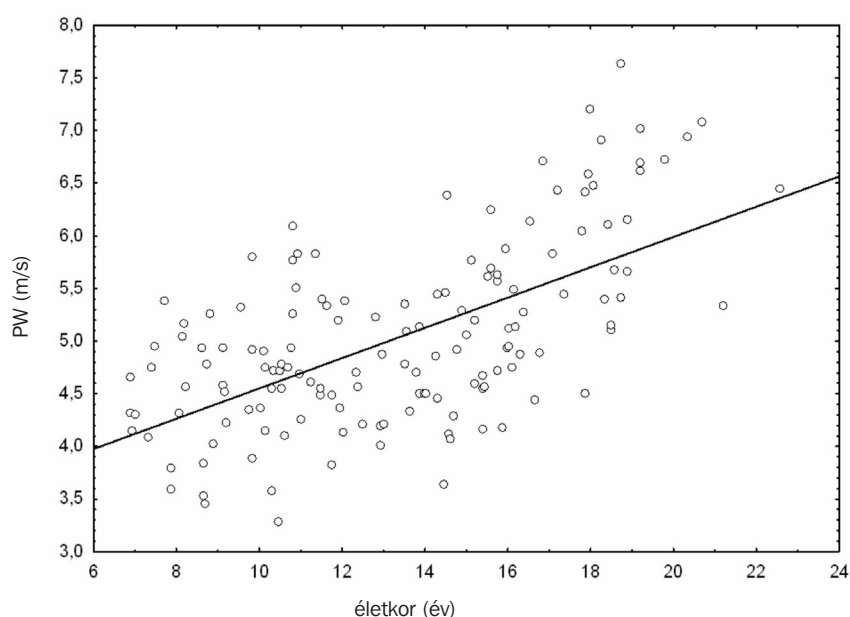
A PWV normálértéke a mért populációban átlagosan $5,03 \pm 0,87$ m/s volt.

1. táblázat

Egészséges gyermekek és fiatal felnőttek adatai (61 fiú, 85 lány)

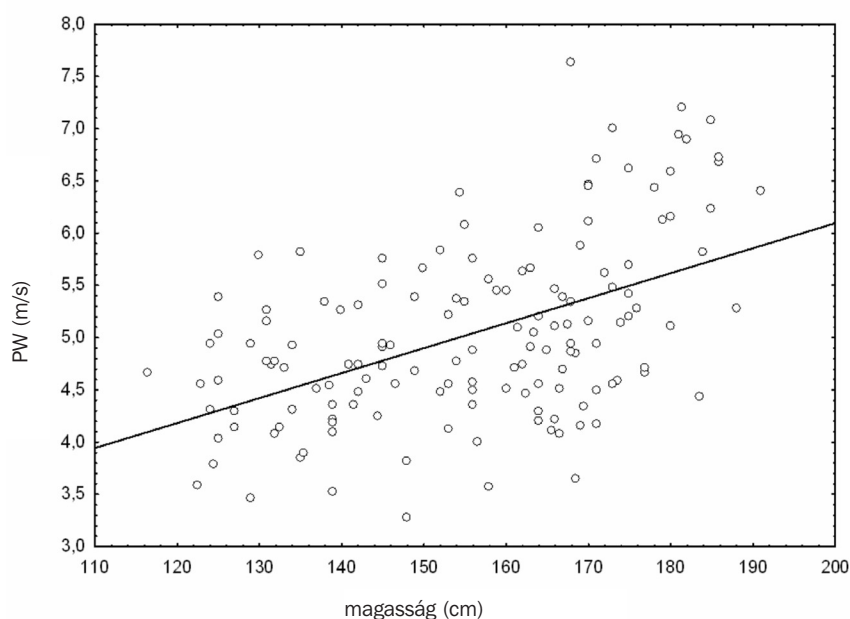
	Átlag (szórás)
Életkor (év)	13,4 (3,71)
Magasság	1,6 (0,18)
Testsúly (kg)	50,6 (17,55)
BSA (m ²)	1,5 (0,33)
Systolés vérnyomás (Hgmm)	111,3 (11,65)
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	65,2 (6,5)
Szívfrekvencia (1/min)	77,6 (12,72)
PWV (m/s)	5,0 (0,87)
PWV/h (1/s)	3,2 (0,49)

BSA= testfelület (body surface area)
PWV= pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity)



2a ábra

A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) és az életkor összefüggése
 $r=0,62$, $r^2=0,38$, $p<0,0001$



2b ábra

A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) és a magasság összefüggése
 $r=0,50$, $p<0,0001$

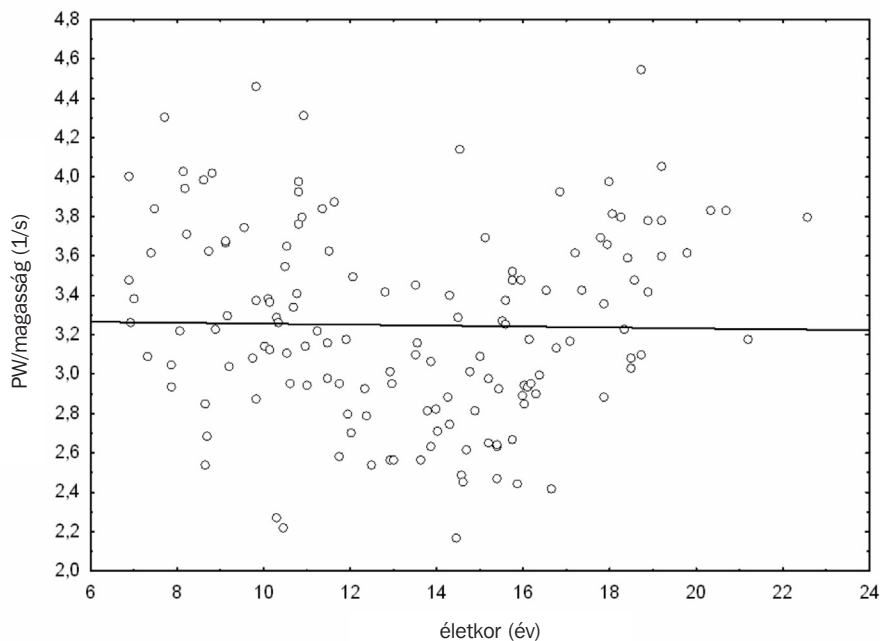
Az adott korcsoportban a gyermekek PWV-értéke nem függött a nemtől (fiúk: $5,01$ m/s, lányok: $5,05$ m/s, $p=NS$).

6–23 éves gyermekeknél és fiatal felnőtteknél a PWV szignifikáns, pozitív korrelációt mutatott az életkorról, a testméretekkel, a vérnyomásértékek-

kel és negatív szignifikáns kapcsolatot mutatott a szívfrekvenciával.

Az összefüggéseket az 1. táblázat és a 2a-b ábra szemlélteti.

A PWV és vizsgált tényezők egymásra hatását elemezve multivariancia analízissel azt az eredmény kaptuk, hogy ebben a populációban a PWV-t



3. ábra

A PWV/magasság és a kor összefüggése
 $r = -0,018$, $p = 0,83$

leginkább az életkor határozza meg
 $(\beta: 0.81, \text{St. error: } 0.14, p < 0.0001)$.

PWV/súly,
 PWV/BMI (PWV/testtömegindex)
 és PWV/BSA (PWV/testfelület)
 hányadosokat vizsgálva, ezek is kor-
 függőnek bizonyultak:

PWV/súly: $r = 0,33$, $p < 0,01$;
 PWV/BMI: $r = 0,13$, $p = 0,12$;
 PWV/BSA: $r = -0,43$, $p < 0,01$.

Az általunk vizsgált populációban, a
 PWV/magasság korfüggetlen paramé-
 ternek tekinthető ($r = 0,02$, $p = 0,83$)
 (3. ábra).

MEGBESZÉLÉS

Az érfalmerevség meghatározására
 általunk is használt PulsePen készülék-
 kel (az eszköz validálása során) a
 18–89 éveseken végzett vizsgálatban a
 PWV értéke $8,17 \pm 3,5$ és $8,25 \pm 3,44$
 m/s között változott (12). *Alecu és*
mtsai az ugyanezzel az eszközzel vég-
 zett pulzushullám terjedési sebesség-
 mérés során a 60 év feletti egészséges
 populációban átlagosan $9,39$ m/s érté-
 ket állapított meg (13).

Más, az a. carotis és az a. femoralis
 feletti pulzusnyomást meghatározó és

szintén az applanációs tonometria el-
 vén az egészséges gyermekek körében
 végzett érfalmerevség-vizsgálat, igen
 kevés található az irodalomban. Az a
 néhány adat, amely rendelkezésre áll,
 kontrollként használt, kis csoportok
 PWV-értékeit írja le. Így például *Covic*
és mtsai 18 egészséges $12,7 \pm 3$ éves
 gyermeket vizsgálva a PWV átlagát
 $5,4 \pm 0,6$ m/s-nak találták (9). *Kucero-*
va és mtsai 16–34 éves kor közötti ser-
 dülőket és fiatal felnőtteken a PWV át-
 lagos értékét $6,6 \pm 0,3$ m/s-nak találták
 (14). Egyik munka sem vizsgálta na-
 gyobb populáción a PWV korfüggő
 változását.

2. táblázat

PWV összefüggése korrall, magassággal, súllyal, BSA-val, systolés és diastolés vérnyo-
 mással, szívfrekvenciával

	r	r ²	p<	f(x)
Életkor	0,62	0,38	0,0001	$y = 3,11 + 0,14x$
Magasság	0,50	0,25	0,0001	$y = 1,31 + 0,02x$
Testsúly	0,42	0,18	0,0001	$y = 3,98 + 0,02x$
BSA	0,46	0,21	0,0001	$y = 3,27 + 1,20x$
Systolés vérnyomás	0,42	0,19	0,0001	$y = 1,52 + 0,03x$
Diastolés vérnyomás	0,21	0,04	0,01	$y = 3,19 + 0,03x$
Szívfrekvencia	-0,31	0,09	0,001	$y = 6,66 - 0,02x$

BSA= testfelület (body surface area)

Felnőttekben az érfalmerevség és ez-
 zel együtt pulzushullám terjedési se-
 besség is nő az életkorral (3). Az érfal
 rugalmatlanságának kialakulásában
 több tényező együttesen játszik szere-
 pet: egyebek mellett az elasztikus rost-
 tok degenerációja, a kollagénrostok és
 a mukopoliszacharidok felhalmozódá-
 sa, a perifériáról gyorsabban visszave-
 rődő hullámok pulzusnyomást emelő
 hatása (3, 15).

A vérnyomás fontos tényező a pul-
 zushullám terjedési sebesség meghatá-
 rozásában (16). Időskorban és külö-
 nösen magasvérnyomás-betegség ese-
 tén az emelkedett nyomás elősegíti az
 érfal átalakulását és az érfalmerevség
 kialakulását. Visszatérve ez tovább
 emeli a nyomást, és ezzel önrontó kör
 alakul ki a magas vérnyomás és az
 érfalmerevség között.

Felnőtteknél számos, egymásnak el-
 lentmondó közlés jelent meg arról,
 hogy a szívfrekvencia egészségesekben
 milyen módon hat a pulzushullám ter-
 jedési sebességére (17–19).

Míg az egészséges férfiak és nők ér-
 falmerevsége a nyers PWV-adatok
 alapján jelentősen különbözik, vérnyo-
 másra, testtömegindexre (BMI-re),
 történő illesztést (valamint az alkohol-
 fogyasztásra, dohányzásra való kor-
 rekción követően) követően ez a kü-
 lönség eltűnt (20). Az adott paramé-
 terekkel történt való korrekció előtt a
 férfiaknál emelkedett artériás merevsé-
 get írtak le, amely az illesztés után már
 nem volt tapasztalható. A valószínű
 konstitucionális és hormonális kü-
 lönségek mellett, a nemek közötti
 különbség feltehetően az érfalátmérő
 eltéréssel is magyarázható. Az érfal-

átmérő és a testméret közötti összefüggés magyarázhatja azt a jelenséget, hogy illesztés után nincs különbség a férfiak és nők PWV-értékeiben (20). Azt azonban fontos említeni, hogy egy előzőekben már idézett, PulsePen-nel végzett, egészséges, 60 év feletti csoportban kortól függő, szignifikáns PWV-növekedést mértek a férfiak körében a nőkhez viszonyítva.

Kevés megjelent közlemény elemzi az érfalmerevség gyermekkori változásait, illetve azt, hogy a PWV milyen tényezőkkel mutat összefüggést, és hogyan hasonlíthatóak össze a különböző korcsoportok (21–23).

Az eddigi adatokkal összhangban, az általunk vizsgált gyermek és fiatal felnőtt populációban a pulzushullám terjedési sebesség korfüggését tapasztaltuk. Többszörös regressziós analízis során, mellyel a PWV és az egymásra ható változók összefüggését írtuk le, azt tapasztaltuk, hogy a PWV alapvetően az életkortól függ, mivel a többi paraméter is korfüggő, így azok nem tekinthetők független változónak (24).

Az előbbieken ismertetett közlés alapján (20) a középkorúaknál mért adatokhoz hasonlóan, az általunk vizsgált korcsoportban sem függött a PWV a nemtől.

Gyermekgyógyászati szempontból fontos kérdés a különböző fejlettségű, testméretű csoportok összehasonlítása. A gyermekkori vérnyomásmérés és csontdenzitás meghatározásában is alapvető jelentősége van a megfelelő, testméretben történő illesztésnek. Ehhez hasonlóan az érfalmerevség vizsgálata során is arra törekedtünk, hogy a különböző korú és testméretű gyermekeket is összehasonlíthassuk. Ennek érdekében vizsgáltuk a PWV/súly, PWV/magasság, PWV/BSA, PWV/BMI változókat. Azt találtuk, hogy a PWV/magasság tekinthető korfüggetlen paraméternek (24).

Bár eredményeink azt mutatják, hogy a PWV – a felnőttkorhoz hasonlóan – az életkorral nő, e két változást élesen el kell különítenünk egymástól. Míg felnőttekben már nem következik be a testmagasság változása, így az individuális PWV-növekedés valóban az

érfal merevebbé válásának a következménye, gyermekekben a PWV-változás hátterében feltehetően elsősorban az érfal szerkezeti és geometriai változása játszik szerepet. A PWV-nek a testmagasságra való korrekcióját követően a vizsgált korcsoportban a PWV/magasság a kortól lényegében független állandó, mely alkalmas a különböző korú és fejlettségű gyermekpopulációk összehasonlítására.

Összefoglalva, a gyermekkor során változik az érfal állapotát jelző PWV, mely szoros összefüggést mutat az életkorral, a testméretekkel, összefügg a vérnyomással, és negatív korrelációt mutat a szívfrekvenciával.

Összehasonlító vizsgálatokban nagy jelentősége annak, hogy a vizsgált paraméter mennyire függ a testméretek-től. Az irodalmi adatok alapján felnőttekben a BMI-re, saját adataink alapján pedig gyermekekben a testmagasságra való vonatkoztatás lehetővé teszi az eltérő testméretű, illetve fejlettségű csoportok összehasonlítását.

Irodalom

1. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:258–263.
2. O'Rourke MF. Wave travel and reflection in the arterial system. (Review). *J Hypertens* 1999; 17:545–547. (Suppl 5)
3. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652–1659.
4. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 29(5):1111–1117.
5. Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. 2001; 15(10):693–700.
6. Protogerou AD, Blacher J, Mavrikakis M, Lekakis J, Safar ME. Increased pulse pressure amplification in treated hypertensive subjects with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007; 20:127–133.
7. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical application of arterial stiffness; Definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15(5):426–444.
8. Pannier MB, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. 2002; 15(8):743–753.
9. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. 2006; 21(3):729–735.
10. Mitsnief MM, Kimball TR, Witt SA, et al. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. 2004; 110(1):97–101.
11. Matthys K, Verdonck P. Development and modelling of applanation tonometry: review. *Technol Health Care* 2002; 10(1):65–76.
12. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos S. Validation of a new portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens* 2004; 22:2285–2293.
13. Alecu C, Gueguen R, Aubry C et al. Determinants of arterial stiffness in an apparently healthy population over 60 years. 2006; 20(10):749–756.
14. KucEROVÁ J, FilipOVSKÝ J, Staessen JA et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. 2006; 19(3):264–269.
15. Safar M. Ageing and its effects on the cardiovascular system. *Drugs* 1990; 39(Suppl 1):1–8.
16. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implication in ventricular function. *J Hypertens* 1993; 11(4):327–337.
17. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid–femoral pulse wave velocity influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 2005; 45(2):222–226.
18. Hayward CS, Avolio AP, O'Rourke MF. Arterial pulse wave velocity and heart rate. 2002; 40(6):e8–9.

19. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. 2003; 21(3):487-490.
 20. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent. A population study. Hypertension 2000; 35:637-642.
 21. Laogun AA, Gosling RG. In vivo arterial compliance in man. 1982; 3(3):201-212.
 22. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. 1987; 21(9):678-687.
 23. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. 1985; 71(2):202-210.
 24. Kis E, Cseprekál O, Horváth Zs és mtsai. Pulse wave velocity in end stage renal disease: influence of age and body dimensions. (in press, Ped Res 2007)
-

A vesetranszplantáció után újonnan kialakult diabetes mellitus gyakorisága és hatása a graft működésére

The Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Developed After Kidney Transplantation and the Effect on the Allograft Function

Borda Bernadett¹, Szenohradszky Pál¹, Morvay Zita², Lázár György¹, Szederkényi Edit¹

¹Sebészeti Klinika, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Szeged

²Radiológiai Klinika, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Szeged

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (1):21–25.

ÖSSZEFOGLALÁS Kutatásaink során a poszttranszplantációs diabetes mellitus gyakoriságát mértük fel. Vizsgáltuk a különböző immunosuppresszív szerek cukoranyagcserére gyakorolt hatását. Tanulmányunkban 236 beteg adatait dolgoztuk fel. Transzplantáció után 23 betegnél (9,8%) alakult ki diabetes mellitus és 46 esetben (19,7%) diagnosztizáltunk csökkent glükóz toleranciát. 43 betegnél végzett 1 éves protokoll biopsia eredményei alapján mind az akut rejectio, a krónikus allograft nephropathia és a calcineurin inhibitor toxicitás is szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő a diabeteses csoportban, mint a normál cukor-anyagcseréjű betegeknél. A tacrolimust szedőknél szignifikánsan nagyobb arányban (13%) fordult elő poszttranszplantációs diabetes mellitus, mint a cyclosporinnal kezelt betegeknél (8%).

Kulcsszavak: poszttranszplantációs diabetes mellitus, protokoll biopsia, cyclosporin, tacrolimus

SUMMARY The aim of our study was to determine the incidence of post transplant diabetes mellitus. 236 patients' data were analyzed. Effect of different immunosuppressive agents on glucose metabolism was examined. Diabetes mellitus developed in 23 patients (9, 8%), and decreased glucose tolerance was diagnosed in 46 cases (19,7%). One-year protocol biopsy was performed on 43 patients, which showed a significantly higher occurrence of acute rejection, chronic allograft nephropathy and calcineurin inhibitor toxicity in patients with diabetes mellitus, than those who had normal glucose metabolism. In our study diabetes mellitus developed in 10 patients (13%) receiving tacrolimus, whilst 5 patients (8%) in the cyclosporine-treated group.

Key words: post transplantation diabetes mellitus, protocol biopsy, cyclosporin, tacrolimus

BEVEZETÉS

A vesetranszplantáció után a halálozások közel 40%-a valamilyen cardiovascularis megbetegedés miatt következik be. Sebészeti klinikánkon a transzplantáció utáni halálozások 26%-ban akut myocardialis infarctus (AMI), 4%-ban cardialis decompensatio, 12%-ban stroke és 10%-ban

pulmonalis embolisatio miatt történt. Nemzetközi adatok alapján a halálozás oka 11%-ban AMI, 7%-ban stroke és 22%-ban egyéb cardiovascularis megbetegedés volt (1). A diabetes mellitus (DM) a cardiovascularis betegségek egyik legfőbb rizikó faktora, amely gyakran nem kerül felismerésre (2, 3). A transzplantáció után kialakult dia-

Levelezési cím:

Dr. Borda Bernadett
6723 Szeged, Retek u. 5/a
E-mail: bborda@freemail.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Célkitűzés
Módszer
Eredmények
Megbeszélés

betes mellitust poszttranszplantációs diabetes mellitusnak (PTDM) nevezzük.

Így az időben fel nem ismert és nem kezelt DM nem csak a cardiovascularis betegségek egyik legfőbb rizikófaktor, de az allograftot is károsítja, amely rontja a betegek életminőségét és csökkenti hosszú távú túlélését.

CÉLKITÚZÉS

Jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy a PTDM gyakoriságát felmérjük a vesetranszplantáltak körében és a különböző cukor-anyagcseréjű csoportokban (PTDM, csökkent glükóztolerancia (IGT) és normális (N) cukor-anyagcsere) megvizsgáljuk a vesefunkció és a vese szövettani szerkezetének változását. Vizsgáltuk továbbá a különböző immunszuppresszív (IS) terápiában részesülő betegek körében (calcineurin inhibitor [CNI] alapú (cyclosporin [CsA] vagy tacrolimus [Tac]) és CNI mentes IS) a PTDM előfordulásának gyakoriságát.

MÓDSZER

Klinikánkon 1979 és 2005 között 934 vese transzplantációt végeztek. A 2005 novemberében élő, 320 gondozott beteg közül választottuk ki azokat, akiknek a vesefunkciójuk a vizsgálat időpontjában elfogadható volt (szérumkreatinin $\leq 250 \mu\text{mol/l}$), így a vizsgálatba 239 beteget vontunk be.

Vizsgáltuk a **cukoranyagcserét**. A transzplantáció előtt már ismert DM-os volt 3 beteg, akiket nem vontunk be a vizsgálatba, így 236 betegnél végeztünk *éhom*i vércukorszint mérést. Az éhom*i* vércukorszint alapján a betegeket a következő csoportokba soroltuk: N - normál cukoranyagcsere
IGT - csökkent glükóztolerancia
PTDM - poszttranszplantációs diabetes mellitus

Diabetes mellitusról akkor beszélünk, ha az éhom*i* vércukor szint $\geq 7,1 \text{ mmol/l}$ vagy 75 g orális glükózterhelést követően a 120. percben mért érték $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ (2).

A transzplantáció után az éhom*i* vércukorszint alapján a 236 beteg közül 21 betegnél (8,8%) alakult ki PTDM. Közülük 10 beteg részesült kezelésben, 3 inzulinterápiában, 7 beteg pedig orális antidiabetikus kezelést kapott. 11 beteg nem részesült kezelésben, mert kóros cukoranyagcseréjüket a vizsgálat során ismertük fel. Az IGT csoportba 48 (20,3%) beteget soroltunk, akiknek az éhom*i* vércukor szintje $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$; $< 7,1 \text{ mmol/l}$. Az IGT-és betegeinknél *cukorterhelés*

1. táblázat

Demográfiai adatok a különböző cukoranyagcseréjű csoportokban (átlag $\pm$ szórás)

	Normál N=167	IGT N=46	PTDM N=23	t-próba p
Átlagos életkor (év)	52 $\pm$ 4	57 $\pm$ 7	50 $\pm$ 5	N.S.
Nem (férfi/nő)	100/67	25/21	15/8	N.S.
Átlag testtömeg (kg)	65 $\pm$ 8	75 $\pm$ 9	72,1 $\pm$ 6	N.S.
Tx. óta eltelt idő (év)	4,8 $\pm$ 3	6,48 $\pm$ 2	4,8 $\pm$ 5	N.S.

2. táblázat

Immunszuppresszív terápia megoszlása

		+Szteroid			
		–	MMF v. MPA	SRL (Sirolimus)	Összesen
Calcineurin inhibitor (CNI) alapú IS	CsA (cyclosporin)	20	95	4	119
	Tac (tacrolimus)	8	47	9	64
CNI mentes IS	SRL	13	36	–	53
	MMF	4	–	–	–

vizsgálatot végeztünk, amely alapján kettő beteget kellett átsorolni a PTDM csoportba, mert a kétórás vércukorértéke $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ volt. Így végül a DM- csoportba 23 (9,8%), az IGT-csoportba 46 (19,7%) és az N csoportba 167 beteg (70,5%) került. Vizsgálataink során a különböző csoportokban az életkor, a nem szerinti megoszlás, az átlagos testtömeg és a transzplantáció óta eltelt idő között nem találtunk szignifikáns különbséget (1. táblázat).

A fenti betegcsoportoknál értékeltük az **aktuális vesefunkciót**, a *szérumkreatinin-értéket* és a számított eGFR (*glomerularis filtrációs rátát*), amelyet a Cockcroft–Gault-képlettel számoltunk. Ugyanezen betegcsoportoknál értékeltük az egyéves protokoll biopsia eredményét is. 43 betegnél tudtunk 1 éves protokoll biopsiát végezni a transzplantáció után. A mintavétel előzetes beleegyezés után, UH-vezérelve történt.

A biopsiás minták szövettani értékeléséhez a Banff '97 klasszifikáció 2003-as módosítását használtuk (3):

- AR (akut rejectio),
- CNI tox. (calcineurin inhibitor toxicitás),
- CAN (krónikus allograft nephropathia),
- egyéb, nem specifikus elváltozások.

A különböző immunszuppresszív gyógyszerek cukoranyagcsereére gyakorolt hatásának vizsgálatánál a betegeket az alkalmazott **immunszuppresszív terápia** szerint csoportosítottuk. Calcineurin inhibitor alapú, azon belül cyclosporin és tacrolimus, valamint CNI-mentes terápiát különböztettünk meg. Cyclosporin alapú terápiát 119 beteg kapott, tacrolimus alapú terápiában 64 beteg részesült, míg CNI mentes terápiát 53-an kaptak. Minden beteg a transzplantáció után részesült különböző dózisú steroid terápiában (2. táblázat). Az IS gyógyszerek adagja az éhom*i* vérszint monitorizálása alapján került beállításra, mely a Tx után egy évvel tacrolimus esetén 5–10 $\mu\text{g/ml}$, cyclosporin esetén 100–200 $\mu\text{g/ml}$ volt.

A különböző IS terápiás csoportok között a kor, nem, testtömeg és a transzplantáció óta eltelt idő vonatkozásában szignifikáns különbség nem volt (3. táblázat).

A statisztikai elemzéshez a Chi2 próbát és a kétmintás t-próbát használtuk.

EREDMÉNYEK

A **vesefunkciót** a szérumkreatinin és az eGFR tükrében vizsgáltuk. A t-próbát elvégezve megállapítottuk, hogy a N, IGT és a PTDM csoportok

között a szérumkreatinin-értékekben szignifikáns különbség nincs ($p=0,2$). T-próbával vizsgáltuk az eGFR-t is a különböző cukor-anyagcseréjű csoportokban, ahol hasonlóan a szérumkreatinin-értékhez szignifikáns különbséget nem találtunk ($p=0,19$) (4. táblázat). Az eGFR értékekben látszik egy emelkedő tendencia, azonban az N csoport és a PTDM csoport közötti legnagyobb különbség sem bizonyult szignifikánsnak.

A protokoll biopsiás eredményeket elemezve az N csoportban 5,5%-ban diagnosztizáltunk AR-t, 27,8%-ban CNI toxicitást és 27,8%-ban CAN-t, míg eltérés nélküli vese 38,9%-ban volt. Az IGT-s csoportban AR-t 30%-ban, CNI-toxicitást 10%-ban, CAN-t pedig 40%-ban észleltünk, 20%-ban biopsiás eredmény normális volt. A PTDM-es betegeknél az AR-t 30%-ban, CNI toxicitást 10%-ban, CAN-t 40%-ban diagnosztizáltunk és 20%-ban nem találtunk kóros eltérést (1. ábra, 5. táblázat). A statisztikai analízis során szignifikáns különbség igazolódott a különböző szövettani elváltozások gyakoriságában így az AR, CNI toxicitás és a CAN a PTDM és az

3. táblázat

Demográfiai adatok a különböző immunszuppresszív csoportokban

	CNI		CNI mentes (N=53)	t-próba (p)
	Cyclosporin (N=119)	Tacrolimus (N=64)		
Életkor (év)	48,5±5	50,5±3	45,5±2	N.S
Nem (férfi/nő)	74/45	39/25	29/24	N.S
Tx óta eltelt idő (év)	5,3±3	5,4±5	5,4±2	N.S
Testtömeg (kg)	72,7±8	70,8±10	77,9±7	N.S
Szteroidot szedők (aránya)	57 (47%)	34 (53%)	19 (35%)	N.S

4. táblázat

Szérumkreatinin és az eGFR értékei a különböző cukoranyagcseréjű csoportokban $\bar{x} \pm SD$

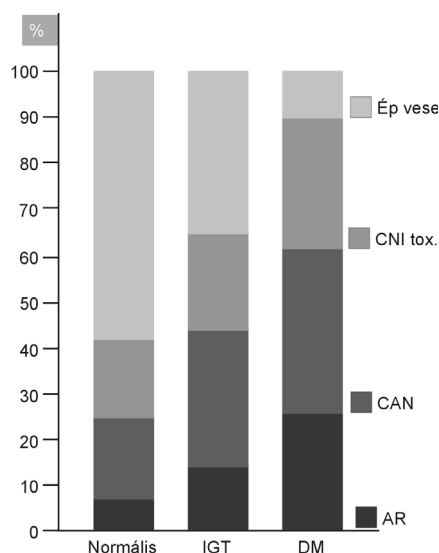
	N (n=167)	IGT (n=46)	PTDM (n=23)
Szérumkreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	137±48	138±49	136±48
eGFR (ml/min/1,73 m^2)	60,21	62,34	64,29

5. táblázat

Protokoll biopsiás eredmények

	Normál (n=18)	IGT (n=10)	PTDM (n=15)
CAN	5 (27,8%)*	4 (40%)	6 (40%)*
CNI tox.	5 (27,8%)*	1 (10%)	5 (33,3%)*
AR	1 (5,5%)*	3 (30%)	3 (20,1%)*
Normál	7 (38,9%)	2 (20%)	1 (6,6%)

* $p < 0,05$



1. ábra. Protokoll biopsiás eredmények a különböző cukor-anyagcseréjű csoportokban

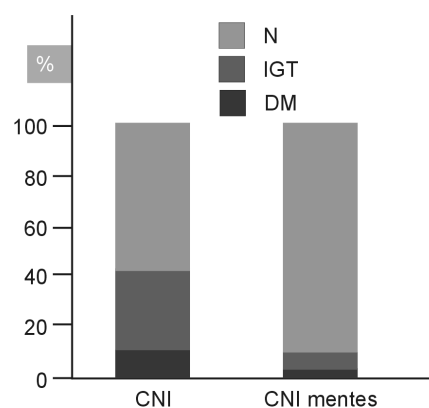
	Chi2	p érték
AR	4,1	$p < 0,05$
CAN	8,5	$p < 0,01$
CNI tox.	8,40	$p < 0,01$

N csoport között. (AR: $\text{Chi}^2 = 4,1$ $p < 0,05$, CAN: $\text{Chi}^2 = 8,5$ $p < 0,01$, CNI tox.: $\text{Chi}^2 = 8,4$ $p < 0,01$)

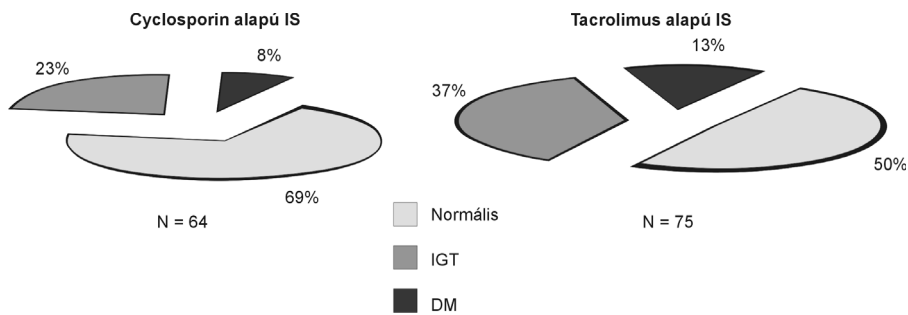
Ez azt bizonyítja, hogy a károsodott cukoranyagcsere negatívan befolyásolja az allograft működését, ami a vese-funkció változásában még nem tükröződik, de a vese szövettani elváltozása már jól mutatja a DM kóros hatását.

Az immunszuppresszív szerek összehasonlítása során, akik CNI alapú immunszuppresszív terápiában részesültek 11%-ban alakult ki PTDM és 31%-ban diagnosztizáltunk IGT-t. A CNI mentes terápiában részesülő körében 5%-ban alakult ki PTDM és 8%-ban diagnosztizáltunk IGT-t. Chi^2 próbát elvégezve szignifikáns különbséget találtunk a CNI alapú és CNI mentes terápiák között a PTDM kialakulását tekintve ($\text{Chi}^2 = 5,35$ $p < 0,05$) (2. ábra). A CNI alapú immunszuppresszánsokat összehasonlítva, a tacrolimust szedőknél szignifi-

kánsan nagyobb arányban fordult elő PTDM (13%), mint akik cyclosporin alapú immunszuppresszióban részesültek (8%) $\text{Chi}^2 = 5,35$ $p < 0,05$ (3. ábra).



2. ábra. CNI és CNI mentes IS-k összehasonlítása a cukoranyagcsere tükrében



3. ábra. Cyclosporin és tacrolimus cukoranyagcserére gyakorolt hatása
Chi2 próba: $\chi^2=5,35$; $P < 0,05$

MEGBESZÉLÉS

A vesetranszplantáció után kialakult diabetes mellitus gyakorisága a calcineurin inhibitor alapú immunszuppresszióban részesülő körében 11% volt, míg a calcineurin inhibitor mentes terápiában részesültekénél 5%-ban diagnosztizáltunk. A különböző cukoranyagcseréjű csoportokban a glomerularis filtrációs ráta és szérum-kreatinin-értékeknel szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk, habár a vesefunkció (glomerularis filtrációs ráta) a cukoranyagcsere romlásával mérsékelt emelkedést mutatott, amelyet azzal magyarázunk, hogy diabeteses nephropathia első két stádiumában a glomerularis filtrációs ráta enyhén emelkedik, majd a harmadik stádiumában kezd csak csökkenni.

Ezzel ellentétben a protokoll biopsiás anyagban a krónikus allograft nephropathia, calcineurin inhibitor toxicitás és az akut rejectio szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő a posttranszplantációs diabetes mellitusos csoportban, mint a normális cukoranyagcseréjű csoportban. Láthatjuk tehát, hogy a különböző metabolikus eltérések, így a cukoranyag-

cseré felborulása is károsítja a graftot, mely morfológiailag hamarabb észlelhető, mint funkcionálisan.

Az immunszuppresszív szerek közül a tacrolimust szedők körében szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő diabetes mellitus, mint a cyclosporint szedőknél (13% vs. 8%). Az irodalomban különböző munkacsoportok ettől eltérő arányokat találtak (7, 8, 10). A poszttranszplantációs diabetes mellitus gyakoriságát felmérték gyermekeken. Ezen vizsgálat során 50 gyermek adatait dolgozták fel, melynek eredményeként a poszttranszplantációs diabetes mellitus és csökkent glükóztolerancia előfordulása 20% volt. 10 poszttranszplantációs diabetes mellitus/csökkenet glükóztoleranciás betegből mind kapott tacrolimust és folyamatos szteroidterápiát (13). Egy legfrissebb irodalmi adat, 682 beteg prospektív randomizált vizsgálatáról (14), hasonló eredményekről számol be: a diabetes gyakorisága tacrolimust szedők esetén 16,8% míg cyclosporint szedők körében 8,9% volt. Bár tudjuk, hogy számos más egyéb rizikófaktornak, illetve családi anamnézisnek is szerepe van a PTDM

kialakulásában és a vesefunkció romlásában. Továbbra is nyitott kérdés az, hogy a szteroid dózisa mennyiben befolyásolta a cukorbetegség kialakulását a különböző immunszuppresszív kombinációkban, hiszen minden beteg részesült különböző dózisú szteroidterápiában.

KÖVETKEZTETÉS

A vesetranszplantált betegek cardiovascularis kockázata csökkenthető a poszttranszplantációs diabetes mellitus időben történő felismerésével és kezelésével (1, 3, 5). Saját klinikai vizsgálataink is azt igazolták, hogy a szövettani vizsgálat hamarabb jelzi az allograft károsodását, mint a vesefunkció változása, ezért tartjuk fontosnak az időben elvégzett protokoll biopsiát. Ez a diagnosztikai módszer segít a betegek egyénre szabott immunszuppressziójának beállításában is.

A kombináció megválasztásában fontos szerepet kell játszania a gondos rizikófelmérsnek, már a transzplantáció előtt, magas diabetes kockázat esetén lehetőleg kerüljük a tacrolimus alkalmazását. Később, a már romló cukoranyagcsere esetén először a szteroidmegvonás, CNI-dózis-csökkentés vagy akár CNI-mentes kombinációra történő váltás jön szóba.

A protokoll biopsiával, az egyénre szabott immunszuppresszív kezelésekkel az allograft funkció hosszú távon megőrizhető, a graft túlélése növelhető. Nem szabad megelégedni azonban az immunszuppresszív szerek mellékhatásairól és ezek időben történő kezeléséről, mellyel a betegek túlélését növelhetjük.

IRODALOM

- Allan J Collins et al. Excepts from the United States Renal Data System 2003 Annal Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J. Kidney Dis. 2003; (6 Suppl 5) 42:1-230
- Mayfield J. Diagnoses and Classification of Diabetes Mellitus: New Criteria. American Family Physician 1996; 10:1369
- Raceun LC et al. Antibody-mediated rejection criteria-an addition to the Banff'97 classificatio of renal allograft rejection. American Journal of Transplantacion 2003; 3: 1-7
- Heisel O, Heisel R, Balshaw R et al. New Onset Diabetes Mellitus in Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Reviw and Meta-Analysis. American Journal of Transplantacion 2004; 4:4; 583-595
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. American Journal of Transplantacion 2003; 3: 178-185
- Maes, Bart D. et al. Poatransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal Transplant Recipients: Analysis of Incidence and Risk factors. Clinical Transplantation 2001; 72 (10) 1655-1661

7. Marchetti P, Navalesi R. The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 482-490
 8. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 583-595
 9. Webster A, Tylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 4: CD 003961
 10. Mitchel L Henry. Cyclosporine and Tacrolimus: A comparison of efficacy and safety profiles. *Clinical Transplantation* 1999; 3: 209-220
 11. Dirsch J, Miller J, Deierhoi M et al. A Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine for Immunosuppression after Cadaveric Renal Transplantation. *Clinical Transplantation* 1997; 63 7:977-983
 12. Jardine A. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transplant Int* 2005; 18: 379-384
 13. Prókai Á, Reusz Gy, Sallay P. mtsa. Poszttranszplantációs diabetes mellitus vesetranszplantált gyermekekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2007; 11 (1):7-12
 14. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E et al. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1509-1514
-

A 2-es típusú cukorbetegség, a krónikus vesebetegség és öregedés krónikus komplikációinak patogenezise. Az oxidatív stressz, az endotheldiszfunkció és a renin-angiotenzin-rendszer szerepe

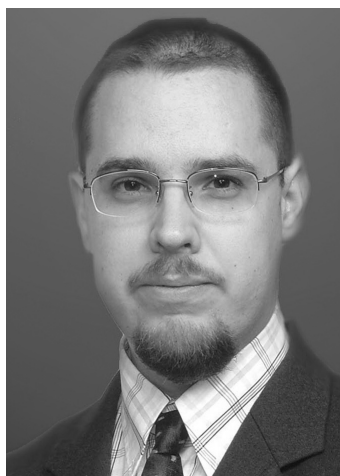
Pathogenesis of the chronic complications of type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease and ageing. The role of oxidative stress, endothelial dysfunction and the renin-angiotensin system

Doktori értekezés tézisei

Molnár Gergő Attila

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, Pécs

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (1):26–32.



SZAKMAI ÖNÉLETRAJZ

Szakmai előmenetel:

1992-1996. Lovassy László Gimnázium, Veszprém
1996-2002. Pécsi Orvostudományi Egyetem, Általános Orvos-kar
1998-2000. TDK munka a POTE Élettani Intézetben, témavezető Dr. Környei József
2000-2002. TDK munka a PTE II.sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrumban, témavezető: Dr. Wittmann István
2002. Pécsi Tudományegyetem, általános orvosi diploma, „summa cum laude”
2007. PhD doktori fokozat „kiválóan megfelelt” minősítéssel

Levelezési cím:

Dr. Molnár Gergő Attila
Pécsi Tudományegyetem, II.sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
Tel.: +36-72/536050, Fax: +36-72/536051
E-mail: gergo.molnar@aok.pte.hu

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás vagyok családomnak, Wittmann István professzor úrnak és Nagy Judit professzornőnek; a PTE II.sz. Belgyógyászati Klinika orvosainak, nővéreinek és TDK-s hallgatóinak, Friedrich C. Luft professzornak és a berlinieknek; Kedvesemnek, Vágási Katalinnak.

A munkát támogatták: ETT 562/2003 (Prof. Dr. Nagy Judit), OTKA T-043788 (Prof. Dr. Wittmann István). Az ismertetett adatok egy része előadásként bemutatásra került az ERA/EDTA 2004-es konferenciáján, amelyért és az ehhez nyújtott támogatásért köszönettel tartozom a Társaságnak.

Munkahelyek:

2002-2005. PhD hallgató a PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinikáján, témavezető: Dr. Wittmann István
2005-2006.: PhD hallgató a Humboldt Egyetemen (Charité Berlin), témavezető: Dr. Friedrich C. Luft
2007. belgyógyász rezidens a PTE ÁOK II.sz. Belgyógyászati Klinikán

Érdeklődési terület:

Nephrologia, hypertonológia – oxidatív stressz, endoteldiszfunkció, glükokortikoid hormonok jelátvittele
Diabetológia – oxidatív stressz, folyamatos glükózmonitorozás

Külföldi ösztöndíjak, szakmai gyakorlatok:

2000. Uniklinik Mainz (1 hónap)
2002. Pavia, Olaszország (3 hónap)
2005-2006. Charité Berlin, DAAD ösztöndíj (16 hónap)

Doktori iskola vezetője:

Prof. Dr. Nagy Judit

Témavezető:

Prof. Dr. Wittmann István

Díjak, pályamunkák:

2001: TDK-konferencia II. díj, OTDK konferencia III. díj

2001: I. díjas dékáni pályamunka

2002: TDK-konferencia II. díj

2003: III. díj a Magyar Belgyógyász Vándorgyűlésen

2004.: Az Európai VeseTársaság (ERA-EDTA) Tudományos Bizottságának Díja az ERA-EDTA 2004. évi konferenciáján tartott előadásért

Módszertani ismeretek:

Nagyteljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC), fluorimetria, ELISA, sejtenyészet fenntartása (VSMC, endothel), Western blot

Társasági tagságok:

Magyar Nephrologiai Társaság, Magyar Diabetes Társaság, ERA/EDTA, ISN, AHA

Oktatási tevékenység:

Belgyógyászati propedeutika harmadéves orvostanhallgatóknak

Anyagcsere és nephrológia ötödéves orvostanhallgatóknak

Nyelvismeret:

Német nyelv (felsőfok), Angol nyelv (középfok), Olasz nyelv

Megjelent közlemények (első- és társszerző): 11 angol és 30 magyar nyelvű, IF: 25,058, Citáció: 22

Citálható absztraktok száma: 14 angol és 34 magyar nyelvű, IF: 46,581

Könyvfejezet: 1

Szakmai ajánlás: 1

RÖVIDÍTÉSEK

ACE, angiotenzin konvertáló enzim;
 ADMA, aszimmetrikus dimetil-arginin;
 ATP, adenosin-trifoszfát;
 CKD, krónikus vesebetegség;
 DM, diabetes mellitus;
 DM CAT, cataractás, 2-es típusú cukorbetegség csoportja;
 DOPA, 3-,4-dihidroxi-fenilalanin;
 EDTA, etiléndiamin-tetraacetát;
 eNOS, endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz;
 Fex, frakcionált exkréció;
 γ -GT, γ -glutamil transzferáz;
 GPX, glutation peroxidáz;
 GSH, redukált glutation;
 H_2O_2 , hidrogén-peroxid;
 Hb A_{1c}, hemoglobin A_{1c};
 HPLC, nagyteljesítményű folyadékkromatográfia;
 L-NMMA, L-N-monometil-arginin;
 m-Tyr, meta-tirozin;
 non-DM CAT, cataractás, nem diabeteses betegek csoportja;
 $\cdot O_2^-$, szuperoxid szabadgyök;
 $\cdot OH$, hidroxil szabadgyök;
 o-Tyr, orto-tirozin;
 p-Tyr, para-tirozin;
 SDS-PAGE, nátrium dodecilsulfát poliakrilamid gél-elektroforézis;
 Phe, fenilalanin;
 SDMA, szimmetrikus dimetil-arginin;
 SOD, szuperoxid dizmutáz

BEVEZETÉS

Az oxidatív stressz (OS) a szabad gyökök és antioxidánsok közötti egyensúly felborulását jelenti, mely lehet fokozott gyöktermelődés és/vagy csökkent antioxidáns kapacitás következménye. Az OS-nek fontos szerepet tulajdonítunk a 2-es típusú diabetes mellitus (DM) és a krónikus vesebetegség (chronic kidney disease, CKD) szövődésének kialakulásában. A szabad gyökök/reaktív oxigén származékok (szuperoxid szabadgyök [$\cdot O_2^-$], hidroxil peroxid [H_2O_2], hidroxil szabadgyök [$\cdot OH$] stb.) és az antioxidáns rendszerek közötti eltolódás szabad gyökös károsodást hozhat létre. Fém-katalizált oxidációs reakciók – mint a Fenton-reakció, ahol a hidrogén peroxid $\cdot OH$ -re és hidroxil anionra hasad – fontos szerepet játszanak az OS kialakulásában.

DM-ben a magas glükózkonzentráció OS-t hoz létre többek között a károsodott metabolizmus, a poliol-anyagcsereút, és nem-enzimatisz glikációs reakciók révén. Nem DM-es egyéneknél az öregedés kapcsán képződő szabad gyökök hozzájárulhatnak a korfüggő fehérjekárosodások kialakulásához.

Vesebetegségekben sokféle okból kifolyólag lehet jelen fokozott OS, így pl. a vesebetegség hátterében álló gyulladásos folyamatok is hozzájárulhatnak. Gyakran megfigyelhető a renin-angiotenzin rendszer fokozott aktivitása az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) magas aktivitásával. A glomeruláris filtráció beszűkülése kis molekulású molekulák, így előrehaladott glikációs végtermékek (AGE), pro-inflammatorikus citokinek (IL1, IL6 és TNF α) felszaporodását okozza. Az AGE és AGE receptor kapcsolat és a citokinek gyulladásos sejteket aktiválnak, ami légzési robbanáshoz, szabad gyökök és kemoattraktánsok képződéséhez vezet. A hemodialízis is hozzájárul a fokozott OS-hez.

A klasszikus Fenton-reakcióban a H_2O_2 hasítását a ferro vas redox átalakulása katalizálja. A Fenton-szerű reakciók kivédésére, a vas általában vas- fehérje komplexek (pl. transferrin, ferritin) formájában tárolódik. A nem fehérjéhez kötött vasat más anyagok, így citrát, szerves foszfátok is komplexálhatják. Ezek a kelátorok fokozhatják, vagy csökkenthetik a vas redox-aktivitását.

A citoszolikus Cu/Zn szuperoxid dizmutáz (SOD) és a mitokondriális Mn-SOD átalakítja a $\cdot O_2^-$ -t H_2O_2 -vé. A kataláz enzim a reaktív H_2O_2 -t alakítja tovább biológiailag inert vízzé. A peroxidáz enzimek egyike a glutation-peroxidáz (GPX), egy 80 kDa-os, szelén tartalmú enzim, mely redukált glutationt (GSH) használ a H_2O_2 redukálásához. A gamma-glutamil-transzferáz enzim (γ -GT) segíti az extracelluláris GSH felhasználását azáltal, hogy a GSH-t aminosavakra bontva átviszi a membránon, ahol a GSH újraképződhet.

Az aromás oldalláncú aminosavak érzékenyek az OS-re, oxidációs termékeik stabilak. Az esszenciális aminosav fenilalanin (Phe) a fenilalanin-hidroxiláz reakcióban fiziológiás, szemiesszenciális paratirozinná (p-Tyr) alakul. Ebben a reakcióban más Tyr izomer nem képződik. Azonban $\cdot OH$ hatására a Phe para, meta és orto helyzetben is hidroxilálódhat, így para-, meta- és orto-tirozin (p-, m-, o-Tyr) is

képződik a szabad gyökös reakcióban. Egy további enzimatis vagy szabad gyökös reakcióban a p-Tyr-ból 3,4-dihidroxi-fenilalanin (DOPA) képződhet, mely további szabad gyökök hatására le is bomolhat DOPA-kinonokká.

A metilált L-arginin analógok, így az L-N-monometilarginin (l-NMMA) és az asszimetrikus dimetil-arginin (ADMA) az endothelialis nitrogén monoxid szintáz enzim (eNOS) kompetitív gátlószerei, melyek gyulladásos sejtek endothelhez való kitapadását, a trombociták fokozott aggregációját és adhézióját, vagyis endotheldiszfunkciót okozhatnak.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Célunk volt a Phe-Tyr átalakulás *in vitro* vizsgálata ferri vasat és hidrogén peroxidot tartalmazó hidroxil szabadgyök-keltő rendszerben; a vas redox ciklusa szerepének tanulmányozása a konverziós reakcióban; az egyes, az *in vitro* Phe-Tyr konverzióban termelődő Tyr izomerek (p-, m- és o-Tyr) mennyiségének meghatározása; a vas kelátorok és a pH hatásának kimutatása a p-, m- és o-Tyr termelődésre^{I,II}.

2. Célunk volt a p-, m-, o-Tyr és Phe koncentrációjának kontroll személyek, 2-es típusú diabeteses és/vagy krónikus vesebeteg vizelet és plazma mintáiban való meghatározása; egy lipidperoxidációs marker, a 8-epi-prostaglandin-F_{2α} és a hidroxil szabadgyök marker o-Tyr vizelet szintjei közötti korreláció vizsgálata; a fiziológiásan képződő és a hidroxil szabad gyök hatására létrejövő Tyr izomerek vesében történő anyagcseréjének tanulmányozása^{III}.

3. Célunk volt nem-cataractás szemlencsék, 2-es típusú cukorbeteg és nem cukorbeteg cataractás lencsái fehérjeösszetételének vizsgálata; a cataractás és nem cataractás lencsék teljes homogenátuma és vízdéköny frakciója fehérjetartalmának összehasonlítása; a teljes lencsehomogenátumok és a vízdéköny frakciók fehérje-összetételének összehasonlítása; a teljes lencsehomogenátumokban és a vízdéköny frakciókban a Phe oxidatív poszttranszlációs módosulási mar-

kereinek (m-, o-Tyr és DOPA) meghatározása; a teljes lencse-homogenátumokban és a vízdéköny frakciókban a Phe tartalom mérése^{IV}.

4. Célunk volt az ACE gén I/D polymorfizmusa, a szénhidrát anyagcsere, a célszervkárosodás és más klinikai paraméterek közötti lehetséges kapcsolat kimutatása; az ACE-gátlók szedése és glykaemiás paraméterek közötti kapcsolat vizsgálata 2-es típusú diabetesesekben^{V,VII}.

5. Célunk volt az L-NMMA, ADMA és SDMA szérumszintjének meghatározása különböző glutationperoxidáz genotípusú 2-es típusú diabeteses betegcsoportokban^{VI}.

MÓDSZEREK

IN VITRO PHE-TYR ÁTALAKULÁS KÖVETÉSE SPEKTROFOTOMETRIÁVAL^{I,II}

Az *in vitro* Tyr termelődés kimutatása egy Hitachi F-4500 spektrofotométerben (Hitachi Inc, Tokyo, Japán) történt, 275 nm-es excitációs, 305 nm-es emissziós hullámhosszok és 10 nm-es excitációs és emissziós résszélesség mellett. Az *in vitro* rendszerek Phe-t (1 mmol/l); H₂O₂-t (1 mmol/l); ferri-ammónium-szulfátot [Fe(NH₄)(SO₄)₂] (25, 50 és 100 μmol/l); etilén-diamin-tetraacetátot (EDTA, 1 mmol/l); citromsavat (1 mmol/l) tartalmaztak. Fe(NH₄)(SO₄)₂-t használtuk ferrivasforrásként, így a továbbiakban erre vonatkozik a ferri vas megnevezés. Terveztük még az adenosin trifoszfát (ATP) keláló hatásának vizsgálatát a reakcióban, azonban az ATP saját fluoreszcenciája zavarta a spektrometriás mérést. A vas redox-reakciójának gátlására dezferrioxamint (2 mmol/l), a szuperoxid szabad gyök szerepének vizsgálatára szuperoxid dizmutázt (SOD, 0.8–100 U/ml) használtunk, és hő-inaktivált (95 °C, 50 perc, 100 U/ml) SOD-ot is vizsgáltunk.

PHE, P-TYR, M-TYR ÉS O-TYR MEGHATÁROZÁSA HPLC-VEL IN VITRO RENDSZERBEN, VIZELETBEN, PLAZMÁBAN, LENCSE-HOMOGENÁTUMOKBAN^{I,II,IV}

HPLC méréseket végeztünk a fenti vizsgálati mintákból, továbbá a klinikai vizsgálatokban triklórecetsavval fehérje-mentesített friss heparinos plazmából és 24-órás gyűjtött vizeletből; illetve lencse mintákat egy éjszakán át 120 °C-on 12 N-os sósavval hidrolizáltuk. A hidrolizátumot szűrtük, majd a HPLC oszlopra injektáltuk. A mérések egy RF-10 A_{XL} fluoreszcens detektorral felszerelt Shimadzu Class LC-10 AD_{VP} HPLC rendszeren, Licrospher C-18 ODS oszlopon, izokratikus körülmények között, 1% ecetsavat és 1% Na-acetátot tartalmazó vizes alapú mobilfázisban, 275 nm-es excitációs, 305 nm-es emissziós hullámhosszokon történtek.

KLINIKAI TANULMÁNY 2-ES TÍPUSÚ DIABETESES BETEGEKBEN ÉS/VAGY KRÓNIKUS VESÉBETEGEKBEN^{III}

Valamennyi alább felsorolt klinikai vizsgálat a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Regionális Etikai Bizottságának engedélyével történt.

Egy keresztmetszeti vizsgálatban négy betegcsoportot vizsgáltunk: (1) nem diabeteses, nem vesebeteg kontroll személyek csoportja (CONTR, n = 14), (2) III-as stádiumú krónikus vesebeteg csoportja (chronic kidney disease, CKD, n = 12), (3) 2-es típusú diabeteses betegek csoportja (DIAB, n = 17), és (4) 2-es típusú diabeteses és III-as stádiumú krónikus vesebetegségben is szenvedő betegek csoportja (DIAB-CKD, n = 19). A csoportok között nem volt szignifikáns különbség nemben és korban, a májfunkciós paraméterek és vérsír szintek között. A CKD és DIAB-CKD csoportok között nem volt szignifikáns különbség a vesefunkció-károsodásban. A DIAB és a DIAB-CKD csoportok között nem volt különbség a fruktózamin és hemoglobin A_{1c} szintek között. A vizelet 8-epi-prostaglandin-F_{2α} szintek egy kompetitív ELISA kit (Oxis) segítségével kerültek meghatározásra.

KLINIKAI TANULMÁNY CATARACTÁS 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK ÉS NEM CUKORBETEGEK LENCSEMINTÁINAK VIZSGÁLATÁRA^{IV}

Egy keresztmetszeti vizsgálatban extrakapszuláris cataractaműtét során eltávolított szemlencséket vizsgáltunk. Kontrollként corneatranszplantáció céljából enukleált kadáver-szemek lencsái szolgáltak. Három csoportot alkottunk, (1) nem diabeteses, nem cataractás kontrollok (CONTR); (2) cataractás és 2-es típusú diabeteses betegek (DM CAT); és (3) cataractás nem diabeteses betegek csoportja (non-DM CAT). Nem volt különbség korban a CONTR és a DM CAT csoportok között, azonban a non-DM CAT csoport betegek szignifikánsan idősebbek voltak mind a CONTR mind a DM CAT csoporthoz képest.

Valamennyi cataractás lencsét ugyanaz a szemsz, ugyanazon körülmények között távolította el, fakomulzifikációs technikával. A vízoldékony és vízben nem oldékony lencsekomponensek elválasztása centrifugálással (13.000 rpm, 30 min) történt. A vízoldékony fehérje-frakciót a totál lencse-homogenátumok centrifugálás utáni felülúszójaként nyertük. Ugyanazon mintákat használtuk a fehérjemegoszlás vizsgálatához, a fehérje-elektroforézishez és a HPLC mérésekhez, melyekkel a m-, o-Tyr, Phe és DOPA szinteket vizsgáltuk. A teljes homogenátumok és a felülúszók fehérjetartalmát Bradford szerinti módszerrel határoztuk meg.

Egy 12,5%-os gélben SDS-poliakrilamid gélelektroforézissel (SDS-PAGE) egy Mini Protean 3 készülékben történt a fehérjék szétválasztása. Kismólsúlyú fehérjét használtunk markerként. A gél Willoughby szerinti ezüstözésre került a klasszikus Coomassie brillantkék R-250 festék követően.

KLINIKAI TANULMÁNY AZ ACE GÉN-POLIMORFIZMUS ÉS KLINIKAI PARAMÉTEREK KÖZÖTTI KAPCSOLAT VIZSGÁLATÁRA 2-ES TÍPUSÚ DIABETESES BETEGEKBEN^V

Ebben a klinikai tanulmányban 2-es típusú diabeteses betegeket (n = 145) vizsgáltunk. Az ACE gén-polimorfiz-

musa került megállapításra. A plazma glükóz, HbA_{1c}, szérum fruktózin, összkoleszterin, triglicerid, HDL és LDL koleszterin, γ -GT aktivitás, kreatinin, karbamid nitrogén, szérum bilirubin és az albuminuria meghatározása standard laboratóriumi módszerekkel történt.

KLINIKAI TANULMÁNY L-ARGININ
ANALÓGOK SZINTJÉNEK
TANULMÁNYOZÁSÁRA KÜLÖNBÖZŐ
GLUTATION PEROXIDÁZ GENOTÍPUSÚ
2-ES TÍPUSÚ DIABETESES
BETEGEK-BEN^{VI}

A betegekből a glutation-peroxidáz-1 (GPX-1) genotípus került meghatározásra. A plazmaminták szulfoszalicilsavas fehérje-mentesítése után az aminosavakat orto-ftáaldehiddel és merkaptotetanollal tettük fluoreszkálóvá, a reakciót orto-foszforsavval állítottuk le. A meghatározás egy Yamamura C₁₈ ODS HPLC oszlopon a Shimadzu HPLC készüléken történt, egy gradiens futtatásban. Az eluensek egy 10 mmol/l kálium-foszfát puffer + 10% acetonitril oldat és egy 40% acetonitril + 30% metanol oldat voltak. Az aminosavakat 350 nm-es excitációs és 450 nm-es emissziós hullámhosszokon mértük fluoreszcens detektorral.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A PHE-TYR ÁTALAKULÁS *IN VITRO* TANULMÁNYOZÁSA EGY FENTON-SZERŰ FÉM-KATALIZÁLT OXIDÁCIÓS REAKCIÓBAN^{I-II}

A spektrofлуорimetriás módszer alkalmas volt az *in vitro* rendszerben képződő Tyr kimutatására. H₂O₂ hozzáadása a Phe-hoz Tyr termelődéshez vezetett, a ferri vas koncentráció-függően fokozta a Tyr képződést, ez a növekedés kivédhető volt a vas redox ciklusát gátló dezferrioxaminnal történő előinkubálással. Ez a tény azt jelzi, hogy a vas redox-ciklusa szükséges a Tyr termelődéshez.

A vas-kelátorok és a pH és SOD hatása: Az EDTA és a citrát használata is a Tyr-fluoreszcencia további növekedéséhez vezetett. A citrát H_2O_2

hiányában is létre tudott hozni Tyr képződést, feltehetőleg autoxidációja révén.

A citratos és EDTA-s kísérleteket megismételtük egy Sørensen foszfátpuffer (pH 7.4) használatával is. A foszfátpuffer jelenlétében alacsonyabb Tyr képződést láttunk a Phe-Fe-EDTA-H₂O₂ és Phe-Fe-citrát-H₂O₂ rendszerekben, valamint a Phe-Fe-citrát rendszerben is. SOD hozzáadása a Tyr termelődést koncentrációfüggően csökkentette. A SOD 50 perces főzése (95 °C-on) védte a SOD gátlóhatását. Ez arra utal, hogy a reakció magában foglalja a $\cdot\text{O}_2^-$ jelenlétét is.

AZ *IN VITRO* TERMELŐDÖTT PARA-, META- ÉS ORTO-TIROZIN MEGHATÁROZÁSA HPLC-VEL^{I-II}

A hidroxil szabad gyököt termelő rendszer jelenlétében jól kimutatható mennyiségű (300 és 500 nmol/l között) p-, m- és o-Tyr termelődött. A m-Tyr képződése volt a legmagasabb, a p-Tyr-é a legalacsonyabb. Dezferrioxamin hozzáadása szignifikánsan csökkentette a p-, m- és o-Tyr termelődést. Az a megfigyelés, miszerint a Phe szintek nem változtak szignifikánsan, feltehetőleg annak a következménye, hogy a Phe-Tyr átalakulás aránya csak kb. 1:10.000, vagyis a Phe feleslegben van jelen.

A vas-kelátorok és a pH hatása: Az eredmények a fluorimetriának megfelelőek voltak: mind a citrát, mind az EDTA fokozta, a citrát H_2O_2 nélkül is fokozta a Tyr izomerek képződését. Azonban a fluorimetria esetén nem, a HPLC esetén szignifikáns volt az EDTA hatása. Ez valószínűleg az EDTA-nak a Tyr fluorimetriás kimutatásával való interferenciájának következménye. Az ATP gátolta a reakciót.

Foszfátpuffer jelenlétében a p-Tyr termelődés alacsonyabb volt a Phe-Fe-EDTA-H₂O₂, a Phe-Fe-citrát-H₂O₂ és a Phe-Fe-citrát rendszerekben. Eredményeink relevánsak lehetnek a metabolikus zavarokban így pl. DM-ben megfigyelhető magas citrát, alacsony ATP-szintek,

acidózis, hemokromatózisban vas-citrát felszaporodás miatt.

VIZELET PARA-, ORTO-TIROZIN ÉS 8-EPI-PROSZTAGLANDIN F_{2a} ÜRÍTÉS MÉRÉSEINEK EREDMÉNYEI^{III}

Para-tirozin: Eredményeink szerint a CKD csoport plazma p-Tyr szintje, vizelet p-Tyr/kreatinin hányadosa és napi p-Tyr ürítése is szignifikánsan alacsonyabb volt a CONTR és DIAB csoportokhoz képest. Hasonlóan, a DIAB-CKD csoport plazma p-Tyr szintje vizelet p-Tyr/kreatinin hányadosa és napi p-Tyr ürítése is alacsonyabb volt a DIAB csoporthoz képest. A p-Tyr plazmaszint és a vizeletürítés jól korreláltak egymással.

A CKD és a DIAB-CKD csoportok p-Tyr clearance-sze alacsonyabb volt, mint a DIAB csoporté. Nem találtunk viszont különbséget a betegcsoportok és a kontrollok összehasonlításakor. Kiszámoltuk a p-Tyr frakcionált exkrécióját (Fex) is. Nem volt különbség a csoportok Fex értékei között.

Irodalmi adatok szerint a veseelégtelenség csökkent renális fenilalanin-hidroxiláz enzim aktivitást okoz, ennek megfelelő alacsonyabb p-Tyr szinteket találtunk a CKD és DIAB-CKD csoportokban. A p-Tyr Fex értékek 100 % alatt voltak, ami arra utal, hogy a p-Tyr-t a vese jól visszatartja.

Orto-tirozin: A vizelet o-Tyr/kreatinin aránya, napi o-Tyr ürítése magasabb volt a három betegcsoportban, mint a CONTR csoportban, és magasabb volt a DIAB-CKD csoportban, mint a DIAB csoportban. A két diabeteses csoport napi o-Tyr ürítése magasabb volt a CKD csoporthoz képest is. A plazma és vizelet o-Tyr szintek között nem volt szignifikáns korreláció. Összesítve azt találtuk, hogy a diabetes és a vesebetegség egymást erősítve fokozza az o-Tyr kiválasztását.

Az o-Tyr clearance tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Azonban azt találtuk, hogy a DIAB és DIAB-CKD csoportok o-Tyr Fex értéke szignifikánsan magasabb volt a CONTR csoporthoz képest. Mindkét csoportban az o-Tyr Fex érték mediánja 100 % felett volt.

Egy ilyen magas Fex érték két folyamat eredménye lehet, mégpedig vagy az adott anyag aktív tubuláris szekréciójának vagy az adott anyag *in loco*, a vesében történő termelődésének következménye lehet. Eredményeink alapján nem dönthető el, melyik jelenség a valószínűbb.

Az o-Tyr Fex értéke szignifikánsan magasabb a p-Tyr Fex értékénél már a kontroll csoportban is, ez arra utal, hogy a vese már a kontroll csoportban is sokkal (kb. 10x) hatékonyabban tartja vissza a p-Tyr-t mint az o-Tyr-t. Vagyis a vese visszatartja a fiziológiás, míg kiüríti a patológiás izoformát annak ellenére, hogy a két aminosav között csak a hidroxil csoport helyzetében van különbség.

8-epi-prosztaglandin- F_{2a} : A vizelet 8-epi-prosztaglandin- F_{2a} /kreatin arány nem korrelált a plazma o-Tyr szintekkel, a plazma o-Tyr/Phe aránnyal, a vizelet o-Tyr/kreatinin aránnyal, a napi o-Tyr ürítéssel, az o-Tyr clearance-szel, sem az o-Tyr Fex-szel. A korreláció hiánya arra utal, hogy a két markert létrehozó szabad gyökök máshonnan származnak.

A CATARACTÁS HUMÁN LENCSEK VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI^{IV}

Fehérjemegoszlás: A cataractás mintákban a vízdékony frakciónak a teljes minta fehérjetartalmához viszonyított fehérjetartalma alacsonyabb a kontroll mintákéhoz képest. Nem volt különbség a DM CAT és a non-DM CAT csoportok között, ami arra utal, hogy mindkét csoportban a fehérjék vízdékhatalanná válása jellemző a cataractára.

ELFO vizsgálat: Mindegyik mintában több sáv is látható volt a 20-30 kDa-os tartományban (ahol a lencse krisztallin fehérjéi is megtalálhatók). A cataractás lencsékben megjelent két újabb sáv is, melyek a kontroll mintákban vagy nem voltak egyáltalán jelen, vagy lényegesen kisebb volt intenzitásuk. Ez arra utal, hogy a cataractás és nem-cataractás lencsék kismólsúlyú fehérjéinek összetétele különböző. Emelésre méltó még, hogy a totál homo-

genátumok esetén a gyűjtőgélben nagy molekulású aggregátumoknak megfelelő festést kaptunk, melyek felelősek lehetnek a csökkent lencse-transzparenciáért, jelezhetik a lencse-fehérjék oldhatatlanná válását, amit a fehérjemérési eredményeink is megerősítenek.

HPLC mérések: A p-Tyr mennyiségét technikai okokból nem mértük, a m-Tyr pedig a felülúszók jelentős részében méréshatár alatti mennyiségben volt jelen, vagyis *in vivo* az izomerek nem 1:1 arányban termelődnek.

Csoportok közötti összehasonlítások: Az aminosavak mennyiségének és a minták fehérjetartalmának hányadosait, DOPA/fehérje, m-Tyr/fehérje, o-Tyr/fehérje és Phe/fehérje hányadosokat használtunk.

A három csoportot összehasonlítva azt találtuk, hogy nem volt különbség a felülúszók DOPA/fehérje és o-Tyr/fehérje hányadosában. Vagyis a felülúszókban megtalálható vízdékony fehérjék azonos mennyiségű oxidált aminosavat tartalmaznak. A DM CAT felülúszók Phe/fehérje aránya nem különbözött a CONTR mintáktól. Azonban a non-DM CAT csoport felülúszóiban szignifikánsan alacsonyabb Phe/fehérje arányt mértünk a CONTR csoporthoz képest.

A totál homogenátumok esetében a DOPA és az o-Tyr is mérhető volt. Nem volt különbség a három csoport totál homogenátumai között a DOPA/fehérje arányban. Azonban a DM CAT és non-DM CAT csoportok o-Tyr/fehérje hányadosa is magasabb volt a CONTR mintákéhoz képest.

A totál homogenátumok esetében nem volt különbség a csoportok között a Phe tartalomban. A felülúszók és a totál homogenátumok fehérjéinek Phe-tartalmában lévő különbséget a felülúszók és a totál homogenátumok Phe/fehérje hányadosainak egymással történő elosztásával demonstráltuk: alacsonyabb volt a hányados a DM CAT és non-DM CAT csoportokban (26% illetve 30% vs. 67%, $p < 0.05$ vs. CONTR).

A felülúszóknak a totál homogenátumokkal történő összehasonlítása: Nem volt különbség a CONTR minták totál homogenátumainak és felülúszóinak DOPA/fehérje hányadosai között, azonban a DM CAT és non-DM CAT csoportokban magasabb volt a totál homogenátumok DOPA/fehérje hányadosa a felülúszókhöz képest. A m-Tyr jól mérhető volt a DM CAT és non-DM CAT lencsék totál homogenátumaiban. A felülúszókkal összehasonlítva magasabb volt az o-Tyr/fehérje hányados a DM CAT és non-DM CAT csoportok, de nem a CONTR csoport totál homogenátumaiban. Mindhárom csoportban magasabb volt a totál homogenátumok Phe/fehérje hányadosa a felülúszókhöz képest.

A HPLC vizsgálatban azt találtuk, hogy az oxidált aminosavak felszaporodnak a cataractás lencseminták totál homogenátumainak fehérjeiben, ezt a folyamatot nem kíséri ugyanezen hidroxil szabad gyök markereknek a cataractás minták felülúszóiban történő felszaporodása. Ez a két eredmény együtt indirekten azt igazolja, hogy az oxidatív stressz markerek felszaporodása a cataractás lencsefehérjék nem vízdékony fázisában következik be.

AZ ANGIOTENZIN KONVERTÁLÓ ENZIM GENOTÍPUSA ÉS KLINIKAI PARAMÉTEREK KÖZÖTTI KAPCSOLAT 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKBEN^{V,VII}

A főbb klinikai jellemzőket tekintve nem volt szignifikáns különbség az II (n = 27), ID (n = 68) és DD (n = 50) genotípusú betegek között. A betegek ACE genotípus szerinti csoportosításakor azt találtuk, hogy a szérumszintek szignifikánsan magasabbak voltak a DD, mint az II csoportban. A betegek a D allél jelenléte illetve hiánya szerint csoportosítva (II vs. ID+DD genotípusok) szignifikánsan magasabb fruktózamin-szintet találtunk az ID+DD, mint az II csoportban. Medián teszttel szignifikáns kapcsolatot találtunk az ACE gén polimorfizmus és a szérumszintek között.

Az ACE-gátlót szedő betegek fruktózaminszintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ACEI-t nem szedő betegeké.

A napi albuminürítés a legmagasabb a DD genotípusú betegek esetén volt. Szignifikáns korrelációt találtunk a szérumszintek, a vércukor-szint és a Hb A_{1c} között. A plazmaglukóz-szint és a fruktózamin jól korrelált az albuminuriával, a Hb A_{1c} azonban nem.

Megvizsgáltuk a gamma glutamil transzferáz (-GT) enzim aktivitását is, amely enzimnek többek között az antioxidáns védelmi rendszerben is szerepe van. A γ -GT enzim aktivitások jól korreláltak a C-reaktív proteinnel és a szérumszintekkel, a vesekárosodás egyik markerével (korra korrigálva). Nem lehet eredményeink hátterében a nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) szerepét kizárni. Ezen eredmények alapján azonban úgy gondoljuk, hogy a nem májbeteg diabeteses páciensekben a γ -GT-t egy oxidatív stressz markernek is tekinthetjük.

A GLUTATION PEROXIDÁZ GENOTÍPUS ÉS AZ L-ARGININ ANALÓGOK SZÉRUMSZINTJE KÖZÖTTI KAPCSOLAT^{VI}

2-es típusú diabeteses betegekben (n=148) a genotípusok megoszlása és az allél-gyakoriságok nem tértek el szignifikánsan a Hardy–Weinberg-egyenlettől. Nem volt különbség a plazma SDMA szintekben a P allélt hordozó és nem hordozó (PP és PL vs. LL) csoportok között. Azonban az LL genotípusú betegek ADMA és L-NMMA szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a P allélt hordozó betegekénél.

Ezek az eredmények arra utalhatnak, hogy a rosszabb GPX-1 genotípusú betegek magasabb oxidatív stressz szintje az L-Arg analógok felszaporodásához vezethet. Mivel a csoportokat magas vérnyomásra is illesztettük, nem tudjuk megmondani,

hogy a magasabb L-Arg analóg szintek magas vérnyomás kialakulásához is vezetnek-e.

KÖVETKEZTETÉSEK ÉS a DOKTORI (PhD) TÉZISEK LISTÁJA:

1. Az *in vitro* fenilalanin-tirozin konverziót felhasználhatjuk az esszenciális aminosav fenilalaninnak egy fém-katalizált oxidációs reakcióban létrejövő, hidroxil szabad gyök okozta károsodásának kimutatására.
2. A fém-katalizált, Fenton-szerű reakcióban a tirozin mindhárom izomere, vagyis a para-, a meta- és az orto-tirozin is létrejön. A fenilalanin oxidációját antioxidánsokkal kivédhetjük, emellett a reakciót vas-komplexek jelenléte és pufferek is befolyásolják.
3. A hidroxil szabad gyök marker orto-tirozin felszaporodik a 2-es típusú cukorbeteg és/vagy krónikus vesebeteg vizeletében.
4. Az orto-tirozin renális transzportja különbözik a para-tirozintól, és 2-es típusú cukorbetegben fokozott orto-tirozin szekréció vagy *in loco* termelés van jelen.
5. Diabeteses és nem diabeteses cataractás szemlencsék nem vízdékony fehérjefrakciójában felszaporodik az orto-, a meta-tirozin és a dihidroxi-fenilalanin.
6. A cataractás lencsék vízdékony komponenseinek fenilalanin-tartalma eltér a teljes lencse homogenátumokétól.
7. A renin-angiotenzin rendszer, vagyis az angiotenzin konvertáló enzim D allélje befolyásolhatja a szénhidrát anyagcserét, és fokozott oxidatív stresszhez vezethet 2-es típusú cukorbetegben.
8. Az antioxidáns glutation peroxidáz enzim befolyásolhatja az L-arginin analógok szérumszintjét és ezáltal megelőzheti az endotheldiszfunkciót 2-es típusú cukorbetegben.

A TÉZISEKHEZ FELHASZNÁLT ABSZTRAKTOK ÉS KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A tézisek az alábbi absztraktokon és közleményeken alapulnak (ld. számozás a fejezetcímeknél):

- I. **G. Molnár**, Z. Wagner, L. Wagner, P. Degrell, Z. Matus, B. Kocsis, B. Laczy, J. Nagy, I. Wittmann: Ferric iron and its complexes induce para-, meta – and ortho-tyrosine formation from phenylalanine in the presence of hydrogen peroxide. Role of the superoxide free radical in the reaction. Absztrakt, *Diabetologia* 46 (S2): A403 (2003), **IF: 5.689**
 - II. **Molnár G**, Wagner Z, Wagner L, Degrell P, Matus Z, Kocsis B, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: A vas (III)- hidrogén peroxid rendszerben szuperoxid gyök képződése kell a fenilalanin hidroxilációjához. A vas (III)-komplexek szerepe. Absztrakt, *Hypertonia és Nephrologia* 7 (S3): 88 (2003)
 - III. **GA. Molnár**, Z. Wagner, L. Markó, T. Kőszegi, M. Mohás, B. Kocsis, Z. Matus, L. Wagner, M. Tamaskó, I. Mazák, B. Laczy, J. Nagy, I. Wittmann: Urinary ortho-tyrosine excretion in diabetes mellitus and renal failure: evidence for hydroxyl radical production. *Kidney International* 68 (5):2281-2287 (2005), **IF: 4.927**, cit.: **2**
 - IV. **GA. Molnár**, V. Nemes, Zs. Biró, A. Ludány, Z. Wagner, I. Wittmann: Accumulation of the hydroxyl free radical markers meta-, ortho-tyrosine and DOPA in cataractous lenses is accompanied by a lower protein and phenylalanine content of the water-soluble phase. *Free Radical Research* 39 (12): 1359-1366 (2005), **IF: 2.323**, cit.: **2**
 - V. **Molnár GA**, Wagner Z, Wagner L, Melegh B, Kőszegi T, Degrell P, Bene J, Tamaskó M, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Az angiotenzin-konvertáló enzim gén inzerció/delécio polimorfizmusa egyaránt befolyásolja a szénhidrát anyagcserét, az oxidatív stresszt és a célszerv-károsodást 2-es típusú diabetes mellitusban. *Orvosi Hetilap* 145 (16): 15-19 (2004)
 - VI. T. Szelestei, S. Bähring, Z. Wagner, A. Aydin, **GA. Molnár**, J. Nagy, I. Wittmann: Serum levels of L-arginine analogues and glutathione peroxidase and catalase gene variants in Type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetic Medicine* 22: 356-357 (2005), **IF: 2.725**
 - VII. I. Wittmann, **G.A. Molnár**, P. Degrell, Z. Wagner, M. Tamaskó, B. Laczy, P. Brasnyó, L. Wagner, J. Nagy: Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 68 (S1): S36-42 (2005), **IF: 1.236**, cit.: **1**
-

A Magyar Vese-Alapítvány „Nephrologiáért” című díjának

alapító okirata

A Magyar Vese-Alapítvány 1990-ben létrehozta az Ezüst Plakett díját. A Melocco Miklós tervezte, ezüsből személyre szólóan öntött plakett mezei zsurlófüvet (diureticum) morzsoló, finoman tartó két női kezét ábrázol márvány talapzatra állítva. Ezzel az Alapítvány azokat a külföldi és hazai személyeket, illetve intézményeket tünteti ki, akik/amelyek valóban sokat tettek, illetve tesznek a magyar vesegyógyászatért.



1. ábra. Az Ezüst Plakett elől- és hátulnézetből (átmérő: 15 cm, vastagság: 0,7 cm, anyaga: ezüst), illetve az eddig díjazottak névsora.

2000-ben ezen alkotásnak kicsinyített érme formájával az Alapítvány létrehozta a Hársing- és Taraba-díjakat, melyekkel a hazai fiatal (45 év alatti), eredményes elméleti kutató és klinikai nephrologusokat jutalmazza.



2. ábra. Hársing és Taraba díjak címlapja (átmérő: 6 cm, vastagság: 0,6 cm, anyaga: ezüst), illetve a díjazottak névsora. A díj 100 eFt jutalommal jár.

A Magyar Vese-Alapítvány - létrejöttének 20. évfordulója alkalmával nephrologiai intézmények munkájának elismerésére ez évben meghirdette a „Kiválósági Központ - Magyar Vese-Alapítvány” címet.



3. ábra. A „Kiválósági Központ - Magyar Vese-Alapítvány” cím (sárgaréz tábla 25x40 cm).

Első alkalommal a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikájának Nephrologiai Csoportja nyerte el pályázat útján.

Az Alapítvány a mai napon elismerési palettájának bővítésére, teljessé tételére - a „Nephrologiáért” díj alapítását határozta el, hogy ezzel tüntethesse ki azokat a 45 évesnél idősebb magyar szakembereket, akik életük folyamán sokat és eredményesen dolgoztak a nephrologiáért. Ezért az Alapítvány felkérte Kő Pál Kossuth díjas szobrászt, hogy „életfa” címmel alkosson kispasztikát, kissozobrot vagy plakettet, mely kifejezi az eredményes, cselekvő élet közhasznát, örömét, nagyszerűségét és szépségével megörvendeztetheti a megjutalmazottat, illetve mindazokat, akik látják.

Az Alapítvány elnökének javaslata alapján a kuratórium jóváhagyásával évente kiadandó díj(ak) átadására 2008-ban kerül először sor. Az átadás helye, illetve ideje lehetőleg legyen valamilyen országos jelentőségű nephrologiai eseményhez kötve.

Budapest, 2007. szeptember

Dr. Rosivall László
az Alapítvány alapító elnöke

A Magyar Vese-Alapítvány 2008-ban meghirdetett pályázata

1. Pályázati kiírás a Magyar Vese-Alapítvány Hársing László és Taraba István díjára

A Magyar Vese-Alapítvány 1999-ben két tudományos díjat alapított nephrologiával foglalkozó fiatal szakemberek számára: a Hársing László díjat elméleti, a Taraba István díjat klinikai nephrologiai oktató, kutató vagy betegellátó tevékenység elismerésére.

Az Alapítvány ezennel kilencedik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot a két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek nephrologiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb. A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírását annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez. Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább.

A pályázatot három példányban az Alapítvány elnökének kell megküldeni **2008. május 31-ig.** (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A pályázat elbírálásának határideje: **2008. június 30.**

Az emlékérem, illetve az azzal járó 100 000 Ft pénzjutalom átadására a Magyar Nephrologia Társaság 2008. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor.

Átadáskor a jutalmazottak rövid előadás formájában összefoglalják eredményeiket és megemlékeznek a díj névadójáról.

Prof. Dr. Rosivall László
A Magyar Vese-Alapítvány elnöke

2. A Magyar Vese-Alapítvány pályázatot hirdet a „Center of Excellence” Hungarian Kidney Foundation/ „Kiválósági Központ” Magyar Vese-Alapítvány cím elnyerésére

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával a fenti cím/elismerés alapítására határozta el magát az alábbiak szerint:

1. A nephrologia vagy valamely határterületének nemzetközi szinten is kiemelkedő aktivitású egységei (kutató-, és/vagy betegellátó-, és/vagy oktató intézmény, csoport, stb.) pályázhatnak a fenti címre.
2. A sikeres pályázat feltétele, hogy az adott szakterületen dolgozók együttesében legalább egy vezető beosztású, nemzetközileg ismert és elismert, tudományos fokozattal, tevékenységgel és publikációval rendelkező szaktekinetly aktívan részt vegyen.
3. A pályázónak rendelkeznie kell az adott szakterület műveléséhez szükséges nemzetközi szintű infrastruktúrával. A műszereken és egyéb berendezéseken túlmenően ehhez hozzátartoznak a modern informatikai eszközök, illetve a nemzetközi és a hazai folyóiratokkal és könyvekkel rendelkező könyvtár is.
4. A „Center of Excellence”-nek, „Kiválósági Központ”-nak élen kell járnia a szakterületi utánpótlás nevelésében, a graduális és a postgraduális képzésben is.
5. A pályázó vállalja, hogy aktivitásáról, eredményeiről minden évben a szakterület művelői számára könnyen hozzáférhető formában írásban vagy szóban nyilvánosan beszámol.

A címre pályázni lehet minden évben április 15-ig a Magyar Vese-Alapítvány elnökéhez címzett és a titkárságra küldött a fentieket bizonyító adatokkal. A pályázat eredményességéről és annak kihirdetési helyéről és idejéről szakértők bevonásával az Alapítvány elnöke dönt.

A nyertes pályázó jogosult a cím használatára mindaddig, amíg a fenti feltételek fennállnak. Ezek esetleges változását a pályázó köteles bejelenteni az Alapítványnak, ugyanakkor az Alapítvány időről-időre ellenőrzi a feltételek meglétét.

A cím használata mellett a nyertes pályázó egy tagot delegálhat a Magyar Vese-Alapítvány Tanácsadó Testületébe.

Prof. Dr. Rosivall László
A Magyar Vese-Alapítvány elnöke

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG 2008-BAN MEGHIRDETETT PÁLYÁZATAI

A Magyar Nephrologiai Társaság (MANET) az alábbi négy területen teszi közzé pályázati felhívását:

- I. Tudományos közlemények (alapkutatás és klinikai kutatás) díjazása
- II. Klinikummal kapcsolatos továbbképző közlemények díjazása
- III. A kutatásfejlesztés hazai támogatása
- IV. Külföldi kongresszusi részvétel támogatása

I. A Magyar Nephrologiai Társaság két tudományos díjat hirdet meg, mely pályázat útján nyerhető el.

A díjak megnevezése:

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj (alapkutatás)”

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj (klinikai kutatás)”

Az egyik díjjal nívós klinikai kutatást kívánunk méltányolni, míg a másik az alapkutatás területén született alkotást jutalmaz.

A tudományos közlemény megjelenésének időpontja: 2007. január 01. - 2007. december. 31.

A pályázatok beküldési határideje: 2008. április 30.

A pályázatok elbírálásának határideje: 2008. május 31.

A díj odaítéléséről a Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát mérlegelve a MANET vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Nephrologiai Társaság 2008. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl díjanként maximum 100 000 Ft. Amennyiben a vezetőség egy-egy díjra (alapkutatás, klinikai kutatás) több nyertestet hirdet ki az elnyerhető összeg ennek arányában csökken.

A pályázatok – a tudományos közlemények eredeti példányaival és ha elérhető pdf file formában – az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága

Dr. Varga Zsuzsa, Tudományos Bizottság Titkára

vargazs@internal.med.unideb.hu

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Nephrologiai Tanszék

4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:

Dr. Balla József: balla@internal.med.unideb.hu

Dr. Varga Zsuzsa: vargazs@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: „MANET Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj”

Kérjük jelölje meg, hogy klinikai vagy elméleti témakörben kívánja pályázatát benyújtani

II. A Magyar Nephrologiai Társaság klinikai díjat hirdet meg, amely pályázat útján nyerhető el.

A díj neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye Díj”

E díj odaítélésével a Magyar Nephrologiai Társaság a betegellátást közvetlenül segítő, színvonalas nephrologiai témájú továbbképző (összefoglaló) közlemények és monográfiák jelentőségét kívánja elismerni és e cikkek szerzőinek munkáját méltányolni.

A közlemény/monográfia megjelenésének időpontja: 2007. január 1- 2007. december 31.

A pályázatok beküldési határideje: 2008. április 30.

A pályázat elbírálásának határideje: 2008. május 31.

A díj odaítéléséről az Oktatási Bizottság javaslata alapján a Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Nephrologiai Társaság 2008. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi elismerésen túl maximum 100 000 Ft. Amennyiben a vezetőség e díjra több nyertestet hirdet ki az elnyerhető összeg ennek arányában csökken.

A pályázat – a közlemény eredeti példánya és pdf formátum – az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Oktatási Bizottsága

Dr. Kárpáti István, Oktatási Bizottság vezetője

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Nephrologiai Tanszék

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:

Dr. Kárpáti István: karpati@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: „MANET Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye Díj”

III. A Magyar Nephrologiai Társaság „Kutatásfejlesztési Pályázata”

A pályázat a magyar nephrologiai kutatások támogatását célozza és segíti a Magyarországon kialakult nephrologiai kutató centrumok kutatási aktivitását.

A pályázat feltételei:

A pályázó, illetve PhD-hallgatók esetén a témavezető legalább öt éve tagja a MANET-nek, két oldalt nem meghaladó tudományos munkaterv. Bemutatóndó a jelenleg folyamatban levő tudományos támogatások, grantok típusa és összege, az idegen nyelvű közlemények listája.

A pályázat elbírálási feltétele:

Az intézetvezető igazolása, illetve PhD-hallgatók esetén a témavezető véleményezése, hogy kivitelezhetőnek látja a pályázatban kifejtett kutatási tervet.

A pályázattal elnyerhető összeg: maximum 500 ezer forint.

Egy évben hat főnél több MANET kutatási támogatás nem adható ki.

A pályázat beadásának határideje: **2008. április 15.**

A pályázat elbírálásának határideje: **2008. május 31.**

Az elnyert kutatási támogatást igazoló okmány a 2008. évi MANET Nagygyűlésen kerül átadásra.

A pályázati űrlap a következő email címen igényelhető:

Dr. Varga Zsuzsa Tudományos Bizottság titkára: vargazs@internal.med.unideb.hu

A tudományos pályázat az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága

Dr. Varga Zsuzsa, Tudományos Bizottság Titkára

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Nephrologiai Tanszék

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:

Dr. Balla József: balla@internal.med.unideb.hu

Dr. Varga Zsuzsa: vargazs@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: „MANET Kutatásfejlesztési Pályázat”

IV. A Magyar Nephrologiai Társaság pályázati felhívása külföldi kongresszusi részvétel támogatására 2008-ban

A Magyar Nephrologiai Társaság (MANET) vezetősége elsősorban azon tagjainak a kongresszusi részvételét kívánja támogatni, akik Magyarországon dolgoznak és az itt végzett tudományos munkájukat kívánják nemzetközi kongresszuson bemutatni előadás vagy poster prezentálásával.

A MANET csak utólag – a Társaság nevére és címére kiállított számla ellenében – a részvételi költségek egy részét (szállás, utazás, részvételi díj) tudja megtéríteni azoknak, akik az alábbi pályázati feltételeknek megfelelnek.

Pályázati feltételek:

Támogatásban csak az részesülhet, aki legalább egy éve rendes tagja a Magyar Nephrologiai Társaságnak és nemzetközi kongresszuson elfogadott előadása vagy poszttere van. Több szerző esetén egy prezentációval csak egy támogatás pályázható meg.

A Magyar Nephrologiai Társaság elsősorban a legrangosabb nemzetközi nephrologiai konferencián való részvételt támogatja. Ezek az ISN, az ESPN, az IPNA, az EDTA, az ASN valamint a Duna szimpózium. Az anyagi lehetőségektől függően a társaság más kongresszuson nephrologiai témában tartott előadást egyedi elbírálás alapján támogathat.

A vezetőség egy tagnak évente csak egy alkalommal, a benyújtott számla értékéig, de legfeljebb 100 000 (azaz százezer) Ft támogatást ítélhet meg.

A kongresszusokon történő részvétel támogatására rendelkezésre álló keretet a MANET az éves költségvetésben határozza meg. Pályázni folyamatosan lehet. A vezetőség a pályázatokat a beérkezés sorrendjében a soron következő vezetőségi ülésen bírálja el.

A támogatás elnyerésére az alábbi címre írásban benyújtott kérelemmel lehet pályázni, melynek tartalmaznia kell az elfogadott absztrakt másolatát és az elfogadás kongresszusi visszaigazolását. A pályázat beérkezéséről és a vezetőség határozatáról a pályázó az általa megadott e-mail címre kap értesítést.

A támogatás kifizetését az eredeti számla beérkezését követően a könyvelő utalja át a pályázónak. A támogatás zavartalan kifizetése érdekében, a szabályos számla nélkülözhetetlen. A MANET titkára a pályázat elbírálásával egyidejűleg tájékoztatást ad a számlázással és a kifizetéssel kapcsolatos teendőkről.

Beküldési cím:

Dr. Szabó András, Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika,
1083 Budapest, Bókay János u. 53.
(e-mail: szaband@gyer1.sote.hu Tel: 06 20 8258248)

Dr. Túri Sándor
egyetemi tanár
MANET elnöke

Dr. Balla József
egyetemi tanár
MANET alnöke
Tudományos Bizottság vezetője

Dr. Kárpáti István
egyetemi docens
MANET főtitkára
Oktatási Bizottság vezetője

XIII. Debreceni Nephrologiai Napok

országos továbbképző tanfolyam

2008. május 28-31.

www.nephrologia.com

első értesítés

A Debreceni Nephrologiai Napok (DNN) az idén is színes szakmai programot kínál a résztvevőknek a klasszikus klinikai nephrologiai témákon túl a hypertoniológia, diabetológia, lipidológia, cardiologia, angiologia, hematologia, táplálkozástudomány, endocrinológia és transplantológia nephrologiai határterületi kérdéseiről. A részletes szakmai program legkésőbb február végéig megtekinthető lesz a kongresszus honlapján.

Akkreditáció:

Orvosoknak: 50 kreditpont

PhD-hallgatóknak: 0,8 kreditpont

Egészségügyi szakdolgozóknak: akkreditációra előterjesztve

Ajánlott: belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus, hypertoniológus, diabetológus, aneszteziológus, családorvos, rezidens kollégák és PhD-képzésben résztvevők számára.

A konferencia és a kiállítás ideje, helye:

2008. május 28-31. Debreceni Egyetem OEC Elméleti Tömb

A tanfolyam díja:

2008. április 30-ig történő jelentkezéssel és befizetéssel:

Orvosoknak és kísérőknek:	15.000,-Ft + 20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 27):	17.000,-Ft + 20% Áfa
A kongresszus idején (május 28-31):	20.000,-Ft + 20% Áfa
Nővéreknek:	10.500,-Ft + 20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 27):	12.000,-Ft + 20% Áfa
A kongresszus idején (május 28-31):	15.000,-Ft + 20% Áfa

Jelentkezési lehetőségek (március 1-től):

A kongresszus honlapján (www.nephrologia.com)

- On-line regisztrálás
- Letölthető regisztrációs lap kinyomtatásával és mail-ben vagy postai elküldésével

Cím: XIII. Debreceni Nephrologiai Napok
Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet
I. sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk a hallgatóságnak és a kiállítóknak:

Dr. Kárpáti István

Tel./Fax/üzenetrögzítő: (52) 413-653

E-mail: karpati@internal.med.unideb.hu

A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG HÍREI

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAIHOZ**A Magyar Hypertonia Társaság tagjai számára pályázatot hirdet**

- A, hypertóniával kapcsolatos klinikai és elméleti tudományos kutatás,
- B, külföldi, illetve belföldi kongresszusi részvétel,
- C, külföldi, illetve belföldi tanulmányúti ösztöndíj,
- D, külföldi előadó meghívása,
- E, szakkönyvvásárlás,
- F, PhD-képzés

maximum 1,5 millió forintos támogatására, hogy ezzel is hozzájáruljon a hazai hypertonológia fejlesztéséhez.

A pályázatok benyújtása és értékelése – a tudományos kutatási pályázatok kivételével – folyamatos. Tudományos pályázatot évente egyszer, **szeptember 15-ig** lehet benyújtani. Az elbírálás a pályázat tudományos értéke, megvalósíthatósága, hazai hypertonológia fejlesztéséhez történő hozzájárulása, valamint a pályázó szakmai háttere, hazai és nemzetközi elismertsége alapján történik. A pályázók az eredményről elektronikus levélben kapnak értesítést.

Sikeres tudományos kutatási pályázat esetén a pályázónak évenkénti írásos beszámolót és a pályázat által támogatott kutatás eredményeit közlő publikációt/kat (a köszönetnyilvánításban a Társaság említésével) kell benyújtania.

A pályázatról további információ a Magyar Hypertonia Társaság honlapján található (www.hypertension.hu).

A pályázatot elektronikus úton kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához

(Dr. Tislér András, atisler1@t-online.hu, tisand@bell.sote.hu és rosivall@net.sote.hu).

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAIHOZ

A Magyar Hypertonia Társaság 3 tudományos publikációs díjra hirdet pályázatot. A tudományos díjak neve:

1. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú MAGYAR NYELVŰ TUDOMÁNYOS Közleménye Díj”
2. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú ANGOL NYELVŰ KLINIKAI TUDOMÁNYOS Közleménye Díj”
3. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú ANGOL NYELVŰ ALAPKUTATÁSI Közleménye Díj”

Pályázati feltételek:

- a pályázó a közlemény első szerzője legyen
- a tudományos közlemény megjelenésének időpontja: 2007. 01. 01. – 2007. 12. 31.
- a pályázó magyarországi munkahelye (is) szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve
- a Társaság az angol nyelvű közlemény esetén csak impakt faktorról rendelkező lapban történt megjelenést értékeli

A pályázatok beküldési határideje: 2008. szeptember 15.

A díj odaítéléséről a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a Társaság elnöksége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100-100 ezer forint. A díj átadásakor a díjazott röviden összefoglalja publikációinak eredményeit és azok jelentőségét.

A pályázat mellékletében a publikációval a következő elektronikus címre nyújtható be:

Dr. Tislér András, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság Titkára: atisler1@t-online.hu,
tisand@bell.sote.hu és rosivall@net.sote.hu

Dr. Rosivall László
a Tudományos Bizottság
ügyvezető elnöke

Dr. Préda István
a Tudományos Bizottság
elnöke

Dr. Tislér András
a Tudományos Bizottság
titkára

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszíriése érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábián Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy disccen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve

rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címoldallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertoniologus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatai alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelek között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév el-sőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első-sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadjunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorsszámát. A táblázatok rendelkezzenek

rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokban, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@axelero.hu

A többi közlemény (alapkutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház,
Kardiometabolikus Centrum

1115, Budapest, Tétényi út 12-16
sander.alfoldi@gmail.com