

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2007; 11 (6):287–340.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

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

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

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

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

Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549

Mobil: (+36) 30 992-8538

E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Szerkesztő: Vincze Judit, rajz: Ángyán Gergő

Borítótér: Gál Tibor

Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 6500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 1950.- Ft + postaköltség.

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

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

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.

1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709

Felelős kiadó: Gál Tibor

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

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):287–340.

SZAKMAI IRÁNYELVEK / GUIDELINES

- Újdonságok a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián
New features at the Third Hungarian Cardiovascular Consensus Conference
Pados Gyula, Farsang Csaba, Kiss István, Szollár Lajos. 289

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Hemodialízis kezelés a beteg otthonában és limited care dialízis egységekben
Hemodialysis treatment in the patients' home and in limited care dialysis units
Polner Kálmán, Haris Ágnes, Vas István† 297
- A „Toll-like receptorok” szerepe és jelentősége vesebetegségeknél és krónikus veseelégtelenségben
The importance of „Toll-like receptors” in renal diseases and in chronic renal failure
Kiss István, Gergely János 302
- Ásványvizek és gyógyvizek Magyarországon. Melyiket fogyasszuk hypertoniabetegségben és krónikus veseelégtelenségben?
Mineral and medicinal waters in Hungary. Which one should be consumed in hypertension and chronic renal failure
Kiss István, Görgényi Frigyes 306

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Nephropathia diabetica és O-glikoziláció
Nephropathia diabetica and O-glycosylation
Fülöp Norbert, Degrell Péter, Pajor László, Chatham John C, Wittmann István 320

PhD TÉZIS / PhD THESIS

- Veseparenchyma-laesio patogenetikai tényezőinek vizsgálata húgyúti infekció miatt gondozott gyermekekben
Károly Éva 326

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG HÍREI

- Beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság XXIV. Nagygyűléséről (Pécs, 2007. szeptember 6-8.)
Nagy Judit 331

A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG HÍREI

- Érvek és ellenérvek a hypertonia kezelésében –
Meghívó tudományos továbbképző konferenciára. 339

Újdonságok a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián

New features at the Third Hungarian Cardiovascular Consensus Conference

Pados Gyula¹, Farsang Csaba², Kiss István³, Szollár Lajos⁴

^{1, 2} Szent Imre Kórház Belgyógyászati Szakmák Matrix Intézete, Kardiometabolikus Centrum

³ Szent Imre Kórház Belgyógyászati Szakmák Matrix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil

⁴ Semmelweis Egyetem, Kórélettani Intézet

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):289–296.

ÖSSZEFOGLALÁS A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián az esetek legnagyobb részében megerősítettük a 2005-ös irányelveket. Újdonság, hogy a cardiovascularis betegségek és a diabetes mellé rizikóekvivalensként besoroltuk a krónikus veseelégtelenséget. A tünetmentes nagy kockázatba bekerült a globális kardiometabolikus kockázat. A Framingham táblázatot elhagytuk. Az elhízás kezelési irányelveinél feltűntetjük, hogy a reális célkitűzés 7–10% fogyás/félév, a lipidajánlásba pedig javasoltuk, hogy legalább 50%-os LDL-Ch-szint csökkentésére kell törekedni, valamint hogy akut coronaria-szindróma esetén a koleszterinértéktől függetlenül statinkezelés javasolt. Hypertóniában nagy kockázatú cardiovascularis betegség fennállása esetén 130/80 Hgmm-re csökkentettük a vérnyomás célértékét, 2-es típusú diabetesben pedig a HbA1c célértéket <6,5%-ról <7,0%-ra módosítottuk. A cardiovascularis szervvédelmet biztosító preventív gyógyszeres kezelés ajánlásaiban is bizonyos kiegészítéseket tettünk.

Kulcsszavak: nagy kockázat, kardiometabolikus rizikó, Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia, preventív terápia

SUMMARY At the Third Hungarian Cardiovascular Consensus Conference the majority of the 2005 guidelines were confirmed. As novelty, chronic renal disease as a risk equivalent was added to established cardiovascular disease and diabetes in the high risk category. Global cardiometabolic risk was included into the asymptomatic high risk category. The Framingham table was omitted. It was indicated in the guidelines for treating obesity that realistic target is 7-10 % weight loss/ 6 months. In the lipid guidelines it was suggested that at least a 50 % decrease in LDL cholesterol should be achieved, while in case of acute coronary syndrome statin treatment is recommended irrespective of the cholesterol level. In hypertensive patients with high risk cardiovascular disease, the target blood pressure should be reduced to <130/80 mmHg, whereas in those with type 2 diabetes the target HbA1c value has been modified from 6.5 % to 7%. Certain complementary recommendations were also included in the guidelines for preventive drug treatment thereby assuring cardiovascular protection.

Key words: high risk, cardiometabolic risk, Cardiovascular Consensus Conference, preventive therapy

Levelezési cím:

Dr. Pados Gyula
Szent Imre Kórház Kardiometabolikus
Centrum Lipid Részleg
1115 Budapest, Tétényi út 12-16. B. épület
fszt.
E-mail: lipieszleg@gmail.com

RÖVID TARTALOM

A Konszenzus Konferencia állásfoglalásának előzményei az utóbbi két esztendő tükrében

Változtatások a kockázatbesorolásban

Célértékek és ajánlások a nagy rizikófaktorok területén

A Konszenzus utóélete

2003-ban 9, 2005-ban 13, 2007-ben 15 orvosi Társaság, valamint a Kardiológiai Szakmai Kollégium és az OALI közreműködésével MOTESZ Interdiszciplináris Fóruma keretében Konszenzus Konferenciákat szerveztünk a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről és kezeléséről. Az irányelvek kialakítása a legújabb nem-

zetközi valamint a hazai Társasági ajánlások figyelembe vételével történt.

A 2007. novemberi Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferenciát október 1-én a résztvevők zártkörű tanácskozása készítette elő, mely számba vette az elmúlt két esztendő új vizsgálati eredményeit és az azok alapján már közreadott irányelveket. Ezek közül a

legfrissebb az európai Kardiológus Társaság 2007. szeptemberi kongresszusán ismertetett, 9 másik társasággal közös ajánlása (1). Az új hazai ajánlás kialakításánál fontos szempont volt, hogy a rövid összefoglalást tartalmazó, jól bevált színes táblázatos forma megjelenítését és szerkezetét ne változtassuk meg; az harmonizáljon a

nemzetközi ajánlásokkal; az ajánlás részleteit ne sűrítsük az összefoglalóba, hanem azok a Metabolizmus 2008. januárban megjelenő különszámában kerüljenek ismertetésre, mely a Konferencia tudományos háttéranyagát tartalmazza.

A KONSZENZUS KONFERENCIA ÁLLÁSFOGLALÁSÁNAK ELŐZMÉNYEI AZ UTÓBBI KÉT ESZTENDŐ TÜKRÉBEN

Magyarországon a születéskor várható élettartam férfiaknál 8, nőknél 6 évvel marad el az európai értéktől, az évi kb. 130 000 haláleset felét a keringési rendszer betegségei, negyedét a rosszindulatú daganatos betegségek okozzák. A hazai szív- és érrendszeri halálozás mintegy 45 százalékkal nagyobb, mint az EU-25 átlaga (ezen ok miatt minden 8. percben elveszítünk egy magyar állampolgárt!). A társaságok képviselői egyetértenek abban, hogy az e betegségek hátterében álló előzmények javarészt azonosak, ezért azokat a Konferencia összefoglalóan cardiovascularis kockázati tényezőként határozta meg.

Kiemelt célcsoportjaink: az e betegségben már szenvedők, a nagy kockázattal rendelkezők, valamint a tünetmentes, ám veszélyeztetett csoportok, ezeket külön-külön tárgyalja az útmutató mind a kockázatbecslés, mind a kezelés során elérendő célértékek vonatkozásában. Jóllehet az ajánlásban összefoglaltak szigorú szakmaisággal az elsősorban az orvosok számára készültek, mégis leszűrhetők azokból az egész népességre vonatkozó célok, melyek akár az egyéni cselekvés meghatározói is lehetnek:

Az egészségmegőrzés európai „hívószáma”: 0 3 5 140 5 3 0

- 0 = Nincs dohányzás
- 3 = Megfelelő fizikai aktivitás – naponta min. 30', hetente 5-ször; azaz erőteljesen „sétálj” naponta 3 kilométert vagy 30 perc „mérsékelt” fizikai aktivitás mindennap
- 5 = Egészséges táplálkozás, benne 5 „adag” (összesen napi 400–600 g gyümölcs és zöldség)

- 140 = A kívánatos systolés vérnyomás 140 (140/90 diastolés!) Hgmm alatt
- 5 = Az összkoleszterinszint kevesebb, mint 5 mmol/l
- 3 = Az LDL-koleszterin-szint 3 mmol/l alatt
- 0 = A túlsúly (ideális testsúly!), a diabetes (normális szénhidrát-háztartás!) és a túlzott stressz (?) „elkerülése”.

E vezérfonal a bizonyítékokon alapuló orvostudomány elveit szem előtt tartva és a ma elfogadott nemzetközi irányelvek figyelembevételével, ugyanakkor a hazai viszonyokat is szem előtt tartva, közmegegyezéssel került megfogalmazásra, el fogjuk javasolni – mintegy 100 000 példányban – az orvoslásban tevékenykedő valamennyi érdekelt számára.

Az elmúlt években szerte a világban számos új fejlemény került napvilágra. Az INTERHEART tanulmány (2) megállapításai szerint a „rég” és az „új” kockázatok (kóros vérzsírszintek, magas vérnyomás, dohányzás, cukorbetegség, kövérség/hasi elhízás, mozgáshiány, egészségtelen táplálkozás/alacsony zöldség- és gyümölcsfogyasztás, pszichoszociális terhelés, túlzott mértékű alkoholfogyasztás) együttesen mintegy 90%-ban – statisztikailag nagy valószínűséggel – előre jelezhetik a cardiovascularis események bekövetkeztét; bekerült tehát a független kockázatok közé az elhízás, a kevés zöldség- és gyümölcsfogyasztás, valamint a pszichoszociális stressz (tanultság, szocioökonómikus helyzet, munkanélküliség, jövedelem, munkahelyi és otthoni stressz, szociális elszigeteltség, szorongás és depresszió, az orvosi és szociális ellátáshoz való hozzáférhetőség stb.) is (3).

A metabolikus szindróma körüli, a különböző tudományos társaságok közötti korábbi nézetkülönbségek csitulni látszanak, sőt úgy tűnik, közel az egyetértés. A hazai felnőtt lakosság több mint fele túlsúlyos; minden negyedik felnőtt elhízott. Különösen súlyosan esik a latba a hasi elhízás (a metabolikus szindróma vezéreleme), mely (férfiaknál 102 cm, nőknél 88 cm haskörfogat felett nagymértékben, de

már 94/80 cm felett is!) növeli mind a cardiovascularis betegségek, mind a cukorbetegség kialakulásának valószínűségét.

Megjelent a „globális kardiometabolikus kockázat” fogalma, mely magába foglalja a „klasszikus” (magas vérnyomás, koleszterinszintek, dohányzás), az „új” (kövérség, hasi elhízás, inzulin iránti érzéketlenség, praediabetes, trigliceridszint stb.), továbbá a gyulladásos és véralvadást fokozó kockázatjelzők összességét. Ez a cluster („nyaláb”) arra hívja fel az orvos figyelmét, hogy ha akár csak egyet is észlel a felsoroltak közül, azonnal keresse a többi is betegénél, hiszen a kockázat annál nagyobb, minél több van belőlük jelen. Ennek megfelelően haladéktalanul el kell kezdenie a szakma éppen érvényes szabályai és előírásai szerinti megfelelő preventív intézkedéseket és/vagy a kezelést.

2007-ben számos európai társaság ajánlást tett közzé a hipertonia, diabetes és a cardiovascularis betegségek megelőzése és kezelése tárgyában. Ezek jellemzője, hogy egyszerűsítésre és közérthetőségre törekedtek, mindezeket magunk is célul tűztük ki. A kockázatbecslés alapvető eszköze továbbra is a legfontosabb kockázati tényezők számbavétele az európai ún. SCORE táblázat alapján, ezen adatok magyarországi adaptálását – egy majdani reprezentatív vizsgálat alapján – változatlanul szorgalmazzuk.

Az érlelmeszedésen alapuló szív- és érrendszeri (cardiovascularis) betegségek holisztikus megközelítését céloztuk meg, ezért a jövőben nagyobb hangsúlyt szeretnénk adni a társadalmi meghatározottság sajátos szempontjainak is, híven „Az Egészséges Szív Európai Chartája” céljaihoz (4):

- Az új évezredben született minden gyermeknek joga van legalább 65 éves koráig élni anélkül, hogy megelőzhető szív- és érrendszeri betegségben szenvedne.
- Az Európai Unió és a WHO Európai régióján belüli szív- és érrendszeri betegségteher, illetve az országokon belüli és az országok közötti egyenlőtlenségek és a

meglévő méltánytalanságok lényeges csökkentése.

- A szív- és érrendszeri betegségek többtenyezős kóroki állapotok, ezért – társadalmi és egyéni szinten egyaránt – minden egyes kockázati tényezőt kezelni szükséges.

VÁLTOZTATÁSOK A KOCKÁZATBESOROLÁSBAN

A cikk mellékleteként láthatók az ajánlás táblázatszerű összefoglalásai (1–12. táblázat).

A kockázatbesorolásban a nagy kockázatra helyeztük a fő hangsúlyt. Ide soroltuk most is a szív- és érrendszeri betegségeket, valamint rizikóekviválensként a diabetes mellitust is. Újdonság, hogy a diabetes mellé bekerült a krónikus veseelégtelenség is, mely a cardiovascularis események kialakulásának valószínűségét 4–6-szorosára növeli, már a 60 ml/perc-es GFR érték alatt.

2005-ben a II. Terápiás Konszenzus Konferencián (5, 6) szerepelt a metabolikus szindróma is, melynek jelentőségét most sem vontuk kétségbe, de áthelyeztük a tünetmentes nagy kockázati kategóriába, ahol a célértékek kevésbé szigorúak. Az EASD/ADA a létezését is kétségbe vonta 2006-ban (7), miközben az AHA/NHLBI (8), az IDF, az ESH és ESC, valamint a Konszenzus Konferencia is kiállt mellette azzal a változtatással, hogy az IDF kritériumot a hátfőmagat módosításával (102/88 cm) fogadtuk el (94/80 cm határérték esetén ugyanis a lakosság nagyobbik része a nagy kockázati csoportba sorolódna). Célértékként viszont a nagy kockázatnál továbbra is a 94/80 cm-es érték szerepel.

Változás történt abban is, hogy korábban a tünetmentes egyéneknél a prediktív táblázatok közül az európai SCORE táblázatot és az amerikai Framingham táblázatot egyaránt ajánlottuk. Most viták után nem egyhangú, de többségi véleménnyel a Framingham táblázatot kiiktattuk és a SCORE táblázat meglévő hiányosságait szándékoztunk pótolni a 40 év alattiaknál a Relatív Rizikó Táblázat behelyezésével, elkerülendő a 60 évre

történő kétes értékű korábbi extrapolálást.

Az igen nagy kockázatot (cardiovascularis betegség plusz vagy diabetes, vagy metabolikus szindróma, vagy erős dohányzás) csak lipid szempontból tartottuk fenn, más lipid-célértékekkel [igen nagy kockázatban terápiás opcióként koleszterin (Ch) <3,5, közepes kockázatban <5,2, kis kockázatban <6,5 mmol/l].

Jelentős új eleme az új szemléletnek az ún. *globális kardiometabolikus kockázat* (9, 10), melynek lényege, hogy a multifaktoriális cardiovascularis betegségben a kockázatbecslés ne csak a tradicionális (hypertonia, visceralis obesitas, hypercholesterinaemia, LDL-Ch ↑, triglicerid ↑, HDL-Ch ↓, dohányzás), hanem egyéb, újabb („emerging”) kockázati tényezőkre és kockázat jelzőkre is támaszkodjon. Ezek közül jelentős hangsúlyt kapott a konferencián az alvási apnoe, nemcsak mint kockázatjelző, hanem bizonyos szintjén túl (apnoe-hypopnoe index >20/óra) mint önmagában is nagy rizikót jelző állapot (11). Jelenleg a kardiometabolikus rizikófaktorok közé soroltuk az emelkedett húgysavszint, az inzulinrezisztencia, az Lp(a), az Apo B, Apo A1 a gyulladásszerű (CRP) és a protrombotikus (pl. PAI-1) kockázati tényezők mellé.

A tünetmentes nagy kockázati csoportba már 2005-ben is besoroltunk néhány olyan súlyosan kóros értékű tényezőt, amelyekből legalább egy vagy a megközelítőleg olyan súlyosokból legalább kettő jelenléte nagy kockázatot jelent. Itt a korábbiak nagy részét meghagytuk, de bekerültek újbak is, néhányat pedig kivettünk. Átértékeljük az elmúlt két év vizsgálatai alapján a CRP (mivel újabb vizsgálatok szerint nem nyújt több információt, mint a többi hagyományos kockázati tényező) és a magas homociszteinszint szerepét. A CRP-t a kardiometabolikus kockázat egy tényezőjeként hagytuk meg, mert szerepe ugyanis nem mérhető, pl. a 8,0 mmol/l-es koleszterinszint vagy a 180/110 Hgmm-es vérnyomás súlyos veszélyeztetettséget jelentő állapotához. A homociszteint pedig azért iktattuk ki, mert újabban nagy beteg-

anyagon végzett klinikai vizsgálat (NORVIT) azt igazolta, hogy folsavval és B-vitaminokkal történő kezelés során a cardiovascularis kockázat nem csökkent, hanem nőtt. (12)

A legalább egy súlyos kockázat közül meghagytuk a 8,0 mmol/l-es koleszterinszintet, a 180/110 Hgmm-es vérnyomást, a >40 kg/m² BMI-t, a <60 ml/min becsült GFR-értéket és a 30–300 mg/l közötti microalbuminuriát. A boka/kar indexet (≤0,9) és a családi halmozódást áthelyeztük a B csoportba, mivel ezek nem rizikófaktoroknak, inkább nagy kockázatra utaló vagy azt jelző állapotoknak tekinthetők. Ide soroltuk viszont a klinikai tünetek nélküli atherosclerost is, pl. képalkotó vagy más eljárással igazolt plakk esetén és újonnan idekerült a balkamra-hypertrophia is.

A tünetmentes nagy kockázat A és B csoportjából tehát már legalább egy tényező jelenléte nagy kockázatot jelent.

Az életmód elemei közül a táplálkozásban a bőséges zöldség- és gyümölcsfogyasztás került kiemelésre. A dohányzásról való leszokást segítő szerek között a bupropion mellett jelenleg a vareniklin említhető meg.

CÉLÉRTÉKEK ÉS AJÁNLÁSOK A NAGY RIZIKÓFAKTOROK TERÜLETÉN

Az *elhízás vonatkozásában* (13) megerősítettük, hogy a BMI-vel legalább ekvivalens értékű rizikójelző a hátfőmagat, meghagyva a korábbi célértékeket. Ugyanakkor felmerült, hogy a 25, illetve 27-es BMI-célérték elérése az elhízottak jelentős részénél – rövid távon legalábbis – elérhetetlen (nem úgy, mint pl. a koleszterinszintnél, ahol a sztatinnal – ezetimibbel ez 1-2 hét alatt megoldható), ezért az elhízás boxba beemeltünk egy ajánlást az idő függvényében: „*Reális célkitűzés = 7–10% fogyás/1/2 év*”.

A *lipidboxban* megtartottuk a korábbi célértékeket (pl. koleszterin <4,5 mmol/l), csak a tünetmentesek közé áthelyezett metabolikus szindróma koleszterin-célértéke lett kevésbé szigorú (<5,0 mmol/l).

1. táblázat. Kockázatbesorolás	
Nagy kockázatú kategória:	
1. – Koszorúér-betegség , vagy – Perifériás érbetegség , vagy – Cerebrovasculáris betegség	2. – Diabetes mellitus 2-es típus, vagy – 1-es típus micro- v. macroalbuminuria – Krónikus veseelégtelenség
3. Cardiovasculáris tünetektől mentes, nagy kockázatú állapot:	
A. Legalább egy súlyos kockázati tényező jelenléte: • összkoleszterin >8,0 mmol/l • vérnyomásérték >180/110 Hgmm • testtömegindex (BMI) >40 kg/m ² • becsült GFR (glomeruláris filtrációs ráta) <60ml/min • microalbuminuria 30–300 mg/l között	B. Legalább egy, önmagában nagy kockázatot jelentő tényező: • Szubklinikus atherosclerosis – Képkalkotó v. más eljárással igazolt plakk – Izolált carotis zörej, kórelőzményi adatokkal • Familiaritás (korai CV esemény, <55, ill. <65 év) • Boka/kar index ≤0,9 • Balkamra-hypertrophia
C. Nagy kockázatot mutató score esetén: • 10 éves halálzási kockázat >5% (SCORE, ill. Relativ Risk Chart)	
D. Metabolikus szindróma (IDF – módosított haskörfoggattal > 102/88 cm)	
E. Globális kardiometabolikus kockázatot meghatározó tényezők (legalább 3 a tradicionális RF-okból és 1 az egyéb kockázati tényezők közül): • Tradicionális RF-ok: hypertonia, visceralis obesitas, hypercholesterinaemia, LDL-Ch ↑, HDL-Ch ↓, Dohányzás • Egyéb RF-ok: inzulinrezisztencia (praediabetes: IGT vagy IGF), húgysav ↑, alvási apnoe, Lp/a, ApoB ↑, ApoA ↑, gyulladás (pl. CRP), protrombotikus kockázat jelzői	

Két újdonság került be az ajánlások közé:

1. „A célértékek elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-Ch-szint >50%-os csökkentése az atherosclerosis regressziójának eléréséhez.” A legújabb vizsgálatok, köztük a RESERVAL (14) és az ASTEROID (15) bizonyította, hogy az atherosclerosis bizonyos mértékig visszafordítható folyamat, ennek egyik feltétele a legalább 50%-os LDL-Ch-szint csökkenés, illetve, ami ennél fontosabb: az *LDL-ch-szint 1,8–2,0 mmol/l alá csökkentése!* Miután a cardiovascularis események jelentős része a normális, sőt az alacsony LDL-Ch-szint esetén következik be, ezért pl. a 3,4 mmol/l-es LDL-Ch- (5,2 mmol/l-es Ch) értéknél a 2,5 mmol/l-es LDL-Ch-célértékre csökkentés nem elegendő a regresszióhoz, de egy 50%-os csökkentéssel már a kívánatosnak tartott 1,8 mmol/l alá kerülhetünk.
2. „Akut coronaria-szindróma esetén a Ch-értéktől függetlenül *statin javasolt.*” Már a 4S vizsgálat után is felmerült, hogy az aspirinhez hasonlóan, minden cardiovascularis betegnek a koleszterinszintjétől függetlenül adjuk statint. Ez nem terjedt el, helyette a célértékre tö-

2. táblázat. Közepes és kis kockázatú kategória (lipidszempontból)

Közepes kockázat

- Hypercholesterinaemia és plusz kettő vagy több kockázati tényező jelenléte
- Fatális CV kockázat; SCORE táblázat 3-4%/10 év
- Ch-célérték <5,2 mmol/l

Kis kockázat

- Hypercholesterinaemia önmagában vagy plusz egy kockázati tényező jelenléte
- Fatális CV-kockázat; SCORE táblázat <3%/10 év
- Ch-célérték <6,5 mmol/l

rekvés dominál az ajánlásokban, mely jogos, hiszen különböző vizsgálatok, pl. saját CÉL 1 programunk adatai alapján a nagy kockázatú betegeknek csak 11,7%-a volt célértéken, mely az intervencióval megduplázódott. Tehát a célértékek elérésének felmérése és befolyásolása egy diagnosztikai-intervenció modellét jelenthet az orvosok számára. Az akut coronaria-szindrómával azért tettünk kivételt, mert ugyan a statinok pleiotrop hatását egy újabb metaanalízis megkérdőjelezte, de rövid távon adatok bizonyítják pl. az endothelfunkció jelentős, kedvező befolyásolását.

A *hypertonia célértékben* újdonság, hogy a nagy kockázattal járó cardio-

vascularis betegségekben (pl. metabolikus szindróma) 140/90 Hgmm-ről 130/80 Hgmm-re csökkent a célértéket. Ezzel kapcsolatban a stroke-ra és az ischaemiás szívbetegségre vonatkozóan evidenciák állnak rendelkezésünkre (16).

A *diabetesszel kapcsolatos* (17) vitákban felmerült, hogy az *éhomi vércukor célérték* szintet 6,0 mmol/l helyett 5,6 mmol/l-re vigyük le, mint ahogy az ADA ajánlja. Végül is maradtunk a 6,0 mmol/l értéknél. A *HbA1c*-t illetően megmaradtunk a <6,5%-nál, de azzal a változtatással, hogy 2-es típusú diabetes esetén <7%-os szintet már elegendőnek tartunk. A kerekasztalon és a november 9-i konferencián is viták bontakoztak ki az ADA és az EASD közös új ajánlásáról (18), miszerint manifest diabetes esetén a diétával együtt indítandó metformin-kezelés, sőt praediabetesben is szóba került a metformin (19), ott viszont csak az életmód-változtatás eredménytelensége után. Az elgondolást segítené, hogy legújabban a hosszú hatású, kevesebb mellékhatású metformin készítmény hazánkban is forgalomba került. A Konszenzusban részt vevő diabetológusok és a többség azonban kitartott – megalapozott érvekkel – diabetesben a diéta elsődlegessége mellett, így első választandó szerként csak a diéta ered-

3. táblázat. Score kockázatbecslő táblázat

	Nő										Kor	Férfi												
	Nem dohányzó					Dohányzó						Nem dohányzó					Dohányzó							
180	7	8	9	10	12		13	15	17	19	22	65 év	14	16	19	22	26		26	30	35	41	47	180
160	5	5	6	7	8		9	10	12	13	16		9	11	13	15	16		18	21	25	29	34	160
140	3	3	4	5	6		6	7	8	9	11		6	8	9	11	13		13	15	17	20	24	140
120	2	2	3	3	4		4	5	5	6	7		4	5	6	7	9		9	10	12	14	17	120
180	4	4	5	6	7		8	9	10	11	13	60 év	9	11	13	15	18		18	21	24	28	33	180
160	3	3	3	4	5		5	6	7	8	9		6	7	9	10	12		12	14	17	20	24	160
140	2	2	2	3	3		3	4	5	5	6		4	5	6	7	9		8	10	12	14	17	140
120	1	1	2	2	2		2	3	3	4	4		3	3	4	5	6		6	7	8	10	12	120
180	2	2	3	3	4		4	5	5	6	7	55 év	6	7	8	10	12		12	13	16	19	22	180
160	1	2	2	2	3		3	3	4	4	5		4	5	6	7	8		8	9	11	13	16	160
140	1	1	1	1	2		2	2	2	3	3		3	3	4	6	7		5	6	8	9	11	140
120	1	1	1	1	1		1	1	2	2	2		2	2	3	3	4		4	4	5	6	8	120
180	1	1	1	2	2		2	2	3	3	4	50 év	4	4	5	6	7		7	8	10	12	14	180
160	1	1	1	1	1		1	2	2	2	3		2	3	3	4	5		5	6	7	8	10	160
140	0	1	1	1	1		1	1	1	1	2		2	2	2	3	3		3	4	5	6	7	140
120	0	0	1	1	1		1	1	1	1	1		1	1	2	2	2		2	3	3	4	5	120
180	0	0	0	0	0		0	0	0	1	1	40 év	1	1	1	2	2		2	2	3	3	4	180
160	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		1	1	1	1	1		1	2	2	2	3	160
140	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		0	1	1	1	1		1	1	1	2	2	140
120	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0		0	0	1	1	1		1	1	1	1	1	120
	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8		4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	
koleszterin (mmol/l)											koleszterin (mmol/l)													
																						150 200 250 300 mg/dl		

5. táblázat. Táplálkozás**Fő irányelvek egészségeseknek**

- Kiegyensúlyozott energiabevitel és -leadás:
 - az egészséges testtömeg elérése és megtartása;
 - bőséges zöldség-, gyümölcsfogyasztás;
 - teljes értékű, élelmi rostokban gazdag gabonatermékek;
 - halfogyasztás – legalább 2-szer/hét
- Telített zsírsavak < 7 energia%, transzzsírsavak < 1 energia%, koleszterin < 300 mg/nap
 - sovány húsok, növényi fehérje alternatíva;
 - sovány, 1% zsírtartalmú tej, sovány tejtermékek;
 - hidrogénnel keményített zsiradékokból minimális mennyiség
- Hozzáadott cukortartalmú italok, édességek – minimális mennyiség
- Alkohol – csak mértékkel, keveset
- Házon kívüli étkezés esetén azonos irányelvek

Írányelvek fokozott kockázat esetén

- LDL-C > 4,1+ nagy CV kockázat:**
 - telített + transzzsírsav együtt < 7 energia%;
 - koleszterin < 200 mg/nap;
- Atherogen dyslipidaemia, metabolikus szindróma, diabetes:**
 - telített zsírsavak helyettesítése telítetlen zsírsavakkal;
 - szénhidrát (főleg cukor!) csökkentés
- Hypertonia:**
 - só-, alkohol-csökkentése;
 - DASH diéta (magas zöldség-gyümölcs, tejtermék fogyasztás, telített zsír bevitel csökkentés);
- Obesitas:**
 - energia-, zsír-, cukorbevitel, nagy energiadenzitású táplálékok és sz.e. nagy glykaemiás indexű szénhidrátok csökkentése

6. táblázat. Fizikai aktivitás

A rendszeres fizikai aktivitás gyermek-, serdülő- és felnőttkorban egyaránt csökkenti az ISZB, hypertonia és metabolikus rizikófaktorok kialakulását.

Ajánlott mozgásforma: dinamikus, aerob jellegű (pl. séta, gyaloglás 4-5 km), amit heti 2-szer izomerősítés egészíthet ki.

Gyakoriság: heti 5-7 alkalom.

Időtartam:

BMI < 25 kg/m² – 30 perc;

BMI > 25 kg/m² – 60 perc.

Intenzitás: jellemezhető a mozgás alatti szívfrekvenciával.

Fokozatosan emelhető a maximális szívfrekvencia (220 – életkor) 50-ről 70%-ára. Magasabb intenzitás növelheti a kedvező hatást.

Cardiovascularis vagy anyagcsere-betegségben alacsonyabb intenzitású hosszabb időtartamú mozgás ajánlott.

Terheléses EKG: ajánlott igen nagy kockázatú állapotban fokozott intenzitású sportolás vagy panaszok esetén.

7. táblázat. Ajánlások a dohányzás ellen

- A dohányzás az idő előtti cardiovascularis mortalitás önálló kockázatot okozó tényezője
- A dohányzás erősíti az egyéb kockázati tényezők hatását (szinergizmus)
- A „könnyű” cigaretta és a környezeti dohányfüst beszívása is fokozza a kockázatot.
- A dohányzás abbahagyása már egy éven belül csökkenti a cardiovascularis események előfordulását és a halálozást. Az orvos és a nővér segíteni tud a cigaretta elhagyásában. A nikotinmegvonási tünetek kiküszöbölése mintegy megkétszerezi a leszokás sikerességét, ennek bizonyítottan hatásos eszköze a nikotinpótlás és a vareniklin. Az orvos minden betegétől kérdezze meg, hogy dohányzik-e, tanácsolja a dohányzás abbahagyását, ehhez nyújtson segítséget vagy küldje a beteget dohányzásról leszokást segítő rendelésre.

8. táblázat. Céltértékek elhízásban

• Cardio-, cerebrovascularis vagy perifériás érbetegség • Diabetes mellitus • Krónikus veseelégtelenség		• Cardiovascularis tünetektől mentes nagy kockázatú állapot	
BMI	< 25 kg/m ² vagy	BMI	< 27 kg/m ² vagy
Haskőrfogat:	< 94 cm/férfi	Haskőrfogat:	< 102 cm/férfi
	< 80 cm/nő		< 88 cm/nő

Ha életmódváltoztatás nem elég, orvosi kezelés javasolt akkor, ha a BMI és/vagy a haskőrfogat a céltérték felett marad

Reális célkitűzés: 7-10% fogyás/fél év

vascularis betegnek), valamint a postinfarctusos betegeknek a szelektív aldosteronantagonista eplerenon. Mivel az omega-3 zsírsavaknak a korábban kimutatott szignifikáns antiarrhythmias hatását újabb vizsgálatok coronariaintervencióhoz kapcsolva nem erősítették meg, ezért nem tartottuk meg a korábbi ajánlást postinfarctusos állapotban. Az aspirin vonatkozásában – melyet minden cardiovascularis és minden 40 év feletti diabeteses betegnek javaslunk – a több kockázati tényezővel rendelkező férfiaknak most ≥ 10% SCORE felett ajánljuk az európai ajánlásnak megfelelően.

A KONSZENZUS UTÓÉLETE

A Konszenzus rövidített alapanyagát táblázatos formában, mintegy 100 000 színes poszteren fogjuk az orvosok számára terjeszteni. Ezen kívül vannak tudományos háttéranyagok, melyek a Konszenzus részét képezik, ilyenek maguk a november 9-i előadások, melynek összefoglalói a MOTESZ honlapján (www.motesz.hu) olvashatók, hozzáférhetőek. Az előadások alapján írt részletes cikkek a Metabolizmus 2008. januári különszámában jelennek meg. Az irányelveket különböző orvosi kongresszusokon, szimpóziumokon bemutatjuk, és reméljük, hogy az egyes társaságok beépítik azokat a saját társasági irányelveikbe is. A Magyar Hypertonia Társaság

is megtartotta a hypertonia irányelveiről szóló Konszenzus Konferenciáját, amelyben fontos szempont volt a 15 társaság konszenzusával létrehozott harmonizáció is.

Az irányelvek elsősorban annyit érnek amennyit megvalósítunk belőle. A Konszenzus irányelvei megvalósulásának követésére és a kívánt célok elérése felmérésére három, úgynevezett CÉL programot szerveztünk 2004-, 2005- és 2006-ban (21). Annyi már elmondható, hogy talán a Konszenzus és társasági irányelvek hatására is a 2004-ben kezelésre bekövetkezett 23%-os koleszterin-céltérték elérés 2005-re 26%-ra, 2006-ra 30%-ra növekedett hasonló létszámú betegcsoportokban.

9. táblázat. Célértékek lipidanyagcsere vonatkozásban (mmol/l)		
Igen nagy kockázatú állapot: • CV betegség plusz: • diabetes, vagy • „erős” dohányzás, vagy • metabolikus szindróma	Nagy kockázatú állapot: • Cardiovascularis betegségek, • Diabetes mellitus • Krónikus veseelégtelenség	Cardiovascularis tünetektől mentes nagy kockázatú állapot: (lásd kockázatbesorolást)
Koleszterin(Ch) <3,5 LDL-Ch <1,8	Koleszterin(Ch) <4,5 LDL-Ch <2,5 Triglicerid <1,7 HDL-Ch >1,0 (ffi) >1,3 (nő)	Koleszterin(Ch) <5,0 LDL-Ch <3,0 Triglicerid 1,7 HDL-Ch >1,0 (ffi) >1,3 (nő)
Ha életmódváltoztatás után a Ch- és LDL-Ch-érték a célérték felett marad, vagy a cardiovascularis tünetektől mentes állapotban a kockázat >5% (SCORE táblázat), akkor gyógyszeres kezelés javasolt (statin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, omega-3, vagy kombinációik)		
A célérték elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-Ch-szint >50%-os csökkentése az atherosclerosis regressziójának eléréséhez		
Akut coronaria-szindróma esetén a Ch-értéktől függetlenül sztatint javasolt		

10. táblázat. Célértékek hypertóniában		
Cardio-, cerebrovascularis vagy perifériás érbetegség	Diabetes mellitus Krónikus veseelégtelenség	Cardiovascularis tünetektől mentes nagy kockázat esetén Metabolikus szindróma*
<130/80 Hgmm	<130/80 Hgmm	<140/90 Hgmm <130/80 Hgmm*
A fentiekén kívül: azonnali antihypertensív gyógyszeres kezelés javasolt akkor, ha a vérnyomásérték >180/110 Hgmm Ha életmódváltoztatás nem elég a célérték eléréséhez, akkor antihypertensív gyógyszeres kezelés javasolt mindig, • ha célszervkárosodás van, vagy • ha a fatális CV-kockázat ≥5%/10év, vagy • ha a vérnyomás 160/100 Hgmm felett marad		

11. táblázat. Célértékek diabetes mellitusban	
• Éhomi vércukorszint	<6,0 mmol/l
• Postprandialis vércukor	<7,5 mmol/l,
• HbA1c:	<6,5% (2-es típusú diabetes esetén <7,0%)
• Vérnyomás:	<130/80 Hgmm
• Összkoleszterin	<4,5 mmol/l,
• LDL-Ch	<2,5 mmol/l
• Ha életmódváltoztatás nem elég a vércukor és HbA1c célérték eléréséhez, akkor antidiabetikus gyógyszeres kezelés javasolt.	

12. táblázat. Cardiovascularis szervédelmet biztosító preventív gyógyszeres kezelés		
Cardio-, cerebrovascularis vagy perifériás érbetegség	Diabetes mellitus Krónikus veseelégtelenség	Cardiovascularis tünetektől mentes nagy kockázatú állapot
Trombocitaaggregáció-gátlók: Aspirin (75-150 mg) vagy clopidogrel Kombinációjuk csak spec. esetben (pl.sent) Aspirin + dipyridamol ret 2-szer 25/200 mg (nem cardiogen stroke-ban a leghatékonyabb) ACE-gátlók: (intolerancia esetén: ARB) Minden kardiovascularis betegnek. Stroke után plusz diuretikum is. Béta-blokkolók: myocardialis infarctus után; vagy bármilyen eredetű balkamra-diszfunkció esetén Influenza védőoltás (minden CV-betegnek) Szelektív aldosteronantagonista (postinfarctusos betegnek) Antikoagulans kezelés: fokozott thromboembolia kockázat (pl. kardiogén stroke) esetén (speciális esetekben thrombocytá-gátlóval kombinálva)	Aspirin diabetes mellitus >40 év vagy + 1 rizikó faktor ACE-gátlók vagy ARB-k diabetes mellitus + 1 másik kockázati tényező és/vagy nephropathia	Aspirin jól beállított hypertonia és több kockázati tényezővel bíró férfiak, ha SCORE ≥10%

Irodalom

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society for Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2007; 28:2375-2414
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART investigators* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study *Lancet* 2004; 364: 953-62
- Az Egészséges Szív Európai Chartája. http://www.mnsza.hu/szivbeteg_kockazat_eucharta.htm
- MOTESZ Interdiszciplináris Fórum: Szollár L, Farsang Cs, Romics L és Balogh S, de Chatel R, Csiba L, Farkas K, Halmy L, Jákó P, Jermendy Gy, Karádi I, Kiss I, Pados Gy, Paragh Gy, Vadász I, Winkler G, Zajkás G, Zámolyi K. II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia 2005.nov.3. Metabolizmus 2006; 4 (Suppl A) 1-50
- Pados Gy. A kardiovaszkuláris veszélyeztettség kockázati kategóriái. *Metabolizmus* 2006; 4 (Suppl A): 20-23.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.
- Grundys SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome AHA/NHLBI Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 285-290.
- Després Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur. Heart Journal* 2006/8. (Suppl.B.) B4-B12
- Grundys SM. Cardiovascular and metabolic risk factors: how can we improve outcomes in the high-risk patient? *American Journal of Medicine*. 2007;120(9 Suppl 1):S3-8;
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
- Bonna KH, Njolstad MD, Ueland PM, et al: Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction *NEJM* 2006;354:1578-1588
- Balkau B, Deanfield JE, Després JP, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA). A Study of Waist Circumference, Cardiovascular Disease, and Diabetes Mellitus in 168 000 Primary Care Patients in 63 Countries *Circulation*. 2007;116:1942-1951
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al Effect of. Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis *JAMA* 2004; 291 1071-1080
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis The ASTEROID trial *JAMA* 2006; 295 (13):1556-1565
- Mancia G, Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105-1187
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association *Circulation*. 2007; 115:114-126.
- Nathan DM, Buse BJ, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:1711-1724.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007; 28:88-136.
- Czuriga I, Kancz S, Karlócai K, Zámolyi K. A kardiovaszkuláris betegségek megelőzése a napi orvosi gyakorlatban – Kardiológiai Szakmai Kollégium – Kardiológiai Útmutató 2007; 8-18.
- Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, Zámolyi K. A Magyar Terápiás Konszenzus irányelvei gyakorlati megvalósításának vizsgálata és befolyásolása: a CÉL program. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. 2005; 10: 226-231.

A Konszenzus kialakításában részt vevő elnökök, előadók:

Prof. Dr. Szollár Lajos, Prof. Dr. Farsang Csaba, Prof. Dr. Romics László, Dr. Balogh Sándor c. egyet. docens, Prof. Dr. de Châtel Rudolf, Prof. Dr. Csiba László, Dr. Farkas Katalin, Prof. Dr. Forster Tamás, Prof. Dr. Halmy László, Dr. Jákó Péter, Prof. Dr. Jermendy György, Prof. Dr. Karádi István, Dr. Kappelmayer János, Dr. habil Kiss István, Dr. Pados Gyula c. egyet. docens, Prof. Dr. Paragh György, Dr. med. habil Pfiégler György, Prof. Dr. Préda István, Dr. Vadász Imre, Prof. Dr. Winkler Gábor, Dr. Zajkás Gábor, Dr. Zámolyi Károly

Hemodialízis kezelés a beteg otthonában és limited care dialízis egységekben

Hemodialysis treatment in the patients' home and in limited care dialysis units

Polner Kálmán, Haris Ágnes, Vas István[†]

Szent Margit Kórház II. Belgyógyászat – Nephrologia Osztály

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):297–302.

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők a bevezetőben elemzik a krónikus veseelégtelen betegek vesepótló kezelésének a helyzetét, és megállapítják, hogy a konvencionális dialízis kezelésekkal összehasonlítva a betegek önkezelésére épülő otthoni hemodialízis (HD) vagy limited care egységekben végzett HD kezelések nemcsak költséghatékonyabbak, de előnyösebb morbiditási és mortalitási mutatók mellett jobb életminőséget és rehabilitációs lehetőséget teremtenek. A fejlett országokban minden dialízis modalitás biztosított, ami nemcsak a betegek egyéni sajátosságainak megfelelő, személyre szabott kezelést tesz lehetővé, de biztosítja a kezelés választásának a szabadságát, a tudatos együttműködést, a jobb compliance-t és ezáltal a jobb életminőséget is. A szerzők példaként a kanadai gyakorlatot ismertetik, bemutatják a home HD, a self care és a rehabilitációs intézetben végzett kezelések gyakorlatát. A fejlődés legfontosabb sajátossága, hogy a kezelés nem intézetben, hanem a beteg lakókörnyezetében történjen. Bár Magyarországon az első sikeres otthoni HD kezelést több, mint 20 éve végezték, azonban még ma sem tisztázták az otthoni HD kezelés szakmai és finanszírozási feltételei. Így betegeink számára az intézetben kívül végzett dialízis kezelések közül csak a peritoneális dialízis (PD) technikák állnak rendelkezésre. A szerzők felvetik, hogy az európai színvonalú hazai dialízis ellátásban az intézetben kívül végzett HD feltételeinek a kialakítása időszzerű.

Kulcsszavak: hemodialízis, otthoni vesepótló kezelések, dialízis modalitások, home HD, self care dialízis egység, limited care dialízis egység, nocturnális home HD, rehabilitáció

SUMMARY The authors, in the introduction, analyze the situation of the renal replacement therapy for the patients with end stage renal disease, and ascertain, that the home hemodialysis (HD) and the dialysis treatments performed in limited care units, based on the patients' self-treatments, are not only more cost-effective, but assure, beside more advantageous morbidity and mortality indices, higher quality of life and better opportunity for rehabilitation, compared to the conventional HD. In the highly developed countries all kind of the dialysis modalities are available, which provide personalized therapy, according to the patients' individual needs, and also establish the freedom of choice and deliberate cooperation, better compliance, and consecutively higher quality of life. The authors, as an example, review the Canadian practice, introduce the home HD, the renal replacement therapy in self care units and rehabilitation institutions. The most important characteristic of the improvement is, that the treatment is performed not in an institution, but in the patient's home-environment. Although in Hungary the first successful home dialysis treatment was performed more than 20 years ago, the professional and financial conditions of the home HD have not been established yet. Therefore, among the home-environmental dialysis modalities, only the peritoneal dialysis techniques are available for our patients. The authors propose, that in the European-quality Hungarian dialysis care, it is timely to establish the circumstances of the home-environmental hemodialysis modalities.

Key words: hemodialysis, home renal replacement treatment modalities, dialysis modalities, home HD, self care dialysis units, limited care dialysis units, nocturnal home HD, rehabilitation

Levelezési cím:

Dr. Polner Kálmán
Szent-Margit Kórház II. Belgyógyászat –
Nephrologia Osztály
1032 Budapest, Bécsi út 132.
e-mail: polner.kalman@hotmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Dialízis ellátás Kanadában

Otthoni HD kezelés

A betegek kiválasztása

Tréning – vizsga – újra-tréningezés –
otthoni vizit

Vérnyerés a HD kezeléshez

Felszerelés, rendelések

Kontroll

A kezelés távmonitorozása, biztonsági
intézkedések

A nocturnális home HD szakmai
előnyei

Érdekességek

Finanszírozás, költségek

Limited care HD állomás

HD állomás rehabilitációs intézetben

Dialízis kezelések fejlődése hazánkban

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők közül Haris Ágnes és Polner Kálmán köszönetét fejezi ki a Magyar Vese Alapítvány Kuratóriumának és a Szent Margit Kórház Vese Alapítvány Kuratóriumának, hogy kanadai tanulmányútjukat megszervezték és anyagi feltételeit biztosították. A tanulmányút teljes sikerét az jelentené, ha a szerzett tapasztalatokat a hazai gyakorlatban is hasznosítani tudnák.

BEVEZETÉS

A krónikus veseelégtelen betegek ellátása a világon mindenütt egyre nagyobb gondot jelent, hiszen a betegek száma évről-évre 6–8%-kal nő, ami nemcsak a hypertoniás és diabeteses esetek számának növekedésével, hanem az egyre hatékonyabb kezelésekkel elért jobb túlélési idővel is magyarázható. Ennek eredményeként ma már egyre idősebb, és egyre súlyosabb kísérő betegségekkel küszködő vesebeteget részesítünk dialízis kezelésben. A vesepótló kezelések számának robbanásszerű növekedése rendkívüli mértékben növeli a betegellátás költségeit is. A vesepótló kezelésben részesülő betegek prevalenciája 2004-ben Japánban volt a legmagasabb, ahol ez a szám 1862 fő/egy millió lakos, amit az USA követ egy millió lakosra jutó 1446 fővel, a fejlett európai országokban ez a szám 600–800 között van (1). Magyarországon a 2002. októberi országos felmérés szerint egy millió lakosra vonatkoztatva 416 főt dializáltunk (2). Bár a hazai dialízis prevalencia elmarad a fejlett európai országoktól, de a fejlődés dinamikus, és az éves dialízis költségek ma már meghaladják a 20 milliárd Ft-ot. Mivel a betegeknek joga van az életfontos vesepótló kezelésekhez, a társadalom kötelessége ennek az anyagi fedezetét biztosítani. A cél ezért mindenütt az olcsóbb, költséghatékonyabb kezelési módok előnyben részesítése, és az egy kezelésre eső költségek csökkentése. Ennek egyértelműen a peritoneális dialízis (PD) kezelés felel meg, aminek költségei a fejlett országok adatai szerint 30–40%-kal olcsóbbak, a kezelés hatékonysága pedig eléri, sőt az első 1-2 évben meg is haladja a hemodialízis (HD) hatékonyságát. Azonban a HD kezelések is egyértelműen olcsóbbá válnak, ha azokat a betegek bevonásával, önkezelésre való megtanításával, és lehetőleg saját otthonukban vagy lakókörnyezetükben szervezzük meg, vagyis ha a kezelés a beteg otthonában (home HD), vagy a dialízis centrum által felügyelt, de annál szerényebb körülmények között működő, ún. limited care műveseállomásokon valósul meg. Ezek a kezelési formák nemcsak kisebb anyagi ráfordítással működtet-

hetők, de egyértelműen jobbak a morbiditási és mortalitási mutatói, jobb a betegek életminősége és rehabilitációja (3-9). A költségek csökkentését nemcsak azzal érhetjük el, hogy az ilyen kezelőhelyek kialakítása, személyi és tárgyi feltételeinek biztosítása olcsóbb az intézeti műveseállomásénál, hanem jelentősen csökkennek a járulékos költségek is. Így kisebb a rezsiköltség, nincs szükség betegszállításra, olcsóbb a gyógyszeres kezelés (pl. csökken az EPO-igény) és kevesebb a beteg kórházi ápolási igénye is. Ily módon ezek a HD kezelési formák elsősorban a munkabérek és a szállítási költségek megtakarítása miatt olcsóbbak lesznek akkor is, ha nem a konvencionális heti 3x4 órás HD kezelést alkalmazzuk, hanem a beteg egyedi igénye szerint akár hetente többször, rövidebb vagy hosszabb időtartamban végezzük a kezeléseket (1, 5, 10). A dialízis kezelések fejlődésének ma már nem az a legfontosabb kérdése, hogy hemo- vagy peritoneális dialízist választ-e a beteg, hanem az, hogy a kezelést kórházban vagy kórházon kívül, a beteg otthoni, lakókörnyezeti környezetében végezzük-e. A betegek bevonásával, önkezelő módon történő dialízis modalitások alkalmazása a költséghatékonyság mellett a beteg számára a legjobb életminőséget és a legjobb rehabilitációs lehetőséget is jelenti (3, 9, 11). Annak demonstrálására, hogy betegek önkezelésére épülő dialízis modalitások hogyan egészítik ki az intézeti kezelési lehetőségeket, és hogy erre milyen nagy a betegek igénye, a kanadai dialízis gyakorlatot szeretnénk példaként bemutatni.

DIALÍZIS ELLÁTÁS KANADÁBAN

Kanadában a betegek a vesepótló kezelések szélesebb spektrumából választhatnak a magyar lehetőségekhez képest. Alapvetően természetesen a PD és a HD a vesepótló modalitások a transzplantáció mellett. Míg a peritoneális dialízisben a beteg szabadon választhat a folyamatos ambuláns PD (CAPD) és az automatával végzett PD (APD) között, a HD kezeléseket kaphatja művese állomáson, limited care dialízis egységben, végezheti saját ma-

ga otthoni konvencionális HD-ként és nocturnális HD formájában, illetve megfelelő indikáció esetén biztosíthatják számára átmenetileg rehabilitációs intézetben a rehabilitációs kezelés ideje alatt, napi dialízis formájában.

Az alapvető tendencia a kezelések otthoni formáinak előnyben részesítése, azaz az otthoni PD vagy HD. Preferálják továbbá a limited care HD kezeléseket is, mely bár igényli személyzet jelenlétét, de sokkal kevesebb nővér és orvos szükséges, továbbá nagyobb a betegek függetlensége is, mint az intézeti művese állomásokon. Ezt igazolja, hogy 2000-ben a dializáltak csak 67%-a részesült kezelésben kórházban működő művese állomáson, 33%-uk otthon vagy limited care egységben kapott HD vagy PD ellátást.

Jelen összefoglalás célja a fent jelzett HD modalitások ismertetése a betegek és az ellátók szempontjából, azzal a gondolattal, vajon magyarországi viszonyok között megvalósítható lenne-e hasonló spektrum bővítés a vese-pótló kezelésekben.

Kanada népessége 2000-ben megközelítőleg 30 750 000 fő volt. A Canadian Organ Replacement Register (CORR) 2004. december 31-én közzétett, 2000. évre vonatkozó adatai alapján ugyanebben az évben 24 921 vese-pótló kezelésben részesülő beteget tartottak nyilván, akik közül 14 567-et dializáltak, 10 354 beteg transzplantált vesével élt. A dializáltak 77,7%-át, 11 320 beteget kezeltek hemodialízissel és 22,3%-ukat PD-vel. A hemodializáltak közül 1333-an jártak limited care egységbe, 235 beteg végezte a HD-t saját maga otthoni HD/nocturnális home HD formájában.

OTTHONI HD KEZELÉS

Az első otthoni HD-t 1963-ban Japánban végezték. A kezelési modalitás az igazi fénykorát az 1970-es években érte el, ekkor nemcsak Kanadában, de az Egyesült Államokban és Európában is elterjedten alkalmazták. Az otthoni dialízis elsődleges célja a beteg függetlenségének növelése és az egészségügyi személyzet munkájának a csök-

kentése volt. Az a tény, hogy a betegek megtaníthatók a gépek kezelésére, a kezelés paramétereinek a monitorozására és a komplikációk elhárítására, adta meg a lehetőséget a hatványozottan hatékony, kiváló biológiai effektusú nocturnális home HD program megvalósítására.

A nocturnális home HD programot Torontóban, a Wellesley Kórházban indították Dr. Robert Uldall vezetésével. Az első beteget 1994. áprilisában tréningezték, ezt követően a betegek száma gyorsan szaporodott. Jelenleg Torontóban két centrumban, a Wellesley utódként funkcionáló Humber River Kórházban Dr. Andreas Pierratos vezetésével és a Toronto General Hospitalban Dr. Chris Chan vezetésével működik nocturnális home HD program. A két centrumban mintegy 110 beteget gondoznak, akik otthonukban nocturnális HD-t végeznek. Konvencionális otthoni HD-t ma már ritka esetben kezdeményeznek, amennyiben otthoni HD-t választ a beteg, a nocturnális formát preferálják. A nocturnális home hemodialízist a betegek saját maguk végzik, otthonukban, alvás közben, éjszaka. A kezelés 8 órán keresztül tart, „klasszikusan” heti 6-7 alkalommal, azonban gazdasági megfontolásokból előfordul, hogy a heti 6-7 helyett csak 4 vagy 5 éjszakát folyik a dialízis. A kezelés technikai részletei alapvetően megegyeznek a konvencionális HD paramétereivel. A vérátfolyás átlagosan 350–400 ml/perc, a dialízátumé 300 ml/perc, de utóbbi ettől magasabb és alacsonyabb is lehet. A heparinizáció azonos a konvencionális HD-ban alkalmazottal. A dializáló oldat Ca^{2+} -tartalma legtöbbször 1,6 mmol/l, mert a nagyobb mennyiségű ultrafiltrációval magasabb a Ca^{2+} -vesztés. A bikarbonát koncentráció többnyire 32 mmol/l. A foszfatot a hosszú kezelés miatt pótolni kell, ezt a dializáló oldathoz adott Na-foszfáttal végzik. A kezelést egy tűs és két tűs rendszerrel is végezhetik.

A betegek kiválasztása

Becslések alapján a vesebetegek kb. 20%-a alkalmas otthoni HD végzésé-

re. Az elsődleges szempont a beteg hozzáállása, igyekezete és képessége arra vonatkozóan, hogy megtanulja a szükséges ismereteket. Kiemelten fontos a megfelelő compliance, hiszen amikor önállóan végzi a dialízist, nem áll majd szoros ellenőrzés alatt. Kizárók a súlyos látásfogyatékoság, a félelem a tűszúrástól vagy a gép kezelésétől.

Míg az otthoni konvencionális HD során eredetileg elvárás volt, hogy a beteg ne legyen egyedül a kezelés alatt, a nocturnális programban elfogadnak egyedül élő betegeket is, tehát ma már nem látják szükségesnek házastárs/partner jelenlétét, különösen a fiatal, 65 év alatti betegek esetében.

Tréning – vizsga – újra-tréningezés – otthoni vizit

A betegoktatás átlagosan 6-8 hetet vesz igénybe, egy héten 3 alkalommal, alkalmanként 6-7 óra időtartamban zajlik. A tréning időbeosztása a HD kezeléshez igazodik, azaz alapvetően a kezelés előtt-alatt, illetve utána történik. A beteg a dialízis napon reggel megjelenik, ekkor – eleinte bemutatják, majd miután megtanulta, saját maga – felszereli a gépet és elkezdődik a HD kezelés. Az oktatás rövid pihenővel a kezelés alatt is folytatódik, majd annak befejeztét követően a beteg leszereli és kifertőtleníti a gépet. Egy nővér egyidejűleg egy beteget oktat, teljes figyelemmel. Amikor a beteg már megtanult egy-egy feladatot és azt saját maga végzi, a nővér folyamatosan figyeli, illetve ellenőrzi azt. Az oktatás témakörei: „dióhéjban” a veseműködés és a vesepótló kezelés alapfogalmai, a dialízis lényege, elve, az access, az antikoaguláció, a hypertonia, az anaemia, infekciók, táplálkozási tanácsok, a kezeléshez szükséges felszerelés, a vízelőkészítés jelentősége, a reverz ozmózis lényege, a vízelőkészítő rendszer kezelése, a szükséges technikai feladatok, karbantartás, ellenőrzés, a dialízis gép kezelése, a HD alatti komplikációk és rendezésük, az alarm jelzések, ezek elhárítása, vérvétel a laboratóriumi ellenőrzéshez, a minta centrifugálása, parenterális vas- és antibiotikus terápia, a szükséges eszkö-

zök megrendelése a szállítóktól. A szóbeli oktatás mellett a betegek jól olvasható, illusztrált kézikönyv formájában is megkapják a tananyagot. A tréning periódus végén vizsgáznuk kell. Ezt követően a nővér a technikussal kimegy a beteg otthonába és megnéz egy „próbakezelést”, azaz az első otthoni HD még felügyelet mellett zajlik. A nocturnális HD bevezetésének kezdeti időszakában a Humber River Kórházban a betegek a tréning végén egy hétig a kórházban aludtak, saját maguk végezve, nővér megfigyelés mellett az éjszakai kezelést.

A beteg saját maga által kivitelezett dialízisének vitathatatlanul legnehezebb része a fistula szúrása. Amennyiben a szúrás nem sikerül, vagy pl. a fistula körül haematoma alakul ki, a beteget „újra-tréningezik”, azaz az oktatóhelyiségben néhány alkalommal ismét ellenőrzi a tudását, szükség szerint tovább oktatják.

A nővér és a technikus már az oktatás előtt meglátogatja a beteget az otthonában. Ellenőrzi a technikai feltételeket, a lakás beosztását, illetve azt is, hogy a beteg otthona mennyire tiszta, gondozott. A kezelések során is rendszeresek a nővér, illetve a technikus látogatások.

Vérnyerés a HD kezeléshez

Míg az első 4 évben kizárólag centrális kanülöket használtak a nocturnális programban, ezt követően egyre inkább előtérbe került a fistulák és graftok használata. A Toronto General Hospitalban a betegek 80–90%-a végzi natív fistulán keresztül a kezelést. Kanülként az egyébként is használt tartós kanülöket alkalmazzák. A dialízis szerelékhez való csatlakozás rögzítésére egy műanyag foglalatot fejlesztettek ki, mely mintegy beburkolja a kanül-szerelék kapcsolódási pontját, megakadályozva ezzel az esetleges szétcsúszást. A fistulák punkciós helyének területére nedvességérzékelőt helyeznek, ami nem más, mint a gyógyszerárakban néhány dollárért megvásárolható szerkezet, amit kisgyerekek éjszakai pelenkáról való le szoktatására találtak ki és használnak. A fistulák szúrását a beteg saját maga

végzi – ez a képzés legnehezebb feladata a legtöbb beteg számára. Az oktató nővérek készséggel megtanítják a fistula szúrásra a hozzátartozót is, de a betegnek mindenképpen el kell sajátítania a szúrás technikáját. Gomblyuk technikát alkalmaznak, ami azt jelenti, hogy mindig ugyanazon a ponton vezetik be a tűt a fistulába. Az ismételt szúrás egy idő után „punkciós csatorna” kialakulását eredményezi, melyet a továbbiakban könnyebb megszúrni. Felmérések szerint a technika nem károsítja a fistulát, azaz a gomblyuk technikával mindig pontosan ugyanott megszárt fistulák élettartama nem rövidül meg (12, 13). A fistulatű a már jól érett, gomblyuktechnikával bejáratott fistulák esetén tompa végű fém tű, mely a „gomblyukon” könnyen átmegy, ugyanakkor az ép érfal átszúrásának az esélye kisebb. Korábban alkalmaztak a mi branüljeinkhez hasonló műanyag punkciós tűt is. A tűt erősen rögzítik ragasztószalaggal vagy hálóval, speciális kötszer nem szükséges. Mivel a beteg csak a fistulával ellenoldali kezét tudja használni a szúráshoz vagy bármi egyéb feladathoz, engedélyezett a tű kupakjának vagy egyéb eszköznek a szájjal való eltávolítása.

Felszerelés, rendelések

Elvileg bármilyen HD gép megfelel otthoni használatra. Célszerű egyszerű gépek alkalmazása, hiszen a hemodinamikailag igen stabil betegek nem igényelnek különböző profilok (Na-, UF-profil) alkalmazását, ezért felesleges és szükségtelenül bonyolulttá is teszi a gép kezelését, ha az alapfeladatoknál többet tud a rendszer. Ugyanakkor a gyártók újabb speciális dialízis gépeket készítenek a home HD céljára, jól látható, nagy, színes monitorral, viszonylag alacsonyan, az ágyban fekvő beteg számára könnyen elérhető vezérlő gombokkal.

Kontroll

Laboratóriumi vizsgálatra a betegek havonta, a kezelés előtt és után vesznek vérmintát és azt eljuttatják az orvosnak. Vizsgálatra eleinte havonta,

később csak kéthavonta jönnek be a nephrológiai ambulanciára. A kontroll során bemutatják a kezelési naplójukat, megbeszélnek a kezelések paramétereit, illetve beszámolnak az állapotukról.

A betegek kisebb problémákkal bármikor föl hívhatják a nővért, aki telefonos ügyeletet ad. Bonyolult esetben a nővér tájékoztatja az orvost a komplikációkról. A technikus szintén telefon-ügyeletet ad a géppel kapcsolatos problémák megoldására.

A kezelés távmonitorozása, biztonsági intézkedések

A Wellesley majd Humber River Kórházban kialakított nocturnalis home HD központban az ügyeletes technikus a gépek működését eleinte folyamatosan monitorozta. A későbbiekben és jelenleg is csak a tréninget követő első hetekben végzik a távmonitorozást. Ezzel szemben a Toronto General Kórházban az a szakmai vélemény, hogy maguk a gépek technikai monitorozása nem szükséges, hiszen az alarm jelzés probléma esetén felébreszti a beteget. Ettől sokkal fontosabb lenne a betegek állapotának a nyomon követése, elsősorban nem is biztonsági szempontból, hanem szakmai-tudományos megfigyelés céljából. A betegek biztonságát megfelelőnek érzik, az eltelt évek tapasztalata alapján a kezelés az alvás alatt is megfelelően folyik, veszélyhelyzetet, egészségkárosodáshoz vezető szövődményt sohasem észleltek. Olyan berendezés, amely a cardiovascularis paramétereket rögzíti, kutatás tárgya. Szintén foglalkoznak a matracba szerelhető nedvességérzékelő kifejlesztésével, az esetleges vérzések időbeni észlelésére, illetve a szobát sötétben is érzékelő kamera elkészítésével. A technikai nehézségek mellett azonban a fenti eszközök alkalmazását az is nehezíti, hogy a legtöbb beteg nem kívánja a monitorozást. Érthetőnek tűnik, hogy a fistulatűkön, szerelékeken kívül nem szeretnék több elektródát vagy egyéb műszert magukra szerelni. Józan megfontolással az is elfogadható, hogy nem kívánják a magánéletüket kamera előtt élni, bár azt a legtöbben

előnyösnek tartanák, ha lenne kamera, de ennek aktuális üzemeltetéséről a beteg saját maga kíván dönteni.

Jelenleg tehát a Humber River Kórházban a gépek időszakos távmonitorozását végzik, illetve a fistulákra – amennyiben a beteg kéri – nedvességérzékelőt helyeznek. A Toronto General Hospital nocturnalis home HD betegeinél nem végeznek kezelés alatti monitorozást.

A nocturnalis home HD szakmai előnyei

A heti 6x8 órán keresztül végzett HD rendkívüli hatékonyságú, a betegekben a normálshoz közeli retenciók értékeit eredményez (10,14-17). Ezzel természetesen szignifikánsan javul a betegek általános állapota, fizikai erőnléte, életminősége, munkaképessége. A legtöbb esetben elhagyhatók az antihypertenzív szerek, nem szükséges, vagy csak minimális az erythropoietin igény. Semmiféle diétára nincs szükség, a betegek anabolikus állapotba kerülnek. A hyperphosphataemia megszűnik (sőt a foszfatot pótolni kell), ennek következtében rendeződik a csontanyagcsere, a dializált betegekben magas cardiovascularis mortalitáshoz vezető érrendszeri calcificatio megáll. A szekunder hyperparathyreosis körülbelül 6 hónap alatt rendeződik. Javul a hemodinamika, a kardiális állapot, csökken a bal kamra hypertrophia, növekszik az erek rugalmassága. Csökken az artériákban a perifériás rezisztencia és a szimpatikus aktivitás is, melynek perifériás vazodilatáció lesz a következménye. Javul a kognitív funkció, sok esetben rendeződnek az alvászavarok és a szexuális problémák. A sikeresen kihordott graviditás esélye megnő.

Érdekességek

A nocturnalis home HD kezelt betegek kezelés által normálissá váló vérnyomása mindössze néhány napig alkalmazott intermittáló HD kezelés során „elromlik”. Ez azt jelenti, hogy ha valamilyen okból fel kell venni a beteget kórházba, 6-7 napon belül ki kell egészíteni az antihypertensív terápiát,

annak ellenére, hogy a beteget a kórházban a konvencionális HD-vel is ugyanarra a szárazsúlyra dializálják.

Van olyan beteg, aki egy napot sem szeret kihagyni a héten az éjszakai kezelésekből, mert már egy napi szünet is érezhetően rontja a közérzetét.

A legtöbb beteg az első 2-3 hónap után kiválóan alszik a működő dialízis gép mellett, javul az alvás minősége, jelentősen csökken az alvási apnoe tünetegyüttese. Természetesen vannak, akiknél nem rendeződik az uraemiás alvászavar, illetve olyanok is, akik nem képesek zavartalanul pihenni a nocturnális HD mellett.

A Toronto General Kórház nocturnális home HD betegei 75%-a aktív, főállásban dolgozik.

A home HD betegek szerepelnek a transzplantációs listán. Vannak azonban közülük olyanok, akik előnyben részesítik a nocturnális home HD-t, mert így mentesülnek az immun-suppresszív kezeléstől. Ugyanakkor az állapotuk nem marad el a jó graft-funkciójú transzplantált beteg állapotától.

Finanszírozás, költségek

Érdekes módon Kanadában a legolcsóbb HD modalitás a konvencionális otthoni HD, ezt követi a nocturnális HD, és lényegesen magasabb a centrumban végzett hemodialízis kezelés költsége (10, 16). A nocturnális HD költségei csökkenthetők, ha a beteg nem heti 6, csak 4-5 kezelést végez. A művese gép és vízlágyító otthoni felszerelésének, a szükséges lakásátalakításnak a kiadásait az otthoni HD-t biztosító területi dialízis centrum költségvetéséből fedezik, a kezeléssel kapcsolatos víz- és áramdíjat a beteg fizeti.

Kanadában egy dialízis gép ára megközelítőleg 30 000–40 000 kanadai dollár. Ezt a home HD program, illetve a társadalombiztosítás finanszírozza. Az évi kezelési költség azonban csak 11 227 dollár, mely kevesebb, mint a fele a centrumban végzett kezelés árának (kb. 23 000 dollár/év).

A dialízis költségeinek kalkulálásakor egyértelmű költség-megtakarítást jelent a szignifikánsan kevesebb hospitalizáció, a gyógyszerköltségek mér-

séklődése, illetve a munkaképes betegek számának a jelentős növekedése is.

LIMITED CARE HD ÁLLOMÁS

A limited care HD állomás átmene- tet képez a centrum dialízis és az otthoni HD között. A Kanadában igen népszerű szervezési forma előnye a beteg számára az állomás által biztosított nagyobb flexibilitás, az egészségügy számára pedig a személyzet költségének a jelentős csökkentése. A limited care HD kialakításának fontos része, hogy az épület a betegek által könnyen elérhető, jó közlekedésű helyen legyen. A példaként szolgáló torontói dialízis állomást metrómegálló közelében rendezték be. Tizenegy géppel dolgoznak, 2 és fél műszakban. Ez utóbbi azt jelenti, hogy az állomás reggel 8-tól este 21.30-ig van nyitva. A betegek egy része heti 3x4 órában jár kezelésre, de vannak, akik heti 5x2 vagy 4-5x3 órás kezelésre jönnek. A beosztást a beteg kérését, időbeosztását messzemenően figyelembe véve készítik el, hiszen a legtöbben munkaképesek és dolgoznak. A betegek oktatását az otthoni HD-ra való felkészítéshez hasonlóan végzik, de a tempó lassabb, a követelmények alacsonyab- bak, hiszen sohasem hagyják egyedül a beteget. Azt azonban mindenkitől elvárják egy self care állomáson, hogy szerelje fel a gépet, állítsa be a kezelés paramétereit, dokumentálja azt, majd a kezelés befejeztekor fertőtlenítsen és rakja rendbe a gépet. A fistula szúrását, vagy a kanül konnektálását a nővér kérésre elvégzi, és komplikációk esetén is szükség szerint közbeavatkozik. Megjegyzendő azonban, hogy ezen az állomáson a betegek fele saját maga végzi a fistula szúrását, illetve kanül esetén a konnektálást. A gépek alapve- tően azonosak az egyéb állomásokon használatos művese gépekkel, de ha erre lehetőség nyílik, előnyben részesítik a könnyen kezelhető gépeket, a jól látható, színes monitorokat. A 11 géppel felszerelt állomásra egy teljes mun- kanapra 3 nővert osztanak be. Reggel, illetve amikor kevesebb a beteg, egyi- dejűleg mindössze egy nővér lát el szolgálatot. Orvos nem tartózkodik az állomáson. Ha akut betegség lép fel, a

nővér mentővel beküldi a beteget a kórházba. Gyógyszerváltoztatásról, EPO dózis változtatásról a centrum- ban dolgozó orvossal telefonon kon- zultálnak. A laboratóriumi leleteket havonta eljuttatják az orvosnak. A be- tegek nővér kíséretében, dokumentá- ciójukkal eleinte havonta, később, sta- bil állapotban csak 2-3 havonta men- nek orvosi vizsgálatra a kórház nephrológiai centrumába.

Limited care dialízis kezelésre azt a beteget tartják alkalmasnak, aki önál- ló, tanulásra képes és a betegségét ille- tően stabilnak mondható. Maguk a betegek kifejezetten elismerően nyilat- koztak a limited care állomás nyújtotta előnyökről a centrum állomással szemben. Az elsődleges szempontok a rugalmas időbeosztás, a barátságos légkör, a kevésbé feszített munkate- mpójú nővérek sokkal közvetlenebb, kedvesebb magatartása. Utóbbi jel- lemezésére az egyik beteg így nyilatko- zott: „a kórházi állomáson a nővérek túlságosan elfoglaltak, és nincs idejük arra, hogy egy kicsit törődjenek a bete- gekkel, mint emberekkel”.

HD ÁLLOMÁS REHABILITÁCIÓS INTÉZETBEN

Érdekes kezdeményezés a rehabilitá- ciós intézetbe kitelepített művese állo- más működtetése. A Toronto köz- pontjában elhelyezkedő intézetben 6 géppel, napi 2 műszakban olyan, álta- lában 65 éven felüli betegek dialízis kezelését végzik, akik rehabilitációra szorulnak. Utóbbi indikációja lehet hosszas betegség után a gyorsabb fel- épülést célzó utókezelés, mozgásreha- bilitáció stroke vagy baleset után, illet- ve bármilyen megbetegedés, melynek rehabilitációs kezelésével a páciens ál- lapotának a szignifikáns javulása vár- ható. A komplex mozgás- és életviteli terápia (physiotherapy and occupa- tional therapy) mellett napi rövid dia- lízist biztosítanak a betegek számára. A heti 6x2 órás kezelés következtében nagyobb a hemodinamikai stabilitás, javul a dializáltság foka és az általános állapot is, melyek az eredményes reha- bilitációs kezelésnek az alapfeltételei. Egyidejűleg 12 vesebeteget vállalnak az intézetben, az átlagos ápolási idő

2-6 hét. A kis művese állomáson egy-egy műszakot 2 nővér lát el. Orvos hetente vizitel, de a kezelések során nincs folyamatosan jelen, az esetleges szakmai problémákat telefonügyeletben látja el. A kezdeményezés alapvető, nemes célkitűzése, hogy a multimorbiditással küszködő vesebetegek állapotát javítsák, ugyanakkor megtanítsák őket együttélni a krónikus betegségeikkel.

DIALÍZIS KEZELÉSEK FEJLŐDÉSE HAZÁNKBAN

Magyarországon a rendszerváltást követően a 90-es évek óta a dialízis kezelések jelentős mennyiségi és minőségi fejlődésen mentek keresztül (2). Az elért eredmények önmagukért beszélnek, hiszen elmondhatjuk hogy ma már minden veseelégtelen beteget kóráról és alapbetegségétől függetlenül művesekezelésben részesítünk, és hogy a műveseállomások technikai színvonala európai szintű. A betegjogok érvényesítése azonban azt is meg-

követelné, hogy a beteg az alkalmazható kezelési formák közül egészségügyi, pszichés és szociális szempontból is a számára legelőnyösebbet válassza. Ezt a jogot azonban ma Magyarországon a PD vagy intézeti HD kezelések közül tudjuk csak biztosítani, mivel a home HD és a limited care dialízis feltételei még nincsenek kidolgozva. Pedig *Taraba, Gál és Petrányi* már 1984-ben beszámoltak az első hazai sikeres otthoni dialízis kezelésekről, miszerint az első automata készülékkel végzett PD kezelésre 1982-ben került sor és mintegy 10 hónapig eredményes volt, az első otthoni CAPD kezelés szintén 1982-ben indult, és több mint 14 hónapig tartott, az első otthoni hemodialízis kezelésre pedig egy szegedi egyetemi tanárnál került sor, akit 1981. január 14-től 1982. január 28-ig, több mint egy évig sikeresen kezeltek saját otthonában, és akit végül szívinfarktus miatt veszítettek el (18). Karátson már 1985-ben részletesen leírta az otthoni hemodialízis kezelés és a satellita egységekben végzett

dialízis kezelések szakmai feltételeit, mely megállapítások többsége a mai napig is érvényes (19), de sajnos ezek a lehetőségek még mindig nem mentek át a gyakorlatba. *Taraba* a 80-as évek közepén úgy vélte, hogy a krónikus dialízis kezelésre szoruló betegek egyharmadát kórházi intézetben, egyharmadát satellita egységekben és egyharmadát otthon a saját környezetében (CAPD, automata PD vagy home HD) kell kezelni (20). Megállapítása a mai napig is érvényes, mint ahogy azt a kanadai gyakorlat mutatja, de a hazai megvalósítás még várat magára. Véleményünk szerint a magyar nephrologia a kor színvonalán áll, a rendelkezésre álló személyi és tárgyi feltételek alkalmasak arra, hogy a dialízis modalitások teljes spektrumát biztosítsák a betegek számára, akiknek az önálló modalitásválasztás és az önkezelés lehetőségének kitágítása jelentősen javítaná a morbiditását, mortalitását és az életminőségét, ami a legjobb feltételeket teremti meg a komplex rehabilitációhoz (18).

Irodalom

- Jacobs C. Costs and benefits of improving renal failure treatment – where do we go? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2049-2052.
- Kiss I, Szegedi J, és mtsai. A végállapotú krónikus veseelégtelenség és a vesepótló kezelés helyzet- és jövőképe Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6: 153-163.
- Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home haemodialysis in the Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2853-2860.
- Macgregor M, Agar JWM, Blagg CR. Home haemodialysis – international trends and variation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1934-1945.
- Mackenzie P, Mactier RA. Home haemodialysis in the 1990s. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1944-1948.
- Mailloux LU, Kapikian N, Napolitano B et al. Home hemodialysis: patient outcomes during a 24-year period of time from 1970 through 1993. *Adv Ren Replace* 1996; 3: 112-119.
- Misra M, Twardowski JZ. Daily home haemodialysis: issues and implications. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2494-2496.
- Mucsi I, Hercz G, Uldall R et al. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-1404.
- Oberley ET, Schatell DR. Home hemodialysis: survival, quality of life, and rehabilitation. *Adv Ren Replace Ther* 1996; 2: 147-153.
- Prichard SS. The costs of dialysis in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: Suppl.1 22-24.
- Vos PF, Zich O, Jennekens-Schinkel A et al. Effect of short daily home haemodialysis on quality of life, cognitive functioning and the electroencephalogram. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2529-2535.
- Peterson P. Fistula cannulation – The buttonhole technique. *Nephrol. Nursing J* 2002; 2: 195-197.
- Twardowski JZ. Constant side (buttonhole) method of needle insertion for hemodialysis. *Dial Transpl* 1995; 24: 559-562.
- Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur MR et al. Nocturnal hemodialysis: three-years experience. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 859-868.
- Pierratos A. Nocturnal hemodialysis: dialysis for the new millennium. *Can Med Assoc J* 1999; 161: 1137-1152.
- Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2835-2840.
- Chan CT. Nocturnal hemodialysis: an attempt to correct the „unphysiology” of conventional intermittent renal replacement therapy. *Clin Invest Med* 2002; 25: 233-235.
- Taraba I, Gál Gy, Petrányi Gy. Dialízis kezelés a beteg otthonában. *Orvosi Hetilap* 1984; 125: 871-875.
- Karátson A. Otthoni és satellita dialíziskezelés. In: *Dialíziskezelés*. Szerk.: Balogh F, Rényi-Vámos F, Taraba I, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1985; 243-248.
- Taraba I, Karátson A. A nefrológiai (dialízis-) osztályok szerkezete. In: *Dialíziskezelés*. Szerk.: Balogh F, Rényi-Vámos F, Taraba I, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1985; 237-242.

A „Toll-like receptorok” szerepe és jelentősége vesebetegségekben és krónikus veseelégtelenségben

The importance of „Toll-like receptors” in renal diseases and in chronic renal failure

Kiss István¹, Gergely János²

¹ Főv. Önk. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátrix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil és B. Braun Avitum Dél-budai Nephrologiai Központ,

² MTA-ELTE Immunológiai Kutatócsoport, ELTE Immunológiai Tanszék

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):303–311.

ÖSSZEFOGLALÁS

A TLR-receptorok jelentős számban mutathatók ki az egészséges és a beteg vesében. Szerepüket és jelentőségüket egyre újabb kísérletes vizsgálati eredmények alapján ismerhetjük meg, amelyek már eddig is igazolták kettős szerepüket. A vesére vonatkozóan a Toll-like receptorok befolyásolják a renalis szepszis, ischaemia-reperfúzió folyamatát, az immunkomplex betegségek patofiziológiáját, a proteinuria létrejöttét és a transzplantált vese rejeckcióját. A Toll-like receptorok kísérletes befolyásolása (agonista–antagonista hatások) tisztázhatja az egészséges vese és a vesebetegségek fiziológiás–patofiziológiás működését és a klinikus számára elsőrendűen fontos terápiás befolyásolás lehetőségét. A krónikus és végállapotú veseelégtelenségben kialakuló fertőzések és gyulladásos folyamatok megállításában is szerepet játszó Toll-like receptorokra ható anyagok a jövő egyik lehetőségét is jelenthetik.

Kulcsszavak: Toll-like receptorok, TLR-blokkolók, renalis ischaemia-reperfúzió, krónikus veseelégtelenség, végállapotú veseelégtelenség

SUMMARY Toll-like receptors (TLRs) are proteins that recognize specific molecular patterns of pathogens. They can also interact with a variety of endogenous ligands. When stimulated, TLRs initiate a cascade of signaling events leading to the production of a myriad of cytokines and effector molecules. Early investigations extensively characterized TLRs on cells of the innate immune system. More recently, TLRs have been found to reside in organs such as urogenital tract and kidneys. The role of these TLRs is not fully understood and is the subject of intensive current research. The available information indicates that renal TLRs have the potential to interact with exogenous and endogenous ligands, thereby influencing kidney function in health and disease. The authors present an overview of what is currently known about renal TLRs, and discuss the potential implications for further research and clinical practice

Key words: toll-like receptors, TLR-blockers, renal ischemia-reperfusion, chronic renal diseases, end-stage renal failure

Levelezési cím:

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

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Az első átfogó elmélet – a saját–nem saját felismerés

A „fertőző nem saját” modell

Veszély-modell

A toll-like receptor (TLR)

BEVEZETÉS

A krónikus veseelégtelenség napjainkban népbetegséggé válik elsősorban a hypertoniabetegség és a 2-es típusú diabetes mellitus szövődményeként. A jelentősen kibővült antihypertensív fegyvertár és a per os antidiabetikus, illetve inzulinkezelés egyre in-

kább lehetővé teszi a cardiovascularis kockázatsökkentést, a célszervkárosodások gyors progressziójának csökkentését, ezért a hosszabb túlélés a veseelégtelenség gyakoribb kialakulását is eredményezheti. Hasonlóképpen az ugyancsak népbetegségnek tekinthető

elhízás közvetlen vesekárosító hatása is krónikus veseelégtelenséget okozhat. A népbetegségek „szövődményeként” tehát újabb népbetegség alakulhat ki.

A glomerulusfiltrációval jellemezhető a veseelégtelenség súlyossági állapota. Jelentős cardiovascularis kocká-

zat és progresszió állhat fent 60 ml/perc alatti érték esetén. A krónikus veseelégtelenség középsúlyos állapota 30–59 ml/perc GFR értékkel jellemezhető. Súlyos állapotnak tekinthető a 15–29 ml/perc közötti érték, és végállapotú krónikus veseelégtelenségnek minősül a 15 ml/perc alatti GFR érték. Az uraemiás állapot fokozódó súlyossága a szervkárosító hatás mellett számos funkciót is károsan befolyásol. Az immunrendszer érintettségének igen súlyos következményei lehetnek a predialízis állapotában lévő, illetve a már vesepótló kezelésben részesülő (hemodializált vagy peritonealisan dializált, illetve immunszupprimált állapotban lévő transzplantált) betegeknél. A dialíziskezeléshez szükséges Cimino-fistula operatív kialakítása (esetleges ér-graft beültetése), illetve az ideiglenes vagy állandó nagyvéna-kanül, illetve a hasüregi Tenckoff-katéter behelyezése potenciális fertőzési forrás és immunstimuláns lehet. A fertőzés a dialízishez szükséges vérnyerési hely fenntartása során is bekövetkezhet. Transzplantációt követően a fertőzésekkel szembeni fokozott kockázatot a kilökődés ellen védő immunszupprimált állapot jelenti. Nem szabad lebecsülnünk a vizeletelvezető rendszer és a károsodott vese bakteriális fertőződését sem, amely sok esetben a sepszis kiindulási gócként szerepelhet. A megbetegedési és halálozási kórokok krónikus veseelégtelenségben a szív- és érrendszeri betegségek/események mellett leggyakrabban a sepsztikus állapot következményei. Ezt elősegítheti a diabeteses alapbetegség, ennél jelentősebb ok azonban uraemiás állapot vagy az immunszupprimált állapot.

A saját védekezési mechanizmusok megismerése, a károsodott funkciók felismerése és befolyásolhatósága jelentős mértékben segíthet a krónikus és végállapotú veseelégtelenségben szenvedő betegek fertőzéses megbetegedéseinek gyógyításában. Jelen összefoglalóban a természetes és adaptív immunválasz közötti kapcsolódások, „hidak”, legújabban feltárt lehetőségeit mutatjuk be, a „Toll like receptorok” tulajdonságainak és szerepének megismertetésével.

A szervezetet védő immunmechanizmusok celluláris vonatkozásaira *Mecsnyikov* hívta fel először a figyelmet, a falósejt-tevékenység leírásával és biológiai jelentőségének felismerésével. Ennek alapján került előtérbe az a nézet, miszerint szervezetünk védelme elsősorban sejtek funkciójával függ össze (celluláris immunitás). Ezzel szinte egyidejűleg azonban (főként *Ehrlich* nyomán) terelődött a figyelem testnedvekben oldott anyagok (ellenanyagok) szerepére (humorális immunitás). E két irányban végzett kutatások alapján vált hosszú időre általánosan elfogadottá, hogy szervezetünkben kétféle immunvédekező rendszer is működik. Az egyik a nem fajlagos, természetes (veleszületett) védekező mechanizmus, a másik az antigén (patogén) specifikus adaptív immunrendszer. Az adaptív védelem a magasabb rendű élőlényeket jellemzi, a természetes védelemmel pedig az alacsonyabb rendűek is rendelkeznek. Ebből joggal lehetett arra következtetni, hogy a természetes immunitás a védekezés filogenetikailag ősbibb formája, amelyre ráépült az adaptív immunválasz. Az együttműködésben nemcsak az effektor funkció integrálódott, hanem már az antigénfeldolgozás és antigén bemutatás-felismerés folyamatában is részt vesz a természetes immunrendszer. A két rendszer tehát funkcionálisan egységes egésznek tekinthető.

Mai felfogásunk szerint az immunrendszer-felismerő, információt továbbító és effektor funkciókat végrehajtani tudó rendszer, melynek feladata a szervezet integritásának biztosítása. Ahhoz, hogy ezt a komplex funkciót megértsük tudnunk kell, hogy mit és mivel ismer fel az immunrendszer, továbbá, hogy hogyan dolgozza fel és továbbítja a felismert struktúráról szóló információkat. Jóllehet a „mit ismer fel” kérdésre az immunfolyamatok kutatásának kezdete óta keresik a meggyőző választ – a számos helyesnek és véglegesnek tűnő megoldás ellenére – a kérdések megválaszolása napjainkig sem tekinthető lezártnak. Az immunológiai felismerésben résztvevő mechanizmusok és struktúrák megismerése újabb és újabb mérföldkövet jelent az immunfolyamatok lényegének

megértésében, és jelentősen átalakította erre vonatkozó szemléletünket. Ennek a szemléletátalakító folyamatnak fontosabb állomásai (időrendi sorrendben) a következők:

- az ellenanyagok szerkezetének feltárása;
- a B-sejt és T-sejt antigénfelismerő receptorok struktúrájának megismerése;
- a főhisztokompatibilitási génkomplex (MHC) molekulák szerkezetének és biológiai funkcióinak megértése;
- az antigénfeldolgozás és -bemutatás folyamatának kiderítése;
- az antigénfelismerő receptorok polimorfizmusának és a genetikai sokféleség hátterének tisztázása;
- a mintázatfelismerő receptoroknak, mint az élővilág védekező mechanizmusait jellemző és összekapcsoló ősi struktúráknak, azok szerkezeti, valamint funkcionális sajátosságainak feltárása.

Hosszú időn át úgy véltük, hogy mindössze két, egymással szerkezeti rokonságot mutató molekulaféleség rendelkezik antigénfelismerő képességgel, így a B-sejt-receptorok (BCR) és a velük szerkezetileg azonos B-sejt-termékek, az ellenanyag-molekulák, valamint a T-lymphocyták antigénfelismerő receptora (TCR).

Újabb mérföldkövet jelentett az immunfolyamatok mechanizmusainak feltárásában a fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) termékeinek leírása, amelyek minden magvas sejt membránján megtalálhatók, és amelyek közvetítése nélkül a TCR nem ismer fel antigént.

Az MHC-molekulák jellegzetes szerkezeti sajátossága, hogy felszínükön az antigén feldolgozásának eredményeként képződő peptidok megkötésére alkalmas „peptidkötő hely” található. Az antigénprezentáló sejtek (APC) az antigénből származó peptidokat a T-sejteknek „bemutatják”, a TCR viszont csak az MHC-molekula segítségével bemutatott peptid formájában képes az antigén felismerésére (MHC-korlátozás). Az MHC-molekulákra – éppúgy, mint a B- és T-sejtek antigén-

receptoraira – rendkívül nagy szerkezeti sokféleség jellemző. Ez a sokféle antigén felismerését lehetővé tevő polimorfizmus azonban az MHC-molekulák, illetve a B- és T-sejt-receptorok esetében másként alakul ki. Ez utóbbiak szerkezeti sokfélesége a sejt fejlődése során lezajló génátrendeződés és szomatikus mutációk eredménye. Az MHC-molekulák sokfélesége poligenitás (az MHC génkomplex I., illetve II. régióiban több gén helyezkedik el) és genetikai polimorfizmus eredménye. Ez utóbbi annak tulajdonítható, hogy az MHC I. és II. géneknek számos különböző allélja van, melyek az utódokban mendeli öröklődésmenetet követve öröklődnek. Mindez azt is jelenti, hogy amíg a B- és T-sejtek antigénfelismerő receptor készlete az egyed élete folyamán – a génátrendeződési folyamatok eredményeképpen – állandóan változik, addig a szülőktől örökölt és ugyancsak nagyfokú sokféleséget mutató MHC-mintázat az egyed sejteire jellemző, és az egyed élete folyamán változatlan.

Ezek megismerése, túl azon, hogy elvileg új utakat tárt fel az immunmechanizmusok megértésében, újabb hivat teremtett, mely összeköti a természetes és adaptív immunfunkciókat, és arra hívta fel a figyelmet, hogy a patogénfelismerésnek ez a formája ősi és minden bizonnyal megelőzi a növény- és állatvilág szétválását, mivel ilyen receptorokat növényi sejtekben is sikerült kimutatni. Mindebből arra lehet tehát következtetni, hogy növények, rovarok és emlősök hasonló védekezési rendszerekkel (is) rendelkeznek. Úgy tűnik tehát, hogy az emlősök megőrizték a rovarok nem adaptív, nem klonális szelektív, memória nélküli védekező rendszerének sok elemét, amely az adaptív immunrendszerük szerves részévé vált.

AZ ELSŐ ÁTFOGÓ ELMÉLET – A SAJÁT-NEM SAJÁT FELISMERÉS

Az immunfolyamatokról alkotott, napjainkig kialakult képet jól illusztrálják ismereteink bővülésével fokozatosan változó elméletek. Az első átfogó elmélet, *Burnet* és *Fenner*, majd *Medawar* munkássága nyomán, *Owen*

vércsoportkiméráinak ismeretében fogalmazódott meg. Ennek lényege, hogy immunológiai értelemben a szervezet „saját”-ként ismer fel minden olyan struktúrát, amellyel az immunrendszer a magzati fejlődés során találkozott, és „nem saját” minden olyan anyag, amely a már érett immunrendszerrel kerül kapcsolatba. Az immunrendszer a sajátjal szemben toleráns, míg a „nem saját” immunválaszt vált ki. *Burnet* „saját-nem saját” (S-NS) modellje szerint:

1. minden lymphocyta egy adott nem saját antigénre specifikus receptort fejez ki;
2. az általa közvetített jelek immunválaszt indukálnak;
3. a sajátot felismerő, autoreaktív lymphocyták fejlődésük során, szelekciós folyamat eredményeképpen eliminálódnak.

Hamar kiderült azonban, hogy a S-NS elmélet több fontos kérdésre nem ad választ (ilyenek: az antigénnel való találkozás után a B-lymphocyták hipermutáción eshetnek át, és ilyenkor autoreaktív sejtek is képződhetnek; az antigénnel való találkozás eredményeképpen a B-sejt elpusztul, ha nem kapja meg az aktiválásához nélkülözhetetlen második jelet stb.). Ez a modell továbbfejlesztéséhez vezetett, miszerint az antigénnel való kölcsönhatás a B-, illetve T-lymphocyták aktiválásához szükséges első szignál, míg a T_H-sejtekből, illetve antigénprezentáló sejtekből (APC) származó ko-stimulációs jel (második szignál) biztosítja a lymphocyta aktiválódását, és ez egyben megakadályozza a sejtek delécióját és/vagy anergiáját.

Újabb problémát jelentett, hogy az antigénfelismerés előfeltétele az antigén felvétele, feldolgozása és bemutatása. Ez előtérbe állította az APC-k funkciójának fontosságát, továbbá azt is, hogy ezt a kulcsszerepet javarészt fajlagos antigénfelismerő receptorral nem rendelkező sejtek játsszák. Felvetődött tehát a kérdés: lehetséges-e, hogy az S-NS megkülönböztetés titka nem az adaptív immunrendszer klonálisan kódolt antigén-

felismerő receptorokat (TCR, BCR) hordozó lymphocytáiban, hanem a veszélytelített immunrendszer sejteinek csírávonalban (tehát nem klonálisan) kódolt receptorainak funkciójában keresendő.

A „FERTŐZŐ NEM SAJÁT” MODELL

Az újonnan felmerült kérdések megválaszolását elsősorban a nemrég elhunyt kiváló amerikai immunológusnak, *Janeway*-nek köszönhetjük. Az általa javasolt „fertőző nem saját” modell jelentősen előbbre vitte gondolkodásunkat és befolyásolta az immunológiai felismerésről, de ezzel együtt az immunfolyamatok lényegéről alkotott képet is. Az áttörést mindenekelőtt az jelentette, hogy a modell a nyirokszervekben a T-sejtekkel érintkezésbe kerülő, a szövetekben éretlen formában jelen lévő interdigitáló dendritikus sejtek (DC) funkcióját új megvilágításba helyezte. Ezeket a sejteket egyrészt az jellemzi, hogy felszínükön nem, vagy csak kis számban fejeznek ki ko-stimuláló, illetve MHC II-molekulákat, de antigénfelvételre képesek. Másrészt az éretlen, nyugvó állapotban lévő DC-k membránján mintázat felismerő receptorok (pattern recognition receptors – PRR) találhatóak, melyek baktériumok felszínén lévő, patogénhez asszociált molekuláris mintázatok (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) ismernek fel.

Külön hangsúlyozandó az a szenzáció számba menő felismerés, hogy ez utóbbiak között találjuk a toll-like receptorokat (TLR), melyek homológjai valamennyi soksejtű szervezetben megtalálhatóak.

VESZÉLY-MODELL

A „fertőző nem saját” modell továbbfejlesztése *Matzinger* nevéhez fűződik, és az általa megfogalmazott „veszély modell” a saját-nem saját megkülönböztetésének fontossága mellett a diszkrimináció lényegét abban látja, hogy az immunrendszer felismeri a szövetkárosító vagy toxikus tényezőket. Az APC-ket általában a nem programozott szövetdestrukció, nekrozis stb. által károsított sejtekből származó

endogén veszélyjelek aktiválják. Lényeges, hogy a modell különbséget tesz az apoptózis, illetve nekrozis következtében elpusztult sejtek között, mivel az előbbi esetben azok eltakarítására már dezintegrációjuk előtt sor kerül, míg a nekrotizáló sejtek, a belőlük felszabaduló káros anyagok miatt veszélyforrásnak tekinthetők. Veszélyszignálok tehát nem származhatnak ép vagy természetes sejthalál következtében elpusztuló normális sejtekből. A „fertőző saját” és „veszély” modellek a felismerés folyamatában egyaránt a nyugvó DC-k funkciójának fontosságát helyezik előtérbe, mivel ezek TLR-ai PRR-ként baktériumok, gombák stb. komponenseivel kölcsönhatásba kerülve immunválaszt indukálnak. Lényeges, hogy a „veszély”-modell a felismerésre kerülő struktúrák körét endogén saját alarm jelekre is kiterjeszti (amilyenek például a DNS, RNS, HSP, IFN, IL1, hialuron bomlástermékek stb.).

A különböző modellek egymásra épülnek, közöttük sok az átfedés, viszont jelentős mértékben megkönnyítik számunkra a sokszor bonyolultnak látszó összefüggések közötti eligazodást. Jó példa erre, hogy a modellekben felvázolt összefüggések és eseménysorozatok ismeretében arra is világos választ tudunk adni: mi dönti el egy adott kórokozó esetében a válasz irányát?

Láthattuk, hogy az adaptív immunválasznak két útja van, a sejtközvetített és a humorális válasz. Kérdés, mi határozza meg, hogy egy adott patogénre adott válaszban melyik forma dominál? Erre a kérdésre csak a legutóbbi években kaptunk választ.

A veleszületett immunrendszer sejtjei között antigént bemutató sejtek is vannak (makrofágok, dendritikus sejtek stb.), melyeken mintázat felismerő receptorok (pl. TLR) is találhatóak. Ez utóbbiak a kórokozók felszínén olyan molekuláris részleteket ismernek fel, amilyenek az emlősök, a növények vagy a rovarok szervezetéből hiányoznak. A PRR-ok abban az értelemben szintén antigénfelismerő receptorok, hogy a patogénekre jellemző, különféle molekuláris mintázatokat ismernek fel. Fajlagosságuk jellege eltér a TCR-

és BCR-specificitástól, melyek általában csak egyféle antigént ismernek fel. A mintázat felismerő receptorok viszont különféle elemeket ismernek fel a kórokozók felszínén, és ennek megfelelően eltérő jeleket továbbítanak az antigénprezentáló sejt felé.

A TOLL-LIKE RECEPTOR (TLR)

A *Drosophila melanogaster* Toll génjét a légyembrió dorsoventralis tengelyének szabályozó génjeként írták le. Jelentős előrelépés volt annak a felismerése, hogy a Toll gén és a humán interleukin-1 receptor (IL1R) között funkcionális hasonlóság van, melynek alapján mindkettő egy molekuláris szuperfamilia tagja. Ebbe a receptorcsaládba tartozik a szerkezetileg homológ citoplazmatikus Toll/Interleukin-1 Receptor (TIR) doménnel rendelkező és NF κ B aktivációt indukáló jelenleg ismert Toll-like receptorok, valamint az interleukin-1RI (IL1RI) és interleukin-18R (IL18R) receptorok. A TLR fehérjék transzmembrán receptorok, extracelluláris doménjük leucinban gazdag ismétlődéseket (leucin-rich repeat) tartalmaz, melyek funkciója a ligandumok megkötése és a receptor-autoreguláció. Jóllehet a TLR-k szerepe a kórokozók elleni immunválasz megindításában hasonló, az egyes TLR-k ligandumspecificitása eltérő, és finom differenciák mutatkoznak a sejtválasz minőségében is. Megoszlásuk az egyes sejteken különböző, vannak a sejt felszínén kifejeződő és az intracelluláris organellekben feldúsuló formáik is.

A Toll, illetve a TLR közvetítésével aktiválódó jelátviteli utak hasonlóak és úgy tűnik az egész evolúció során megőrződött, mert a receptor szuperfamilia a növényekben is jelen van (1. ábra). A MyD88-függő aktivációs út magában foglalja a gyulladás, sejtnövekedés, a sejtprofiláció és az apoptózis folyamatát. A MyD88-független út pedig az interferont indukáló gének aktivációját jelenti.

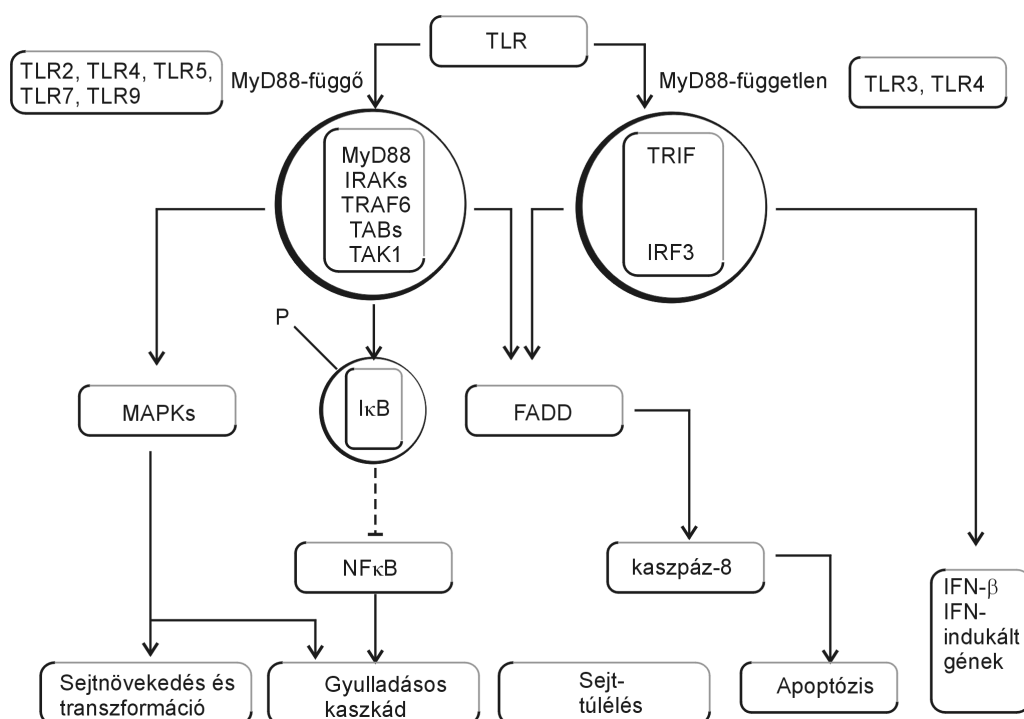
A receptorok a sejt felszínén elhelyezkedő doménjük révén a patogének PAMP-jait ismerik fel, és a citoplazmában elhelyezkedő TIR doménjük útján továbbítanak jeleket. A TIR az

evolúció során megtartott szerkezeti motívum, míg a PAMP-ot felismerő domén a TIR-hez képest viszonylag gyorsan változott. Ez vezethetett a különböző fajtákban a ligandumkötés affinitásában és fajlagosságában tapasztalható eltérésekhez, és feltehetően a mikrobiális környezetben bekövetkező változásokhoz való alkalmazkodást tükrözi. Az is beigazolódott, hogy a Toll jelátvivő út aktiválódása fontos szerepet játszik a *Drosophila* immunításának létrejöttében. Ez a gazdaszervezetek védelmét szolgáló receptor szuperfamilia növényekben is jelen van, tehát az evolúció folyamán megőrzött. A Toll, illetve TLR közvetítésével aktiválódó, a sejt maghoz vezető jelátviteli utak valamennyi eddig megismert TLR esetén hasonlóak.

A Humán Genom Programban kiderült, hogy igen sok Toll-like receptor kódolt, melyek az immunrendszer egyes elemein nyilvánulnak meg. A *Drosophila*-val ellentétben, az emlős Toll-like receptorok mikrobiális komponenseket is felismernek és a Toll-like receptorok által közvetített sejtaktiválás eredménye a kialakuló elsődleges immunválasz. Úgy tűnik, hogy a rovarok és emlősök feltételezett közös őse egyetlen Toll génnel rendelkezett, amely duplikálódott és ezt követően két fő gécسالaddá fejlődött. Ezek egyike az endogén ingereket, a másik pedig a mikrobák antigénjeinek megőrzött elemeit, mintázatát ismeri fel. Az 1. táblázatban foglaltuk össze a természetes és szerzett immunválasz aktiválódásának különbözőségét, utalván a Toll-like receptorok helyére is.

A Toll-like receptorok membránproteinek, amelyek közül 11-et ismerünk. A 2. táblázatban láthatók a különböző Toll-like receptorok, amelyek különböző sejteken fordulnak elő (makrofágok, dendritikus sejtek, neutrofil sejtek, natural killer sejtek, mucosális epithelialis sejtek és az endothelsejtek). A TLR specificitást a különböző TL-receptorok és a nem TLR-adapter molekulák közötti kapcsolat adja.

A sejtek mindaddig nyugvó állapotban maradnak, amíg PRR-aik kölcsönhatásba nem kerülnek (pl. baktériumok konzervált PAMP-jaival).



1. ábra. A Toll-like receptor szignál. FADD, Fas-associated death domain; IFN, interferon; IRAK, interleukin-1 receptor-associated kinase; IRF3, interferon-regulatory factor; IκB, inhibitor of nuclear factor kappa B; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MyD88, myeloid differentiation primary response protein 88; NFκB, nuclear factor kappa B; TAB, TAK-binding protein; TAK1, transforming growth factor-β-activated kinase; TLR, Toll-like receptor; TRAF6, TNF-receptor-associated factor 6; TRIF, TIR domain-containing adaptor protein inducing interferon-β. (El-Achkar TM, Dagher PC, 2006 nyomán)

Ilyen kapcsolódás következtében az éretlen DC-ek aktiválódnak, felszínükön kostimulátor molekulák, citoszoljukban gyulladásos citokinek és kemokinek jelennek meg nagy számban, és a sejtek képesekké válnak a kórokozókat T-sejteket stimuláló formában prezentálni. A TLR-család különböző tagjai szelektíven reagálnak bizonyos mikrobiális tényezőkre (pl. LPS-re, peptidoglikánra vagy bakteriális CpG-DNS-

re). Megjegyzendő, hogy TLR-k nemcsak bakteriális eredetű komponenseket, hanem endogén eredetű ligandumokat is kötnek (nekrotikus sejtek, hősokk fehérjék), és ilyenek által indukált jeleket is közvetítenek. A „fertőzéses nem saját” modell szerint az immunrendszer tehát elsősorban a törzsfejlődésben távoli fertőző antigéneket (baktériumok) ismeri fel.

Egészséges állapotban a TLR4 például kimutatható a distalis tubulusban, ahol tulajdonképpen az aszcendáló fertőzések „veszély” felismerője és a „veszély” szignál képzője. Nagyon kevés ismeretünk van a TLR-receptorok „házmester” szerepéről a vesében. Elhelyezkedésük alapján következtethetünk ugyan feladatukra és funkciójukra, de már az is ismert, hogy a distalis tubulustól a proximális felé is adhat jelzést a TLR-receptor, a filtrációs áramlás befolyásolásával. Az egészséges vesében elhelyezkedő TLR-receptorok a 2. ábrán láthatók.

A 3. táblázatban foglaltuk össze a Toll-like receptorok lehetséges szerepét a különböző vesebetegségekben.

A Toll-like receptorok felfedezéséig a szeptikus állapotok patofiziológiája sokáig megoldatlan rejtélynek minősült. Az is kiderült, hogy nagyon fontos szempont a különböző folyamatok megismerésénél azon mód, ahogy a fertőzés létrejön (baktérium indukálta sepszis, vagy LPS injekció), illetve a kimenetel vizsgálata (károsodás, illetve teljes túlélés).

A szeptikus állapotok patogenezisében döntő szerepet a TLR4 endotoxin receptor játszik. A sepszis okozta akut veseelégtelenséget elsősorban a

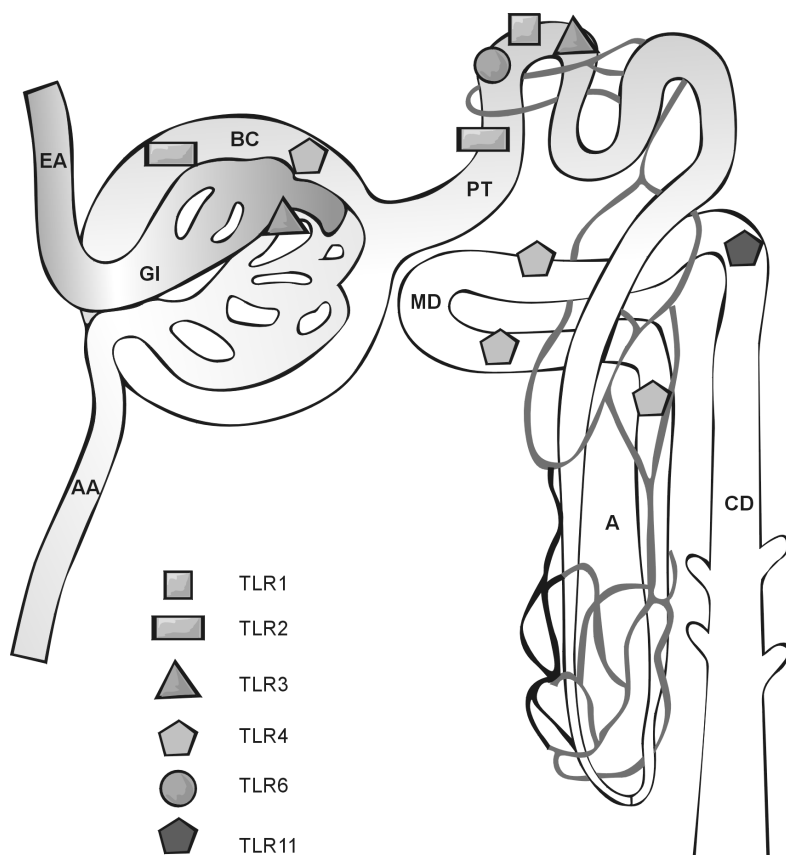
1. táblázat. A természetes és szerzett immunválasz különbözősége

	Természetes immunitás	Szerzett immunitás
Receptorfelismerés		
Receptortípus	mintázatfelismerő receptor (TLR, komplement, mannóz, immunglobulin)	T-sejt-receptor, B-sejt-receptor
Receptorklonalitás	nem klonális	klonális
Genetikai struktúra	egydi gén	génszegmens
Receptorelrendezés	nem ismert	szükséges, elvárt
Mintafelismerés	megőrzött molekuláris minta	strukturális részletek
„Saját – nem-saját” megkülönböztetés	evolúciós szelekció	individuális szelekció
Az effektor ko-aktiváció ideje	azonnali aktiváció	késleltetett aktiváció
Effektor válasz módja	opszonizáció, komplementaktiváció, koagulációs kaszkád, fagocitózis, proinflammatorikus citokinek és kemokinek aktiválódása	klonális expanzió vagy az antigénspecifikus B- és T-sejtek anergiája

2. táblázat. A Toll-like receptorok és a receptorhoz kötődő anyagok (ligandok)

Receptor	Exogén ligand	Exogén ligand eredete	Endogén ligandok
TLR1	Oldható faktorkok Triacetylált lipoproteinek	Neisseria meningitidis Mycobacterium	
TLR2	Lipoproteinek/lipopeptidek Modulin Glikolipidek, lipoproteinek Külső membránfehérje A LPS Mannuronsav polimer	Gram-pozitív baktérium Staphylococcus Spirochetak Klebsiella Spirochetak Helicobacter pylori Pseudomonas aeruginosa	szabad oxigéngyök, nekrotikus sejtek
TLR3	Szimpla és duplaszálú DNS és szimplaszálú RNS	Vírusok	
TLR4	LPS Lipoteichosav Taxol F protein Mannuronsav polymer	Gram-negatív baktérium Gram-pozitív baktérium Növények RS vírus Pseudomonas aeruginosa	Fibronectin EDA domain Fibrinogén Heparin-szulfát Hialuronsav Tüdő surfactant fehérje A Béta-defenzin-2, HSP60, HSP70
TLR5	Flagellin	Flagellummal rendelkező baktérium	
TLR6	Diacetylált lipoproteinek Külső membrán-fehérje A Zymosan	Mycobacterium Borrelia burgdorferi Élesztő	
TLR7/8	Imidazoquinolinok	Antivirális anyagok	
TLR9	nem denaturált CpG DNS	Baktériumok, vírusok	CpG chromatin-IgG komplex
TLR10	Nem ismert		
TLR11	Profilin	Toxoplasma gondii	

nem kontrollált szisztémás gyulladásos állapot következményének tartották sokáig. A citokin indukálta folyamatokban hypotonia, szisztémás vazodilatáció és renalis vazokonstrikció jön létre, a koagulációs kaszkád aktiválódásával és microthrombusok létrejöttével. Mindezek következményeként renalis tubularis necrosis jön létre, ischaemiás károsodással. Ezzel szemben az LPS injekció modellben extrém citokin aktiváció (TNF-alfa) játszik döntő szerepet az akut veseelégtelenség kialakulásában. Lehetséges, hogy a citokinek a toxinnal együtt, szinergista hatással károsítják a veseszövetet. Az is kiderült, hogy a TNF-alfa okozta glomerularis gyulladást keringő gyulladásos sejtek közvetítik, de igazolódott az is, hogy a TNF-alfának direkt toxikus renalis károsító hatása van. A szisztémás TLR4-től függetlenül a renalis TLR4-nek döntő szerepe van a septicus állapot okozta akut veseelégtelenség kialakulásában. A cerebralis lokális TLR4 hasonlóképpen szerepet játszik a központi idegrendszer gyulladásaiban is. Feltételezhető, hogy a szisztémás TLR

**2. ábra.** A Toll-like receptorok elhelyezkedése az egészséges vesében. A TLR1 és TLR6 elhelyezkedési sűrűsége viszonylag alacsony az egészséges vesében.

AA=afferens arteriola,
EA=efferens arteriola,
BC=Bowman tok,
CD=gyűjtőcsatorna,
GT=glomerulus,
MD=macula densa,
PT=proximalis tubulus,
TAL=felső Henle kacs,
TLR=Toll like receptor

(El-Achkar TM, Dagher PC, 2006 nyomán)

3. táblázat. A Toll-like receptorok lehetséges szerepe különböző vesebetegségekben

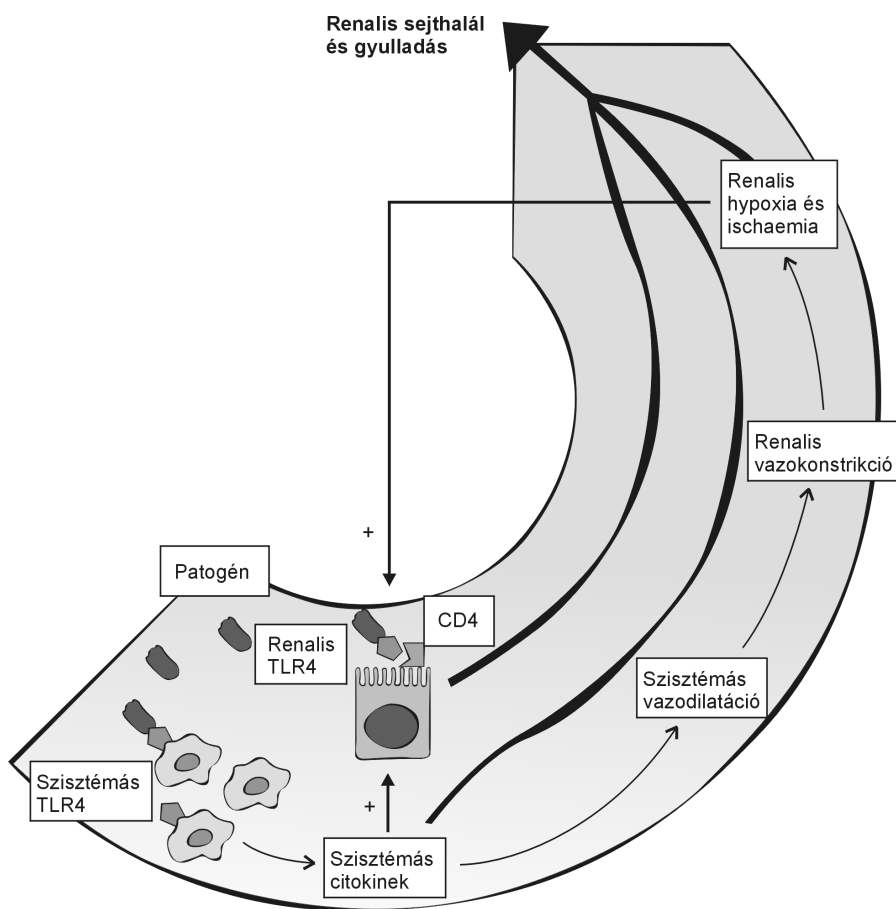
TLR	Vesebetegség	Ismert és lehetséges ligand
TLR2	Szepszis indukálta akut tubularis necrosis, renalis infekció, CAPD peritonitis, akut tubularis necrosis ischaemia-reperfúzió, toxikus károsodás	Lipoproteinek (patogén és nekrotikus sejtfal alkotórész)
TLR3	Hepatitis okozta glomerulonephritis	dsRNS, rsRNS, HCV-RNS, egyéb vírus RNS
TLR2/4	Immunkomplex glomerulonephritis, renalis vasculitis	Lipoproteinek, LPS, keringő patogén sejtfal-alkotórészek
TLR4	szepszis indukálta tubularis nekrozis, renalis infekció, CAPD peritonitis	Lipoproteinek (patogén és nekrotikus sejtfal alkotórész), LPS, lipoteichosav, béta-defenzin-2, HPS, fibronektin, fibrinogén, heparin-szulfát
TLR9	Immunkomplex glomerulonephritis, renalis vasculitis, lupus nephritis, gyógyszer indukálta SLE, HBV indukálta vasculitis a vesében, glomerulonephritis, illetve lymphoma, BK vírus indukálta allográf diszfunkció, CMV indukálta allográf diszfunkció	Nem denaturált CpG-DNS, patogén DNS-származék, HBV-DNS, BK vírus DNS, CMV DNS
összes TLR	Renalis infekció	Lipoproteinek, peptidoglikánok, LPS, lipoteichosav, élesztő

érzékenyíti a lokális TLR rendszert. A 3. ábrán látható modellben a szisztémás TLR4 (makrofágok, dendritikus sejtek) és a renalis TLR4 szerepet játszik az endotoxin okozta vesekárosodás folyamatában. A szisztémás és a lokális TLR4 hatás a renalis ischaemia és hypoxia révén érzékenyíti a vesét az endotoxin hatásra.

Az LPS először a vérben vagy az extracelluláris térben az LPS-kötő fehérjéhez kötődik. Ez a komplex segíti elő az LPS kötődését a CD14-hez, amely egyaránt jelen van mint oldott plazma-, illetve mint egy gliko-foszfatidilinozitol típusú membránhoz kötött membránprotein. Amikor az LPS-LPS-kötő fehérje komplex a CD14-hez kötődik, az LPS-kötő fehérje leválik és az LPS-CD14 komplex a TLR4-hez kapcsolódik. E folyamat közben még egy intracelluláris fehérje (MD2) is kapcsolódik a komplexhez. Ez az LPS-CD14-MD2 együttes elégséges és szükséges az LPS indukálta szignálhoz, amely az immunválaszt kiváltja. Az állatkísérletes adatok alapján ennek a folyamatnak a proximális tubulus a helye.

A TLR2-nek kitüntetett szerepe van a veseischaemia kialakulásában. TLR2-hiányos állatban a lokális citokin, chemokin és infiltráló leucocyta kisebb mértékben képződtek, sőt az apoptózis és a vesekárosodás mértéke is kisebb volt. Állatkísérletes vizsgálatban igazolták, hogy a TLR2 antisense kezelés terápiás lehetőség a renalis ischaemia kezelésére, megelőzve a veseelégtelenség kialakulását, illetve a transzplantált graft kilökődését.

A TLR4 az antioxidáns hemoxidáz-1 gátlolja. A TLR2 és a TLR4 is szerepet játszik a myocardialis ischaemia kialakulásában. Nem szeptikus állapotban számos anyag kapcsolódik a TLR2 és TLR4 receptorokhoz és kiváltják a receptorhoz kötött aktiválódást. Nem tisztázott azonban, hogy milyen mértékben következik be a károsodás mértékének fokozódása, illetve milyen protektív hatásokat generál ez a receptor aktivációs folyamat. A ligandok között találjuk a nekrotikus, apoptotikus sejteket, sejttrömeléket, nukleinsavakat, a hősokek fehérjéket.



3. ábra. A renalis hypoxia és ischaemia kialakulása a szisztémás és renalis TLR4 közvetítésével (El-Achkar TM, Dagher PC. (2006) nyomán)

Számos vizsgálat igazolta, hogy a hólyag mucosában lévő TLR4 receptorok kitüntetett szerepet játszanak a bakteriális fertőzés okozta gyulladásos válaszban. A renalis és a haematopoieticus rendszer TLR4 receptorai a pyelonephritis kialakulásában és folyamatában vesznek részt. Majomban a TLR11 aktivizálódik az uropathogen fertőzőkor. Emberben nem sikerült kimutatni, ez is utalhat arra, hogy hiánya elősegíti az urogenitalis fertőzések, illetve, hogy meglete renoprotektív hatású.

Hasonlóképpen igazolt ez a védő hatás a Tamm–Horstfall-fehérjével (THP) kapcsolatban is. Feltételezhető, hogy a THP a TLR4-receptorokon keresztül stimulálja a dendritikus sejtek kialakulását, így alapvető szerepet játszva az aszcendáló húgyúti fertőzések elleni immunválaszban. Az is igaz, hogy a THP Janus arcú, egyrésztől antigén (autoantitest képződést indukál), másrésztől adjuváns, hiszen az

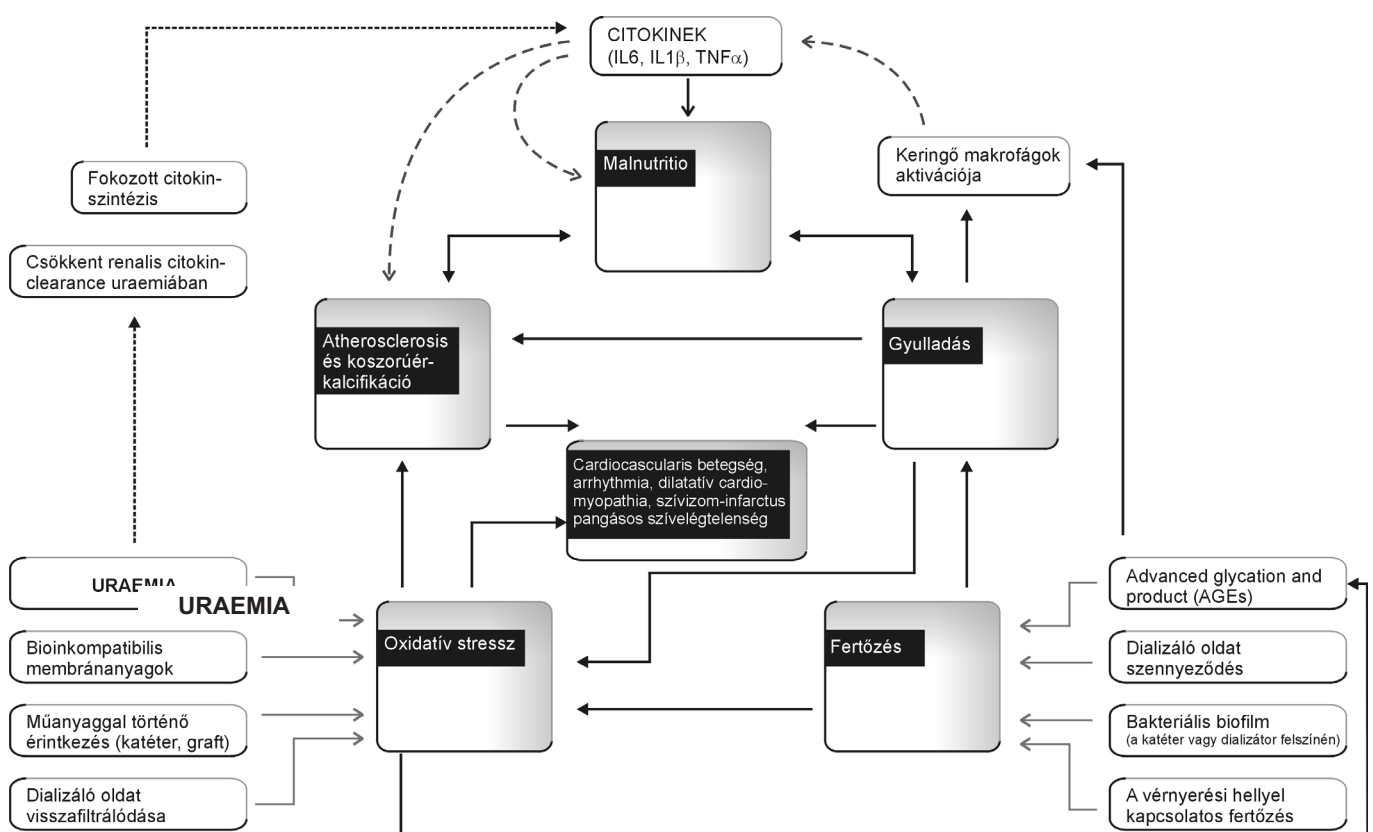
immunválaszt erősíti a TLR4 involválásával, számos proinflammatorikus protein és citokin aktiváció indukálásával a húgyutakban. Nem csak a bakteriális infekciókban, hanem a renalis allográf nephropathiában és a myelomás vese kialakulásában is jelentős szerepe van.

A transzplantált vese rejekciójában is szerepet játszhatnak a Toll-like receptorok. Humán vizsgálatban két polymorfizmus volt kimutatható a TLR4 génre vonatkozóan (Asp299Gly és Thr399Ile). A recipiensben megtalálható polymorfizmus esetén kisebb volt a poszttranszplantációs atherosclerosis és az akut rejekció kockázata. Akinél a polymorfizmus nem volt kimutatható, azokban a fertőzések epizódok gyakoribbak voltak.

A proteinuria a glomerularis epithelsejtek, illetve a podocyta károsodásakor jelenik meg. LPS injekció adását követően kifejezett ko-stimulátor protein (CD80) aktivitás mutatható ki

a proteinuriás fázisban. Ez a B7-1 (CD80) ko-stimulátor protein összefüggést mutatott a podocyta lábnyulványok eltűnésével lupus nephritisben, illetve a betegség és a proteinuria súlyosságával. Igen érdekes felsimerés volt, hogy a B7-1 proteint az immunrendszerben a TLR4-CD14, illetve a TLR3 által mediált szignál stimulálja. Vizsgálati adatok igazolják azt is, hogy sepszisben és proteinuriában a vizeletben oldott CD14-koncentráció szignifikánsan emelkedett és ezen feltételezés szerint a CD14-szint szignifikánsan korrelál a TLR4-aktivitással is.

Glomerulonephritisben nem csak a renalis Toll-like receptorok érintettek (pl. TLR3), hanem a leucocyta-khoz kötött TLR-ok is (pl. TLR7 és TLR9). Az immunkomplex létrejötte már magában foglalja a TLR szignált, például diabetesben és lupus nephritisben. A TLR9 érintett az SLE létrejöttében, egyrésztől a B lymphocyta-k autoantitest szekréciójának aktiválásá-



4. ábra. Összefüggés a fertőzés, krónikus gyulladás és cardiovascularis kockázat/betegség között krónikus és végállapotú veseelégtelenségben (Saxena AK, Panthora BR, 2005 nyomán)

val, másrésről a természetes immunválasz citokin termelődésének fokozásával.

Interstitialis fibrózisban megnövekedik a mátrix fehérjeszintézis és számos Toll-like receptor ligand jön létre (fibrinogén, heparin-szulfát, fibronektin), amelyek elsősorban a makrofágokon található TLR4 receptorhoz kötődnek. Hasonlóképpen az egyéb endogén ligandok, mint például a hő sokk fehérjék (HSP) a nekrotikus tubulointerstitialis sejtekből is kötődnek a TLR2 és TLR4 receptorokhoz. A TLR aktiváció aktiválja a mátrix molekulákat, mely folyamat elősegíti a gyulladásos citokinek és kemokinek termelődését és fenntartja a renalis gyulladást és a fibrózis létrejöttét.

Kiemelkedő jelentősége lesz annak, amikor terápiás lehetőséggé, illetve célpontra válnak a Toll-like receptorok. Kísérletesen már volt lehetőség agonisták alkalmazására (TLR4, TLR7, TLR9) asthma, vakcinációt követő, kezelt daganatos megbetegedés és vírusinfekció esetében. Sőt, TLR-blokkolókat is próbálták már a

gyulladásos folyamatokban. Az endotoxin-antagonista alkalmazására az LPS-modellben került sor, súlyos szeptikus állapotban, infúzióban alkalmazva a gyógyszert, egy fázis II. vizsgálatban. Az még nem tisztázott, hogy ez az új gyógyszer képes-e antagonizálni az endogén TLR4- ligandokat, de a nem infekciózus TLR4-folyamatokra gyakorolt hatása igazolható volt.

Antisense oligonukleotidot alkalmazva sikerült gátolni a renalis TLR2-receptort, és aktivitásukat is lehetett csökkenteni. Ennek eredményeképpen jelentősen csökkent az ischaemia-reperfüzió okozta károsodás a vesében.

Ahogy a bevezetőben említettük, a cardiovascularis tényezők mellett a fertőzés okozta gyulladásos-szeptikus szövődmények jelentik az uraemiás állapotban a legnagyobb megbetegedési és halálozási kockázatot. Számos vizsgálat igazolta már azt is, hogy a dialíziskezeléshez szükséges vérnyerési lehetőségek (fistula, graft, ideiglenes és állandó teflon-szilikon katéter), valamint a peritonealis dialízis katéter az

idős, diabeteses betegekben fokozott fertőzési kockázatot jelentenek. A műanyag katéterek és graftok egyébként is microinflammációs folyamatot indukálnak, amelyek kialakulnak a bioinkompatibilis dializátor membránokkal szemben is. További fertőzési lehetőség a dializáló folyadék pirogenitása, ami a véletlenszerűen létrejövő visszaáramlásakor jelent endotoxin-expozíciót a dializált betegben. Tartós dialíziskezeléskor az intermittálóan felszabaduló baktérium és fragmentjei a membrán és katéter felszínén kialakuló biofilmből jelentik a további fertőző és cardiovascularis kockázatot. Mind ezen ingerek a monocytákon lévő Toll-like receptorok aktiválásával citokintermelődést indukálnak. Az állandóan emelkedett proinflammatorikus citokin szint fokozott oxidatív stresszhez vezet, amely atheroscleroticus hatású. Így folyamatosan nő az uraemiás gyulladásos-cardiovascularis kockázat, megbetegedés és halálozás a krónikus veseelégtelen, illetve dializált betegekben (4. ábra).

Irodalom

- Anders H-J, Banas B, Schlöndorff D. Signaling Danger: Toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 854-867.
- Andó I, Laurinyecz B, Márkus R és mtsai. Ősi örökségünk, a veseszületett immunitás: a Drosophila immunrendszere. *Magyar Tudomány* 2004; 10:1080.
- Czyzyk J. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis if renal disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 167-172.
- El-Achkar TM, Dagher PC. Renal Toll-like receptors: recent advances and implications for disease. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2:568-582.
- Gergely J, Erdei A (szerk.). *Immunbiológia. Medicina, Budapest, 2000.*
- Gergely J. Emlősök, rovarok és növények immunvédekezésének közös eredete és hasonlósága. *Magyar Tudomány* 2004; 10: 1064-
- Janeway ChA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from non-infectious self. *Immunology Today* 1992; 13: 11-16.
- Károly E, Fekete A, Banki NF et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatric Res* 2007; 61: 371-374.
- Leemans JC, Stokman G, Claessen N, et al. Renal-associated TLR2 mediates ischaemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest* 2005; 115: 2894-2903.
- Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 291-296.
- Ritz E. Immunoregulation in urinary tract inflammation – a role of Tamm-Horsfall Glycoprotein. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 829-830.
- Saemann MD, Weichhart T, Zeyda M, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein link innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4 – dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115: 468-475.
- Saxena AK, Panthora BR. Cardiovascular mortality and dialysis access-related infections: is there a link? *Am J Kidney Dis* doi:10.1053/j.ajkd.2005.08.035

Ásványvizek és gyógyvizek Magyarországon. Melyiket fogyasszuk hypertoniabetegségben és krónikus veseelégtelenségben?

Mineral and medicinal waters in Hungary. Which one should be consumed in hypertension and chronic renal failure

Kiss István¹, Görgényi Frigyes

¹Főv. Önk. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil és B.Braun Avitum Hungary Zrt., Dél-budai Nephrologiai Központ, Aesculap Akadémia

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):312–319.

„Ha tájékozódni akarsz az ott élők egészségi állapotáról, először vizsgáld meg, milyen vizet isznak.”
(ókori görög orvosi tanítás)

Levelezési cím:

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

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évtizedben Magyarországon is jelentősen megnőtt az ásványvíz fogyasztás, ugyanakkor nem tudjuk igazán, hogy mennyi milyen az ásványvizek egészségvédő hatása és mennyire lehetnek károsak különböző betegségekben. Az epidemiológiai adatok azt igazolják, hogy a nagy nátrium tartalom előnytelen hypertóniás betegeknek, illetve a fokozott nátrium és kálium tartalom káros lehet veseelégtelenségben. A nagyszámú és igen sokféle ásványvíz közül ezek figyelembevételével érdemes betegnek és egészségesnek választani.

Kulcsszavak: ásványvíz, forrásvíz, gyógyvíz, hypertonia, krónikus veseelégtelenség

SUMMARY Although the annual consumption of mineral water in Hungary is increasing, little is known about the potential health effects of these waters. The authors reviewed the amounts of major minerals found in available mineral waters, the recommended daily allowances for these minerals, and their beneficial and harmful effects. Epidemiologic and clinical studies suggest that magnesium may reduce the frequency of sudden death, that sodium contributes to the occurrence of hypertension, and that calcium may help prevent osteoporosis. Because there is great variation in the mineral content of commercially available bottled waters, the actual mineral content of bottled water should be considered when selecting one for consumption.

Key words: mineral water, spring-water, medicinal waters, hypertension, chronic renal disease

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Ásványvíz-szabvány és „ásványvíz-jog”
Az ásványi anyagok szerepe és jelentősége a szervezetben
Ásványvízfogyasztás hypertoniabetegségben és krónikus veseelégtelenségben

Bevezetés

Az élet eredete a vízben keresendő. A víz kialakulása eredményezte bolygónk növény- és állatvilágának megjelenését és az ember fejlődését. Ebből adódóan az élő szervezet alapja is a víz.

A szervezet víztartalma a csecsemőkortól az öregedéssel folyamatosan csökken, de így is egy 75 kg-os felnőtt víztartalma átlagosan 50 liter. Évente közel 1000 liter folyadékot iszunk meg, és egész életünk folyamán össze-

sen 200 kg „kőzetet” is elfogyasztunk az oldott ásványi anyagok formájában.

Száz évvel ezelőtt nyugodtan ihatunk volna a Balaton vagy a Duna vizéből, de ma már azt is meg kell gondolnunk, hogy ihatunk-e egy erdei

forrásból. A hazai vízkészletek kiemelkedő méretűek, de a Kárpát-medence vízgyűjtő szerepe miatt Magyarország kiszolgáltatott a környező országok vízgazdálkodásának. Az ivóvizet fizikai, kémiai és mikrobiológiai módszerekkel állítjuk elő és ezt követően kerülnek a vezetékes hálózatba.

A gyógyvizeket elsőként *Hippokratész* (ie. 470–377) rendszerezte eredetük és hőmérsékletük szerint. Magyarországon *Gheorgius Wernher* ismertette elsőként (1594) a hazai hévizeket és fürdőket. A vízterápia gyógymódként való felhasználását jelentősen elősegítette *Winzenz Priessnitz* munkássága az 1830-as években.

Az ivókúra is külön gyógymód volt, elsősorban Balatonfüreden és Budapesten. Ivókúrára használt, de nem palackozott kénese gyógyvíz található Harkány, Hévíz, Balf, illetve a budapesti Lukács és a Rudas fürdőiben. Radioaktív gyógyvíz van Hévízen és a budapesti Rudas és Gellért fürdőekben. A gyógyvíz hideg és meleg víz is lehet.

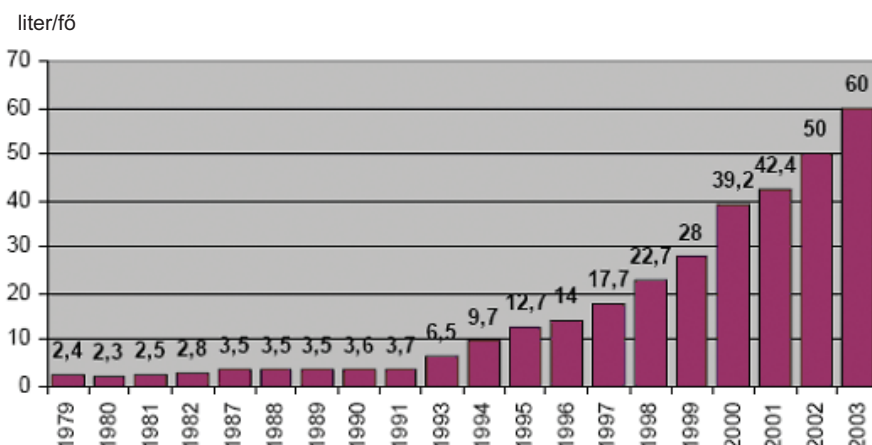
A gyógyvíz tulajdonképpen az orvosi bizonyított gyógyhatású ásványvíz. Főbb típusa a konyhasós víz (pl. Sárvár, Parád), a jódos víz (pl. Hajdúszoboszló, Bükkészék), a földes-meszes víz (pl. Balatonfüred, Kékkút) és a radonos víz (pl. Hévíz, Eger).

A forrásvíz mélyen fekvő rétegekből származó, helyben palackozott ivóvíz/ásványvíz. Kezelése nem különbözik az ásványvizétől.

A közönséges ivóvíz föld alatti vagy felszíni forrásvíz, melyet szűréssel és tisztítással készítenek elő, majd vezetékes rendszerbe juttatják.

A szikvíz (szódavíz) szénsavval telített, bakteriologikailag és kémiailag kifogástalan ivóvíz. Lehet, hogy a 150 hazai szikvízüzem alapján a szikvíz „hungaricum”, annak alapján is, hogy sokan *Jedlik Ányos* győri bencés tanárnak tulajdonítják feltalálását, bár ezt számosan cáfolták is.

A felszín alatti ásványvizeink kezelés nélkül kerülnek palackozásra, mintegy félezer kútból és forrásból. A természetes ásványvíz „természetes állapotában emberi fogyasztásra szánt, egy meghatározás szerint hivatalosan elismert víz, amely ásványianyag- és nyomelemtartalma, valamint egyéb



1. ábra. A magyarországi ásványvíz fogyasztás alakulása 1979–2003 között (Magyar Ásványvíz Szövetség és Terméktanács)

összetevőinek következtében egészségügyi szempontból előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek, és egyértelműen megkülönböztethető az ivóviztől. Általában csak a vízkivételi hely közelében szabad palackozni, és a vízhez csak szén-dioxid hozzáadása engedhető meg. Tilos fertőtlenítő eljárást alkalmazni, de a vas- és kénvegyületek, mangán és arzén eltávolítása megengedett.

Az elmúlt tíz évben a növekvő felhasználás és a gazdag kínálat miatt fordult a figyelem a palackozott vizek felé. Érdekes, hogy 1900-ban még az Egyesült Államokba is exportáltunk Magyarországról ásványvizet, ma pedig a hazai vizeknél gyengébb minőségű és drágább ásvány- és forrásvizek importja meghaladja az exportunkat (1).

Hazánkban az 1960-as években az egy főre jutó ásványvízfogyasztás 2,3 liter/év volt, és ez 2003-ban már elérte az 60 litert (1. ábra) (2). A háztartások által beszerzett ásványvíz értéke meghaladta a húszmilliárd forintot. A szomszédos italok közül legnagyobb arányban az ásványvíz fogyasztása nőtt a háztartásokban, 1989-ben a magyar felnőttek 29%-a ivott szívesen ásványvizet, 2003-ban pedig már a 68%-uk.

A fogyasztási szokásokat tekintve az összes palackozott ásványvíz és forrásvíz 700 millió liter volt 2005-ben. 1990-ben ennek a 20-ad részét fogyasztottuk Magyarországon, azt megelőzően pedig csak csapvizet és

szódavizet ittunk. 1997 és 2006 között az ásványvíz-fogyasztás a 4,5-szeresére nőtt, míg az üdítőital fogyasztás nem változott és a gyümölcsle ivás is csak kétszeresére emelkedett.

ÁSVÁNYVÍZ-SZABVÁNY ÉS „ÁSVÁNYVÍZ-JOG”

„Az ásványvizekre vonatkozó, jogszabályok szempontjából megkülönböztethetjük: a) a sótartalmú ásványvizet, melyek a sógyedárusági szabályok alá tartoznak; b) a bányatörvényben megjelölt ásványvizet, melyek iránt a bányajog tartalmaz szabályokat és c) egyéb ásványvizet, melyek használata, készítése, forgalomba hozása különösen közegészségi szempontok szerint van szabályozva. A közegészségügyről szóló 1876. XIV. t. c. értelmében az ásványvizek töltése, tartása, a mesterséges ásványvizek készítésének módja, megjelölése stb. belügyminiszeri rendelettel szabályozott. Mesterséges ásványvíz csak hatósági engedély mellett, vizsgázott vegyész vagy gyógyszerész felügyelete alatt készíthető. A vízjogi törvény 1885. XXIII. törvénycikk alapján az ásványvíz-források védterület-megállapítása által a közhatóság különös védelmében részesülnek.” (3, 4).

Napjain jogalkotása is aktívan foglalkozik a természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz meghatározásával, palackozásával és forgalmazásával. 1997-ben az ivóvíz-, ásványvíz- és gyógyvíz-hasznosítást szolgáló vízbázisok

védelmét kormányrendelet szabályozta (5). 1999-ben rendelet határozta meg az ásványvíz fogalmát is, mely szerint a természetes ásványvíz olyan, természetes állapotában emberi fogyasztásra szánt, elismert (törzskönyvezett) víz, amely

- természetes vagy védelmi intézkedésekkel védett,
- felszín alatti vízáradó rétegből származik,
- eredeténél fogva tiszta, mikrobiológiai szempontból nem kifogásolható,
- összetétele és hőmérséklete a víznyerő helyen közel állandó, vagy a természetes ingadozás határain belül van, összes ásványianyag-tartalma legalább 1000 mg/liter, vagy 500 és 1000 mg közötti ásványianyag-tartalom esetén nátriumtartalma kisebb 100 mg/liternél és legalább egy táplálkozás-fiziológiai szempontból fontos összetevője van,
- kezeletlen vagy a megengedett módon kezelték, és
- az előírt módon palackozták (6, 7).

Ezt a meghatározást tartalmazza a magyar ásványvíz-szabvány is, és ennek határértékei megfelelnek az Európai Unió szabványának is (8, 9). A magyar rendeletek mellékletben meghatározzák a minimális összes ásványianyag-tartalom mennyiségét, az egyes összetevők maximálisan megengedett határértékét, hasonlóan a nemzetközi egészségügyi szabványokhoz (10). Az ásványvizekre vonatkozó rendeletet az elmúlt nyolc évben kétszer módosították. A gyógyvíz- és ásványvíz-meghatározás mellett bekerült a jogalkotásba az ízesített víz meghatározása is (11). Az ásványvizekkel kapcsolatos szakmai és iparvédelmi feladatokat a Magyar Ásványvíz Szövetség és Terméktanács látja el (12, 13).

Ma elsősorban a biológiai vízigény kielégítésére fogyasztunk ásványvizet. Az ásványi anyagokat optimális mennyiségben tartalmazó ásványvíz szervezetünk ionháztartására is jótékony hatással van (14). Éppen ezért is a hazai „germán típusú”, hagyományosan nagyobb ásványianyag-tartalmú ásványvizek mellett előtérbe kerül-

1. táblázat. A forgalomban lévő ásványvizekre vonatkozó minőségi állítások és meghatározások (Fogyasztóvédelmi főfelügyelőség, 13)

Állítások	Meghatározások
Csekély ásványianyag-tartalmú	Ásványianyag-tartalom kevesebb mint 500 mg/liter
Nagyon csekély ásványianyag-tartalmú	Ásványianyag-tartalom kevesebb mint 50 mg/liter
Ásványi anyagban gazdag	Ásványianyag-tartalom több mint 1500 mg/liter
Hidrogén-karbonát tartalmú	Hidrogén-karbonát-tartalom több mint 600 mg/liter
Szulfáttartalmú	Szulfáttartalom több mint 200 mg/liter
Kloridtartalmú	Kloridtartalom több mint 200 mg/liter
Kalciumtartalmú	Kalciumtartalom több mint 150 mg/liter
Magnéziumtartalmú	Magnéziumtartalom több mint 50 mg/liter
Fluoridtartalmú	Fluoridtartalom több mint 1 mg/liter
Vastartalmú	Kétértékű vastartalom több mint 1 mg/liter
Savas	Szabad szén-dioxid tartalom több mint 250 mg/liter
Nátriumtartalmú	Nátriumtartalom több mint 200 mg/liter
Alacsony nátriumtartalom	Nátriumtartalom kevesebb mint 20 mg/liter

tek az alacsony sótartalmú „mediterrán típusú” ásványvizek. Az ásványvíz minőségi típusokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. A hazánkban egyébként is magas konyhasó-fogyasztás miatt, mind hypertóniabetegségben, mind vesebetegségekben is előnyösebb az alacsony nátriumtartalmú (20 mg/liter alatti) ásványvizek rendszeres fogyasztása.

Az egészséges felnőtt ember a napi folyadékszükségleetének egyharmadát szilárd táplálékkal, kétharmadát folyadékkal fogyasztja el. A természetes ásvány- és forrásvizekben található jelentősebb összetevők táplálkozásfiziológiailag is különböző módon hatnak az emberi szervezetre. A testtömeg 0,25%-ánál nagyobb mennyiségben előforduló anyagokat makro-, az ennél kisebb mennyiségben találhatóakat pedig mikroelemeknek nevezzük. Az ásványianyag-csere fontos része a biológiai folyamatoknak: megelőzi az emberi szervezetben az elektrolit-háztartás zavarait és az ásványi anyagok egy része ugyanolyan szerepet tölt be, mint a vitaminok.

Testünk „vegyszerlaboratóriuma” csak szerves ásványokat képes felvenni. Ezek a szerves ásványok csak élő anyagokban találhatók meg, amelyek egykor éltek (a növényekben, zöldség, gyümölcs tejtermékek, hús hal és szárnyasok). Az ásványvizekben található szerves ásványi anyagokat az embe-

ri szervezet nem tudja közvetlenül hasznosítani. Ezeket a szerves ásványokat az emberi szervezet részben ki választja, másik részét elraktározza. A következmény meszesedés és az életfontosságú szervek működési zavara lehet. Mindezekből következik, hogy szervezetünk számára a legjobb az ásványokban szegény (1 gramm/liter alatti érték), természetes, szénsavmentes forrásvíz. Ilyen vizek az artézi forrásvizek.

AZ ÁSVÁNYI ANYAGOK SZEREPE ÉS JELENTŐSÉGE A SZERVEZETBEN

Az ásványi anyagok és nyomelemek vonatkozásban a legfontosabb tulajdonságok és koncentrációértékek kerültek feltüntetésre, a teljesség igénye nélkül (15-17).

Nátrium. A felnőtt ember nátriumkészlete 83–97 g között van, melynek 50%-a kicsérélhető formában a szervezet vízterében, 10%-a a sejtekben és 40%-a kötött formában a csontokban, kötőszövetekben van. A klorrral és a káliummal együtt a szervezet folyadékháztartását szabályozza. Jelentős szerepet játszik az izmok ingerelhetőségében, a vérnyomás szabályozásában és egyes enzimek aktiválásában. Hiánya gyengeséget, émelygést, izomgörcsöt, ájulást okozhat. Ajánlott napi

beviteli értéke 1200–1500 mg, egészségügyi határértéke nincs, de bevitelét 2000 mg/nap alatti értékre javasolt korlátozni (5 gramm konyhasó).

Kálium. A felnőtt ember szervezetében átlagosan 150 g kálium van, melynek 97%-a a sejteken belül van. A nátriummal együtt részt vesz az ingerületátvitelben, az ideg- és izomműködésben, az aktív transzport folyamatokban, a sav-bázis egyensúly és az ozmotikus nyomás fenntartásában. A minimális napi szükségletet 1,6 g-ra becsülik. Hiánya esetén izomgyengeség, görcsök, vérnyomáscsökkenés, keringési rendellenesség, bélrenyheség és a vese funkciók zavara léphetnek fel. A napi szükséglet 4500–5100 mg.

Kalcium. 70 kg-os felnőtt szervezet kalciumtartalma kb. 1000–1200 g férfiakban, 900–1000 mg nőkben. Ennek több mint 99%-a csontszövetben, 0,6%-a sejtekben, 0,1%-a az extracelluláris térben helyezkedik el. Hiánya csonttritkulást, jelentős hiánya tetaniát (görcsös állapot) okoz. A csontok felépítésén túl a kalciumnak szerepe van a harántcsikolt és simaizom összehúzódásában, a véralvadásban és vérnyomás szabályozásában is. A napi szükséglet 800–1000 mg, egészségügyi határértéke nincs, de a túlzott kalciumbevitel (2000 mg-nál több naponta) székrekedést okozhat.

Magnézium. A felnőtt ember szervezetében 20–28 g magnézium van, melynek kb. a fele a csontrendszerben, a többi a sejtekben található. A fehérje- és szénhidrát-anyagcsere fontos eleme, szükséges az izmok működéséhez beleértve a szívizmot is. Fontos szerepet játszik a csontok felépítésében és a növekedésben. Hiánya esetén ingerlékenység, álmatlanság, koncentrációs nehézségek, izomgörcs, szédülés, fejfájás léphet fel. Napi szükséglete 300–350 mg, megerőltető fizikai munka, terhesség és szoptatás alatt 300–420 mg szükséges. Egészségügyi határértéke nincs.

Klorid. A nátriumhoz vagy a káliumhoz kötött formában fordul elő. A gyomorban a hidrogénnel együtt al-

kotja a gyomorsavat. A konyhasóval megfelelő mennyiség jut a szervezetbe. A napi ajánlott bevitel értéke 1800–2300 mg, egészségügyi határértéke nincs.

Foszfor. A test foszfortartalma 850 g, ami szervetlen és szerves foszfátok formájában van jelen. A kalciummal együtt a csontok és fogak fontos építőeleme, hidroxipapatit mikrokristályok formájában. A fehérje-, szénhidrát- és a zsíryanagcserében, valamint az energiatárolásban játszik jelentős szerepet. Napi szükséglete 700–1250 mg. Hiányával általában nem kell számolni.

Vas. A felnőtt szervezet férfiakban 3,5–5 g, nőkben 2,5–3 g vas van. A vaskészlet 60–70%-a aktív formában, kisebb mennyisége pedig transzport és raktározó fehérjéhez kötött. Fő feladata az oxigén-, a szén-dioxid- és az elektronszállítás. Felszívódását a C-vitamin és az állati fehérjék fokozzák, a csersav és a gabonafélékben lévő fitinsav gátolja. Hiánya vérszegénységet, gyengeséget, sápadtságot, fáradékonyságot okozhat. Tartósan nagy vasbevitel csökkenti a cink, a réz és a kalcium hasznosulását, növeli a fertőzés veszélyét. Napi szükséglete nőknél 8–18 mg, férfiaknál 8–11 mg.

Hidrogén-karbonát. A sav-bázis egyensúly fenntartásában játszik döntő szerepet. Emeli a gyomorsav mennyiségét, elősegíti a vizelettel kiürülő mérgeanyagok kiválasztását, megakadályozza a savtúltengést, a szervezetben lúgosító hatást fejt ki. Egészségügyi határértéke nincs.

Szulfát. A nátrium-szulfát (glauber-só) és a magnézium-szulfát (keserűsó) hashajtó hatása a bélből történő folyadékfelszívódás gátlásával alakul ki. Egészségügyi határértéke nincs.

Nitrit, nitrát. Általában a felszíni eredetű szennyezésre utal (műtrágya, szennyvíz). Egészségügyi határértéke 0,1 mg/l (nitrit), 50 mg/l (nitrát).

Fluor. A szervezet fluoridtartalmának 95%-a a csontokban és a fogakban található. A fogszuvasodás megelőzé-

sére 1,5 mg fluoridbevitelre van szükség naponta. Különösen a terhes és szoptatós anyák, valamint a kisgyermekek fluoridszükségletének fedezésére kell ügyelni. Ha az ivóvízben 1 mg/liter-nél kisebb a fluorid koncentrációja, akkor pótlásáról gondoskodni kell. 20–80 mg/napi adag már toxikus lehet. A napi bevitel ajánlott értéke gyermekeknél 1,0–3,0 mg, felnőtteknél 3,0–4 mg. Egészségügyi határértéke 5 mg/l fluorid. 1,5 mg/l feletti koncentrációnál jelölni kell a nagy fluorid-tartalmat az ásványvizeken.

Jód. A felnőtt ember szervezetében kb. 15–20 mg jód található, melynek 70–80%-a a pajzsmirigyben van. A jód a pajzsmirigy-hormonok alkotórésze, befolyásolja a növekedést, idegrendszeri működést és közvetve hat a vérkeringésre is. Nélkülözhetetlen a magzat méhen belüli fejlődéséhez. Hiánya a pajzsmirigy-működés zavarához (golyva) vezet. Ajánlott napi beviteli értéke 0,09–0,29 mg.

Lítium. Nagy valószínűséggel befolyásolja az ember pszichikai hangulátát. Hiánya hatással van a szív- és keringési megbetegedések kialakulására.

Mangán. A felnőtt ember szervezetében 12–20 mg mangán van. Számos enzim aktivátora, részt vesz a DNS, RNS és a mukopoliszaharidok szintézisében. Részt vesz a fehérje, zsír és szénhidrát-anyagcserében, valamint a csontok és a kötőszövet felépítésében. Ajánlott napi beviteli értéke 1,6–2,6 mg.

Szilícium. Részt vesz a csontok és a kötőszövetek felépítésében, a kötőszövet- és porcképződésben. Hiánya lassítja a növekedést és felgyorsítja az öregedési folyamatokat.

Cink. A szervezetben 2,5 g cink van, 80%-a a vörösvértestekben. Számos enzim és az inzulin alkotórésze. Részt vesz a fehérje-, zsír- és szénhidrát-anyagcserében. Szerepe van a sebgógyulásban és a szervezet immunrendszerének működésében. Hiánya a fentiek működési zavarát okozza, valamint az étvágy és az ízlelési érzék érez-

3. táblázat

Név	Min	Forrás	Na	K	Ca	Mg	HCO ₃	Cl	Szulf	Fluo	Nitr	Össz
Acqua Attala	a		10,4		56	44,6						572
Agua Kumilla	a	Szigetvár	61		67	31	506	23				717
Amadé	a	Gönc	15		78	28,6	390	4	–	0,12	–	532
Apenta Optima	a	Nyárlőrinc	23		80	30	433	6	na	0,2	~	583
Aqua Dolina	a	Akasztó	32		86,9	42,7	549	7	5	0,17	<1	719
Aqua Friss	i	Zalaegerszeg	10		31	13						300
Aqua Kalcium Plusz	i	Zalaegerszeg	11	11	480	30						2030
Aqua Magnézium Plusz	i	Zalaegerszeg	10		60	520						2050
Aqua Mathias	a	Zalaegerszeg	72	4,4	200	53		5		0,1		
Aqua Mathias	a	Székesfehérvár	65		214	52	1020	5	39	0,1	–	1405
Aqua Panna	ai	Olaszország	6,5		30,2	6,9	100	7,1	21,4		5,7	137
Aqua Viktoria	a	Akasztó	16		74	24	384	3	<10	<0,1	–	528
Aqua Vitae	a	Tabdi	252		1,6	2,2	451	118		0,52		855
Aquafitt	a	Zalaegerszeg	na	3,5	68	32,1	458	na	na	na	na	650
Aqua-Perla	a		11		67	28,8						506
Aquarius	f		11		67	28,8						506
AquaSol	a	Kiskőrös	10,7		59	18,5	299	2				407
Aquila	f		15	4,1	38	10,9		2,8				
Attala	a	Szentivánpuszta	10,4		56	44,6	415	2	<10	0,1	9	572
Ave	a		34	2,3	66	21,4		4				521
Ave	a	Debrecen	14		60	21,4	397	4	<10	0,16	<1,5	521
Badacsonyi	a	Badacsonyörs			188	59	520		340			1223
Balfi	a	Balf	196		193	41,8	1098	69	40			1803
Bonaqua	f		2,5		62,1	41			14		8,9	376
Bonaqua	iv					84						248
Borsec	ai	Románia	68,5		339	97,7	1680	17	10			2300
Borsodi	gy	Múcsony	395		355	135	988					3380
Cívis	a	Debrecen	38		62	22,7	403					560
Coop	a		12	1,7	84	25	378					515
Csokonai	a	Debrecen	35		59	19,6	372	4		<0,1		541
Danone Vitalinea	f		4	1,5	45,6	4,2	146,5	8	16			225,9
Dogerita	a	Cegléd	49		43	24	360	6	8	0,19	<1	491
Evian	ai	Franciaország	5		78	24	357	4,5	10		3,8	
Ferenc József	gy	Tiszajenő	3800		372	1555	567	450	14100			20882
Filigrana	a	Monor	19,2		53	33,3	366					526
Fonte verde	a	Somogyvár	28		73	38	470	14	14	0,28	<1	667
Fonyódi	f	Fonyód	124		37,5	15,1	488	10				710
Fonyódi	a		178,5	11,2	51	28	767	39				1113
Gellérthegy Kristályvíz	a		137		175	59	570	153	291	2,1		1520
Hargita Gyöngye	ai	Románia	66,3		110	44,6	708	14	13,6			
Harmatvíz	f	Budapest	33		39	17	299	4,2	25	0,12		410
Hunyadi János	gy	Tiszajenő	4700		364	2900	1210	700	21200			31243
Irgalmas víz	a	Kisapáti	5,3		93	32	403	5	36,8	0,467	<0,4	588
Jana	ai	Horvátország	2,2		63	32,5	354,7	1,1	5,7	0,1		464,4
Jászok kincse	a	Jászdózsza	112		36,6	14,6	500	7				700
Jodaqua	gy	Sóshartyán	4420		183	408	1290	2280	7300			15883
Jodicum	a		15		78	28,6	390			0,1		535

3. táblázat

Név	Min	Forrás	Na	K	Ca	Mg	HCO ₃	Cl	Szulf	Fluo	Nitr	Össz
Kiskúti	a	Kisvárdai	14,6		100	16,4	429	6		<0,1		574
Kun-Aqua	a	Lakitelek	12		84	25	378	3	1,7			515
Levissima	ai	Olaszország	1,8		20,6	1,7	58,5		14,4	0,2	1,6	76,3
Lillafüredi	a	Lillafüred	16,9		91	20,3	348	17	52	<0,1		631
Magnesia	ai	Csehország	6,8		38,6	200	1020	18,2	24,5		<0,03	1375
Margitszigeti Kristályvíz	a	Margitsziget	72		134	40	540	81	126	1,26		1042
Mattoni	ai	Csehország	71,9		87,6	24,9	558	11	45,4			962
Mira	gy	Tiszajenő	4420		183	408	1290	2280	7300			15883
Mistral	a	Kisvárdai	360		5,4	1,5	537	256	25	0,55		1230
Mizse	a	Lajosmizse	16,9		60	23,9	378	4				515
Mohai 1374	a	Moha	21		339	67	1452	7	<10	<0,1		1933
Mószakva	a	Nemesgulács	13,6		176	39,5	665	9	44	49,31	0,01	953
NaturAqua	a	Zalaszentgrót	18		82	41	37	24	108	0,53		627
Nestlé Aquarel	f	Kékkút	6,9		83	39,9	451	7	<10	1,4		610
Nestlé Aquarel	a		7		81	40	454			1,5		602
Óbudai Gyémánt	a	Budapest/Óbuda	11		91	38	445	9	84	0,3	<1	687
Pannon Aqua	a	Csány	43		65	26,9	450	9		0,4		645
Pannon Gyöngye	a	Csány	37		66	29,2	438	6		<0,1		583
Parádi	a	Gyöngyös	165		150	37	903	10	160	0,45	<1	1440
Parádi	gy	Parádsasvár Csevice I.	470		174	50	1780	47	144			4445
Pávai Vajna	a	Hajdúszoboszló	230		30,8	17,1	671	76	27	0,37		1106
Perrier	ai	Franciaország	11,5		149	7	420	23	42			670
Primavera	a	Lajosmizse	14,1		60	22,6	336	<2	<10		<1	476
Radenska (Classic)	ai	Szlovénia	390		230	87	2370	44	76		2,2	3340
Römerquelle	ai	Ausztria	14		144,2	65,8	410,4	8,1	292,8	0,4		
Salvus	gy	Bükkszék	7308				13913	2330		2,6		22989
San Benedetto	ai	Olaszország	6,9		48,2	29,4	306	1,9	3,8	0,06	8,2	420
San Pellegrino	ai	Olaszország	35		185,6	52,5	237,9	59	443,8		2	952
Santé	a	Szeged	400		3,6	2,1	880	48		0,73		1410
Szent József	a	Eger	5,9		91	17,2	360	5				503
Szentivánpusztai (Reál)	a		10,4		56	44,6	415					572
Szentkirályi	a	Szentkirály	21		63	26	400	3		0,15		520
Theodora Kékkúti	a	Kékkút	37		280	57	1110	17	38	1,02		1600
Theodora Kereki	a	Kereki	32		144	34,4	487	16	144	1,4		904
Tusnád	ai	Románia	82		248	85	1250					1967
Vera	ai	Olaszország	2		36,1	12,8	153	2,7	18,1			160
Veritas Gold	a	Albertirsa	7,4		64	19	293	13				584
Visegrádi	a	Visegrád	67		163	62	820	54	86	1,5	1297	
Vittel	ai	Franciaország	4,7		202	43	402		336	0,28	4,6	840
Vivien	a	Bicske	3,9		80	46,1	470	9	10	0,15	4,9	643
Voda Voda	ai	Szerbia és Montenegró	37,9		77,67	15,79	390	8,83	15,2	0,48		383
Vöslauer	ai	Ausztria	11,4		110,3	43,3	255	21	229			691

i=ivóvíz, a=ásványvíz, f=forrásvíz, gy=gyógyvíz, ai=ásványvíz (import)

hető csökkenéséhez vezethet. Ajánlott napi bevétel 8-13 mg.

Réz. A felnőtt ember szervezete 80 mg rézet tartalmaz, a plazmában 90%-a a cöruoplazmin transzportfőhájához kötött. Az oxidációs-redukciós folyamatokban részt vevő számos enzim alkotórésze. A vérképzés és az idegrendszeri működés alapvető eleme.

Króm. A szervezetben igen kis koncentrációban volt jelen, aktív szerepe van a szénhidrát-anyagcserében. Hiánya a koszorúér-betegség és fiatalkori cukorbetegség kifejlődésének egyik tényezője.

Szelén. Az emberi szervezetben 13-30 mg szelén van, a legnagyobb koncentrációban a májban, a fogzománokban és a körömben mutatható ki. Az oxidatív védekezésben részt vevő számos enzim, így a szelenoprotein és a glutation-peroxidáz alkotórésze is.

Molibdén. A szervezetben nagyon kis mennyiségben van jelen. A purin-anyagcsere egyik enzimének, az aldehideket és szulfidokat oxidáló enzimek működéséhez szükséges. Túlzott bevétele rézhiányt okoz.

Arzén. A metionin anyagcseréjében játszik szerepet, és részt vesz a génexpresszió szabályozásában. Az átlagos napi arzénbevitel 12-40 µg/nap. Egészségügyi határértéke az ivóvízben 10 µg/liter.

Bór. A D-vitamin- és az ösztrogén-anyagcserében, az immunfunkciók szabályozásában játszhat szerepet. A napi bórbevitel 0,75-1,35 mg között mozog.

Az ásványvizek ásványianyag összetételét a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az ásványi anyagok ajánlott napi bevételi értéke (Recommended Dietary Allowance) és egészségügyi határértékük alapvető információt jelenthet egy-egy ásványvíz esetében, illetve betegség esetén fontos információ a felhasználhatóságról (3. táblázat) (18).

3. táblázat. A napi ásványianyag bevitel minimum és maximum értéke felnőttekben

Ásványi anyag	Minimum	Maximum
Vas	1,4 mg/nap	45 mg/nap
Magnézium	20 mg/nap	500 mg/nap
Mangán	0,13 mg/nap	9 mg/nap
Molibdén	2,5 µg/nap	2000 µg/nap
Nikkel	0 µg/nap	350 µg/nap
Foszfor	62 mg/nap	2000 mg/nap
Szelén	3,5 µg/nap	400 µg/nap
Vanádium	0 µg/nap	182 µg/nap
Cink	0,7 mg/nap	50 mg/nap

ÁSVÁNYVÍZFOGYASZTÁS HYPERTONIABETEGSÉGBEN ÉS KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN

A sófogyasztás csökkentésével csökken a vérnyomás. Az állítást számos epidemiológiai és klinikai vizsgálat igazolta, újabban pedig a meta-analízisek erősítik meg ezt a tudásunkat. 1,8 g napi sóürités csökkenés már 2/1 Hgmm-rel csökkenti nem hypertóniásokban és 5/2,7 Hgmm-rel csökkenti hypertóniásokban a systolés és diastolés vérnyomást. Az is igazolt, hogy a csökkentett sófogyasztás, testsúlycsökkentés nélkül is csökkenti a hypertonia kialakulásának rizikóját 20%-kal és mérsékli a cardiovascularis kockázatot is. A vérnyomásemelkedés a sófogyasztás csökkentésével, vagy káliumban gazdag diéta fogyasztásával is csökkenthető (16). 1,5 g/nap (65 mmol/nap) nátrium fogyasztás javasolható, de a mennyiség ne haladja meg a 2,3 g/nap (100 mmol/nap) mértéket.

Krónikus veseelégtelenségben a plazma és az interstitialis térfogat növekszik, míg az intracelluláris folyadéktér normális marad. A test teljes víztartalmának növekedése ezért döntően az extracelluláris tér volumennövekedésére korlátozódik. Ez a tény is a nátriumhomeostasis zavarát mutatja, melynek hátterében a Na/K-ATPáz sejtmembrán enzim aktivitásának humorális gátlása áll. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek nagy része normális nátriumszintet ké-

pes fenntartani, ha a nátriumbevitel szélsőségektől mentes. A tubulointerstitiumot érintő örökletes betegségekben (cystinosis, Fanconi-szindróma, cystás betegségek) és szerzett állapotokban (tubulointerstitialis nephritis) jelentős nátriumvesztés alakulhat ki, amikor is a sópótlás mellett a nátriumkonzerváló mechanizmusokat kell aktiválnunk. Krónikus veseelégtelenségben az alpnátrium-kiválasztás a normálisnál magasabb, a maximális kiválasztás pedig alacsonyabb. A betegség előre haladtával a filtrációs képesség és a mérőszámként alkalmazható glomerulus filtrációs ráta (GFR) folyamatosan csökken. 20 ml/perc körüli vagy az alatti értéknél a Na-kiválasztás elégtelenné válik és hyperosmotikus hypervolaemia jön létre. Ha a sóbevitelt nem csökkentjük ilyen körülmények között, akkor hypertonia és szívelégtelenség alakul ki. Egyébként is ismert a fokozott sófogyasztás és a hypertonia gyakoribb előfordulása közötti kapcsolat.

A szérum-K-szint a renalis kiválasztás legfontosabb mérőszáma. Hyperkalaemia általában akkor következik be, amikor a GFR-csökkenés mértéke meghaladja a 90%-ot. A kezdeti polyuriás fázis miatt krónikus veseelégtelenségben ritkán alakul ki hyperkalaemia. A betegség progresszió során létrejövő metabolikus acidózis viszont az extracelluláris K-szint növekedésének irányában hat.

A vesefunkció beszűkülésekor, a GFR-érték csökkenésekor a plazma foszfátszintje emelkedik. A kalcium-foszfat szorzat állandósága miatt

ezért a kalciumszint csökkenni fog. A parathyreoid hormon (PTH) a tubulusokban csökkenti a foszfát okozta kalciumvisszaszívást és növeli a kalcium- és foszfátfelszabadulást a csontokból. Az extracelluláris térbe kerülő foszfát tovább csökkenti a kalciumszintet és ez tovább stimulálja a PTH-elválasztást (ezért szekunder hyperparathyreosis jöhet létre). Ugyanakkor a foszfátszint normális értéken tartásakor is veseelégtelenségben hypokalcaemia jön létre, utalván más kalciumszintet csökkentő okokra (pl. csökkent bélfelszívódás a csökkent D-vita-

min hidroxilációja miatt, mely hidroxilációt az emelkedett foszfátszint is gátolja) (16, 17).

Az eddigiek értelmében a 20 mg/l alatti nátriumtartalmú ásványvizek javasoltak elsősorban a hypertoniás és vesebetegeknek. A nagyon „sós” ásványvíz egészségeseknek sem javasolt, mert hajlam esetén vagy nagymértékű rendszeres fogyasztáskor hypertonia kialakulását eredményezhetik.

A kálium vonatkozásában bonyolultabb a kérdés, mivel hypertoniában a fokozott kálium- és magnéziumtartal-

mú vizek csekély mértékben, de vérnyomáscsökkenést is eredményezhetnek rendszeres fogyasztáskor. Ugyanakkor vesebetegségben a fokozott káliumtartalom egyáltalán nem kívánatos.

A fokozott kalciumtartalmú vizek mind hypertonia betegségben, mind osteoporosis esetén javasolhatóak.

Az ásványvizek sokfélesége, a figyelembe veendő szakmai szempontok sokasága nem teszi egyszerűvé a választást. Ha gondolunk rá, egy-egy szempont kiemelése alapján az eddiginél jobbat is javasolhatunk a betegeknek.

Irodalom

1. Nádasi T, Udud P: Ásványvizek. Aquaprofit Zrt, Budapest, 2007.
2. László Sz: Drága kincs? avagy a hazai ásványvíz piac elemzése. Budapesti Gazdasági Főiskola, Külkereskedelmi Főiskolai Kar, Külgazdasági szak, Elektronikus könyvtár, 2004.
3. Pallas Nagylexikon
4. Papp S, Hankó V: A magyar birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A magyar Balneológiai Egyesület kiadványa, Pátria Rt. Budapest, 1907.
5. Magyar Közlöny, 123/1997. (VII.18. MK) kormány rendelet a vízbázisok, a távlati vízbázisok, valamint az ivóvízellátást szolgáló vízellátási létesítmények védelméről
6. Egészségügyi Közlöny, (97/1999 (XI.18) FVM-EüM-GM együttes rendelet a természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz és az ásványi anyaggal dúsított ivóvíz palackozásáról és forgalmazásáról
7. Egészségügyi Közlöny, 74/1999. (XII.25.) EüM rendelet a természetes gyógytényezőkről
8. Magyar ásványvíz szabvány; MSZ 11399,
9. 80/777 EEC direktíva
10. FAO/WHO Codex Alimentarius. Codex Alimentarius Magyar Nemzeti Bizottság. 340/2006. (XII. 23.) Korm. rendelet a magyar FAO/WHO Codex Alimentarius munka szakmai irányítását végző szerv kijelöléséről és működési rendjéről, valamint a Magyar Élelmiszerkönyv kiadásának rendjéről
11. Egészségügyi Közlöny, 65/2004 (IV.27.) FVM-ESzCsM-GKM együttes rendelet a természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz, az ásványi anyaggal dúsított ivóvíz és az ízesített víz palackozásának és forgalomba hozatalának szabályairól
12. www.asvanyvizek.hu
13. Összefoglaló jelentés a palackozott természetes ásványvizek jelölésének utóellenőrzéséről. Fogyasztóvédelmi főfelügyelőség, Fogyasztóvédelmi Főosztály, Élelmiszer-ellenőrzési Osztály, 2006. (EEO-2/2006).
14. Székely S: Gyógyvizeink. Ajánló bibliográfia. Országos Mezőgazdasági Könyvtár és Dokumentációs Központ, 2005.
15. Kontraszti M, Barna É., Gergely A. és mtsai. Élelmi anyagok, élelmiszerek, ételek, ételkészítmények tápanyag összetétele. Tápanyagtáblázat. Szerk. Rodler Imre, Medicina, Budapest, 2005., 436-439.
16. Black HR, Elliott WJ: Hypertension. A companion to Braunwald's Heart Disease. Saunders Elsevier, Kanada, 2007.
17. Freehally J, Floege J, Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007.
18. Multi-Vitamin/Mineral Supplement Monograph. Health Canada. 2007.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/multi_vitmin_suppl_e.html

Nephropathia diabetica és O-glikoziláció

Nephropathia diabetica and O-glycosylation

Fülöp Norbert¹, Degrell Péter¹, Pajor László², Chatham John C.³, Wittmann István¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológia Centrum, Pécs,

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Patológia Intézet, Pécs, Magyarország,

³University of Alabama at Birmingham, Department of Medicine, Division of Cardiovascular Disease, Birmingham, USA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):320–325.

ÖSSZEFOGLALÁS Az O-glikoziláció, egy poszttranszlációs módosulás, amely során a sejtmembránban és a citoplazmában egyetlen N-acetilglükózamin kapcsolódik enzimatikusan a fehérjék szerin vagy/és treonin aminosavaihoz. Az O-glikoziláció fontos szerepet játszik a sejtek jelátviteli útjaiban. Az O-glikozilációról ismert, hogy befolyásolja a fehérjék félélet-idéjét, enzimaktivitásukat, a fehérjék közti kapcsolat erősségét és intracelluláris elhelyezkedésüket. Több tanulmány felvetette a kóros szerepét ennek a poszttranszlációs módosulásnak a diabeteses szövődmények kialakulása hátterében is. Az O-glikoziláció szerepéről a diabeteses nephropathiában kevés bizonyíték áll rendelkezésünkre. Ezért jelen tanulmányunk során két-két nem diabeteses és diabeteses egyén vesebiopsiás mintáiban vizsgáltuk az O-glikoziláció meglétét, illetve különbségeit immunhisztológiai módszerekkel. O-glikozilációra pozitív jelölést találtunk mind a diabeteses, mind a nem diabeteses mintákban a vesetubulus hámsejtjeiben, valamint a podocytekben. Granularis jelölődést sikerült kimutatnunk a tubularis epithelsejtek citoplazmájában a diabeteses betegek mintáiban, mely a nem diabeteses betegek mintájában nem volt megtalálható. Jelen tanulmányunk kimutatta, hogy O-glikoziláció jelen van humán veseszövetekben is, és eltérő jelölést mutat a diabeteses egyének veséjében. A kis esetszám miatt további, részletes vizsgálat szükséges az O-glikoziláció szerepének tisztázására diabeteses nephropathiában.

Kulcsszavak: O-glikoziláció, hexózamin anyagcsereút, diabetes mellitus, diabeteses nephropathia

SUMMARY O-glycosylation is a posttranslational modification, enzymatically attaching a single N-acetylglucosamine to the serine and threonine residues of proteins in the cytosol and in the nuclei. O-glycosylation is playing an important role in signaling pathways in the cell. It is known that O-glycosylation is modifying half-life of proteins, enzyme activity, protein-protein interactions and intracellular localization. Several studies suggested that this posttranslational modification is playing a role in the pathomechanism of the development of diabetic complications. There is only a very little evidence regarding the role of O-glycosylation in diabetic nephropathy. Therefore we investigated the presence and the differences of O-glycosylation in the biopsy specimen of 2 diabetic and 2 non-diabetic patients using immunohistological methods. We found positive staining for O-glycosylation in the tubular-epithelial cells and in the podocytes in the specimen of the diabetic and non-diabetic patients. We showed a granular staining of the cytoplasm in the tubular epithelial cells of the diabetic samples, which was not present in the samples of the non-diabetic patients. Our study showed that O-glycosylation is present in the human kidney tissue and the staining was different in the kidneys of the diabetic individuals. However a more detailed investigation is necessary to reveal the role of O-glycosylation in diabetic nephropathy due to the number of examined samples.

Key words: O-glycosylation, hexosamine biosynthesis pathway, diabetes mellitus, diabetic nephropathy

Levelezési cím:

Dr. Wittmann István
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
7624, Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Hexózamin anyagcsereút
O-glikoziláció
A diabeteses nephropathia kapcsolata a hexózamin anyagcsereúttal és az O-glikozilációval

Módszerek

Eredmények
Megbeszélés

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A vizsgálat az a Magyar Tudományos Akadémia OTKA 53066 pályázata támogatásával készült. A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Mary Ann Accavitti-nek a CTD110.6 antitestért, valamint Lukácsi Tündének, Heitmanné Lendvai Anikónak és Véber Tündének a vizsgálatokban való közreműködésükért.

Rövidítések:

AGE: nem-enzimatis glikációs végtermék, advanced glycation endproduct
 eNOS: endothelialis nitrogénmonoxid szintáz
 ESRF: end stage renal failure, végstádiumú veseelégtelenség,
 GFAT: glutamin: fruktóz-6-foszfát amidotranszferáz
 GlcN: glükózamin
 HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c},
 HBP: hexózsamin bioszintézis anyagcsereút, hexosamine biosynthesis pathway
 OGA: N-acetilglükózaminidáz
 OGT: uridin difoszfát-N-acetilglükózamin transferáz,
 PAI1: plazminogén aktivátor inhibitor-1
 PKC: protein-kináz C
 TGFβ: transzformáló növekedési faktor β
 UDP-GlcNAc: uridin 5'-difoszfát N-acetilglükózamin
 ZDF: Zucker Diabetic Fatty

BEVEZETÉS

Napjainkban a diabetes mellitus járványszerű terjedése népegészségügyi szinten is nagy problémát jelent. A

rendelkezésünkre álló korszerű kezelések következtében csökkent a cardiovascularis mortalitás, ezáltal a diabeteses betegek egyre nagyobb százalékában alakul ki végstádiumú veseelégtelenség (end stage renal failure, ESRF) (1), mely egyre nagyobb terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre.

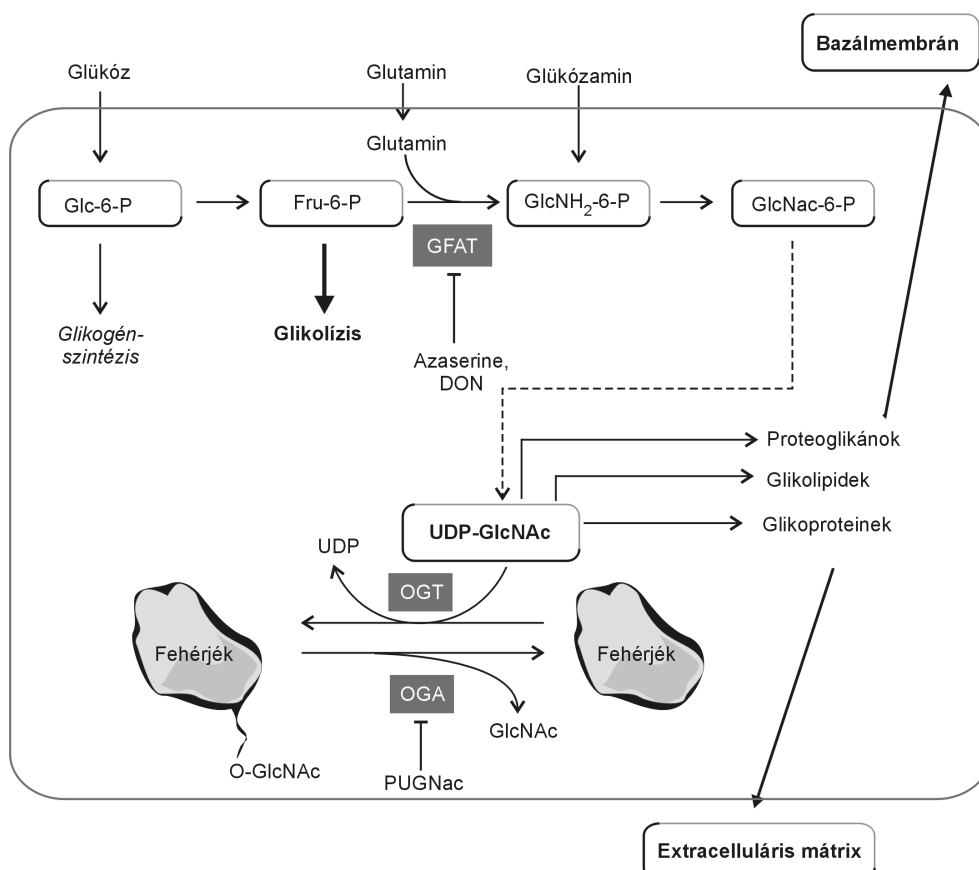
A diabetes mellitus és szövődményeinek kialakulásában és progressziójában több tényező is szerepet játszik, ezek közül az egyik legfontosabb a glukotoxicitás. *Brownlee* közleménye alapján négy különböző mechanizmus tehető felelőssé a diabetes és a diabeteses komplikációk létrejöttében szerepet játszó glukotoxicitás hatásáért (2). Ilyen a fokozott aktivitású poliol anyagcsereút, a nem enzimatis glikációs végtermékek (advanced glycation endproduct, AGE) fokozott képződése és felszaporodása, valamint a fokozott protein-kináz-C- (PKC) aktivitás, illetve a megnövekedett hexózsamin anyagcsereút (hexosamine

biosynthesis pathway, HBP) és a következményesen megnövekedett O-glikoziláció (2, 3).

Több munkacsoport tanulmányai szolgáltatnak bizonyítékot arra, hogy mind a fokozott HBP, mind a megnövekedett O-glikoziláció fontos szerepet tölt be a diabetes mellitus és komplikációinak patogenezisében és a betegség progressziójában.

Hexózsamin anyagcsereút

A sejtekbe beáramló glükóz mennyiségének mintegy 2–5%-a halad keresztül a HBP-n. A HBP-n átáramló glükóz mennyiségét a glutamin: fruktóz-6-foszfát amidotranszferáz (GFAT) határozza meg, mely a kulcsenzime a HBP-nek. A GFAT glükózamin-6-foszfátot alakítja a fruktóz-6-foszfátot, glutamint használva az aminosocsoport forrásaként (1. ábra) (5). Ezen enzimnek két izoformája létezik; a GFAT1 szinte minden szövetben expresszálódik, míg a GFAT2 főleg a



1. ábra. A hexózsamin anyagcsereút és az O-glikoziláció. Rövidítések: Glc-6-P: glükóz-6-foszfát, Fru-6-P: fruktóz-6-foszfát, GlcNAc: N-acetilglükózamin, GlcNH₂-6-P: glükózamin-6-foszfát, GlcNAc-6-P: N-acetil-glükózamin-6-foszfát, UDP-GlcNAc: uridin 5'-difoszfát N-acetilglükózamin, UDP: uridin 5'-difoszfát, DON: 6-diazo-5-oxonorleucin, OGT: uridin difoszfát-N-acetilglükózamin transferáz, OGA: N-acetilglükózaminidáz, PUGNac: O-(2-Acetamido-2-deoxi-D-glukopiranozilidén) amino-N-fenil-karbamát.

központi idegrendszer sejtjeiben található meg (6). Az anyagcsereút végterméke az uridin 5'-difoszfát-N-acetilglükózamin (UDP-GlcNAc), mely a szubsztátja a basalmembrán töltését megadó proteoglikánok szintézisének a Golgi-apparátusban, csakúgy, mint a sejtmagban és a citoplazmában megtalálható fehérjék szerin vagy treonin aminosavainak egyetlen N-acetilglükózaminnal való poszttranszlációs módosulásának, azaz O-glikozilációjának.

Zucker Diabetic Fatty (ZDF) patkányokból, mely egy a 2-es típusú diabetes tanulmányozására szolgáló állatkísérletes modell, emelkedett UDP-GlcNAc koncentrációt mutatott ki munkacsoportunk a kontrollállatokhoz képest (7).

McClain munkacsoportja humán vizsgálatban is bizonyította a HBP szerepét diabetes mellitusban (8).

Srinivasan és munkatársai tanulmányában megállapították, hogy a diabeteses csoportban a GFAT aktivitása és génexpressziója szignifikánsan magasabb a kontrollcsoportéhoz képest, valamint erős korrelációt írtak le a GFAT-aktivitás és a HbA_{1c} szintje, valamint a posztpradialis glükóz közt (9).

A fent említett vizsgálatok alátámasztják azt a feltételezést, hogy diabetes mellitus növeli a HBP-n keresztül metabolizált glükóz mennyiségét, illetve hogy HBP-n átáramló glükóz mennyisége fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia és a glukotoxicitás kialakulásában.

O-glikoziláció

Amint már korábban említettük, az UDP-GlcNAc – a HBP végterméke – szolgál subsztátként az O-glikozilációhoz. Az O-glikoziláció egy, a magasabb rendű eukariótákban mindegyik előforduló poszttranszlációs fehérjemódosulás, mely fontos szerepet játszik a sejtek szabályozó folyamataiban (10–13). Az O-glikoziláció a sejt-magban és a citoplazmában történik (1. ábra). A legfontosabb különbség az O-glikoziláció és a nem enzimatisz glikáció közt az, hogy míg a nem enzimatisz glikációs végtermékek

létrejöttében az emelkedett glükózkoncentráció hatására, katalizáló enzim nélkül történik a cukorcsoport fehérjékhez való kapcsolódása, addig az O-glikoziláció enzimatisz szabályozott folyamat (10–13). Két kulcsenzim szabályozza ezt a reakciót; az uridin-difoszfát-N-acetilglükózamin-traszferáz (O-GlcNAc-traszferáz, OGT), mely az O-glikozilációt katalizálja és az N-acetilglükózaminidáz (O-GlcNAc-áz, OGA), mely a cukorrész eltávolításáért felelős (1. ábra) (10–13).

Hasonlóan a foszforilációhoz, az O-glikoziláció is nagymértékben dinamikus, poszttranszlációs módosulás, azonban szemben a több száz kinázzal, itt csak egyetlen enzim – az OGT – szabályozza ezt a reakciót, melyet egyetlen gén kódol (15, 16). Az X kromoszómán elhelyezkedő OGT gén deléciója egerekben embrionális halálhoz vezetett (17). Több fehérjéről is bebizonyították, hogy reciprok foszforilálódás és O-glikozilálódás is előfordul. Ilyen például az eNOS (endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz) (18).

Jelen ismereteink szerint több mint 200 különböző fehérjéről igazolták, hogy O-glikozilált lehet (13, 19). Az O-glikoziláció befolyásolja többek közt a fehérjék féléletidejét (20), enzimaktivitásukat (18, 21), a fehérjék közti kapcsolat erősségét (22) és az intracelluláris elhelyezkedésüket (23).

Több, összefoglaló közlemény taglalja az O-glikoziláció szerepét a diabetes mellitus és szövődényeinek létrejöttében (13, 24–27). A rendelkezésre álló bizonyítékok zöme sejt-kultúrán vagy állatkísérletes modelleken alapul, azonban humán tanulmányok is vizsgálták az O-glikoziláció szerepét diabetes mellitusban.

A diabeteses nephropathia kapcsolata a hexózamin anyagcsereúttal és az O-glikozilációval

A diabeteses nephropathiában fellelhető egyik jellegzetes korai eltérés az extracelluláris mátrix fehérjéinek, mint például a fibronektin, laminin és a különböző (pl. IV. típusú) kollagén felszaporodása (13, 24). Több tanul-

mány leírta mesangiumsejtekben, hogy a hyperglykaemia a fibronektin, laminin, valamint a különböző kollagén fokozott expressziójához és felszaporodásához vezet (13, 24).

Kolm-Litty és munkatársai tanulmányai alapján igazolt, hogy az emelkedett glükózsint dózisfüggően gátolta disznó mesangiumsejtek szaporodását, és növelte a fibronectin expresszióját, azonban ehhez a transzformáló növekedési faktor β (TGF β) de novo szintézise elengedhetetlen volt. Ugyanez a munkacsoport demonstrálta, hogy mind az emelkedett glükózsint, mind a glükózamin (GlcN) alkalmazása, megemelve a HBP termékeinek koncentrációját, fokozta a fibronektin, illetve a proscleroticus TGF β termelését. Az alkalmazott GFAT-inhibitor gátolta a hyperglykaemiának a HBP-re, illetve a mátrix proteinekre gyakorolt hatását és vártak megfelelően hatástalan volt a GlcN esetében, ugyanis a GlcN megkerülve a GFAT-ot akadálytalanul fokozza a HBP-t (28). A GFAT fokozott expressziója normál glükózkoncentráció mellett is megnövelte a TGF β és fibronektin expresszióját mesangiumsejtekben, illetve megemelte a TGF β -receptorok mRNS szintjét is (29, 30).

A plazminogénaktivátor inhibitor-1 (PAI-1), amely gátolja a szöveti plazminogénaktivátort és az urokinázt, szintén fontos szerepet játszik az extracelluláris mátrix felszaporodásában. Scholey csoportja kimutatta, hogy a a PAI-1 promotor aktivitását a hyperglykaemia dózisfüggően emelte, és GFAT-inhibitorral sikerült blokkolni a hyperglykaemia hatását a PAI-1 promóterre (30).

Hsieh és munkatársai tanulmánya során immortalizált proximális tubulushámsejtekben a HBP aktivitása mind hyperglykaemiával, mind glükózaminnal fokozta az angiotenzinogén és a renin mRNS-expresszióját, és sejt hypertrophiához vezetett. Egy GFAT-gátló (azaserin) sikeresen megakadályozta a magas glükózsint hatását, azonban a GlcN esetében hatástalannak bizonyult, tovább erősítve a hipotézist, hogy a HBP lehet felelős, legalábbis részben, az intrarenalis

RAS rendszer aktiválásáért diabetesben, és ezen a módon vezethet fokozott extracelluláris mátrix felszaporodásához (31).

Humán vizsgálat során *Nerlich és munkatársai* kimutatták, hogy emberi szövetekben is megtalálható a GFAT, mely a kulcsenzime a HBP-nek. Eltérő expressziót találtak azonban a különböző szövetekben. Kifejezett GFAT pozitivitást adtak a harántcsíkolt izom-, szívizom- és zsírsejteken kívül a vesetubulus hámsejtjei is. Egészséges egyének mintájában nem sikerült GFAT-pozitivitást kimutatni glomerulusokban, mely eredmény alapján felmerül, hogy az enzim csak alacsony koncentrációban van jelen. Diabeteses nephropathiás betegekből vett mintákban a glomerularis sejtek 10 esetből 7-szer pozitív jelölést adtak a GFAT ellenes antitesttel. A pozitív festődést glomerularis epithelsejteken, és a mesangiumsejteken találták a diabeteses mintákban (32).

MÓDSZEREK

Csoportok. Vizsgálatainkhoz két diabeteses, illetve mint kontroll – két nem diabeteses beteg – formalinfixált, paraffinba ágyazott vesebiopsiás mintáját használtuk.

Anyagok. A kísérleteinkhez használt O-glikozilációra specifikus monoklonális antitest (CTD110.6) *Dr. Mary-Ann Accavitti* (University of Alabama at Birmingham, Division of Genetic and Translational Medicine) ajándéka volt. A blokkoláshoz használt N-acetil-D-glükózamint a SIGMA-Aldrich-től szereztük be.

Immunhisztológia. A humán vesetubiopsiás anyagot formalinban fixáltuk, paraffinba ágyasztuk. 3 µm-es metszeteket silanizált tárgylemezre húztuk. Az antigén feltárást citrátpufferral (pH 6,0) végeztük. Endogén gátlás és háttérgátlás után CTD110.6 antitestet 1:100 hígításban alkalmaztuk egy éjszakán át, +4 °C-on.

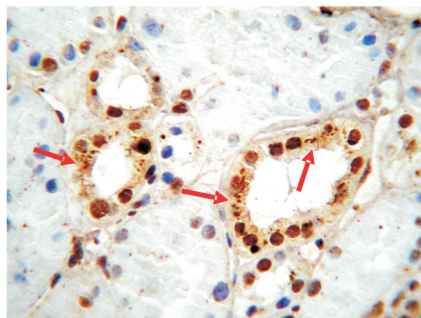
Gátlás: 20 mmol/l N-acetil-D-glükózaminnal (min. 99%) hígítva. Detektálás: UltraVision Dako. Chromogen: DAB (Dako). Felülfestésre hematoxilint használtunk. A metszeteket Permounttal fedtük le.

EREDMÉNYEK

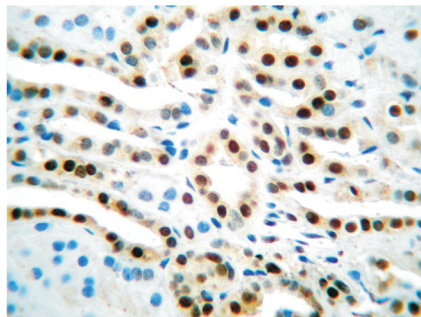
Jelen vizsgálatunk során elsőként sikerült kimutatnunk, hogy a humán veseminták O-glikozilációra pozitív jelölést adnak (2., 3. ábra). A vizsgált metszetekben pozitivitást találtunk a vesetubulus hámsejtjeinek magjában, valamint a citoplazmájában is (2. ábra). Továbbá CTD110.6 pozitív festődést láttunk még a podocyta sejtmagjában is (3. ábra).

Összehasonlítva 2-2 diabeteses és nem diabeteses beteg mintáit, fokozott granuláris festődést találtunk a két diabeteses egyének vesetubulus hámsejtjeinek citoplazmájában mindkét esetben a nem diabeteses egyének mintáihoz képest (2. ábra). A vesetubulus hámsejtek magjaiban, valamint a glomerulusban található podocyta magjaiban található jelölődés

Diabeteses tubulus



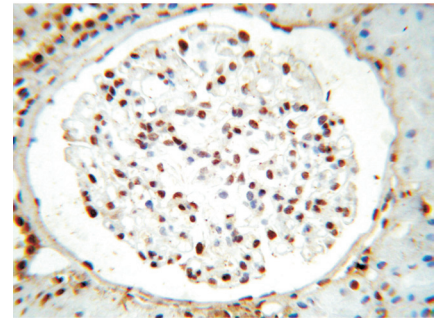
Kontroll tubulus



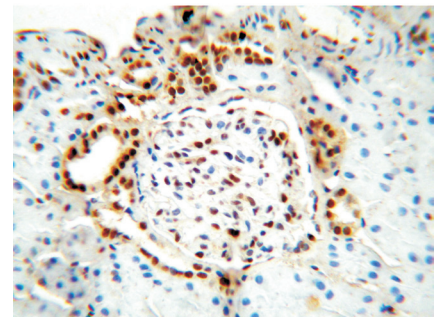
2. ábra. Kontroll és diabeteses betegek vesetubulusainak reprezentatív anti-O-glikoziláció (CTD110.6) immunhisztológiája. A képen látható barna jelölés mutatja az O-glikozilációt, míg a kék szín a magfestést. Az ábrán látható vörös nyilak jelölik a granulált anti-O-glikoziláció festődést a diabeteses beteg vesetubulus hámsejtek citoplazmájában

közt különbséget kimutatni nem sikerült (2., 3. ábra).

Diabeteses glomerulus

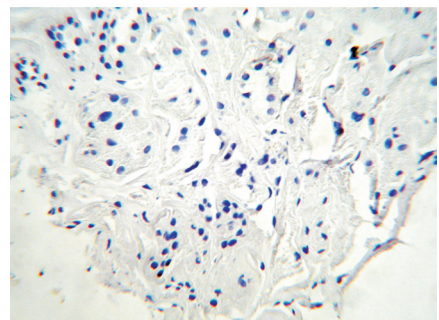


Kontroll glomerulus



3. ábra. Kontroll és diabeteses betegek glomerulusainak reprezentatív anti-O-glikoziláció (CTD110.6) immunhisztológiája. Nem találtunk különbséget a kontroll és a diabeteses betegek glomerulusainak anti-O-glikoziláció (barna jelölés) immunfestése során. Ábránkon azonban jól látható a diabeteses beteg mintájában a glomerulus hypertrophiája (a képek azonos nagyításban készültek)

CTD110.6 + 20 mmol/l N-acetilglükózamin



4. ábra. CTD110.6 antitest kötődését teljes mértékben gátolta az egyidejűleg alkalmazott N-acetil-D-glükózamin a tubulusokban, és a glomerulusokban is

Az immunhisztológiai módszerünk specifikusságát vizsgálva a korábbi sejt kultúrás kísérletek módszerei alapján 20 mmol/l-es koncentrációjú N-acetilglükózamin oldatot használva teljesen blokkolni sikerült az elsődleges antitest kötődését. Ezen kísérletünk alapján állíthatjuk, hogy emberi veseszövetben immunhisztológiai módszerrel O-glikoziláció mutatható ki a vesetubulus hámsejtek magjában és citoplazmájában, valamint a glomerulusok podocytá sejtmagjában. Megállapíthatjuk továbbá, hogy a kapott eredményeink specifikusak voltak O-glikozilációra (4. ábra).

MEGBESZÉLÉS

A diabetes mellitus prevalenciája növekedést mutat, mely magával vonja a diabeteses szövődmények – mint a diabeteses nephropathia – megszaporodását is. A diabeteses nephropathia az egyik leggyakoribb komplikáció diabetesben. Két nagy prospektív tanulmány (DCCT, UKPDS) is igazolta, hogy a diabeteses szövődmények kialakulásáért az emelkedett vércukorszint tehető felelőssé.

A rendelkezésre álló irodalom alapján állíthatjuk, hogy az emelkedett vércukorszint részben a fokozott hexózamin anyagcsereúton, valamint fokozott O-glikoziláción keresztül fejti ki káros hatását (2, 8, 25), habár a diabeteses nephropathia vonatkozásában a rendelkezésre álló információ kevés. Sejt kultúrás kísérletekben kimutatták, hogy a TGF β , melynek központi szerepet tulajdonítanak a glomerulosclerosis kialakulásában, expreszsiója fokozódik a HBP és az O-glikoziláció fokozódásával (28). Hasonló a helyzet egyéb proscleroticus faktorok tekintetében is, mint például a PAI-1 (30). Humán vizsgálatok azonban, melyek az O-glikoziláció szerepét vizsgálták volna vesebetegségekben nem állnak rendelkezésünkre. *Nehrlich* munkacsoportja mutatta ki, hogy a HBP legfontosabb, szabályozó enzime jelen van

vesetubulusok hámsejtjeiben, valamint diabeteses betegek glomerularis mesangiumsejtjeiben is (32).

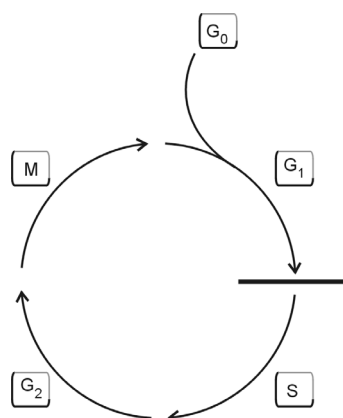
Jelen, kis esetszámú tanulmányunkban elsőként, sikeresen mutattunk ki humán minták glomerulusaiban O-glikozilációt. Pozitivitást észleltünk a podocyták sejtmagjában mind a diabeteses és a nem diabeteses betegek mintáiban is. A vizsgálómódszerünk nem alkalmas kis, intenzitásbeli különbségek kimutatására, valamint a használt ellenanyagunk specifikitása ugyan nagyfokú, azonban szenzitivitása alacsony (nem minden igazoltan O-glikozilált fehérje jelölhető ezen antiszérummal). Következtetesként levonhatjuk, hogy O-glikoziláció jelen van az emberi glomerulusban megtalálható sejtekben. Érdemi bizonyítékot azonban nem sikerült kimutattunk, hogy a diabetes mellitus fokozza ezen poszttranszláció módosulást a glomerulusokban a vizsgálat egyénében a nem diabetesesekhez képest.

Szemben a glomerulosclerosis, mely a késői diabeteses nephropathia jellemző képe, a korai stádiumban látott veseszövődményeket a sejtek hypertrophiája jellemzi, mind a glomerulusban, mind a tubulusok szintjén. A hypertrophia kialakulása sejtciklus zavarának következménye. Az 5. ábra szemlélteti a normális sejtciklust, vala-

mint a hypertrophiára jellemző sejtciklusban létrejövő G1 fázisban megtalálható blokkot. *Slawson és munkatársai* kimutatták több fajta emlős sejtvonalban, hogy az O-glikoziláció fokozása megzavarja a sejtek normális ciklusát a ciklindependens kinázokon keresztül (35). *Masson* tanulmányában igazolta, hogy a glükózamin, mely fokozza az O-glikozilációt ugyancsak a hypertrophiához vezető sejtcikluszavart okoz patkány mesangiumsejtben (36).

Jelen tanulmányunkban elsőként írtuk le, hogy humán vesetubulusokban, a sejtmagban és a citoplazmában is megtalálható O-glikoziláció. Valamint megállapítottuk, hogy a vizsgált két diabeteses egyénben a tubularis epithelialis sejtek citoplazmájában az általunk használt antitest fokozott, granularis jelet adott. Ennek magyarázata lehet, hogy a glükóz reabsorpciója a proximális kanyarulat csatornában történik. Rosszul beállított diabeteses egyének vizeletében emelkedik a glükóz koncentrációja, emiatt a proximális tubulushámsejtben nő a felvett glükóz mennyisége, mely fokozza a HBP-t és növeli az O-glikozilációt. A fokozott O-glikoziláció hatásaként, mint már korábban említettük, létrejöhét egy bloká a sejtciklus G1 fázisában, mely hypertrophiához vezet.

Jelen tanulmányunk során bizonyítékokat sikerült felmutatnunk, hogy emberi vesemintákban is megtalálható az O-glikoziláció. Továbbá különbséget mutattunk ki a vesetubulus hámsejtek O-glikoziláció szintjében diabeteses és nem diabeteses egyének közt, mely, együtt a korábbi sejt kultúrán elvégzett tanulmányokkal felveti az O-glikoziláció kóroki szerepét diabeteses nephropathiában. Azonban tekintettel a kis esetszámmra, valamint a használt módszerünk limitációira, tanulmányunk egyértelmű következtetés levonására nem alkalmas, nagyobb esetszámú, részletes vizsgálat elvégzése szükséges ezen hipotézis igazolására.



5. ábra. A sejtciklus: a hypertrophiára jellemző sejtciklusban található blokk G1 fázisban. (M: mitózis, S: S-fázis)

Irodalom

1. Ritz E, Tarng DC. Renal disease in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 5:11-18.
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-820.
3. Jermendy G. Evaluating thiamine deficiency in patients with diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3:120-121.
4. Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 1991; 266:4706-4712.
5. Kornfeld R. Studies on L-glutamine D-fructose 6-phosphate amidotransferase. I. Feedback inhibition by uridine diphosphate-N-acetylglucosamine. *J Biol Chem* 1967; 242:3135-3141.
6. Oki T, Yamazaki K, Kuromitsu J, Okada M, Tanaka I. cDNA cloning and mapping of a novel subtype of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT2) in human and mouse. *Genomics* 1999; 57:227-234.
7. Fulop N, Mason MM, Dutta K, Wang P, Davidoff AJ, Marchase RB, Chatham JC. The impact of Type-2 diabetes and aging on cardiomyocyte function and O-Linked N-acetylglucosamine levels in the heart. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006.
8. Yki-Jarvinen H, Daniels MC, Virkamäki A, Makimattila S, DeFronzo RA, McClain D. Increased glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase activity in skeletal muscle of patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45:302-307.
9. Srinivasan V, Sandhya N, Sampathkumar R, Farooq S, Mohan V, Balasubramanyam M. Glutamine fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) gene expression and activity in patients with type 2 diabetes: Inter-relationships with hyperglycaemia and oxidative stress. *Clin Biochem* 2007; 40:952-957.
10. Zachara NE, Hart GW. The emerging significance of O-GlcNAc in cellular regulation. *Chem Rev* 2002; 102:431-438.
11. Zachara NE, Hart GW. Cell signaling, the essential role of O-GlcNAc! *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761:599-617.
12. Zachara NE, O'Donnell N, Mercer JJ, Marth JD, Hart GW. Nucleocytoplasmic glycosylation O-linked N-acetylglucosamine, a sensor of stress. *FASEB J*. 2003; 17:B126 (Abstract 125.128).
13. Love DC, Hanover JA. The hexosamine signaling pathway: deciphering the "O-GlcNAc code". *Sci STKE* 2005; 2005:re13.
14. Wittmann I, Wagner Z, Poto L, Wagner L, Mazak I, Nagy J. (Detection of glycation end products in the urine of diabetic patients). *Orv Hetil* 1999; 140:1997-2001.
15. Kreppel LK, Blomberg MA, Hart GW. Dynamic glycosylation of nuclear and cytosolic proteins. Cloning and characterization of a unique O-GlcNAc transferase with multiple tetratricopeptide repeats. *J Biol Chem* 1997; 272:9308-9315.
16. Kreppel LK, Hart GW. Regulation of a cytosolic and nuclear O-GlcNAc transferase. Role of the tetratricopeptide repeats. *J Biol Chem* 1999; 274:32015-32022.
17. Shafi R, Iyer SP, Ellies LG, O'Donnell N, Marek KW, Chui D, Hart GW, Marth JD. The O-GlcNAc transferase gene resides on the X chromosome and is essential for embryonic stem cell viability and mouse ontogeny. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:5735-5739.
18. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001; 108:1341-1348.
19. Zachara NE, Hart GW. O-GlcNAc a sensor of cellular state: the role of nucleocytoplasmic glycosylation in modulating cellular function in response to nutrition and stress. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1673:13-28.
20. Han I, Roos MD, Kudlow JE. Interaction of the transcription factor Sp1 with the nuclear pore protein p62 requires the C-terminal domain of p62. *J Cell Biochem* 1998; 68:50-61.
21. Federici M, Menghini R, Mauriello A, Hribal ML, Ferrelli F, Lauro D, Sbraccia P, Spagnoli LG, Sesti G, Lauro R. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:466-472.
22. Roos MD, Su K, Baker JR, Kudlow JE. O glycosylation of an Sp1-derived peptide blocks known Sp1 protein interactions. *Mol Cell Biol* 1997; 17:6472-6480.
23. Duverger E, Roche AC, Monsigny M. N-acetylglucosamine-dependent nuclear import of neoglycoproteins. *Glycobiology* 1996; 6:381-386.
24. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1-E8.
25. Fulop N, Marchase RB, Chatham JC. Role of protein O-linked N-acetyl-glucosamine in mediating cell function and survival in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007; 73:288-297.
26. Masson E, Lagarde M, Wiernsperger N, El Bawab S. Hyperglycemia and glucosamine-induced mesangial cell cycle arrest and hypertrophy: Common or independent mechanisms? *IUBMB Life* 2006; 58:381-388.
27. Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2000; 77:S13-18.
28. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998; 101:160-169.
29. Weigert C, Friess U, Brodbeck K, Haring HU, Schleicher ED. Glutamine:fructose-6-phosphate aminotransferase enzyme activity is necessary for the induction of TGF-beta1 and fibronectin expression in mesangial cells. *Diabetologia* 2003; 46:852-855.
30. James LR, Fantus IG, Goldberg H, Ly H, Scholey JW. Overexpression of GFAT activates PAI-1 promoter in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279:F718-727.
31. Hsieh TJ, Fustier P, Zhang SL, Filep JG, Tang SS, Ingelfinger JR, Fantus IG, Hamet P, Chan JS. High glucose stimulates angiotensinogen gene expression and cell hypertrophy via activation of the hexosamine biosynthesis pathway in rat kidney proximal tubular cells. *Endocrinology* 2003; 144:4338-4349.
32. Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, Wagner E, Koch M, Schleicher ED. Expression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues: evidence for high variability and distinct regulation in diabetes. *Diabetes* 1998; 47:170-178.
33. Kneass ZT, Marchase RB. Neutrophils exhibit rapid agonist-induced increases in protein-associated O-GlcNAc. *J Biol Chem* 2004; 279:45759-45765.
34. Comer FI, Vosseller K, Wells L, Accavitti MA, Hart GW. Characterization of a mouse monoclonal antibody specific for O-linked N-acetylglucosamine. *Anal Biochem* 2001; 293:169-177.
35. Slawson C, Zachara NE, Vosseller K, Cheung WD, Lane MD, Hart GW. Perturbations in O-linked beta-N-acetylglucosamine protein modification cause severe defects in mitotic progression and cytokinesis. *J Biol Chem* 2005; 280:32944-32956.
36. Masson E, Wiernsperger N, Lagarde M, El Bawab S. Glucosamine induces cell-cycle arrest and hypertrophy of mesangial cells: implication of gangliosides. *Biochem J* 2005; 388:537-544.

Veseparenchyma-laesio patogenetikai tényezőinek vizsgálata húgyúti infekció miatt gondozott gyermekekben

Doktori értekezés tézisei

Károly Éva

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):326–330.



SZAKMAI ÖNÉLETRAJZ Dr. Károly Éva Katalin 1957. december 25-én született Pápán.

1976-ban érettségizett a Verseyhy Ferenc Gimnáziumban, Szolnokon, majd ugyanebben az évben felvételt nyert a SOTE ÁOK-ra, melyet 1982-ben fejezett be „summa cum laude” minősítéssel. Az egyetem alatt harmad, negyedéven a II. Sz. Élettani Intézet tudományos diákköröse és demonstrátora volt, a mitochondrium transzport mechanizmusainak kutatásában vett részt.

1982. október 2. óta dolgozik a Jász-Nagykun Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház Gyermekosztályán. 1986-ban csecsemő- és gyermekgyógyászatból, majd 1993-ban nephrologiából „jeles” eredményű szakvizsgát tett.

1991–1992-ben a II. Sz. Gyermekklinikán 4 hónapot, majd az I. Sz. Gyermekklinikán 8 hónapot Budapesten, majd 2 hónapot SZOTE Gyermekklinikáján a

nephrologia szakvizsgához szükséges gyakorlati időt töltött. Ugyanezen okból 2-2 hónapot nephrologiai profilú belgyógyászati osztályon (Szent Margit Kórház) és dialysis centrumban (Szolnok) dolgozott.

2000-ben 3 hónapig az I. Sz. Gyermekklinikán, Budapesten, vese, húgyutak UH-vizsgálatában gyakorlati jártasságot szerzett.

2002-ben VUR-os gyermekek ACE-gén polymorfizmusainak vizsgálatában SZOTE Gyermekklinikán, majd 2005- 2006-ban a húgyúti infekciós gyermekek egyes génpolimorfizmusainak vizsgálatában az I. Sz. Gyermekklinika Kutató Laboratóriumában vett részt.

Tudományos közleményeinek száma 13, ebből angol nyelvű 4.

Impact faktorszám: 6,963.

2007-ben PhD „summa cum laude” doktori fokozatot szerzett „Veseparenchyma-laesio patogenetikai tényezőinek vizsgálata húgyúti infekció miatt gondozott gyermekekben” címmel Prof. Dr. Reusz György és Dr. Fekete Andrea témavezetésével a Semmelweis Egyetem „Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola” Krónikus betegségek gyermekkori prevenciója” című PhD programjának keretében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném kifejezni köszönetemet Tulassay Tivadar Professzor Úrnak, hogy az általa vezetett PhD programban részt vehettem, kiváló, fiatal kutatókat ismerhettem meg az I. Sz. Gyermekklinika Kutatólaboratóriumában, és hogy rövid időre ennek a csapatnak a tagja lehettem. Köszönettel tartozom munkahelyem, a JNSZM Kh főigazgatójének, Dr. Séllyené Márki Máriának, korábbi főigazgató főorvosának, Dr. Baksai Istvánnak, orvosigazgatójának, Dr. Sebestyén Mihálynak, hogy lehetőséget adtak a tudományos munkára és valamennyi munkatársamnak, akik nélkül ezzel a lehetőséggel nem élhettem volna. Hálásan köszönöm témavezetőimnek Prof. Dr. Reusz Györgynek és Dr. Fekete Andreának mindenkor önzetlen szakmai és emberi segítségét, mely lehetővé tette, hogy a gyermeknephrologia tudományos kutatásába bekapcsolódhattam. Bátorításuk, támogatásuk nélkül munkám nem lehetett volna eredményes. Köszönöm Prof. Dr. Túri Sándornak, Dr. Haszon Ibolyának, Dr. Endreffy Emőkének rendkívül korrekt, segítő kollegiális magatartását, mellyel hozzájárultak PhD munkámhoz. A mérésekhez nyújtott segítséget, gondos munkát Bánki Nóra Fanninak szeretném megköszönni. A statisztikai elemzésekért hálával tartozom Dr. Belgya Tamásnak. Köszönöm a kitűnő technikai asszisztenciát Göblyösné Hegedűs Annának, Bernáth Máriának és Török Katalinnak. Végül családomnak, barátaimnak köszönök mindent, amivel munkám során segítségemre voltak.

Programvezető: Prof. Dr. Tulassay Tivadar

Témavezető: Prof. Dr. Reusz György és Dr. Fekete Andrea

1. BEVEZETÉS

A gyermeknephrologiai gyakorlatban a leggyakoribb kórkép a húgyúti infekció (UTI). Kezelése megfelelő klinikai tapasztalat ellenére is mindig gondos és alapos megfontolást igényel esetleges hosszú távú következményei okán.

Ismert, hogy UTI esetén megnövekszik a veseparenchyma-laesio kialakulásának kockázata.

A progresszív veseparenchyma-károsodás hypertóniához, terhesség alatti praeclampsiahoz, veseelégtelenséghez, majd végstádiumú vesebetegség kialakulásához vezethet.

Adott betegben sokszor nehéz a veseparenchyma-laesio kialakulásának etiológiáját és patogenezisét meghatározni – sok esetben feltehetően congenitalis elváltozással állunk szemben – azonban számos rizikófaktor ismert: a vesicoureteralis reflux (VUR), fiatal életkorban lezajlott UTI, az urogenitalis infekció kezelésével való késlekedés és a visszatérő húgyúti fertőzések (rec.UTI).

Mindezek figyelembevétele, körültekintő vizsgálata sem nyújt azonban egyes betegeknek megfelelő magyarázatot a vesehegesedés létrejöttének okára.

Az UTI pathogenesisében a bakteriális virulenciafaktorok mellett nyilvánvaló fontosságú a gazdaszervezet válaszkészsége. Az uroepithel kiemelt szereppel bír az UTI-t előidéző baktériumok felismerésében és a lokális immunválaszban. Az invazív patogénekre adott korai immunválasz a természetes immunitás által biztosított, melyben a toll-like receptoroknak (TLR), különösen a TLR4-nek központi szerepe van. A TLR4 ismeri fel a Gram-negatív baktériumok, pl. köztük a leggyakoribb húgyúti kórokozó, az *Escherichia coli* sejtfalának lipopoliszacharid falát, így kulcsfontosságú az UTI kialakulásában. A TLR4 jelátviteli kaszkádöt indít be, serkenti a természetes immunválaszt, fokozza a baktériumok elpusztítását és elősegíti a regeneratív folyamatokat.

Húgyúti infekcióban számtalan egyéb faktor és mechanizmus vesz részt az immunválaszban, köztük a hőszokk proteinek (HSP) is, melyek

napjainkban az érdeklődés homlokterében állnak. A HSP70 fehérjecsald tagjai egyrészt a citosolban konstitutív formában (HSC70), másrészt stresszindukált formában (HSP72) vannak jelen. Nemcsak a tubularis károsodást csökkentik, de a vesefunkció helyreállításában és az immunrendszer aktiválásában is részt vesznek.

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy környezeti tényezőkön túl különféle genetikai polimorfizmusok esetében az infekciók és a sepsis fokozott kockázata mutatható ki.

A *TLR4* 896-os nukleotidjában egy arginin-guanin substitutio ismert, [*TLR4* A (896) G] mely egy aszparámsav-glicin szubsztitúciót eredményezve (Asp, 99Gly,) a Gram-negatív infekciók magasabb rizikójával jár. Ezzel párhuzamosan leírták, hogy a HSP72 mRNS szintje csökken *HSPA1B* A(1267)G polimorfizmus esetén, mely összefüggést mutat különböző gyulladásos betegségek kialakulásával.

A genetikai polimorfizmusok szerepe a vesebetegségek kapcsán szintén felmerült. Egyes tanulmányok a renin-angiotenzin rendszer polimorfizmusainak szerepét igazolták a vese, ill. a húgyutak fejlődési rendellenességeiben és különféle vesebetegségekben (IgA, diabeteses nephropathia, autoszóm domináns polycystás vesebetegség). Az angiotenzinkonvertáló enzim (*ACE*) gén DD polimorfizmusa magasabb ACE-aktivitással jár a plazmában és a vesében egyaránt, elősegítve a glomerularis sclerosis, az interstitialis fibrosis, végeredményben a vesehegesedés folyamatát.

A genetikai adottságok valószínűleg nagyban befolyásolják a gyermekkori UTI megbetegedés gyógyulását, kiemenetelt. Az uroinfekciók patomechanizmusában, a vesehegek kialakulásában szereppel bíró prediktív faktorok ismerete a húgyúti infekcióban szenvedő gyermekek egyedi kivizsgálási, kezelési, gondozási stratégiáját tehetik lehetővé.

2. CÉLKITŰZÉSEK

I. Klinikai adatgyűjtés

I./1. Húgyúti infekcióban szenvedő betegek adatainak összegyűjtése a Jász-Nagykun Szolnok Megyei Kórház (JNSZM Kh) Gyermekosztálya beteganyagának feldolgozásával (103 beteg).

I./1./a. Húgyúti infekcióval gondozott gyermekekben milyen gyakorisággal mutatható ki veseparenchyma laesio?

I./1./b Milyen patológiai elváltozás áll a húgyúti infekció hátterében?

I./1./c VUR-os gyermekekben (enyhe-közepes és magas fokú VUR-ra lebontva) a vesehegesedés prevalenciájának meghatározása.

I./1./d Súlyos, recidív (3 vagy több bizonyítható pyelonephritis) UTI-ban szenvedő gyermekekben milyen gyakori a későbbi veseparenchyma-laesio?

I./1./e VUR-on kívül milyen egyéb húgyszervi anomáliák társulnak UTI-val?

I./2. VUR-ral gondozott gyermekek (77 beteg – a III-as genetikai vizsgálat betegei – között milyen gyakoriságú/enyhe-közepes, illetve magas fokú VUR-ra lebontva) a veseparenchyma-laesio előfordulása?

II-III. Genetikai vizsgálatok

II. Milyen a *HSPA1B* A(1267)G illetve a *TLR4* A(896)G genetikai polimorfizmusok előfordulása UTI-ban szenvedő gyermekekben egészséges kontrollokhoz viszonyítva?

II./1. Kimutatható-e összefüggés az UTI, a VUR, a veseparenchyma laesio és a *HSPA1B* A(1267)G genetikai polimorfizmusai között?

II./2. Kimutatható-e összefüggés az UTI, a VUR, a veseparenchyma laesio és a *TLR4* A(896)G genetikai polimorfizmusai között?

III. A renin-angiotenzin rendszer 3 génjének/*ATG*, *ACE*, *AT1*/ mutáció gyakoriságában észlelhető-e különbség VUR-os és egészséges kontrollok összehasonlításában?

III./1. Kimutatható-e összefüggés az *ATG* gén M(235)T illetve az *ACE*

I/D valamint az *ATI* A(1166)C polimorfizmusai és a VUR között?

III./2. Van-e összefüggés az *ATG* M(235) T illetve az *ACE* I/D valamint az *ATI* A(1166)C polimorfizmusai és a vesehegesedés között?

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

I.-II. 103 UTI-val 2005-ben a JNSzK Kórház Gyermekosztályának gyermeknephrologiai szakrendelésén gondozott gyermek adatai kerültek feldolgozásra. Átlagéletkoruk: $7,3 \pm 4,5$ év (81 lány, 22 fiú). Minden betegnél laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, We, CRP, elektrolitok, CN, kreatinin, vizelet általános üledék, bakteriológiai vizsgálat) és képalkotó vizsgálatok történtek [hasi, kismedencei UH, mictiós cystourethrographia és statikus veseizotóp (DMSA) vizsgálat]. Ezen beteganyag perifériás vérmintáiból kivont DNS-mintákat vizsgáltuk a *HSPA1B* A(1267) G és *TLR4* A(896)G polimorfizmus meghatározásánál. Kontrollként random választott, nem rokon 235 magyar etnikumhoz tartozó, egészséges kontrollt használtunk. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem etikai engedélyével végeztük.

III. A renin-angiotenzin rendszer gén (*ATI* A(1166)G, *ACE* gén I/D, *ATG* M(235)T) polimorfizmusainak vizsgálatához 77 primer VUR-os (33 fiú, 44 lány – átlagéletkor $6,9 \pm 3,2$ év) gyermek perifériás vérmintáit használtuk fel. A 77 gyermek a Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinikájának, Gyulán a Pándy P. Megyei Kórház Gyermekosztályának, Kiskunhalason a Semmelweis Városi Kórház Gyermekosztályának, és JNSzK Kórház Gyermekosztályának a gondozottja. A szükséges fentebb felsorolt laboratóriumi, illetve képalkotó vizsgálatok a gondozási helyeken történtek. A kontroll csoportot a Szegedi Tudományegyetem Vérbankjából származó 80 egészséges véradó vérmintái jelentették (41 férfi – 39 nő, átlagéletkor $33,1 \pm 7$ év). A vizsgálatok a Szegedi Tudományegyetem etikai engedélyével történtek.

Módszerek

Restrictió fragmenthossz polimorfizmus (PCR - RFLP) vizsgálatok

• DNS izolálás és genotipizálás:

Genomiális DNS-t perifériás vérmintákból standard fenol-kloroformos extrakcióval vontuk ki.

A *HSPA1B* A(1267)G, genetikai polimorfizmusok detektálásához a DNS-mintákat specifikus primerekkel amplifikáltuk, majd a keletkezett terméket Pst I, illetve BsrBI, restrictió endonukleáz enzimmel emésztettük. A *TLR4* vizsgálatnál az emésztéshez NcoI enzimet használtunk. A keletkezett termékeket ethidium bromiddal festett 3%-os agaróz gélen elektroforezizáltuk, majd UV-fénnyel tettük láthatóvá.

Az *ACE* gén I/D polimorfizmusának vizsgálatánál a forward és reverse primer mellett egy insertiora specifikus primer is alkalmazásra került a heterozygoták biztos identifikálása céljából.

• Real time PCR módszer – olvadáspont analysis (light cycler)

Az *ATG* M(235)T és az *ATI* A(1166)C polimorfizmus-vizsgálatnál a DNS mintát amplifikáltuk light cyclerben, majd olvadáspont analysis alapján az olvadásgörbe értékelésével történt a génpolimorfizmus meghatározása.

Statisztika

Az I. témakör adatainál (klinikai adatgyűjtés) a statisztikai elemzésben a medián, átlag, mintaterjedelem és homogenitás meghatározást alkalmaztuk. A II. témakör adatait (*HSP72*, *TLR4* polimorfizmusok) a STATISTICA 6. software (Stat Soft Inc.USA) és az Arlequin software /<http://anthropologie.unige.ch/arlequin/> segítségével értékeltük. A III. témakör (renin-angiotenzin rendszer génpolimorfizmusai) adatai az SPSS 9.0 software-rel kerültek feldolgozásra.

Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

4. EREDMÉNYEK

I. UTI-s, VUR-os gyermekek klinikai adatainak feldolgozása

I./1. Klinikai adatgyűjtés a JNSzK Kh. Gyermekosztálya UTI-s beteganyagának feldolgozásával:

I./1./a A 103 UTI-s betegből 40 gyermeknél mutattunk ki veseparenchyma-laesiót (38,8%).

I./2./b A 103 UTI-s gyermek közül 50-nél VUR volt kimutatható (48,5%).

I./3./c Enyhe-közepes fokú VUR-os gyermekek 27%-ban, magas fokú VUR-nál 76%-ban találtunk veseparenchyma-laesiót ($p = 0,005$).

I./4./d A recidív/3 vagy több pyelonephritisen átesett/UTI-s gyermekekben a veseparenchyma-laesio 62,9%-ban volt igazolható ($p = 0,005$).

I./1./e VUR-on kívül a nem VUR-os csoportban 9,4%-ban (pyelon duplex, agenesia renis, hólyag diverticulum, hypospadiasis), míg a VUR-os csoportban 24%-ban (pyelon duplex, hypoplasia renis (egyoldali), multicystás dysplasia, hólyagdiverticulum/ egyéb húgyszervi anomáliák is társultak UTI-val.

I./2. 77 VUR-os gyermek közül a magas fokú VUR-osokban 70%-ban, míg az enyhe-közepes fokú VUR-osokban jóval kisebb arányban találtunk veseparenchyma-laesiós beteget (30%) ($p = 0,005$).

II. Milyen összefüggés észlelhető a UTI, a VUR, a veseparenchyma laesio és a *HSPA1B* valamint a *TLR4* polimorfizmusai között?

(103 UTI-s beteg és 235 egészséges kontroll)

II./1./a A *HSPA1B* (1267) GG genotípus illetve a *HSPA1B* (1267)G allél hordozása gyakoribb volt az UTI-s páciensekben, mint az egészséges kontrollokban ($p = 0,0001$).

II./1./b A *HSPA1B* (1267) GG genotípus illetve a *HSPA1B* (1267)G allél hordozása gyakoribb volt a veseparenchyma-laesiót mutató UTI-s gyermekek között ($p = 0,049$).

II./2./a A *TLR* (896) AG genotípus illetve a *TLR4* (896) G allél prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt az UTI-s csoportban, mint az egészséges

kontrolloknál ($p=0,031$, illetve $p=0,041$).

II./2./b A *TLR4* (896)AG genotípus, illetve a *TLR4* (896) G allél hordozása szignifikánsan több volt a VUR nélküli UTI-s gyermekekben ($p=0,05$, illetve $p=0,03$).

II./3. A *HSPA1B* (1267) AG és a *TLR4* (896) AG genotípus együttes hordozása tovább növelte a húgyúti infekció gyakoriságát.

III. A renin-angiotenzin rendszer 3 génjének (ATG, ACE, AT1) mutáció- gyakoriságában milyen különbség észlelhető VUR-os (77 gyermek) és egészséges kontrollok (80) összehasonlításában?

III./1./a A *ATG* gén M(235)T polimorfizmusában sem a genotípusban, sem az allél frekvenciában a VUR-os és a kontrollcsoportot összehasonlítva eltérés nem volt.

III./1./b Az *ACE* gén I/D polimorfizmusában az ID és DD genotípus szignifikánsan gyakoribb volt a súlyos VUR-os csoportban az egészséges kontrollokhoz viszonyítva ($p<0,05$).

III./1./c Az *AT1* A (1166) C polimorfizmust tekintve sem a genotípusban, sem az allél frekvenciában a VUR-os és az egészséges kontroll csoportot összehasonlítva különbség nem volt.

III./2./a A vesehegese-ést mutató és nem mutató VUR-os gyermekek *ATG* M(235)T genotípusában és az allél frekvenciában nem volt differencia.

III./2./b Az *ACE* gén DD polimorfizmusa gyakoribb volt a vesehegese-éssel bíró VUR-os csoportot a veseparenchyma laesiót nem mutató VUR-osok adataival összehasonlítva ($p>0,01$).

III./2./c Az *AT1* A(1166)C polimorfizmusban a genotípusban és az allél gyakoriságban sem volt különbség igazolható a veseparenchyma laesiót mutató és nem mutató VUR-os gyermekek között.

5. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

I. A gyermekkori húgyúti fertőzések – főként a fiatal életkorban lezajlott vagy recurrens infekciók következményeik okán (hypertonia, terhességi eclampsia, veseelégtelenség) – évtizedek óta a gyermekgyógyászat, gyermeknephrologia érdeklődésének homlokterében állnak. UTI kezelése, gondozása során mindenekelőtt a cél az, hogy megelőzzük a vesekárosodást, a késői szövődményeket. Az ismétlődő infekció, a VUR ismert rizikófaktor a vesehegek létrejöttének.

- 103 UTI-s gyermek adatainak feldolgozása során 48,5%-ban találtunk VUR-t, de jelentős volt egyéb húgyszervi anomáliák előfordulása is. A VUR-os betegek között 24%-ban észlelhető más urogenitális rendellenesség társulása is.
- A 103 UTI-s gyermekben a veseparenchyma érintettségének gyakorisága 38,8%, kiugróan magas a súlyos fokú VUR-nál (76%) és a 3 vagy több pyelonephritisen átesett gyermekeknél (62,9%).

A JNSzK Kórházban gondozott 103 UTI-s gyermek adatainak feldolgozásával nyert megfigyelések megegyeznek a korábbi hazai és nemzetközi tapasztalatokkal. UTI-s gyermekeknél mindenképpen számíthatunk és számolnunk kell a kivizsgálási, kezelési stratégiánk meghatározásánál húgyszervi anomália, mindenekelőtt VUR fennálltával.

Veseparenchyma-laesio jelentős arányban igazolható UTI-s gyermekeknél, kiugróan magas azonban súlyos VUR-os és a rec. pyelonephritises csoportban. Ezen megfigyelések is bizonyítják a vesehegek létrejöttében a VUR (elsősorban magas fokú VUR) és a húgyúti fertőzés ismétlődésének kockázatnövelő voltát.

II. A 103 UTI-s gyermek genetikai vizsgálataiban megállapítottuk, hogy a *HSPA1B* (1267) GG genotípus és a *HSPA1B* (1267) G allél hordozás az uropatogén infekciók iránt fogékonnyá tesz és a veseparenchyma laesio kialakulására predisponál.

Ezen genetikai konstelláció esetén a fehérje és szöveti helyreállító funkciót ellátó HSP72 termelése sérül, ezáltal a vese regeneráció károsodhat, mely végül a vese fibrotikus elváltozásához vezethet.

Mindezek alapján a *HSPA1B* (1267) GG genotípusú és a *HSPA1B* (1267)G allél hordozó UTI-s betegeknél az irreverzibilis vesekárosodás megelőzésére agresszívabb kivizsgálási és kezelési elvek mérlegelése felmerül.

A *TLR4* (896) AG mutáció és a *TLR4* (896) G allél hordozás is emelkedett UTI kockázattal jár, és elsősorban a VUR nélküli UTI-s betegeket jellemzi. Adataink arra utalnak, hogy ezen genetikai variáció hordozói a vese, húgyutak anatómiai eltérései nélkül is fokozottan veszélyeztetettek húgyúti gyulladásokra, megerősítve a *TLR4* Gram-negatív bakteriális infekciókban igazolt kulcsszerepét.

Kimutattuk továbbá, hogy a *HSPA1B* (1267) AG és a *TLR4* (896)AG genotípus együttes hordozása fokozottan hajlamosít UTI kialakulására.

III. A renin-angiotenzin rendszer 3 vizsgált génje közül az *ATG* M(235)T és az *AT1* A(1166)C polimorfizmusai nem mutattak összefüggést sem a VUR-al, sem a veseparenchyma-laesióval. Ugyanakkor az *ACE* gén I/D polimorfizmusában az ID és DD genotípus a súlyos fokú VUR-os betegeket és a veseparenchyma laesiót mutató VUR-osokat jellemezte. Tehát a D allél hordozás VUR-ban a vesehegek kialakulásának genetikai kockázati tényezőjeként tekinthető.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Klinikai megfigyeléseink alátámasztották és hazai adatokkal szolgáltattak arra vonatkozóan, hogy gyermekekben a magas fokú VUR és a húgyúti infekciók ismétlődése a vesehegek létrejöttében jelentős kockázatnövelő tényező. A gyermekkori húgyúti fertőzésekben, a veseparenchyma-laesio kialakulásában genetikai faktorok, mint predisponáló tényezők is bizonyosan fontos szereppel bírnak. A kórokozó felismerésében és a korai immunvá-

laszban kulcsszerepet betöltő TLR4, a helyreállító funkciókat ellátó HSP72 és a vese fibrotikus folyamataiban résztvevő ACE gén-polimorfizmusai valószínűsíthetően ilyen prediszponá-

ló faktorai az UTI, a fertőzés kapcsán a későbbiekben kialakuló vesehegyesedés rendkívül bonyolult folyamatainak. Ezen tényezők ismerete különös jelentőséggel bírhat a jövőben, hiszen egye-

dileg meghatározott kivizsgálási, kezelési, gondozási stratégiát tehet lehetővé a húgyszervi gyulladásokkal küzdő gyermekek gyógyításában.

A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi

1. Károly É, Fekete A, Bánki NF, Szebeni B, Vannay A, Szabó AJ, Tulassay T, Reusz GS. (2007) Heat Shock Protein 72(HSPA1B) Gene Polymorphism and Toll-Like Receptor(TLR)4 Mutation Are Associated with Increased Risk of Urinary tract Infection in Children. *Pediatr Res*, 61: 370-374. IF:2.875
2. Haszon I, Friedman AL, Papp F, Bereczki Cs, Baji S, Bodrogi T, Károly É, Endreffy E, Túri S. (2002) ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol*, 17:1027-1031. IF:1.44
3. Károly É. (2007) Húgyúti fertőzős gyermekek gondozása során szerzett tapasztalatok. *Hypertonia és Nephrologia*, 11: 85-90.
4. Károly É. (2004) Vesicoureteralis reflux gondozása során szerzett tapasztalatok. *Gyermekgyógyászat* 55: 339-343
5. Károly É, Bánki NF, Szebeni B, Szabó AJ, Tulassay T, Reusz GS, Fekete A. (2007) Heat Shock Protein 72(HSPA1B) Gene Polymorphism and Toll-Like Receptor(TLR)4 Mutation Are Associated with Increased Risk of Urinary tract Infection in Children. *Pediatr Nephrol* 22: 1474.



Aszalós Zsuzsa Krónikus fáradtság szindróma

A könyv a legutóbbi irodalmi adatok alapján próbál segítséget nyújtani a krónikus fáradtság szindróma etiológiai, diagnosztikai és terápiás útvesztőjében. A gyakorlatban mind a beteg, mind az orvostól igen sok időt, anyagi ráfordítást igénylő, mégis ezidáig alacsony terápiás hatékonyságú körkép az átlagpopuláció 0,5–1,5%-át érinti, számos szomatikus és pszichés kísérő tünete mellett legfőbb jellemzője a hat hónapon túl fennálló, indokolatlannak tűnő, pihenésre nem csökkenő, az aktivitást nagymértékben korlátozó fáradtság. Kezelésének alapja a jó orvos-beteg kapcsolat és a türelem – mindkét fél részéről.

A szerző neurológus és pszichiáter, belklinikai konziliárius.

Fogyasztói ár: 3400 Ft
Legendus ár: 2300 Ft

Nemsokára megjelenik

Lakatos Péter és Takács István
szerkesztésében:

Pajzsmirigybetegek – a gyakorlat oldaláról!

Figyelje új könyveink megjelenését
honlapunkon!

www.semmelweiskiado.hu

Internetes könyváruház
info@semmelweiskiado.hu

A Semmelweis Kiadó ajánlata – Minden orvos könyvespolcára!



Egyed Miklós A VASANYAGCSERE ÉS BETEGSÉGEI

Tomas Ganz professzor, a kaliforniai egyetem molekuláris patológiai intézet, a hepcidint leíró csoport vezetőjének előszavával induló könyv nagy hiányt pótol az orvosszakmában, hiszen hovatovább egy emberöltő (1973) óta magyar nyelvű összefoglaló nem jelent meg a vasanyagcseréről. A gyakorló orvosnak – dolgozzon a medicina szinte bármely területén – mindennapi munkája során szüksége van a vasanyagcsere ismeretére. Az emberi szervezetnek az oxigénzállításhoz és az energianyeréshez elengedhetetlenül szüksége van vasra. A vas felhasználását oldékonysági és toxicitási problémák nehezítik. Az utóbbi évek jelentős változást hoztak a szervezet vasforgalmának megértésében. Új fehérjéket fedeztek fel, amelyek az enterális felszívódásban, az intracelluláris vasforgalomban, a vastárolásban játszanak fontos szerepet. Megismertük a vasnak a saját anyagcseréjében fontos fehérjék szintézisében betöltött szabályozó szerepét. Rekombináns technikával előállították és a klinikumban több területen kiterjedten alkalmazzák az erythropoetint, a vörösvérsejt-képzésében alapvető hormont. Felfedezték a vasháztartást szabályozó hormont, a hepcidint. Korábban nehezen magyarázható kórképek ezáltal sokkal érthetőbbé váltak. A könyv tehát a mindennapi orvosi munka során felmerülő kérdések megválaszolása – a legkülönbözőbb vashiányos állapotok, betegségek, krónikus betegségekhez, daganatos állapotokhoz társuló anaemia, vaspótlás lehetőségei, vasterheléses állapotok stb. – mellett a legújabb ismereteket is közvetíti.

Fogyasztói ár: 4000 Ft
Legendus ár: 3200 Ft

Rendelje meg közvetlenül a Kiadótól vagy vásároljon a Legendus Könyvesboltban!

Legendus Könyvesbolt, Semmelweis Egyetem, Aula, Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel., Fax: 210-4408

Beszámoló a Magyar Nephrologiai Társaság XXIV. Nagygyűléséről (Pécs, 2007. szeptember 6-8.)

Készítette: Dr. Nagy Judit, a kongresszus elnöke

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (6):331–339.

Társaságunk ez évi Nagygyűlését Pécsen tartotta szeptember 6-8. között. A korai időpontot az indokolta, hogy Pécsen nem készült el időre a kongresszusi és kulturális központ, így Nagygyűlésünknek a Pécsi Egyetem Orvoskarának Elméleti Tömbje adott otthont. Az impozáns aula, a felújított tanterem, a nagytanácsterem, melyek falairól mindenütt a pécsi orvoskar híres professzorai tekintettek le ránk ünnepi hangulatot kölcsönzött összejövetelünknek. Pécs városa pedig a nyár-ősz átmenetének lángoló és kissé megfáradt színeinek keverékével fogadta azt a 420 orvost és szakdolgozót, akik jelenlétükkel megtisztelték a kongresszust. Mivel a kongresszusi központhoz tervezett hotelek is egyelőre csak papíron, impozáns tervek formájában valósultak meg, a résztvevők a város különböző pontjain laktak és egyesek akarva-akaratlanul naponta városnéző körúton vehettek részt, amíg a kongresszus helyszínére értek. A kényszerű és tervezett városnéző túrák alkalmával mindenki, barátaimat kísérgetve magam is ismételten felfedezhettem, milyen szép ez a mediterrán város ódon utcácskáival, múzeumaival, török-kori műemlékeivel, észak felől védelmet biztosító hegyével, a Mecsekkel. Nem csak a résztvevők csodálták a várost, de a város is tisztelgett a maga módján a Magyar Nephrologus Társaság előtt; szeptember 6-án este a Pécsi Nemzeti Színház külön előadást tartott a kongresszus résztvevőinek, szervezőinek és szponzorainak. A műsorra tűzött zenés vígjátékot, a „Hypolit, a lakáj”-t hálás közönségként tapsoltuk végig. A szünetekben pedig a kulminális élvezeteknek hódolhattunk; a magyaros ven-

dégszeretettel traktált külföldi vendégek a végére már szinte irgalomért könyörögtek, olyan folyamatos terület, terület asztalkát varázsolt köréjük, szinte folyamatosan, a lelkes szervező bizottság.

Tudományos Bizottságunk ez évben is nehéz helyzetben volt. Június végén egy teljes napot arra szántunk, hogy Pécsen összegyűlve összeállítsuk a tudományos programot. Részben szeretnénk volna, hogy mindenki szóhoz jusson, aki nemcsak posztot kért. Másrészt egy fél napos oktatási programot akartunk beilleszteni a tudományos előadások után, mely a nephrologiai továbbképzést és a fiatal szakorvosok jelöltek nephrologiai szakvizsgára való felkészítését szolgálja. Mindkét cél megvalósult, így azután ez évben is sikerült egy olyan szoros menetrendet létrehozni, mely, „haladó hagyományainkhoz híven” egy-egy napszakban tetemes csúszásokat eredményezett. Aki azonban az előadásokat végighallgatta meggyőződhetett arról, hogy ezért csak részben tehető felelőssé egyes, a hangjukba és mondanivalójukba belefeledkezett előadók. Számos szekcióban a lelkes hallgatóság aktivitása okozta a késéseket, melyet a bocsánatos bűnök közé sorolhatunk. Néhány előadás és az azt követő rendkívül konstruktív vita bárhol megállta volna a helyét a világban. Örömmel láttuk, hogy egyre több tehetséges fiatal csatlakozik a nephrologusokhoz és hozza el bemutatni érdekes új eredményeit. Minden elismerés kevés annak méltatására, hogy egyes mentorok milyen sikeresen foglalkoznak a felnövő fiatalokkal. Rám különösen mély benyomást tett a Mucsi-Novák páros által újonnan létrehozott, múlt évben

már megismert nephrologiai iskola magas színvonalú tevékenysége. Bizonyára elismerően mosolygott ránk a hely szellemeként Hámori professzor Úr látva, hogy annak ellenére, hogy „ingoványos talajon nehéz balettozni” (à la Hámori) ezen nehéz körülmények között is él és virul a magyar nephrologia.

Nagy élményt jelentett a tiszteletbeli taggá avatott külföldi kollégák, John Feehally és Fernando Carrera, valamint a magyar Korányi díjasok, Kiss István és Mátyus János előadása.

Tanulságos volt Frans Claas beszámolója az Eurotransplant működéséről és Iain MacDougall a vesebetegek anaemiájával kapcsolatos összefoglalója egyaránt.

Visszatérve a száraz tényekre a kongresszus fő témái a következők voltak:

1. Krónikus vesebetegséget okozó kardiovaszkuláris rizikófaktorok (hypertonia, cukoranyagcsere-zavar, dyslipidaemia, hyperurikaemia, obesitas) és kezelésük krónikus vesebetegségben
2. Fokozott cardiovascularis rizikót jelentő anyagcserezavarok és egyéb tényezők (anaemia, kalcium és csontanyagcsere-zavar, dohányzás) veseelégtelenségben
3. Vesepótló kezelések (hemodialízis, peritoneális dialízis, vesetranszplantáció) aktuális kérdései.
4. Krónikus vesebetegek életminősége.
5. Iatrogen vesekárosodások (kontrasztanyagok, NSAID, analgetikumok stb.)
6. Ritka kórképek (Fabry-kór stb.)

A szakdolgozói szekció (hála Zakar Gábor kitűnő szervezésének) szerencsén ötözte a tapasztalt nephrológusok által tartott továbbképző előadásokat, valamint szaknővéreink, diétetikusaink és technikusaink magas színvonalú beszámolóit, hosszú évek tapasztalatait összegző előadásait. Az előadások főtémái a következők voltak:

1. A krónikus vesebetegek diétájának újabb szempontjai.
2. Az életminőség javításának fontossága a vesebetegek gondozása során.
3. Dialízis aktuális kérdései.

Az érdeklődés és a visszajelzések alapján sikeresnek mondhatóak a továbbképző nap előadásai és diszkussziói is. Ennek keretében tanulságos klinikopatológiai megbeszélések után Kalmár Nagy Károly angol, olasz és francia kollégák bevonásával rendezett egy kerekasztal konferenciát a pancreas-vese transzplantációról. Megbeszéltük az iatrogen vesekárosodások, majd a különböző kardiovaszkuláris célszerv károsodások felismerési és megelőzési lehetőségeit. Elhatároztuk, hogy a társszakmák bevonásával összeállítunk egy ajánlást is ezen utóbbi témakörben.

Kögyűlésünk ez évben gyér érdeklődés mellett a szokásos módon zajlott. A részletes beszámoló a korábbi számban már megjelent.

A rendezvénnel kapcsolatos statisztikai adatok:

Résztevők száma 420 fő (229 orvos és 191 szakdolgozó), valamint hozzávetőleg 60-70 orvostanhallgató. Előadások száma: 124, poszter előadások száma: 44, poszterek száma: 8. A bejelentett előadások, poszterek száma 50%-kal nőtt az előző évhez képest. Kiállítók, támogatók száma: 17.

Támogatóink segítségével, valamint a kongresszus szervezésében közreműködő MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda RT. igazgatójának, Szalma Mártának és kitűnő munkatársainak mindenre kiterjedő figyelme és a kötelezőt messze meghaladó segítőkészsége nélkül lehetetlen lett volna a

kongresszust ilyen színvonalon megrendezni. Végül meg kell említeni, hogy az első napot záró banketten az Abrakazabra zenekar olyan fergeteges jókedvet varázsolt az aula legfeljebb klasszikus zenéhez szokott falai közé, hogy még egyik angol vendégünk, Feehally professzor is táncolni vitte feleségét. A Mendintel Kiadó munkáját dicséri a kongresszus programját és előadásainak absztraktját tartalmazó Hypertonia és Nephrologia különszám gondos összeállítása. Végül köszönet illeti Mánfai György fotóművészt, aki több ezer képen örökítette meg a kongresszus eseményeit. Az ő munkáiból válogattuk a beszámolót színesítő képeket is.

A 2007-ES ÉV KITÜNTETETTJEI

„Magyar Nephrologiai Társaság Tiszteletbeli Tagja” díjat a magyar nephrologia támogatásában nemzetközi szinten kifejtett munkásságáért Dr. John Feehally (az ISN főtítkára, Anglia) és Dr. Fernando Carrera (az EDTA/ERA előző főtítkára, Portugália) kapta.

A Korányi Sándor-díjat a magyar nephrologiai kutatás nemzetközi szinten való műveléséért, a nephrologia területén kifejtett fáradhatatlan szervezőmunkáért, illetve a jövő nephrológus generációk kineveléséért Dr. Kís István és Dr. Mátyus János kapta.

„Az Év Legkiemelkedőbb Közleménye” kitüntető elismerést Dr. Barina István *Angiotenzin konvertáló enzim-gátlók a vesevédelemben. Orv Hetil. 2006; 147:1019-23* című munkája kapta

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye” díjat kapták:

Dr. Wagner Zoltán, Molnár Márta, Molnár Gergő Attila, Tamaskó Mónika, Laczy Boglárka, Wagner László, Csiky Botond, August Heidland, Nagy Judit, Wittmann István. *Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2006; 47:294-300. IF: 4,412*

valamint

Ujhelyi László, Balla György, Jeney Viktória, Varga Zsuzsa, Nagy Emőke, Gregory M. Vercellotti, Anupam Agarwal, John W. Eaton, Balla József. *Hemodialysis reduces inhibitory effect of plasma ultrafiltrate on LDL oxidation and subsequent endothelial reactions. Kidnex Int. 2006; 69:144-51. IF: 4,927*

A Társaság Kutatásfejlesztési Pályázatán a következők részesültek támogatásban:

Dr. Ambrus Csaba, Semmelweis Egyetem AOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pályázatának címe: Csontanyagcsere és kardiovaszkuláris rizikó hemodializált betegek körében.

Elnyert támogatás: 450 000 Ft

Dr. Remport Ádám, Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika

Pályázatának címe: Vesetranszplantált betegek vérszegénységét meghatározó tényezők; a malnutrició és inflammációs szindróma és a vérszegénység kapcsolata.

Elnyert támogatás: 450 000 Ft

Dr. Varga Zsuzsa, Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék

Urémias toxinok (urea, homocisztein) hatása az endotélsejtek nitrogén-monoxid (NO) és cGMP termelésére.

Elnyert támogatás: 450 000 Ft

Dr. Wagner Zoltán, Pécsi Tudományegyetem AOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum

Vizelet albumin vizsgálata és karakterizálása immunnephelometriás, nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) és matrix assisted laser desorption and ionization time of flight-time of flight (MALDI-TOF-TOF) módszerekkel. Új microalbuminuria kritériumok vizsgálata.

Elnyert támogatás: 450 000 Ft

Dr. Rosivall László, Semmelweis Egyetem Kórélettani Intézet; Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Az endotheliális fenesztráció, illetve a tubuláris EMT markereinek (PV-1

ill. SMA) vizsgálata real-time PCR módszerrel.

Elnyert támogatás: 400 000 Ft

Dr. Fekete Andrea, Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Az erythropoietin hatása és patomechanizmusa renális iszkémia/reperfúziós károsodásban: a nemi különbségek szerepe.

Elnyert támogatás: 400 000 Ft

Dr. Páll Dénes Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika

A centrális vérnyomás, az artériás merevség és a pulzusszám terjedési sebesség vizsgálata vesebetegeken, különös tekintettel a vesepótló kezelésben részesülő betegekre.

Elnyert támogatás: 400 000 Ft

A 2007. évi XII. Debreceni Nephrologiai Napokon megrendezett szakmai verseny nyertesei

1. Dr. Bajcsi Dóra,
2. Dr. Brünner Szilveszter,
3. Dr. Kovács László,
4. Dr. Koroknai László,
5. Dr. Havasi Anett.

A MAGYAR VESE ALAPÍTVÁNY 2007-BEN ÁTADOTT DÍJAI

A Magyar Vese-Alapítvány 2000-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. A kuratórium döntése alapján idén a Hársing László díj nyertese a kiosztásra, a Taraba István díjat dr. Molnár Miklós Zolt nyerte el. A díjazott kitűnő, nemzetközileg elismert fiatal szakember. A díjjal 100 eFt jutalom jár. 2007-ben az Ezüst Plakett díjat a kuratórium nem ad át.

A kitüntetettek önéletrajzai

Professor John Feehally

John Feehally trained in nephrology in Manchester and Leicester, UK, and in Boston USA.

He was appointed Consultant Nephrologist at Leicester General Hospital in 1988, and in 1999 became



Honorary Professor of Renal Medicine at the University of Leicester, UK.

His particular clinical interests are in glomerulonephritis and renal transplantation.

His major laboratory research programme is in immune renal disease, especially IgA nephropathy.

He also has epidemiological and clinical research interests in ethnic variations in renal disease.

He is co-editor of 'Comprehensive Clinical Nephrology' – now in its third edition, the best selling single volume nephrology text worldwide.

He has been President of the Renal Association [2004-2007], the professional body of nephrologists

and renal scientists in the UK, and is a member of the Renal Advisory Group at the UK Department of Health [2003-].

In 2005 he became Secretary General of the International Society of Nephrology, and Chairman of the ISN Fellowship Committee.

Professor Fernando Carrera

Fernando Carrera was born in Lisbon (Portugal) in 1944 to a Portuguese mother and a Spanish father who was a Republican refugee from the civil war. After beginning his studies at the Lisbon University School of Medicine, Fernando Carrera became a leading member of



the students' movements opposing Salazar's dictatorship and the Portuguese colonial war in Africa, and was consequently forced to leave Portugal, concluding his medical studies at the University of Santiago de Compostela in Spain.

He developed his medical career in Spain, specialising in Internal Medicine and Nephrology. He also received a one-year Research fellowship in Hartford (CT) USA and was after appointed Head of nephrology and professor at the University of Santiago de Compostela. After 8 years in these positions, he returned to his native city in 1983, after the restoration of democracy in Portugal. He worked as a nephrologist in different public hospitals and in 1992 he was appointed as director of Nephrology of SAMS hospital in Lisbon where he remained until 2004, when he retired from his hospital career. He is currently consultant nephrologist at Eurodial Dialysis unit.

Throughout his career his main areas of interest have been hepatitis infections, renal bone disease and anaemia in chronic dialysis patients, topics on which he has published and lectured extensively, numbering over 200 publications and congress presentations as well as 10 chapters in medical books.

Between 1994 and 2004 he was an ERA-EDTA Council member, the Secretary-Treasurer of the association for six years and the President of the 2004 annual congress held in Lisbon. During his terms as an officer of the ERA-EDTA he raised awareness and worked in favour of Eastern European countries, particularly Hungary, in tandem with drawing the association's attention to Latin America where he is well-known. Dr Carrera was also a member of the working group which drew up the first and the revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure, published respectively in 1999 and 2004. He is currently a member of the Global Guidelines (K/DIGO) Board of Counselors. He has been an elected

council member of the International Society for Geriatric Nephrology and Urology since 2001.

He has been a member of the editorial boards of several international medical journals as well as a reviewer. He has been Editor-in-Chief of the Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension for 21 years.

He is an honorary member of the Spanish Society of Nephrology, the Ibero-American Community of Nephrology, the Romanian Society of Nephrology, and the Portuguese Society of Nephrology as well as of several national Latin-American Societies of Nephrology. He has been an elected member of the disciplinary committee of the Portuguese Medical Association since 1999.

The hallmark of his style is his dedication to friendship and freedom.

Dr. Kiss István

1952. november 15-én születtem Budapesten, feleségem gyógyszerértékesítő szakgyógyszerész, 1977-ben házasodtunk, két fiunk van, Gergely (1984), Márton (1986).

1977-ben végeztem a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán, summa cum laude minősítéssel.

1977-90 között a Semmelweis OTE II. sz. Belgyógyászati Klinikáján, a hypertonia-nephrologia részlegen dol-

goztam. 1979-től részt vettem a medikusoktatásban és vizsgáztatásban, valamint a hypertonia szakambulancia munkájában. Tudományos munkám a kalcium antagonisták gyógyszerek hatásának és klinikai alkalmazásának vizsgálata volt.

1982-ben szakvizsgáztam belgyógyászatból.

1983-1990 között 8 sikeresen megvédett hallgatói szakdolgozatnak, 7 díjazott pályázatnak és TDK előadásnak témavezetője, illetve konzulense voltam.

1986-ban neveztek ki osztályvezetőnek a Klinika Nephrologiai-Dialízis Részlegére.

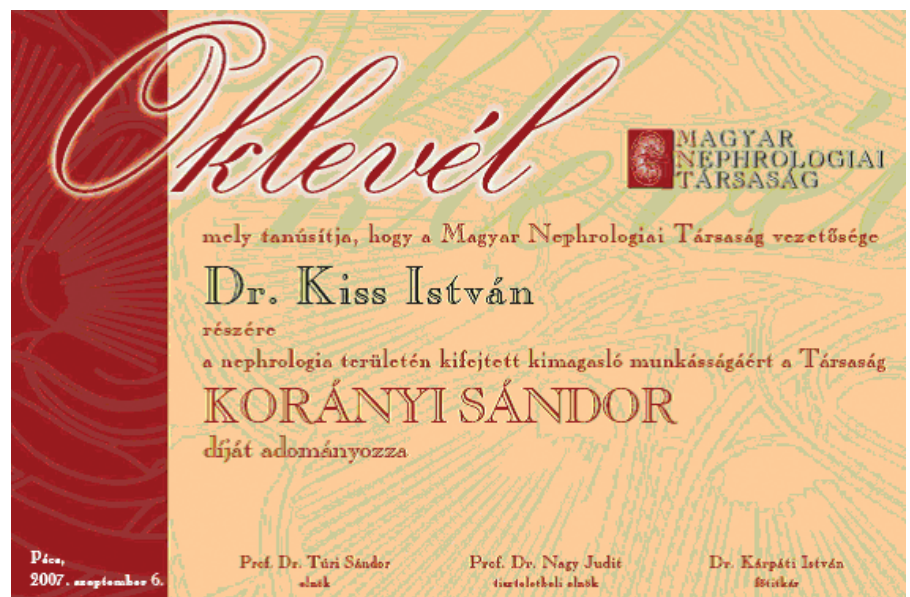
1990-ben szakvizsgáztam nephrologiából, ezt követően egyetemi adjunktusi kinevezést és részlegvezetői megbízatást kaptam.

1990 októberében a Szent Imre Kórházban, prof. Dr. Farsang Csaba által vezetett I. sz. Belgyógyászati Osztály meghirdetett másodfőorvosi állására pályáztam, sikerrel.

1991-ben védtem meg kandidátusi disszertációm, „A kalcium antagonisták nifedipin hatása hypertóniában” címmel.

1991-93 között a Szent Imre Kórházban megszerveztem az integrált nephrologiai betegellátást és gondozást, nephrologiai részleget és szakambulanciát létrehozva.

1991 szeptemberében az ország első privát dialízisközpontjának orvos-



igazgatójává kértek fel. A privát Dialízisközpont tevékenységét szakmailag integráltam a Főv. Önk. Szent Imre Kórház I. sz. Belgyógyászati Osztály Nephrologiai Részlegéhez és Szakambulanciájához.

1992-94 között alapítója és létrehozója voltam az ország első nephrologiai betegellátó hálózatának (RoliCare majd EuroCare, illetve B.Braun Avitum Nephrologiai Hálózat), amelynek jelenleg is egyik orvos-szakmai vezetője vagyok.

1990-től között egyetemi tantermi előadásokat tartottam nephrologia tárgykörben. 1995-től kötelező fakultatív előadássorozat keretében a Kóreltán tantárgy keretében (krónikus veseelégtelenség és dialíziskezelés tárgykörben) évente rendszeresen előadásokat tartok és gyakorlati konzultációkat vezetek.

1980-tól folyamatosan részt veszek a medikusok belgyógyászat oktatásában gyakorlatvezetőként és vizsgáztatóként, és tantermi előadóként.

1990 óta a belgyógyász, nephrologus szakorvos jelöltek, valamint a rezidensek képzésében és vizsgáztatásában veszek részt.

1991-2005 között az általam vezetett Nephrologia-Hypertonia szakmai munkacsoportból hét munkatársam belgyógyászból, nyolc pedig nephrologiából szerzett szakképesítést.

1998-ban a Magyar Hypertonia Társaság hypertonologus képesítését kaptam meg „honoris causa” formában.

2001-ben az Európai Hypertonia Társaság „Specialist in Clinical Hypertension” képesítését kaptam meg („honoris causa” formában).

2003-ban a Magyar Atherosclerosis Társaságtól lipidológus képesítést kaptam („honoris causa” formában).

2003-ban klinikai farmakológiából szakvizsgáztam.

2003 júliusától megbízott, 2004 januárjától kinevezett osztályvezető főorvos lettem a Főv. Önk. Szent Imre Kórház I. sz. Belgyógyászati Osztályán.

2005. szeptemberétől a Kórházban létrehozott 346 ágyat (7 Profilt) magában foglaló Belgyógyászati Matrix Intézet intézetvezetőjének és a Neph-

rologia-Hypertonia Profil profilvezető főorvosává neveztek ki.

2007. szeptemberétől intézetvezető helyettes, illetve a kórház orvos-igazgató helyettese vagyok.

1991-2005 között több mint 50 klinikai-farmakológiai vizsgálat tervezésében, kivitelezésében, vezetésében és értékelésében vettem részt (I.-IV fázis). Ezek közül számos vizsgálat magyarországi szervezője, koordinátora, illetve vezetője voltam.

2007. júniusában lettem habilitált doktor a Semmelweis Egyetemen.

Jelenlegi tudományos kutatási terület: a krónikus vesebetegek és a dializált betegek hypertóniájának patofiziológiája és terápiája, a dializált és predializált betegek erythropoietin kezelése, a krónikus veseelégtelenség cardiovascularis rizikófaktorai és a genetikai polimorfizmusok nephrologiai vonatkozásai.

Tudományos tevékenység:

194 közlemény (171 magyar, 23 angol, kumulatív impakt faktor: 40,839, független idézettség 132), 24 idézhető külföldi előadás-kivonat (impakt faktor: 74,576), 46 könyv, könyvfejezet, kiadvány szerzője és társszerzője (41 magyar, 5 angol), 829 előadás szerzője (magyar és külföldi kongresszusi tudományos előadások, egyetemi tantermi előadások, fakultatív speciál-kollégiumi előadások, szakorvos- és szakgyógyszerész jelöltek szakvizsga előkészítő előadásai, családorvosok és kórházi orvosok továbbképző előadásai).

1988-92 és 1992-96 között OTKA kutatás résztvevője, 1997-1999 között, pedig OTKA kutatási témavezető. Társszerzője és készítője az „Interakciódisk” c. számítógépes kiadványnak. A Nephrologiai Kis-könyvtár sorozat alapítója és sorozatszerkesztője. Az első magyar nyelven megjelent (2003) elméleti és klinikai nephrologia kézikönyv társszerkesztője és írója.

A Magyar Hypertonia Társaság szakmai és szervezeti irányelveinek írója és társszerkesztője, a Magyar Nephrologiai Társaság dialíziskezelésre vonatkozó szakmai és szervezeti irányelveinek írója és főszerkesztője, a renalis anémia kezelés szakmai irányelveinek írója és főszerkesztője.

Társasági tagság, szakmai közéleti tevékenység:

Társasági tagság: Magyar Belgyógyász Társaság, Magyar Biológiai Társaság, Magyar Diabetes Társaság, Magyar Gerontológiai Társaság, Magyar Hypertonia Társaság, Magyar Kardiológusok Társasága, Magyar Nephrologiai Társaság, Magyar Elhízástudományi Társaság, American Society of Nephrology, European Dialysis and Transplant Association, International Society of Nephrology, International Society of Artificial Organs, International Society for Peritoneal Dialysis, International Society for Hemodialysis, American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology, National Kidney Foundation of USA, American Society of Hypertension, American Heart Association, European Society of Cardiology.

Szakmai és közéleti tevékenység: A Magyar Nephrologiai Társaságban 1994-1998 között vezetőségi tag (az időben a Finanszírozási Bizottság Elnöke), azóta a Finanszírozási Bizottság titkára. 1996 óta az Erythropoietin Bizottság elnöke. A Magyar Hypertonia Társaság vezetőségében a Társaság alapítása (1993) óta vezetőségi tag, 1993-1997 között titkár, 1997-2005 között főtítkár, 2005 decemberétől elnökhelyettes.

2002 decemberétől a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetségének (MOTESZ) alelnöke, 2006. decemberétől leendő elnök (2008-tól). 2004-től a Belgyógyászati Szakmai Kollégium tagja, a Nephrologiai Albizottság titkára. 2005. szeptemberétől a nephrologia- művekezelés országos szakfelügyelő főorvosa.

1996-2005 között az Országos Erythropoietin Koordináló Központ vezetője. 2001. novemberétől a Budapesti és Pest Megyei Nephrologiai Tanácsadó Testület Elnöke.

A világon elsőként a hypertonologus képesítés rendszerének létrehozója, Prof. Dr. Farsang Csabával együtt. A Magyar Hypertonia Társaság V.-XI. Kongresszusának szervezője, a XII. Kongresszus elnöke, a Magyar Nephrologiai Társaság 1998. évi és 2003. évi Nagygyűlésének, valamint a Dialízis Konferenciák szervezője.

A „Hypertonia és Nephrologia”, a „Háziorvos Továbbképző Szemle”, a „Metabolizmus”, az „Orvosok Lapja”, a „MOTESZ Magazin” folyóiratok szerkesztőbizottságának tagja, az Orvosi Hetilap szerkesztőbizottságának rovatgondozó munkatársa, a „Current Atherosclerosis-Cardiology-Hypertension Reports” amerikai folyóirat „VÁLOGATÁS” néven megjelenő magyarországi kiadásának társ-főszerkesztője, a „Kidney and Blood Pressure Reports” folyóirat szerkesztőbizottsági tagja.

A „Szív és Érrendszeri betegségek megelőzésének és gyógyításának Nemzeti Programja” kormányprogram Program-tanácsának elnöke, 2006 márciusától.

Kitüntetések: A Semmelweis Egyetemen Semmelweis Emlékérem (1979), Markusovszky Emlékérem (1980), Dabis László Emlékérem (1986) kitüntetés. A Magyar Hypertonia Társaságban végzett tevékenységért és a hypertonia területén végzett szakmai munkáért 2000. decemberében a Gömöri Alapítvány „Gömöri Pál” Emlékérem kitüntetés, 2001-ben a Magyar Hypertonia Társaság „Török Eszter” Emlékérem kitüntetés, 2004-ben a Metabolizmus folyóirat kitüntetés (Metabolizmus Díj), a Magyar Elhízástudományi Társaság „K. Mátyus István” Emlékérem kitüntetés. A Magyar Nephrologiai Társa-

ság kitüntetés az első magyar elméleti és klinikai Nephrologia könyv társ-szerkesztéséért 2004-ben. 2006-ban a Magyar Nephrologiai Társaság kitüntetés „Az Év legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző közleménye”-ért, 2007-ben pedig „Korányi Sándor” Díj.

Dr. Mátyus János

Születési idő: 1957, **Családi állapot:** nős, 3 gyermek.

Szakképzés:

1975- érettségi; Mezőkövesd: 1981- orvostudományi egyetem; DOTE; „summa cum laude”

1986- belgyógyászat, 1991- nephrologia szakvizsga

1987-től rendszeres részvétel hazai és nemzetközi belgyógyász és nephrologus konferenciákon

Szakmai tevékenység: DEOEC 1. sz. Belklinikán folyamatos

1981-től klinikai orvos; 1985-től tanársegéd; 1992-től adjunktus; 2002-től egyetemi docens

1987-92 vesebiopsziák végzése

1989-től klinikofarmakológiai vizsgálatokban való részvétel, 1999-től vezetés

1991-től nephrologiai szakrendelés és osztály vezetése

Oktatási tevékenység:

1981-től belgyógyászat gyakorlatok tartása, 1995-től vezetése

1984-től nővérképzésben részvétel: eü. szakiskolai tanár, nephrol. szakápoló konzulens

1988-tól tantermi előadások tartása (nephrologia, endokrinológia, anyagcsere, toxikológia)

1988-tól diplomamunka témavezetés, 18 elfogadott munka

2001-től önálló kredit kurzus (Veseelégtelenség diagnosztikája, kezelése, évente 15-25 hallgató)

2005-től internetes nephrológiai jegyzet (hallgatók körében nagyon népszerű)

1987-től rendszeres továbbképzések szervezése, előadások tartása szakorvos, rezidensképzésben

Tankönyvírás, szerkesztés:

1999-től Orvostudomány nephrologiai fejezeteinek szakmai lektorálása

2003 és 2005. Nephrologiai Útmutatók társszerkesztője, társszerzője

2004: Klinikai Nephrologia kézikönyv társszerkesztése, több fejezetének írása

2005-07: Várandós nő, Belgyógyászat alapjai, Farmakoterápia nephrologiai fejezeteinek írása

Tudományos tevékenység:

Tudományos fokozat: PhD 1999

DOTE: Dialízis programban jelentkező késői szövődmények

Érdeklődési terület: betegség mellől kiindulva minden

Tudományos társasági tagság:

1985- Magyar Belgyógyász Társaság és Magyar Nephrologiai Társaság

1988- EDTA-ERA, 1992-ESAO, 1997- ISN, 2007- Magyar Transzplantációs Társaság

Tudományos társasági tisztség:

1998- től MANET vezetőségi tag, Klinikai Nephrologiai Bizottság elnök

Azóta a hazai klinikai nephrologiai szakmai irányelvek kidolgozásának vezetése

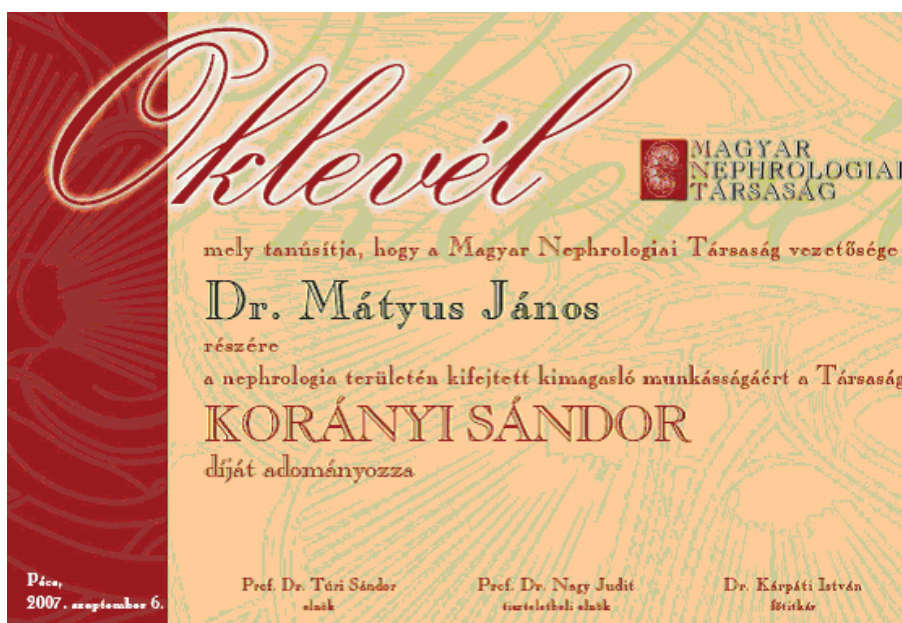
Publikáció:

Könyvrészletek magyar nyelven: 34
Közlemények száma: 87, ezek impakt faktora: 41,512

Idézhető összefoglalók száma: 89, ezek impakt faktora: 54,839

Összes hivatkozások száma: 140

Díj: 2006. Vesebetegekért Ádám Edit Emlékérem





Kiss István Korányi-díjas



Mátyus János Korányi-díjas



Fernando Carrera és John Feehally tiszteletbeli tagok Nagy Judittal, a kongresszus elnökével és Kárpáti Istvánnal, a társaság főtitkárával



Társaságunk, a Pécsi Egyetem, az Orvoskar és Pécs Városának vezetői üdvözlők a kongresszus résztvevőit



Túri Sándor, Társaságunk elnöke és Wittmann István, a Pécsi Egyetem Nephrologiai Centrumának vezetője üléseelnökök



Rosivall László professzor és Tulassay Tivadar, a SOTE rektora üléseelnökök



Barna István Az év lelkiemmelkedőbb közleményének díjazottja társaságunk főtitkárával



Reusz György professzor (az előtérben) és a lelkes hallgatóság

TISZTELETTEL MEGHÍVJUK

a Magyar Hypertonia Társaság,
a Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belgyógyászati Klinika
Regionális Hypertonia Centrum
és a Családorvosi Tanszék

tudományos továbbképző konferenciájára.

ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN

A konferenciát ajánljuk családorvos, belgyógyász, kardiológus, nephrológus, rezidens és PhD-hallgató kollégáknak.

Helyszín: Debreceni Egyetem Központi Épület, Aula

Időpont: 2008. január 26. (szombat) 9.00 -16.30

Részvételi díj: nincs, de előzetes regisztráció (az ebéd miatt) szükséges

Akkreditációk folyamatban. Az előző évek akkreditált pontszámai:

Családorvosi Továbbképzés: 20 pont

MHT – Hypertonológus képzés: 1,5 pont

PhD-képzés: 0,4 pont

További információ

Dr. Páll Dénes egyetemi adjunktus
Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belklinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Tel.: 52/414-227, 30/9-657-913,
E-mail: pall@internal.med.unideb.hu

Jelentkezés családorvos kollégáknak

Prof. Dr. Ilyés István egyetemi tanár
Debreceni Egyetem OEC Családorvosi Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 54.
Telefon: 52/314-388, Fax: 52/314-388
E-mail: csotanszek@freemail.hu

Jelentkezés belgyógyász, kardiológus, rezidens és PhD-hallgató kollégáknak

Csiszár Leila
Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belklinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Telefon: 52/414-227, Fax: 52/414-951
E-mail: leila@internal.med.unideb.hu

Prof. Dr. Ilyés István
egyetemi tanár
Debreceni Egyetem OEC Családorvosi Tanszék

Dr. Páll Dénes
egyetemi adjunktus
Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belklinika

ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN

Program

09.00 – 10.00

ELNÖKI ELŐADÁS: A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS JELENTŐSÉGE

Prof. dr. deChâtel Rudolf egyetemi tanár, Budapest

ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN I. DIURETIKUMOK

PRO: *Dr. Szegedi János* osztályvezető főorvos, Nyíregyháza

KONTRA: *Dr. Csiky Botond* egyetemi adjunktus, Pécs

Kávészünet, a kiállítás megtekintése

10.30 – 12.00:

ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN II. BÉTA-BLOKKOLÓK

PRO: *Prof. dr. Kékes Ede* egyetemi tanár, Budapest

KONTRA: *Dr. Járai Zoltán* egyetemi docens, Budapest

KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK

PRO: *Dr. Alföldi Sándor* osztályvezető főorvos, Budapest

KONTRA: *Dr. Czuriga István* intézetvezető főorvos, Debrecen

Ebédészünet, a kiállítás megtekintése

13.10 – 14.10:

FELKÉRT REFERÁTUMOK

A LEGÚJABB HAZAI HYPERTONIA AJÁNLÁS ÚJDONSÁGAI

Dr. habil. Kiss István intézetvezető főorvos, Budapest

A METABOLIKUS SZINDRÓMA ÉS A KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT

Prof. dr. Farsang Csaba egyetemi tanár, Budapest

A HYPERTONIA KEZELÉSE DYSLIPIDAEMIA ÉS DIABETES ESETÉN

Prof. dr. Paragh György egyetemi tanár, Debrecen

Kávészünet, a kiállítás megtekintése

14.40 – 16.00:

ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN III. ANGIOTENZIN KONVERTÁLÓ ENZIM GÁTLÓK

PRO: *Dr. habil. Barna István* egyetemi docens, Budapest

KONTRA: *Dr. Jenei Zoltán* egyetemi adjunktus, Debrecen

ANGIOTENZIN RECEPTOR BLOKKOLÓK

PRO: *Dr. habil. Páll Dénes* egyetemi adjunktus, Debrecen

KONTRA: *Dr. Kurta Gyula* osztályvezető főorvos, Berettyóújfalu

16.00 – 16.30: TESZTVIZSGÁK

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 kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

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

FORMAI SZEMPONTOK

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

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

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

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

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

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

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

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@axelero.hu

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

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház,
Kardiometabolikus Centrum

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