

**Szerkesztőbizottság társelnökei:**

Nagy Judit, de Châtel Rudolf

**Alapító elnök:**

Farsang Csaba

**Nemzetközi szerkesztőbizottság:**

Detlev Ganten (Berlin), Lennart Hansson (Uppsala), 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, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Gláz Edit, Illyés Miklós,  
Iványi Béla, Járay Jenő, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György, Nemes János, Matos Lajos,  
Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János, Rosivall László, Sonkodi Sándor,  
Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Túri Sándor, Walter Judit

**Főszerkesztő:**

Radó János

**Felelős szerkesztő:**

Alföldi Sándor

**Társ szerkesztők:**

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:*

Szent Imre Kórház-Rendelőintézet, 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

Tel.: 203 3613 Fax: 203 3588 E-mail: [hunghyp@axelero.hu](mailto:hunghyp@axelero.hu)

Szerkesztő: Vincze Judit

Nyomdai előkészítés: Creo Kft., VincArtGroup Bt., grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik kéthavonta. A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 3100.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 550.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 50.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 12%-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

---

## Tartalom

---

### Bevezetés.

#### Néhány gondolat a Pécsi II. sz. Belgyógyászati Klinika 50 éves évfordulóján

Nagy Judit 221

### EREDETI KÖZLEMÉNYEK

#### A vesefunkció határozza meg az öregedést?

Wittmann István, Wagner Zoltán, Mazák István, Pótó László, Wagner László, Kovács Tibor, Vas Tibor, Molnár Gergő, Nagy Judit 222

#### Tonsillectomia és az IgA-nephropathia progressziója

Kovács Tibor, Vas Tibor, Barta József, Nagy Györgyi, Wittmann István, Nagy Judit 228

#### Solo vese: a progresszív vesebetegségek humán modellje

Csiky Botond, Meszlényi Ildikó, Wittmann István, Nagy Judit 232

#### Szervi manifesztációk gyakoriságának vizsgálata kötőszöveti betegségekben

Czirják László, Nagy Zoltán, Tóvári Eszter, Kumánovics Gábor 237

#### Uteroglobín gén polymorphismus és az IgA-nephropathia progressziója

Szelestei Tamás, Sylvia Bähring, Kovács Tibor, Vas Tibor, Salamon Csaba, Andreas Busjahn, Friedrich C. Luft, Nagy Judit 245

#### Az analgeticum-nephropathia képalkotó diagnosztikája

Dérczy Katalin, Pintér István, Nagy Judit, Vadon Gábor 250

#### A nitrogén-monoxid-rendszer fokozottabb patkány mesenteriumából származó venularis endothelsejt-tenyészetben, mint az arteriolaris oldalon

Wagner László, Hoey John G, Erdely Aaron, Boegehold Matthew A, Baylis Chris 255

#### Az előrehaladott glikációs végtermékek szérumszintjének összefüggése a vesefunkcióval 2-es típusú diabetes mellitusban

Wagner Zoltán, Mazák István, Schinzel Reinhard, Heidland August, Kientsch-Engel Rosemarie, Wagner László, Nagy Judit, Wittmann István 262

#### Analgeticum-nephropathiában szenvedők pszichés jellemzőinek vizsgálata

Pintér István, Osváth Péter, Amma Zoltán, Czégány Zoltán, Ladányi Erzsébet, Misz Mihály, Pethő Ferenc, Szabó Júlianna, Török Marietta, Zsom Marianna, Nagy Judit 269

#### Nem enzimatisz glikáció és oxidatív stressz IgA-nephropathiában

Vas Tibor, Wagner Zoltán, Kovács Tibor, Wittmann István, Reinhard Schinzel, August Heidland, Rosemarie Kientsch-Engel, Nagy Judit 273

#### Tanulmányút

278

#### Kongresszusi beszámoló

282

#### Társasági hírek

286

---

## Content

---

### Introduction

221

### ORIGINAL ARTICLES

#### Does glomerular function determine the ageing process?

222

#### Tonsillectomy and the progression of IgA nephropathy

228

#### Single kidney: the human model of progressive kidney diseases

232

#### Investigation of internal organ manifestations of connective tissue diseases

237

#### Association of a uteroglobin polymorphism with rate of progression in patients with IgA nephropathy

245

#### Diagnostic imaging technics of analgesic nephropathy

250

#### The nitric oxide pathway is amplified in venular vs. arteriolar cultured rat mesenteric endothelial cells

255

#### Connection between serum advanced glycation endproduct levels and renal function in type 2 diabetes mellitus

262

#### A study of psychological characteristics in analgesic nephropathy

269

#### Non-enzymatic glycation and oxidative stress in IgA nephropathy

273

#### Study tour

278

#### Medical congress

282

#### News from the societies

286



---

# Néhány gondolat a Pécsi II. sz. Belgyógyászati Klinika 50 éves évfordulóján

Nagy Judit

---

Rohanó világunkban néha meg kell állni egy-egy mérföldkőnél, hogy a Honnan jöttünk? Mik vagyunk? Hová megyünk? (Gauguin) hármaskérdésén, az indíttatás, a gyökerek, a kezdet és a folytatás alapvető problémáin eltűnődjünk. Fel kell idéznünk a múltat ahhoz, hogy vissza tudjunk tekinteni a megtett útra, hogy méltó emléket állítsunk nagy elődeinknek, hogy felmérjük a jelen tanulságait és ezen előzmények alapján megtervezzük a mindig szebbnek és jobbnak gondolt jövőt.

Egy ilyen mérföldkő klinikánk életében az 50 éves évforduló.

A Pozsonyban 1912-ben alapított, majd 1919-ben ideiglenesen Budapestre és 1923-ban pedig véglegesen Pécsre költözött Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem (1948-tól Pécsi Tudományegyetem) Orvosi Karán kezdetben csak egy Belgyógyászati Klinika működött (1). 1951-ben kapta *Hámori Artúr*, a Szegedi Egyetem magántanára azt a megbízást, hogy a pécsi II. sz. Belgyógyászati Klinikát megszervezze. Még ez évben az orvoskarok az egész országban önállósodtak, így az új klinika már a Pécsi Orvostudományi Egyetem (POTE) részeként kezdte meg működését.

A helyszín az Irgalmasrend 1950-ben államosított rendházának és kórházának közös épülete volt, sok-sok ésszerűtlen szinteltolódással, belső kerengővel, zajos utcafrontokkal, mindössze egy óriási nagy kórteremmel. Számos átépítés, átalakítás, sőt a szomszédos épület átadása sem oldotta meg soha az elhelyezkedés nehézségeit. Sok mindenért kárpótolta azonban a dolgozókat, munkatársakat *Hámori Artúr* karizmatikus személyisége, bölcs, racionális gondolkodása, szellemes mondásai. Csak az maradhatott mellette, aki megtanulta és magáénak vallotta törvényeit: „Mindig a betegnek van igaza!” „Engem nem a kifogások, hanem csak a megoldások érdekelnek” stb. Ha leült a beteg ágya mellé rövid, lényegre törő kérdései alapján mindig kiderült, hogy „csapdás a mi pályánk” és egy életen át állandóan kell tanulni, hogy ezen buktatókat elkerüljük. A tudományos kutatásban csak az új, egyéni felismeréseket

becsülte, a „hazánkban elsőként alkalmaztuk, leírtuk stb.” számára nem jelentett semmilyen értéket.

Amikor 1992-ben, *Burger Tibor* után (aki 1979–1991-ig vezette a Klinikát) kineveztek a II. sz. Belklinika igazgatójának, kissé remegő hangon tartottam meg ünnepi székfoglaló előadásomat átérezve a Hámori örökség súlyát és az ezzel járó felelősséget (2).

Azóta 10 év repült el, „megrakodva búval és örömmel”, kezdeti nehézségek után egyre több sikerélménnyel, a sok-sok munka beérő gyümölcseivel. A Klinika átmeneti kettéosztottsága után 1998-tól végre lehetővé vált az is, hogy új házban rendkívül kedvező körülmények között dolgozhatunk. (Ezért nem nagy ár az sem, hogy 25 évig le kell mondanunk a dialízis kezelések jövedelméről.) Az új házba áthoztuk a Hámori Klinika magas fokú empátiakészségét, betegszeretetét és tiszteletét, az oktatás iránti elkötelezettséget, valamint a „szent alázat” vezérlőelvét, mely minden belgyógyászati ténykedés alfája és omegája. Az új vezetői elvárásoknak és feladatoknak megfelelően jelentősen átalakult a Klinika orvoskara. A szakma nagy „öregjei” mellé tehetséges fiatalokat sikerült kiválasztani, akik elfogadták a ház szabályait és elkötelezetten dolgoznak egy, a betegellátás – oktatás – kutatás egységén alapuló, magas színvonalú belgyógyászati iskola megteremtésén, fenntartásán és állandó fejlesztésén. Ezt a folyamatot úgy gondoljuk méltón szemlélteti a Klinika legújabb munkáiból készült jelen válogatás is.

## IRODALOM

1. Benke J. Egyetemünk története. In: „50 éves a Pécsi II. sz. Belgyógyászati Klinika (1951-2001)” Évkönyv. Szerk.: Nagy J. 2001; 9-17.
2. Nagy J. Honnan jövünk? Mik vagyunk? Hová megyünk? Magyar Belorv Arc 1998; 51:6-8.

# A vesefunkció határozza meg az öregedést?

## *Does glomerular function determine the ageing process?*

Wittmann István<sup>1</sup>, Wagner Zoltán<sup>1</sup>, Mazák István<sup>1</sup>, Póto László<sup>2</sup>, Wagner László<sup>1</sup>, Kovács Tibor<sup>1</sup>, Vas Tibor<sup>1</sup>, Molnár Gergő<sup>1</sup>  
és Nagy Judit<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum<sup>1</sup>  
és Központi Kutatólaboratórium<sup>2</sup>, Pécs

**Levelezési cím:**

Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 e-mail: wittmann@bel2.pote.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A karbonil stress által kiváltott fehérjekárosodás során fluoreszcens tulajdonságú öregedési pigmentek keletkeznek. Szerzők hipotézise szerint ezen pigmentek szérumszintje az életkortól, valamint a glomerularis filtrációs rátától függ, és meghatározó jelentőségük van az öregedés folyamatában. Tézisük alátámasztására megvizsgálták 106 egészséges egyén és 94 diabetes mellitusban szenvedő beteg szérumának fluoreszcenciáját az öregedési pigmentekre jellegzetes hullámhosszokon (excitáció 370 nm, emisszió 440 nm). Meghatározták továbbá az oxidatív stress mértékét jelző tiobarbitursav reaktív szubsztanciák szérumszintjét és a glomerularis filtrációs rátát. Eredményeik szerint a glomerularis filtrációs ráta becsült éves csökkenése egészségesekben 0,64 ml/min, diabeteses betegekben pedig 1,81 ml/min volt. Szignifikáns korrelációt találtak az életkor és a szérumfluoreszcencia között ( $r = 0,335$ ,  $p < 0,001$  egészségesekben és  $r = 0,265$ ,  $p < 0,01$  a diabeteses csoportban). Ugyancsak mindkét csoportban szignifikáns volt a korreláció a glomerularis filtrációs ráta és a szérumfluoreszcencia között. A diabeteses csoportban a szérumfluoreszcencia az oxidatív stresszel is korrelált. Konklúziójuk az, hogy a karbonil stress termékek szintje a szérumban és feltehetően ennek következtében a szövetekben is emelkedik az életkor előrehaladtával. Ezen folyamat hátterében a glomerularis filtrációs ráta csökkenése állhat, mely mind diabeteses betegekben, mind pedig egészségesekben a karbonil stress metabolitok vesekárosító hatásának a következménye lehet. Így tehát feltételezhető, hogy a vese az öregedési folyamatok meghatározó szerve. A vesefunkció javítására tett erőfeszítésekkel megszakítható lenne a fentiekben vázolt ördögi kör, ami az öregedési folyamatok lassulását eredményezhetné.

**Kulcsszavak:** diabetes mellitus, előrehaladott glikációs végtermékek, fluoreszcens öregedési pigmentek, glomerularis filtrációs ráta, oxidatív stress, öregedés

**SUMMARY** Ageing-pigment-like fluorophores are produced by protein carbonyl stress. Authors hypothesised that accumulation of these pigments in the serum is age- and glomerular filtration rate-dependent and determines the ageing process. To prove this theory ageing-pigment-like fluorophore-fluorescence (excitation 370 nm, emission 440 nm) of sera from healthy persons ( $n = 106$ ) and those from type 2 diabetic patients ( $n = 94$ ) were compared. Glomerular filtration rate and an oxidative stress parameter, the so called thiobarbituric acid reactive substances level were also measured. Calculated decrease of the glomerular filtration rate was 0.64 ml/min/year in the control and 1.81 ml/min/year in the diabetic group. A significant correlation was found between age and serum fluorescence ( $r = 0.335$ ,  $p < 0.001$  in controls and  $r = 0.265$ ,  $p < 0.01$  in the diabetic group). A significant correlation could be detected between glomerular filtration rate and fluorescence in both groups and in the diabetic group between the serum fluorescence and the oxidative stress. They conclude, that accumulation of carbonyl stress products in the serum, and as a consequence in the tissues progresses with age. This accumulation is induced by the impairment of glomerular filtration rate, which is caused in healthy subjects and in diabetes mellitus by the deposition of carbonyl stress metabolites in the kidney. This way the kidney determines the ageing. Prevention of this vicious cycle by improving kidney function can be a valuable method for the retardation of ageing.

**Key-words:** advanced glycation end-products, ageing, ageing-pigment-like fluorophore, diabetes mellitus, glomerular filtration rate, oxidative stress

**BEVEZETÉS** Az életkilátások növekedésével a fejlett országokban népegészségügyi problémává váltak az olyan öregedési betegségek (degeneratív öregedés), mint az essentialis hypertonia és a 2-es típusú diabetes mellitus. Ma már nemcsak arra keressük a választ, hogy melyek az öregedési betegségek legfőbb jellemzői, hanem hogy milyen magának az öregedésnek a természete, és hogy mi határozza meg a maximális élettartamot. A kérdés egyik megközelítése az oxidatív stressz degeneratív folyamatokban betöltött szerepének vizsgálata lehet. Továbbá, számos bizonyíték utal a nem degeneratív öregedés szabad gyökös jellegére is, és arra, hogy a maximális élettartamot az oxidáns és antioxidáns hatások viszonya szabja meg.

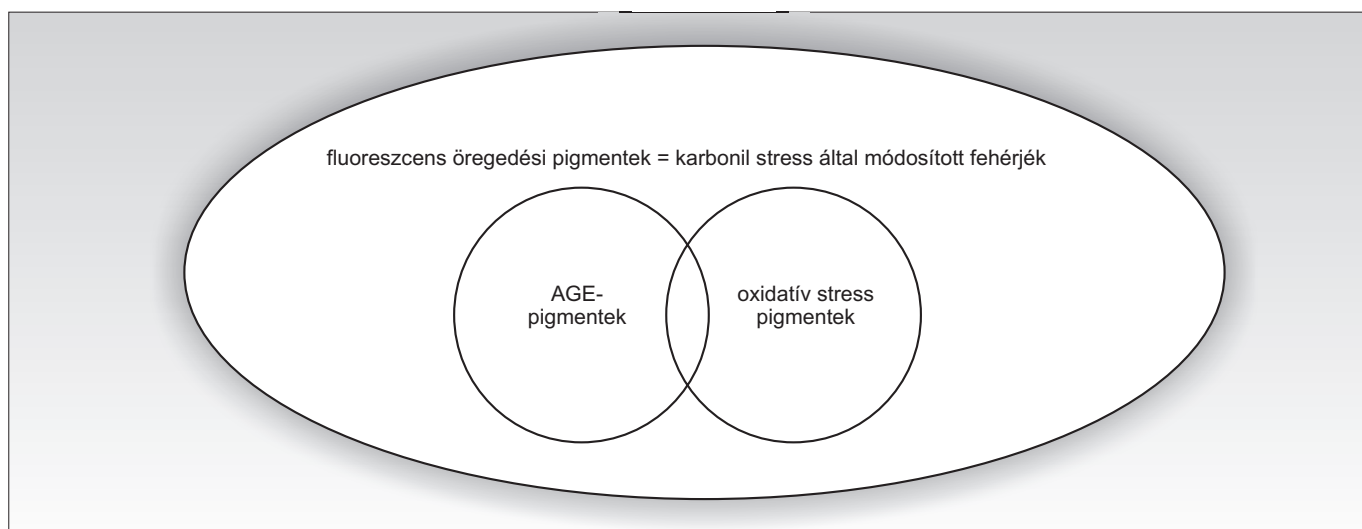
Egy nemrégiben napvilágot látott összefoglaló részletesen foglalkozik a fenti témával (1). Különböző állatfajok összehasonlításával szoros korreláció mutatható ki a maximális élettartam, az oxidatív folyamatok és az antioxidáns státus között. Az emlősök közül az embernek van a leghosszabb maximális élettartama és a legmagasabb szuperoxid-dizmutáz (antioxidáns enzim) aktivitása (2). Inverz korreláció figyelhető meg az anyagcsere sebessége és az élettartam között. Ennek magyarázata a felgyorsult anyagcserére jellemző fokozott oxigénfelhasználás és az ezáltal megnövekedett mitochondriális szabadgyök-produkció lehet. A táplálékbevitel megszorítása meghosszabbítja az élettartamot, mivel ezáltal csökken a mitochondriumokban a reaktív oxigéngyökök termelődése (3). A szabadgyök-fogó N-tert-butyl- $\alpha$ -phenylnitron jelentős, öregedést lassító hatása állatkísérletekben igazolta az oxidatív stressz fontosságát az öregedési folyamatokban. Sejteken végzett vizsgálatok alátámasztják azt az elméletet, mely szerint a szabad gyökök által kiváltott DNS-károsodás fontos szerepet játszik a sejtek előregedésében.

Aldehid- (pl. malondialdehid) képződéssel jár az oxidatív stressz során lejátszódó lipid-peroxidáció, a nem enzimatisz glikáció (pl. metilglioxál) és sok más patofiziológiai folyamat.

Ezen reaktív aldehidek hozzákötődnek a fehérjék aminos- és guanidino-csoportjához és károsíthatják a DNS molekulát is. Ha a szervezetben jelentősen megemelkedik az aldehidek koncentrációja, karbonil stresszről beszélünk. A karbonil stressz hatására fluoreszcens anyagok, úgynevezett fluoreszcens öregedési pigmentek (pl. lipofuszcín, ceroid) keletkeznek (4). Ezen pigmentek közös tulajdonsága, hogy maximális fluoreszcenciát a 350–380 nm excitációs és a 410–470 nm emissziós hullámhossztartományban mutatnak. Az öregedési pigmentek közé tartoznak a fluoreszcens tulajdonságú előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) és a lipidperoxidáció hatására képződő fluoreszcens végtermékek is. Néhány aldehid, mint a metilglioxál, aminosavakkal reakcióba lépve szabad-gyök képződést okoz (5), ami a glikáció és az oxidatív stressz közötti átfedésre utal (1. ábra).

Az öregedés során karbonil stressz termékek akkumulációja figyelhető meg a keringésben, sejtekben és az extracelluláris térben. Egészséges egyénekben 20 és 70 éves kor között a karbonil stressz hatására képződő AGE-termékek koncentrációja 3,5-szeresére nő a szemlencsében (6), 3,5-szeresére az ízületi porc kollagénjében (7) 3,3-szeresére a chondrocytáiban (8), 3,5-szeresére a hippocampalis neuronokban (9) és 3,4-szeresére a perifériás vér T-lymphocytáiban (10). Az extracelluláris matrix és a postmitotikus sejtekben egyaránt megfigyelhető AGE-szint-növekedés egy olyan egységes szabályozási mechanizmussal magyarázható, mely mind az intra-, mind pedig az extracelluláris kompartmentben érvényesül. Ez a szérum AGE-szint vagy a szérumaldehid- és egyéb AGE-prekurzor-szintek központi szerepére utal az AGE felhalmozódás szabályozásában.

Az extracelluláris AGE-termékek receptorokhoz kötődve (AGE-receptor, RAGE; macrophag scavenger receptor, MSR) intracelluláris szabadgyök-képződéshez és ezáltal oxidatív sejt-károsodáshoz vezetnek (11). A fokozott intracelluláris oxidatív stressz aktiválja az NF- $\kappa$ B transzkripciós faktort



1. ábra. A karbonil stressz hatására fluoreszcens öregedési pigmentek képződnek. A fluoreszcens előrehaladott glikációs végtermékek (AGE-pigmentek) és a lipidperoxidáció hatására képződő fluoreszcens végtermékek (oxidatív stressz pigmentek) is az öregedési pigmentek közé tartoznak

(12), ami a RAGE expresszió szabályozásáért felelős (13). Így egy kedvezőtlen hatású pozitív feedback mechanizmus alakul ki többek között a vese proximális tubularis epithelsejtjeiben, mely csökkenti az AGE-termékek vizelettel történő kiválasztását, és ezáltal a szérum-szintjük emelkedéséhez vezet. Az AGE-MSR komplexek internalizálódnak a sejtekbe, és az AGE-fehérjék a lisosomákban alacsony mólsúlyú AGE-peptidokká bomlanak (14). Az inzulin elősegíti ezen internalizációs folyamatot (15). A szérum-AGE-szint emelkedése növeli az inzulinsekreció (16), és az inzulin gátolja a módosult fehérjék lebontásáért felelős lisosomal enzim (proteasome) aktivitását. A proteasome-gátló hatás inzulinrezisztencia esetén is szelektíven megmarad (17). A magas AGE-szint tehát a módosult fehérjék fokozott felvételét és akkumulációját eredményezi. A sejtek lisosomáiban felhalmozódó öregedési pigmentek a mitochondrialis anyagcserét lassítva károsítják az autophagiát, és ezáltal az öregedési pigmenthez kötődő redox-aktív vas szintjének emelkedéséhez vezetnek (1).

Az ételekben előforduló AGE-proteinek a gastrointestinalumból felszívódhatnak (18), ezért az AGE-dús ételek krónikus fogyasztása emberben emelkedett szérum-AGE-szintet okoz, és káros hatással van a veseműködésre (16). Patkányok táplálékbevitelének megszorítása meggátolja a vesékben és az erekben az AGE-akkumulációt és lassítja a vese öregedését (19). Veseelégtelenségben az extrém magas AGE-szintek tehetők felelőssé az atherosclerosis jelentősen megemelkedett előfordulási gyakoriságáért (20, 21). Mindezen adatok arra utalnak, hogy az AGE, illetve általában a karbonil stress termékek nem csupán ártatlan markerek, hanem az öregedés folyamatának egyik okozói.

Hipotézisünk az volt, hogy a fluoreszcens öregedési pigmentek szérum-szintje mind diabetes mellitusban, mind pedig egészséges egyénekben az életkorral nő, továbbá hogy a vesefunkció (GFR) és a fluoreszcens pigmentek szérum-szintje között inverz összefüggés van.

**MÓDSZEREK** Vizsgálatunkba 94 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget (életkortartomány 43–86 év) és 106 egészséges, gyógyszert nem szedő önkéntest (életkortartomány 17–70 év) vontunk be. Betegeink klinikai jellemzői:

diabetes tartam:  $15 \pm 0,9$  év;  
 életkor:  $63,5 \pm 0,9$  év;  
 testtömegindex:  $30,2 \pm 0,5$  kg/m<sup>2</sup>;  
 haemoglobin Alc:  $6,9 \pm 0,1\%$ ;  
 fruktózamin:  $312 \pm 6$  μmol/l;  
 plazmaglükóz:  $8,7 \pm 0,4$  mmol/l;  
 szérumkoleszterin:  $5,5 \pm 0,1$  mmol/l;  
 szérumtriglicerid:  $2,4 \pm 0,2$  mmol/l;  
 szérum-HDL-koleszterin:  $1,22 \pm 0,03$  mmol/l;  
 szérumkreatinin:  $108 \pm 6$  μmol/l;  
 GFR (Cockcroft-Gault):  $65 \pm 3$  ml/perc;  
 karbamidnitrogén:  $8,9 \pm 0,5$  mmol/l;  
 húgysav:  $319 \pm 9$  μmol/l;  
 vizeletalbumin-ürítés:  $131 \pm 38$  mg/nap.

Az öregedési pigmentek fluoreszcenciájának intenzitását 40-szeresre hígított szérummintákban 440 nm-nél mértük 370

nm-es hullámhosszon történt excitációt követően. Az oxidatív stress mértékét jelző tiobarbitursav reaktív szubsztanciák (TBARS) koncentrációját a *Jentsh és mtsai* (22) által leírt módszerrel határoztuk meg úgy, hogy a detektálást fluoreszcens spektrométerben 532 nm-es excitációs és 553 nm-es emissziós hullámhosszokon végeztük.

Eredményeinket átlag  $\pm$ SEM formában tüntettük fel. A statisztikai vizsgálatokat az SPSS programmal végeztük. Az összefüggéseket lineáris regresszióval, valamint a lineáris korrelációs együttható segítségével vizsgáltuk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük a 0,05-nál alacsonyabb *p* értéket.

**EREDMÉNYEK** Mind egészségesekben, mind pedig diabeteses betegekben szignifikáns inverz korrelációt találtunk az életkor és a GFR között (2. ábra, A). A regressziós egyenesek egyenletét alapul véve a GFR éves átlagos csökkenése egészségesekben 0,64 ml/perc/év, míg diabeteses betegekben 1,81 ml/perc/év volt. Mindkét csoportban szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható az életkor és a szérum-kreatinin-szint között (ábrán nem mutatott eredmények).

Szignifikáns korreláció igazolódott az életkor és a szérum fluoreszcens öregedési pigment szint között mindkét csoportban (2. ábra, B).

Szignifikáns inverz korrelációt találtunk a GFR és a szérum fluoreszcens öregedési pigment szint között mind a diabeteses, mind pedig az egészséges csoportban (2. ábra, C).

A szérum fluoreszcens öregedési pigment szint és az oxidatív stress jelző TBARS-szint összefüggésének vizsgálata azt mutatta, hogy szignifikáns korreláció a két paraméter között csak a diabeteses csoportban figyelhető meg ( $r = 0,254$ ,  $p < 0,01$ , ábrán nem mutatott eredmény).

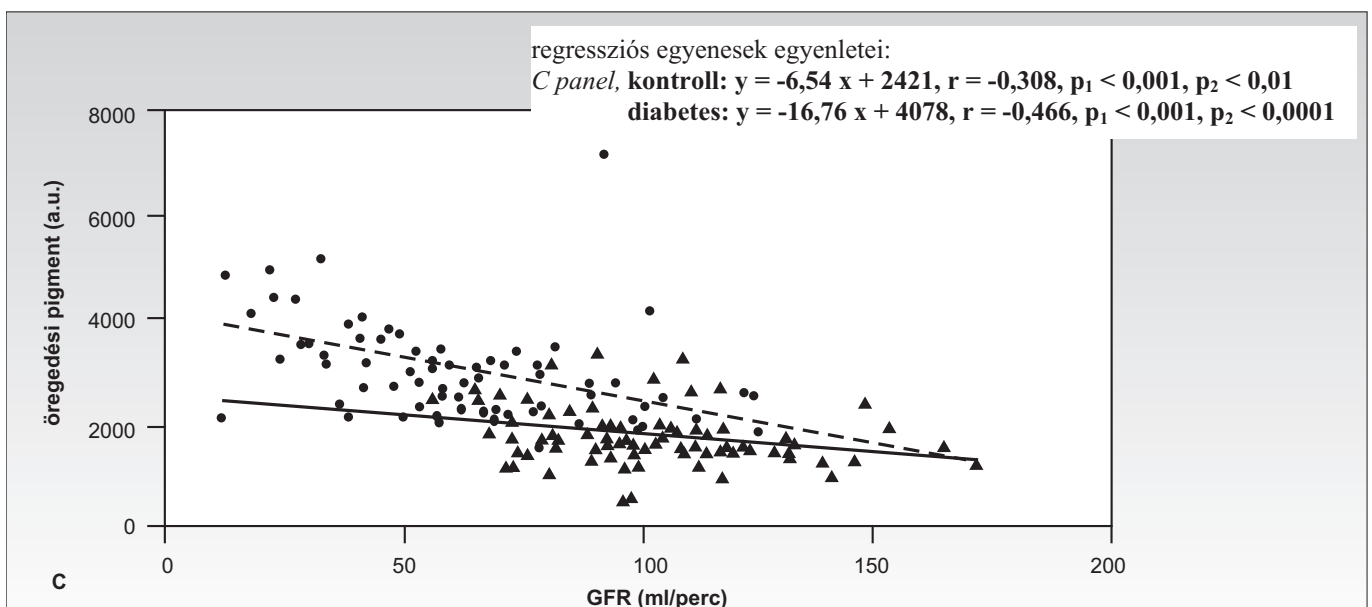
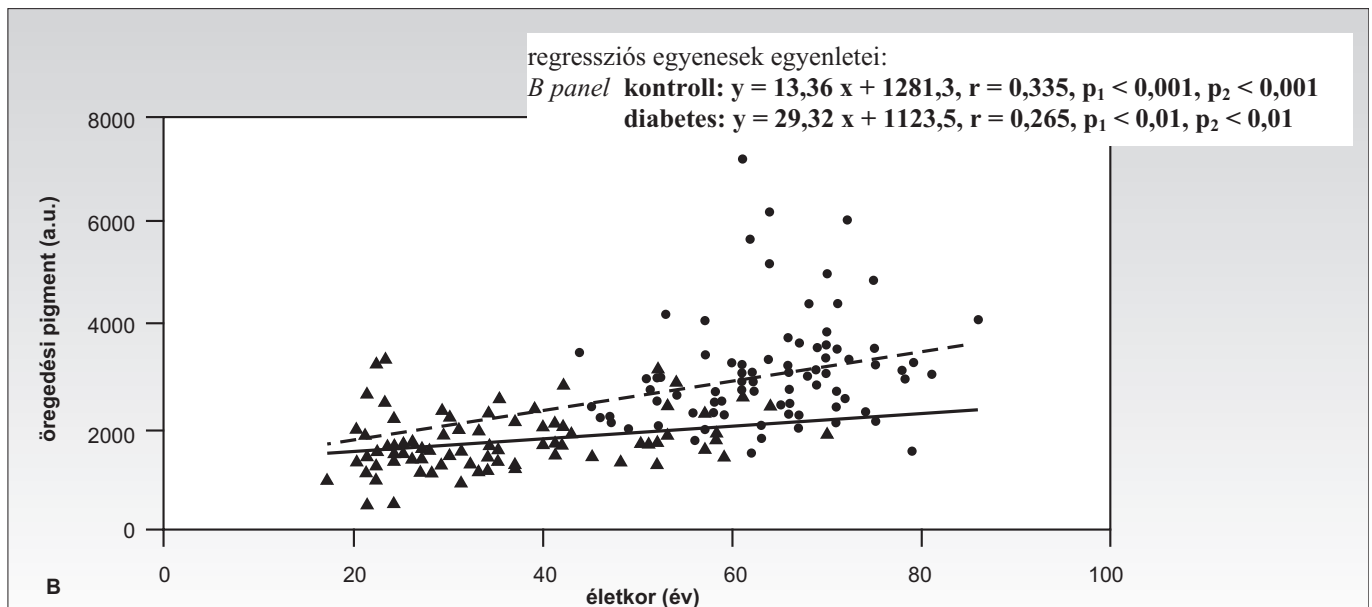
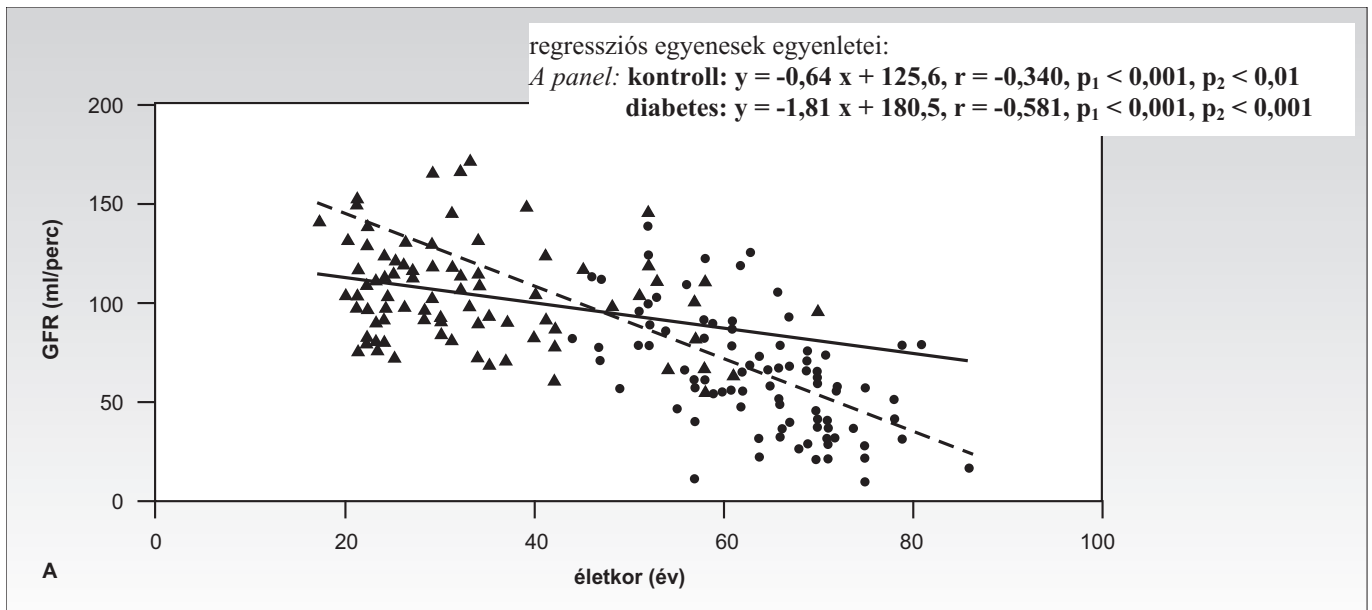
**MEGBESZÉLÉS** Vizsgálatunk szerint a fluoreszcens öregedési pigmentek szérum-szintje az életkorral mind diabeteses betegekben, mind az egészséges egyénekben emelkedik. A szérum fluoreszcens öregedési pigment szint és a TBARS-szint közötti korreláció arra utal, hogy vagy az oxidatív stress vezet öregedési pigment képződéshez, vagy pedig az öregedési pigmentek hoznak létre oxidatív stresszt. Az irodalmi adatoknak megfelelően mi is igazoltuk, hogy az életkor előrehaladtával a diabeteses betegekben gyorsabban, az egészséges egyénekben pedig lassabban csökken a GFR. Eredményeink szerint a fluoreszcens öregedési pigmentek szérum-szintje mindkét csoportban negatívan korrelál a GFR-rel.

2. ábra. Korreláció az életkor és a GFR (A panel), az életkor és a szérum fluoreszcens öregedési pigment szint (B panel), valamint a GFR és a szérum fluoreszcens öregedési pigment szint (C panel) között egészséges egyénekben (folyamatos vonal), illetve diabeteses betegekben (szaggatott vonal).

▲ = egészséges egyének, ● = diabeteses betegek

*p*<sub>1</sub> = korrelációs szignifikancia,

*p*<sub>2</sub> = regressziós szignifikancia





Egy, a közelmúltban megjelent, karbonil stresszel foglalkozó összefoglaló közlemény szerint az aldehidek által kiváltott fehérjemódosulások nem egyszerű markerek, hanem az uraemia vascularis szövödményeinek okai (23). Az atherosclerosis előfordulási gyakorisága uraemiás betegekben a normál populációban mért érték 16–19-szerese (24). Ez a megfigyelés jól párhuzamba állítható a szérumszintek 13,6–14,4-szeres (25, 26) illetve a szérumszintek 14,4-szeres (20) emelkedésével veseelégtelenségben szenvedőkben normál vesefunkciójú egyénekhez képest, ami arra utal, hogy a karbonil stressz termékek eltávolításának legfontosabb módja a vesén keresztül történő elimináció. Normál vesefunkciójú, 2-es típusú diabeteses betegek plazmapentozidin- (ismert szerkezetű AGE-termék) szintje jól korrelált a betegek életkorával, és a szerzők szerint a pentozidinszint a diabeteses atherosclerosis rizikómarkerének tekinthető (27).

A GFR életkorfüggő csökkenése és az olyan atherogen anyagok, mint az AGE-k szérumszintjének következményes emelkedése nem kizárólag a progresszív vesebetegségekben, illetve diabetes mellitusban figyelhető meg, hanem az egészséges populációban is. Vizsgálatunk szerint egészséges egyénekben a regressziós egyenes képletét alapul véve a 20. és 70. életév közötti ötven év során 28%-os GFR-csökkenés következik be. Ugyanezen idő alatt a fluoreszcens öregedési pigmentek szérumszintje méréseink alapján 43%-kal nő, az extracelluláris tér és a postmitotikus sejtek AGE-tartalma pedig az irodalmi adatok szerint 3,5-szeresre emelkedik (6,10). Az öregedési betegségek alapjául szolgáló, fizioológiának nevezett öregedési jelenségek kialakulásában az öregedési pigmentek túltermelésének is szerepe lehet, mely elsősorban a karbonil stressz termékek renális eliminációjának elégtelenségére vezethető vissza. Genetikailag predisponált vagy oxidatív stressz hatására kialakult kritikus DNS-károsodással rendelkező egyénekben az öregedési pigmentek felhalmozódásának hatására degeneratív öregedési betegség fejlődik ki. Ezek közé tartozik a 2-es típusú diabetes mellitus, mely felgyorsult öregedéssel és a nem enzimikus glikáció és az oxidatív stressz hatására fellépő fokozott öregedési pigment termeléssel jár. A karbonil stressz nemcsak a diabeteses nephropathia progressziójában játszhat szerepet, hanem, amint az jelen vizsgálatunkból is kiderült, a GFR egészséges egyénekben megfigyelt életkorfüggő csökkenésében is. Az öregedési pigmentek lerakódása által okozott vesekárosodás hatására megnő a fluoreszcens pigmentek szérumszintje, ami egy ördögi kör kialakulásához vezethet. A maximális élettartam alakulásában meghatározó jelentősége lehet annak, hogy mennyire hatásos az öregedési pigmentek vesén keresztül történő eliminációja.

Amikor az időskori betegségeket kezeljük (vércukorháztartás rendezése diabetes mellitusban, vérnyomáscsökkentés hypertoniabetegségben stb.), betegeink csupán egészségesebb idősök lesznek, de nem fiatalodnak meg, hiszen a karbonil stressz termékek felhalmozódása már megfigyelhető a sejtekben és az extracelluláris mátrixban. Emiatt oly nagy más öregedési betegségek (pl. Alzheimer kór) megjelenésének valószínűsége ezekben az egyénekben. Tehát amennyiben gátat szeretnénk szabni az öregedési folyamatoknak, és jobb életminőség biztosítása mellett kívánjuk meghosszabbítani a maximális élettartamot, meg kell akadályoznunk a GFR fiziologi-

ásnak mondott csökkenését. Céljaink megvalósításához és a cél eléréséhez szükséges intézkedések elemzéséhez nagy, prospektív vizsgálat elvégzésére van szükség.

---

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** Köszönetet mondunk a tanulmányban részt vevő betegeknek és egészséges önkénteseknek. A jelen tanulmány a Felsőoktatási Kutatásfejlesztési Pályázat (0511/2000, 0158/2001) és az Egészségügyi Tudományos Tanács (T-06396) támogatásával készült.

---

## IRODALOM

1. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of ageing matures. *Physiol Rev* 1998; 78:547-581.
2. Cutler RG. Antioxidants and ageing. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:373S-379S
3. Ramsey JJ, Harper M-E, Weindruch R. Restriction of energy intake, energy expenditure, and ageing. *Free Rad Biol Med* 2000; 29:946-068.
4. Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid and age pigment-like fluorophores. *Free Rad Biol Med* 1996; 21:871-888.
5. Wittmann I, Mazák I, Pótó L, et al. Role of iron in the interaction of red blood cells with methylglyoxal. Modification of L-arginine by methylglyoxal is catalyzed by iron redox cycling. *Chem Biol Int.* 2001; 138:171-187.
6. Araki N, Ueno N, Chakrabarti B, Morino Y, Horiuchi S. Immunochemical evidences for the presence of advanced glycation end products in human lens proteins and its positive correlation with ageing. *J Biol Chem* 1992; 267:10211-10214.
7. Bank RA, Bayliss MT, Laféber FPJG, Maroudas A, Tekoppele JM. Ageing and zonal variation in post-translational modification of collagen in normal human articular cartilage. The age-related increase in non-enzymatic glycation affects biomechanical properties of cartilage. *Biochem J* 1998; 330:345-351.
8. DeGroot J, Verzijl N, Bank RA, Laféber FPJG, Bijlsma JWJ, Tekoppele JM. Age-related decrease in proteoglycan synthesis of human articular chondrocytes. The role of nonenzymatic glycation. *Arth Rheum* 1999; 42:1003-1009.
9. Kimura T, Takamatsu J, Ikeda K, Kondo A, Miyakawa T, Horiuchi S. Accumulation of advanced glycation end products of the Maillard reaction with age in human hippocampal neurons. *Neur Lett* 1996; 208:53-56.
10. Sell DR, Prime M, Schafer IA, Kovach M, Weiss MA, Monnier VM. Cell-associated pentosidine as a marker of ageing in human diploid cells in vitro and in vivo. *Mech Ageing Dev* 1998; 105:221-240.
11. Loske C, Neumann A, Cunningham AM et al. Cytotoxicity of advanced glycation endproducts is mediated by oxidative stress. *J Neural Transm* 1998; 105:1005-1015.
12. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-B is suppressed by -lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997; 46:1481-1490.
13. Li J, Schmidt AM. Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem* 1997; 272:16498-16506
14. Sano H, Nagai R, Matsumoto K, Horiuchi S. Receptors for protein modified by advanced glycation endproducts (AGE)- their functional role in atherosclerosis. *Mech Ageing Dev* 1999; 107:333-346.

15. Sano H, Higashi T, Matsumoto K. et al. Insulin enhances macrophage scavenger receptor-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 1998; 273:8630-8637.
16. Wittmann I, Wagner Z, Mazák I. et al. Foods rich in advanced glycation end products (AGEs) induce microalbuminuria in healthy persons. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:A106.
17. Facchini FS, Hua NH, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinaemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Rad Biol Med* 2000; 29:1302-1306.
18. Koschinsky T, He C-J, Mitsuhashi T et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:6474-6479.
19. Teillet L, Verbeke P, Gouraud S et al. Food restriction prevents advanced glycation end product accumulation and retards kidney ageing in lean rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1488-1497.
20. Vlassara H. Protein glycation in the kidney: Role in diabetes and ageing. *Kidney Int* 1996; 49:1795-1804.
21. Spagnoli LG, Mauriello A, Orlandi A, Sangiorgi G, Bonanno E. Age-related changes affecting atherosclerotic risk. Potential for pharmacological intervention. *Drugs Ageing* 1996; 8:275-298.
22. Jentzsch AM, Bachmann H, Furst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Rad Biol Med* 1996; 20:251-256.
23. Miyata T, Saito A, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Advanced glycation and lipoxidation end products: reactive carbonyl compounds-related uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 4):8-11.
24. Wheeler DC. Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet* 1996; 348:1673-1674.
25. Miyata T, Iida Y, Horie K, Cai Z, Sugiyama S, Maeda K. Pathophysiology of advanced glycation end-products in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl. 5)27-30.
26. Miyata T, Ueda Y, Yoshida A et al. Clearance of pentosidine, an advanced glycation end product, by different modalities of renal replacement therapy. *Kidney Int* 1997; 51:880-887.
27. Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y et al. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: an advanced glycation end product. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1681-1688.

# Tonsillectomia és az IgA-nephropathia progressziója

## *Tonsillectomy and the progression of IgA nephropathy*

Kovács Tibor<sup>1</sup>, Vas Tibor<sup>1</sup>, Barta József<sup>1</sup>, Nagy Györgyi<sup>2</sup>, Wittmann István<sup>1</sup>, Nagy Judit<sup>1</sup>  
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum<sup>1</sup>  
és Fül-Orr-Gégészeti Klinika<sup>2</sup>, Pécs

**Levelezési cím:**

Nagy Judit

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 E-mail: nagyju@bel2.pote.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az IgA-nephropathia (IgA-NP) gyakran kezdődik, illetve aktiválódik felső légúti fertőzést követően. A tonsillák lymphoid sejtjeinek kóros immunválaszt is több szerző leírta IgA-NP-ban szenvedő betegekben. Ezek alapján logikusan vetődött fel a tonsillectomia kedvező hatásának szerepe a betegség kórlefolásban.

A II. sz. Belgyógyászati Klinikán 50 IgA NP-ban szenvedő betegnél történt tonsillectomia krónikus tonsillitis miatt a vesebetegség kezdete után. A kontrollcsoportot 60 tonsillectomián át nem esett IgA-NP-s beteg alkotta. Mindkét csoportban vizsgálták a vesebiopsiakor mért proteinuriát, vérnyomást, életkort, vesefunkciót és a betegek követése alatt (átlag: 157,2 hónap) észlelt kreatininclearance (CrC – Cocroft-képlet alapján) változást. Kaplan–Meier-féle túlélési analízissel elemezték a betegek adatait oly módon, hogy végpontnak a vesefunkció beszűkülését (CrC < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - 1. végpont) vagy a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását (se-kreatinin > 500 μmol/l - 2. végpont) tekintették. Mindkét végpontig vizsgálva a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. Cox-féle varianciaanalízis alapján az első végpont esetén a tonsillectomia mellett a kisebb fokú proteinuria és magasabb CrC is szignifikánsan (p<0,05) kedvezőnek bizonyult. A 2. végpontot figyelembe véve, a tonsillectomia (p=0,36) illetve a biopsiakor mért CrC (p=0,97) kedvező szerepe már nem volt megfigyelhető, míg a vesebiopsiakor mért magasabb vérnyomás szignifikáns mértékben hozzájárult a végállapotú veseelégtelenség kialakulásához.

Eredményeik alapján úgy tűnik, hogy a tonsillectomia csak átmenetileg lassítja az IgA-NP progresszióját, a betegség hosszú távú kimenetelére nincs hatással. A vizsgált klinikai paraméterek közül csak a proteinuriának, illetve a magas vérnyomásnak van szerepe a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásában.

*Kulcsszavak:* IgA-nephropathia, tonsillectomia, progresszió

**SUMMARY** IgA nephropathy (IgA NP) frequently starts or relapses with upper respiratory tract infections or tonsillitis. Many immunological abnormalities were observed in the tonsils of IgA nephropathy patients. Our previous observations and other studies turned attention to the possibly useful effect of tonsillectomy for the progression of the disease. Controlled studies with long follow-up are still lacking.

Tonsillectomy was done in 50 IgA nephropathy patients because of chronic tonsillitis after the diagnosis of IgA nephropathy. The control group comprised of 60 IgA nephropathy patients without tonsillectomy. Proteinuria, blood pressure, age, renal function at kidney biopsy and the changing of the creatinine clearance (CrC – Cocroft formula) during the follow-up (mean: 157,2 months) were examined in both groups. Renal survival time were examined by Kaplan–Meier analysis. The end points were 1. impaired renal function (CrC <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 2. end stage renal failure (creatinine > 500 μmol/l). The time until the decrease of renal function was longer in the tonsillectomised group, but not significantly (143,8 vs. 117,9 mo, NS). This difference disappeared considering the time until ESRD (222,9 vs. 208,2 mo, NS). The smaller proteinuria and higher CrC had significantly favour effect (p<0,05) in tonsillectomised group with Cox multivariate analysis if the first end point was used. The tonsillectomy (p=0,36) and CrC at the biopsy (p=0,97) have no influence on the progression if the second end point was used, but the blood pressure at the biopsy has it.

Summarizing our results, tonsillectomy can only temporarily slow down the deterioration of renal function and it may have no influence on long term renal outcome. Only proteinuria and systolic and diastolic blood pressure play important role in the developing of ESRD from the examined clinical parameters.

*Key-words:* IgA nephropathy, tonsillectomy, progression

**BEVEZETÉS** Az IgA-nephropathiát (IgA-NP) vagy Berger-kórt először az 1960-as évek végén írták le, azonban a pontos patogenezise továbbra sem ismert (1). A betegség alapja az IgA-immunrendszer kóros működése. Az IgA-nephropathiában szenvedő betegekben a humoralis és cellularis immunrendszer számos rendellenessége is megfigyelhető, ami valószínűleg hozzájárul az IgA-molekulák glomerulusokban történő lerakódásához (2). Az IgA-nephropathiát az IgA immunhisztológiai vizsgálattal kimutatható diffúz mesangialis lerakódása jellemzi. Világszerte a leggyakoribb glomerularis betegségnek tartják (3).

A betegség gyakran felső légúti fertőzést és tonsillitist követően kezdődik, illetve exacerbálódik, melyet gyakran a haematuria fokozódása, esetenként macroscopos haematuria kísér. Ezek a megfigyelések a tonsilláknak a betegség patogenezisében játszott lehetséges szerepére irányították a figyelmet. Számos immunológiai rendellenességet figyeltek meg a tonsillákban, pl. az IgA/IgG plazmasejtek arányának a változását, IgA-t termelő B-lymphocyták felszaporodását (4, 5). Ezen megfigyelések alapján a tonsillectomia, azaz a kóros nyirokszövet eltávolítása, ésszerű lépésnek tűnik, azonban számos ellentmondásos adat van a tonsillectomia hatásosságát illetően. Néhányan a proteinuria/hematuria mértékének a csökkenését észlelték tonsillectomiát követően, míg mások nem találtak kedvező hatást a veseelégtelenség kialakulásának, vagy a betegség progressziójának csökkenése tekintetében (6, 7). Ezekben a tanulmányokban azonban a betegek követési ideje viszonylag rövid volt, illetve kevés számú beteget vizsgáltak.

Jelen munkánkban a tonsillectomia hatásának vizsgálatára tonsillectomián átesett és át nem esett IgA-nephropathiás hosszú ideig követett, nagyobb számú beteg kórlefolását hasonlítottuk össze hosszabb távon retrospektív módon.

**BETEGANYAG ÉS MÓDSZER** Pécsi Tudományegyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikán szövettanilag igazolt és évek

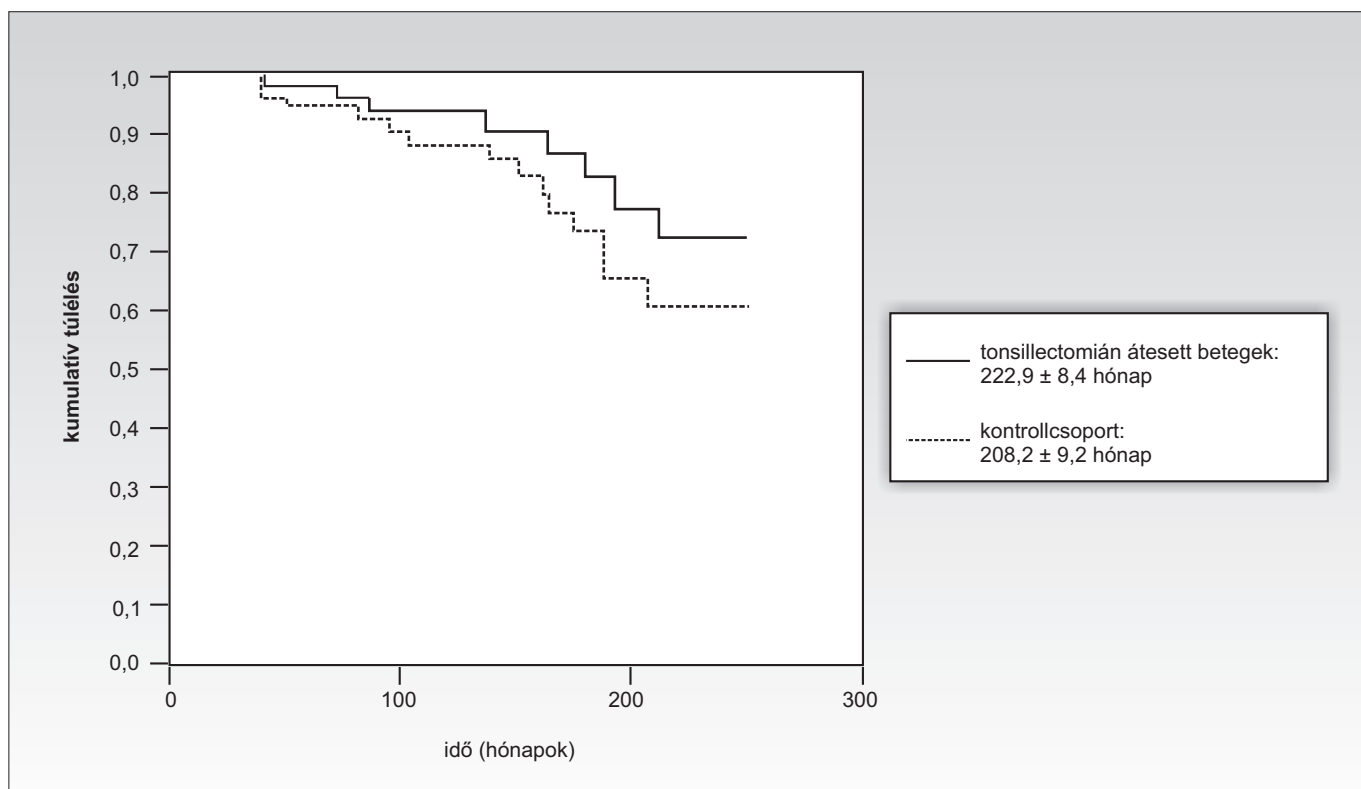
óta rendszeresen gondozott 110 primer IgA-NP-s beteg (78 férfi, 32 nő) kórlefolását vizsgáltuk. Szisztémás betegségben, így pl. Schönlein–Henoch-szindrómában, májbetegségben szenvedő betegek nem szerepeltek a vizsgálatban. Krónikus tonsillitisek miatt 50 beteg esett át tonsillectomián. A krónikus tonsillitisz diagnosztikus kritériumának tekintettük a hypertrophizált tonsillákat és a gyulladást mutató tonsillákat megnagyobbodott lacunákkal és/vagy gennycsapokkal. A betegek többsége az IgA-nephropathia diagnózisát követő 1 éven belül esett át a tonsillectomián. A kontrollcsoportot 60 olyan tonsillectomián át nem esett IgA-NP-s beteg alkotta, akiknek az életkora, neme, a biopsia idején számított kreatininclearance értéke, proteinuriája, követési ideje és a hypertonia előfordulási gyakorisága hasonló volt, mint a tonsillectomián átesett betegeké (1. táblázat). Hypertóniának akkor tekintettünk egy beteget, ha a vérnyomása = 140/90 Hgmm volt, illetve antihypertensív terápiára szorult. Minden általában 3 havonta végzett ambuláns kontrollvizsgálat során mértük a szérum kreatininértékét. A kreatininclearance nagyságát a Cockcroft–Gault-képlet segítségével számítottuk ki.

A tonsillectomián átesett és az át nem esett IgA nephropathiás betegek esetén a vesék túlélésének kumulatív valószínűségét Kaplan–Meier analízis segítségével számítottuk ki (8). A túlélésszámítás kezdetének a vesebiopsia idejét tekintettük. Az első végpont a creatininclearance értékének a normálérték alá történő csökkenése (kreatininclearance <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), második végpont pedig a végstádiumú veseelégtelenség elérése volt (szérum creatinin > 500 μmol/l). A vesebiopsiakor mért proteinuriát, kreatininclearance-t, systolés és diastolés vérnyomást folyamatos, míg macroscopos haematuriat kategorikus változónak tekintettük. A fenti független változók hatását a betegség kimenetelére Cox-féle regressziós analízis segítségével vizsgáltuk mindkét végpont esetén.

Statisztikailag szignifikánsnak a p<0,05 értéket tekintettük. A számításokat az SPSS statisztikai program segítségével végeztük.

1. táblázat. A tonsillectomián átesett és át nem esett IgA-nephropathiás betegek klinikai adatai a vesebiopsia idején és a követési idő (átlag±SD)

	Tonsillectomián átesett betegek (n=50)	Kontrollcsoport (n=60)	p
Kor (év)	31,3 ± 7,6	34,4 ± 9,9	nem szignifikáns
Férfi/nő	35/15	43/17	nem szignifikáns
Követési idő (hónapok)	160,6 ± 66,0	154,5 ± 62,7	nem szignifikáns
Kreatininclearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	93,5 ± 18,7	91,8 ± 21,9	nem szignifikáns
Systolés vérnyomás (Hgmm)	131,3 ± 15,2	133,5 ± 16,8	nem szignifikáns
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	84,8 ± 8,9	85,8 ± 11,6	nem szignifikáns
Vizeletfehérje-ürítés	1,12±0,98	1,39±1,49	nem szignifikáns
Macroscopos haematuria	24/50	20/60	nem szignifikáns
Hypertonia a vesebiopsia idején	11/50	19/60	nem szignifikáns



1. ábra. A vesék kumulatív túlélése a vesebiopsia és a végstádiumú veseelégtelenség között

**EREDMÉNYEK** A Kaplan–Meier-analízissel számított átlagos túlélési idő a vesebiopsiától a kreatinin-clearance értékének a normálérték alá történő csökkenéséig (kreatinin-clearance <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a tonsillectomián átesett betegek esetén 143,8±13,9 hónap, a tonsillectomián át nem esett betegek esetén 117,9±12,4 hónap volt. A különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A túlélési időkben mutatkozó enyhe különbség is eltűnt, amikor a vesebiopsiától a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt vizsgáltuk (a tonsillectomián átesett csoportban 229,9±8,4 hónap, a kontrollcsoportban 208,2±9,2 hónap, 1. ábra).

A Cox-féle regressziós analízis eredményét a két végpont esetén a 2. táblázatban foglaltuk össze. A kezdeti magasabb creatinin-clearance értéknek, a kisebb fehérjeürítésnek és a tonsillectomiának szignifikáns hatása volt a betegség kedvezőbb kimenetelére, amennyiben a vesebiopsiától a kreatinin-clearance értékének a normálérték alá történő csökkenéséig (kreatinin-clearance <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eltelt időt vizsgáltuk. A végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt figyelembe véve a Cox regressziós analízissel a vesebiopsiakor mért systolés és diastolés vérnyomás nagysága és a proteinuria mennyisége bizonyult a vesefunkció romlása szempontjából szignifikáns rizikófaktornak. A tonsillectomia, illetve a vesebiopsiakor mért kreatinin-clearance már nem befolyásolta szignifikánsan a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának valószínűségét.

**MEGBESZÉLÉS** Az IgA-nephropathia egy viszonylag lassan progrediáló vesebetegség, mely hosszabb idő – adataink alapján átlagosan 17,5 év (208–222 hónap) – után vezet vég-

stádiumú veseelégtelenség kialakulásához (3). A betegségben, különösen a felső légutak nyálkahártyáját érintő gyulladást követően, gyakran figyelhető meg macroscopos haemat-

2. táblázat. A multivariancia analízis eredménye a két különböző végpont esetén

	Szignifikancia-szint a vesék túlélésére (végpont: kreatinin-clearance <80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , p=)	Szignifikancia-szint a vesék túlélésére (végpont: ESRD, p=)
Tonsillectomia	0,02	0,36
Macroscopos haematuria	0,31	0,06
Systolés vérnyomás	0,57	0,03
Diastolés vérnyomás	0,77	0,05
Kreatinin-clearance	0,003	0,97
Vizeletfehérje	0,02	0,01

uria vagy átmeneti vesefunkcióromlás. Egy korábbi tanulmányunkban, más szerzőkhöz hasonlóan, a vizeleteltérések javulását észleltük tonsillectomiát követően IgA-nephropathiás betegeknél (6, 9-10).

A jelen munkánkban elvégzett Kaplan–Meier-analízis eredménye alapján úgy tűnik, hogy a tonsillectomiának nincs statisztikailag kimutatható kedvező hatása a vesefunkcióra. A túlélési időben mutatkozó kismértékű különbség, amelyet akkor kaptunk, amennyiben a végpontnak a kreatinin-clearance értékének 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alá történő csökkenését tekintettük, gyakorlatilag eltűnt, ha a végpont a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt idő volt. A Cox regressziós analízis során is csak akkor bizonyult szignifikánsan kedvező hatásúnak a tonsillectomia, ha a kreatinin-clearance értékének 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alá történő csökkenését tekintettük végpontnak.

Amennyiben a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt vizsgáltuk, a multivariancia-analízis alapján a tonsillectomiának ez a kedvező hatása már itt sem volt megfigyelhető. Ezek alapján feltételezhető, hogy a tonsillectomiának nincs jelentős hatása az IgA-nephropathia hosszú távú kimenetelére a haematuria és/vagy proteinuria gyakorolt rövid távon (1–2 év) észlelhető kedvező hatása ellenére sem. Valószínűtlennek látszik tehát az a feltételezés, hogy a gyakori felső légúti fertőzések hozzájárulhatnak a végstádiumú veseelégtelenség gyorsabb kialakulásához.

Több korábbi vizsgálattal összhangban, a vizeletfehérje-ürítés, illetve a vérnyomás ismert kedvezőtlen prognosztikai szerepét adataink szintén megerősítették. A macroscopos haematuria előfordulása (a betegek 40%-ánál – 44/110) nem befolyásolta az IgA-nephropathia lefolyását. Az irodalmi adatok nem egyértelműek ebben a tekintetben, kedvező és kedvezőtlen hatásáról is beszámoltak.

Eredményeinket összefoglalva a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának valószínűségét csak a vesebiopsiakor észlelt magas vérnyomásérték és proteinuria növeli. A tonsillectomia csak átmenetileg képes lassítani az IgA-nephropathia progresszióját, de a betegség hosszú távú kimenetelét nem befolyásolja.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** A dolgozat anyaga részben bemutatásra került a American Society of Nephrology és International Society of Nephrology közös kongresszusán 2001. októberében San Franciscoban (12). Jelen tanulmány a Felsőoktatási Kutatásfejlesztési Pályázat 0511/2000. (N.J.) és 0158/2001. (K.T.) támogatásával készült.

## IRODALOM

1. Rantala I, Mustonen J, Hurme M, Syrjanen J, Helin H. Pathogenetic aspects of IgA nephropathy. *Nephron* 2001; 88:193-198.
2. Lai KN. The cellular immunity and nature of IgA molecules in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993; 104:99-111.
3. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64:709-727.
4. Bene MC, Faure G, Hurault de Ligny B, Kessler M, Duheille J. Immunoglobulin A nephropathy. Quantitative immunohistomorphometry of the tonsillar plasma cells evidences an inversion of the immunoglobulin A versus immunoglobulin G secreting cell balance. *J Clin Invest* 1983; 71(5): 1342-1347.
5. Nagy J, Brandtzaeg P. Tonsillar distribution of IgA and IgG immunocytes and production of IgA subclasses and J chain in tonsillitis vary with the presence or absence of IgA nephropathy. *Scand J Immunol* 1988; 27(4): 393-399.
6. Tamura S, Masuda Y, Inokuchi I, Terasawa K, Sugiyama N: Effect of and indication for tonsillectomy in IgA nephropathy. *Acta-Otolaryngol-Suppl* 1993; 508:23-28.
7. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999; 51(3): 147-152.
8. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:116-122.
9. Barta J, Kovács T, Fazekas A, Jeges S, Nagy Gy, Nagy J. Változik-e a tonsillectomia hatására a z IgA nephropathia hosszú távú lefolyása? *Orv Hetil* 1996;137:2903-2906.
10. Béné MC, de Ligny B, Kessler M, Foliguet B, Faure GC: Tonsils in IgA nephropathy *Contrib Nephrol* 1993;104:198-206.
11. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med* 1986; 228: 363-378.
12. Kovács T, Vas T, Nagy Gy, Wittmann I, Barta J, Nagy J. Role of tonsillectomy in the progression of IgA nephropathy. Retrospective, case-control study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:76A

# Solo vese: a progresszív vesebetegségek humán modellje

## *Single kidney: the human model of progressive kidney diseases*

Csiky Botond, Meszlényi Ildikó, Wittmann István és Nagy Judit

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

Levelezési cím:

Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 E-mail: csikyb@bel2.pote.hu

---

**ÖSSZEFOGLALÁS** Állatkísérletes adatok szerint a működő veseparenchyma csökkentését követően a maradék veseállományban kialakuló elváltozások a veseműködés romlásához vezethetnek. A humán adatok ellentmondásosak. Tanulmányunk célja a hipertonia és a metabolikus rizikófaktorok vesefunkcióra kifejtett hatásának tanulmányozása volt solo vesés betegek esetében.

Tanulmányunk során 80, a megmaradt vesében ismert vesebetegséggel nem rendelkező solo vesés beteg vizsgálatára került sor.

A hypertoniás betegek idősebbek voltak a normotensívekénél. A gyógyszeres kezelés ellenére a hypertoniás betegek éjszakai vérnyomásértékei magasabbak voltak a normotensívekénél; a hypertoniás betegek zömében a vérnyomás diurnális ritmusa hiányzott. A hypertoniás betegek multiplex metabolikus zavarban szenvedtek: az orális glükóztolerancia-teszt során magasabb volt az éhgyomri és a 2 órás vércukorszintjük, valamint az éhgyomri széruminzulinszintjük is a normotensívekénél. Magasabbnak bizonyult a szérumkoleszterin- és trigliceridértékük is. Izotópmódszerrel mért GFR-értékük viszont a normotensívekénél alacsonyabb volt.

A multiplex metabolikus zavar, a magasabb vérnyomásértékek és a vérnyomás diurnális ritmusának hiánya hozzájárulhatott a hypertoniás betegek vesefunkció-romlásához. Eredményeink a fenti tényezők agresszív kezelésére hívják fel a figyelmet parenchymás vesebetegségek esetén a progresszió lassítása céljából.

*Kulcsszavak:* solo vese, progresszió, hipertonia, metabolikus zavar

**SUMMARY** Animal studies have shown that several changes take place in the remaining kidney after reduction of total renal mass that may eventually lead to a decline in renal function. Human studies are contradictory. The aim of the present study was to assess the effect of hypertension and metabolic risk factors on the kidney function in patients with single kidney.

Eighty single kidney patients without known disease of the remnant kidney were selected consecutively.

The hypertensive patients were older than the normotensives. Despite the antihypertensive treatment, hypertensives had higher night-time blood pressure values than the normotensives. Most of the hypertensive patients have lost their diurnal blood pressure rhythm. Hypertensive patients had multimetabolic disorders: higher fasting and 2-hour blood glucose levels in the oral glucose tolerance test accompanied with higher fasting serum insulin levels. Their serum cholesterol and triglyceride levels were also higher. The GFR of the normotensives was higher than that of the hypertensives.

The multimetabolic disturbances together with the lost diurnal blood pressure rhythm and higher blood pressure levels have presumably contributed to the decreased renal function of the hypertensive patients. Hypertension and metabolic disturbances should be treated aggressively in patients with chronic renal disease in order to prevent further renal damage.

*Key-words:* single kidney, progression, hypertension, metabolic disturbances

**BEVEZETÉS** Állatkísérletes adatok szerint a működő veseparenchyma jelentős fokú csökkentése strukturális és funkcionális változásokhoz vezet a maradék nephronokban (1, 2). Ezen maladaptív elváltozásoknak a végeredménye progresszív glomerularis sclerosis, melynek klinikai jelei hypertonia, proteinuria és azotaemia (3, 4). A működő veseállomány excesszív mértékű csökkenése humán adatok szerint is glomerularis hyperfiltrációt és következményes hyperfiltrációs nephropathiát okozhat (5, 6), azonban egy vese eltávolításának a hosszú távú következményeiről az irodalmi adatok ellentmondásosak. A tanulmányok jelentős része szerint solo vesével élő vesedonorokban a vese funkció hosszú távon nem romlik, a donorok egy részében azonban proteinuria és hypertonia alakul ki (7-10). Az egyéb okból féloldali nephrectomián átesett betegek hosszú távú követésének eredményei azonban ellentmondásosabbak: a betegek egy részének a vese funkciója normális marad, a betegek másik részében viszont proteinuria és progresszív vese funkcióromlás alakul ki hyperfiltrációs nephropathiára utaló jelekkel (10-16).

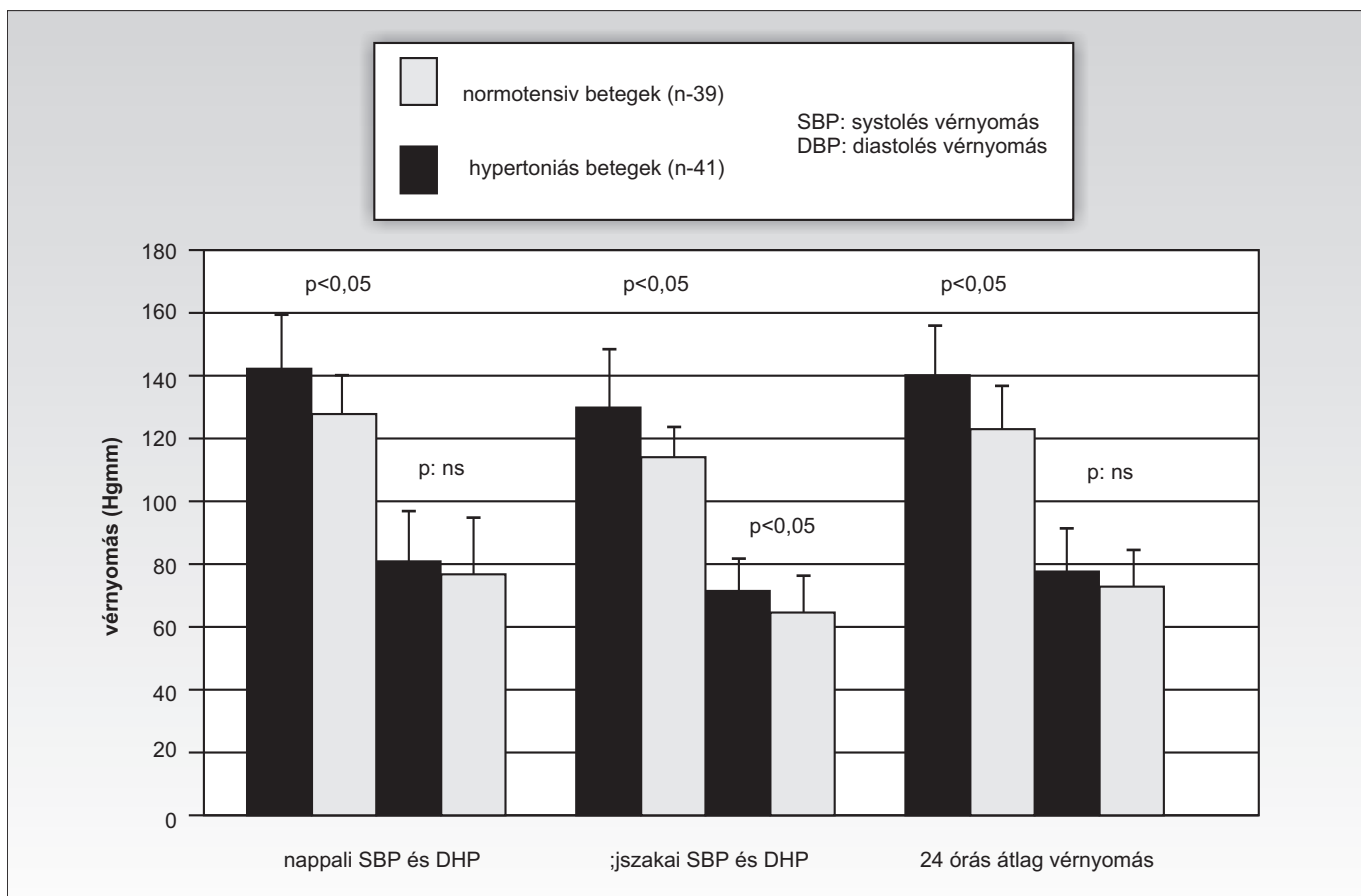
A hyperfiltrációs nephropathiát klinikailag hypertonia és proteinuria jellemzi lassú, progresszív vese funkcióromlással. A típusos szövettani kép focalis-segmentalis glomerulosclerosis hypertrophizált glomerulusokkal (17). Hypertrophias nephropathiát okozhat minden olyan kórkép, mely a működő nephronok számának a csökkenésével jár: féloldali veseagenesia, oligonephronaemia, egyik vese sebészi eltávolítása.

Hasonló kép alakulhat ki azonban kezdetben normális működő nephronszám mellett, például obesitasban is (17-21).

Tanulmányunknak, melynek első eredményeit mutatjuk be, célja a hypertonia és a metabolikus rizikófaktorok hatásának tanulmányozása a progresszív vese funkció romlásra solo vesés betegekben.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** Klinikánkon gondozott 80 solo vesés beteget vizsgáltunk ezen keresztmetszeti tanulmányban. Megfelelő felvilágosítást követően a betegek írásos beleegyezésüket adták a vizsgálathoz. A solo vese ismert parenchymás betegsége esetén vagy a hasi ultrahangvizsgálat során erre utaló morfológiai elváltozás (nagy, heges behúzó-dások a vese felszínén, vesekő, vizelet elfolyási nehezítettség) esetén a betegeket nem vontuk be a vizsgálatba.

A betegekben a következő vizsgálatokat végeztük el: részletes kórtörténet felvétele és fizikális vizsgálat, testmagasság és testsúlymérés, kazuális vérnyomásmérés a Magyar Hypertonia Társaság ajánlásának megfelelően, 24 órás noninvazív ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) Meditech 04 típusú készülék segítségével, szérumb Creatinin és 24 órás kreatininclearance-vizsgálat, szérumionok, vérgázanalízis, vérkép, májenzimek, szérumkoleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, vércukor terhelés a WHO ajánlásnak megfelelően, kiegészítve a széruminzulinszintek mérésével, vizeletfehérje- és -üledék vizsgálata 24 órás gyűjtött vizeletből, hasi ultrahangvizsgálat.



1. ábra. Hypertoniás és normotensiv solo vesés betegek ABPM-paraméterei



Emellett dinamikus vese szcintigráfias vizsgálatot végeztünk izotóp-GFR-meghatározással együtt a betegekénél.

Eredményeinket átlag  $\pm$ SD formában mutatjuk be; a statisztikai elemzés során egymintás, illetve kétmintás t-próbát használtunk.

A betegeket normotensív és hipertóniás csoportra osztottuk. A hipertóniát a Magyar Hypertonia Társaság kritériumainak megfelelően definiáltuk, illetve ide soroltuk azon betegeket is, akik vérnyomáscsökkentő kezelésben részesültek. A betegek antihypertensív terápiáját (enalapril, perindopril, amlodipin, retard hatású nifedipin) nem módosítottuk a vizsgálat során.

**EREDMÉNYEK** A két csoportban a betegek száma közel hasonló volt: 39 normotensív és 41 hipertóniás beteget vizsgáltunk. A nő/férfi arány a normotensív csoportban 23/16, a hipertensív csoportban 26/15 volt. A hipertóniás betegek idősebbek voltak a normotensíveknél ( $61,5 \pm 12,5$  év, illetve  $43,3 \pm 16,4$  év,  $p < 0,05$ ), nem volt különbség azonban az egy vesével eltöltött időtartamban a két csoport között ( $23,5 \pm 15,5$  év és  $23,1 \pm 16,6$  év).

A gyógyszeres kezelés ellenére a hipertóniás betegek nappali systoles vérnyomása ( $143 \pm 16$  Hgmm) magasabb volt a normotensívekéénél ( $128 \pm 12$  Hgmm,  $p < 0,05$ ). Nem volt különbség a nappali diastolés vérnyomás értékében a két csoport között. Hasonlóképpen, a hipertóniás betegek 24 órás systolés átlag vérnyomása ( $140 \pm 15$  Hgmm) magasabb volt a normotensív betegekéénél ( $124 \pm 11$  Hgmm,  $p < 0,05$ ); a 24 órás diastolés vérnyomásban nem volt különbség a két csoport között (1. ábra).

A diastolés diurnális index magasabb volt a normotensív csoportban, mint a hipertóniás betegeken (18,3 $\pm$ 6,9, illetve 12,7 $\pm$ 9,6,  $p < 0,05$ ). A normotensív betegek többsége „dipper” volt (35-ből 23), míg a hipertóniások többségének diurnális vérnyomás ritmusa hiányzott vagy megfordult (34-ből 22).

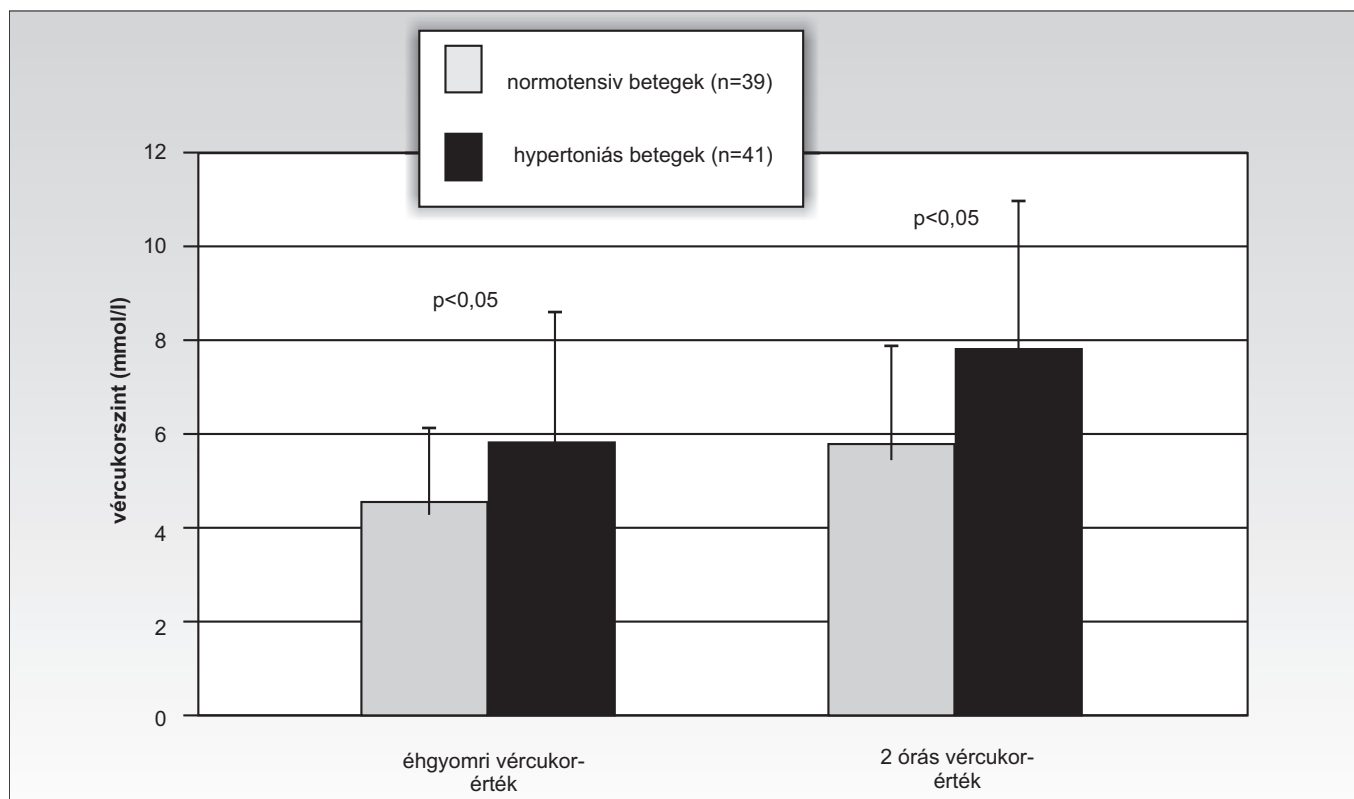
A normotensív betegek izotópmódszerrel meghatározott GFR értéke ( $90 \pm 40,5$  ml/perc) magasabb volt, mint a hipertóniás betegeké ( $72 \pm 30,4$  ml/perc,  $p < 0,05$ ).

A hipertóniás betegek testtömeg indexe ( $29,9 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>) nagyobb volt a normotensív betegekéénél ( $25 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

Az orális cukorterhelés során az éhgyomri és a 2 órás vércukorérték is magasabb volt a hipertóniás betegek esetében (2. ábra). Az éhgyomri széruminzulinérték is magasabbnak bizonyult a hipertóniás mint a normotensív csoportban ( $26,3 \pm 30,6$  nIU/ml, illetve  $10,5 \pm 10,9$  nIU/ml,  $p < 0,05$ ).

Magasabb volt a hipertóniás betegek szérumtriglicerid-szintje és koleszterinszintje is a normotensív betegekéénél ( $2,17 \pm 1,1$ , illetve  $1,36 \pm 1,1$  mmol/l,  $p < 0,05$ ; valamint  $6,0 \pm 1,2$ , illetve  $5,2 \pm 1,0$  mmol/l,  $p < 0,05$ ).

**MEGBESZÉLÉS** Irodalmi adatok szerint a solo vesés betegek jelentős részének vesefunkciója mindvégig normális marad, nem alakul ki hipertonia és proteinuria sem. A betegek másik részében azonban hosszabb-rövidebb idő alatt lassan progrediáló vesefunkció romlás észlelhető hipertonia és/vagy proteinuria kíséretében (7-16). Az érintett betegek száma nagy, és a növekvő számú élődonor vesetranszplantációk miatt egyre nagyobb. A kérdés klinikai tanulmányozásának jelentősége mégis túlmutat ezen a betegcsoporton: a működő



2. ábra. Solo vesés betegek vércukorértékei az orális glükóztolerancia teszt során

glomerulusok számának jelentős mértékű csökkenésével járó állapot a progresszív parenchymás vesebetegségek humán modelljének is tekinthető.

A progrediáló veseelégtelenséggel járó betegségek legrészletesebben tanulmányozott modelljei az igen kiterjedt vese ablation (5/6 nephrectomián) átesett patkányok voltak az elmúlt két évtizedben (1-6). Maladaptív hemodinamikai mechanizmusok, a maradék nephronokban kialakuló glomerularis hypertrophia, illetve vasoactív és fibrogén anyagok (angiotenzin-II, endotelin, TGF- $\beta$ 1) fokozott szintézise progresszív glomerulosclerosishoz, interstitialis fibrosisához és azotaemiához vezetnek ezen modellben (24-27). Annak a kérdése, hogy humán esetekben is hasonló változások zajlanak-e le a működő veseparenchyma jelentős fokú csökkenése esetén, egyelőre megválaszolatlan. Élő vesedonorok igen hosszú távú követése során azt találták, hogy az esetek zömében a vese-funkció nem romlik (1-7), bár a betegek változó hányadában alakulhat ki hipertonia és enyhe proteinuria (26-28). A kísérletes hyperfiltrációs nephropathiára (proteinuria, hipertonia, progresszív veseelégtelenség glomerularis és interstitialis sclerosissal) emlékeztető klinikai képet írtak azonban le néhány olyan betegben, akiknél a solo vese részleges eltávolítására volt szükség (26, 29).

Az obesitas és a glomerularis hyperfiltrációhoz vezető klinikai állapot között összefüggés lehet: az elhízott betegek glomerularis filtrációs rátája emelkedik (30), és ezen betegek glomerularis volumene nagyobb mint a normális testsúlyúaké (20, 21). A nagyfokú elhízás ismert komplikációja a proteinuria, és ezen betegek egy részében progresszív veseelégtelenség alakul ki (21, 22). Ezekben az esetekben a szövettani elváltozások (focalis-segmentalis glomerularis sclerosis, hypertrophizált glomerulusok, tubulointerstitialis fibrosis) is hyperfiltrációs károsodásra utalnak.

Az obesitasban kialakuló inzulinrezisztenciának és hyperinsulinaemiának pathogenetikai szerepe lehet a vesebetegségben is az inzulin által létrehozott praeglomerularis vasodilatatio, illetve az ennek következtében emelkedett intraglomerularis nyomás és következményes hyperfiltratio révén (30-32). A lipidabnormalitások és a szisztémás hipertonia, mely az intraglomerularis nyomást tovább emelheti, szintén hozzájárulhatnak a progresszív vese-funkció-romláshoz (33).

Jelen tanulmányunkban, melynek első eredményeit publikáljuk, azt találtuk, hogy a hipertóniás, többszörös metabolikus zavarban szenvedő solo vesés betegek vese-funkciója rosszabb a normotensivékénél. A hipertóniás betegek diurnális vérnyomás ritmusa hiányzik, testtömegindexük a normotensivékénél nagyobb, magasabb vércukor- és széruminzulin-értékeik alapján feltehetően hyperinsulinaemia alakult ki náluk, magasabb szérumkoleszterin- és trigliceridértékek kíséretében. Ezen folyamatok együttesen vezethetnek hyperfiltrációs nephropathia kialakulásához, majd lassan progrediáló vese-funkció-romláshoz.

A hipertóniás, elhízott, többszörös metabolikus zavarban szenvedő solo vesés betegek azok, akiknek rizikója progresszív vese-funkció-romlás kialakulására fokozott. Amennyiben a solo vesés állapotot a progresszív vesebetegségek humán modelljének tekintjük, úgy a fenti következtetésünket valamennyi valamennyi progresszív vesebetegségre vonatkozathatjuk.

Eredményeink a testsúlycsökkentésre, a hipertonia, a hyperlipidaemia és a cukoranyagcsere-zavar agresszív kezelésére hívják fel a figyelmet solo vesével rendelkezők és parenchymás vesebetegségben szenvedők esetében a vesebetegség progressziójának lassítása céljából.

---

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** A dolgozat anyaga részben bemutatásra került a American Society of Nephrology és International Society of Nephrology közös kongresszusán 2001. októberében San Franciscóban. Jelen tanulmány a Felsőoktatási Kutatásfejlesztési Pályázat 0511/2000. (N.J.) és 0158/2001. (K.T.) támogatásával készült.

---

## IRODALOM

1. Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 1975; 79:95-106.
2. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 245:F85-F93, 1981.
3. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249:F324-F337.
4. Fogo A, Yohida Y, Glick AD, Homma T, Ichikawa I. Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest* 1988; 82:322-330.
5. Novick AC, Gephart G, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med* 1991; 325:1058-1062.
6. Foster MH, Sant GR, Donohoe JF, Harrington JT. Prolonged survival with a remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:261-265.
7. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LG, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340:807-810.
8. Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG. Long-term follow-up of kidney donors: A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1615-1621.
9. Talseth T, Fauchald P, Skredes S et al. Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. *Kidney Int* 1986; 29:1072-1076.
10. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995; 48:814-819.
11. Narkum-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE et al. Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993; 43:1110-1115.
12. Robitaille P, Mongeau JG, Lortil L, Sinnassamy P. Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* 1985; 1:1297-1299.
13. Andersen B, Hansen JB, Jorgensen SJ. Survival after nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1968; 2:91-94.
14. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET et al. Prognosis of children with solitary kidney after unilateral nephrectomy. *J Urol* 1992; 148:747-751.
15. Lent V, Harth J. Nephropathy in remnant kidneys: Pathological proteinuria after unilateral nephrectomy. *J Urol* 1994; 152:312-316.
16. Higashihara E, Horie S, Takeuchi T, Nutahara K, Aso Y. Long-term consequences of nephrectomy. *J Urol* 1990; 143:239-243.

17. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46:1223-1241.
18. Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey AB. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 1982; 46:275-281.
19. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, et al. Prognosis of patients with unilateral kidney agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:412-416.
20. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 1985; 5:45-50.
21. Jennete JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:470-472.
22. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-659.
23. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318:1657-1666.
24. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49:578-597.
25. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51:2-15.
26. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: Long-term sequale of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984; 25:930-936.
27. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: A comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986; 105:1-8.
28. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgartner A, Bia MJ. Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 1988; 45:59-65.
29. Remuzzi A, Mazerska M, Gephardt GN, et al. Three-dimensional analysis of glomerular morphology in patients with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 1995; 48:155-162.
30. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118.
31. Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury. *Hypertension* 1996; 28:127-132.
32. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Effect of hyperinsulinaemia on renal function in a general Japanese population: The Hisayama study. *Kidney Int* 1999; 55:2450-2456.
33. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46:910-920.

# Szervi manifesztációk gyakoriságának vizsgálata kötőszöveti betegségekben

## *Investigation of internal organ manifestations of connective tissue diseases*

Czirják László, Nagy Zoltán, Tóvári Eszter, Kumánovics Gábor

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Immunológiai Osztály, Pécs

Levelezési cím:

Czirják László

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 053 Fax: +36 72 536 052 E-mail: laszlo.czirjak@aok.pte.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Célunk az volt, hogy áttekintsük gondozott betegeink főbb klinikai és laboratóriumi jellemzőit. A szokványosan alkalmazott kritériumoknak 148 szisztémás lupus erythematosus, 126 szisztémás sclerosis, 27 primer Sjögren-szindrómás, 40 dermatopolymyositis, 102 rheumatoid arthritis, 37 szisztémás vasculitis, 92 nem differenciált collagenosis, illetve 240 Raynaud-szindrómás betegünk felelt meg. A további gondozott betegeink között szerepel még 23, a kritériumokat nem teljesítő lupus csoportba sorolható, illetve 17, a kritériumokat nem teljesítő limitált cutan szisztémás sclerosis alcsoportba tartozó eset is. 21 felnőttkori lokalizált scleroderma (zömmel generalizált morpheás) beteget szintén kezelünk.

A kötőszöveti betegek között a leggyakoribb tünetnek a Raynaud-szindróma, a polyarthritis, a sicca szindróma, a gyulladási tünetek, a pulmonalis fibrosis/alveolitis, a vesemanifesztáció, illetve a központi és/vagy perifériás idegrendszeret érintő elváltozások bizonyultak.

Adataink nagyjából egyeznek a korábbi hazai klinikai tanulmányokban foglaltakkal. Saját tapasztalatainkat összefoglalva azt szögeznénk le, hogy a kötőszöveti megbetegedésben szenvedő betegek centrumokban történő gondozása mindenképpen indokolt. Erre a feladatra egyetemi intézmények alkalmasak, mivel e körképek diagnosztizálása speciális laboratóriumi háttérrel igényel, és a betegek kezelése sok szakma szoros együttműködését igénylő multidiszciplináris feladat.

*Kulcsszavak:* kötőszöveti betegségek, rheumatoid arthritis, Raynaud szindróma

**SUMMARY** Our aim was the characterisation of the clinical – laboratory findings of our patients with connective tissue diseases. The conventional international criteria were fulfilled by 148 patients with systemic lupus erythematosus, and 126 cases with systemic sclerosis. Furthermore, 27 primary Sjögren’s syndrome patients, 40 dermato-polymyositis, 102 rheumatoid arthritis, 37 systemic vasculitis, 92 undifferentiated connective tissue disease, and 240 Raynaud’s syndrome cases were also included into this present study. 23 patients with lupus-like disease, 17 cases with limited cutaneous systemic sclerosis (without fulfilling ACR criteria) and 21 patients with localized scleroderma (predominantly generalised morphea) were also investigated.

Raynaud’s phenomenon, polyarthritis, sicca syndrome, signs of inflammation, lung fibrosis/alveolitis, renal manifestation, and central/peripheral nervous system involvements were most frequently found among the patients with different connective tissue diseases.

Our findings are similar to the previous Hungarian studies. In summary, our experiences indicate that patients with connective tissue disease should be diagnosed and treated in centers because special laboratory investigations and a multidisciplinary clinical approach are required for the appropriate treatment of these cases.

*Key-words:* connective tissue diseases, rheumatoid arthritis, Raynaud’s phenomenon

**BEVEZETÉS** A kötőszöveti betegségek vagy más néven szisztémás autoimmun kórképek olyan heterogén betegség szindrómák, amelyekben igen változatos klinikai tünetek vannak jelen. Az egyes kórképek kezdeti tünetei hasonlóak lehetnek. E megbetegedésekben, így szisztémás lupus erythematosusban, szisztémás sclerosissban, gyulladásoos myopathiákban, primer Sjögren-szindrómában, nem differenciált collagenosisban, szisztémás vasculitisekben, illetve rheumatoid arthritissben az egyes szervi tünetek megoszlásával, klinikai-laboratóriumi jellemzőivel kapcsolatosan szép számmal vannak hazai közlések (1-5).

A *szisztémás lupus erythematosus* (SLE) egy heterogén betegség szindróma, amelyre polyarthritiss, serositis (pleuritis, pericarditis), illetve bőrtünetek fellépése jellemző. A legfőbb és a prognózist leginkább befolyásoló belső szervi elváltozásoknak pedig az immunkomplex mediálta vesebetegség, illetve a központi idegrendszeri manifesztáció tekinthető. Emellett gyakran számíthatunk még a kórképben antifoszfolipid szindróma, illetve immun cytopeniák jelenlétére is (1,5-9). Jellemző a kórképre a kettősszálú DNS elleni antitest, illetve antifoszfolipid antitestek jelenléte. Emellett sokféle más autoantitest is kimutatható SLE-ben (9-11).

A *szisztémás sclerosiss* (SSc) egy ismeretlen eredetű, a bőr és az egyes belső szervek fibrosisával, illetve degeneratív elváltozásával, valamint a kapillárisokat és kisartériákat érintő vascularis laesióval jellemezhető megbetegedés. A bőrtünetek közül az acralis részek, illetve a kórkép súlyosabb variánsában a törzs bőrét is involváló sclerodermás elváltozás a legfontosabb tünet. A belső szervi manifesztációkat tekintve a gastrointestinalis rendszer involvációját leggyakrabban sicca szindróma, reflux oesophagitis, a gastrointestinalis tractus motilitászavara, valamint a gyomorban észlelhető vascularis malformatio jelenléte jelzi. A kórkép leggyakoribb belső szervi tünetei közé tartozik a pulmonalis manifesztáció, ami interstitialis tüdőbetegségben, következményes pulmonalis fibrosisban, a diffúziós kapacitás csökkenésében és restrictiv ventilációs zavar létrejöttében nyilvánul meg. A myocardium fibrosisa következtében fellépő cardialis manifesztáció, illetve pericarditis szintén gyakori. A kórképhez ritkán scleroderma renalis crisisnek nevezett súlyos vascularis eredetű vesetünetek is társulhatnak (12-25).

A gyulladásoos myopathiák a proximalis végtagizomzat szimmetrikus fájdalmaival, gyengeségével járó megbetegedések. *Dermato-, illetve polymyositisben* (DM/PM) e tünetek leginkább a proximalis végtagizomzatot érintik, súlyos esetben azonban a garat-, illetve légzőizmok is involválhatnak. Az esetek egy részében súlyos interstitialis tüdőbetegség is észlelhető. A kórkép társulhat malignus folyamathoz is (2, 3, 26-28).

A *Sjögren-szindróma* (Ss) elsősorban a könny- és nyálmirigyek autoimmun gyulladásával jellemezhető. Fő glandularis tünete a keratoconjunctivitis sicca, illetve a xerostomia. Amennyiben az autoimmun exocrinopathia önállóan, önmagában észlelhető, primer Sjögren-szindrómáról beszélünk. Ha a fenti tünetek egy másik szisztémás megbetegedéshez társulnak, akkor szekunder Sjögren-szindrómának tekintjük az esetet (4, 29).

A *rheumatoid arthritis* olyan deformáló, erosiv sokizületi gyulladás, amely népbetegségnek számít. A gyakori betegség

során a betegek követése több problémát vet fel, a terápias lehetőségek az utóbbi időben sokat javultak (30,31).

A *szisztémás vasculitisek* igen sok formája ismert. Ezek közül az utóbbi években a Wegener-granulomatosis arányának emelkedését tapasztaltuk hazánkban (32, 33).

A jól definiálható fenti kategóriákba be nem sorolható betegek esetén beszélünk *nem differenciált collagenosisról* (NDC), amelyben a klinikai tünetek és immunszerológiai leletek alapján szisztémás autoimmun megbetegedés fennállása biztos, de a beteg nem tartozik az egyik eddig részletezett klasszikus autoimmun megbetegedéshez sem (34, 35).

A *Raynaud-jelenség* periodikus digitalis vasospasmust jelent, ami többnyire hideg provokáció hatására lép fel (36, 37). Ha ezt a tünetet semmilyen egyéb klinikai-laboratóriumi eltérés nem kíséri, a megbetegedést *primer Raynaud-szindrómának* hívjuk, ami egy kellemetlen, de többnyire ártalmatlan és gyakori megbetegedés. Abban a formájában, amikor a beteg orvosi segítséget is kér, néhány százalékban fordul csak elő. Enyhe formában ez az elváltozás azonban viszonylag gyakori (38).

A *Raynaud-szindróma szekunder formájánál* az észlelhető digitalis vasospasmus mellett egy másik kórkép is diagnosztizálható. A kísérő alapbetegség igen sokféle lehet. Lényeges, hogy a szisztémás autoimmun kórképek, így a scleroderma családba tartozó megbetegedések szintén gyakran állhatnak a háttérben (6, 14, 19, 24, 25, 39). Egy prospektív tanulmány azt mutatta, hogy az eredetileg primer Raynaud-szindrómás betegek 5–19%-ánál a későbbiekben kötőszöveti megbetegedés jelentkezett (40, 41). Emiatt a tünetek kezdetén célszerű tisztázni, hogy az adott beteg esetében milyen valószínűséggel számíthatunk a későbbiekben kötőszöveti megbetegedés kialakulására. Ehhez hasznos bizonyos szűrővizsgálatok elvégzése. Ide tartozik az antinuclearis autoantitest (szűrő)vizsgálat, illetve a körömágy kapillármikroszkópia is (36, 37). Az ujjakon a körömágy széli része tartalmaz olyan vizsgálható kapillárisurkokat, amelyek a bőrfelszínnel párhuzamosan haladnak, ellentétben a test többi részén a mélyből feljövő, hurkot vető, majd a mélybe visszatérő szárlefutású hurkokkal. Ez a vizsgálat egy igen egyszerű és hasznos eljárás azon betegek kiválasztására, akik a későbbiekben kötőszöveti megbetegedés „jelöltek”. Leginkább a primer Raynaud-szindróma és a scleroderma, illetve myositis csoportba tartozó betegek közötti különbségtételben hasznos a vizsgálat. Szisztémás sclerosissban kapillármikroszkóppal óriáskapillárisok, illetve avascularis területek láthatók. Hasonló eltérések dermatopolymyositisben (42), illetve – az előbbi szisztémás autoimmun kórképek előfázisát jelentő – szekunder Raynaud-szindrómában is előfordulhatnak.

Jelen tanulmányunk fő célja a saját betegeink klinikai-laboratóriumi adatainak ismertetése. A legegyszerűbben elvégezhető, tájékozódó jellegű vizsgálatokat vettük igénybe. Emellett igyekeztünk saját munkacsoportunk témához kapcsolódó publikációira hivatkozni.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** Vizsgálataink a Pécsi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati klinika immunológiai osztályán gondozott betegek adatainak feldolgozásával történtek. A klinikai-laboratóriumi paraméterek nyilvántartását (1995 augusztusa és 2001 augusztusa között) személyi számí-

tógép segítségével végeztük egy betecsoportonként kialakított, standard vizsgálati protokoll alapján. Csak azon gondozott, tehát ellenőrzésre rendszeresen járó betegek adatait dolgoztuk fel, akik az elmúlt 18 hónapban vizsgálatra jelentkeztek osztályunkon. Az elmúlt 6 évben, az alapbetegség következtében exitált betegek adatait szintén feldolgoztuk.

A szokványosan alkalmazott kritériumoknak 240 primer, illetve szekunder Raynaud-szindrómás, 148 szisztémás lupus erythematosus, 126 szisztémás sclerosisos, 27 primer Sjögren-szindrómás, 40 dermatopolymyositis, 102 reumatoid arthritises, illetve 92 nem differenciált collagenosisos betegünk felelt meg (22, 34, 35, 43-47). A 37 szisztémás vasculitises beteg alapdiagnózisa Wegener-granulomatosis, microscopicus polyangiitis, polyarteritis nodosa, Takayasuarteritis, illetve a klasszikus kórképekbe nem besorolható szisztémás vasculitis volt.

A további gondozott betegek között szerepel még 21 felnőttkori lokalizált sclerodermás eset. További 17 olyan limitált cutan szisztémás sclerosisos esetet is gondozunk, ahol a korábbi jelenleg is használatos, hivatalosan elfogadott nemzetközi kritériumok (45) nem teljesülnek, de a betegnek az újabb klasszifikáció alapján (48) egyértelműen limitált cutan szisztémás sclerosisa van. Emellett 11 egynél több szervi manifesztációt mutató sarcoidosisos és 23 a kritériumokat nem teljesítő, a lupus csoportba sorolható eset követése is folyik osztályunkon (1. ábra).

Nem differenciált collagenosist 92 esetben állapítottunk meg, saját klasszifikációnk alapján (22, 35). Az alábbi major 3 tünetből legalább egy jelenlétét kötelezőnek tekintettük:

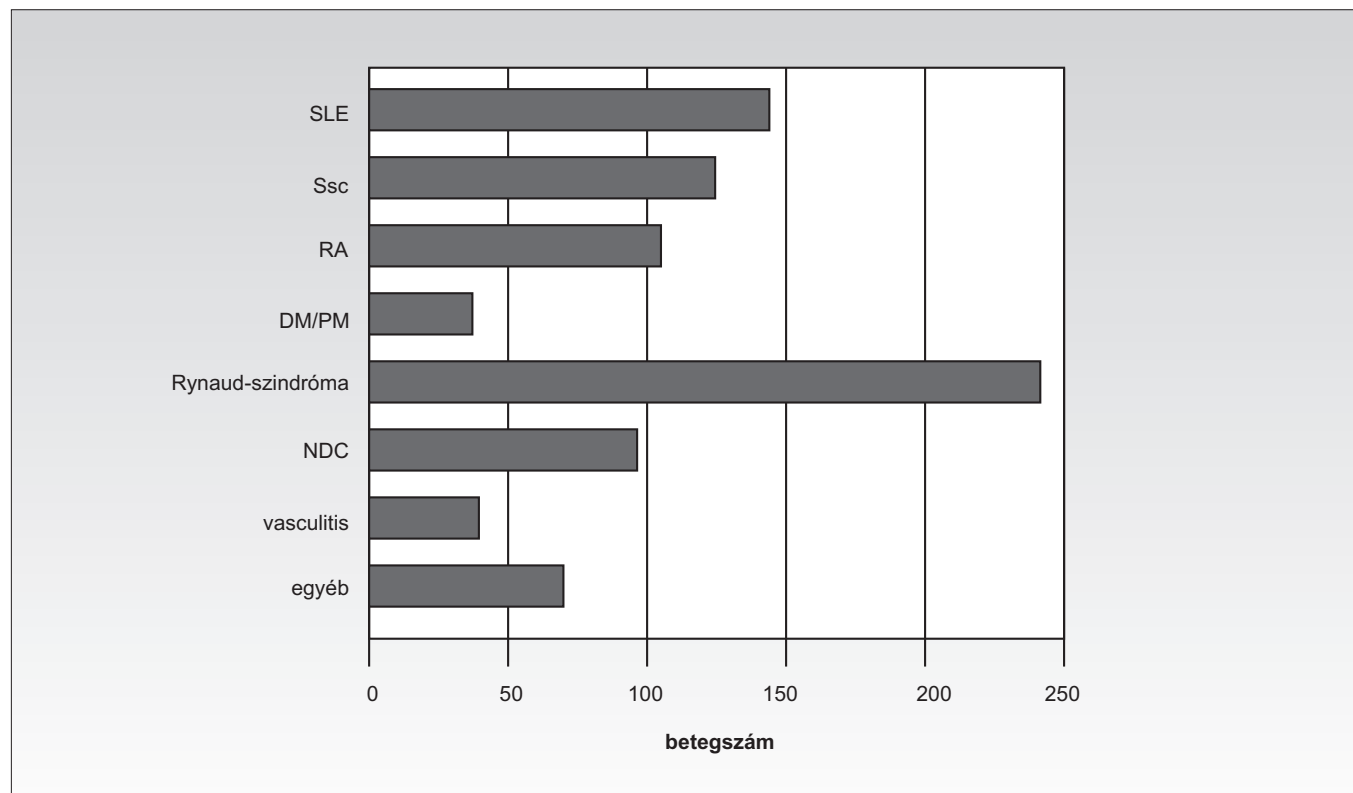
- Raynaud jelenség (1),
- nem erosiv, szimmetrikus polyarthrit (2), illetve
- keratoconjunctivitis sicca (3).

További feltétel volt, hogy az alábbi minor tünetek közül három álljon fenn:

- arthritis/polyarthralgia,
- dermatitis és/vagy alopecia, és/vagy oralis ulcusok, és/vagy UV fényérzékenység,
- keratoconjunctivitis sicca,
- pulmonalis fibrosis és/vagy restrictiv ventilációs zavar és/vagy csökkent diffúziós kapacitás,
- nyelészavar és/vagy oesophagus-dysmotilitas,
- cardialis manifesztáció,
- pleuritis és/vagy pericarditis,
- perifériás neuropathia és/vagy központi idegrendszeri tünetek,
- sclerodactylia és/vagy hurkaszerűen duzzadt ujjak és/vagy ujjfekélyek,
- gyorsult süllyedés/emelkedett CRP szint,
- (antinuclearis) autoantitest jelenléte,
- sclerodermára diagnosztikus kapillármikroszkópos eltérések jelenléte.

Az egyes belső szervi tünetek kimutatására vázlatosan összefoglalva az alábbi eljárásokat alkalmaztuk:

- Raynaud-szindróma megítélésénél a jellegzetes klinikai panaszokra építettünk (2 vagy 3 fázisú, hideghatásra fellépő



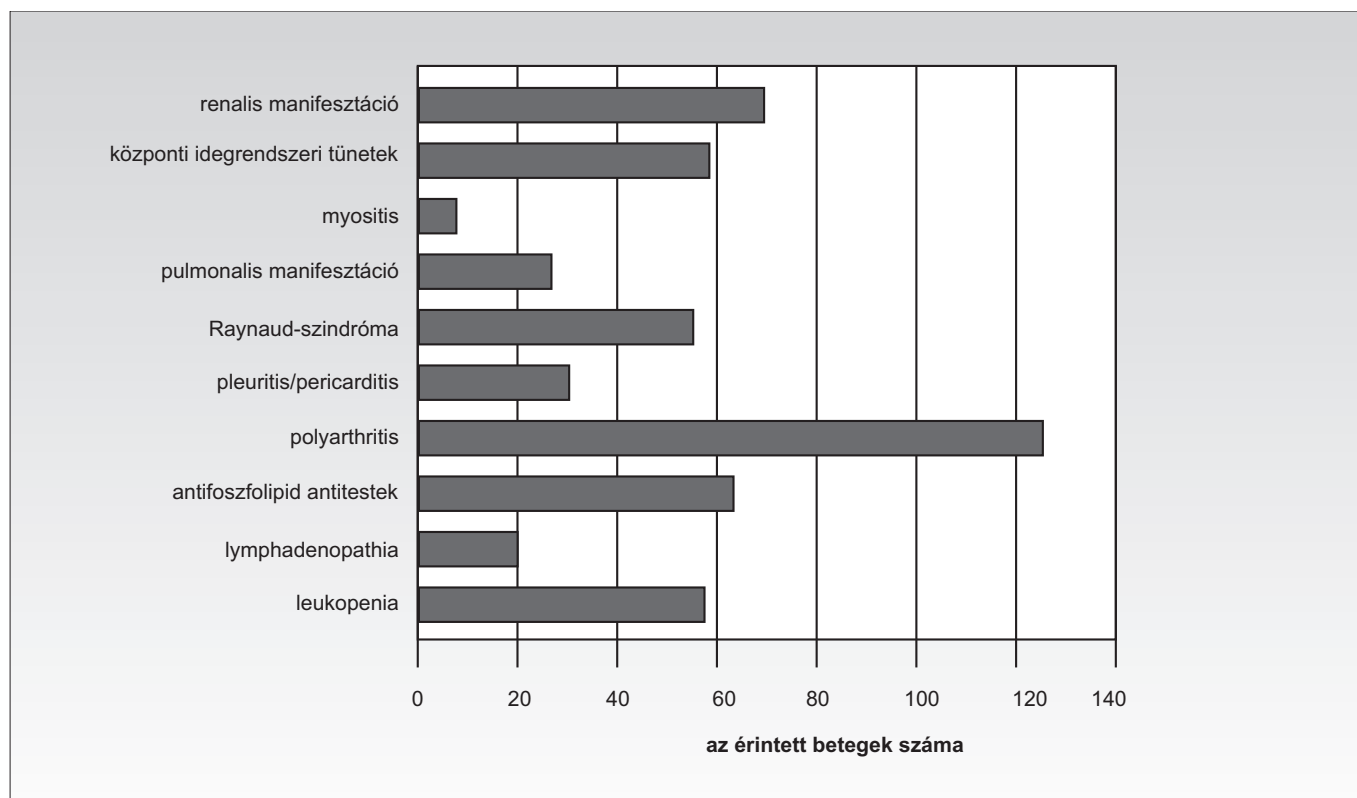
1. ábra. Gondozott betegek száma a II. sz. Belklinika immunológiai osztályán

tünetek). Az antinuclearis antitest szűrővizsgálat és a kapillármikroszkópos vizsgálat minden beteg esetében megtörtént. Azon betegek esetében, akiknél semmilyen belső szervi tünet, illetve immunszerológiai eltérés sem jelentkezett, a megbetegedést primer Raynaud-szindrómának tekintettük (36).

- A polyarthritist megállapításánál a fizikális vizsgálat eredményére, illetve a beteg panaszaira támaszkodtunk. A szimmetrikus MCP, PIP ízületi sorokat (vagy a láb analóg ízületeit), illetve a nagyízületeket is hasonló módon érintő gyulladásos jelek esetén számoltunk a kórkép ízületi manifesztációjával. A csak polyarthralgiáról panaszoló betegeket nem vettük be ebbe csoportba. A kéz röntgenfelvételen látható erosiv elváltozások és egyéb jellemző radiológiai jelek értékelése minden ízületi panasszal bíró beteg esetében megtörtént.
- A kórkép pulmonalis manifesztációjának tekinthető pulmonalis fibrosist a mellkasfelvételen észlelhető típusos bibasilaris vagy kiterjedtebb, diffúz pulmonalis fibrosis jelenléte, illetve a légzésfunkciós vizsgálatok értékelése alapján diagnosztizáltuk. A felvételen látható, fertőzés vagy egyéb okkal nem magyarázható parenchymás árnyékot (acut interstitialis tüdőbetegség jeleként értékelve) szintén a pulmonalis manifesztáció jelenlétének tekintettük. Mellkas-röntgenfelvétel minden betegnél megtörtént. Radiológiai eltérés és/vagy pulmonalis manifesztáció jelenlétére gyanús tünetek esetén a légzésfunkciós vizsgálatok is minden esetben megtörténtek. Más okkal nem magyarázható száraz vagy nedves pleuritis jelenlétét vagy erre utaló

anamnesztikus adatot az adott kórkép pleurális manifesztációjaként értékeltük. Cardialis manifesztációnak tekintettük a más okkal nem magyarázható pericarditis, illetve myocarditis jelenlétét, illetve SLE-ben a billentyűkön levő nem infectív vegetáció, illetve az egyenletes megvastagodás jelenlétét. Sclerodermás szívvelváltozásnak tekintettük a más okkal (ischaemiás szívbetegséggel) nem magyarázható ingerképzesi, illetve ingervezetési zavarok, illetve angina pectoris jelenlétét is.

- Myositis igazolása a jellegzetes panaszok, a szérumkreatin-foszfokináz-szint emelkedése, illetve electromyographia és izombiopsia segítségével történt. Ha a betegnek más igazolt szisztémás autoimmun megbetegedése volt, a biopsziától a típusos klinikai tünetek, enzimszint-emelkedés és EMG-jelek fennállása esetén eltekintettünk.
- Vese manifesztációja esetén a glomerularis vesebajra utaló klinikai tünetek, illetve vizeleteltéréseket vettük figyelembe (49). Ez alól kivételt jelent a szisztémás sclerosis, az ebben észlelhető scleroderma renalis krízisben a jellegzetes klinikai képet (hirtelen kezdet, diastolés típusú súlyos hypertonia, progrediáló azotaemia) értékeltük.
- A Sjögren-szindrómára utaló tünetcsoport megítélésére – a jellemző panaszok mellett – minden esetben szemészeti vizsgálatot, Schirmer-próbát, nyálszirtó-mérést és kinyálmirigy-biopsziát is végeztünk. Ha a betegnek más igazolt szisztémás autoimmun megbetegedése volt, a kinyálmirigy-biopsziától a típusos klinikai tünetek és a pozitív funkcionális tesztek fennállása esetén többnyire eltekintettünk.



2. ábra. 148 SLE-s beteg főbb klinikai tünetei

- A központi idegrendszeri tünetekre a rutin neurológiai vizsgálat során észlelhető objektív neuropszichiátriai eltérések alapján következtettünk, és minden gyanús esetben további kiegészítő vizsgálatokat (koponya-MR, szükség szerint liquorvizsgálat stb.) is végeztünk.

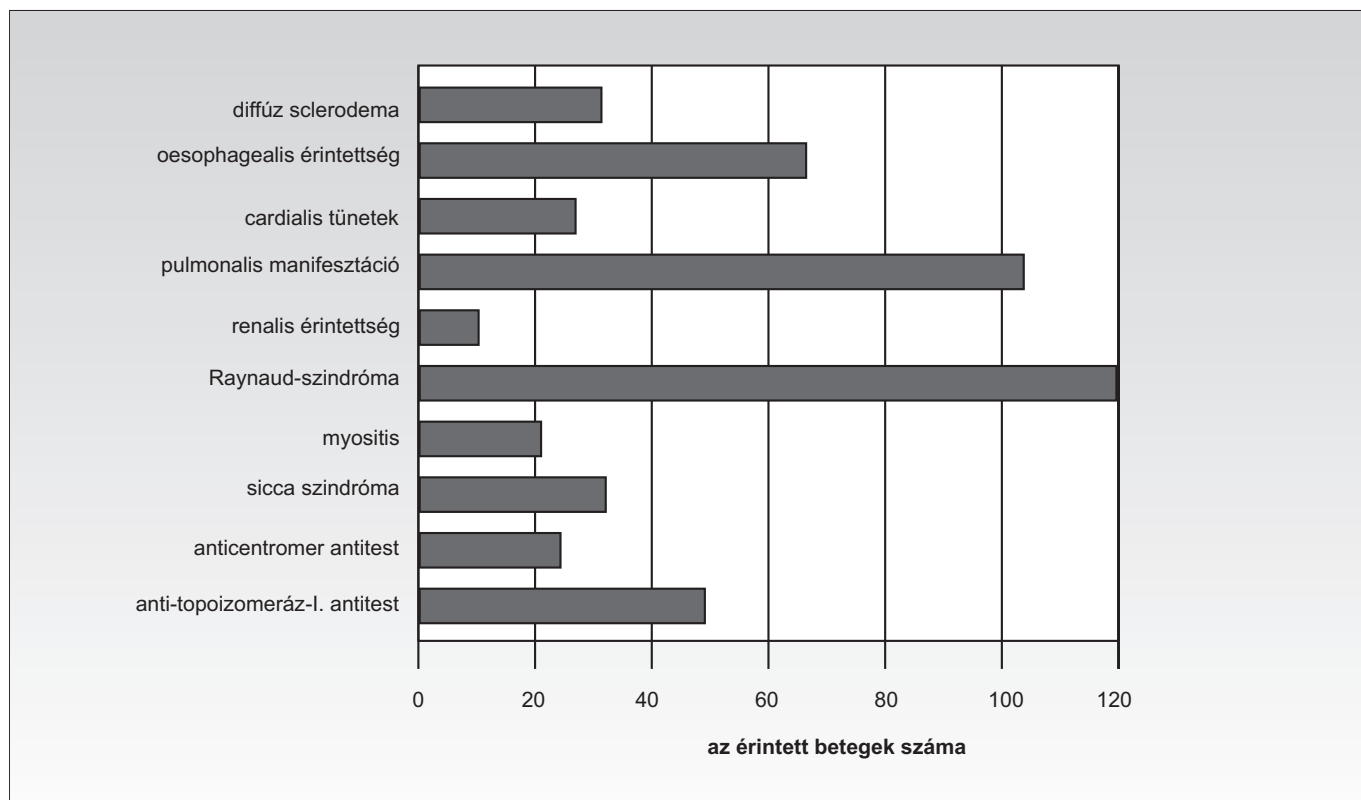
**EREDMÉNYEK** A 148 szisztémás lupus erythematosusos beteg átlagos életkora  $44 \pm 15$  év volt. 122 nőbeteg (82,4%) volt közöttük. A kórkép renalis manifesztációját 70 esetben (47,3%) igazoltunk. Ebből a IV-es típusú (diffúz proliferatív glomerulonephritis különböző típusa) 27 esetben (az összes lupusos beteg 18,2%-ában) volt igazolható. Központi idegrendszeri tüneteket 58 betegnél (39,2%) igazoltunk. Ebből súlyos mentális funkciózavar 17 esetben igazolódott. Perifériás idegrendszeri tüneteket 16 esetben (10,8%) találtunk. Myositis 6 betegnél (4%), a kórkép pulmonalis manifesztációja pedig 25 esetben (16,9%) volt igazolható. Lymphadenopathia 20 esetben (13,5%), Raynaud-jelenség pedig 57 betegnél (38,5%) volt jelen. Polyarthritist 126 betegnél (85,1%) találtunk. Serositise (pleuritis, pericarditis) 33 betegnek (22,3%) volt. Antifoszfolipid antitestek (anti-cardiolipin, lupus anticoagulans) 62 esetben (41,9%) voltak igazolhatók. Leukopenia 58 esetben (39,2%) igazolódott (2. ábra).

A 126 szisztémás sclerosisos esetből 112 (88,9%) nőbeteg volt. A betegek átlagos életkora  $52,5 \pm 13$  év volt, a betegség átlagos fennállása pedig  $6,6 \pm 7,1$  évnek bizonyult. 30 beteg (23,8%) tartozott a diffúz cutan szisztémás sclerosisos alcsoportba. A belső szervi tüneteket tekintve a kórkép pulmonalis (81,7%), oesophagealis (50%), cardialis (22,2%), illetve

renalis (7,1%) tüneteit észleltük. Myositis (16,7%), illetve csökkent könnyelválasztás (26%) viszonylag gyakran társult a sclerodermás megbetegedéshez (3. ábra).

A 40 dermato/polymyositis (DM/PM) beteg (30 nő, 10 férfi) átlag életkora  $49,2 \pm 16,6$  év volt, a betegség átlagos fennállása pedig  $5,3 \pm 4,3$  évnek bizonyult. 16 betegnek volt dermatomyositis, 24 beteg pedig a polymyositis csoportba volt sorolható. Minden beteg esetében észlelhető volt a proximális végtagizomzat, a vállöv és a combizmok szimmetrikus gyengesége. Polyarthritise 17 betegnek (42,5%) volt, Raynaud-szindrómát pedig 10 beteg (25%) esetében találtunk. Nyelészavar 10 betegnél (25%), légzési elégtelenséggel járó izomműködési zavar 4 esetben (10%) fordult elő. Sicca tüneteket 11 alkalommal (27,5%) tudtunk igazolni. 17 betegnél (42,5%) volt jelen pulmonalis fibrosis. Paraneoplasziás szindróma jeleit 5 betegnél (12,5%) észleltük. A laboratóriumi adatokból kiemelendő, hogy a kreatinin-kináz (CK) emelkedés a körleflyás során minden betegnél előfordult. Anti-Jo-1 autoantitest pozitívitas 7 betegnél (17,5%) volt jelen (4. ábra). Az EMG-vizsgálat az esetek túlnyomó többségében tipikus myogen károsodást mutatott, az izombiopsia pedig mindössze 3 esetben volt negatív (valószínűleg a korábban már mások által elkezdett corticosteroid-kezelés miatt).

Primer Sjögren-szindrómája 27 betegnek volt. Érdekes módon a betegek között csak egyetlen férfi volt. A betegek átlagos életkora  $50,6 \pm 12,1$  évnek bizonyult. Az extraglandularis tüneteket illetően kiemelést érdemel, hogy interstialis nephritist 3 esetben (11,1%) észleltünk. Sjögren-szindrómához társuló malignus lymphomát eddig nem észleltünk.



3. ábra. 126 szisztémás sclerosisos beteg főbb klinikai tünetei



A 37 szisztémás vasculitises esetből 14 betegnek volt Wegener-granulomatosisa, 3 esetben microscopicus polyangiitis, 2 betegnél polyarteritis nodosa, 2 esetben Takayasu-arteritis, 2 betegnél pedig arteritis temporalis volt igazolható. A maradék esetekben a klasszikus kórképekben nem besorolható szisztémás (kisereket érintő) vasculitises esetekről volt szó.

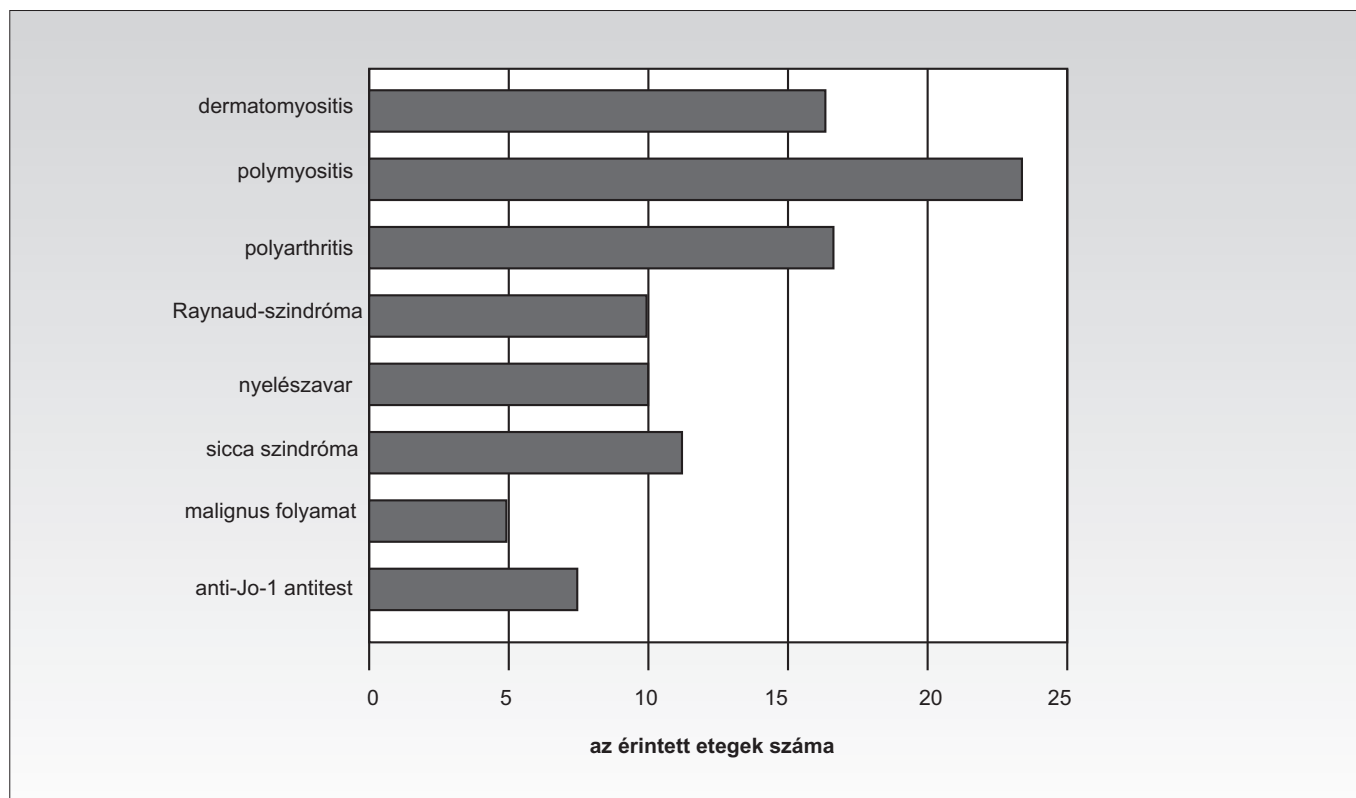
102 rheumatoid arthritises beteget gondozunk. Átlag életkoruk  $51 \pm 14,9$  év volt. A betegek között 20 férfi volt. Nyolc, ma már felnőttkorú beteg esetében a betegség kezdete alapján juvenilis rheumatoid arthritis volt alapbetegségként megállapítható.

A 92 NDC-ben szenvedő beteg (86 nő, 6 férfi) átlag életkora  $44 \pm 12,5$  volt. Az átlagos betegségfennállás  $4,5 \pm 6,5$  évek bizonyult. A NDC klinikai/laboratóriumi jellemzőinek tanulmányozása során a három vezető klinikai tünet aránya a következőképp alakult: Raynaud-szindrómát 76 beteg (83%), polyarthritist 56 beteg (61%), illetve csökkent könnytermelést 33 beteg (36%) esetén észleltünk. Érdekes módon a mellkasröntgenfelvételen 47 beteg (51%) kapcsán észleltünk minimális pulmonalis fibrosis jelenlétére gyanús radiológiai képet. Ezen esetek közül azonban csak 4 beteg (4%) röntgenképe mutatott közepes vagy súlyos fokú reticulonodularis rajzolatot. A betegek többségénél enyhe, főként basalis elhelyezkedésű minimális radiológiai eltéréseket találtunk, amelyek nem jártak számottevő restrictív ventilációs zavarral vagy diffúziós kapacitáscsökkenéssel. A laboratóriumi paraméterek közül a legmagasabb arányú eltérés az antinuclearis antitest pozitívitas volt, melyet 47 betegnél (51%) mutattunk ki. Tartósan emelkedett anticardiolipin (IgG év/vagy IgM) szintet 21 be-

tegnél (23%), anti-Scl-70 antitestet pedig 8 betegnél (9%) észleltünk. A többi vizsgált antitest elhanyagolható arányban fordult elő, míg az anti-Jo-1 pozitívitas egyáltalán nem találtunk. Kapillármikroszkópiával 18 beteg (20%) esetén lehetett sclerodermára jellemző eltéréseket találni. 12 betegnél (13%) pedig leginkább SLE-ben előforduló kapillárismintázat-eltérések jelentkeztek.

A vizsgált 240 Raynaud-szindrómás betegek tüneteinek megoszlását az 5. ábrán tüntettük fel. Antinuclearis antitest pozitívitas 40 betegnél fordult elő (16,7%). Jelzett sclerodactylia 14 betegnél fordult elő (5,8%). Sclerodermában előforduló anticentromer, anti-Scl-70, illetve antinucleolaris antitest pozitívitasát mindösszesen 19 esetben észleltünk (7,9%), tehát 33 betegnél voltak (13,7%) incipiens sclerodermára gyanús eltérések. A kapillármikroszkópia során foltos avascularitas 17 (7,1%), anti-DNA-antitest pozitívitas pedig 8 esetben (3,3%) fordult elő. E két jel lupus csoportba tartozó incipiens megbetegedés gyanúját kelti. 128 esetben (53,3%) sem jellegzetes kapillármikroszkópos eltérést sem autoantitest pozitívitasát nem észleltünk. E betegek sorolhatók a primer Raynaud-szindrómás csoportba.

**Megbeszélés** Célunk az volt, hogy áttekintsük gondozott betegeink főbb klinikai és laboratóriumi paramétereit. A kötőszöveti betegek között a leggyakoribb tünetnek a Raynaud-szindróma, polyarthritist, sicca szindróma, gyulladáshoz vezető, pulmonalis fibrosis/alveolitis, vese manifesztáció, illetve a központi és/vagy perifériás idegrendszeret érintő elváltozások bizonyultak (1-5. ábra). Ezen tünetek változatosak és



4. ábra. 40 dermato/polymyositises beteg főbb klinikai tünete

patomechanizmusuk az egyes kórképekben jelentősen eltérő lehet. Adataink nagyjából egyeznek a korábbi hazai klinikai tanulmányokban foglaltakkal (1-5,29), illetve saját korábbi klinikai tanulmányaink eredményeivel (4, 6, 9, 11,1 3, 14,1 7, 19, 26, 33).

Gondozott betegeink között nagyszámú SLE-s van. Ezen betegek esetében a legfontosabb prognosztikus tényezőnek a kórkép renális, illetve központi idegrendszeri manifesztációjának jelenléte számít (1, 7). Betegeink között mindkét manifesztáció magas arányúnak (40% felettinek) bizonyult, ami azt jelenti, hogy a súlyosabb esetek aránya betegeink között viszonylag magasnak számít (2. ábra). Nem jelent meglepetést az sem, hogy az antifoszfolipid antitest pozitív betegek aránya magasnak bizonyult. Ez azért fontos kérdés, mert terápiás konzekvenciákkal is jár.

Szisztémás sclerosisban szinte minden betegnél jelentkeznek Raynaud-szindrómára utaló tünetek. A belső szervi tünetek között a pulmonális fibrosis/alveolitis, a gastrointestinalis tünetek, valamint a cardialis manifesztáció fordult elő a leggyakrabban. A kórkép rossz prognózisú renális manifesztációja (17) szerencsére viszonylag ritkán fordul elő (3. ábra).

DM/PM esetében a betegek egy részénél az izombetegség paraneoplasiás szindrómának tekinthető. Ezt magunk is észleltük, a betegek 12,5%-ánál (4. ábra). Gondot jelent még az is, hogy adekvát kezelés nélkül az anti-Jo-1 antitest pozitív betegek között súlyos interstitialis pulmonalis fibrosis kialakulása várható (19, 27). Erre csaknem minden ötödik betegnél számítani lehet (4. ábra). A betegek megfelelő mozgásszervi rehabilitációja alapvetően fontos és lényeges kérdés (28).

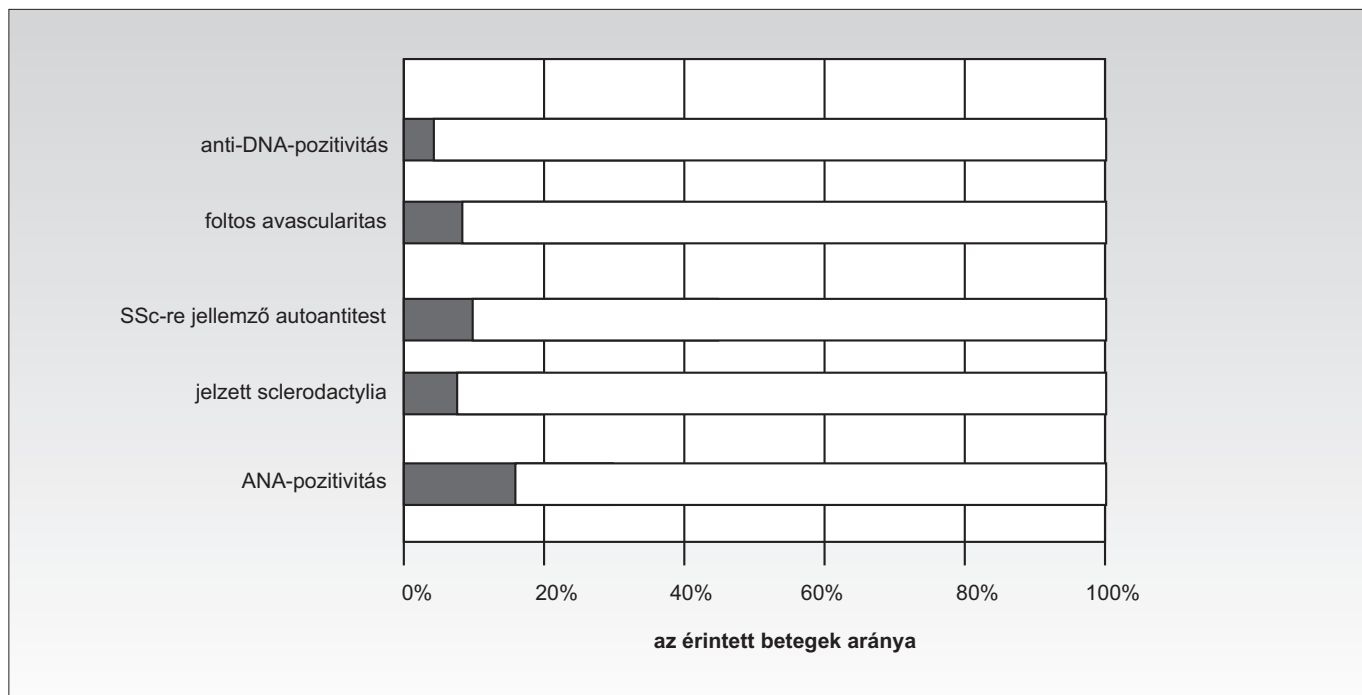
A szisztémás vasculitises betegek között az utóbbi időben emelkedni látszik a Wegener-granulomatosisos esetek aránya. E betegeknél elsősorban a kórkép pulmonalis, illetve renális manifesztációjának kezelése jelent problémát (32, 33).

A nem differenciált collagenosisos esetek magas száma azt jelzi, hogy az adott beteg gyakran a szokványos kritériumok alapján nem sorolható be egyik jól definiált kórképbe sem, de a klinikai-laboratóriumi leletek alapján megbetegedése egyértelműen szisztémás autoimmun kórképnek felel meg. A későbbiekben ezen esetek egy részében egy „klasszikus” kötőszöveti betegség fog kifejlődni, tehát e betegek a kórfolyás kezdeti szakaszában nemritkán mutatnak autoimmun megbetegedésre utaló jelenségeket, anélkül, hogy a végleges diagnózis azonnal megadható lenne.

A Raynaud-szindrómás esetek egy része szintén „előfázis betegségnek” tekinthető. Ez különösen azon igaz, ha a betegnek diagnosztikus értékű kapillármikroszkópos eltérése és/vagy antinuclearis antitest pozitivitása is van (5. ábra). Emiatt e nagyszámú betegcsoport (1. ábra) követése mindenképpen szükséges és hasznos. Ezt saját adataink is megerősítik (36).

Tapasztalatainkat összefoglalva azt szögeznénk le, hogy a kötőszöveti megbetegedésben szenvedő betegek centrumokban történő gondozása mindenképpen indokolt. Erre a feladatra elsősorban egyetemi intézmények alkalmasak, mivel e kórképek diagnosztizálása speciális laboratóriumi háttérrel igényel, és a betegek kezelése sok szakma magas szintű, szoros együttműködését igénylő multidiszciplináris feladat.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** Ezúton szeretnénk megköszönni klinikánk minden orvosának azt az értékes segítséget, amit munkánk során kaptunk. Hálával tartozunk *dr. Zibotics Hilda, dr. Gaál Judit, dr. Szentirmay Márta, dr. Sárszegi Zsolt, dr. Pfund Zoltán, dr. Klabuzai Ágnes, dr. Nagy Ferenc, dr.*



5. ábra. A 240 Raynaud-szindrómás eset egyes klinikai tünetei

Varjú Cecília, dr. Sárosi Veronika, dr. Gáti István, dr. Magyarlaki Tamás és dr. Kálmán Endre kollégáknak a szervi manifesztációk értékelése során nyújtott áldozatos munkájukért és értékes szakmai segítségükért.

## IRODALOM

- Kiss E, Regéczy N, Szegedi Gy. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single centre. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:171-177.
- Marschalkó M, Pónyai G, Ablonczy É, Horváth A. Dermatomyositis: klinikai megfigyelések 34 betegen. *Orvosi Hetilap* 2000; 141:225-229.
- Dankó K, Szegedi Gy. A dermatomyositis és polymyositis betegek klinikai jellemzői. *Magyar Belorvosi Archivum* 1993; 303-307.
- Nagy G, Zeher M, Madléna M, Czirják L. A poliszisztémás autoimmun betegségek orofaciális vonatkozásai. *Lege Artis Medicinæ* 1995; 5:970-975.
- Pozsonyi T, Baraczka K, Jakab L, és mtsai. A köponti idegrendszer részvétele systemás lupus erythematosusban. *Orvosi Hetilap* 1993; 1081-1087.
- Tóvári E, Nagy Z, Zibotics H, Zoltán I, Pfund Z, Gaál J, Szentirmay M, Paál M, Czirják L. Szervi manifesztációk vizsgálata szisztémás autoimmun kórképekben. *Magyar Belorvosi Archivum* 1998; 51:55-60.
- Illei CG, Czirják L. Novel approaches to the treatment of lupus nephritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2001; 1117-1130.
- Komócsi A, Tóvári E, Pajor L, Czirják L. Histiocytic necrotising lymphadenitis preceding systemic lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press).
- Horváth L, Czirják L, Fekete B, és mtsai. High levels of antibodies against C1q are associated with the disease activity and nephritis but not with other organ manifestation in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* (in press).
- Horváth L, Czirják L, Fekete B, és mtsai. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2001; 75:103-109.
- Fekete B, Prohászka Z, Horváth L, és mtsai. Hd'sokkfehérje (hsp 90 és M bovis hsp65) elleni, valamint a *Helicobacter pylori* elleni antitestek előfordulása szisztémás sclerosisban, nem differenciált collagenózisban és primær Raynaud szindrómában. *Magyar Belorvosi Archivum* 1999; 394-399.
- Czirják L, Szegedi G. Fibrosissal járó kórképek. Budapest: Medicina, 1990.
- Czirják L, Bokk Á, Csontos G, Lőrincz G, Szegedi Gy. Clinical findings in 61 patients with progressive systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69:533-536.
- Czirják L, Nagy Z, Szegedi Gy. Survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis. *J Intern Med* 1993; 234:335-337.
- Czirják L, Komócsi A. A mikrochimérizmus esetleges szerepe a szisztémás sclerosis patogenezisében. *Táplálkozás-Allergia-Diéta* 2000; 5:2-6.
- Czirják L, Tóvári E, Komócsi A. Provokációs tényezők szerepe a szisztémás szklerózis patogenezisében. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2000; 3:1-6.
- Nagy Z, Czirják L. Túlélési adatok vizsgálata szisztémás sclerosisban. *Magyar Reumatológia* 2001; 42:5-8.
- Szigeti N, Fábián G, Gömöri E, Czirják L. Barrett eosophagus szisztémás sclerosisban. *Orv Hetilap* 2001; 142:671-674.
- Nagy Z, Czirják L. Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol* 1997; 16:454-460.
- Czirják L, Koncz A, Varga I, Dévényi K, Kumánovics G, Szücs G. Investigation of the alveolar macrophages and T lymphocytes in 15 patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1999; 18:357-363.
- Komócsi A, Tóvári E, Kovács J, Czirják L. Physical injury as a provoking factor in three patients with scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 18:622-624.
- Molnár I, Czirják L. Inhibitory effect of sera on the thyroid 5-deiodinase activity in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:719-724.
- Istok R, Czirják L, Lukac J, Stancikova M, Rovensky J. Increased urinary pyridinoline cross-link compounds of collagen in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:140-146.
- Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:585-591.
- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:592-598.
- Czirják L, Zibotics H, Pfund Z, és mtsai. Szervi manifesztációk vizsgálata gyulladásozó myopathiákban. *Magyar Reumatológia* 2000; 41:211-215.
- Komócsi A, Kumánovics G, Zibotics H, Czirják L. Signs of alveolitis may persist during the immunosuppressive treatment sufficiently controlling the inflammatory muscle disease in patients with myositis. *Rheumatol Int* 2001; 113-118.
- Varjú C, Pethő E, Kutas R, Czirják L. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermatomyositis. *Clin Rehabilitation* (accepted)
- Zeher M, Bodolay E, Czirják L, és mtsai. A poliszisztémás autoimmun betegségekhez társuló Sjögren szindrómáról. *Magyar Reumatológia* 1990; 31:219-229.
- Czirják L. A kötőszöveti betegségek terápiája. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 1997; 2:139-141.
- Rojkovic B, Poór G, Korda J, és mtsai. Az EULAR által rheumatoid arthritisben javasolt izületi index reprodukálhatóságának multicentrikus vizsgálata. *Magyar Reumatológia* 1997; 38:206-212.
- Komócsi A, Kumánovics G, Czirják L. A Wegener granulomatózis. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2001; 4:1-7.
- Komócsi A, Kumánovics G, Czirják L. A Wegener granulomatózisról 11 beteg kapcsán. *Magyar Reumatológia* 2001; 42:79-84.
- Szegedi Gy, Bodolay E, Czirják L, Sonkoly I, Surányi P, Zeher M. Gondolatok a nem differenciált collagenosizról (NDC) illetve a nem differenciált autoimmun szindrómáról (NAS). *Orv Hetilap* 1990; 132:1735-1739.
- Kumánovics G, Zibotics H, Juhász E, Komócsi A, Czirják L. Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with early undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:551-559.
- Nagy Z, Czirják L. Nailfold capillar microscopy findings in 378 patients with connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. (submitted).
- LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:485-488.
- Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. *J Chronic Dis* 1986; 39:423-427.

# Uteroglobin gén polymorphismus és az IgA-nephropathia progressziója

## *Association of a uteroglobin polymorphism with rate of progression in patients with IgA nephropathy*

Szelestei Tamás<sup>1</sup>, Sylvia Bähring<sup>2</sup>, Kovács Tibor<sup>1</sup>, Vas Tibor<sup>1</sup>, Salamon Csaba<sup>1</sup>, Andreas Busjahn<sup>2</sup>, Friedrich C. Luft<sup>2</sup>, Nagy Judit<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum<sup>1</sup>, Pécs  
Franz Volhard Clinic at the Max Delbrück Center, Medical Faculty of the Charité, Humboldt University of Berlin<sup>2</sup>, Germany

**Levelezési cím:**

Szelestei Tamás

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 053 Fax: +36 72 536 052 E-mail: szelestei@bel2.pote.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az uteroglobín-hiányos egerekben IgA-nephropathiához nagyon hasonló glomerulonephritis fejlődik ki. A megsin egy olyan fehérje, aminek az expressziója nagyobb az IgA-nephropathiás betegek mesangiumában. Mindkét kandidáns génnek lehetnek olyan variációi, amelyek az IgA-nephropathia gyorsabb progressziójával járnak.

Asszociációs vizsgálatot végeztünk IgA-nephropathiás betegeken és egészséges kontrollokon tesztelve azt a hipotézist, hogy az uteroglobín gén G38A polymorphismusa, a megsin gén C2093T polymorphismusa és az angiotenzin-konvertáló gén (ACE) insertio/deletio polymorphismusa kapcsolatban van-e az IgA-nephropathia létrejöttével vagy progressziójával. 110 IgA-nephropathiás beteget vizsgáltunk, a progresszió vizsgálatában az a 87 beteg vett részt, akiket már több mint 3 évig gondoztunk. Kontrollként 104 egészséges önkéntest vizsgáltunk. Az uteroglobín, a megsin és az ACE gén polymorphismusok gyakorisága nem különbözött a 110 IgA-nephropathiás betegben és az egészséges kontrollokból; a Hardy-Weinberg-equilibrium teljesült. A G38A uteroglobín polymorphismus GG genotípusa gyakoribb volt azokban az IgA-nephropathiás betegekben, akiknél a betegség progrediált [Odds ratio (OR) 3,5;  $p < 0,006$ ], mint azokban, akiknél nem észleltünk progressziót. A G allél szintén gyakoribb volt progresszió esetén (OR 2,6;  $p < 0,009$ ). Az 1/szérumkreatinin – idő görbe hétszer meredekebb volt a GG betegekben, mint más genotípus esetén ( $p = 0,008$ ). A másik két vizsgált gén-polymorphismus nem mutatott kapcsolatot a betegség progressziójával, és a multivariancia-vizsgálat sem mutatott interakciót.

**SUMMARY** Uteroglobin gene-disrupted mice develop a nephritis very similar to immunoglobulin A (IgA) nephropathy. Megsin codes for a protein overexpressed in mesangium in patients with IgA nephropathy. Both are candidate genes that might have variants associated with an accelerated progression in patients with IgA nephropathy. We performed an association study of patients with IgA nephropathy and matching control subjects to test whether the G38A polymorphism in the uteroglobin gene, the C2093T polymorphism in the megsin gene, or the angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism is associated with IgA nephropathy or rate of disease progression in patients with IgA nephropathy. Of 110 patients with IgA nephropathy, 87 patients were followed up for at least 3 years for the progression study. We also studied 104 healthy volunteers. The uteroglobin, megsin, and ACE polymorphisms were not distributed differently in the 110 patients with IgA nephropathy compared with healthy controls; Hardy-Weinberg equilibrium criteria were fulfilled. The GG genotype of the G38A uteroglobin polymorphism was more common in patients with progression [Odds ratio (OR), 3.5;  $P < 0.006$ ] than the AG1AA genotypes. The G allele was also more common (OR, 2.6;  $P < 0.009$ ) in patients with versus without progression. The 1/serum creatinine over time plot (in deciliters per milligram per day) was sevenfold steeper in GG patients than the other two genotypes ( $P = 0.08$ ). No significant associations with disease progression were found for the other gene polymorphisms, and a multivariate analysis showed no interactions. We suggest the hypothesis that the uteroglobin gene contains variant(s) with a bearing on progression rate in patients with IgA nephropathy.

**Kulcsszavak:** IgA-nephropathia, uteroglobulin, megsin, genetikai, asszociáció, krónikus vesebetegség, progresszió

**Key-words:** IgA nephropathy, uteroglobulin, megsin, genetics, association, chronic renal disease, progression

## HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (4-5):245–249.

**BEVEZETÉS** Az immunglobulin A (IgA-) nephropathia a leggyakoribb glomerulonephritis forma, ami a végstádiumú veseelégtelenségek mintegy 20%-áért felelős. Rossz prognosztikai jelek a magas vérnyomás, a súlyos proteinuria, a vesebiopsia hisztológiai képe (1). Az IgA-nephropathia vagy egyéb vesebetegségek kórlefolyását befolyásoló géneknek szerepük van a prognózis meghatározásában, és talán a jövőben terápiás jelentőségük is lesz. Az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gén insertio/deletio (I/D) polymorphismusa (a 16. intronban egy ismétlődő szekvencia megléte vagy hiánya) és az angiotenzinogén sok figyelmet kapott, mivel a renin-angiotenzin rendszer szerepet játszik a hipertóniában és a vesebetegségekben, valamint az ACE-gátlók jó hatással vannak a vesebetegségek kórlefolyására (2).

Ugyanakkor vannak gének, amelyek kifejezetten az IgA-nephropathiában érdekesek. Az uteroglobulin, ami több más néven is ismert (blastokinin, progeszteronkötő fehérje, Clara-sejt fehérje, retinokötő fehérje) (3), egy nagyon érdekes kandidáns gén, mert az uteroglobulin-hiányos (knockout) és az antisense transzgen egerekben egyaránt az IgA-nephropathia patológiai tünetei fejlődnek ki (4). Egy másik ilyen gén a megsin, ami egy szerin-proteáz inhibitor (serpin) családhoz tartozó, 380 aminosavból álló fehérjét kódol. A megsin főként a mesangium sejtekben expresszálódik. Egy korábbi vizsgálat azt mutatta, hogy a megsin expressziója az IgA-nephropathiás betegek glomerulusaiban megemelkedett (5, 6).

Célunk annak a hipotézisnek a vizsgálata volt, hogy az uteroglobulin és a megsin gén polymorphismusai kapcsolatot mutatnak az IgA-nephropathia progressziójával. Emellett az ACE I/D polymorphismust is vizsgáltuk (7, 8).

**MÓDSZER** 110 IgA-nephropathiás beteget vizsgáltunk, akiket a Pécsi Tudományegyetem Nephrológiai Centrumában gondozunk. A diagnózist minden esetben vesebiopsiával igazoltuk. A vizitek alkalmával anamnéziszfelvétel, fizikális vizsgálat, vizeletvizsgálat és kreatininclearance meghatározása is történt. A hagyományos laborvizsgálaton kívül vért vettünk DNS-vizsgálathoz is.

A vizsgálatot a POTE Regionális Kutatás-Etikai Bizottsága engedélyezte, arról a betegeket felvilágosítottuk, akik ahhoz írásban is hozzájárultak.

A betegek intenzív kezelésre kaptak. Törekedtünk a vérnyomás gyógyszeres normalizálására, amit majdnem minden esetben ACE-gátlóval kezdtünk. Immunszuppresszív szert általában nem kaptak a betegek. A betegeket kb. 3 havonta ellenőriztük. 24 órás gyűjtött vizeletből határoztuk meg a proteinuria mértékét, a vesefunkció meghatározása szérumban kreatinin-szint és kreatininclearance alapján történt. A progresszió vizsgálata annál a 87 betegnél történt, akiket már legalább 3 éve követtünk. 104 egészséges pécsi önkéntestől is vért vettünk DNS vizsgálatra. Az önkéntesek etni-

kailag hasonlóak voltak a betegekhez. Mindannyian beleegyezésüket adták a vizsgálatba.

Az IgA-nephropathia diagnózist a vesebiopsiában típusos immunfluoreszcens eltérésekre alapoztuk. A hisztológiai vizsgálat során vizsgáltuk a glomerularis sclerosist, félholdak jelenlétét, a mesangialis proliferatio mértékét, az érkárosodásokat és az interstitialis fibrosist. A progressziót a végstádiumú veseelégtelenséggel vagy a szérumban kreatinin- (SCr) szint megduplázódásával definiáltuk.

Az uteroglobulin génben egy „egy nukleotid variációt” (single nucleotide polymorphism – SNP) vizsgáltunk az 1. exon nem kódoló régiójában (5' untranslated region – UTR). Ezt a variációt (G38A) vizsgáltuk egy asszociációs tanulmányban, amiben arra a következtetésre jutottak, hogy az uteroglobinnak vannak variációi, amelyek asztmára hajlamosítanak (9). Perifériás vérből izoláltunk DNS-t, majd polimeráz láncreakciót (PCR) végeztünk Perkin-Elmer (Norwalk, CT) 9700 készülékkel. Az uteroglobulin gén 1. exonjának egy 258 bázispár (bp) hosszú szakaszát amplifikáltuk a következő primer szekvenciákkal:

5'-CAG TAT CTT ATG TAG AGC CC-3' (5' primer);  
5'-CCT GAGAGT TCC TAA GTC CAG G-3' (3' primer).

A polimeráz láncreakciót 15 µl végtérfogattal végeztük, ami a következőket tartalmazta: 50–100 ng DNS, 200 µmol/l minden nukleotidból, 5 pmol/l mindkét primerből (BioTez, Berlin, Németország), 10 mmol/l Tris-HCl (pH: 8,3), 50 mmol/l KCl, 2,5 mmol/l MgCl<sub>2</sub>, 0,1 g/l zselatin, 50 g/l dimetilszulfoxid, 0,6 egység AmliTaq Gold DNS polimeráz (PE Biosystems, Foster City, CA). A kezdő denaturálás 95 °C-on 10 percig tartott, majd 35 ciklus következett a következő hőmérséklet-profilal: 94 °C 15 másodperc, 58 °C 15 másodperc, 72 °C 30 másodperc; végül a reakciót 5 percig 72 °C zárta. Az amplikont *Sau96I* endonukleázzal emésztettük (NewEngland Biolabs Inc, Beverly, MA). A 38G allélek egy 128 bp és egy 130 bp hosszú fragmentre hasadtak, míg a 258 bp hosszú 38A alléleket a *Sau96I* endonukleáz nem tudta hasítani.

A restrikciós emésztés után a fragmenteket 3%-os agaróz gélen történt elektroforézissel választottuk szét. 7 esetben történt szekvenálással is a genotipizálás, ezeket használtuk kontrollnak a restrikciós emésztéshez. Mindegyik esetben mindkét módszer azonos eredményhez vezetett. A megsin génben a 3'UTR egyik SNP-jét (C2093T) vizsgáltuk. A következő primerekkel dolgoztunk:

5' primer TTG TTG ACC TAT GAA GAT TTT AGA G;  
3' primer AAA CTT ATAAAC TAC ACA GCA TAT GA.

A MgCl<sub>2</sub> koncentráció 2,5 mmol/l volt. A PCR a következő módon történt: 95 °C 10 perc; 35 ciklus: 94 °C 15 másodperc,

51 °C 15 másodperc, 72 °C 30 másodperc; végül 72 °C 5 perc. A genotipizálás *HaeIII* restrikciós endonukleázzal történt (NewEngland Biolabs Inc, Beverly, MA). Az ACE-gén I/D polymorphismus meghatározása az ismert módon történt (10).

A statisztikai analízist SPSS programmal végeztük (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL). Az adatokat átlag  $\pm$ SD formátumban írtuk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettünk egy különbséget, ha a *p* kisebb volt, mint 0,05.

## EREDMÉNYEK

Az 1. táblázat az 56 nem progrediáló és a 31 progrediáló beteg adatait mutatja. Szignifikáns különbséget találtunk a vesebiopsia idején mért SCr szintben és a követés során mért 1/kreatinin egyenes meredekségében. Nem volt különbség a súlyos proteinuriát mutató betegek arányában, a vérnyomás értékekben, a gyógyszerigényben vagy az ACE-gátló kezelés gyakoriságában. Az utolsó vizitkor mért vérnyomásértékek közötti különbség sem volt statisztikailag szignifikáns.

A 2. táblázat felső fele az uteroglobin genotípusok és allél frekvenciák megoszlását mutatja az IgA-nephropathiás betegekben és a kontrollszemélyekben. Nem volt különbség ezek

tekintetében az IgA-nephropathiások és az egészségesek között. Mindkét csoportban érvényesült a Hardy–Weinberg-szabály. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az IgA-nephropathiásokban nem gyakoribb egyik allél sem. A táblázat alsó része a progressziót mutató és a nem progrediáló betegeket hasonlítja össze. A GG genotípus szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő a progrediáló betegekben [Odds ratio (OR) 3,5; *p*<0,006]. A G allél is gyakrabban fordult elő a progressziót mutató betegeknél (OR 2,6; *p*<0,009).

A GG genotípusú betegek és az AG vagy AA genotípusú betegek összehasonlítása során nem volt szignifikáns különbség. Az 1/kreatinin egyenes hétszer meredekebb volt a GG genotípusú betegekben, de ez az adatok nagy variabilitása miatt statisztikailag nem volt szignifikáns (*p*=0,08).

A megsin és az ACE géneknek a polymorphismusai nem mutattak kapcsolatot az IgA-nephropathiások vesebetegségének progressziójával. Végezetül multivariancia-vizsgálattal sem találtunk kapcsolatot a különböző polymorphismusok és a betegség progressziója között.

**MEGBESZÉLÉS** A lényeges eredménye ennek a vizsgálatnak az volt, hogy kapcsolatot talált az uteroglobin gén G38A

1. táblázat. A legalább 3 évig követett IgA-nephropathiás betegek klinikai adatai			
	Nem progrediálók (n=56)	Progrediálók (n=31)	<i>p</i>
Nem (nő/ffi)	8/23	18/38	nem szignifikáns
A vesebiopsia időpontjában:			
életkor (év)	31,2 $\pm$ 9,8	33,8 $\pm$ 13,3	nem szignifikáns
vérnyomás (Hgmm)			
systolés	135,7 $\pm$ 18,3	145,2 $\pm$ 21,7	nem szignifikáns
diastolés	87,1 $\pm$ 12,4	92,2 $\pm$ 18,7	nem szignifikáns
proteinuria > 1,5 g/nap	14 (25,0%)	11 (35,5%)	nem szignifikáns
SCr ( $\mu$ mol/l)	89,3 $\pm$ 18,6	143,2 $\pm$ 91,1	0,005
hypertonia	39 (69,6%)	24 (77,4%)	nem szignifikáns
Az utolsó vizit időpontjában:			
SCr ( $\mu$ mol/l)	87,5 $\pm$ 20,3	300,6 $\pm$ 231,6	<0,001
1/kreatinin (l/ $\mu$ mol /d) $\times 10^{-8}$	17,9 $\pm$ 72,0	-152,0 $\pm$ 201,0	<0,001
életkor (év)	44,1 $\pm$ 11,6	44,7 $\pm$ 15,0	nem szignifikáns
ACE inhibitor kezelés	37 (66,1%)	23 (74,2%)	nem szignifikáns
Antihypertensív szerek száma			nem szignifikáns
0	17 (30,4%)	5 (16,1%)	
1	11 (19,6%)	9 (29,0%)	
2	20 (35,7%)	7 (22,6%)	
3	7 (12,5%)	5 (16,1%)	
4	1 (1,8%)	4 (12,9%)	
6		1 (3,2%)	
Systolés vérnyomás (Hgmm)	132,0 $\pm$ 13,2	138,8 $\pm$ 16,9	nem szignifikáns
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	85,6 $\pm$ 9,1	87,8 $\pm$ 11,0	nem szignifikáns

\* vérnyomás >140/90 Hgmm vagy antihypertensív szer szedése

2. táblázat. Az uteroglobin genotípus megoszlása és allélfrekvencia az IgA nephropathiás betegekben és az egészséges kontrollokban

	IgA Nephropathia (n=110)		Kontrollszemélyek (n=104)		p		
	No	%	No	%			
Genotípus							
GG	48	43,6	45	43,3	nem szigni- fikáns		
AG	54	49,1	47	45,2			
AA	8	7,3	12	11,5			
Allél							
G	150	68,2	137	65,9	nem szigni- fikáns		
A	70	31,8	71	34,1			
<b>A G38A uteroglobin polymorphismus genotípusai és allélfrekvenciák nem progrediáló és progrediáló IgA-nephropathiás betegekben</b>							
	Nem progrediálók (n=56)		Progrediálók (n=31)		p	Rel. risk	OR
	No	%	No	%			
Genotípus							
GG	19	33,9	20	64,5	0,006*	3,54***	3,5
AG+AA	37	66,1	10	35,5			
Allél							
G	69	61,6	50	80,6	0,009**	2,6****	
A	43	38,4	12	19,4			

\* 2=7,5

\*\* 2=6,7

\*\*\* CI 95% 1,4–8,37

\*\*\*\* CI 95% 1,24–5,18

polymorphismus és az IgA-nephropathia progressziója között. Nem találtunk viszont ilyen kapcsolatot a megsin gén variációjával vagy az ACE I/D polymorphismussal.

Az uteroglobin egy multifunkcionális fehérje, amit a mucosalis epithelium választ ki és jelen van a vérben is és a vizeletben is (3). *Zhang és munkatársainak* (11) uteroglobin hiányos egereiben vesebetegség fejlődik ki, aminek jellegzetessége a fibronectin-, kollagén- és IgA-depositumok. Ez a lelet élesen különbözik *Strip és munkatársaiétól* (12), akik nem észlelték ezt a fenotípust. A pontos magyarázata annak, hogy a különböző munkacsoportok különböző fenotípust találtak, pontosan nem ismert, a lehetséges magyarázatok máshol olvashatóak (13). A uteroglobinnak nagy az affinitása a fibronectinhez, amivel uteroglobin–fibronectin heteromert képez, megakadályozva így a kollagén–fibronectin interakciót, ami szükséges a kóros depositumok létrejöttéhez. Az uteroglobin foszfolipáz A2-vel is interferálhat, ami indirekt módon érinti a felületi adhéziós molekulák expresszióját, ami így szintén befolyásolhatja a depositum képződést. A 11-es kromoszóma uteroglobint is tartalmazó szakasza (locus) kapcsolatot (linkage) mutat az asthmával (14). Mivel az uteroglobinnak gyulladásgátló hatása van, ezért az asthmának is az egyik kandidáns génje és az általunk vizsgált polymorphismus kap-

csolatot mutatott az asthmával is (9). Az uteroglobinnak cytokinszerű hatása is lehet, számos vegyület kötőfehérjeként szolgál. Egy uteroglobinreceptort azonosítottak. A vesebetegségen kívül az uteroglobin hiányos egerek malignus tumorokra és megnövekedett pulmonalis oxigén toxicitásra is hajlamosak (3).

A megsin szintén az IgA nephropathia progressziójának kandidáns génje. A megsin a serpin családnak tartozik, és a glomerulus mesangialis sejtekben expresszálódik (5, 6). IgA-nephropathiában és diabéteses nephropathiában nagyobb mennyiségben expresszálódik. A serpineknek szerepük van a véralvadásban, a fibrinolízisben, a matrixképződésben és a gyulladásban (15). Mi nem találtunk vele kapcsolatot ebben a vizsgálatban.

A renin–angiotenzin rendszer szerepét az IgA-nephropathia progressziójában számos vizsgálat mutatta. Az ACE I/D polymorphismus volt a leggyakrabban vizsgált. *Stratta és munkatársai* (8) figyelemre méltó bizonyítékot szolgáltatottak a DD genotípussal járó rosszabb prognózishoz. Nekünk nem sikerül hasonló megfigyelést tenni. *Pei és munkatársai* (16) az ACE I/D polymorphismust és az angiotenzinogén M235T variánsokat együtt vizsgálták. A T allél asszociált a rosszabb prognózissal, míg a D allél nem mutatott hasonló hatást, de multi-

variancia analízissel azt találták, hogy az ACE DD genotípus kedvezőtlenül befolyásolja az IgA-nephropathia progresszióját az angiotenzinogén MM genotípusú betegeknél.

A vérnyomás 9,5/5,1 Hgmm-rel a vesebiopsia időpontjában és 6,8/2,2 Hgmm-rel az utolsó vizitkor alacsonyabb volt a nem progrediálók csoportjában, ami statisztikailag ugyan nem szignifikáns, de az alacsony esetszám miatt nem zárhatjuk ki a vérnyomás hatását. A célvérnyomás a csökkent vesefunkciójú betegeknél 130/85 Hgmm, amit a nem progrediálók csoportjában sikerült csak elérni (17).

Összegezve eredményeinket, vizsgálatunk szerint az IgA nephropathia progressziójának kandidáns génjei között az uteroglobint is tekintetbe kell venni. Tisztában vagyunk azzal, hogy az asszociációs vizsgálatokat a közelmúltban sok bírálat érte. Ideális esetben az esetszám nagy, független vizsgálok azonos eredményre jutnak több populáción, a p értékek alacsonyak, az OR nagy, az eredményt családvizsgálatokon is megerősítik és a gén és annak variációjának biológiai és funkcionális jelentősége segítenek az asszociáció megállapításában (18). A komplex genetikai betegségek kevés genetikai asszociációs vizsgálata felel meg ezeknek az elvárásoknak. Talán az egyik ilyen példa az apolipoprotein DC4 allél és az Alzheimer-betegség (19). Az IgA-nephropathia nem ritka betegség, de egy központ nem rendelkezhet kellően nagy esetszámmal. A p és OR értékeink megfelelőek és van a biológiai jelentőségét tekintve egy jó kandidáns génünk. Mindenesetre az eredményt más populációkon is meg kell erősíteni ahhoz, hogy ne csak hipotézis maradjon.

---

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** Jelen tanulmány a felsőoktatási Kutatásfejlesztési Pályázat 0511/2000. (N.J.) és 0158/2001. (K.T. támogatásával készült).

---

## IRODALOM

- Alamartine E, Sabatier J-C, Guerin C, Berliet J-M, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:12-19.
- Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies, prolonged ACE inhibition can induce remission: Dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:997-1006.
- Mukherjee AB, Kundu GC, Matile-Selvaggi G, Yuan C-J, Mandal AK, Chattopadhyay S, Zheng F, Pattabiraman N, Zhang Z. Uteroglobin: A novel cytokine? *Cell Mol Life Sci* 1999; 55:771-787.
- Zheng F, Kundu GC, Zhang Z, Ward J, DeMayo F, Mukherjee AB. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. *Nat Med* 5:1018-1025, 1999
- Miyata T, Nangaku M, Suzuki D, Inagi R, Urugami K, Sakai H, Okubo K, Kurokawa K. A mesangium-predominant gene, megsin, is a new serpin upregulated in IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1998; 120:828-836.
- Suzuki D, Miyata T, Nangaku M, Takano H, Saotome N, Toyoda M, Mori Y, Zhang S-Y, Inagi R, Endoh M, Kurokawa K, Sakai H. Expression of megsin in mRNA, a novel mesangium-predominant gene, in the renal tissues of various glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2606-2613.
- Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McIlroy JH, Boulton-Jones M, Rodger RSC, Junor BJR, Briggs JD, Connell JMC, Jardine AG. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995; 345:1540-1542.
- Stratta P, Canavese C, Ciccone G, Barolo S, Dall'Omo AM, Fasano E, Mazzola G, Berutti S, Fop F, Curtoni ES, Piccoli G. Angiotensin I-converting enzyme genotype significantly affects progression of IgA glomerulonephritis in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1071-1079.
- Laing IA, Goldblatt J, Eber E, Hayden CM, Rye PJ, Gibson NA, Palmer LJ, Burton PR, Le Souef PN. Apolymorphism of the CC15 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Genet* 1998; 35:463-467.
- Busjahn A, Knoblauch H, Knoblauch M, Bohlender J, Menz M, Faulhaber H-D, Becker A, Schuster H, Luft FC. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms, plasma levels, and cardiac dimensions: A twin study. *Hypertension* 1997; 29:165-170.
- Zhang Z, Kundu GC, Yuan CJ, Ward JM, Lee EJ, DeMayo F, Westphal H, Mukherjee AB. Severe fibronectin-deposit renal glomerular disease in mice lacking uteroglobin. *Science* 1997; 276:1408-1412.
- Stripp BR, Lund J, Mango GW, Doyan KC, Johnston C, Hultenby K, Nord M, Whitsett JA. Clara cell secretory protein: A determinant of PCB bioaccumulation in mam-mals. *Am J Physiol* 1996; 271:L656-L664.
- DeMayo FJ. Advantages and pitfalls of transgenic and mutant animals. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:598-600.
- Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, Faux JA, Ryan G, le Souef PN, Lathrop GM, Musk AW, Cookson WO. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383:247-250.
- Potempa J, Korzus E, Travis J. The serpin superfamily of proteinase inhibitors: Structure, function, and regulation. *J Biol Chem* 1994; 269:15957-15960.
- Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D: Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest* 1997; 100:814-820.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
- Anonymous: Freely associating. *Nat Genet* 1999; 22:1-2.
- Martin ER, Gilbert JR, Lai EH, Riley J, Rogala AR, Slotterbeck BD, Sipe CA, Grupper JM, Warren LL, Conneally PM, Saunders AM, Schmechel DE, Purvis I, Pericak-Vance MA, Roses AD, Vance JM. Analysis of association at single nucleotide polymorphisms in the APOE region. *Genomics* 2000; 63:7-12.



# Az analgeticum-nephropathia képalkotó diagnosztikája

## *Diagnostic imaging technics of analgesic nephropathy*

Dérczy Katalin<sup>1,2</sup>, Pintér István<sup>1</sup>, Nagy Judit<sup>1</sup>, Vadon Gábor<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar II. számú Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum<sup>1</sup>,  
Pécsi Diagnosztikai Központ<sup>2</sup>, Pécs

**Levelezési cím:**

Nagy Judit

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 E-mail: nagyju@bel2.pote.hu

---

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az analgeticum-nephropathia radiológiai diagnózisának kritériuma a mindkét oldalt érintő veseméret-csökkenés, amelyhez a kontúr heges behúzódsai és/vagy papillameszesedés társul. A képalkotó eljárások közül ultrahang- és/vagy computertomographiás vizsgálat szükséges a diagnózishoz. Szerzők jelen munkájukban e két módszer értékének összehasonlító elemzését végezték el, felhasználva a kórkép képi diagnózisának kritériumaként elfogadott nyugat-európai standardokat.

**Kulcsszavak:** analgeticum-nephropathia, képalkotó diagnosztika

**SUMMARY** Criteria of radiological diagnostics of analgesic nephropathy are: decrease of the kidney size, accompanied by bumpy contours and/or papillary calcification. Among the imaging technics abdominal ultrasound and/or computed tomography are most adequate. Authors comparatively analyzed the value of both methods, based on Western European standards accepted as diagnostic imaging criteria of the disorder.

**Key-words:** Analgesic nephropathy, diagnostic imaging technics

---

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (4-5):250–254.

---

**BEVEZETÉS** Az analgeticum-nephropathia, mint a végstádiumú veseelégtelenségek egyik oka 1953 óta ismert. Analgeticumok tartós szedése krónikus vesemegbetegedéshez vezethet, melyben morfológiailag krónikus interstitialis nephritis és renalis papillanecrosis mutatható ki (1-3).

A nephrotoxicus gyógyszerek közül elsőként a fenacetint ismerték fel, majd vesekárosító hatása miatt Nyugat-Európában, az USA-ban és Ausztráliában kivonták a forgalomból és helyette a paracetamolt (acetaminophent) vezették be. Ez utóbbi nephrotoxicus hatása azonban ugyancsak szöbajön. Az analgeticum-nephropathiát elsősorban olyan gyógyszerek okozzák, melyekben legalább kétféle analgeticum, nem syteroid gyulladásgátló és hozzácsókást kiváltó szer (koffein és/vagy codein) található (4-6).

Az analgeticum-nephropathia képi diagnosztikájában a „gold standard” korábban az intravenás urographia volt, melynek során kórjelző értékűnek tartották, ha a vesekehely fornixában kis telődési többlet vált láthatóvá, majd a necro-

tizált papilla teljes demarkálódása során kialakult egy, a kehelyhez csatlakozó gyűrűárnyék és a levált papilla a tág kehelyben telődési hiányként mutatkozott (7).

A betegség diagnózisának pillanatában a vesefunkció általában már jelentős károsodást mutat, így a kontrasztanyag nephrotoxicus hatása miatt a kontrasztanyag vizsgálatokat lehetőleg mellőzni kell. Az intravenás urographia csak korlátozott értékű információt ad, ezért elvégzését ma már kerüljük. Nyugat-európai vizsgálatok szerint a korábbi „gold standard” helyét teljes egészében elfoglalta az ultrahang- és a computer tomographiás vizsgálat (4, 8).

**BETEGEK ÉS MÓDSZER** 32 beteg (29 nő és 3 férfi, átlagéletkor 56 év) prospektív ultrahang- és computertomographiás vizsgálatát végeztük el. A betegek nephrologiai ambulancián történt vizsgálatát az anamnézisben vesetáji panasz (tompá, vagy görcsös jellegű fájdalom), a vizelet mennyiségének és minőségének megváltozása, a vizeletvizsgálatnál steril pyu-

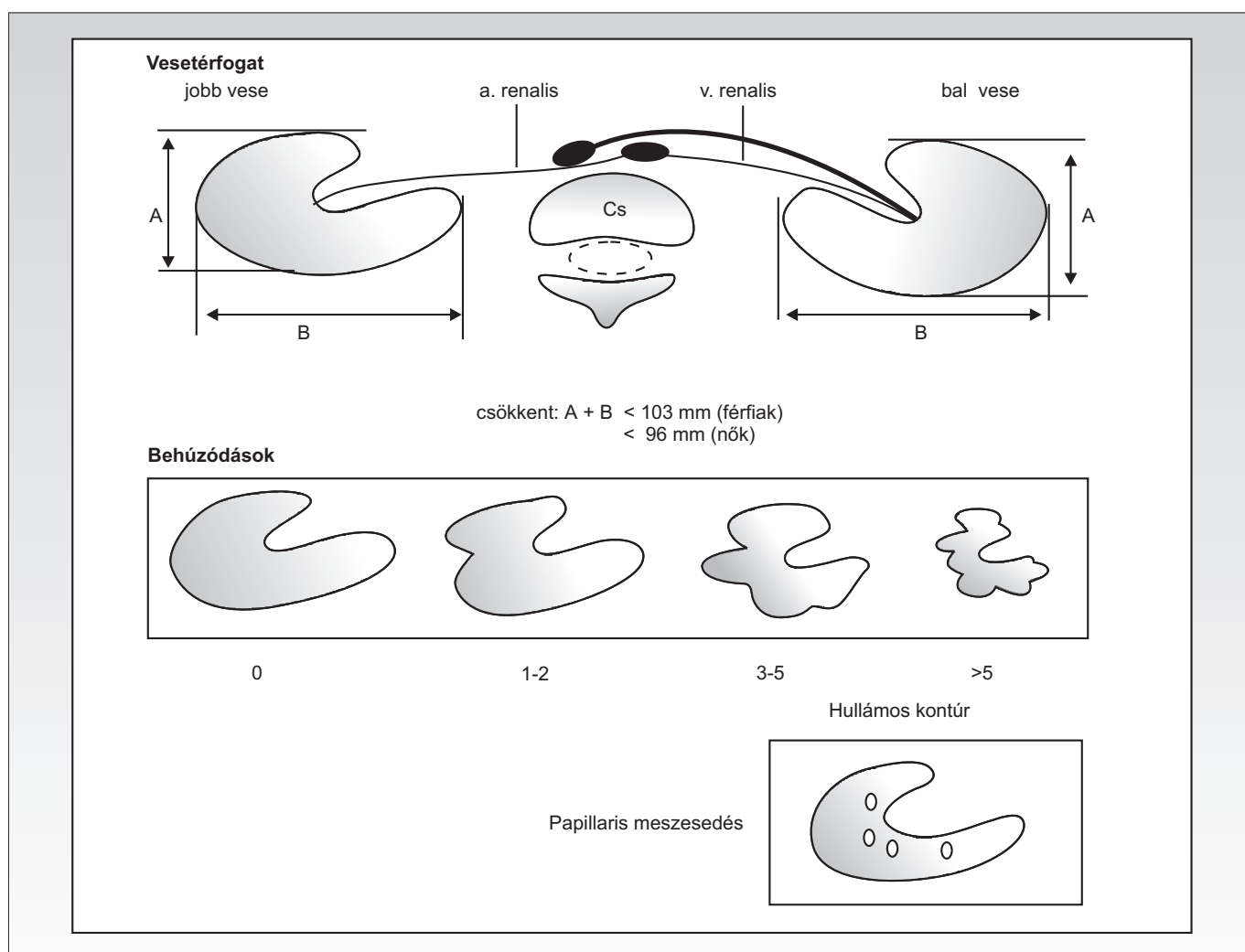
ria, microscopos és macroscopos haematuria, az elvégzett vesefunkciós laborparaméterek kóros volta, vagy más intézetben elvégzett képalkotó vizsgálatnál észlelt papillanecrosis indokolta. Valamennyi betegünk legalább 5 évig rendszeresen napi 1–3 kombinált analgeticumot tartalmazó tablettát vagy port szedett, ami átlagosan 3000 tablettát vagy por szedésének felelt meg. A vizsgálat időpontjában már egy kivételével valamennyi vizsgált személy vesefunkciós laborparaméterei a kóros tartományba estek. Első megjelenéskor mért szérumkreatinin-érték átlaga 127  $\mu\text{mol/l}$  (75  $\mu\text{mol/l}$ –380  $\mu\text{mol/l}$ ), Cockroft-módszerrel becsült kreatininclearance átlaga: 66 ml/min (20,8 ml/min – 129,5 ml/min).

Ultrahangvizsgálatainkat Ultramark ATL 9 típusú ultrahangkészülékkel, 3,5 MHz-es konvex vizsgálófejjel végeztük, mindkét vesét coronalis, sagittalis és transversalis síkban vizsgáltuk. A vesehilusok síkjában megmértük a legnagyobb hosszúságot, szélességet és vastagságot, meghatároztuk a parenchyma vastagságát, egyenetlensége esetén mérést végeztünk a proximális, a középső és az alsó harmadban is. Vizsgáltuk a parenchyma echogenitását, a kontúr behúzódsait („bumpy contours”) és a vesében lévő meszesedéseket, elhe-

lyezkedésük és méretük szerint. Computertomographiás vizsgálatainkat Siemens SOMATOM ARHP-készülékkel készítettük, 5 mm-es szeletvastagsággal, 5 mm-es asztalléptetéssel, egymással érintkező axialis szeletekkel, a vesék proximális pólusától a distalis pólusig, légzésszünetben (TI: 2,0 s, mA: 50, kV: 130), a belek elkülöníthetőségére per os 1:100 hígításban Gastrografint adtunk. Intravenás kontrasztanyagot egy esetben alkalmaztunk (100 ml Iopamiro 300). A többi betegnél a vizsgálatot natívan végeztük el, mert a kontrasztanyag a vesében lévő apró meszesedést elfedi, illetve nephrotoxicus. A veseméreteket a vesehilusok síkjában, az arteria renalisoknak az aorta abdominalisból való eredésénél vettük fel, megvizsgáltuk a kontúrt és valamennyi scanen az intrarenalis meszesedéseket és ezek elhelyezkedését.

A CT-vizsgálatok kiértékelését a *De Broe és munkatársai* által meghatározott kritériumoknak és az ANNE (Analgesic Nephropathy Network of Europe) tanulmány adatainak figyelembe vételével végeztük (1, 4, 8) (1. ábra).

A kiértékelés kritériumait – ahol lehetséges volt – az ultrahangvizsgálatok adataira is adaptáltuk az *a* pont kivételével.



1. ábra. Az analgeticum-nephropathia CT-diagnózisa *De Broe* szerint

Ultrahangvizsgálatnál a vesék és a parenchyma méretének a magyarországi standard méretektől való eltérését vizsgáltuk (hosszúság: 10,0–12,0 cm, szélesség: 5–7 cm, vastagság: 3,0–5,0 cm, parenchymavastagság: 1,5–2,0 cm) (10).

**EREDMÉNYEK** Vizsgálati eredményeink 32, legalább 5 évig napi 1–3 kombinált analgeticumot vagy port szedő beteg prospektíve elvégzett ultrahang- és CT-vizsgálati eredményein alapulnak. Az első képkalkító vizsgálatként készült hasi ultrahang eredményeit az *1a, b táblázatban* foglaltuk össze. A parenchyma mindkét oldali diffúz, fokozott reflexiója 11 esetben volt megfigyelhető. 5 beteg veséjében corticalis vagy parapelvicus elhelyezkedésű cystaképződés ábrázolódott, cysta és vesekő együttes előfordulása 1 alkalommal volt kimutatható, 1 betegnél a vesekő vizeletelfolyási nehezítettséget okozott. Egy férfibetegnél a haematuria háttérben ultrahangvizsgálatnál térfoglaló folyamat igazolódott, melyet a kontrasztanyag CT-vizsgálat is megerősített. Az UH-vezérelt biopszia szövettani eredménye hypernephroma volt, mely megegyezett a műtéti preparátum szövettani vizsgálatának eredményével. Ultrahangvizsgálat során a betegek 62,5%-ának csökkent volt a vesemérete, 75%-ban volt kimutatható parenchymaelkeskenyedés. Sima vesekontúr 34%-ban ábrázolódott, 66%-ban a kontúron 1 vagy több behúzóds látszott. Valamennyi betegnél kimutatható volt papillameszesedés (2–5 mm-es) (*2a, b, c ábra*).

Az ultrahangvizsgálatot követően elvégeztük valamennyi beteg computertomographiás vizsgálatát, melyeknek eredményeit a *2a, b, c táblázatban* foglaltuk össze.

A CT-vizsgálat során 62,5%-ban észleltünk veseméret-csökkenést, kontúrbehúzóds 66%-ban volt igazolható. Kimutatható méretű papillameszesedés az esetek 44%-ában volt látható. A DeBroe-kritériumok szerint értékelt CT-vizsgálat alapján 20 beteg (62,5%) felelt meg az analgeticum-nephropathia diagnosztikus kritériumainak (*3a, b, c ábra*). A CT-és az UH-vizsgálat eredményei 21 betegnél (66%) egyeztek meg.

**MEGBESZÉLÉS** Az analgeticum-nephropathia még ma is (a fenacetin kivonása és a kevert analgeticumok vényhez kötése után is) több nyugat-európai országban, az USA-ban és Ausztráliában a végstádiumú veseelégtelenségek jelentős részéért: 7–17%-áért felelős (4, 6), több országban jelentősen csökkent az előfordulása így például Ausztráliában 21%-ról 5%-ra. Hazánkban pontos adatok jelenleg még nem állnak rendelkezésre, de most folyó vizsgálatok alapján Magyarországon is közel hasonló arányban fordul elő, és feltételezhető, hogy mindaddig számolni kell a kórkép megjelenésével, amíg gyógyszerterápiás forgalomban recept nélkül kaphatók és szabadon hozzáférhető kombinált, phenacetint és paracetamolt, phenazont, nem szteroid gyulladásgátlót és codeint/koffeint tartalmazó fájdalomcsillapító gyógyszerek (5, 11).

Az analgeticum-nephropathia papillanecrosis (a medulla ischaemiás necrobiosis) kezdődik, jellegzetes, hogy a papillák a pusztulás különböző stádiumában vannak (heveny necrosis, teljes szétesés, elmeszesedés), majd a velőben, végül a kéregben krónikus tubulointerstitialis nephritis alakul ki. A betegség négyszer gyakrabban fordul elő nőkben, mint férfiakban, saját jelen vizsgálatokba bevont beteganyagunkban ez

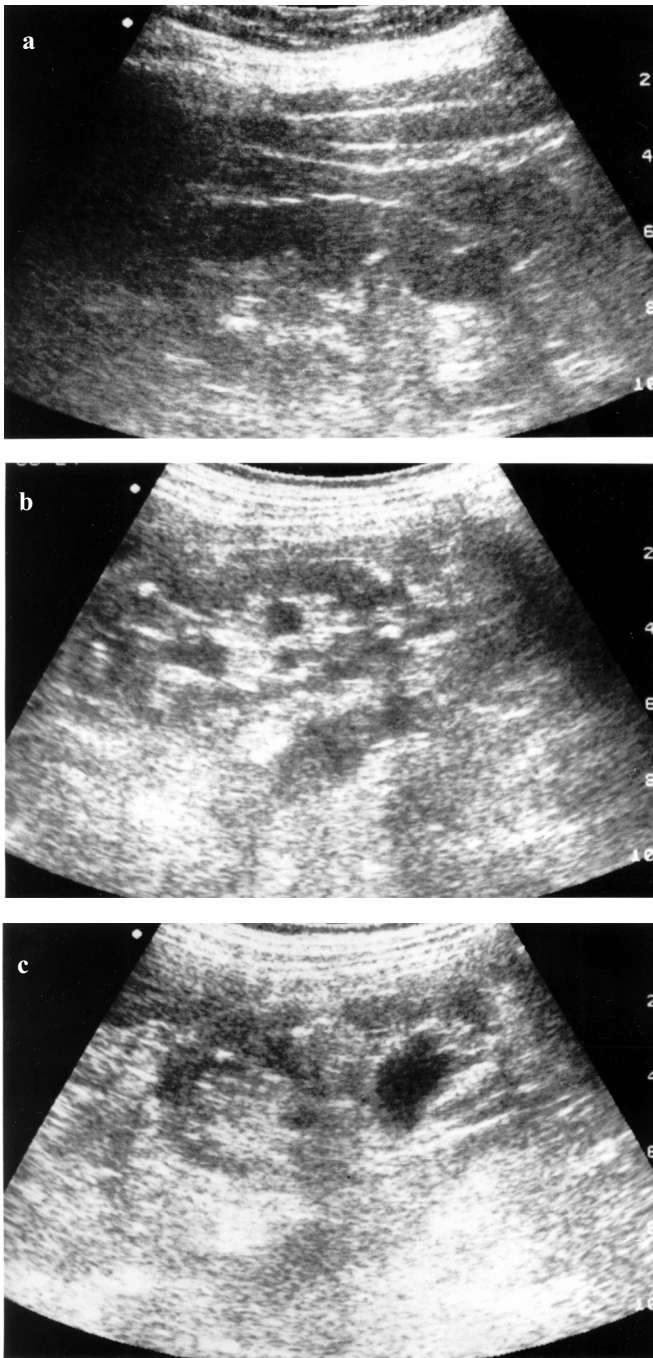
1. táblázat. Hasi ultrahangvizsgálat eredményei analgeticum-nephropathiában

a) Méretek				
Veseméret		Parenchymavastagság		
Jobb	Bal		Jobb	Bal
20	19	Csökkent*	24	23
12	13	Normális*	8	9
32	32	Összesen	32	32
b) Morfológiai jelleg				
A kontúron lévő behúzódsok száma			Papillameszesedés mérete	
	Jobb	Bal		
0	11	10	2–3 mm	24
1–2	6	5	4–5 mm	8
3–5	6	7		
>5	9	10		
Össz:	32	32		32

\* Tankönyvi adatok szerint [(15)]

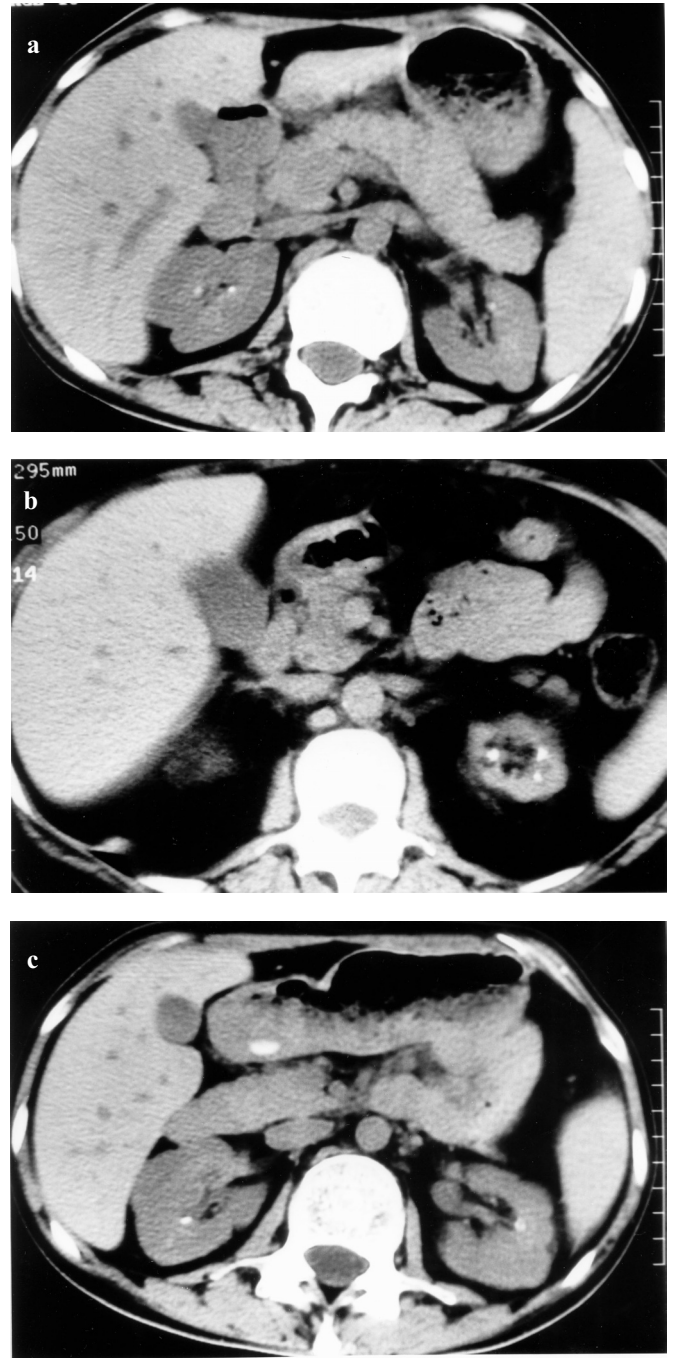
2. táblázat. Computertomographiás vizsgálat eredményei analgeticum-nephropathiában De Broe szerint

a) Veseméret			
Jobb		Bal	
15	csökkent	20	
17	normális	12	
b) Kontúrbehúzódsok			
Jobb	Száma	Bal	
13	0	11	
7	1–2	7	
5	3–5	7	
7	5<	7	
c) Papillameszesedés (n)			
van		14	
nincs		18	



**2. ábra. Analgeticum-nephropathia ultrahangvizsgálattal**  
 a: Minimálisan hullámos kontúr, kis meszesedés a papillában, b, c: kontúrbehúzódások, elkeskenyedett parenchyma, kisebb vese és nagy meszesedések a papillákban, a centrális echóban parapelvicus cystákkal

az arány 9:1. A megbetegedés hosszú ideig tünetmentes lehet, egészen a vesefunkció 80–90%-os elvesztéséig. Ez a tünetmentesség is egyik oka annak, hogy a betegek többnyire csak a vesefunkció súlyos fokú károsodásának stádiumában kerülnek vizsgálatra. A korai felismerés és a megfelelő kezelés ebben a betegségcsoportban döntő jelentőségű, mert a betegek 17%-ánál javulhat a vesefunkció, 50% állapota stabilizálódik és csak 23%-ban progrediál a folyamat (5).



**3. ábra. Analgeticum nephropathia CT-vizsgálattal**  
 a: Kontúrbehúzódások, apró papillameszesedések, b,c: kifejezett kontúrbehúzódások, elkeskenyedett parenchyma, csökkent veseméret, papillameszesedések

A papilla necrosisának az analgeticum-nephropathia mellett számos egyéb oka is lehet: pyelonephritis, obstructiv uropathia, tuberculosis, trauma, alkoholos cirrhosis coagulopathiával, sarlósejtes betegség, vena renalis thrombosis, diabetes mellitus; számolni kell megjelenésével krónikusan dehidrált személyeknél is. Az okok közös jellemzője, hogy valamennyi a medullaris pyramisokra hat és azok necrosisához vezet. A centrális és perifériás papillanecrosis korai elváltozásait ultra-

hangvizsgálattal nem tudjuk kimutatni, iv. urographia kimutathatja a korai stádiumot. Komplet papillanecrosis kimutatására az ultrahangvizsgálat alkalmas. Három típusát különítjük el:

1. in situ necrosis: a necroticus papilla különáll, de a papilla-ágyon belül kiboltosulás nincs,
2. medullaris típus (részleges papilla leválás): irreguláris üreg látszik, melynek hosszanti átmérője párhuzamos a papilláéval és összeköttetésben áll a kehellyel,
3. papillaris típus: teljes papillaleválás látszik (12-14).

A papillanecrosis elhelyezkedése alapján is három csoport különíthető el:

1. lokalizált/diffúz,
2. kétoldali az elváltozás (a háttérben systemás ok keresendő) és
3. egyoldali elváltozás (oka lehet obstructio, vena renalis thrombosis, acut bakteriális pyelonephritis).

A veseméret csökkenése, a hullámos vesekontúr, a csökkenő parenchymavastagság és a papillaris calcificatio együttes előfordulása elsősorban az analgeticum-nephropathia jellemzője. Saját anyagunkban is megfigyeltük ezen jellegzetességeket, de a veseméret csökkenését – mely a parenchyma redukciójának következménye – korai esetekben nem mindig észleltük, megtaláltuk azonban a necroticus, már részben meszes papillákat, a hullámos kontúrt és ezeket az eseteket – gyógyszerabususra utaló anamnézissel együtt – kezdődő analgeticum-nephropathiának tartottuk. A betegség előrehaladott stádiumában a veseméret jelentős csökkenése minden esetben megfigyelhető volt. Analgeticum-nephropathiában a vesék, a húgyutak és a hólyag tumora (elsősorban átmeneti sejtes carcinoma) 8-szor gyakoribb, mint az átlag populációban (2, 9), anyagunkban egy esetben fordult elő, hypernephroma formájában.

Az általunk elvégzett ultrahang- és CT-vizsgálatok alapján elmondhatjuk, hogy az analgeticum-nephropathiát az európai standardokkal szemben, melyek elsősorban a CT-vizsgálat eredményét veszik figyelembe, ultrahangvizsgálattal az esetek többségében korai stádiumban diagnosztizálni lehet (15). Jó vesefunkciójú betegekben papillanecrosis megléte és az anamnézisben jelentős mennyiségű kombinált analgeticum szedése esetén az analgeticum-nephropathiát vélelmezni kell és a beteg nephrológiai gondozásba vétele szükséges. CT-vizsgálat elvégzése csak kétséges esetekben javallt, de feltétlenül elvégzendő térfoglalás gyanújakor. Negatív ultrahangvizsgálat esetén CT sem visz közelebb a diagnózishoz. Jó felbontóképességű ultrahang-készülék birtokában az apró papilla meszesedés is kimutatható. A veseméret-csökkenés, parenchymaredukció és a hullámos kontúr is megítélhető ultrahangvizsgálattal. Nem elhanyagolható szempont, hogy a betegek jelentős része még fertilis korban lévő nő, és az ultrahangvizsgálat sugárterheléssel nem jár. A folyamat dinamikája ultra-

hangvizsgálattal jól követhető, a vizsgálat sok helyen elvégezhető, és bekerülési költsége töredéke egy – akár csak natív – CT-vizsgálatának. Kétségtelen azonban, hogy az említett elváltozások felismeréséhez nagy gyakorlat, és korszerű ultrahang készülék szükséges.

Munkánk figyelemfelkeltő kívánt lenni egy ma még nem túl gyakran diagnosztizált, de a veseelégtelenség egyik gyakori okaként szereplő betegség képalkotó eljárásos ultrahangos megjelenésének leírásával. Bizonytalan lelet, de a betegség fennállásának gyanúja esetén a beteg nephrológiai gondozóba irányítása, részletes további vizsgálata, megfelelő kezelése, a gyógyszersedés abbahagyása a vesefunkció javulását, vagy a progresszió megállását eredményezheti, és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását megakadályozhatja, vagy jelentősen késleltetni képes.

## IRODALOM

1. Consensus Conference: Analgesic-associated kidney disease. JAMA 1984;251:3123-3125.
2. McCredie M., Stewart JH, Carter JJ, et al. Phenacetin and papillary necrosis: Independent risk factors for renal pelvic cancer. Kidney Int. 1986; 30:81-84.
3. McLaughlin JK, Lipworth L, Chow W-H, et al. Analgesic use and chronic renal failure: A critical review of the epidemiologic literature. Kidney Int. 1988;54:679-688.
4. Elseviers MM, Waller I, Nenov D, et al. Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:808-814.
5. Pintér I, Nagy J. Analgeticum nephropathia. Orvosi Hetilap 1998; 139:2839-2843.
6. Pugliese F, Cinotti GA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the kidney. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:386-388.
7. Magasi P. Korszerű urodiagnosztika. Medicina Könyvkiadó, Budapest 1997. 12.
8. Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. Kidney Int. 1995; 48:1316-1323.
9. McCredie M, Stewart JH, Day NE. Different roles for phenacetin and paracetamol in cancer of the kidney and renal pelvis. Int J Cancer 1993; 53:245-249.
10. Harkányi Z. Ultrahang diagnosztika. MRT Ultrahang Szekciója, Budapest 1988. 91-107.
11. Mátyus J. Analgeticus nefropátia. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 1998; 3:262-265.
12. Dahnert W. Radiology review manual. Williams and Wilkins New York 1996; 3. ed. 678-679.
13. Meire HB. Clinical ultrasound. Churchill Livingstone, London 2001. 536.
14. McCahan JP, Goldberg BB. Diagnostic ultrasound. Lipincott Raven, Philadelphia 1997; 836-837.
15. Segasothy M, Abdul-Samad S, Zulfiqar A, et al. Computed tomography and ultrasonography: A comparative study in the diagnosis of analgesic nephropathy. Nephron 1994; 66:62-66.

# A nitrogén-monoxid-rendszer fokozottabb patkány mesenteriumából származó venularis endothelsejt-tenyészetben, mint az arteriolaris oldalon

*The nitric oxide pathway is amplified in venular vs. arteriolar cultured rat mesenteric endothelial cells*

Wagner László<sup>1,2</sup>, Hoey John G<sup>3</sup>, Erdely Aaron<sup>2</sup>, Boegehold Matthew A<sup>2</sup>, Baylis Chris<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum<sup>1</sup>, Department of Physiology, West Virginia University, Morgantown, WV, USA<sup>2</sup>, Mary Babb Randolph Cancer Center/ Department of Surgery, West Virginia University, Morgantown, WV, USA<sup>3</sup>

Levelezési cím:

Wagner László

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 E-mail: wagnerl@bel2.pote.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A mikrocirkuláció pre- és posztkapillaris oldalának nitrogén-monoxid termelését hasonlítottuk össze patkány mesenteriumból származó arteriolaris és venularis endothelsejteken, *in vitro*. Mértük az endothelialis nitrogén-monoxid-szintetáz expresszióját és aktivitását, a sejtek L-arginin-transzportját és L-arginin-tartalmát. A venularis endothelsejteken szignifikánsan több eNOS izoenzimet találtunk, mint arteriolaris párjaikban. Ezt sikerült frissen izolált mikroerekben is bizonyítanunk. Az alap-NOS-aktivitás is magasabb volt a venularis endothelsejteken. N<sup>G</sup>-monometil-L-arginin (5mM) a NOS-aktivitást kb. 70–80%-kal gátolta mindkét sejtípusban, ami mutatja, hogy az L-arginin metabolizmusa nagyrészt a NOS enzim által történik ezen a sejteken. A posztkapillaris endothelsejteken magasabb intracelluláris L-arginin-koncentrációt mértünk, azonban mindkét sejtípusban a koncentráció jóval az eNOS K<sub>m</sub>-je felett volt. L-NMA mindkét sejtípusban növelte az L-arginin koncentrációt, valószínűleg csökkent szubsztrát-elhasználás révén. Mivel az L-arginin-transzport nem volt nagyobb a venularis endothelsejteken, ez fokozottabb intracelluláris L-arginin-szintézisre utalhat. A posztkapillaris endothelium nagyobb alap-NO-termelése tükrözheti a venularis NO hozzájárulását az arteriolák tónusának kontrollálásához, és szerepe lehet a lokális thrombosis gátlásában is.

**Kulcsszavak:** nitrogén-monoxid-szintetáz, mikrocirkuláció, N<sup>G</sup>-monometil-L-arginin, L-arginin

**SUMMARY** To determine if there are differences in nitric oxide activity between pre- and postcapillary microvessels, we studied cultured rat mesenteric arteriolar and venular endothelial cells (RMAEC, RMVEC). We measured expression of endothelial nitric oxide synthase, the activity of endothelial NOS and L-arginine transport in live RMAEC and RMVEC, and the L-arginine content of RMAEC- and RMVEC-lysates. The abundance of eNOS was significantly greater in RMVEC vs. RMAEC; this was also true for freshly harvested, pooled microvessels. Baseline NOS activity was higher in RMVEC than RMAEC. L-NMA (N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine; 5mM) inhibited NOS activity by ~70-80% in both RMAEC and RMVEC, indicating that metabolism of L-arginine is largely via NOS. Intracellular L-arginine levels were higher in RMVEC vs. RMAEC and well above the eNOS K<sub>m</sub> in both cell types. L-arginine levels increased with L-NMA in both RMAEC and RMVEC, presumably due to reduced substrate utilization. Since L-arginine transport was not higher in RMVEC vs. RMAEC, this may reflect higher intracellular arginine synthesis. A higher intrinsic level of baseline NO production in the postcapillary microvascular endothelium may reflect both contributions of venular derived NO to control of arteriolar tone, and a key role of venular derived NO in local thrombosis control.

**Key-words:** nitric oxide synthase, microcirculation, N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine, L-arginine

**BEVEZETÉS** Az érrendszer endothelfunkciójában szignifikáns különbségek fedezhetők fel. Például különbség van a konduktív erek és a rezisztenciaerek között, de a rezisztenciaerek különböző szintjei között is, ugyanabban az érrendszerben (6). Ezek a differenciák jelen lehetnek akár ugyanazon az éren belül is, mint segmentális különbségek, a nitrogén-monoxid (NO) és a ciklooxigenáz-függő produktumok termelőképességében az aortában (1, 30). A fenotípusosan megjelenő különbségek gyakran megmaradnak sejtenyészeten is, például aortából izolált endothelsejtek a pulmonalis arteriálak endothelsejtjeinél több NO-t termelnek (15). Továbbá bizonyítékok vannak az artériák és vénák endothelsejtjeinek heterogenitására is (6). Célunk volt a mikrocirkulációból származó párosított arteriolaris és venularis endothelsejtek alap (öröklött) NO-termelő képességének meghatározása és összehasonlítása patkány mesenteriumból származó arteriolaris és venularis endothelsejtekben (PMAES, PMVES).

## ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

**A sejtek izolálása.** A patkány mesenteriumából származó PMAES és PMVES izolálásához *Boegehold és munkatársai* módszerét alkalmaztuk (7). Röviden, a prekapillaris PMAES nyeréséhez a vena mesenterica superior kanülálása után retrograd módon mostuk a mesentericus érrendszert 0,8 ml steril elektrolitoldattal, majd feltöltöttük 10 ml steril oldattal (M199 + 10% FBS, 10 000 U/ml penicillin, 10 000 g/ml streptomycin), mely 6%-ban vasrészecskéket tartalmazott, szuszpenzióban. A vasrészecskék átmérője 4–5 µm volt. Mikroszkóp alatt ellenőriztük a részecskék egyenlő eloszlását a mesenterium prekapillaris és kapillaris érhálózatában. A vasrészecskék nem jutottak át az arteriolaris, posztkapillaris régióba. Ezután a mesenterium e részét, mely az arteria és vena mesenterica superior 3–6. rendű ágait (normál körülmények között az artériák alapátmérője 170 µm: 3. rendű ágak és 80 µm: 6. rendű ágak) tartalmazta, kivágtuk. Direkt microvascularis nyomásméréssel korábban igazolták, hogy ezek az erek felelősek a teljes mesentericus/intestinalis vascularis rezisztencia kb. 40%-áért (8), és így jelentős szerepük van a lokális vérátáramlásban. A kivágott szöveteket apróra daraboltuk, majd a vassal töltött vénás és kapillaris ereket mágnesesen szeparáltuk, eldobtuk, míg a maradék arteriális segmenseket és szabad sejteket 850 g-vel centrifugáltuk 5 percig. Az üledéket 5 ml 0,25%-os tripszin-EDTA-ban reszuszpendáltuk, 37 °C-on 10 percig inkubáltuk – emésztettük. Az erek teljes disszociációja és a megmaradt sejtek diszperziója után az endothelsejteket mágneses mikroyöngyökhöz kapcsoltuk – PECAM-1 antitest segítségével, majd mágnesesen különítettük el őket. A PMVES izolálása hasonló módon történt, azzal a különbséggel, hogy 5%-os vasrészecske-suszpenziót infundáltunk az arteria mesenterica superiorba a vena mesenterica superior helyett. Közvetlenül ez előtt az artériát 1 ml 10 mM-os adenzinoldattal öblítettük, hogy maximálisan tágítsuk az artériás hálózatot. Az endothelsejtek tisztaságát tenyésztés után igazoltuk: natív morfológia, LDL-felvétel és von Willebrand-faktor-pozitivitás alapján.

**Sejtenyészet.** Mindkét sejtípust konfluálásig 12 edénykés sejtálcán tenyésztettük a NOS-aktivitás és az L-arginin (L-arg) transzport mérésekhez és a sejtszámláláshoz (10 000

sejt/edényke kezdeti sejtszámmal; a konfluencia eléréséhez szükséges átlagos idő 3 nap a venularis sejteknél és 4 nap az arteriolaris sejteknél), illetve T-75-ös edényben a Western blot és L-arg koncentrációs vizsgálatokhoz. A sejteket M199E médiumban tartottuk (Medium 199 + Earle-sók, 30% FBS, 40 µg/ml endothelialis növekedési faktor, 1,5 U/ml heparin, 200 U/ml penicilin, 200 µg/ml streptomycin, 14 mM HEPES, pH 7,4), 37 °C-on, 95%-os páratartalom alatt, 5% CO<sub>2</sub> és 95% levegő atmoszférában, illetve a médiumot másnaponta cseréltük. Harmadik és ötödik passzázs közötti sejteket használtunk.

**NOS-aktivitás mérése.** A NOS-aktivitást élő sejtekben az [<sup>3</sup>H]L-arg – [<sup>3</sup>H]L-citrullin konverzió mérése alapján határoztuk meg, *Xiao és munkatársai* (33) szerint. Röviden, a 12 edénykés sejtálcákban konfluáló endothelsejteket 1 órán át inkubáltuk 37 °C-on, 50 µM izotóppal nem jelölt L-arg-t, 1 µl [<sup>3</sup>H]L-arg-t tartalmazó, 500 µl Krebs-HEPES pufferrel (esszé puffer). A kísérletet az edénykék „stop oldattal” (10 mM L-arg jéghideg PBS-ben, 0,5 ml) történő háromszori, gyors mosásával állítottuk le, ezáltal távolítottuk el az extracellularis jelölt L-arg-t, illetve akadályoztuk meg az intracellularis L-arg kilépését a sejtekből. A sejteket ezután 1%-os Triton X-100 oldattal szolubilizáltuk. A lizátumból folyadékszintillációs számlálóval mértük a sejtek által felvett [<sup>3</sup>H]L-arg mennyiségét, illetve a sejtlizátum egy részét 50% Dowex 50WX8-400 gyan-tával kezeltük, hogy eltávolítsuk a nem konvertált [<sup>3</sup>H]L-arg-t, így mértük a [<sup>3</sup>H]L-citrullint is. A háttér-radioaktivitást levontuk. A NOS-aktivitást az L-citrullinná konvertált L-arg mennyiségeként mértük, pmol/perc/mg proteinben. A számolást a következő képlet segítségével végeztük:

$$\text{NOS aktivitás} = \left\{ \frac{[(\text{L-citrullin radioaktivitása} - \text{háttér-radioaktivitás}) / \text{össz-radioaktivitás az esszé pufferben} \times \text{össz-L-arginin-koncentráció az esszé pufferben}]}{\text{protein mennyiség a sejtálcá edénykéjében}} \right\} / \text{inkubációs idő (60 perc)}$$

Paralel kísérletben, az esszé puffert a NOS-t gátló L-NMA-val (5 mM) egészítettük ki, hogy meghatározzuk, az L-arg konverziója a NOS enzimen keresztül történik-e.

**L-arg-transzport mérése.** *Gazzola és munkatársai* (14) részben módosított módszerét használtuk. Röviden, 12 edénykés sejtálcákban konfluáló endothelsejtekről eltávolítottuk a reguláris M199E médiumot, majd az edénykéket Krebs-HEPES pufferrel mostuk szobahőn, ezután 50 µM izotóppal nem jelölt L-arg-t, 1 µl [<sup>3</sup>H]L-arg-t tartalmazó, 500 µl Krebs-HEPES puffert adtunk a sejtekhez. A transzportot 3 perc múlva állítottuk le, az izotópot tartalmazó puffer gyors eltávolításával és mosásával (3x, jéghideg 10 mM L-arg-t tartalmazó PBS), a NOS-aktivitás mérésehez hasonló módon. A sejteket ezután 0,5 M NaOH-ot tartalmazó 0,5%-os Triton X-100 oldattal szolubilizáltuk, és a lizátumból folyadékszintillációs számlálóval mértük a sejtek által felvett [<sup>3</sup>H]L-arg mennyiségét. A háttérértéket (paralel kísérletben, sejteket 10 mM jelöletlen L-arg-t tartalmazó Krebs-HEPES pufferrel inkubáltunk) levontuk.

**A sejtek összfehérje-tartalmának meghatározása.** A sejtlizátumokból az összfehérje meghatározása a BioRad DC Protein Assay Kit segítségével történt, *Lowry* módszerének adaptációja alapján (27).

**Sejtszámlálás** Az egyes edénykékből a sejteket (mobilizálásuk után, 0,25%-os tripszin-EDTA-kezeléssel) Coulter Counter (Coulter Electronics, Inc., Hialeah, FL, USA) segítségével számláltuk.

**Western blot.** A T-75-ös edényekben konfluáló endothel-sejteket izoláltuk és jég hideg lízis pufferrel (1% Triton X-100, 20 mM bázikus Tris, 5 mM EDTA, 10 mM EGTA, 2 mM ditiotritol, 1 mM nátrium-ortovanadát, 0,1 mg/ml PMSF, 0,01 mg/ml leupeptin, 0,01 mg/ml aprotinin) lizáltuk, majd a sejtoldatot 4 °C-on centrifugáltuk (10 000 g, 10 perc). A felülúszót 2-szeres töménységű mintapufferrel elegyítettük, majd 2 percig forraltuk, ezután 7,5%-os homogén SDS-poliakrilamid minigélen elektroforetizáltuk (200 V, 65 perc). A fehérjéket nitrocellulóz-membránra transzferáltuk (60 mA, 105 perc, Trans-Blot SD Semi-Dry Transfer Cell, BioRad Laboratories, Hercules, CA, USA). A fehérjék gélre történt egyenlő mértékű felvitelét és transzferét Ponceau vörös festéssel és a  $\beta$ -aktin mennyiségének mérésével vizsgáltuk (lásd lejjebb). Az eNOS-t egérben termelt monoklonális antitesttel (1:1000-es hígításban, 3% zsírmintes tejporthoz tartozó TBS-T oldatban, 1 órás inkubáció) jelöltük, majd a membránt másodlagos antitest oldatban (kecskében, egér ellen termelt IgG-tormaperoxidáz konjugátummal, 1:2000-es hígításban, 3% zsírmintes tejporthoz tartozó TBS-T oldatban, 1 órán át) inkubáltuk (34). Ezután a membránokról az antitest-komplexumot eltávolítottuk, majd membránokat újra blottoltuk a  $\beta$ -aktin kimutatásához: elsődleges antitest – egérben termelt, monoklonális, 1:60 000-es hígításban, 2% zsírmintes tejporthoz tartozó TBS-T oldatban, 1 órás inkubációval; másodlagos antitest – kecskében, egér ellen termelt IgG-tormaperoxidáz konjugátummal, 1:60 000-es hígításban, 2% zsírmintes tejporthoz tartozó TBS-T oldatban, 1 órán át. A kísérleteket szobahőn végeztük. A vizsgált fehérjéket kemilumineszcenciás módszerrel mutattuk ki, ECL-reagenssel történt 1 perces inkubáció után, Kodak X-omat AR filmen. Optimas 6.2 képanalizáló szoftver (Bothell, WA, USA) segítségével végeztük a denzitometriás méréseket, integrált optikai denzitást mértünk (IOD), a háttérdenzitást levontuk a kapott értékekből.

**Az L-arg koncentráció méréséhez** a sejteket az izolációt és lízist megelőzően a következőképpen kezeltük: kontroll (MEM oldat) és NOS-gátolt (MEM + 5 mM L-NMA) sejteket (T-75 edényekben) 2 órán át standard körülmények között tartottunk, sejtenyészítő inkubátorban. Ezután a sejteket jég hideg PBS-oldattal mostuk (3x), hogy eltávolítsuk az extracelluláris L-arg-t. Az L-arg mérése a mosott sejtlizátumokból reverz fázisú HPLC-vel történt, prekolumnáris derivatizációval, fluoreszcens detekcióval, AccQ-Tag módszerrel (31). Röviden: a sejtlizátumokat ultrafiltráltuk (10 000-es molekulásúly-küszöb), hogy eltávolítsuk a fehérjéket. A szűrt mintákat 55 °C-on 6-aminoquinolil-N-hidroxi-szukcinimidil-karbamáttal derivatizáltuk. Duál pumpával vittük fel a mobil fázist (140 mM nátrium acetát 17 mM trietilaminnal, pH=5,05 és 60% acetonitril) 1 ml/perc-es sebességgel, az AccQ Tag C18-as oszlophoz tartozó gradiens táblázata szerint. Automata adagolóval 10  $\mu$ l-es mintákat injektáltunk. Az eluált oldatot 5  $\mu$ l-es átfolyó cellában, fluoreszcens módszerrel detektáltuk (excitáció: 250 nm, emisszió: 395 nm, erősítés: 100). A kon-

centrációkat Millenium Chromatography Manager v 2.1 (Waters Corp., Milford, MA) segítségével számoltuk.

**A mikrocirkulációból származó erek sebészi eltávolítása.** Nátrium-tiopentál túladagolása után a patkányokat leöltük, majd a vékonybél egy segmensét és a hozzá tartozó mesenteriumot eltávolítottuk, és kifeszítettük silastic-kal fedett, 4 °C-os fiziológiás sóoldatot tartalmazó petricsészében. Disszekáló mikroszkóp alatt, ugyanolyan rendű pre- és poszt-kapilláris érágakat használtunk endothelsejtek izolációjához. Az érsegmenseket azonnal 4 °C-os 28% FBS-t és 10% dimetil-szulfoxidot tartalmazó M199-be helyeztük, 2 órára –20 °C-on, majd –70 °C-on rövid ideig tároltuk. Továbbá, izoláltuk a mesentericus artériát és vénát is, amiket lefagyasztottunk –70 °C-on. A különböző értípusokat több patkányból összegyűjtve használtuk fel (n=10), a következők szerint: a mikroereket meleg víz alatt gyorsan olvastottuk, majd 4 °C-on centrifugáltuk 8 percig 5500 g-n. A centrifugált segmenseket homogenizáltuk 75  $\mu$ l lízis pufferben, majd újra centrifugáltuk 10 percig 10 400 g-n. Az összegyűjtött, fagyasztott mesentericus artériákat és vénákat porrá törtük, majd 100  $\mu$ l lízis pufferben oldottuk, illetve a felülúszót a fentiek szerint gyűjtöttük. Western blot analízist végeztünk a fent említettek szerint, azzal a különbséggel, hogy a primer eNOS antitest hígítása 1:200 volt, és a  $\beta$ -aktin esetén 1:10 000-es hígítást használtunk mind a primer, mind a szekundar antitest esetén.

**Felhasznált anyagok és forrásaik** (mind USA). MEM-, HBSS-, HEPES-oldatokat (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY); FBS-t (Atlanta Biologicals, Inc., Norcross, GA); L-NMA-t (Calbiochem-Novabiochem Corporation, La Jolla, CA); monoklonális anti-eNOS antitestet (Transduction Laboratories, Lexington, KY); endotheliális növekedési faktort (Becton and Dickinson, Bedford, MA); T-75-ös tenyésztő flaskát (Sarstedt, Inc., Newton, NC) vásároltunk. Fehérjemeghatározáshoz reagenst, ammónium-persulfátot, kecskében termelt egér elleni IgG-tormaperoxidáz-konjugátumot, molekulásúly-markert a BioRad Laboratories-tól (Hercules, CA) szereztünk be. Hybond ECL nitrocellulóz-membránt, ECL Western blot reagenst és [<sup>3</sup>H]L-arg-t (L-[2,3,4,5-<sup>3</sup>H] arg monohidroklorid formájában) az Amersham Pharmacia Biotech-től (Piscataway, NJ) vettünk. Metanolt, dinátrium-hidrogén foszfátot, nátrium-dihidrogén-foszfátot, triklórecet-savat, Tris-HCl-t, 12-edénykés sejtenyészítő tálcát, magnézium-kloridot, HPLC-tisztaságú vizet és acetonitrilt a Fisher Scientific-től (Fair Lawn, NJ) rendeltünk. A fent nem említett, HPLC-hez használt anyagokat a Waters Corporation-től (Milford, MA) vásároltuk. M199 tápfolyadékot, Dowex 50WX8-400-as gyantát, L-arg-t, monoklonális anti- $\beta$ -aktin antitestet, Kodak X-omat AR filmet, Whatman filter papírt és minden más kemikáliát a Sigma-Aldrich Co.-tól (St. Louis, MO) szereztünk be.

**Statisztikai analízishez** a Student t-tesztet használtuk mind a NOS-aktivitás, az L-arg-koncentráció és transzportméréseknél, mind az arteriolenularis IOD-értékek összehasonlításánál. Szignifikánsnak tekintettük a különbséget, ha  $p < 0,05$ . Az átlagot és a SE-t számoltuk ki.



**EREDMÉNYEK** Az 1. ábra mutatja be a Western blot mérések eredményeit. Az eNOS mennyisége szignifikánsan magasabb volt PMVES-ben, mint PMAES-ben ( $p < 0,05$ ; venuláris/arterioláris arány:  $185 \pm 13\%$ ,  $n=13$  mindkét csoportban). A  $\beta$ -aktin-szint hasonló volt mind PMVES-ben, mind PMAES-ben (venuláris/arterioláris arány:  $101 \pm 5\%$ ,  $n=13$ ), megerősítve az egyforma mennyiségű fehérjefelvitelt a géltre a különböző mintákból. Az inzerten reprezentatív blot mutatja be az eNOS és  $\beta$ -aktin fehérjéket.

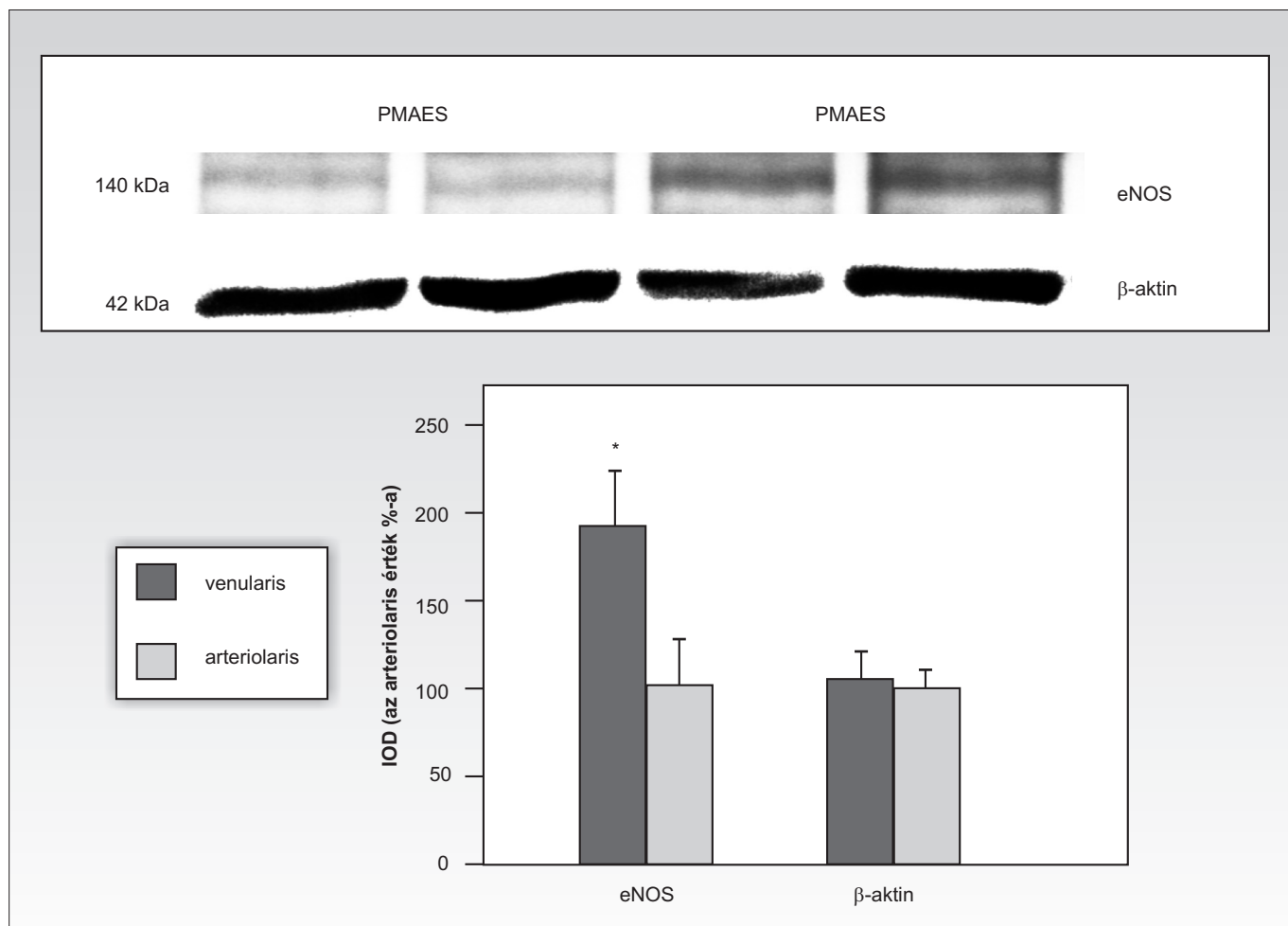
A 2. ábrán kitűnik, hogy a sejtek alap-NOS-aktivitása nagyobbak bizonyult PMVES-ben, mint PMAES-ben ( $19,32 \pm 0,60$  vs.  $11,47 \pm 0,31$  pmol/perc/mg protein,  $p < 0,001$ ,  $n=14$  és 17). Öt mM L-NMA szignifikánsan gátolta a NOS aktivitást mind PMVES-ben ( $77 \pm 4\%$ -kal,  $n=4$ ), mind PMAES-ben ( $69 \pm 4\%$ -kal,  $n=7$ ), mutatva, hogy az L-arg metabolizmusa főleg a NOS enzimen keresztül történik.

Az intracelluláris L-arg-koncentráció szintén magasabb volt PMVES-ben, mint PMAES-ben ( $478 \pm 25$  vs.  $259 \pm 17$   $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=5$  mindkét csoportban), és jelentősen az eNOS  $K_m$ -értéke felett (ami kb.  $3 \mu\text{M}$ ; 28). L-NMA (5 mM) mindkét sejtípusban szignifikánsan emelte az L-arg-koncentrációt

(PMVES:  $729 \pm 22$  M, PMAES:  $390 \pm 13$   $\mu\text{M}$ ,  $n=5$ ,  $p < 0,001$  mindkét esetben).

Bár a venuláris endothelsejtekben magasabb L-arg koncentrációt találtunk, az L-arg transzportja nem volt nagyobb PMVES-ben:  $50 \mu\text{M}$  extracelluláris L-arg jelenlétében, ami a normál plazmaszint alsó határán van, hasonló mértékű transzportot (PMVES:  $409,7 \pm 16,9$  vs. PMAES:  $435,3 \pm 8,9$  pmol/min/mg protein, NS,  $n=6$ ), míg  $500 \mu\text{M}$  L-arg jelenlétében alacsonyabb transzportot mértünk PMVES-ben, mint PMAES-ben ( $738,2 \pm 12,9$  vs.  $935,4 \pm 28,1$  pmol/min/mg protein,  $p < 0,001$ ,  $n=6$ ).

A 3. ábra mutatja, hogy az eNOS fehérje jelentősen kisebb mennyiségben volt jelen az intakt arterioláris vs. venuláris erekben, míg a géltre felvitt teljes fehérjemennyiség ugyanannyi volt (eNOS/Ponceau vörös IOD,  $0,007$  vs.  $0,04$ ). Az eNOS mennyisége nagyjából megegyező volt a mesentericus artériákban és vénákban ( $0,057$  vs.  $0,067$ ; a SE-t nem adtuk meg, mivel a minták 10 patkányból összegyűjtött szövetekből származtak, hogy a módszerhez elegendő mennyiségű fehérjét nyerhessünk).



1. ábra. Az eNOS és  $\beta$ -aktin protein mennyisége endothelsejtekben. Az adatok (mindkét esetben  $n=13$ ; átlag SE) a csíkok integrált optikai denzitását (IOD) mutatják. PMAES = patkány mesentericus arteriolaris endothelsejt, PMVES = patkány mesentericus venularis endothelsejt. A fekete oszlopok a venularis, míg a fehérek az arteriolaris endothelsejteket reprezentálják. \* $P < 0,05$  (az eNOS esetén). Az inzert az eNOS- és  $\beta$ -aktin reprezentatív Western blotjait demonstrálja

**MEGBESZÉLÉS** A patkány mesenteriumából izolált arteriolák és venulák endothelsejtjei L-arginin–NO rendszerét összehasonlító vizsgálatunk fő eredménye, hogy kimutattuk, hogy az eNOS enzim mennyisége, a NOS aktivitás és az intracelluláris L-arginin-koncentráció nagyobb a posztkapilláris endothelsejtjeiben. Ez arra utalhat, hogy a venularis endothelium nagyobb öröklött NO-szintetikus képességgel rendelkezik, az arteriolarishoz viszonyítva. Ezzel összhangban állnak Bohlen (9) kísérletei, aki kimutatta, hogy bár nem volt szignifikáns különbség az arteriolaris és venularis NO-koncentrációk átlagában (az abszolút értékek nagyfokú variációjára miatt), mégis, az NO-koncentráció a mesentericus venulák 80%-ában in vivo magasabb volt az arteriolákhoz képest. Más tanulmányok azt bizonyítják, hogy a vénás endothelium NO-termelő képessége nem jobb, sőt bizonyos esetekben még gyengébb is az arteriálisénál. Például BAEC és vena cava tenyésztett endothelsejtjei ugyanolyan mennyiségben termelnek NO-t, bradikinin adása után (26). A nyíróerő és az acetilkolin kevesebb NO-t stimulál a jugularis vénából, mint a carotisból (12); és a nyíróerőnek kisebb szerepe van az NO-függő coronariadilatációban venulákban, mint arteriolákban (21, 22).

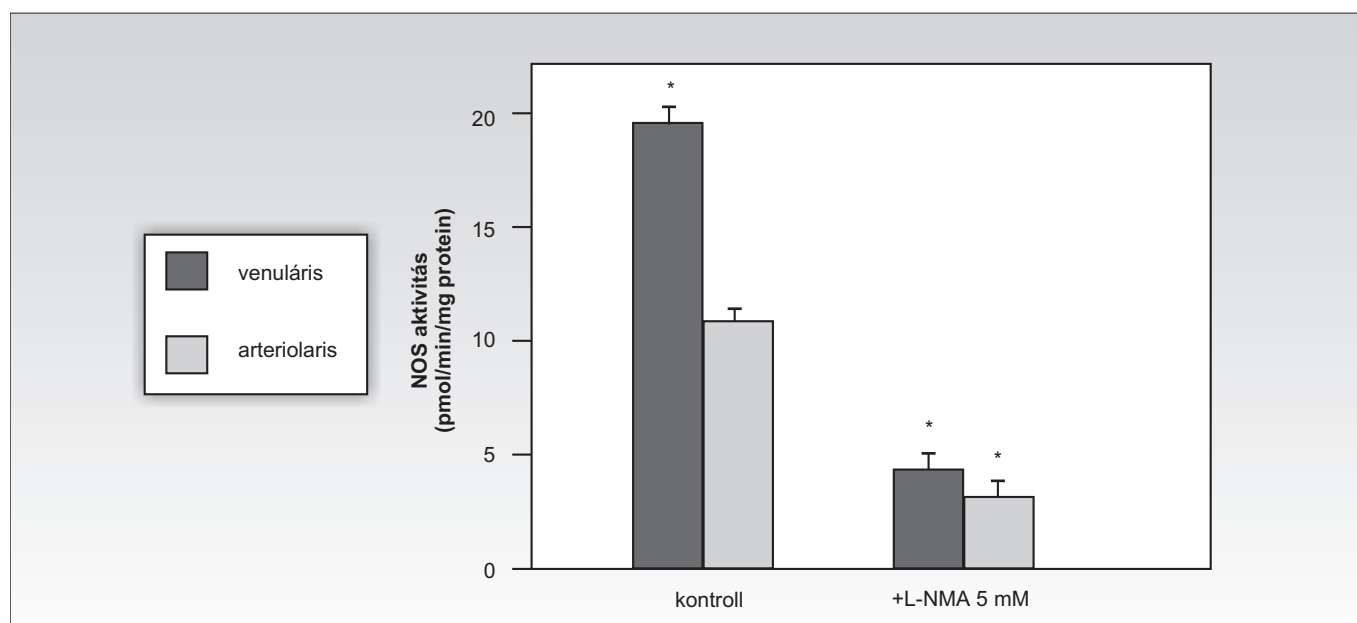
Mindezek egybevetve alátámasztják azt az egyre jobban elfogadott nézetet, hogy jelentős regionális, segmentális különbségek lehetnek a vascularis endothelium NO-termelő funkciójában és/vagy a NO hatásaiban különböző erekben (6). Emiatt nem szabad általánosítani egyes erek vagy értípusok megfigyelése alapján.

A posztkapillárisan termelődő NO-nak fontos élettani szerepe van. A venulák folyamatos NO-szintézise hozzájárul az alacsony venularis vascularis rezisztenciához, ami szükséges a kapillárisok megvédéséhez a nagy hidrosztatikai nyomástól

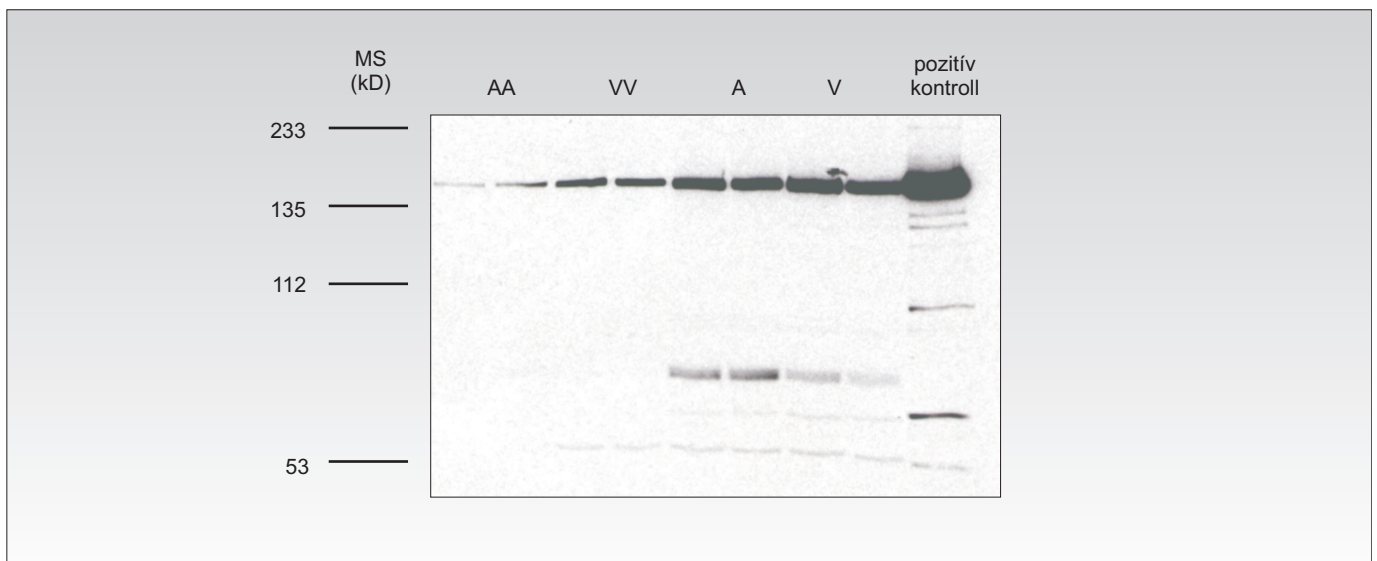
(5, 9, 25), illetve a posztkapilláris NO szerepet játszik a venulafal áteresztőképességének szabályozásában is (3). Továbbá a megemelkedett venularis NO képes átdiffundálni a közeli arteriolákhoz is (5, 6, 11). Valószínű azonban, hogy a venularisan termelődő NO elsődleges szerepe a fehérvérsejtek aggregációjának és adhéziójának gátlása. Az alacsony nyíróerő könnyebben lehetővé teszi a fehérvérsejtek kitapadását, amit az NO megakadályoz, a következményesen kialakuló gyulladással válaszol együtt (16, 20). A NOS gátlása nem befolyásolja a kísérletesen okozott thrombosit arteriolákban, de jelentősen fokozza azt venulákban (10). Továbbá, exogén L-arg és NO-donorok megelőzték az akut NOS-gátlás prothromboticus hatását venulákban (10). Az NO e szelektív hatása különösen jelentős, mivel a citokin stimulálta monocytá adhézió elsődlegesen a venularis endotheliumon jön létre (19).

Kísérleteinkben nagyobb mennyiségű eNOS-t találtunk a venularis endothelsejtjeiben in vitro (1. ábra), illetve in vivo is (3. ábra). Más hisztokémiai tanulmányok kevesebb eNOS-t mutattak ki a vénás endotheliumban, mint a coronariák artériáiban (2) és mind patkány, mind ember submucosájában (24). Ezek a különbségek a hisztokémiai módszerek nonkvantitatív természetére, faji és/vagy a fent említett regionális különbségekre, illetve a sejtenyészet és az in vivo állapot különbségére is utalhatnak.

A venularis endotheliumban általunk megfigyelt nagyobb NOS-aktivitás (2. ábra) összhangban van a nagyobb eNOS protein mennyiséggel. Magasabb L-arg-koncentrációt is találtunk a venularis endotheliumban, ami meglepő, hiszen a magasabb NOS-aktivitás miatt nagyobb L-arg fogyasztást is várnánk. Azonban azt is megfigyeltük, hogy akut NOS-gátlás L-NMA-val megemeli az intracelluláris L-arg-koncentrációt mind az arteriolaris, mind a venularis endothelsejtjeiben. Kí-



2. ábra. A NOS enzim aktivitása PMVES (n=14) és PMAES (n=17; p<0,001) esetén, illetve az L-NMA (5mM) hatása a NOS-aktivitásra PMVES-ben (n=4) és PMAES-ben (n=7). \*P<0,001 a kontrollhoz képest. A sötét oszlopok a venularis, míg a világosak az arteriolaris endothelsejtjeiket reprezentálják



3. ábra. Arteriolaris (AA), venularis (VV), artériás (A) és vénás (V) erek eNOS-tartalma (minden csoportban 2–2 minta, a minták 10–10 patkány mesenteriuma ereinek homogenizátumai)

váncsiak voltunk, hogy ennek háttérben nagyobb mértékű L-arg-transzport áll-e, de adataink nem ezt igazolták. Endothelsejtek tenyészetben képesek az L-arg szintézisére (17), és az is lehetséges, hogy a venularis endothelsejtek nagyobb mértékben képesek erre a mesenteriumban.

Az endothelfunkció arteriovenosus különbségeiért biztosan több faktor is felelős. Ezt a heterogén viselkedést részben a különböző endothelsejt-populációk között jelen lévő intrinsic molekuláris és biokémiai különbségek határozzák meg (18, 32). Habár endothelsejtek tenyészetben elveszthetik bizonyos tulajdonságaikat (13, 29), más jellemzők megmaradhatnak (4, 15). Mefigyeléseink alapján világos különbségek láthatók az arteriolaris és venularis endothelsejt-tenyészetek L-arg-NO rendszerében, melyeket kétség kívül számos faktor befolyásol *in vivo*:

- direkt interakció a szomszédos sejtekkel (13),
- autocrin, paracrin és cirkuláló faktorok (23),
- hemodinamikai erők, mint a nyomás és a nyíróerő (5, 8).

Mégis, az általunk vizsgálttal megegyező erek falából történő direkt NO-mérés azt sugallja, hogy a venularis endothelium *in vivo* is képes a magasabb NO-termelésre az arteriálához viszonyítva (9). A venulák nagyobb basalis NO-produkciója lehet kompenzatorikus adaptáció, mely az alacsony nyíróerejű környezetben a thromboemboliák kialakulásának megelőzését szolgálja.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** A közlemény megírását támogatta a National Institute of Health (DK-45517, HL-44012 pályázatok) és a West Virginia University School of Medicine Beatrice P. Madera Medical Research Grant-je. Köszönettel tartozunk *Engels Kevinnek*, *Howton Marilynnek*, *Samsell Lennienek* és *Wix Kimnek* kitűnő technikai segítségükért.

## IRODALOM

1. Abbott RE, Schachter D. Regional differentiation in rat aorta. L-arginine metabolism and cGMP content in vitro. *Am J Physiol* 1994; 266: H2287-H2295.
2. Andries LJ, Brutsaert DL, Sys SU. Nonuniformity of endothelial constitutive nitric oxide synthase distribution in cardiac endothelium. *Circ. Res.* 1998; 82: 195-203.
3. Baldwin AL, Thurston G, Al Naemi H: Inhibition of nitric oxide synthesis increases venular permeability and alters endothelial actin cytoskeleton. *Am J Physiol* 1998; 274: H1776-H1784.
4. Belloni PN, Carney DH, Nicolson GL. Organ-derived microvessel endothelial cells exhibit differential responsiveness to thrombin and other growth factors. *Microvasc Res* 1992; 43: 20-45.
5. Boegehold M. Shear-dependent release of venular nitric oxide: effect on arteriolar tone in rat striated muscle. *Am J Physiol* 1996; 271: H387-H395.
6. Boegehold M. Heterogeneity of endothelial function within the circulation. *Curr Opin Nephrol Hypertensi* 1998; 7: 71-78.
7. Boegehold M, Howton M, Wix K. Isolation and Culture of Endothelial Cells from Specific Precapillary Microvessels. In: Twentieth European Conference on Microcirculation, ed.: Carpentier PH, Vicaut E, Guilmot JL, Bologna, Monduzzi Editore, 1998.
8. Bohlen HG. Determinants of resting and passive intestinal vascular pressures in rat and rabbit. *Am J Physiol* 1987; 253: G587-G595.
9. Bohlen HG. Mechanisms of increased vessel wall nitric oxide concentrations during intestinal absorption. *Am J Physiol* 1998; 275:H542-H550.
10. Broeders MAW, Tangelder G, Slaaf DW et al. Endogenous nitric oxide protects against thromboembolism in venules but not in arterioles. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:139-145.
11. Falcone JC, Bohlen HG. EDRF from rat intestine and skeletal muscle venules causes dilation of arterioles. *Am J Physiol* 1990; 258:H1515-H1523.
12. Fukaya Y, Ohhashi T. Acetylcholine- and flow-induced production and release of nitric oxide in arterial and venous endothelial cells. *Am J Physiol* 1996; 270: H99-H106.

13. Garlanda C, Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1193-1202.
14. Gazzola GC, Dall'Asta V, Franchi-Gazzola R, et al. The cluster tray method for rapid measurement of solute fluxes in adherent cultured cells. *Anal Biochem* 1981; 115:368-374.
15. Geiger M, Stone A, Mason S et al. Differential nitric oxide production by microvascular and macrovascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1997; 273:L275-L281.
16. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992; 85:2284-2290.
17. Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, et al. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:8612-8616.
18. Himmel HM, Whorton AR, Strauss HC. Intracellular calcium, currents, and stimulus-response coupling in endothelial cells. *Hypertension* 1993; 21: 112-127.
19. Kalogeris TJ, Kevil CG, Laroux FS, et al. Differential monocyte adhesion and adhesion molecule expression in venous and arterial endothelial cells. *Am J Physiol* 1999; 276:L9-L19.
20. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:4651-4655.
21. Kuo L, Arko F, Chilian WM et al. Coronary venular responses to flow and pressure. *Circ Res* 1993; 72:607-615.
22. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am J Physiol* 1991; 261:H1706-H1715.
23. Lüscher TF, Boulanger CM, Yang Z, et al. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87(SV):V36- V44.
24. Nichols K, Staines W, Rubin S et al. Distribution of nitric oxide synthase activity in arterioles and venules of rat and human intestine. *Am J Physiol* 1994; 267:G270-G275.
25. Ohyanagi M, Nishigaki K, Faber JE. Interaction between microvascular 1- and 2-adrenoceptors and endothelium derived relaxing factor. *Circ Res* 1992; 71:188-200.
26. D'Orleans-Juste P, Mitchell JA, Wood EG, et al. Comparison of the release of vasoactive factors from venous and arterial bovine cultured endothelial cells. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 687-694.
27. Peterson GL. Review of the folin phenol protein quantitation method of Lowry, Rosebrough, Farr and Randall. *Anal Biochem* 1979; 100:201-220.
28. Pollock JS, Förstermann U, Mitchell JA, et al. Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:10480-10484.
29. Risau W. Differentiation of endothelium. *FASEB J* 1995; 9: 926-933.
30. Schachter D, Sang JC. Regional differentiation in the rat aorta: effects of cyclooxygenase inhibitors. *Am J Physiol* 1997; 273: H1478-H1483.
31. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS, et al. Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:228-234.
32. Song J, Ram JL. Ionic mechanisms of peptide-induced responses in vascular endothelial cells. In: *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of the Vasculature*. Edited by Sowers JR, Totowa NJ. Humana Press; 1996; 21-36.
33. Xiao S, Schmidt RJ, Baylis C. Plasma from ESRD patients inhibits nitric oxide synthase activity in cultured human and bovine endothelial cells. *Acta Physiol Scand* 2000; 168:175-179.
34. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, et al. Circulating eNOS inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001; 59(4):1466-1472.

# Az előrehaladott glikációs végtermékek szérumszintjének összefüggése a vesefunkcióval 2-es típusú diabetes mellitusban

## *Connection between serum advanced glycation endproduct levels and renal function in type 2 diabetes mellitus*

Wagner Zoltán<sup>1</sup>, Mazák István<sup>1</sup>, Schinzel Reinhard<sup>2</sup>, Heidland August<sup>3</sup>, Kientsch-Engel Rosemarie<sup>4</sup>, Wagner László<sup>1</sup>, Nagy Judit<sup>1</sup> és Wittmann István<sup>1</sup>

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécsi Tudományegyetem<sup>1</sup>, Pécs  
Physiologische Chemie I, Universität Würzburg, Würzburg<sup>2</sup>, Germany  
Medizinische Klinik, Universität Würzburg, Würzburg<sup>3</sup>, Germany  
Roche Diagnostics, Penzberg<sup>4</sup>, Germany

Levelezési cím:

Wagner Zoltán

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefón: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 E-mail: wagnerz@bel2.pote.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az előrehaladott glikációs végtermékek (AGE), köztük az N<sup>c</sup>-karboximetil-lizin (CML) szöveti akkumulációjának fontos szerepet tulajdonítanak a diabeteses nephropathia kialakulásában és progressziójában. Jelen tanulmányunkban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek (n = 109) szérumszintjét, vizelet-CML-ürítését (kompetitív ELISA), illetve AGE-specifikus szérumszintjét (ex.: 355 nm, em.: 460 nm) vizsgáltuk a vesefunkció tükrében. A betegeket a becsült kreatininclearance-értékek (Cockcroft–Gault-formula) alapján két csoportra osztottuk: csökkent vesefunkciójú betegek (kreatininclearance < 80 ml/min) és normál vesefunkciójú betegek (kreatininclearance ≥ 80 ml/min). A csökkent vesefunkciójú betegekben az egészséges kontrollokhoz képest emelkedett szérumszintű AGE-fluoreszcenciát (581±175 vs. 366±84 AU/mg protein, p < 0.01) és magasabb szérumszintű CML-szintet (6,3±3,6 vs. 4,0±0,9 ng/mg protein, p < 0,01), valamint csökkent vizelet-CML-ürítést (1,33 ± 0,78 vs. 1,76±0,62 mg/nap, p < 0,05) találtunk, míg a normális vesefunkciójú betegek AGE-paraméterei nem különböztek az egészséges egyénékétől. A beszűkült vesefunkciójú betegekben szignifikáns negatív korreláció volt kimutatható a kreatininclearance és a szérumszintű CML-szint (r = -0,481, p < 0,001) illetve az AGE-specifikus fluoreszcencia intenzitás (r = -0,599, p < 0,0001) között. A szérumszintű AGE-szintek (CML, illetve fluoreszcencia) és a vércukorkontroll paraméterei (haemoglobin A1c, glikált haemoglobin) között nem volt szignifikáns összefüggés. Összefoglalva, 2-es típusú diabetesben a vesefunkció romlásával csökken

**SUMMARY** Advanced glycation endproducts (AGEs), such as N<sup>c</sup>-(carboxymethyl)lysine (CML) have been implicated in the development and progression of diabetic nephropathy. The aim of the present study was to investigate AGE levels in type 2 diabetic patients with special regard to the role of renal impairment. Serum and urine CML levels (competitive ELISA) as well as serum AGE-fluorescence (ex.: 355 nm, em.: 460 nm) were measured in 109 patients with type 2 diabetes mellitus. According to the estimated creatinine clearance (Cockcroft–Gault formula) patients were divided into groups with normal (creatinine clearance ≥ 80 ml/min) and impaired renal function (creatinine clearance < 80 ml/min). We found elevated serum fluorescent AGE (581±175 vs. 366±84 AU/mg protein, p < 0.01) and CML levels (6.3±3.6 vs. 4.0±0.9 ng/mg protein, p < 0.01) as well as decreased urinary CML excretion rates (1.33±0.78 vs. 1.76±0.62 mg/nap, p < 0.05) in diabetic patients with renal impairment, when compared to healthy controls. In the presence of impaired renal function, serum CML (r = -0.481, p < 0.001) and fluorescent AGE levels (r = -0.599, p < 0.0001) showed a significant inverse relation with creatinine clearance. No relationship could be found between serum AGE levels and parameters of blood glucose control (glycated haemoglobin, haemoglobin A1c). We conclude that the urinary excretion of the AGEs decreases due to the decline of renal function in type 2 diabetic patients which leads to increased serum AGE levels.

a glikációs végtermékek vizelettel történő eliminációja, ami emelkedett szérumszintet eredményez. Az előrehaladott glikációs végtermékek szérumszintje tehát nem annyira a vércukorkontroll, mint inkább a vesefunkció függvénye.

**Kulcsszavak:** előrehaladott glikációs végtermékek, N<sup>c</sup>-karboximetil-lizin, oxidatív stressz, diabeteses nephropathia, vesefunkció

In our type 2 diabetic patients serum AGE levels reflect renal function rather than blood glucose control.

**Key-words:** advanced glycation end products, N<sup>c</sup>-(carboxymethyl)lysine, oxidative stress, diabetic nephropathy, renal function

## HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (4-5):262–268.

**BEVEZETÉS** Az előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) képződésének bevezető lépéseként redukáló cukormolekulák lépnek reakcióba aminosavak és fehérjék szabad aminosoportjaival. Ennek során labilis Schiff-bázisok keletkeznek, melyek Amadori-termékekké rendeződnek át, majd további reakciósorok után AGE-termékek széles spektruma jön létre (1). Az elmúlt években az AGE-képződés fent vázolt koncepciója újabb reakcióutakkal bővült, ugyanis számos AGE, mint például a pentozidin és az N<sup>c</sup>-(karboximetil)lizin (CML) oxidatív stressz hatására is termelődhet (2, 3). Mivel a glikációs és oxidációs reakciók együttesen vesznek részt az AGE-képződésben, az AGE-termékeket glikoxidációs termékeknek is nevezik (3).

Bizonyos AGE-struktúrák jellegzetes fluoreszcens tulajdonságot mutatnak 350 és 390 nm közötti excitációs, illetve 440 és 490 nm közötti emissziós maximummal (4). A CML azonban nem fluoreszkál.

A szöveti AGE-szint emelkedése szerepet játszik az öregedési folyamatokban (5). Felgyorsult szöveti AGE-akkumulá-

ció figyelhető meg fokozott AGE-képződés esetén diabetes mellitusban és az AGE-termékek csökkent renális kiválasztása következtében veseelégtelenségben (6). Diabeteses betegek szöveteiben jelentősen emelkedett AGE-szinteket találtak (7, 8), minimálisan emelkedett vagy normális szérumszintek mellett (9-11). Végállapotú veseelégtelenségben kifejezetten magasabb szérumszintek mérhetők (12, 13), függetlenül a cukorbetegség jelenlététől, ami a vesefunkció elsődleges szerepére utal az AGE-anyagcsere szabályozásában (10).

Eddig csupán kevés és ellentmondásos adat látott napvilágot az AGE-termék CML szérumszintjéről és vizelet ürítéséről 2-es típusú diabetes mellitusban. Ezért jelen tanulmányunkban a szérumszintet és a vizelet-CML-ürítést diabeteses betegek nagy csoportjában egy olyan új, magas szenzitivitású módszerrel vizsgáltuk, mely a CML-koncentrációk kvantitatív meghatározását is lehetővé teszi. A veseműködés központi szerepét szem előtt tartva megvizsgáltuk az AGE-szintek és a Cockcroft–Gault-formula (14) alapján kalku-

1. táblázat. 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeink szövődményeinek gyakorisága

	Normális vesefunkciójú betegek n (%)	Beszűkült vesefunkciójú betegek n (%)	Szignifikancia p
Neuropathia (autonom vagy sensoros)			
nincs neuropathia	37 (70)	38 (68)	nem szignifikáns
van neuropathia	16 (30)	18 (32)	
Retinopathia			<0,01
nincs retinopathia	42 (79)	30 (53)	
egyszerű retinopathia proliferatív retinopathia	11 (21)	20 (36) 6 (11)	
Albuminuria			nem szignifikáns
normoalbuminuria (<30 mg/nap)	25 (54)	15 (36)	
microalbuminuria (30–300 mg/nap) macroalbuminuria (>300 mg/nap)	17 (37) 4 (9)	17 (40) 10 (24)	
Cardiovascularis szövődmények			
ischaemiás szívbetegség*	31 (59)	38 (68)	nem szignifikáns
hypertonia	49 (93)	53 (95)	nem szignifikáns

\* myocardialis infarctus vagy ischaemiás EKG-eltéréssel járó angina pectoris az előzményben

lált kreatininclearance-értékek közötti korrelációt. Ezen kívül elemeztük az AGE-szintek és a vércukor-beállítás paramétereinek közötti korrelációt, és tanulmányoztuk az AGE-szintek lehetséges összefüggését különböző diabetikus szövődményekkel (retinopathia, neuropathia, ischaemiás szívbetegség, albuminuria).

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** Tanulmányunkban 109 diabetes mellitusban (2-es típus) szenvedő beteg (46 nő, 63 férfi, átlagéletkor 63,8 év, életkortartomány 35–83 év) szérumszám- és 24 órás gyűjtött vizelet mintáit vizsgáltuk. A becsült kreatininclearance-értékek kiszámításához a Cockcroft–Gault formulát használtuk:  $1,23 \times [(140 - \text{életkor}) / \text{szérumszám}] \times \text{testsúly (kg)}$ . Nők esetében a fenti képlettel kapott eredményt 0,85-dal szoroztuk. Normál vesefunkciót 80 ml/min vagy annál magasabb kreatininclearance esetén állapítottunk meg. 56 diabetikus betegnek volt beszűkült vesefunkciója (kreatininclearance  $51 \pm 17$  ml/min), míg 53 beteg esetében normális vesefunkciót találtunk (kreatininclearance  $104 \pm 25$  ml/min). 23 egészséges önkéntes szérumszám- (4 nő, 19 férfi, átlagéletkor 41,0 év, életkortartomány 32–59 év, kreatininclearance  $106 \pm 22$  ml/min) és 10 egészséges személy vizeletmintáját (5 nő, 5 férfi, átlagéletkor 63,6 év, életkortartomány 54–73 év, kreatininclearance  $103 \pm 8$  ml/min) használtuk kontrollként.

A betegek 31%-ában találtunk autonóm (standard cardiovascularis reflexesztek) vagy sensoros (vibrációérzés vizsgálata) neuropathiára utaló eltérést. Egyszerű vagy proliferatív diabetikus retinopathia a 109 beteg közül 37-ben volt kimutatható. Normális 24 órás vizeletalbumin-ürítést a vizsgált 88 beteg közül 40-ben (45%) mértünk. A betegek 39%-a microalbuminuriás, 16%-a macroalbuminuriás volt. Hypertonia a betegek 94%-ában volt jelen. Csupán 7 betegnek volt 140/90 Hgmm-nél alacsonyabb vérnyomása vérnyomáscsökkentő gyógyszer szedése nélkül. A betegek 63%-ának anamnézisében szerepelt myocardialis infarctus vagy ischaemiás EKG-eltéréssel járó angina pectoris (1. táblázat).

Az 50-szeresre hígított szérumszám-AGE-specifikus fluoreszcenciájának intenzitását 460 nm-en mértük 355 nm-en történt excitációt követően (Victor 2, Wallac, Freiburg, Germany). Annak ellenére, hogy a szérumban nem AGE természetű fluoreszcens komponensek is előfordulhatnak, az adott excitációs és emissziós hullámhossz alkalmazásával mért fluoreszcens intenzitás túlnyomó többsége (kivéve erősen hemolizált minták esetén) az AGE-termékek számlájára írható (15). A szérumszám-AGE-fluoreszcenciát az önkényes egységben (AU) megadott fluoreszcens intenzitás és a szérumszám-összfehérje hányadosaként fejeztük ki. A szérumszám- és vizelet CML-koncentrációt kompetitív ELISA-módszerrel határoztuk meg a 4G9 monoklonális anti-CML antitest (Alteon Inc., New York, NY) felhasználásával (16). A CML-meghatározás előtt a szérumszám- és vizelet CML-koncentrációt Proteinase K (17) hozzáadásával enzimatisz hidrolízisnek vetettük alá, hogy a szérumszám- és vizelet CML epitópjai is hozzáférhetővé váljanak az antitestek számára. Mivel a CML a vizeletben túlnyomórészt szabad, nem fehérjéhez kötött formában van jelen, enzimatisz hidrolízisre a vizelet CML-koncentrációjának meghatározásához nem volt szükség. A hidrolizált szérumszám- és natív vizeletmintákat 20-szorosra hígítottuk 20 mmol/l TRIS, 150 mmol/l NaCl

és 0,05 % Tween (ICI America Co., Bridgewater, NJ) tartalmú oldatban (pH 7,4). Az abszolút CML koncentráció meghatározásához N-(karboximetil)-amino-kapronsavat (Alteon Inc., New York, NY) használtuk standardként. Az ELISA lemezeket 1 mg/l glikált bovin szérumszám-albuminnal (AGE-BSA) inkubáltuk 1 órán át. Háromszori kimosást követően a szérumszám-, illetve a vizeletmintákat, valamint a kalibrációs standardokat peroxidázzal konjugált monoklonális anti-CML antiszérumszám-albuminnal inkubáltuk 2 órán keresztül. Újabb háromszori kimosás után a színreakciót 0,3 g/l 2,2'-azino-di-3-etilbenzotiazolin-szulfonsavat és 0,01%-os hidrogén-peroxidot tartalmazó 0,01%-os glicin/citrát pufferrel váltottuk ki. Az abszorbanciát mikrotiter ELISA olvasóban (Multiskan Ascent, Lab-systems, Helsinki, Finland) 405 nm-nél mértük (referencia: 603 nm-nél). A szérumszám-CML-szintet ng CML/mg proteinben, a vizelet-CML-ürítést pedig mg CML/napban adtuk meg.

A szérumban fehérjéhez kötöten, illetve szabad formában keringő CML arányának becsüléséhez mindhárom csoportból (egészséges személyek, normál vesefunkciójú, illetve beszűkült vesefunkciójú betegek) 10 egyén szérumszám-mintájának magas mólsúlyú (HMW) frakcióját Omega Microsep 10 kD filterrel (Pall Gelman Laboratory, Ann Arbor, MI) szeparáltuk. Ezután mind a teljes szérumban, mind pedig a HMW-frakcióban meghatároztuk a CML-koncentrációt és kiszámítottuk a HMW-CML/össz-CML hányadost.

A CML-specifikus kompetitív ELISA szenzitivitása 5 ng CML/ml volt, kevesebb mint 5% intra- és 8% interassay variabilitással. A módszer mind szérumszám-, mind pedig vizeletminták esetében 10-szerestől 40-szeresig terjedő hígítási tartományban bizonyult lineárisnak. Ismert mennyiségű standard visszanyerése szérumból  $102 \pm 13\%$ -os, vizeletből  $101 \pm 4\%$ -os volt.

A három vizsgált csoport (egészséges egyének, normális, illetve beszűkült vesefunkciójú diabetikus betegek) eredményeink összehasonlításához varianciaanalízist alkalmaztunk, post hoc Bonferroni teszttel. A két diabetikus betegcsoport klinikai adatainak összevetéséhez független változós, két szélű, Student-féle t-tesztet, illetve  $\chi^2$  próbát végeztünk. A statisztikai vizsgálatot az SPSS programcsomag segítségével hajtottuk végre (SPSS Inc., Chicago, IL).

**EREDMÉNYEK** A két betegcsoport nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a vércukorháztartás paramétereinek (plazma glükóz, fruktózamin, glikált hemoglobin, hemoglobin A1c), illetve a lipoproteinszintek (szérumszám-triglicerid, koleszterin és HDL-koleszterin) terén. A beszűkült vesefunkciójú diabetikus betegek átlagéletkora és diabetes tartama szignifikánsan magasabb volt a normális vesefunkciójú betegekénél (2. táblázat).

A normális vesefunkciójú betegek szérumszám-AGE-fluoreszcenciája és CML-szintje nem különbözött a kontroll egyénektől. Ugyanakkor beszűkült vesefunkció esetén szignifikánsan emelkedett serum AGE-fluoreszcenciát és CML-szintet, valamint csökkent HMW-CML/össz-CML arányt találtunk (3. táblázat).

Beszűkült vesefunkciójú betegekben a szérumszám-CML-szint és az AGE-fluoreszcencia szignifikáns negatív korrelációt mutatott a becsült kreatininclearance-értékkel (1. ábra) és szignifikáns pozitív korrelációt a szérumszám-kreatinin- és karba-

2. táblázat. Normális vesefunkciójú és beszűkült vesefunkciójú 2-es típusú diabetes mellitusos betegeink adatai

	Normális vesefunkciójú betegek <i>Átlag ±SD</i>	Beszűkült vesefunkciójú betegek <i>Átlag ±SD</i>	Szignifikancia <i>p</i>
n	53	56	–
Nem (nő/férfi)	17/36	29/27	<0,05
Életkor (év)	58,7±8,2	68,6±5,5	<0,01
Diabetestartam (év)	13,9±6,8	18,5±7,6	<0,01
Testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> )	31,1±3,7	29,2±4,9	<0,05
Haemoglobin A1c (%)	7,5±1,6	7,4±1,6	nem szignifikáns
Glikált haemoglobin (%)	9,3±2,4	9,1±2,6	nem szignifikáns
Fruktózamin (μmol/l)	331±90	322±66	nem szignifikáns
Plazmaglükóz (mmol/l)	9,1±3,0	8,9±3,3	nem szignifikáns
Szérumtriglicerid (mmol/l)	2,4±2,2	2,4±1,3	nem szignifikáns
Szérumkoleszterin (mmol/l)	5,5±1,3	5,8±1,4	nem szignifikáns
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,1±0,4	1,0±0,4	nem szignifikáns
Kreatininclearance (ml/min)	103,7±24,6	50,8±16,9	<0,001
Szérumkreatinin (μmol/l)	84,5±15,8	142,4±62,2	<0,001
Szérumkarbamid (mmol/l)	6,3±1,7	10,9±6,0	<0,001
Szérumhúgysav (μmol/l)	241±78	294±120	<0,01
Vizeletalbumin-ürítés (mg/nap)	50±109	91±223	nem szignifikáns

3. táblázat. Diabeteses betegeink szérum-AGE-paramétereit és vizelet-CML-ürítését

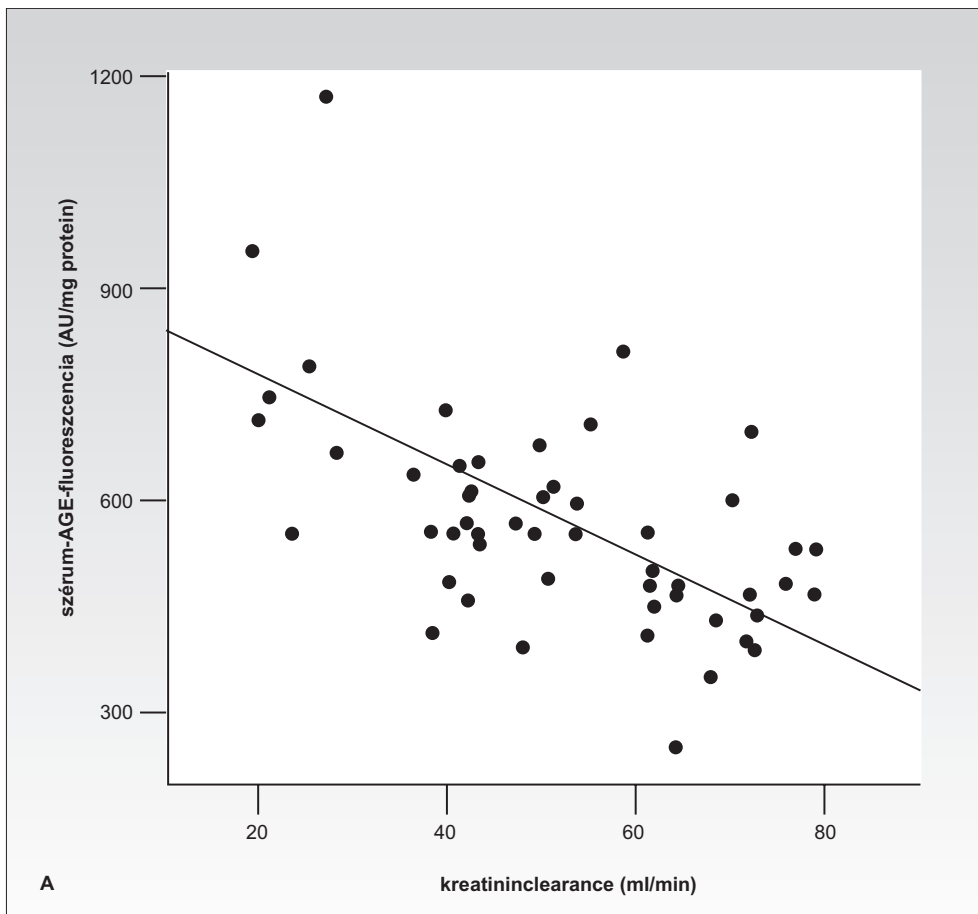
	Egészséges egyének <i>Átlag SD</i>	Normális vesefunkciójú betegek <i>Átlag SD</i>	Beszűkült vesefunkciójú betegek <i>Átlag SD</i>
Szérum-AGE-fluoreszcencia (AU/mg protein)	366±84	448±91	581±175 <sup>a</sup>
Szérum-össz-CML (ng/mg protein)	4,0±0,9	5,5±1,9	6,3±3,6 <sup>b</sup>
Szérum-HMW-CML/össz-CML arány (%)	94,4±8,1	95,1±8,1	81,5±7,5 <sup>a</sup>
Vizelet-CML-ürítés (mg/nap)	1,76±0,62	1,79±0,95	1,33±0,78 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> =  $p < 0,01$  vs. normális vesefunkciójú betegek vagy egészséges egyének

<sup>b</sup> =  $p < 0,01$  vs. egészséges egyének

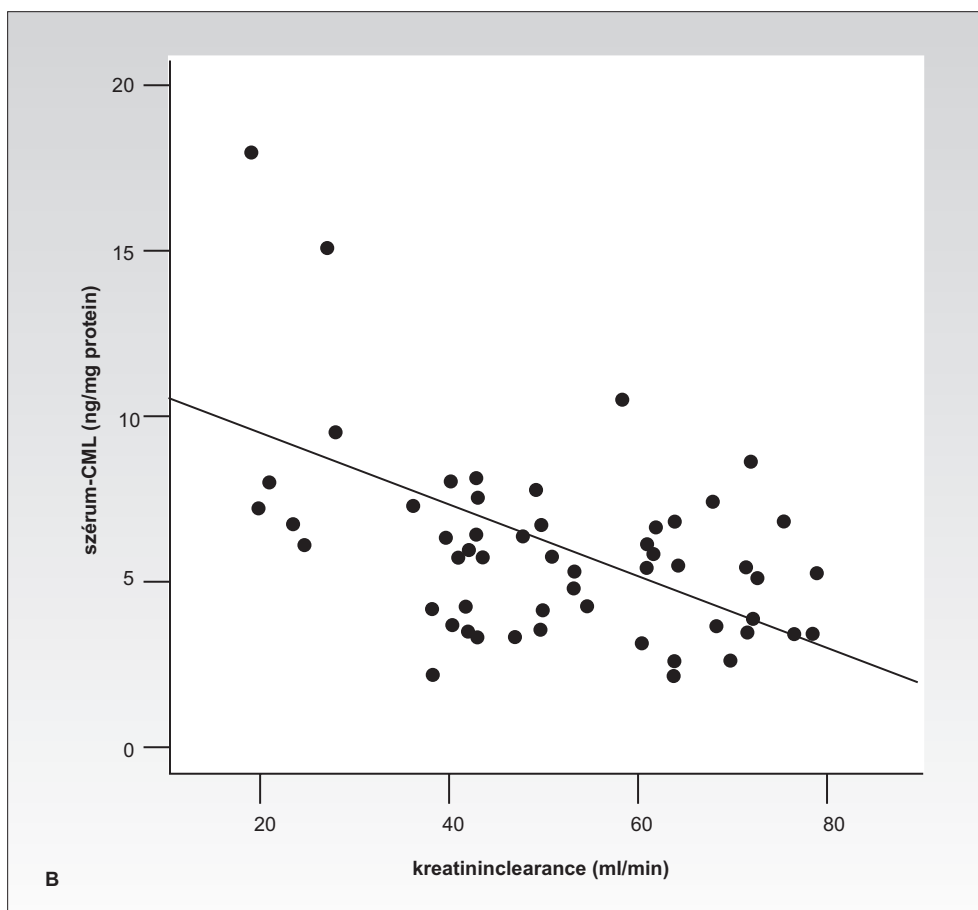
<sup>c</sup> =  $p < 0,05$  vs. normális vesefunkciójú betegek





1. ábra. Szignifikáns inverz korreláció a szérumszén-AGE-szintek és a kreatininclearance között beszűkült vesefunkciójú diabeteses betegekben

A: szérumszén-AGE-fluoreszcencia versus kreatininclearance (n = 56, r = -0,599, p < 0,0001).



B: szérumszén-CML versus kreatininclearance (n = 56, r = -0,481, p < 0,001)

4. táblázat. Szignifikáns korrelációk a szérumszintek és a vesefunkciós paraméterek között beszűkült vesefunkciójú diabeteses betegekben

	Szérumszint	Szérumszint
	AGE-fluoreszcencia	CML
Szérumszint-AGE-fluoreszcencia	–	0,721 <sup>a</sup>
Szérumszint-CML	0,721 <sup>a</sup>	–
Szérumszint-karbamid	0,777 <sup>a</sup>	0,685 <sup>a</sup>
Szérumszint-kreatinin	0,663 <sup>a</sup>	0,635 <sup>a</sup>
Kreatinin-clearance	-0,599 <sup>a</sup>	-0,481 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> = p < 0,0001

<sup>b</sup> = p < 0,001

midszinttel (4. táblázat). Ugyanakkor normál vesefunkció esetén a szérumszint-AGE-szintek nem korreláltak a vesefunkció paramétereivel.

Szignifikáns korreláció mutatkozott a szérumszint-CML-szint és a szérumszint-AGE-fluoreszcencia között mind a kontroll egyénekben (n = 23, r = 0,579, p < 0,005), mind pedig a beszűkült vesefunkciójú betegekben (n = 56, r = 0,721, p < 0,0001). Normál vesefunkciójú betegekben ilyen korreláció nem volt megfigyelhető.

A normális vesefunkciójú diabeteses betegek 24 órás vizelet-CML-ürítése nem különbözött az egészséges egyénétől, míg beszűkült vesefunkció esetén szignifikánsan alacsonyabb CML-ürítést mértünk (3. táblázat). A vizelet-CML-koncentráció nem korrelált a vizeletalbumin-koncentrációval.

A két betegcsoportban nem találtunk összefüggést a szérumszint-AGE-szintek és a következő paraméterek között: vizeletalbumin-ürítés, plazmaglükóz, szérumszint-fruktózamin, glikált haemoglobin, haemoglobin A1c, triglicerid, koleszterin, HDL-koleszterin, testtömegindex, életkor, diabestartam, diabeteses retino- vagy neuropathia, illetve ischaemiás szívbetegegyes jelenléte.

**MEGBESZÉLÉS** Normális vesefunkcióval rendelkező diabeteses betegekben sem emelkedett szérumszint-CML-szintet, sem fokozott AGE-fluoreszcenciát nem találtunk. Ezen eredményünk megerősíti *Yanagisawa és munkatársainak* (9) a szérumszint-AGE-fluoreszcenciára, illetve *Weiss és munkatársainak* (10) és *Daimon és munkatársainak* (18) a szérumszint-CML-szintre vonatkozó megfigyeléseit. Ezzel ellentétben *Schleicher és munkatársai* (8) emelkedett szérumszint-CML-szintet, *Dolhofer-Bliesener és munkatársai* (19) magasabb nem specifikus AGE-szintet írtak le normális vesefunkciójú diabeteses betegekben, ami azzal állhat összefüggésben, hogy a két utóbbi tanulmányban a betegek haemoglobin A1c értéke kifejezetten magas volt. Betegeink jó vércukorkontrollja mellett a szérumszint-AGE-szintek és a haemoglobin A1c közötti korreláció hiányát is magyarázhatja, hiszen az AGE-képződés mértéke és a haemoglobin A1c szint között jelentős mértékű korrelációt csak rossz vércukorkontroll esetén találtak (20).

Beszűkült vesefunkciójú betegekben emelkedett szérumszint-CML-szintet és AGE-fluoreszcenciát találtunk. Az AGE-szin-

tek szignifikáns inverz korrelációt mutattak a kreatinin-clearance-értékekkel. Megfigyelésünk összhangban áll korábbi vizsgálatokkal, melyekben magasabb nem specifikus AGE (19, 21) és előrehaladott oxidációs termék szintekről (22), valamint a glikoxidációs termék pentozidin és a kreatinin szérumszintjének szignifikáns korrelációjáról (11) számoltak be beszűkült vesefunkciójú diabeteses betegekben. A glomerularis funkció már enyhe vesefunkció-romlás esetén is meghatározó tényezővé válik a szérumszint-AGE-szintek szempontjából. A folyamat végét jelentő végstádiumú veseelégtelenségben a szérumszint-CML-szint a normálérték 3–4 szeresét éri el (10, 23). A magas szérumszint-AGE-szintet veseelégtelenségben az AGE-prekurzorok és az AGE-termékek vesén keresztül történő eliminációjának (degradációjának és vizelettel történő excretiójának) csökkenése eredményezi (24, 25). Ennek megfelelően szignifikánsan alacsonyabb vizelet-CML-ritést figyeltünk meg beszűkült vesefunkciójú betegekben. Mivel a vizelettel ürülő CML főként az alacsony molekulásúly-tartományba esik (*R. Schinzel*, nem publikált adatok), veseelégtelenségben főleg az alacsony molekulásúlyú CML szérumszintjének emelkedésére számíthatunk. Vizsgálatunk szerint vesefunkció-romlás esetén valóban megnő a szérumszintben az alacsony molekulásúlyú CML frakció aránya.

A szérumszint-AGE-szint emelkedéséhez beszűkült vesefunkciójú betegek magasabb átlagéletkora is hozzájárulhat. Azonban sem betegekben, sem 107 egészséges önkéntesben (átlagéletkor 35,1 év, életkortartomány 17–73 év, *R. Schinzel*, nem publikált adatok) nem találtunk korrelációt a szérumszint-CML-szint és az életkor között.

A módszerünkkel az egészségesekben mért vizelet-CML-ürítés (1,76±0,62 mg/nap, illetve 0,9±0,4 µg/mg kreatinin) jól közelíti *Knecht és munkatársainak* (26) gázkromatográfiatömegspektrometria módszerrel kapott eredményeit (1,0±0,3 µg/mg kreatinin). Normál vesefunkciójú 2-es típusú diabeteses betegekben azonban nem találtunk fokozott CML-ürítést, míg az említett kutatócsoport emelkedett vizelet CML-ürítésről számolt be 1-es típusú és inzulinnal kezelt 2-es típusú diabeteses betegekben.

Beszűkült vesefunkciójú betegekben csökkent CML-ürítése magyarázhatja az ebben a betegcsoportban megfigyelt magas szérumszint-CML-szintet.

Ismert limitációi ellenére tanulmányunkban a Cockcroft–Gault-formulát alkalmazzuk a kreatininclearance becslésére. Betegeink többsége túlsúlyos, ami a Cockcroft és Gault szerint számított érték túlbecsléséhez vezet. Emiatt a normális vesefunkciójú csoportba soroltak közül néhány betegnek valójában csökkent kreatininclearance-értéke lehet. *De Santo és munkatársai* (27) az alacsony GFR-tartományban túlbecsült, a magas GFR-tartományban pedig alábecsült értékekről számolt be az említett formula alkalmazásával. Ennek ellenére a viszonylag magas esetszám miatt a klasszifikációs hiba elhanyagolható.

Összefoglalva, eredményeink azt mutatják, hogy jól beállított cukoranyagcsere mellett a glikoxidációs termék CML szérumszintje elsősorban a vesefunkciótól függ. A szérum-CML-szint a csökkent vizelet-CML- rítés miatt már a vesefunkció romlásának kezdeti stádiumában megemelkedhet. A keringő glikoxidációs termékek cytotoxikus hatása hozzájárulhat a diabeteses nephropatia kialakulásához és progressziójához.

---

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** Jelen tanulmány az Egészségügyi Tudományos Tanács (pályázati szám: T-06 185/99, [W.I.]) és az „International Exchange Programme for Young Nephrologists” (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany, Prof. Dr. Jörg Vienken, [W.Z.]) támogatásával készült.

---

## IRODALOM

- Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995; 46:223-234.
- Westwood ME, Thornalley PJ. Glycation and advanced glycation endproducts. The glycation hypothesis of atherosclerosis (szerk. Colaco C.) Landes Bioscience, Austin, TX 1997, 57-87.
- Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes* 1999; 48:1-9.
- Monnier VM, Kohn RR, Cerami A. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 82:583-587.
- Odetti P, Pronzato MA, Noberasco G, Cosso L, Traverso N, Cottalasso D. Relationships between glycation and oxidation related fluorescence in rat collagen during aging - an in vivo and in vitro study. *Lab Invest* 1994; 70:61-67.
- Monnier VM, Sell DR, Miyata S, Nagaraj RH, Odetti P, Lapolla A. Advanced Maillard reaction products as markers for tissue damage in diabetes and uremia: Relevance to diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 1992; 29:130-135.
- Vlassara H, Bucala R, Striker L. Biology of disease. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *J Lab Invest* 1994; 70:138-151.
- Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99:457-468.
- Yanagisawa K, Makita Z, Shiroshita K, et al. Specific fluorescence assay for advanced glycation end products in blood and urine of diabetic patients. *Metabolism* 1998; 47:1348-1353.
- Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, et al. Mechanisms for the formation of glycoxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57:2571-2585.
- Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y, et al. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: An advanced glycation end product. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1681-1688.
- Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uremia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994; 343:1519-1522.
- Dawney A, Millar DJ. The pathogenesis and consequences of AGE formation in uraemia and its treatment. *Cell Mol Biol* 1998; 44:1081-1094.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- Müncch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Schinzel R. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35:669-677.
- Mellinghoff AC, Reininger AJ, Wuerth JP, Founds HW, Landgraf R, Hepp KD. Formation of plasma advanced glycation end products (AGEs) has no influence on plasma viscosity. *Diabet Med* 1997; 14:832-836.
- al-Abed Y, Kapurniotu A, Bucala R. Advanced glycation end products: detection and reversal. *Methods Enzymol* 1999; 309:152-72.
- Daimon M, Ono Y, Saito T, et al. Increased serum levels of pentosidine, but not carboxymethyl lysine, in type 2 diabetes without obvious diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1999; 22:877-878.
- Dolhofer-Bliesener R, Lechner B, Deppisch R, Ritz E, Gerbitz KD. Immunological determination of advanced glycosylation end-products in human blood and urine. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:657-664.
- Turk Z, Mesic R, Benko B. Comparison of advanced glycation endproducts on hemoglobin (Hb-AGE) and hemoglobin A<sub>1c</sub> for the assessment of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1998; 277:159-170.
- Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, Yasuda T, Kawano K, Tsukada Y. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41:131-137.
- Witko-Sarsat V, Nguyen Khoa T, Jungers P, Drueke TB, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl1): 76-78.
- Gerdemann A, Lemke HD, Nothdurft A, et al. Low-molecular but not high-molecular advanced glycation end products (AGEs) are removed by high-flux dialysis. *Clin Nephrol* 2000; 54:276-283.
- Gugliucci A, Bendayan M. Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): Evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia* 1996; 39:149-160.
- Miyata T, Ueda Y, Horie K, et al. Renal catabolism of advanced glycation end products: The fate of pentosidine. *Kidney Int* 1998; 53:416-422.
- Knecht KJ, Dunn JA, McFarland KF, et al. Effect of diabetes and aging on carboxymethyllysine levels in human urine. *Diabetes* 1991; 40:190-196
- De Santo NG, Anastasio P, Cirillo M, et al. Measurement of glomerular filtration rate by the 99mTc-DTPA renogram is less precise than measured and predicted creatinine clearance. *Nephron* 1999; 81:136-140.

# Analgeticum-nephropathiában szenvedők psychés jellemzőinek vizsgálata

## *A study of psychological characteristics in analgesic nephropathy*

Pintér István<sup>1</sup>, Osváth Péter<sup>2</sup>, Amma Zoltán<sup>3</sup>, Czégány Zoltán<sup>4</sup>, Ladányi Erzsébet<sup>5</sup>, Mész Mihály<sup>6</sup>,  
Pethő Ferenc<sup>7</sup>, Szabó Júlianna<sup>8</sup>, Török Marietta<sup>9</sup>, Zsom Marianna<sup>10</sup>, Nagy Judit<sup>1</sup>

PTE ÁOK II.sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum<sup>1</sup>, PTE ÁOK Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika<sup>2</sup>,  
Pécs, EuroCare 7 sz. Dialízis Központ<sup>3</sup>, Szekszárd, EuroCare 11 sz. Dialízis Központ<sup>4</sup>, Győr, FMC Dialízis Központ<sup>5</sup>, Miskolc,  
FMC Dialízis Központ<sup>6</sup>, Eger, FMC Dialízis Központ<sup>7</sup>, Salgótarján, FMC Dialízis Központ<sup>8</sup>, Hódmezővásárhely, Gambro  
Dialízis Részleg<sup>9</sup>, Karcag, Nephrológia II. Acute Dialízis Osztály<sup>10</sup>, Szeged

**Levelezési cím:**

Pintér István

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 E-mail: pinteri@bel2.pote.hu

---

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az utóbbi években végzett hazai vizsgálatok szerint az analgeticum-nephropathia (ANP) hazánkban is gyakori oka a krónikus veseelégtelenségnek. A betegség oka a tartós és nagy mennyiségű kombinált fájdalomcsillapító szedés. A szerzők 104 krónikus vesebeteg (47 ANP-s és 57 10 éve egyéb vesebetegségben szenvedő) vizsgáltak speciális kérdőív segítségével. Az ANP-s betegek gyógyszerabúszának háttérében psychés problémák, illetve kóros személyiségjellemzők jeleit kutatták. Vizsgálataikkal megállapítják, hogy az ANP-s betegek lényegesen több psychés problémával rendelkeznek, mint a vizsgált más etiológiájú krónikus vesebetegségű betegek. Rámutatnak, hogy a psychés problémák felismerésével és kezelésével az analgeticumabúsz megelőzhető lenne.

**Kulcsszavak:** analgeticum-nephropathia, gyógyszerabúsz, psychés problémák, depressio

**SUMMARY** According to investigations performed in the last few years analgesic nephropathy is a frequent cause of chronic renal failure in Hungary. The disease is caused by the permanent intake of large quantities of analgesic mixtures. The authors examined 104 patients with chronic renal disease (47 with analgesic nephropathy and 57 with other renal disease) with the help of a special questionnaire. The authors were looking for signs of personality disorder and psychological problems in the background of the chronic analgesic abuse. They found that patients with analgesic nephropathy had much more psychological problems than other patients with different chronic renal diseases. It is emphasized that recognition and treatment of these psychological problems could help to prevent chronic drug abuse.

**Key-words:** analgesic nephropathy, drug abuse, psychological problems, depression

---

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (4-5):269–272.

---

**BEVEZETÉS** Az analgeticum-nephropathia (ANP) lassan progrediáló krónikus vesebetegség, melyet elsősorban kombinált analgeticumok tartós szedése okoz.

A nemzetközi irodalomban az 1950-es évek óta ismert a betegség, melyet az anamnézisben szereplő gyógyszerfogyasztás, a vesepapilla-necrosissal társult krónikus intersitialis nephritis, valamint a jellegzetes radiológiai kép alapján lehet felismerni (1-5). A betegség jellegzetességeiről az Orvosi Hetilapban már beszámoltunk (6).

Ugyancsak e lapban ismertettük a több mint 20 hazai dialízis központ bevonásával készült országos vizsgálat eredményeit is, mely szerint a végstádiumú veseelégtelenség közel 4%-ának háttérében az ANP áll hazánkban (7).

Jelen vizsgálatunkkal egyrészt arra kerestük a választ, hogy megállapítható-e valamilyen psychés probléma az ANP kialakulásához vezető krónikus gyógyszerfogyasztás háttérében, másrészt célul tűztük ki a betegek személyiségjellemzőinek feltárását is. Mivel a krónikus somaticus betegség fennállása

jelentős rizikófaktort jelenthet másodlagos psychés tünetek kialakulása szempontjából, vizsgálatunkban kontrollcsoportként más etiológiájú krónikus vesebetegségben szenvedők szerepeltek. Hipotézisünk az volt, hogy az ANP-ben szenvedők esetében psychés problémák is szerepet játszhatnak a krónikus vesebetegség kialakulásának hátterében.

**BETEGANYAG ÉS MÓDSZER** A vizsgálat 9 dialízis központ 104 betegének bevonásával történt, közülük 47-en ANP-ben, míg 57-en más krónikus vesebetegségben szenvedtek, a páciensek közül 69 veseelégtelenség miatt krónikus dialízis kezelésben részesült. A legfontosabb demográfiai adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgálat a helyi Etikai Bizottság engedélyével zajlott. A betegek bejegyzésüket követően kerültek bevonásra, ekkor a pszichiátriai és somaticus anamnézis felvétele történt. A betegek psychés állapotának felmérésére két tesztet és egy tünetlistát alkalmaztunk. A tünetlistában harminchat gyakori somatisációs tünetet (különböző fájdalomok, szorongás vegetatív tünetei stb. – összesen 22), illetve psychés panaszokat (szorongás, feszültség, koncentrációs zavar, feledékenység stb. – összesen 14) soroltunk fel és ezeknek a megelőző hónapban való előfordulását jelölték a páciensek. A Beck Depressziós Kérdőív (8) önkitöltő jellegű, 22 kérdést tartalmaz, ezek a depresszió legfontosabb somaticus (fogyás, étvágytalanság, al-

vászavar, fáradékonyság, szexuális zavar) és psychés aspektusait (reménytelenség, önvádolás, bűntudat, szomorúság, insufficientiaérzés stb.) tartalmazzák. Fentiekén kívül a betegek személyiségének vizsgálatára az Ammon-féle Én-Struktúra-Testet használtuk fel, mely Ammon, német pszichoanalitikus humánstrukturális személyiségkonceptióján alapul (9). E teszttel az mérhető, hogyan fogja fel a beteg saját magatartását az agresszióra, szorongásra, nárcizmusra és az énelhatárolódásra vonatkozóan, valamint az is kideríthető, hogy ezen Én-funkciókban a konstruktív, a destruktív, illetve a deficitális komponensek milyen egyensúlyi állapotban helyezkednek el. A kérdőív önminősítő skálának tekinthető, mely 196 állítást tartalmaz. A teszt kitöltése során az egyénnek önmagát úgy kell megítélnie, hogy eldönti vajon az adott állítást önmagára igaznak tartja-e vagy sem. A teszt eredetileg német nyelven készült, magyar adaptálását a POTE Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika munkatársai végezték el (10). Értékelését egy e célra készült számítógépes programmal végeztük.

A páciensek által kitöltött kérdőívek feldolgozását a Microsoft Excel 7.0., a statisztikai elemzést az SPSS Windows 7.5. számítógépes programokkal végeztük, Mann-Whitney, valamint keresztábrák ( $\chi^2$  próba) alkalmazásával.

**EREDMÉNYEK** A páciensek pszichiátriai jellemzőit vizsgálva kiderült, hogy az ANP-ok családi (14,9 vs. 7%) és sze-

1. táblázat. A minta legfontosabb jellemzői

Jellemzők	Analgeticus nephropathiás páciensek		Más vesebetegségben szenvedők	
	n	%	n	%
Nem				
férfi	9	20	24	42
nő	38	80	33	58
Korátlag $\pm$ SD (szórás)	57,81 $\pm$ 13,8 (25-79)		55,47 $\pm$ 13,31 (23-78)	
	56,78 $\pm$ 12,84 (37-75)		53,21 $\pm$ 12,61 (23-76)	
	58,05 $\pm$ 14,17 (25-79)		57,12 $\pm$ 13,75 (28-78)	
Iskolai végzettség				
alapfokú	20	42,6	24	42,1
középfokú	21	44,7	26	45,6
felsőfokú	6	12,7	7	12,3
Családi állapot				
sosem volt házas	3	6,4	5	8,8
özvegy	12	25,5	10	17,5
elvált, külön élő	3	6,4	4	7
házas, együttélő	29	61,7	38	66,7
Foglalkozás				
aktív munkaviszony	9	19,1	9	15,8
munkanélküli	1	2,1	0	0
nem aktív kereső (diák, háziasszony stb.)	3	6,4	2	3,5
nyugdíjas, rokkantnyugdíjas	34	72,3	46	78,7
A vesebetegség fennállásának időtartama (év) átlag $\pm$ SD (szórás)	5,04 $\pm$ 6,48 (0-31)		10,54 $\pm$ 9,48 (1-42)	

mélyes anamnézisében (36,2 vs. 8,8% –  $\chi=10,208$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ) lényegesen gyakoribb volt pszichiátriai problémák előfordulása, mint a többi vesebetegnél. A korábbi pszichiátriai zavarok között a depressio volt a leggyakoribb, mely az ANP-s betegek közel 30%-ának anamnézisében szerepelt (29,8 vs. 7% –  $\chi=12,613$ ,  $df=3$ ,  $p<0,01$ ). Az ANP-ben szenvedők közel kétharmada élete során tartósan szedett pszichofarmakonokat, míg a másik csoportnak csak alig több mint a negyede (61,7 vs. 26,3% –  $\chi=13,215$ ,  $df=1$ ,  $p<0,0001$ ). A pszichofarmakonok közül mindkét betegcsoportban a sedatohypnoticumok (elsősorban benzodiazepinek és mebroamat) szedése volt a leggyakoribb, a hangulatjavítók aránya lényegesen kisebb volt.

Érdekes módon a jelenlegi pszichofarmakon szedésben nem volt jelentős különbség a két csoport között, a betegek valamivel több mint harmada részesült pszichiátriai medikációban a vizsgálat idején. Az egyes gyógyszerek megoszlása hasonló volt a korábbi pszichofarmakon szedésnél észlelthez.

A tünetlista tételeit illetően az ANP-ben szenvedők nagyobb gyakorisággal számoltak be mind testi (10,8 vs. 7,32 tünet,  $p<0,01$ ), mind lelki problémákról (4,53 vs. 3,35 tünet,  $p<0,08$ ). Szignifikánsan nagyobb gyakorisággal jelent meg a fejfájás, szédülés, gyengeség, szívdobogásérzés és emésztési problémák, valamint az alvászavar, levertség, idegesség, feledékenység és a döntésképtelenség. Az ANP-s betegek a Beck-tesztben is magasabb átlagértéket értek el (12,6 vs. 10,36,  $p<0,05$ ). A teszt összpontszáma alapján az ANP-s betegek között lényegesen kisebb arányban voltak azok (34 vs. 54,4% –  $\chi=4,304$ ,  $df=1$ ,  $p<0,05$ ), akik mentesek voltak a depressziós tünetektől (összpontszám 9 alatt).

Az Ammon-féle Én-Struktúra-Teszt több faktorában is különbséget észleltünk a két betegcsoport között, ezek közül több statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult. Az ANP-s betegek a konstruktív agresszió és szorongás, illetve a belső és külső enelhatárolódás esetében alacsonyabb, míg a destruktív szorongás, valamint a destruktív és deficites nárcizmus faktorában magasabb értékeket mutattak.

**MEGBESZÉLÉS** Eredményeink igazolni látszanak azt a hipotézisünket, hogy az ANP-ben szenvedők lényegesen több psychés problémával küzdenek, mint a más etiológiájú vesebetegség miatt kezelt páciensek. Az ANP-s betegek anamnézisében jelentős gyakorisággal szerepelt hangulatzavar és pszichofarmakonok rendszeres szedése. A depressio magas gyakorisága ellenére azonban a gyógyszerek között legnagyobb arányban az altató-nyugtató szerek szerepeltek, ez a tény pedig a depressio fel nem ismerésének, illetve alulkezelésének lehetőségére hívja fel a figyelmet. A jelenlegi testi-lelki állapot vonatkozásában az ANP-s betegeket a somaticus és psychés tünetek szignifikánsan magasabb száma jellemezte, különös tekintettel a jelentősebb depressziós tünetekre. A szer-teágazó somaticus panaszok egyrészt a depressio „maszkírozott” tünetei lehetnek, másrészt az alapbetegségből is eredhetnek és a páciensek gyötrelmeinek fokozódásán keresztül hozzájárulhatnak a depressio súlyosbodásához. A személyiség-faktorok vonatkozásában is figyelemre méltó eltéréseket észleltünk, melyek Ammon személyiségmodellje alapján értelmezhetők. Az ANP-ben szenvedők esetében az alacsony konstruktív és a magas destruktív szorongás érzelmkezelési

zavart jelezhet, az ezzel járó fokozott vegetatív eltérések a tünetlistában is megjelentek. Szintén az érzelmek differenciálásának zavarát jelezheti a személyiség befelé történő elhatárolódásának alacsony mértéke. A nárcizmus destruktív és deficites komponensének magasabb értékei pedig önmaguk elfogadásának, illetve az önérvényesítés zavarát jelezhetik.

Érdekes eredményt jelent, hogy a vizsgálat időpontjában a pszichofarmakon szedés gyakoriságában viszont nem találtunk különbséget a két csoport között, mint ahogy ezen belül az egyes gyógyszertípusok esetében sem – mindkét mintában a sedatohypnoticumok szedése volt a leggyakoribb. Ez pedig – a teszteredmények figyelembevételével együtt – arra utalhat, hogy a krónikus vesebetegek között – ennek etiológiai hátterétől függetlenül is – megjelenhetnek gyógyszeres kezelést is szükségessé tevő psychés panaszok – főleg a szorongás, mely így a krónikus somaticus betegség következményeként is értelmezhető. Komolyabb depressziós tünetek viszont elsősorban az ANP-s csoportra voltak jellemzőek, ennek ellenére alacsony volt a hangulatjavító medikációban részesülők aránya. Ez talán – az anamnesztikus adatokhoz hasonlóan – arra utal, hogy a hangulatzavar tünetei többnyire nem kerülnek felismerésre, így adekvát szakellátás (pszichiáter, pszichológus bevonásával) sem történik. A páciensek pedig pusztán tüneti terápiában (feszültségoldás, alvás javítása) részesülnek.

Az eredményeket röviden összegezve vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy az ANP-ben szenvedők körében jelentős gyakorisággal szerepelnek psychés zavarok, különösen a depressziós tünetek. Az egyes betegcsoportok összehasonlítása során nyert különbségek alapján úgy tűnik, hogy az ANP-s betegek esetében a psychés panaszok nem pusztán a krónikus somaticus betegség következményének tekinthetők. Ezt támasztja alá azon eredményünk is, hogy ezen csoportban a vesebetegség fennállásának átlagos ideje jelentősen kisebb – alig fele volt a másik csoporténak. Erre utalnak továbbá a személyiségteszt értékelése során nyert eltérések is. Ennek értelmezése azonban csak óvatossággal történhet, annyi azonban mindenképpen megállapítható, hogy az ANP-s betegek esetében észlelt jellemzők (szorongás, érzelmkezelési problémák, önérvényesítési zavarok) rizikót jelenthetnek a psychés, illetve somatisációs tünetek kialakulása szempontjából. Úgy gondoljuk, hogy ezen tényezők pontosabb feltérképezése céljából további, nagyobb beteganyagon végzett, illetve részletesebb pszichológiai módszerekkel történő vizsgálatok szükségesek.

A szakirodalomból jól ismert, hogy az ANP kialakulásában a tartósan fennálló testi panaszok kezelésére alkalmazott medikáció (fájdalomcsillapítók) játssza a főszerepet. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy sok esetben a krónikus analgeticumabusus kialakulásának hátterében psychés problémák, illetve ezek fel nem ismerése vagy alulkezelése is szerepet játszhat. A vesebetegség kialakulásával párhuzamosan pedig a somaticus és psychés tényezők együttesen tehetők felelőssé a páciensek lelki állapotának további romlásáért. Így a prevencióban és a terápiában elengedhetetlennek tűnik a pszichiáterek, illetve pszichológusok bevonása, hiszen csak a multidiszciplináris megközelítéssel válhat lehetővé ennek az életminőséget jelentősen rontó és a pácienseknek sok szenvedést okozó betegségnek a megelőzése, illetve a már kialakult ANP további progressziójának megakadályozása. Így a páciensek tüneteinek enyhítésén túl lehetővé válik életminőségük javítása is.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** Szerzők köszönik Szentesi Márta orvostanhallgatónak az adatok feldolgozásában nyújtott segítségét.

---

## IRODALOM

1. Spühler O, Zollinger HU. Die chronisch-interstitielle nephritis. *Z Klin Med* 1953;151:1-50.
2. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy - still a problem? *Nephron* 1993; 64: 505-513.
3. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998; 338:446-452.
4. Elseviers MM, Bosteels V, Cambier P. Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: Results of the Belgian study. *Nephrol Dial Transplant*, 1992; 7:479-486.
5. Nanra RS. Analgesic-related renal disease. In: Perspectives and advances in clinical nephrology. Syllabus. XIVth Intern. Congr. Nephrol. Sydney, 1997;53-56. old.
6. Pintér I, Nagy J. Analgetikum nephropathia. *Orv Hetil* 1998; 139:2839-2842.
7. Pintér I, Mátyus J, Czégán Z, és mtsai.: Analgetikum-nephropathia előfordulása krónikus veseelégtelenség miatt dializált betegekben Magyarországon. *Orv Hetil*, 200; 142:1001-1005.
8. Ammon G. Handbuch der Dynamischen Psychiatrie 2. Ernst reinhard Verlag, München-Basel, 1982.
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
10. Kóczán Gy, Fekete S, Osváth P, Ozsváth K. The adaptation of Ego-Structure test developed by G. Ammon in Hungary. The process of validation and first results. *Dynamic Psychiatry* 1991; 24:5/6. 298-307.

# Nem enzimatis glikáció és oxidatív stress IgA-nephropathiában

## *Non-enzymatic glycation and oxidative stress in IgA nephropathy*

\*Vas Tibor<sup>1</sup>, \*Wagner Zoltán<sup>1</sup>, Kovács Tibor<sup>1</sup>, Wittmann István<sup>1</sup>, Reinhard Schinzel<sup>2</sup>, August Heidland<sup>3</sup>, Rosemarie Kientsch-Engel<sup>4</sup>, Nagy Judit<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar II. sz. Belklinika és Nephrológiai Centrum, Pécs, Hungary<sup>1</sup>  
Physiological Chemistry I, University of Würzburg, Würzburg, Germany<sup>2</sup>, Department of Medicine, University of Würzburg,  
Würzburg, Germany<sup>3</sup>, Roche Diagnostics, Penzberg, Germany<sup>4</sup>

### Levelezési cím:

Nagy Judit

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta utca 1.

Telefon: +36 72 536 050 Fax: +36 72 536 051 E-mail: nagyju@bel2.pote.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az IgA-nephropathia (NP) a leggyakoribb primer glomerulonephritis, melyet lassú progresszió jellemez; átlag 20 évvel az első tünetek megjelenése után a betegek 20–50%-ában végstádiumú veseelégtelenség mutatható ki. Korábban IgA-nephropathiás betegek vörösvérsejtjeiben fokozott oxidatív stresszt és csökkent antioxidáns kapacitást észleltünk. Jelen vizsgálatok célja a nem enzimatis glikáció és az oxidatív stress összefüggésének megítélése, valamint ezen paraméterek és a vese-funkció közötti kapcsolat analízise volt. 88 IgA-nephropathiás betegben vizsgáltuk a nem enzimatis glikáció megítélésére az ún. előrement glikációs végtermékre (advanced glycation endproducts, AGE) jellemző fluoreszcens intenzitást nagyságát és az N<sup>ε</sup>-(karboximetil)-lizin (CML) koncentrációját, az oxidatív stress mérésére pedig a tiobarbitursav reaktív szubsztanciák (TBARS) szintjét. Az AGE-re specifikus fluoreszcens intenzitás a kontrollcsoportban mért értékeknél szignifikánsan magasabb volt a jó és a csökkent vese-funkciójú betegekben is (1703±51 ö.e. vs. 2026±95 ö.e. vs. 2628±176 ö.e.; p<0,001). Hasonló tendenciát észleltünk a CML koncentrációjában (334±12 ng/ml vs. 438±18 ng/ml vs. 563±36 ng/ml; p<0,001), valamint a TBARS mennyiségében is (0,49±0,02 μmol/l vs. 1,00±0,08 μmol/l vs. 1,15±0,10 μmol/l; p<0,001). Az összes IgA-nephropathiás betegben szignifikáns kapcsolat volt a kreatininclearance és az AGE-re specifikus fluoreszcencia (r=-0,39, p<0,05), a kreatininclearance és a CML (r=-0,29, p<0,05) között, az AGE-re specifikus fluoreszcencia és a TBARS (r=0,27, p<0,05), valamint az AGE-re specifikus fluoreszcencia és a CML (r=0,36, p<0,05) között. A

**SUMMARY** IgA nephropathy (IgA NP) is the most common form of primary glomerulonephritis with relatively slow progression. In 20-50 % of the patients end stage renal disease develops 20 years after the appearance of the first symptoms. We found previously enhanced oxidative stress and decreased antioxidant capacity in the red blood cells of IgA NP patients. The aim of this study was the assessment of the connection between non-enzymatic glycation and oxidative stress, and that between these parameters and renal function. The advanced glycation end product (AGE) specific fluorescent intensity, the concentration of N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)-lysine (CML) and the level of thiobarbituric-acid reactive substances (TBARS) were measured in 88 IgA nephropathy patients. The AGE specific fluorescent intensity was significantly higher in patients with normal and decreased renal function compared to control group (2026±95 a.u. vs. 2628±176 a.u. vs. 1703±51 a.u., p<0.001). Similar tendency was observed in case of CML (438±18 ng/ml vs. 563±36 ng/ml vs. 334±12 ng/ml, p<0.001) and TBARS (1.00±0.08 μmol/l vs. 1.15±0.10 μmol/l, vs. 0.49±0.02 μmol/l, p<0.001). In all of the IgA nephropathy patients significant correlation was found between creatinine clearance and AGE specific fluorescent intensity (r=-0.39, p<0.05), creatinine clearance and CML (r=-0.29, p<0.05), the AGEs and TBARS (r=0.30, p<0.05) and between AGEs and CML (r=0.36, p<0.05). Significant correlation was also found between creatinine clearance and AGEs (r=-0.57, p<0.05), creatinine clearance and TBARS (r=-0.38, p<0.05), AGEs and CML (r=0.46,



csökkent vesefunkciójú IgA-nephropathias betegekben is szignifikáns kapcsolat volt a kreatininclearance és a nem enzimatis glikációs végtermékek ( $r=-0,57$ ,  $p<0,05$ ), a nem enzimatis glikációs végtermékek és a CML ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ), valamint a nem enzimatis glikációs végtermékek és a TBARS ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) között. A nem enzimatis glikációs végtermékek és a CML, valamint a TBARS szintje szignifikánsan magasabb IgA-nephropathiában (már normális vesefunkció esetén is), ami arra utalhat, hogy a fokozott nem enzimatis glikáció és oxidatív stressz szerepet játszhat az IgA-nephropathia patogenezisében és progressziójában.

**Kulcsszavak:** nem enzimatis glikációs végtermékek (AGE), IgA nephropathia, nem enzimatis glikáció, oxidatív stressz

$p<0.05$ ) and AGEs and TBARS ( $r=0.48$ ,  $p<0.05$ ) also in patients with decreased renal function. The level of AGEs, CML and TBARS is significantly higher in IgA nephropathy (even in patients with normal renal function), which indicates, that elevated non-enzymatic glycation and oxidative stress may play a role in the pathogenesis and progression of IgA nephropathy.

**Key-words:** advanced glycation end product, IgA nephropathy, non-enzymatic glycation, oxidative stress

## HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2002; 6 (4-5):273–277.

**BEVEZETÉS** A nem enzimatis glikáció egy, a szervezetben rendszeresen lezajló kémiai folyamat, melynek során glükóz keton- vagy aldehids csoportja és szabad aminos csoport lép reakcióba egymással (1, 2). Első lépésben Schiff-bázis keletkezik, mely spontán átalakul ún. Amadori-termékké, majd további molekuláris átrendeződések után ún. glikációs végtermékek (ismert angol nevén advanced glycation end products, AGE) keletkeznek.

A néhány ismert szerkezetű AGE egyike az N<sup>c</sup>-(karboximetil)-lizin (CML). Utóbbi időben mutatták ki, hogy a legtöbb AGE, így pl. a CML oxidatív stressz során is keletkezhet (3, 4). Az AGE-termékek egy része fluoreszcens úton 370 nm-es excitációnál és 440 nm-es emisszionál mérhető. A CML nem fluoreszkál, de egy általunk újonnan kifejlesztett ELISA rendszerrel már kvantitatíve mérhető (5).

Az AGE-termékek egyedül a vesén át eliminálódnak a szervezetből, ezért a vesefunkció károsodása esetén mennyiségük emelkedik a keringésben (1, 6). Emellett a szérumban AGE-szint diabetes mellitusban és a kor előrehaladásával is megnő (2, 3).

Az IgA-nephropathia (NP) a leggyakoribb krónikus glomerulonephritis forma. 20 évvel a betegség felismerése után a betegek 20–50%-ában krónikus végstádiumú veseelégtelenség alakul ki (7, 8). Ezért a betegség progresszióját előidéző vagy azzal összefüggő tényezők kutatása elsőrendű fontosságú.

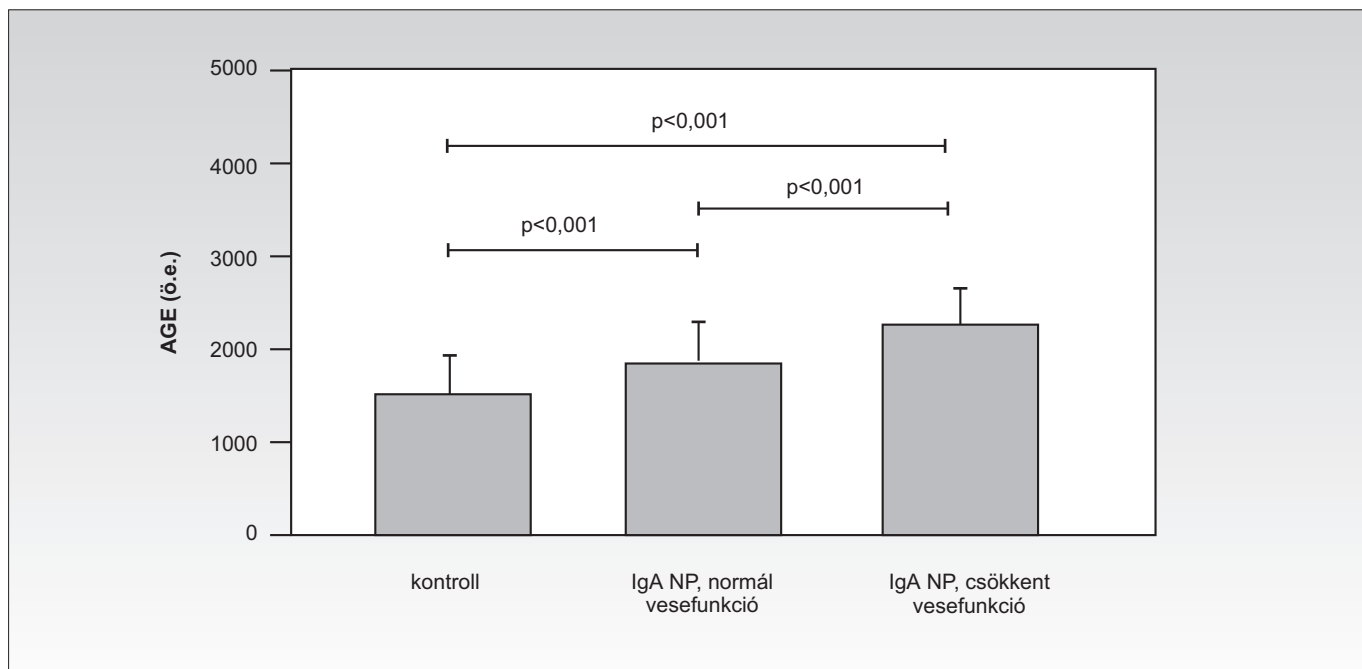
Az utóbbi időben derült ki, hogy az IgA NP-nak már korai szakaszában inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia mutatható ki (9, 10). Az IgA NP és a diabetes mellitus együttes előfordulása sem ritka. Ugyanakkor nincsenek adatok a kóros cukoranyagcsere során gyakran keletkező AGE-termékek szérumszintjéről és az oxidatív stressz (egyéb) paramétereiről. Ezért jelen munkánkban részben a nem enzimatis glikációt vizsgáltuk a fluoreszkáló AGE-termékek és a CML szérumban koncentrációjának mérésével. Az oxidatív stressz megbecsülésére pedig a tiobarbitursav-reaktív szubsztanciákat (TBARS) határoztuk meg. Mivel a vese központi szerepet játszik az AGE-termékek katabolizmusában, ezért a kapott értékeket a vesefunkció ismeretében is analizáltuk.

**ANYAG ÉS MÓDSZER** A vizsgálatokat 88 szövettanilag igazolt IgA-nephropathiás betegnél végeztük el. Azok a betegek, akiknél a glomerularis IgA lerakódásnak másodlagos oka volt (elsősorban alkoholos májcirrhosis, Schönlein–Henoch-purpura, systemás lupus erythematosus stb.) nem szerepeltek a vizsgálatban. A betegeket vesefunkciójuk alapján két csoportba osztottuk. Az első csoportba ( $n=54$ ) a normál vesefunkciójú (kreatininclearance  $104,1\pm 2,9$  ml/min), a másik csoportba ( $n=34$ ) a csökkent vesefunkciójú (kreatininclearance  $50,5\pm 3,3$  ml/min) betegek tartoztak. A kontrollcsoportot 97 egészséges, normális vesefunkciójú (kreatininclearance  $105,2\pm 2,4$  ml/min) önkéntes (28 nő és 69 férfi, átlag életkor  $32,11,1$  év) alkotta.

A szérumban lévő nem enzimatis glikációs végtermékek szintjének mérésére az ún. AGE-specifikus fluoreszcens intenzitás nagyságát és a CML koncentrációját határoztuk meg. Az AGE-specifikus fluoreszcens intenzitás mérését fluoreszcens spektrofotométerrel végeztük (Hitachi F-4500). Az eredményeket egy relatív fluoreszcens egységgel, az általánosan elfogadott, ún. önkényes egységgel (ö.e.) fejeztük ki. Az excitációs hullámhossz 370 nm, az emissziós 440 nm, a részélesség mind az excitáció, mind az emisszió tekintetében 10 nm volt. A CML szérumszintjét kompetitív ELISA-módszerrel vizsgáltuk (5). Az oxidatív stressz mérésére a TBARS szintjét határoztuk meg *Jentzsch* módszerének módosított fluoreszcens változatát alkalmazva (11).

A kreatininclearance-t a Cockcroft–Gault-formula segítségével számítottuk ki (12).

**STATISZTIKAI ANALÍZIS** A normál és a csökkent vesefunkciójú IgA NP-s csoportban, valamint a kontrollcsoportban mért AGE-specifikus fluoreszcens intenzitás, a CML- és a TBARS-értékek közötti különbségek vizsgálatára a varianciaanalízis módszerét alkalmaztuk (ANOVA) SPSS statisztikai program segítségével. A vesefunkció, valamint az AGE-k és a TBARS közötti kapcsolatot egyszerű korrelációs számítással vizsgáltuk. A korrelációs együtthatókat korra standardizáltuk (parciális korrelációs együttható). Szignifikáns eltérésnek a



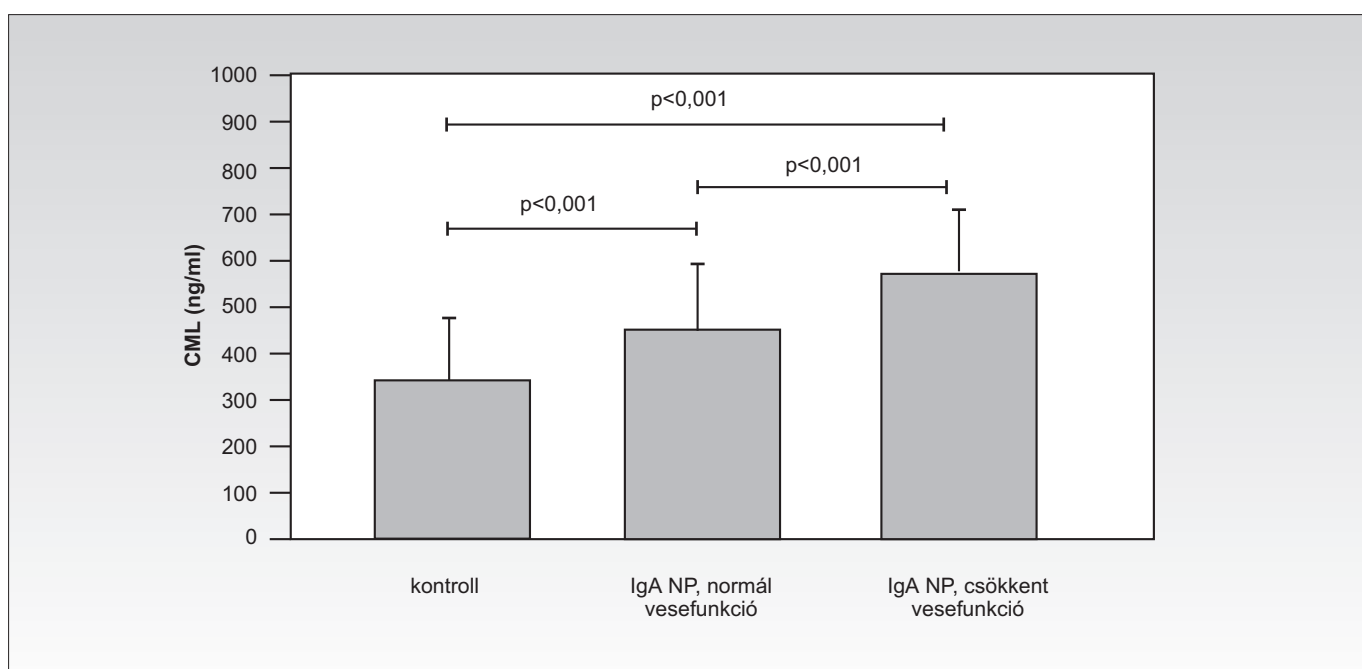
1. ábra. Az AGE-specifikus fluoreszcens intenzitás nagysága a különböző csoportokban

$p < 0,05$ -t tekintettük, az adatokat átlag  $\pm$ SEM formában adtuk meg, hacsak másként nem jelöljük.

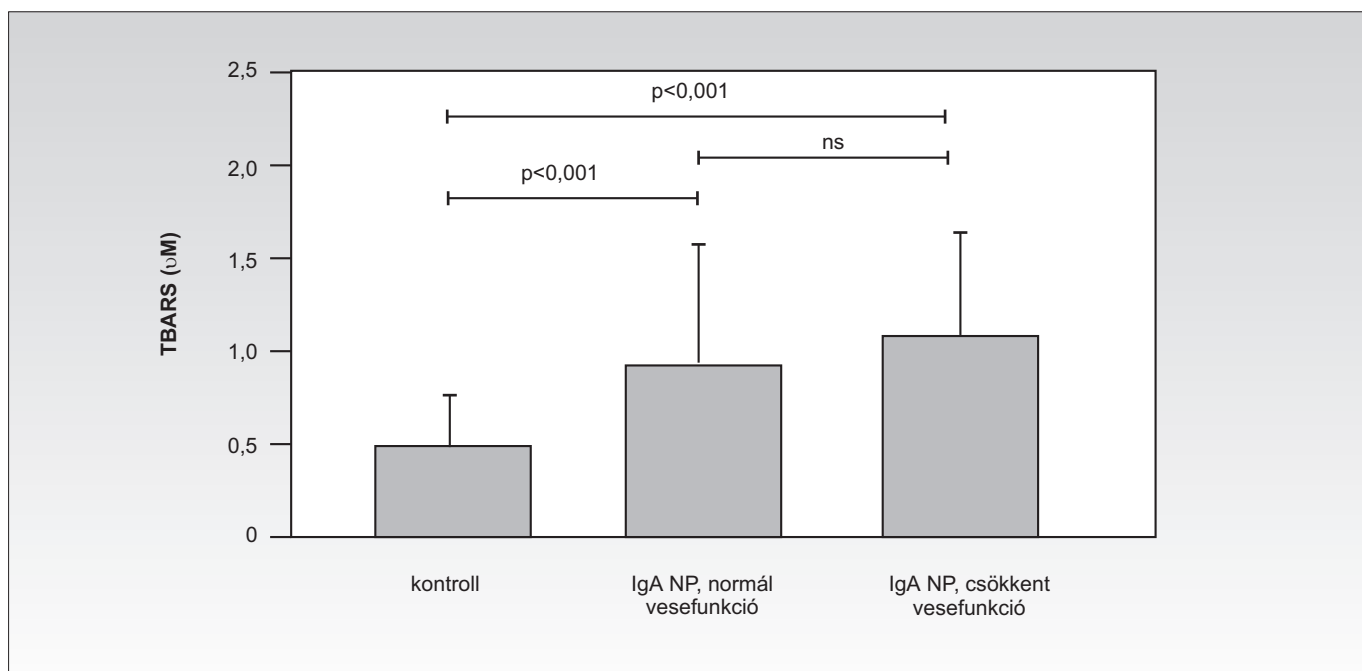
**EREDMÉNYEK** Az AGE-specifikus fluoreszcens intenzitás mind a jó vesefunkciójú, mind a csökkent vesefunkciójú IgA-nephropathiás betegekben szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollcsoportban ( $2026 \pm 95$  ö.e.,  $2628 \pm 176$  ö.e., vs.

$1703 \pm 51$  ö.e., mindkét esetben  $p < 0,001$ ). A csökkent vesefunkciójú csoportban mért érték szignifikánsan magasabb volt, mint a jó vesefunkciójú csoportban észlelt érték ( $p < 0,001$ ) (1. ábra).

Szintén szignifikánsan magasabb CML-koncentrációt mérünk mind a jó, mind a csökkent vesefunkciójú csoportokban a kontrollokhoz viszonyítva ( $438 \pm 18$  ng/ml,  $563 \pm 36$  ng/ml vs.



2. ábra. A N<sup>ε</sup>-(karboximetil)-lizin (CML) szérumszintje a különböző csoportokban



3. ábra. A szérumban tiobarbitursav reaktív szubsztanciák (TBARS) értékei a különböző csoportokban

334±12 ng/ml, mindkét esetben  $p<0,001$ ). A csökkent vesefunkciójú csoportban mért érték itt is szignifikánsan magasabb volt, mint a jó vesefunkciójú csoportban ( $p<0,001$ ) (2. ábra).

Az oxidatív stressz mértékére jellemző TBARS-érték szignifikánsan magasabbnak bizonyult mindkét IgA-nephropathiás csoportban a kontrollcsoportokhoz képest (1,00±0,08 µmol/l, 1,15±0,10 µmol/l, vs. 0,49±0,02 µmol/l,  $p<0,001$ ) azonban nem észleltünk szignifikáns különbséget a két IgA-nephropathiás csoport között (3. ábra).

A csökkent vesefunkciójú IgA NP-s csoportban negatív korrelációt észleltünk a kreatininclearance, valamint az AGE specifikus fluoreszcencia ( $r=-0,57$ ,  $p<0,05$ ) és a kreatininclearance és a TBARS ( $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ) között. Ebben a csoportban az AGE-specifikus fluoreszcencia, valamint a CML- ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ) és a TBARS értékek ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) között is szignifikáns kapcsolat volt.

A normál vesefunkciójú csoportban nem találtunk szignifikáns korrelációt az AGE-paraméterek és a kreatininclearance értékek között.

Amennyiben az IgA NP-s betegeket egy csoportnak vettük ( $n=88$ ), szignifikáns kapcsolat volt a kreatininclearance és az AGE-specifikus fluoreszcencia ( $r=-0,39$ ,  $p<0,05$ ), a kreatininclearance és a CML ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ) között. Továbbá szoros összefüggést észleltünk az AGE és a TBARS ( $r=0,30$ ,  $p<0,05$ ) valamint az AGE és a CML ( $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ) között.

Az egészséges kontrollokban is szignifikáns kapcsolat volt a kreatininclearance és az AGE ( $r=-0,20$ ,  $p=0,05$ ), valamint a kreatininclearance és a CML között ( $r=-0,24$ ,  $p<0,05$ ). Továbbá hasonló összefüggést észleltünk a CML és a TBARS között ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ).

Az életkor és az AGE-szint szignifikáns összefüggést mutatott az egészségesekben ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ) és a normál vese-

funkciójú betegekben ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ), de ez az összefüggés megszűnt a csökkent vesefunkciójú betegekben ( $r=0,13$ ). Nem volt szignifikáns kapcsolat az életkor és a CML, valamint a TBARS-szintek között egyik életkorban sem.

**MEGBESZÉLÉS** Jelen vizsgálatunkkal szignifikánsan magasabb szérumban fluoreszkáló AGE- és CML-szinteket észleltünk a normál és a csökkent vesefunkciójú IgA NP-s betegekben, mint az egészséges kontrollokban. IgA NP-ban hasonló vizsgálatok még nem történtek, de normál vesefunkciójú diabetes mellitusos betegekben is szérumban CML-emelkedést (13) és nem specifikus AGE emelkedést észleltünk (14). Csökkent vesefunkciójú diabetes mellitusos betegekben a közelmúltban végzett vizsgálattal a szérumban fluoreszkáló AGE- és CML-szint növekedését találtuk (5). Ezek az eredmények megegyeznek más szerzők vizsgálati leleteivel is, melyek során nem specifikus AGE (14, 15) és ún. előrement oxidációs fehérje termék (advanced oxidation protein product, AOPP) szintjének (16) emelkedését látták csökkent vesefunkciójú diabetes mellitusos betegekben. Csökkent vesefunkciójú IgA NP-s betegekben szignifikáns negatív korrelációt találtunk a vesefunkció és az AGE-specifikus fluoreszcencia, illetve a TBARS értékek között. Hasonló megfigyelést közöltek csökkent vesefunkciójú diabeteses betegekben. Sugiyama és munkatársai szignifikáns negatív korrelációt találtak az AGE-paraméterek és a GFR értékek között, akárcsak mi IgA NP-ban (17).

Jelen vizsgálati eredményeink kiegészítik korábbi észleleteinket, melyek során IgA NP-s beteg perifériás vvt-iben fokozott lipidperoxidációt, Hgb- és GSH-oxidációt és csökkent antioxidáns kapacitást mértünk (18). Chen és munkatársai pedig IgA NP-s betegek szérumával és IgA-jával mesangialis sejtekben fokozott szuperoxid termelést tudtak előidézni (19).

A fokozott oxidatív stressz és nem enzimatis glikáció oka IgA NP-ban egyelőre nem ismert. Említettük, hogy IgA NP-ban gyakori a korai hyperinsulinaemia. Az inzulin pedig fokozza az AGE szöveti felvételét (20). Ugyanakkor az emelkedett AGE-szintek fokozzák az inzulinsecretiót (21), az inzulin pedig gátolja az oxidatív károsodott fehérjék degradációját. Az inzulin ezen előnytelen hatásait inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia kapcsán írták le II. típusú diabetes mellitusban (22), azonban hasonló történések létrejöhetnek hyperinsulinaemiás IgA NP-s betegekben is.

Az emelkedett AGE-szintek lehet, hogy részben kapcsolatban vannak az IgA NP-s betegeknek a kontrollokénál kissé magasabb életkorával. A diabeteses és egyéb vizsgálatokból azonban valószínűsíthető, hogy a vesekárosodás kialakulásával párhuzamosan a vese csökkent kiválasztóképessége is egyre inkább hozzájárul a magasabb AGE-szintekhez. Előző vizsgálatainkkal 3–4-szer magasabb szérumszinteket észleltünk végstádiumú veseelégtelen betegekben, mint egészséges kontrollokban (5). Továbbá feltételezhető, hogy a kontrollokénál jelentősen magasabb TBARS-szintek által jelzett fokozott oxidatív stressz is hozzájárult az AGE-k fokozott keletkezéséhez.

Az oxidatív stressz oxidációs–redukációs folyamatok során keletkező oxigén szabad gyökök okozzák. Normális körülmények között a folyamatosan keletkező szabad gyököket az élő szervezetben működő speciális enzimatis és nem enzimatis gyökfogó rendszerek semlegesítik. Amennyiben a szabadgyök-keletkezés és -semlegesítés közti egyensúly felborul, megindul a szövetek, szervek szabad gyökös károsodása. A nem enzimatis glikáció során keletkező AGE-knek és oxidációs–redukációs folyamatokban keletkező szabad gyököknek egyértelmű szerepet tulajdonítanak a diabeteses késői szövődmények kialakulásában (23, 24).

Az általunk IgA NP-s betegekben kimutatott magas TBARS-szintek és emelkedett AGE-szintek, valamint ezek szoros kapcsolata a vesefunkcióval arra utalnak, hogy az IgA NP patogenezisében és elsősorban a progressziójában a fokozott oxidatív stressznek, emelkedett glikációs végtermékeknek és a vese szövet következményes nem enzimatis glikációjának is szerepe lehet. Továbbá a TBARS és az AGE paraméterek közti szignifikáns kapcsolat az oxidatív stressz és a nem enzimatis glikáció kölcsönhatására utal IgA NP-ban is.

**KÖSZÖNETNYILVÁÍTÁS** Jelen tanulmány a Felsőoktatási Kutatásfejlesztési Pályázat 0511/2000. (N.J.), 0158/2001. (K.T.), az International Exchange Programme for Young Scientists, Fresenius Medical Care, Prof. Dr. Jörg Vienken (W.Z.) és az Egészségügyi Tudományos Tanács T-06396 (N.J.) támogatásával készült.

## IRODALOM

- Schinzel R, Münch G, Heidland A. Advanced glycation end products in end-stage renal disease and their removal. *Nephron* 2001; 87:295-303.
- Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995; 46:223-234.
- Westwood ME, Thornalley PJ. Glycation and advanced glycation endproducts, in Colaco C (ed.): *The glycation hypothesis of atherosclerosis*, chap 3. Austin, TX, Landes Bioscience 1997; pp. 57-87.
- Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes* 1999; 48:1-9.
- Wagner Z, Wittmann I, Mazák I, et al. N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)-lysine levels in type 2 diabetic patients: role of renal function. *Am J Kidney Dis* 2001; in press
- Miyata T, Ueda Y, Horie K, et al. Renal catabolism of advanced glycation and products: The fate of pentosidine. *Kidney Int* 1998; 53:416-422.
- Schena FP. IgA nephropathies. In Davison AM, Cameron SJ, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds.): *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Oxford University Press, 1998; pp. 537-570.
- Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: Recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2395-2403.
- Fliser D, Pacini G, Engletter R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53:1343-1347.
- Kato Y, Hayashi M, Ohno Y, Suzawa T, Sasaki T, Saruta T. Mild renal dysfunction is associated with insulin resistance in chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54:366-373.
- Jentsch AM, Bachmann H, Furst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:251-256.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N-(carboxymethyl)-lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99:457-468.
- Dolhofer-Bliesener R, Lechner B, Deppisch R, Ritz E, Gerbitz KD. Immunological determination of advanced glycosylation end-products in human blood and urine. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:657-664.
- Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, Yasuda T, Kawano K, Tsukada Y. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41: 131-137.
- Witko-Sarsat V, Nguyen Khoa T, Jungers P, Druke TB, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 1):76-78.
- Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y és mtsai. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: An advanced glycation end product. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1681-1688.
- Túri S, Németh I, Torkos A, et al. Oxidative stress and antioxidant defense mechanism in glomerular diseases. *Free Rad Biol Med* 1997; 22:161-168.
- Chen HC, Guh JY, Chang JM, Lai YH. Differential effects of circulating IgA isolated from patients with IgA nephropathy on superoxide and fibronectin production of mesangial cells. *Nephron* 2001; 88:211-17.
- Sano H, Higashi T, Matsumoto K, et al. Insulin enhances macrophage scavenger receptor-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 1998; 273:8630-8637.
- Wittmann I, Wagner Z, Mazák I, et al. Foods rich in advanced glycation end products (AGEs) induce microalbuminuria in healthy persons. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:A106.
- Facchini FS, Hua NH, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: The missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Rad Biol Med* 2000; 29:1302-1306.
- Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes* 1999; 48:1-9.
- Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46(Suppl.3): 19-25.

# Nephrologiai képzés Torontóban

## *Beszámoló a 2 éves tanulmányútról*

Haris Ágnes

A torontói egyetem és a magyar Nefrológiai Képző és Kutató Központ szervezésében 1999. júliusától részt vehettem a torontói nephrologusképzésben. Előttem már 4 magyar kolléga tanult Kanadában, *Mucsi István, Tislér András, Deák György és Szabó Tamás* doktorok. A következőkben e nagyszerű képzés legérdekesebb vonásait igyekszem összefoglalni, részben azzal a nem titkolt céllal, hogy a nephrologia iránt érdeklődő, vállalkozó szellemű fiatal szakemberek érdeklődését felkeltsem. A részvétel lehetősége ugyanis továbbra is nyitott a magyar orvosok számára is.

A „University of Toronto”-hoz tartozó Division of Nephrology évente 4–5 kanadai és ugyanennyi külföldi fellow képzését vállalja. A klinikai nephrologia minden területét átfogó oktatás 2 éves. A kanadaiak a 3 éves belgyógyászati rezidensi program befejezésekor jelentkezhetnek a „clinical fellow in nephrology” pozíció elnyerésére. A külföldiek esetében is alapkövetelmény a belgyógyászati szakvizsga, de a nephrologiai gyakorlat sem hátrány. Maga a képzés alapvetően két pilléren nyugszik: aktív részvétel a betegellátásban, illetve rendszeres napi elméleti oktatás. A fellow-k speciálisan megtervezett rotációja magában foglalja a klinikai nephrologiát, a hemo- és peritoneális dialízist, és a transzplantációt.

Az én első „állomáshelyem” a Toronto General Hospital nephrologiai osztályán, a három ide beosztott csapat egyikében, a „Blue Team”-ben volt. Kis csapatunk három belgyógyász rezidensből, a fellow-ból (ez voltam én) és a főnökből állt. Többnyire 16–26 beteget láttunk el, így egy-egy rezidensre átlag 8 beteg jutott. A betegfelvétel ezen a munkahelyen az ügyeletes rezidens feladata, ami nem kis munka, mert a betegforgalom nagy, napi 6–8 új eset is érkezik. Ezt követően a fellow is megnézi a beteget, majd alaposan végigbeszéljük a rezidenssel a differenciáldiagnosztikai lehetőségeket és a terápiát. Bár a papírmunkát itt a rezidens elvégzi, a fellow helyzete sem könnyű. Minden adatot ismernie kell ugyanis a csapat összes betegéről. Az akut dialízis indítása, a kanüllel, fistulával, peritoneális dialízissel kapcsolatos speciális nephrologiai döntések többnyire a fellow vállán nyugszanak. A nephrologiára első ízben kerülő rezidensek még keveset tudnak a dialízis előírásokról, a lélegeztetett betegek intermittáló vagy éppen folyamatos vesepótló kezeléseinek paramétereiről. A fellow feladatkörébe tartozik ezeknek a kezeléseknél az irányítása is, ugyanakkor célszerű az elveket a

rezidenseknek elmagyarázni, így a következő alkalommal már ők írhatják a rendeléseket, csak ellenőrizni kell a munkájukat. Eleinte persze én szorultam tanításra, a nephrologusnak készülő harmadéves rezidensem ugyanis szerencsére csaknem mindent tudott a vesebeteg-ellátás szabályairól. Később, tapasztalatom (és önbizalmam) növekedésével már azoknak a követelményeknek is igyekeztem eleget tenni, hogy a rezidensekkel legalább másnaponta egy fél órára leüljünk és egy általuk választott témát megbeszéljünk. (Ez persze számomra azt jelentette, hogy az előző estét a könyvtárban töltöttem és felkészültem a várható kérdésekre.)

A fellow feladatkörébe tartozik a főnök részletes informálása is – ez a kora esti telefonreferálás akár 20–30 percet is igénybe vett. A főnök többnyire hetente kétszer vizitelt, ekkor minden beteget megnézett. Az új betegeket a felvételt követő napon neki is kötelessége volt meglátogatni, így gyakorlatilag reggel és este is találkoztunk vagy beszélgettünk, azaz szoros ellenőrzés mellett dolgoztunk. Egy-egy új beteg esetének ismertetése is az oktatás szerves részét képezte. A rezidens részletesen elmondta a beteg adatait, majd az általa feltételezett differenciál diagnosztikai lehetőségeket és a kezelési tervet. Ezt követően az adott kórképpel kapcsolatos főnöki kérdések következtek a csapat minden tagja számára, de soha nem vizsgáztatás, csak baráti beszélgetés formájában. Nem tudni mindenkinek joga volt, hiszen azért voltunk ott, hogy tanuljunk, bár a résztvevők jobban érezték magukat, ha (esetleg az előző éjszaka során) volt módjuk utánaolvasni az adott esetnek. Egy-egy érdekes új beteg esetének megbeszélése akár egy órát is igénybe vett. Maguk a főnöki vizitek is részben ilyen oktató célú esetmegbeszélésekkel teltek, 20 beteg levizitelése nemegyszer egész délelőtt eltartott.

Egyébként a főnökök (helyesebben staff nephrologusok) havi váltásban látják el az osztály vezetését, a konzultációs és transzplantációs szolgálatokat. Akadémiai centrum révén magas szintű tudományos munkát várnak el tőlük, melyre első-sorban azokban a hónapokban összpontosíthatnak, amikor osztályos feladatot nem kapnak. Egy-egy nephrologus évi 4–6 hónapot dolgozik a klinikumban, az év fennmaradó részében idejét a kutatásnak szentelheti. Bár ambuláns betegellátást egész évben folyamatosan végeznek, ez csak heti 1–3 félnapos rendelést jelent. A gyakori főnökváltások simán zajlanak, ez leginkább annak a következménye, hogy a gyógyítás különböző területeire kidolgozott protokollokat mindenki betartja.

Az oktatás nemcsak a vizitekhez kapcsolódott. A Toronto General Hospital-ban például órerendszerűen következtek az előadások: minden reggel a nephrologia alapjai, délutánonként pedig hétfőn só–víz háztartási előadás, kedden akut veseelégtelenség témájú megbeszélés, szerdán 3 órás képzés a fellow-nak, klinikai nephrologia, dialízis és a „city-wide round”, ahol a város „nagyjai” és sokszor külföldi hírességek adtak elő. Csütörtökön biopsziás oktatás volt, pénteken pedig „fellow a porondon” program, azaz nekünk kellett bemutatni egy általunk választott témát a teljes nephrológiai osztály számára. A képzéssel kapcsolatos kanadai koncepció ugyanis az, hogy legjobban akkor tanulja meg a doktor a szakmát, ha saját maga is előad. Így a komoly klinikai elfoglaltság mellett mindegyikünknek számos előadást kellett tartani, az egyszerűbb folyóirat referálástól kezdve az egy órás nagyelőadásig. Ez számomra eleinte egyáltalán nem volt könnyű. A jól képzett kanadaiak között elképzelhetetlennek tartottam, hogy képes vagyok olyan előadást tartani, mely újdonságot jelent a hallgatóságoknak. A szakirodalmi összefoglalásokat mindenki szívesen hallgatta, így az előadók napra kész információkkal látták el a többieket.

Az osztályon három csapat dolgozott, az ügyeletet felváltva láttunk el. A fellow ugyan este hazamehetett, de az ügyeleti éjszakákon nagy nyugalomra nem lehetett számítani, mert a rezidensnek kötelessége volt a fellow-t felhívni és részletes beszámolót tartani minden új betegről. Az ügyeleti napokon a fellow 2 másik kórház nephrologiai készenléti ügyeletét is ellátta, sürgős konzílium esetén be is kellett menni azokra az osztályokra, ahol nem volt bent éjszaka nephrológus.

A könnyűnek nem nevezhető első két hónap után a dialízis-be kerültem, ami sokkal nyugodtabb rotációnak tűnt. A kanadai műveseállomáson dolgozó orvos szakmai munkája eléggé hasonló az itthoni hasonló munkakör feladataihoz. Ugyanakkor sokkal kevesebb nem szakmai jellegű problémával kell megküzdeni, ugyanis a szociális gondozók, diétás nővérek, a rendkívül jól képzett dialízis nővérek a feladatok zömét önállóan ellátják. Így a 25–30 beteg levizelése után többnyire maradt néhány óra olvasni, illetve a soron következő folyóirat-referálóra felkészülni. A személyes oktatás itt sem maradt el. A beosztott főnök többnyire hetente egyszer minden műszakot részletesen végigvizitelt velem, s ekkor minden kérdésemre, aggodalmamra választ és eligazítást kaptam.

A személyes oktatás, mely számomra a képzésben talán a legnagyszerűbb volt, a következő 2 hónapos rotációm során még a korábbiaknál is intenzívebbnek bizonyult. Ez az állomás a Mount Sinai Hospital és egy nagy onkológiai központ, a Princess Margaret Hospital konzultációs szolgálata volt. Ezekben a kórházakban ugyanis nincs önálló nephrologiai osztály. A 15–20, többnyire akut veseelégtelenség miatt konzultált beteget az ide átvézenyelt fellow a soros beosztott főnökkel látja el. A konzultációs szolgálat a magyar rendszertől némileg különböző.

A kanadai kórházi ellátásban a beteg a sürgősségi osztályra érkezik. Itt elvégzik az alapvizsgálatokat, majd a legfontosabbnak látszó probléma alapján a sürgősségi orvos konzíliumba hívja a kardiológust, nephrológust, sebészt vagy akire éppen szükség van. A konzultáló feladata, hogy eldöntse, fel kívánja-e venni a beteget a saját osztályára. Lehetséges például, hogy a legfontosabb probléma kardiológiai jellegű, ilyen-

kor a beteg a kardiológiára kerül, de veseprobléma is fennáll, ezért mi konzultációs ellátás keretében mindennap vizitelünk és javasoljuk a nephrologiai szempontból szükséges vizsgálatokat és terápiát (illetve nemegyszer azt, hogy mit ne kapjon a beteg). Sok területi kórházban nincs önálló nephrologiai osztály, de mindig van nephrologus, aki a konzultációt ellátja. Ez azonban nem egyszeri tanácsadást jelent, hanem napi vizitet a betegnél, amit a kórlap dekurzus rovatában naponta dokumentálni is kell, és a kórlapban a „rendelések” fejezetben jelezni kell a nephrológiai diagnosztikai és terápiás javaslatokat.

A Mount Sinai és Princess Margaret Hospital-ban a nephrologus fellow az adott főnök felügyelete alatt önállóan látja el a konzíliumokat. A konzílium kéréseket tehát én kaptam meg, ekkor a beteg minden adatát áttekintve és nagyon részletes dokumentációt készítve a beteget „gondozásomba vettem”. Napi 1–3 új esettel általában 15–20 beteget konzultáltam folyamatosan. A betegek akkor kerültek le a listámról, ha hazamentek vagy veseproblémájuk megoldódott. Ekkor „kiírtam” az adott páciens, azaz jeleztem a kórlapban, hogy nephrológiai szempontból már nincs több teendő, a napi vizitet befejezem. Természetesen újabb probléma jelentkezésekor az elsődleges ellátó kollégák újra hívhattak.

A konzultálási rendszer általános voltát jelzi, hogy egy beteget gyakran 3–4 szubspecialitás is konzultált egyszerre. Egy igen súlyos SLE-s betegünket például a belgyógyász és a nephrologus mellett látogatta a reumatológus és a csökkenő thrombocytaszám miatt a haematológus is. Ha például az immunosuppressív terápia mellett valamiféle szokatlan fertőzés jelenik meg, az infectológust is meghívják konzíliumba. A belgyógyász feladata a számos diszciplína által javasolt terápia összehangolása. A konziliáriusok (természetesen írásban elrendelt) javaslatait a nővér csak akkor hajthatja végre, ha az elsődleges ellátó orvos az aláírásával nyugtázza, hogy a terápiával egyetért. Így, bár talán a multidiszciplináris ellátás első hallásra túl összetettnek tűnik, gyakorlatilag sohasem fordult elő, hogy a különféle javaslatokból kavargás származott volna. Minthogy mindent rögzíteni kellett a kórlapban, amikor meglátogattam a beteget, pontosan tudtam, hogy a többi kolléga mit talált, mi a véleménye és milyen kezelést javasolt.

A konzultálandó betegek legnagyobb része akut veseelégtelenség miatt igényelt ellátást, illetve ritkábban olyan krónikus dializált betegeket látogattuk, akiket műtetre vettek fel és a perioperatív dialízisüket kellett biztosítani, vagy egyéb akut betegség miatt igényeltek kezelést. A legtöbb beteget az intenzív osztályon látogattuk, ami nem is csoda, hiszen a nagy statisztikák szerint az intenzív ellátást igénylő kórképekben az akut veseelégtelenség a 30%-ot is eléri. A lélegeztetett, nem stabil állapotú betegek számára lehetőség nyílt folyamatos dialízis kezelés, CVVHD indítására is. Az intenzív osztályos só–víz háztartási problémák is izgalmas kihívást jelentettek, például hogy van-e diabetes insipidusa annak a 18 éves lélegeztetésre szoruló leukemiás fiatalembernek, aki a cytostaticus terápia következtében septikussá vált, a keringése összeomlott, vérnyomása rendezése céljából óriási mennyiségű intravenás folyadékkal töltötték meg, majd a néhány nap múlva megindult vizelemennyiség elérte a napi 15 litert még mindig septicus, igen alacsony szisztémás vérnyomás mellett.

Az intenzív osztály mellett más osztályok orvosai is bőven elláttak minket feladatokkal, például az onkológián fellépett

akut veseelégtelenségek eseteivel, kardiológiai és belgyógyászati nephrológiai esetekkel, illetve nemegyszer nagyműtétek után kialakult vesefunkció romlás észlelésekor. A nephrologus konzultánst a társszakmák általában nagy becsben tartották és idejekorán hívták, nem csak akkor, amikor a vesepótló kezelés indításán kívül más teendő már nem maradt.

Következő rotációmát a transzplantáción töltöttem. Itt is, mint minden más osztályon az a koncepció, hogy a gyakorlat megszerzése érdekében a képzésben résztvevők maguk végzik a napi munkát – természetesen szoros ellenőrzés mellett. Mint minden osztályon, a transzplantáción is részletes útmutatással láttak el minket. Egy vastag kötetből megismerhettük a protokollokat, ezeket a főnökök is elfogadták és követték. A pontos útmutató óriási segítség a programba kerülők számára. A transzplantáción például a betegeket alacsony és magas rizikójú csoportba soroltuk pontosan meghatározott kritériumrendszer alapján, majd a csoportbeosztásnak megfelelően testsúlykilogrammmra kiszámoltuk a gyógyszerek adagját, később naponta követtük a cyclosporinszérumszintet és a megadott protokoll szerint módosítottuk, ha a betegnél nem értük el a megadott értéket. Pontos forgatókönyv állt rendelkezésünkre az ellátást illetően. Az útmutatóban a gyógyszerek hatásáról, mellékhatásáról szóló cikkek is szerepeltek, továbbá a korai és késői komplikációk és még számos egyéb fontos információ. Ez persze nem azt jelenti, hogy a fellow már az első napokban mindent tudott a veseátültetésről. Csak azt, hogy mi fogtuk a tollat, mi választottuk ki a gyógyszert, mi ellenőriztük nap mint nap a beteg paramétereit, majd beszámoltunk a főnöknek a problémákról. Az itt töltött 2 hónap alapján úgy gondolom, valóban az a tanulás legjobb módszere, ha az ember saját maga próbálja elvégezni a feladatokat, s nem csak kívülről figyeli az osztály munkáját. Nekem nem tartozott a kedvenceim közé ez az állomás, részben sebészeti, részben intenzív ellátás jellege, a gyors döntések és a drasztikus terápiai lépések szükségessége miatt. A legtöbb fellow azonban szerette a transzplantációs osztályon, a nephrologia „sikerárgazatában” végzett munkát. A 2. hónap végre megtanultam, hogy a számomra teljesen új transzplantációs munkában is a legfőbb feladat a beteg igen pontos észlelése, a leletek összegzése, ez alapján a kezelési terv a többnyire nehézség nélkül felállítható.

A transzplantációval ellentétben a peritoneális dialízis fellegvárában, a Toronto Western Kórházban a fellownak „üri helye volt”. A PD nővérek a világhírű nephrologusok mellett, mint *Dr. Oreopoulos*, *Dr. Bargman* és *Vas professzor* úr oly mértékű gyakorlatra tettek szert a betegellátásban, hogy nekünk szinte már nem is maradt feladat. Érdemes volt azonban tágra nyílt szemmel járni és megpróbálni minél többet ellesni az ő tudásukból. Az itteni munka legnagyobb részét az előjegyzett, kontrollra jelentkező betegek ambuláns ellátása képezte, kezeltük továbbá a váratlanul jelentkező betegek aktuális peritonitiseit és egyéb komplikációit. Érdekes volt a betegek oktatása (trainingje), amit a rendkívül jól képzett nővérek gyakorlatilag minden orvosi segítség nélkül végeztek. Itt is egyszerű protokollok álltak rendelkezésre és a 24 órás nővérügyi szolgálat is gördülékenyen működött. Bár a fellow-k is elláttak ügyeleti szolgálatot, ez többnyire csak azt jelentette, hogy meghallgatták a nővér tájékoztatását, aki már mindent elrendezett a beteggel kapcsolatban.

Az utolsó fél évet a Sunnybrook Kórházban töltöttem. Itt 3 hónapig az osztályon dolgoztam, a következő három hónapban pedig konzultációt láttam el. Ebben a kórházban, mely akkreditált egyetemi oktató intézmény, belekóstolhattam a kanadai területi kórházak tevékenységébe is. A Sunnybrook-ot azért is szerettem, mert itt nagyon kötetlen, barátságos volt a légkör. A munka is kevesebbnek tűnt, napközben is maradt idő olvasásra, könyvtározásra. Bár előadásokat itt is kellett hallgatni és szép számmal tartani, ezek is fesztelenebb légkörben, a déli szendvics elfogyasztása közben zajlottak. Az esetek itt is érdekesek voltak, a 30 ágyas általános és cardiovascularis sebészeti intenzív osztály, a 10 ágyas coronariaőrző, illetve Kanada leghíresebb égési intenzív osztálya, és a kórház többi részlege naponta legalább egy-két (de előfordult néha napi hat is) akut veseelégtelenséggel és gyakori izgalmas só-vízháztartási esetekkel látta el a nephrologus fellow-kat.

A kétéves torontói képzés összességében sokkal többet nyújtott számomra, mint vesegyógyászati gyakorlat. Élmény volt közről megismerni az ottani emberek gondolkozásmódját. A kanadaiak, bár kevésbé közvetlenek mint mi, rendkívül egyenesek, korrektek. A fellow-k és a rezidensek szorgalmasak, jól képzettek és gyakorlatiasak (nyilván csak ilyen módon lehet ebben a kompetitív képzésben bennmaradni), és nagyszerű kollégák.

Élményt jelentett néhány olyan dolog megismerése is, mely Magyarországon még „gyermekcipőben” jár. Ezek egyike a kódstátus megállapítása volt. Mivel minden ember szabad döntéssel rendelkezik saját sorsa felől, a betegeket még felvételükkor megkérdezik, hogy abban az esetben, ha állapotuk romlik, kívának-e újraélesztést, intubációt, gépi lélegeztetést. Egy rákos beteg akarja-e, hogy dializálni kezdjük, ha a veseműködése már elégtelen, vagy csak kényelmét és fájdalommentességét biztosítsuk. A betegnek és családjának joga volt dönteni az akut dialízis elkezdéséről vagy esetleg a krónikus vesepótló kezelés abbahagyásáról a megfelelő jogi előírások betartásával. Az orvosok abszolút partnerként kezelik a betegeiket. Figyelemre méltó, ahogy a különböző etnikai csoportokból származó betegek igényeit a kórházakban tiszteletben tartják. Ez vonatkozott a beteg étrendjéről és öltözködésétől kezdve a kódstátus megállapításáig, hiszen a különböző vallású emberek érzése, gondolatai és döntései egészen különbözőek lehetnek az élet és a halál nagy kérdéseit illetően is. Az is nagyon tetszett, ahogyan az orvosok megbeszéltek betegeikkel az adott kórkép természetét, a szükséges vizsgálatokat és a kezelést, beleértve annak veszélyeit és mellékhatásait is. Az orvos soha nem egyedül döntött, a kapcsolat a beteggel csaknem egyenrangú partnerségnek tűnt. A betegek legnagyobb része jól megértette a vele kapcsolatos problémákat és képes volt aktívan közreműködni a kezelés során.

Férjem és tinédzser lányaim is rendkívül jól érezték magukat Kanadában. Nagyobbik lányom egyszer azt mondta, azért szeret Kanadában élni, mert „a buszok mindig pontosan jönnek”. Ebben természetesen sokkal több rejlik, mint a közlekedési vállalat megbízhatósága. A gyerekek rövid idő alatt felmérték a mindennapi élet szervezethez (nemcsak a közlekedésben, de az hétköznapi minden területén), szerették, hogy az iskolában és mindenütt szuverén embernek, nemcsak „gye-

reknek” tartották őket, soha nem szólt rájuk felsőbbrendűen egy felnőtt, soha nem kritizálta meg őket senki például ha nem követték a legújabb a divatot. Nem tapasztaltak irigységet az iskolában, ami talán annak lehetett a következménye, hogy hasonlóan a felnőttek fizetéséhez és a munkahelyi értékeléséhez, a gyerekek iskolai teljesítménye sem volt publikus a többiek számára, a számszerű értékelés csak az adott tanulóra vonatkozott. Élvezték a liberális iskolarendszert, melyben első sorban a tanulók képességeit és készségeit fejlesztik hatalmas tényanyag bemagoltatása helyett.

Szerencsére a fellowship-pel járó ösztöndíjat igen méltányosan állapították meg, így nehézség nélkül ki tudtuk elégíteni nemcsak tizenéves lányaim nem csekély farmer és póló igényét, de hazautazásunk előtt egy hosszabb nyaralásra is futotta, mely során Kanada és az Egyesült Államok csodás természeti szépségeit élvezhettük.

Remélem, beszámolómmal sikerült kedvet csinálnom a képzésben való részvételhez azoknak, akik szeretik a kihívásokat, és pályájuk során nephrologusként akarnak dolgozni. A programra belgyógyász szakvizsgával rendelkezők jelentkezését várják. A nephrologiai gyakorlat nem hátrány, de nem feltétlen követelmény. Szükséges továbbá angol nyelvvizsga, TOEFL és TSE, mely még a pályázat benyújtása előtt beszerzendő. A programra jelentkezők pályázatát elsőként *Dr. Rosivall László* professzor úr bírálja el a Nefrológiai Képző és Kutató Központban, hozzá kell benyújtani a kérelmeket. Ez az én esetemben is így történt, s most szeretném az alkalmat megragadni és Rosivall professzor úrnak utólagosan is megköszönni támogatását és megelőlegezett bizalmát, mely lehetővé tette kanadai tanulmányutamat.

Budapest, 2001. november 14.

*Dr. Haris Ágnes*



# Beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság 2002. évi Nagygyűléséről

Reusz György

E beszámoló bevezetéseként előre kell bocsátanom, hogy erről a kongresszusról valószínűleg nem tudok igazán távolgártató, illetve objektív beszámolót írni. A kongresszus titkáráként egyszerűen a szívemhez nőtt a rendezvény, és bár nagyon sok munka és izgalom előzte meg a három napot, a kongresszus végén nemcsak az elvégzett munka öröme töltött el, hanem egy kis hiányérzetem is támadt: a szabadidő hasznos kitöltésére új elfoglaltságokat kell keresnem...

Társaságunk idei Nagygyűlését 2002. november 14–16 között, Siófokon tartotta. A késői időpontot részben az egyre dúsabb kongresszusi kínálat indokolta – a hazai és nemzetközi kongresszusi naptárakkal kellett egyeztetni. Emellett nem könnyű megfelelő, de nem méregdrága helyet találni, ahol egyenértékű párhuzamos szekciókat tarthatunk, a posztereknek és a kiállítóknak is van helye, a rövid ebédszünetbe pedig a meleg ebéd kiosztása – és elfogyasztása – is belefér. További szempont volt – és az élet igazolta, hogy jól számítottunk –, hogy korábbi időponthoz korábbi absztrakt leadási határidő járt volna, abban pedig nem bízunk, hogy Tagságunk és Szerzőink a nyári kánikulában előadás-összefoglalóikon török a fejüket. Sajnos még így is nagyon sok értékes munka érkezett

határidő után, ami a végső program összeállítását nagyban nehezítette. Végül sokkal több előadás érkezett, mint amennyire számítottunk, így sikerült két párhuzamos szekciót lényegében a teljes kongresszusi idő alatt kitöltenünk.

Néhány adat: 144 előadás és poster előadás hangzott el, a regisztrált résztvevők száma meghaladta a 420-at. Külön öröm, hogy a mintegy 190 nővér, illetve szakdolgozó vett részt a rendezvényen, és közülük sokan már kongresszus keretében szombaton megtartott Dialízis nap előtt csatlakoztak hozzánk. Ha figyelembe vesszük, hogy a tudományos munkák zöme eredeti előadás, illetve referátum volt, akkor büszkéek lehetünk nephrologiai kutatóműhelyeink és a klinikai munkacsoportok aktivitására és teljesítményére.

## A tudományos programról

A kongresszus időbeosztása a hagyományokat követte. Megvallom, a program megtervezésekor – más kongresszusok megnyitóra emlékezve – kicsit féltem attól, hogy díszvendégeink és kitüntetetteink üresen kongó előadóterem előtt lesznek kénytelenek előadásaikat megtartani. Az események szerencsére nem igazolták a félelmeket. Bár sokan egyenesen az állomásról érkeztek, vagy éppen csak kiszálltak autójukból, az előadóterem a megnyitóra a hátsó sorokig megtelt, és hasonló érdeklődés jellemezte a hallgatóságot az egész kongresszus során.

Az ünnepélyes megnyitón a Kongresszus elnöke, *Tulassay Tivadar* professzor úr köszöntötte a hallgatóságot. *Nagy Judit* professzor asszony, leköszönő elnökünk üdvözlő szavait kisebb balesete miatt aznap csak levélben tudta elküldeni (szerencsére másnapról, hősiesen részt tudott venni az eseményeken). A kongresszust a Minisztérium részéről *Kökény Mihály* államtitkár úr köszöntötte. Államtitkár úr „készült”, amihez mi is hozzájárultunk azzal, hogy Főtítkárunknak, a nephrologia helyzetéről szóló éves beszámolója írásos anyagát már korábban eljuttattuk



**Kökény Mihály** államtitkár úr megnyitó előadása. Az asztalnál **Prof. Járay Jenő**, **Prof. Túri Sándor** és **Prof. Sonkodi Sándor**



**Tory Kálmán átveszi a legjobb közlemény díját Balla Józseftől.  
Az asztalnál Prof. Tulassay Tivadar, Prof. Túri Sándor, Prof. Sonkodi Sándor**

hozzá. Tapasztalhattuk, hogy tisztában van a nephrologiai ellátás, ezen belül is a dialízis és transzplantáció szűk keresztmetszeteivel, a vesepótló kezelésben részesülő populáció évente növekvő számával. Szavai alapján szeretnénk remélni, hogy ezen ismeretek és felismerések az „aprópénzre váltás” során segítik a döntéshozókat, és nem kallódnak el.

Az ünnepélyes megnyitó után a Társaság díjainak átadásával, illetve az ünnepi előadásokkal indult a program.

A Társaság Korányi díját *Nagy Judit* professzor asszony, valamint *Johannes Brodehl* professzor Hannoverből kapták.

A Társaság tiszteletbeli tagja lett: *Jochen HH. Ehrich* professzor, Hannoverből, *Aaron Friedmann* professzor az Egyesült Államokból és *Bucsky Péter* professzor Lübeckből.



**Prof. Tulassay Tivadar, a kongresszus elnöke Prof. Túri Sándor, Prof. Sonkodi Sándor és Reusz György, a kongresszus titkára**

A nemzetközi lapban publikált legjobb hazai közlemény díját *Kárpáti István* (experimentalis), illetve *Tory Kálmán* (klinikai) kapta.

Az MNT kutatás-fejlesztési pályázatán *Hamar Péter*, *Reusz György* és *Mucsi István* nyertek támogatást.

A Magyar Vese Alapítvány – a hagyománynak megfelelően – a Nagygyűlés keretében adta át a Taraba és Hársing díjakat. A Taraba díjat ez évben *Wagner László*, a Hársing díjat pedig *Hamar Péter* kapta meg.

Az ünnepi díjátadást követően *Brodehl* professzor a gyermeknephrologia gyökereiről és felemelkedéséről tartotta meg előadását.

Rövid technikai szünetet követően megkezdődött a „hétköznapi munka”. A délelőtt befejezéséért általános érdeklődésre számot tartó

gyermeknephrologiai témák következtek: a szteroidrezisztens nephrosis kezeléséről, illetve az ANCA vasculitisekről tartottak referátumot a Társaság új, tiszteletbeli tagjai. A számos igen aktuális és gyakorlati információt is hordozó előadások végére sajnos nyilvánvalóvá vált számomra, mint rendező számára, hogy bármilyen pontos is egy program időbeosztása, és bármennyire is igyekszünk az előadókat, illetve a diskussziót „kordában” tartani, csak átmeneti sikereket érhetünk el. Bár túlzott időelcsúszások végül nem fordultak elő a kongresszuson, egy kis képzavarral élve az időzavar Demoklész kardja folyamatosan felettünk lebegett.

Az ebédszüneten azután behoztuk a csúszást, és itt kell megdicsérem a szálloda konyháját: az önkiszolgáló rendszerrel és a bőséges helykinálattal a reggeli és ebédek gyors és gördülékeny lebonyolítása példamutató volt.

Délutántól már két szekcióban folytak az előadások. A korábbi gyakorlatnak megfelelően külön szekcióba kerültek az alap kutatással és experimentális nephrologiával foglalkozó munkák. Ez persze mindig magában hordozza annak veszélyét, hogy az igen magas szintű kutatást végző, és épp ezért erősen specializált munkacsoportok önmaguknak adják elő eredményeiket. A kiváló előadók, az igen értékes munkák és a felkészült szekcióelnökök csapatmunkájának köszönhetően e szekciók is kiérdemelték a közönség figyelmét. Olyan, hazai, illetve kooperációban készült munkákat hallhattunk, melyek nemzetközileg is kiemelkedő színvonalat mutattak. Párhuzamosan a gyer-

meknephrologia, illetve a vasculitis és glomerulonephritises szekciók futottak, nehéz választás elé állítva az egyszeri kongresszusatogatót. További témák e nap programjából: Centrális vérnyomáscsökkentők és ACE-inhibitorok vesebeteg hipertóniások kezelésében, Dialízis szekció (I), Csontanyagcsere zavarai, illetve Cardiovascularis rizikófaktorok vesebetegben.

A nap a nyitófogadással zárult, melyet a szálloda medencéje mellett rendeztünk. Az ötlet eredeti volt: a helyszín nagystílusú helykínálata, a tágas tér, a háttérzenét szolgáltató zenekar és az igen ízletes büfévacsera minden igényt kielégíthetett. Sajnos az időjárás megtréfált bennünket kicsit: a kinti nagy meleg miatt a fűtött helység túl meleg maradt, amit fokozott a magas páratartalom. Tanulságként: ide november közepén is könnyű nyári öltözet illetet volna, akik időben lazítottak öltözetükön, tanúsíthatják ezt.

A pénteki nap a kemény munka jegyében telt. A renalis anaemia kezelésének aktuális kérdéseit taglaló szimpóziumot ismét párhuzamos szekciók követték. Ezek keretében került sor két olyan téma tárgyalására, melyeket ugyan határterületnek tekintünk, de betegeink érdeke megkívánná a naprakész tájékozódást: a gyermekkori és felnőttkori vesetumörök, illetve a terhesség és vesebetegség. Ezzel párhuzamosan a transzplantáció és dialízis szekciókra került sor. Külön szekció, illetve szimpózium foglalkozott a rizikófaktorokkal krónikus vesebetegségekben. A tudományos programot aznap zárásaként a poszterek bemutatása zárta. Itt egy régi-új hagyományt próbáltunk feleleveníteni: a kongresszus egész ideje alatt megtekinthető poszterekről a szerzők a plénum előtt 2 diával és néhány perces diszkusszióval számolhattak be. A diszkusszióra jutó idő (az előzetes csúszások miatt is) kevésnek bizonyult, ez (is) tanulság lehet a következő kongresszus rendezői számára.

A tudományos programot a tisztújító közgyűlés követte. *Tulassay* professzor úr, mint levezető elnök vezénylete mellett a tagság igen fegyelmezetten vett részt a többlépcsős (jelöltállítás, majd a végleges jelölőlista alapján történő választás) szavazási folyamatban. A kongresszust megelőző jelöltállítási folyamatban – mint a jelölőbizottság elnöke és a Jelöltállító lapok, és ezen keresztül a Tagság akaratának begyűjtője és értékelője – *Radó János* főszerkesztő úr szerzett maradandó érdemeket.

A közgyűlésen meghallgattuk a főtítkári, a pénztárosi, az ellenőrző bizottsági beszámolókat, valamint *Rosivall* professzornak, a Magyar Vese Alapítvány elnökének beszámolóját.

Az est legizgalmasabb pillanata kétségtelenül az új vezetőség névsorának közzététele volt (mivel a közgyűlést követően az új elnök, majd az első vezetőségi ülésen a reszortok elosztása is megtörtént, ezért a névsort ezen adatokkal kiegészítve tesszük közzé).

Az MNT új vezetősége:

**Elnök:** Dr. Túri Sándor  
**Alelnökök:** Dr. Szegedi János  
 Dr. Balla József  
 Dr. Reusz György

**Főtítkár:** Dr. Kárpáti István  
**Pénztáros:** Dr. Kiss Éva  
**Titkár:** Dr. Szabó András  
**Jegyző:** Dr. Reusz György

**Professzori tanácsadók:**

**Tiszteletbeli elnök:** Dr. Nagy Judit  
**Tiszteletbeli alelnökök:** Dr. Kakuk György  
 Dr. Sonkodi Sándor  
 Dr. Rosivall László

**Munkabizottsági elnökök:**

**Tudományos Bizottság:** Dr. Balla József  
**Oktatási Bizottság:** Dr. Kárpáti István  
**Klinikai Nephrologiai Bizottság:** Dr. Mátyus János  
**Nephropathologiai Bizottság:** Dr. Iványi Béla  
**Dialízis Bizottság:** Dr. Kulcsár Imre  
**Peritonealis Albizottság:** Dr. Szöllősy Gyula  
**Transzplantációs Bizottság:** Dr. Rempert Ádám  
**Informatikai Bizottság:** Dr. Járay Jenő  
**Finanszírozási Bizottság:** Dr. Szegedi János  
**Nephrologiai Alapítvány:** Dr. Szöllősy Gyula

**Ellenőrző Bizottság** Dr. Bartha Jenő  
 Dr. Hering Andrea  
 Dr. Kovács Tibor  
 Dr. Ondrik Zoltán  
 Dr. Radó János

**Etikai Bizottság** Dr. Akócsi Katalin  
 Dr. Fazakas László  
 Dr. Mezei Ilona  
 Dr. Trinn Csilla  
 Dr. Wagner Gyula

A vezetőségválasztást követően – a jól végzett munka örömeivel indulhatott a bankett vacsora. A „nouvelle cuisine” stílusában összeállított vacsora nemcsak az ínynek, de a szemnek is készült. Lehet ugyan, hogy a vezetőségválasztás miatti időbeli csúszás folytán az étkek veszthettek frissességükből, a társaság étvágya azonban bizonyosan feledtette ezt. Az egyes fogásokhoz kiválasztott italok pedig – a hosszas éhezés miatt jótékony hatásukat hamar kifejthették. A zenekar igazi talpalávalót húzott, a nephrologus társadalom pedig, harcolva a cardiovascularis rizikófaktorokkal hajnalig a sportnak, testmozgásnak és az egészséges életmódnak szentelte magát.

A szombati nap az előző évhez hasonlóan az MNT dialízis napja volt. Válogatott, magasszintű összefoglaló referátumok majd nővérelőadások szolgálták a dialízis nővértovábbképzést. Ugyancsak szombaton került sor a Dialízis kezelés útmutatója – konszenzus konferenciára. A konferencia szervezője Kiss István főorvos a tőle megszokott lendülettel kezdett hozzá a konferencia előkészítéséhez. Rengeteg munka és energia, előzetes egyeztető ülések és bizottsági munka során készítették elő ezt a – dialízis kezelés minőségbiztosítása szempontjából alapvető fontosságú - megbeszélést.



**A hallgatóság, közöttük a Társaság díszvendégei és kitüntetettjei:**

**(első sor) Prof. Johannes Brodehl (Korányi Díj, Hannover), Prof. Aaron Friedman (az MNT tiszteletbeli tagja, USA), Prof. Johchen H Ehrich (az MNT tiszteletbeli tagja, Hannover), mögöttük: Prof. Rosivall László és Prof. Bucsky Péter (az MNT tiszteletbeli tagja, Lübeck)**

E beszámoló zárásaként szeretném megköszönni mindazoknak a munkáját, akik a kongresszus szervezésében és kivitelezésében segítséget nyújtottak. Külön köszönet jár a kongresszus-szervező csapatnak, akik mindig rendelkezésre álltak, és sok, első pillanatban talán megvalósíthatatlannak tűnő el-

képzelés sikeres megvalósításában segédkeztek: *Szalma Mártának, Sipos Alice-nak, István Ferencnek, Lisztes Ildikónak, Veres Gabriellának, Gál Jelenának, Szepesi Gizellának, Janicsák Katalimnak, Rausz Adriennek és Tóth Éva Zsuzsannának.*

---

# Társasági hírek

---

## *A Magyar Nephrologiai Társaság hírei*

### DEBRECENI NEPHROLOGIAI NAPOK

Immáron nyolcadik alkalommal kerül megrendezésre a Debreceni Orvosegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika nephrologiai munkacsoportjának szervezésében a „Debreceni Nephrologiai Napok” rendezvény. *Prof. Dr. Kakuk György és Dr. Kárpáti István* áldozatos és lelkes munkájának köszönhetően a DNN a leglátogatottabb hazai nephrologiai továbbképző találkozó. Színvonalát mi sem jellemzi jobban, hogy a Magyar Nephrologiai Társaság mellett 2000. óta a Magyar Tudományos Akadémia is feltünteteti továbbképző programjai között. Kiváló hazai kutatók és klinikusok tartanak összefoglaló előadásokat a legújabb eredményekről.

A legfontosabb tudományos ismeretek szem előtt tartása mellett a DNN elsődleges célja a kutató-, a klinikus, a családorvos és a társszakmák képviselőinek gyakorlati továbbképzése. Valamennyi résztvevő nagy hasznát veheti a mindennapi gyakorlatban az itt szerzett ismereteknek.

Az eddigi rendezvények szakmai programjai szinte teljesen átölelték a nephrologia valamennyi fontos területét, és minden évben egy-egy speciális határterületi kérdéssel is foglalkozott. A nephrologiai oktatás és továbbképzés sokszínűségét a kerekasztal megbeszélések, a szakmai vitafórumok, a klinikopatológiai konferenciák és betegbemutatók jelzik. Lenyű-

gözőek azok a statisztikai adatok, melyek az eddigi hét konferenciát jellemzik. 3070 regisztrált résztvevő hallgatta a 321 előadó 387 előadását. A DNN előadásait tartalmazó eddig megjelent három könyv ma már alaplűnek számít mind a belgyógyászati, mind a nephrologiai szakvizsgákra készülőknek, nélkülözhetetlen minden nephrologia iránt érdeklődő továbbképzésében.

A rendezvény magas szakmai színvonala mellett nem feledkezhetünk meg a kapcsolódó, igen kellemes kulturális és szórakoztató programokról sem.

Remélem, hogy a soron következő találkozón, 2003. májusában ismételen több száz érdeklődő gazdagítja tudását a hazai nephrologia legújabb kutatási eredményeivel, miközben kellemes légkörben, hangulatos rendezvényeken szélesítheti szakmai és baráti kapcsolatait.

Találkozunk májusban a Magyar Nephrologia egyik legnagyobb hazai ünnepén, Debrecenben.

Budapest, 2002. szeptember 26.

*Dr. med. habil. Barna István*

Semmelweis Egyetem I. sz. Belklinikájának  
egyetemi docense, nephrologus, hypertonologus

# MEGHÍVÓ

## VIII. Debreceni Nephrologiai Napok

2003. május 28-31.

A Debreceni Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszéke tisztelettel meghívja Önt és munkatársait a **2003. május 28-31.** között megrendezendő VIII. Debreceni Nephrologiai Napokra, amelynek helyszíne a DEOEC Elméleti Tömb lesz. A kongresszus előtti szokásos **szimpóziumot május 27-én** a Debreceni Akadémiai Bizottság Székházában rendezzük meg.

E továbbképzés évről-évre a családorvosok, továbbá a belgyógyászati, gyermekgyógyászati és nephrologiai szakterületen, valamint a társszakmákban dolgozó kollégák naprakész nephrologiai felkészítését tűzi ki céljául. E cél elérésének eredménye jól tükröződik a rendezvény iránt érdeklődők számának ugrásszerű emelkedésében és a nephrologiai betegellátás érezhető javulásában. A legutóbbi DNN-en már több mint 800 kolléga vett részt az ország különböző pontjairól. A rendszeres látogatók száma elérte a 49%-ot.

Fontosnak tartjuk a kongresszuson részt vevő kollégák észrevételeit és javaslatait. Kezdetől fogva egy olyan visszajelző információs rendszert vezetünk be, amelynek segítségével évről-évre formáljuk és reformáljuk a DNN-t. Ezúton is köszönettel tartozunk annak a közel 500 kollégának, akik javaslataikkal elősegítik a VIII. DNN eredményes megrendezését. A résztvevők a rendezvény magas szakmai színvonalát, az előadók jó felkészültségét, az előadások idejének pontos betartatását, az oldott, kötetlen légkört és a kellemes kikapcsolódást nyújtó kulturális és szórakoztató programokat emelik ki. Hasznosnak tartják az előadások jobb megértését szolgáló megbeszéléseket, vitafórumokat, kerekasztal megbeszéléseket és betegbemutatókat.

A tanfolyamot belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus, családorvos és rezidens kollégáknak, valamint Ph.D. hallgatóknak ajánljuk, de minden más érdeklődőt is szívesen látunk.

### INFORMÁCIÓK

[www.dote.hu/nephrology](http://www.dote.hu/nephrology)

A telefonon, faxon, vagy e-mail-en jelentkezőknek programfüzetet és regisztrációs lapot küldünk:

Dr. Kárpáti István és Pápai Zsuzsanna ([zspapai@ibel.dote.hu](mailto:zspapai@ibel.dote.hu))

Tel./Fax./üzenetrögzítő: (52) 413-653

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

Kongresszusi szervező iroda:  
(regisztráció, szállás, étkezés, kulturális programok)

Club Service Kft.

Patak völgyi Éva irodavezető

4024 Debrecen, Kossuth u. 3. II/5.

Tel: 52/522-222, Fax: 52/522-223, 52/522-224, Mobil: 06-30-326-48-68

E-mail: [clubserv@mail.datanet.hu](mailto:clubserv@mail.datanet.hu)

**A kongresszus részletes programja 2003. február 1-től az alábbi honlapon lesz elérhető:**

[www.dote.hu/nephrology](http://www.dote.hu/nephrology)

Prof. Dr. Kakuk György  
az I Belklinika Igazgatója  
a Konferencia Elnöke

Dr. Kárpáti István  
a Magyar Nephrologiai Társaság  
Oktatási Bizottságának elnöke,  
a konferencia titkára

## PÁLYÁZATI KIÍRÁS A MAGYAR VESEALAPÍTVÁNY 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 negyedik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot e 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, dr. Rosivall Lászlónak kell megküldeni **2003. szeptember 30-ig.** (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A díj, illetve az azzal járó 100 eFt pénzjutalom átadására a Magyar Nephrologia Társaság rendes évi Nagygyűlésén kerül sor.

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

Budapest, 2003. január

Dr. Rosivall László  
MVA elnöke

## MEGHÍVÓ

Tisztelt Kollégák!

A PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, valamint a Pécsi Akadémiai Bizottság Konzervatív Orvostudományi Bizottsága nevében tisztelettel felhívjuk mindenki figyelmét, hogy a Magyar Nephrologiai Társaság, a Magyar Diabetes Társaság és a Magyar Kardiológiai Társaság

2003. október 11-én megrendezi mindhárom társaság tagjai számára a

### 7. Pécsi Diabetesez Nephropathiás Napot.

Fő témáink:

- A dyslipidaemia és a diabetesez nephropathia
- A microalbuminuria mint az acut myocardialis infarctus rizikófaktora
- A vesebiopsia szerepe a diabetesez nephropathia differenciáldiagnosztikájában

Szeretettel hívunk és várunk minden érdeklődőt.

A fő témákhoz csatlakozó előadás absztraktok küldésének határideje: 2003. augusztus 20.

Az absztraktokat és a részvételi jelentkezéseket a szállásigény megjelölésével kérjük az alábbi címre elküldeni:

Dr. Sámikné Varga Ilona, PTE ÁOK II. Belklinika és Nephrologiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta u. 1  
Tel.: 72/536-064, Fax.: 72/536-051  
E-mail: gergom@bel2.pote.hu

Dr. Wittmann István

Prof. Dr. Nagy Judit

---

# Szerzőinknek

**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 megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásaitikai 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 szerőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszerűsége érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

**FORMAI SZEMPONTOK** A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének felelnek 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. Fábíán Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (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 (címloldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címloddallal 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 címloldal 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 dolgot igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertonológus 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 el-

fogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelbe közölt feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknév, majd keresztnév elsőbetűs 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 elsősorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorszámtól. 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 fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenziálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójelbe 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.

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

**Dr. Alföldi Sándor**

Szent Imre Kórház,  
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

---