

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 Mancía (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, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

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

Megjelenik kéthavonta.
A társaságok tagjai számára ingyenes.
A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.
Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.
A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.
(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:
MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239-5319 Fax: 340-1788
Felelős kiadó: Gál Tibor

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

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (5):163–190.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- A végállapotú krónikus veseelégtelenség és a vesepótló kezelés helyzete Magyarországon 2006-ban
End-stage renal disease and renal replacement therapy in 2006 in Hungary
Ladányi Erzsébet, Kulcsár Imre, Balla József, Kiss Éva, Szabó András, Szegedi János,
Túri Sándor, Kiss István 165
- Metabolikus szindróma és a vesék
Metabolic syndrome and the kidney
Nagy Judit, Kovács Tibor, Vas Tibor, Balázs Endre, Késői István, Pintér István, Sági Balázs,
Wittmann István 173
- A folyamatos erythropoietin receptor aktiváló (CERA) klinikai alkalmazásának eredményei. II.
Results of clinical use of Continuous Erythropoietin Receptor Activators (CERA). II.
Szabó J Attila, Pásti Krisztina, Reusz György 178

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Van-e kapcsolat a szérumban MCP-1 és a dokumentált diabeteses szövődmények között diabetológiai
ambulancián gondozott betegekben?
*Is there any correlation between serum MCP-1 level and diabetic complications in outpatient
diabetes care?*
Mácsai Emília, Fodor Bertalan 184

TÁRSASÁGI HÍREK 189

A végállapotú krónikus veseelégtelenség és a vesepótló kezelés helyzete Magyarországon 2006-ban

End-stage renal disease and renal replacement therapy in 2006 in Hungary

Ladányi Erzsébet¹, Kulcsár Imre², Balla József³, Kiss Éva⁴, Szabó András⁵, Szegedi János⁶, Turi Sándor⁷, Kiss István⁸

¹FMC Miskolci Nefrológiai Központ,

²Markusovszky Kórház Általános Belgyógyászat Nephrológiai Részleg és B. Braun Avitum Hungary zRt., 6.sz. Dialízisközpont, Szombathely,

³Debreceni Egyetem Orvos-Egészségügyi Centrum, I. Sz. Belgyógyászati Klinika,

⁴Diaverum Dialízis Centrum, Szeged,

⁵Semmelweis Egyetem, ÁOK., I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest,

⁶Jósa András Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály és B. Braun Avitum Hungary zRt, 2. Sz. Dialízisközpont, Nyíregyháza,

⁷Szegedi Tudományegyetem, Orvos-Egészségügyi Centrum, Gyermekgyógyászati Klinika,

⁸Főv. Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil és B. Braun Avitum Hungary zRt, 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (5):165-172.

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus vesebetegek számának növekedése világszerte nagy felelősséget és feladatot ró a nefrológiai ellátásra és az egészségügyi kormányzatokra. A vesepótló kezelés (transzplantáció/peritoneális dialízis/hemodialízis; TX/PD/HD) ma is legfontosabb terápiás eszköz a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek számára.

A demográfiai, szociális és gazdasági különbözőségek, a vesepótló kezelési módok különböző elfogadottsága, az egészségügyi ellátórendszerek és törvények, esetenként korlátok, egy-egy adott ország GDP-értéke alapvetően befolyásolhatják a nemzetközi összehasonlítások validitását. Éppen ezért nem könnyű nemzetközi szinten korrekt összehasonlításokat tenni a krónikus vesebetegek ellátásának vonatkozásában.

Szerzők – az előző évek statisztikai adatait is felhasználva – összefoglalják a 2006. évi hazai krónikus vesebetegség, veseelégtelenség epidemiológiai vonatkozásait, változásait valamint a vesebetegeket ellátó rendszer legfontosabb jellemzőit. Összehasonlítják a 2006. évi magyar és külföldi adatokat. A hazai adatok a Magyar Nephrológiai Társaság Dialízis Bizottságának adatbázisából származnak, a dialízisközpontok által szolgáltatott éves adatjelentések alapján.

Magyarországon a vesepótló kezelésben részesülő betegek aránya 2006-ban 6%-kal növekedett az előző évhez képest. Az 1 millió lakosra vonatkozó (per million population /pmp/) vesepótló kezelésben részesülő betegek aránya 537/pmp volt, mely jóval alatta maradt mind az európai (850-900/pmp), mind az amerikai (1100-1200/pmp) átlagnak. Különbségek adódtak a Magyarországon belüli régiók között is például a betegszám, a HD kezelőhelyek/pmp aránya vagy a PD kezelt betegszámok vonatkozásában. A nemzetközi trenddel megegyezően Magyarországon is növekszik a cukorbetegség aránya a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és/vagy dializált betegek körében. A krónikusan dializált betegek éves mortalitása 2006-ban 13% volt.

A szerzők állásfoglalása alapján a vesebetegek életkilátásainak, morbiditási és mortalitási mutatóinak javítása érdekében az időben elkezdett nefrológiai gondozás, a cardiovascularis betegségek és kockázat, a renalis anaemia megelőzése és megfelelő kezelése elsőrendű feladatnak kell lennie.

Kulcsszavak: vesepótló kezelés, 1 millió lakosra vonatkozó dializált betegszám, diabetes mellitus, morbiditás

Levelezési cím:

Dr. Ladányi Erzsébet
FMC Miskolci Nefrológiai Központ
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 76.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A dializált betegek kezelési mód szerinti megoszlása

Áttekintés a hemodializált betegek helyzetéről a világban

Áttekintés a peritoneálisan dializált betegek helyzetéről a világban

A vesepótló kezelést biztosító ellátó rendszer Magyarországon – dialízis ellátóhelyek

A dializált betegek száma Magyarországon

Vérnyerési módok hemodialízisben

A dializált betegek halálózása Magyarországon

Vesetranszplantáció

Összefoglalás

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Dr. Kiss Zoltán orvos-szakmai tanácsadónak (Amgen Kft.) a kézirat megírásához nyújtott adminisztrációs és szervezői segítségéért.

SUMMARY The increasing number of chronic renal failure patients places a great responsibility and represents a significant challenge to the health care system in general and the nephrology practice in particular. Renal replacement therapy (transplantation, PD, HD) is the most important therapeutic tool for the treatment of patients suffering from end-stage renal failure.

Meaningful comparisons of statistics relating to medical care for renal failure patients is difficult in light of differing demographics, social and economic situations, levels of acceptance of the various renal replacement modalities, health care systems, regulations and restrictions and per-person GDP.

This article summarizes the epidemiology of chronic renal disease, the changes and the main characteristics of the system supplying care to renal failure patients.

Statistical data and main characteristics from previous years are compared with the 2006 Hungarian and foreign data. The source of the Hungarian data is the Dialysis Committee of the Hungarian Society of Nephrology, collected from dialysis centers.

There is a 6 % increase in the number of the patients requiring renal replacement therapy in Hungary in 2006. Referring to 1 million people (pmp) the number of the patients undergoing renal replacement therapy was 537/pmp which is significantly below the figure from other European countries (850-900/pmp) and the American average (1100-1200/pmp).

Differences also exist among the regions of Hungary in the number of the patients, hemodialysis units/pmp and the number of the peritoneal dialysis patients. Among the renal patients the number of the diabetic patients is increasing in line with the international trends. The annual mortality of the dialyzed patients was 13% in 2006.

Our objective is to initiate nephrology care in a timely manner, treat cardiovascular disease and anemia associated with renal failure in order to improve life expectancy, mortality and morbidity figures.

Key words: renal replacement therapy, dialysed patients number/pmp, diabetes mellitus, morbidity

BEVEZETÉS

A krónikus vesebetegek számának növekedése világszerte nagy felelősséget és feladatot ró a nefrológiai ellátásra és az egészségügyi kormányzatokra. A vesepótló kezelés (transzplantáció/peritoneális dialízis/hemodialízis; TX/PD/HD) ma is legfontosabb terápiás eszköz a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek számára.

A demográfiai, szociális és gazdasági különbségek, a vesepótló kezelési módok különböző elfogadottsága, az egészségügyi ellátórendszerek és törvények, esetenként korlátok, egy adott ország GDP-értéke alapvetően befolyásolhatják a nemzetközi összehasonlítások validitását. Éppen ezért nem könnyű nemzetközi szinten korrekt összehasonlításokat tenni a krónikus vesebetegek ellátásának vonatkozásában (1, 2).

Nemzetközi statisztikák szerint a lakosság 6-9%-ában észlelhető különböző mértékű (közepes fokú vagy annál súlyosabb) krónikus vesebetegség/veseelégtelenség. Az Egyesült Államok felnőtt lakosságában 2000-ben a krónikus vesebetegség előfordulása 11% volt. Magyarországon több,

mint 500 000 főre tehető a beszűkült vesefunkcióval élők száma. A végstádiumú veseelégtelenség incidenciája a fejletlen országokban meredeken, a fejlett országokban 2000 óta kevésbé meredeken emelkedik. Az Egyesült Államokban 2000-ról 2015-re a jelenlegihez képest 32%-os incidenciára és 70%-os prevalenciaemelkedést prognosztizálnak egymillió lakosra vonatkoztatva (3, 4). A dializált vesebetegek prevalenciája tekintetében a fejlett országokban ennél még jelentősebb emelkedés várható.

A vesepótló kezelésben részesülő betegek – hemodialízis (HD) és peritoneális dialízis (PD) – mortalitását alapvetően befolyásolja a diabetes mellitus előfordulása és az átlag életkor. További hosszú távú életminőséget és életkilátást meghatározó tényező lehet a dialízisdózis, a HD-membrán típusa, az erythropoietin- (EPO-) kezelés, a tápláltsági állapot, valamint a predialízis állapotában lévő betegek gondozása (5).

A krónikus vesebetegség előfordulása és ellátása fokozódó népegészségügyi probléma, nemcsak a vesepótló kezelést is igénylő végstádiumú vese-

elégtelenség kialakulásának rizikója, hanem az ezzel társuló megnövekedett morbiditás, mortalitás miatt. A cardiovascularis halálozás vezető halálok krónikus vesebetegségben/veseelégtelenségben (6, 7).

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek számának folyamatos, évről évre történő növekedését elsősorban a diabetes mellitus és a hipertónia előfordulásának drámai növekedése okozza. E mellett a növekvő átlagéletkor, a kezelt vesebetegek hosszabb túlélése és azon betegpopuláció dialízisprogramba kerülése, akiknek a programba vétele a megelőző években korlátozott volt (8).

Nemzetközi felmérés alapján 2006-ban a végstádiumú vesebetegség miatt kezelt betegek száma elérte a kétmilliót (9). Míg a világ népessége 1,2%-kal, addig a vesepótló kezelést igénylő betegek száma 1 év alatt 6%-kal növekedett. A vesepótló kezelésben részesülő végstádiumú vesebetegek prevalenciája a különböző országokban jelentős különbséget mutat, Japánban 2230 beteg/pmp, az USA-ban 1650/pmp, míg az Európai Unióban 930/pmp volt. A 310 dializált beteg/pmp globális átlagérték azt jelezheti, hogy számos országban még korlátozott a dialíziskezeléshez való hozzáférés, és számos végstádiumú vesebeteg nem részesült kezelésben (10).

Az 1,55 millió dializált beteg 52%-a három nagy földrajzi régió – USA (22%), az Európai Unió és Japán (18–18%) – között oszlott meg. A dializált betegek számának növekedési üteme Európában, USA-ban és Japánban 2005 és 2006 között 3–5%-os volt, vagyis lényegesen alacsonyabb, mint Ázsiában, Latin-Amerikában, a Közel-Keleten és Afrikában, ahol 8–10% között mozgott. Az eltérést a demográfiai különbségek, a dialízisprogram eltérő fejlettsége és a dialíziskezeléshez való egyre nagyobb fokú hozzáférés lehetősége magyarázhatja. A 2000. és a 2006. évi adatokat összehasonlítva, az extrapolált betegszámváltozás alapján előre jelezhető, hogy 2010-re a betegek jelentősen nagyobb arányban kerülnek majd dialízisprogramba Ázsiában, Latin-Amerikában, Közel-Keleten és Afrikában.

1. táblázat. A dializált betegek alapbetegség szerinti százalékos megoszlása 2003-2006. között Magyarországon

	2003. dec.31.	2004. dec.31.	2005. dec.31.	2006. dec.31.
Glomerularis betegség	18	17	16	16
Tubulointerstitialis betegség	18	17	17	16
Diabetes mellitus	23	24	24	29
Hypertonia	15	16	15	11
Ischaemiás nephropathia	8	8	8	5
Polycystás vesebaj	7	7	7	7
Egyéb ismert ok	6	5	7	10
Ismeretlen eredet	5	6	6	6

Az évek folyamán változott a dialíziskezelést igénylő vesebetegségek összetétele is. 2000-ben Magyarországon a glomerulonephritis és tubulointerstitialis nephritis fordult elő leggyakrabban (11). Az 1. táblázatban összefoglalva látható a dializált betegek alapbetegség szerinti megoszlása 2003-2006 között. 2000-ben a diabetes mellitus megjelenése 14% volt, majd 2003-ban 23%-ra és 2006-ban már 29%-ra emelkedett.

2006-ban a glomerularis betegségek csökkenése mellett növekedett az „egyéb ismert ok” okozta idült veseelégtelenség, mely indokolhatja a hypertonia kisebb arányú megjelenését.

1996-ban a világon megközelítőleg 1 millió végstádiumú vesebeteg részesült vesepótló kezelésben és hozzáve-

tőlegesen 200 000 új beteg került programba.

2004. év végén már 1 783 000 vesebeteg szorult ellátásra, közülük 1 371 000 (77%) dialízisben részesült és 412 000 (23%) élt funkcionáló beültetett vesével.

Egymillió lakosra vonatkoztatva a végstádiumú veseelégtelenség miatt vesepótló kezelésben részesülő betegek (HD+PD+TX) prevalenciája globálisan 280/pmp volt. Regionális felosztásban ez az arány Észak-Amerikában 1505/pmp, míg Európában 585/pmp (8).

A DIALIZÁLT BETEGEK KEZELÉSI MÓD SZERINTI MEGOSZLÁSA

A vesepótló kezelések modalitása vonatkozásában 2006-ban is a hemodialízis volt az elterjedtebb kezelési

mód (1 380 000 beteg – 89%), peritonealis dialízissel mintegy 170 000 beteget (11%) kezeltek az egész világon. A 11%-os PD betegpopuláció jórészt Mexikóból, Koreából és Angliából került ki. Japánban és Németországban különösen alacsony volt a PD kezelt betegek aránya.

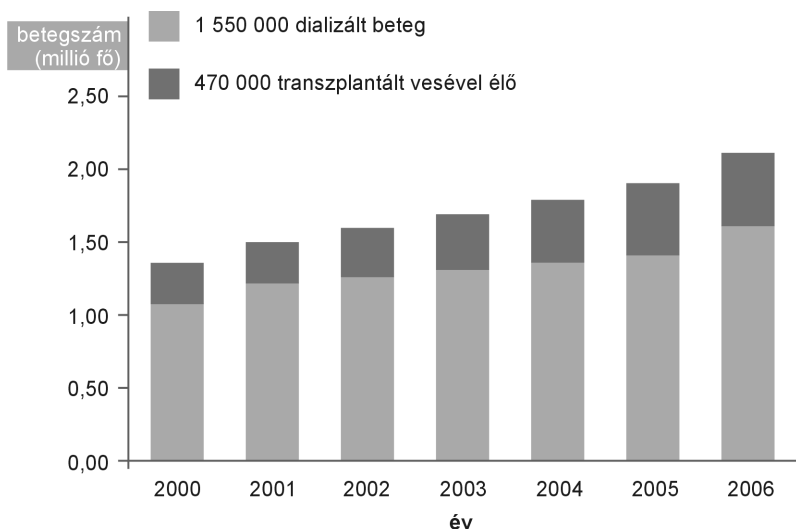
A 2 millió végstádiumú veseelégtelenségben (end-stage renal disease – ESRD) szenvedő betegből 1 550 000 részesült hemodialízis vagy peritonealis dialíziskezelésben és megközelítőleg 470 000 beteg élt transzplantált vesével (1. ábra). A HD- és PD-kezelés aránya országonként jelentősen változik. Peritonealis dialízissel a legtöbb beteget Mexikóban, Koreában és Angliában kezelték. Számos közleményben nyert megállapítást, hogy a dialízis modalitás kiválasztásában a legfontosabb nem orvosi szempont a világon mindenhol a gazdasági és finanszírozási kérdés (5).

ÁTTEKINTÉS A HEMODIALIZÁLT BETEGEK HELYZETÉRŐL A VILÁGBAN

A HD kezelt betegpopuláció éves növekedési ütemét földrajzi régiók szerint vizsgálva megállapítható, hogy az USA-ban, Európában és Japánban 3–4% között mozgott, míg a Föld egyéb részein ez az arány magasabb, mintegy 6% volt. 2006 év végén a HD-kezelt 1 380 000 beteg többségét centrumokban (25 500) kezelték. A centrumok 48%-a állami kézben volt vagy egészségügyi szervezethez tartozott, míg a fennmaradó 52% magán-szektorban működött. 2000 és 2006 között fokozatosan növekedett a szintetikus dialízis kapillárisok és a high-flux dializátorok felhasználási aránya. Ezen hét év alatt a szintetikus dializátor felhasználás 50%-ról 78%-ra (22% volt cellulóz alapanyagú), míg a high-flux kapillárisok felhasználása 46%-ról 63%-ra (37% volt low-flux) emelkedett (9).

ÁTTEKINTÉS A PERITONEALISAN DIALIZÁLT BETEGEK HELYZETÉRŐL A VILÁGBAN

A PD-kezelés növekedési üteme 2006-ban átlagosan 6% volt a világon, de az egyes országokban jelentős elté-



1. ábra. A dializált és transzplantált betegek arányának változása 2000-2006 között az egész világon

2. táblázat. A magyarországi régiók dialíziskezelésre vonatkozó adatai 2006-ban

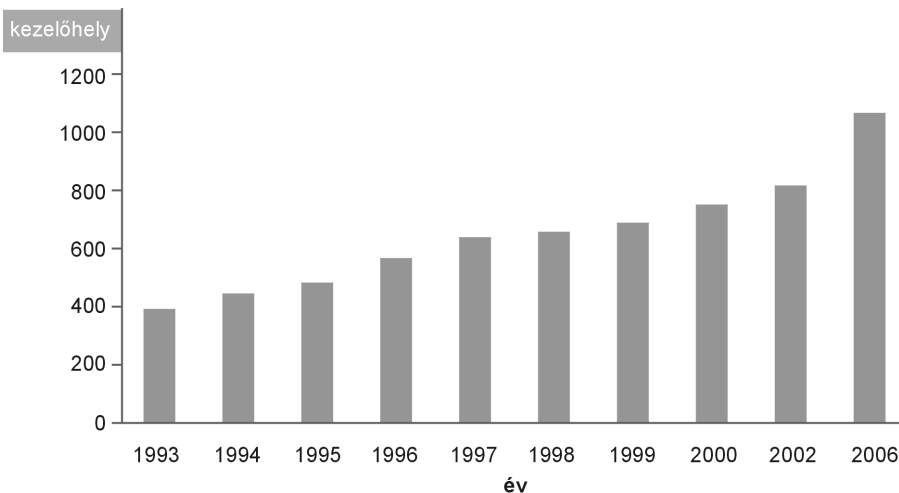
	Lakosság száma (ezer) (2006.12.31)	Dialízis-ellátóhely*	HD kezelőhely*	Betegek/pmp	Betegszám 2006. 12. 31.			Betegszám évi összes		
					Össz.	HD	PD	Össz.	HD	PD
Közép-Magyarország	2873	18	265	496	1426	1264	162	2411	2191	220
Dél-Alföld	1342	12	152	483	649	577	72	1156	1052	104
Észak-Alföld	1525	8	154	498	759	714	45	1312	1259	53
Észak-Magyarország	1251	8	144	636	796	732	64	1278	1197	81
Dél-Dunántúl	968	7	116	551	533	485	48	1053	986	67
Közép-Dunántúl	1107	6	126	529	586	509	77	944	853	91
Nyugat-Dunántúl	999	6	113	629	627	545	82	987	890	97
Összesen	10066	65	1070	537	5376	4826	550	9141	8428	713

*Gyermek-ellátóhelyek és Hemobil is

rések mutatkoztak. Európában általában 5–12% között mozgott, míg Angliában meghaladta a 20%-ot. Az automatával történő kezelési mód (APD) nagyobb arányban fejlődött (évi

8–10%) a folyamatos ambuláns peritoneális dialíziskezeléssel (CAPD) szemben (4–5%). Jelenleg a peritoneális dialízissel kezelt populáción belül az APD aránya a világon 32%. A

PD növekedési ütem – hasonlóan a HD-hez – jelentősen magasabb volt Ázsiában, Latin-Amerikában, Közel-Keleten és Afrikában. Európában csupán 1%-kal nőtt, míg az USA-ban 1%-kal csökkent a PD-vel kezelt betegek aránya (9).

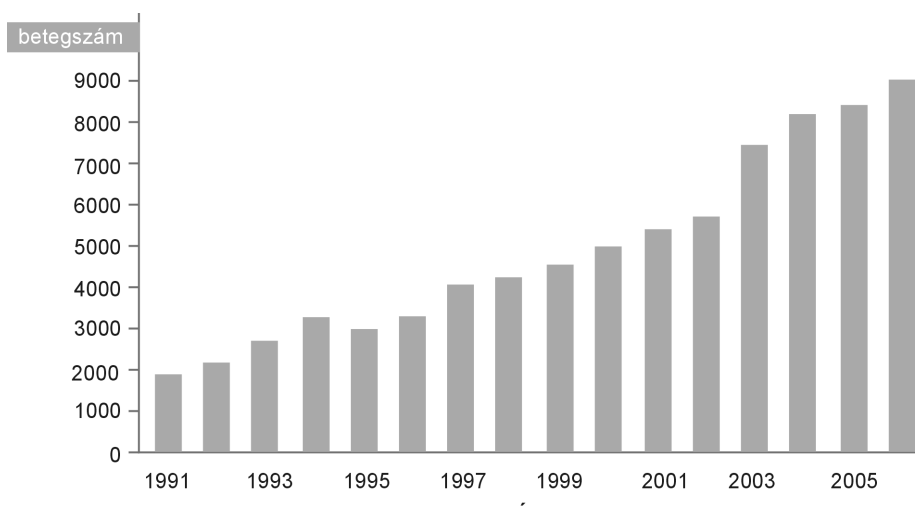


2. ábra. A hemodialízis kezelőhelyek változása Magyarországon

A VESEPÓTLÓ KEZELÉST BIZTOSÍTÓ ELLÁTÓ RENDSZER MAGYARORSZÁGON – DIALÍZIS ELLÁTÓHELYEK

Magyarországon a privát szolgáltatás megjelenése a dialízisellátásban 1989-ben kezdődött és 1997-től már dominánssá (90% felett) vált. A 2. ábra a kezelőhelyek változását mutatja Magyarországon 1993–2006 között.

2006-ban 5 centrumban végeztek gyermek-dialíziskezélést (Budapest, Szeged, Debrecen, Pécs, Miskolc), fel-



3. ábra. A dializált betegek számának alakulása Magyarországon 1991-2006 között (az ábrán az összes dializált beteg – akut és krónikus veseelégtelenség miatt kezelésbe vont – adatai láthatók)

3. táblázat. A dializált betegek száma (akut + krónikus) Magyarországon 2003-2006 között (16, 17)

	2003.	2004.	2005.	2006.
Összes dializált	7450	8096	8401	9141
Új betegek	3323	3571	3908	4046
Betegszám dec.31.				
HD	4367	4702	5078	5376
PD	3935	4262	4624	4826
	432	440	454	550
Veseátültetésre került	305	295	300	280
Meghalt	1671	1894	2148	1982

4. táblázat. Betegszám növekedés mértéke Magyarországon 2003-2006. között, az előző évekhez viszonyítva

	2003/2004	2004/2005	2005/2006	2003/2006
Összes dializált	+8,7%	+3,8%	+8,8%	22,7%
Új beteg	+7,5%	+9,4%	+3,5%	21,8%
Betegszám dec. 31.	+7,7%	+8,0%	+5,9%	23,1%

nőtt betegeket 61 dialízisközpontban kezeltek (köztük az elsősorban mobil ellátást nyújtó Hemobil Kft. is). 45 ellátóhelyen hemodialízis (HD) és peritoneális dialízis (PD) egyaránt választható volt, 15 centrum csak HD-, 1 pedig csak PD-ellátást nyújtott.

A dialízisellátásban 2006-ban 166 nefrológus szakorvos és 326 nefrológiai szakasszisztens dolgozott. A hemodialízis kezelőhelyek száma: 1053, a HD készülékek száma 1274 volt.

A dialíziscentrumok, HD-kezelőhelyek és a dializált betegszámok eloszlását Magyarország 7 földrajzi régiójában a 2. táblázat mutatja. A lakosság számához viszonyított dialízis-ellátóhelyek (dialízisközpont) tekintetében Észak-Alföld alulreprezentált,

de ez a kezelőhelyek vonatkozásában már nem mutat ilyen aránytalanságot. Ebben a régióban volt a legkevesebb PD-kezelő beteg. A HD-kezelőhelyek eloszlása is egyenetlen. Egymillió lakosra átlagosan 93 HD-kezelőhely jut, ennek alapján Közép-Magyarországon is aránytalanul kevesebb a kezelőhely, de ugyanakkor itt kimagasló a PD-vel kezelt betegek száma. Nem egyenletes a különböző régiókban a dializált betegek számának eloszlása sem.

A DIALIZÁLT BETEGEK SZÁMA MAGYARORSZÁGON

2006-ban az akut veseelégtelenség incidenciája 173/pmp, a krónikus ve-

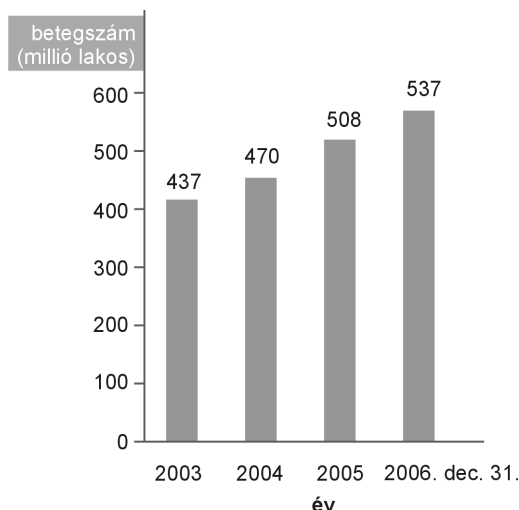
seelégtelensége 222/pmp volt (12-15). A 3. ábrán látható, hogy a dializált betegek száma 1991-től regisztrálva, folyamatosan növekszik (az ábrán az összes dializált beteg – akut és krónikus veseelégtelenség miatt kezelésbe vont – adatai láthatók).

A dialíziskezelt betegek száma évről-évre növekedett, a transplantáltak száma nem változott (3. táblázat). 2003-2006. között a növekedési arány hazánkban 20% körüli volt (4. táblázat), amely lényegében megegyezett a nemzetközi adatokkal (12).

A dialíziskezelésben részesülő végállapotú vesebetegség incidenciája és prevalenciája növekvő tendenciát mutat ugyan, de ezen magyarországi mutatók elmaradnak még a fejlett országok betegségeitől (11). A magyarországi prevalenciát mutatja a 4. ábra, mely prevalencia növekvő, de nem elégséges mértékben. Európában az egymillió lakosra jutó dializált betegek száma 700-ról, 900-ra, az Egyesült Államokban 1000-ról 1200-ra, Japánban pedig 1730-ról 2130-ra nőtt 2001-2006. között (18-20). Ennek oka elsősorban a krónikus veseelégtelenségre vonatkozó nem kellő ismeret és a diagnosztikus tevékenység hiánya lehet. Az elmaradásban más tényezők (morbilitás, vese alapbetegségek, így a diabetes mellitus vagy a hypertonia előfordulási gyakorisága) okozta szignifikáns különbség nem valószínűsíthető.

A peritoneális dialízisprogram jelentősen fejlődött az elmúlt években. Ennek eredményeként örvendetes módon nemcsak a CAPD-kezelő betegek száma növekedett, hanem emelkedett a CAPD-kezelést végző központok száma is. Az automata PD-készülékkel kezelt betegek aránya a peritoneális dialíziskezelésen belül 20,8% volt 2006-ban, mely megfelelő aránynak mondható az egész világon átlagos 32%-hoz képest. Az összes dializált beteg 10%-a részesült peritoneális dialíziskezelésben. Ez az arány is közelít már az európai átlaghoz.

Az egymillió lakosra vonatkoztatott dializált betegszám 2002-ben és 2006-ban is Észak-Magyarországon és Nyugat-Dunántúlon volt a legmagasabb (5. táblázat). Egy-egy régióon belül is



4. ábra. Dializált betegek prevalenciája 2003. és 2006. között Magyarországon

5. táblázat. Dializált betegek prevalenciája Magyarország régiói szerint (2002. október és 2006. december)

	1 millió lakosra jutó dializáltak száma 2002	1 millió lakosra jutó dializáltak száma 2006	Növekedés %-ban
Közép-Magyarország	395	496	20
Dél-Alföld	361	483	25
Észak-Alföld	478	498	4
Észak-Magyarország	508	636	20
Dél-Dunántúl	409	551	26
Közép-Dunántúl	459	529	13
Nyugat-Dunántúl	474	629	25
Magyarország	433	537	19

különbségek mutatkoztak a megyék között, mint pl. Nyugat-Dunántúlon Győr-Moson-Sopron megye dializált beteg prevalenciája 505/pmp, Vas megyében 792/pmp, míg Zala megyében 650/pmp volt. A régióhatárok nem teljesen átjárhatatlanok, de a legfontosabb jellemzők így is megállapíthatóak.

Napjainkban már a dializált betegek döntő többsége az idősök közül kerül ki, ezért a dialízis programban jelentősen megnőtt az idős betegek aránya. 2000-2001-ben az összes dialízissel kezelt beteg átlag életkora valamivel 60 éven felüli volt, míg 2006. végén ez 62,7 év volt. A kezelt betegek 52,4%-a 65 évnél idősebb volt (5. ábra).

VÉRNYERÉSI MÓDOZATOK HEMODIALÍZISBEN

2006-ban az összes hemodializált beteg 77%-a kezdte ideiglenes kanüllel a hemodialízis kezelést (6. táblázat). Ez egyértelműen arra is utal,

6. táblázat. Vérnyerés módja 2006-ban a hemodialízis kezdetén

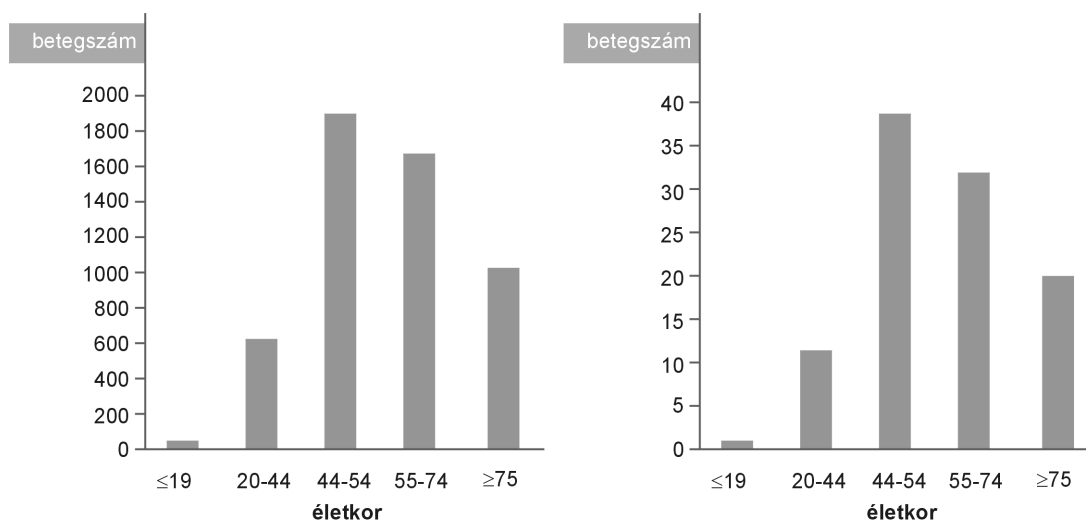
	HD kezdetén [esetszám (%)]
Ideiglenes kanül	2789 (76,9%)
Tartós kanül	137 (3,8%)
A-V graft	2 (0,1%)
A-V fistula	697 (19,2%)

hogy a krónikus veseelégtelenségben szenvedők nagyobb hányada kerül megfelelő előkészítés – nefrológiai gondozás – nélkül krónikus dialízis programba, mely lényegesen rosszabb prognózist jelent a túlélés, a komorbiditási kockázati tényezők és a transzplantációs esélyek szempontjából.

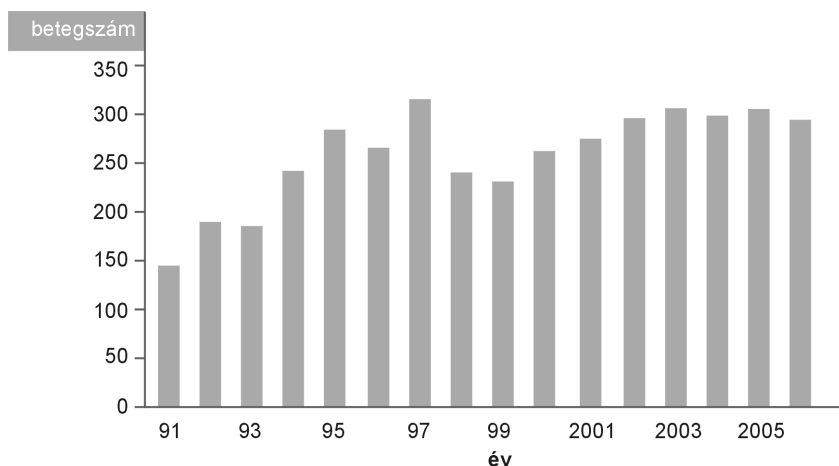
A DIALIZÁLT BETEGEK HALÁLOZÁSA MAGYARORSZÁGON

2006-ban Magyarországon az összes dializált beteg 22-23%-a halt meg. A krónikus programban kezelt betegek halálozási aránya 13% volt. Az elhalálozások 51%-a 90 napon belül történt. Ehhez a számhoz magyarázatul szolgál, hogy a 90 napon belüli fogalom a krónikus program megkezdését ugyan jelentheti, de még nem krónikusan dializált betegről van szó, amely meghatározást a kezelés 91. napjától használjuk. Az akut veseelégtelenség miatti dializált betegek mortalitása 40%-os volt.

A krónikus dialízis kezelésben részesülő betegek (HD+PD) halálozása hazánkban 2001-ben 13,8%, 2006-ban 13% volt. Az idős és diabeteses betegek növekvő aránya ellenére nem növekedett az éves mortalitás, amely mindenképpen jó eredményként értékelhető vesebetegeink ellátásában.



5. ábra. A dializált betegek életkor szerinti megoszlása 2006. december 31-én



6. ábra. Veseátültetések Magyarországon 1991–2006 között

VESETRANSZPLANTÁCIÓ

A veseátültetések száma az utóbbi években stagnált (6. ábra). A várólistán lévő betegek száma 2006-ban 919 volt, mely a krónikus betegek 17,2%-át jelentette. Sajnálatos, hogy a transzplantációra váró betegek száma is csökkenést mutatott. Ez a tény biz-

tosan összefügg azzal, hogy a dializált populáció idősödik, egyre több kísérőbetegség jelenik meg és egyre magasabb a cukorbetegségek száma. Az élődonor transzplantáció is jelentősen elmaradt (7. táblázat) a cadaverből származó vesék beültetésétől, illetve az elvárhatótól (13-15).

ÖSSZEFOGLALÁS

Magyarországon 2006-ban a dializált betegek számának növekedése 6%-os volt. Az egymillió lakosra vonatkozó dializált betegszám még jelentősen elmaradt az európai átlagtól és országon belül is különbségek mutatkoztak a régiók között. A CAPD betegszám növekedett, elérte a 10%-ot. Annak ellenére sem növekedett az éves mortalitás, hogy a diabeteses betegek száma és az átlagéletkor növekedett.

A krónikus vesebeteg ellátásban – hasonlóan a külföldi tapasztalatokhoz – néhány fontos tényező szem előtt tartásával javítható a betegek életminősége és túlélése. Ezek közül a legfontosabb az időben megkezdett hatékony nefrológiai gondozás, és a törekvés a társszakmákban az időben kezdeményezett nefrológiai szakvizsgálatok elvégzésére. A rendszeres háziorvosi továbbképzések hívhatják fel a figyelmet a vesebetegek közös, adekvát gondozásának jelentőségére. A vesetranszplantáció arányát, azon belül is az élődonoros veseátültetések számát növelni kell (18-20).

Ahhoz, hogy a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek körében a mortalitás csökkenthető legyen, a coronaria betegségek, a pangásos szív-elégtelenség, a diabetes és anaemia megfelelő kezelésére és lehetőség szerinti megelőzésére kell fókuszálni, melyek a közel jövő megoldandó feladatai.

7. táblázat. A vesetranszplantációk formái Magyarországon 2006-ban

	Élődonoros vese	Cadaver vese	Összesen
Budapest	12	138	150
Debrecen	–	43	43
Pécs	2	44	46
Szeged	2	39	41
Összesen	16	264	280

Irodalom

- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164(6):659-63.
- Boleslaw R. Highlights of the epidemiology of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1):4-10.
- Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12):3736-41.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):1-12.
- Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2000; 57(S74):39-45.
- Maekawa K, Shoji T, Emoto M, et al. Influence of atherosclerosis on the relationship between anaemia and mortality risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(7):2329-2336.
- Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(3):392-401.
- Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(12):2587-93.

9. ESRD Patients in 2006 A Global Perspective. Fresenius Medical Care, www.fmc-ag.com
 10. Just PM, de Charro FT, Tschosik EA, Noe LL, Bhattacharyya SK, Riella MC. Reimbursement and economic factors influencing dialysis modality choice around the world. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(7):2365-73.
 11. Kiss I. A vesebetegség és a veseelégtelenség epidemiológiája Magyarországon. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2002; 7:278-279.
 12. Kiss I, Szegedi J, Kiss É, Kulcsár I, Ladányi E, Nagy J. A végállapotú krónikus veseelégtelenség és a vesepótló kezelés helyzet- és jövőképe Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6:153-163.
 13. Járay J. és Hídvégi M. A hazai vesepótló kezelések eredményei I-V., Magyar Nephrológiai Társaság, 1993/94, 1995/96, 1997, 1998, 1999, 2000.
 14. Járay J. és Hídvégi M. A hazai vesepótló kezelések eredményei VII., Magyar Nephrológiai Társaság, 2001.
 15. Kiss I. A dialíziskezelés útmutatója (MNT-ADU'98). A Magyar Nephrológiai Társaság Szakmai irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:115-219.
 16. Járai J, Hídvégi M. Magyar Nephrológiai Társaság Vesebeteg Regisztere, 2001. www.nephrologia.hu
 17. Kiss I. Országos Erythropoietin Koordináló Központ: Becsült 2002. évi adat: az erythropoietinnel kezelt betegek 2002. évi adataiból számítva, 2002.
 18. Lin CL, Wu MS, Hsu PY, Huang CC. Improvement of clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on hemodialysis. *Ren Fail* 2003; 25(3):455-64.
 19. Gallego E, López A, Lorenzo I, et al. Influence of early or late referral to nephrologist over morbidity and mortality in hemodialysis. *Nefrologia* 2003; 23(3):234-42.
 20. Wu MS, Lin CL, Chang CT, Wu CH, Huang JY, Yang CW. Improvement in clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on maintenance peritoneal dialysis. 2003; 23(1):39-45.
-

Metabolikus szindróma és a vesék

Metabolic syndrome and the kidney

Nagy Judit¹, Kovács Tibor¹, Vas Tibor¹, Balázs Endre², Késői István¹, Pintér István¹, Sági Balázs¹, Wittmann István¹

¹PTE ÁOK II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum

²Megyei Jogú Város Kórháza, Gerontológiai Osztály, Nagykanizsa

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (5):173-177.

ÖSSZEFOGLALÁS A metabolikus szindróma, melyet az obesitas, szérumban lipid eltérések, magas vérnyomás és cukoranyagcsere-zavar jellemez világszerte gyakori betegség. Előfordulása állandóan növekszik. Az obesitas és maga a metabolikus szindróma is szignifikáns rizikófaktorai a krónikus vesebetegségek keletkezésének és progressziójának. Az emelkedett testtömeg index és főleg a visceralis obesitást jelző indexek: a magasabb derék körfogat és derék-csípő hányados független előrejelzői nemcsak a krónikus vesebetegségek kialakulásának, de a végstádiumi veseelégtelenség bekövetkezésének is. Az obesitas valószínűleg ki kapcsolatot van a megnövekedett glomerulus filtrációs rátával, a vese vérátáramlás növekedésével, a glomerulomegalia és, extrém esetben, focalis segmentalis glomerulosclerosis kialakulásával. Kiemelt tudományos jelentősége van annak, hogy a metabolikus szindróma vesekárosító hatásmechanizmust megismerjük, és minél előbb meg kell határozni a prevenció és a terápia lépéseket, melyekkel a krónikus vesebetegségek kialakulása és progressziója megakadályozható.

Kulcsszavak: dyslipidaemia, krónikus vesebetegség, metabolikus szindróma, obesitas

SUMMARY The metabolic syndrome, which is characterized by obesity, serum lipid alterations, hypertension and abnormalities of glucose metabolism is very common worldwide and its prevalence is continuously increasing. Obesity and metabolic syndrome have been recognized as significant risk factors for the development and progression of chronic kidney disease. High body mass index and mainly the indexes of visceral obesity: increased waist circumference and increased waist to hip ratio are independent predictors of chronic kidney disease and end stage renal disease. Obesity is associated with increased glomerular filtration rate and renal blood flow, glomerulomegaly and in extreme cases focal segmental glomerulosclerosis. Research priorities in the future should be the determination of the pathomechanism underlying the association between metabolic syndrome and chronic kidney disease as well as strategies for the prevention and slowing down the progression of chronic kidney disease in metabolic syndrome.

Key words: dyslipidaemia, chronic kidney disease, metabolic syndrome, obesity

BEVEZETÉS

A metabolikus szindróma bizonyos cardiovascularis rizikófaktorok, elsősorban a magas vérnyomás, cukoranyagcsere-zavar, obesitas és dyslipidaemia halmozódása. A metabolikus szindrómát alkotó faktorok összetételére vonatkozóan többféle javaslat lé-

teznek (1). A leggyakrabban használt két kritériumrendszert (2, 3). az 1. és 2. táblázatban összegeztük, jellemző vonásait pedig a közelmúltban *Jermendy* (4) és magunk (5) is összehasonlítottuk. Az utóbbi időben a metabolikus szindróma létét és fontosságát többen kritizálták, még a szindróma „atyja”, *Reaven* is írt egy

Levezetési cím:

Dr. Nagy Judit
PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és
Nefrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: judit.nagy@aok.pte.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A metabolikus szindróma és a krónikus vesebetegségek (chronic kidney disease, CKD) Az obesitas és a metabolikus szindróma, valamint a krónikus vesebetegségek kapcsolata Az obesitas, a metabolikus szindróma és a vesemegbetegedés kapcsolatának patomechanizmusa

közleményt a következő szarkasztikus címmel: „*The metabolic syndrome: requiescat in pace*” (6). Világszerte általános az egyetértés azonban abban, hogy bár a metabolikus szindróma definíciója valószínűleg tudományos célokra kevésbé alkalmazható, a mindennapi gyakorlatban az epidemiológiai jellegű vizsgálatoknál nagyon jó szol-

1. táblázat. A metabolikus szindróma diagnózisának feltételei a WHO kritériumrendszere szerint (2)

- Inzulinrezisztencia, amelyet a következők valamelyikével identifikálunk:
 - 2-es típusú diabetes mellitus
 - emelkedett éhgyomri vércukorszint
 - csökkent glükóztolerancia
 - pozitívitas hyperinsulinaemiás-euglykaemiás clamppel
- Plusz bármely kettő:
 - antihypertensiv kezelés és/vagy vérnyomás >140/90 Hgmm
 - szérumtriglicerid-szint >1,7 mmol/l
 - szérum-HDL-koleszterin-szint: férfi <0,9 mmol/l; nő <1,0 mmol/l
 - testtömegindex >30 kg/m² és/vagy derék-csipő hányados >0,9 (férfi) >0,85 (nő)
 - vizelettel ürített albuminszint >20 µg/min vagy albumin/kreatinin > 30 mg/g

2. táblázat. A metabolikus szindróma diagnózisának feltételei az ATPIII. kritériumrendszere szerint (3)

- Három paraméter kell az alábbiak közül:
- abdominalis obesitas derékkörfogat
 - férfi >102 cm
 - nő > 88 cm
 - szérumtriglicerid-szint: >1,7 mmol/l
 - szérum HDL-koleszterin-szint
 - férfi <1,04 mmol/l
 - nő <1,29 mmol/l
 - vérnyomás > 130/85 Hgmm
 - éhgyomri vércukor >6,1 mmol/l

gálatot tesz. A szindróma hazai „atyja”, *Halmas* könyve 3. kiadásának előszavában hasonlóan nyilatkozik: „tapasztalataink arról győztek meg bennünket, hogy e klinikai entitás gyakorlati realitás” (7).

A METABOLIKUS SZINDRÓMA ÉS A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGEK (CHRONIC KIDNEY DISEASE, CKD)

A metabolikus szindróma és a krónikus vesebetegségek kapcsolata két gyakori betegség összefüggéseit jelenti, mindkét betegség előfordulásának egymással összefüggő folyamatos lassú emelkedésével (8-12). A metabolikus szindrómás betegek száma az utóbbi időben kezdett el drámaian nő-

3. táblázat. A krónikus vesebetegségek előfordulása az USA-ban a betegség stádiumai alapján (21)

Stádiumok	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Krónikus vesebetegek száma
1	≥90	5 900 000
2	60-89	5 300 000
3	30-59	7 600 000
4	15-29	400 000
5	<15	300 000

vekedni. A legelső nagy epidemiológiai felmérésen alapuló adat az USA-ból, a Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) programból származott, mely szerint az USA-ban a felnőtt lakosság 24%-a metabolikus szindrómás és az előfordulás a kora (20 éveseknél 6,7, de >70 éveseknél 42%) és a súllyal együtt nő (normalsúlyúaknál 5%, túlsúlyosaknál 22%, elhízottaknál 60%) (13, 14). 2000-től 2004-ig ugyanezen beteganyagban az előfordulás 24%-ról 27%-ra nőtt (15). Amerikai indiánoknál a metabolikus szindróma előfordulása még magasabb, 37,7% (16). Ázsiai népekről is rendelkezünk már néhány adattal. A közelmúltban közölt vizsgálatok szerint Japánban a metabolikus szindróma a felnőtt lakosság 12,8%-ában, Kínában 15,4%-ában mutatható ki (17, 18). Hazánkban a metabolikus szindróma előfordulása 11,5% (19).

Az 1980-as években kezdték el hangsúlyozottan figyelni a CKD előfordulását az USA-ban; a számadatokat összességében és a CKD-nek a vese-funkción alapuló stádiumbeosztása alapján is megadták (20). Az 1988-tól 1994-ig terjedő időszakban az USA felnőtt lakosságának 10%-ában találtak CKD-t. A CKD stádiumain alapuló amerikai adatokat a 3. táblázatban összegeztük (21). 1999-2004 között a CKD előfordulása az USA-ban már 13%-ra nőtt. Az amerikai indiánoknak ugyanakkor 17,8%-a bizonyult krónikus vesebetegnek (16). Japán keresztmetszeti vizsgálat szerint a felnőttek 13,7%-a, Kínában 17,7%-a szenved CKD-ben (17, 22).

Az utóbbi időben néhány keresztmetszeti, majd prospektív tanulmány már a metabolikus szindrómás betegekben előforduló CKD számát ha-

sonlította össze nem metabolikus szindrómás betegekével. Az egyes eredmények összehasonlítása nem könnyű a metabolikus szindróma nem egységes definíciója, a relatív rizikó számolásának különbözősége, illetve egyes közleményekben csak a relatív rizikó, másokban csak a százalékos előfordulás ismertetése miatt. Mindazon nehézségek ellenére először az USA-ban, majd ázsiai országokban (Japán, Kína, Thaiföld, Irán) készült vizsgálatok is egyértelműen igazolták, hogy a metabolikus szindrómás betegekben a CKD gyakrabban fordul elő, mint a nem metabolikus szindrómás egyedekben (16-18, 22-30). Az előfordulás rizikója és százalékos aránya a metabolikus szindróma meglévő komponenseinek számával arányosan nő. A 4. táblázatban *Chen és munkatársainak* számszerű eredményeit tüntettük fel, mivel a két vizsgálatban az USA és Kína felnőtt lakosságának összehasonlítására ugyanaz a szerző közel azonos metodikát használt (22, 27). A táblázatban látható, hogy bár a tendencia azonos, Kínában a metabolikus szindróma mellett (lásd előbbre) az ezen beteganyagban kialakuló vesekárosodás is kisebb arányban fordul elő, mint az USA-ban.

AZ OBESITAS ÉS A METABOLIKUS SZINDRÓMA, VALAMINT A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGEK KAPCSOLATA

A metabolikus szindróma paramétereit közül a kóros cukoranyagcsere-zavar, elsősorban a diabetes mellitus és a magas vérnyomás vesekárosító hatása régóta ismert. Ezért közleményünkben elsősorban a másik két komponens, az obesitas és a dyslipidaemia vesékre gyakorolt hatásával foglalkozunk.

Sokak szerint a metabolikus szindróma kialakulása az elhízással kezdődik. Az obesitást ma már a CKD független rizikófaktorának tartják, melyet több összefoglaló közlemény részletez (11, 32-38). Újabban *Ejerblad és munkatársai* azt is kimutatták, hogy főleg a korai életkori magas testtömeg-indexből (body mass index, BMI) lehet a szérum kreatinin felnőttkori emelkedésére következtetni (39). A Framingham tanulmány szerint is a BMI egyike azoknak a faktoroknak, melyekből a CKD létrejöttét meg lehet jósolni (40). A BMI nem csak a krónikus vesebetegség érintettség tényét, de a végstádiumú vesebetegség (end stage renal disease, ESRD) kialakulásának valószínűségét is megjósolja; az ESRD rizikója főleg akkor nő, ha kaukázusi egyéneknél a BMI 25 kg/m²-nél, ázsiai egyedeknél pedig 22 kg/m²-nél magasabb (41, 42). Hsu és munkatársai <40 éveseknél szorosabb kapcsolatot találtak a BMI és az ESRD létrejötté között, mint a 40 évnél idősebbeknél, ami azonban annak is tulajdonítható, hogy számos idős egyén meghal (elsősorban cardiovascularis okok miatt), mielőtt veséi teljesen tönkremennének (42). A BMI és az ESRD közötti kapcsolat akkor is megmarad, ha az eredményeket diabéteszre és magas vérnyomásra korrigálják (43). A testsúlyfelesleggel rendelkező betegek vesefunkciója még gyorsabban csökken, ha egy primer vesebetegségben, pl. IgA-nephropathiában is szenvednek (44, 45). Uninephrectomizált egyének vesefunkciója is főleg akkor csökken, és főleg akkor lesznek proteinuriássá, ha túlsúlyosakká válnak (BMI-jük 25 kg/m²-nél magasabb lesz). Ezzel párhuzamosan prospektív kontrollált tanulmányban krónikus proteinuriás betegeknél azt is bebizonyították, hogy a súlycsökkentés hatására a proteinuria csökken.

A renalis történéseket a BMI-nél is jobban jelzik azonban a visceralis obesitas indexei: a derék körfogata, vagy a derék-csípő hányados. Még svány egyéneknél is nagyobb a microalbuminuria kialakulásának és a GFR csökkenésének a valószínűsége, ha a derék-csípő hányadosuk magasabb (46).

4. táblázat. A krónikus vesebetegségek előfordulása metabolikus szindrómában

		Krónikus vesebetegségek előfordulása			
		Chen, USA (27)		Chen, Kína (22)	
		%	RR	%	RR
Ha metabolikus szindróma fennáll		–	2,6	11	1,64
Metabolikus szindróma komponenseinek száma alapján	0	0,3	–	1,4	–
	1	0,9	–	2,5	1,51
	2	2,9	2,21	2,8	1,50
	3	4,9	3,38	4,3	2,13
	4	7,0	4,23	6,7	2,72
	5	9,2	5,85		

A krónikus vesebetegség és az obesitas kapcsolata tehát ma már egyértelmű. Azonban az obesitas mellett minél több komponense fordul elő egy betegben a metabolikus szindrómának, annál valószínűbb, hogy microalbuminuriás vagy krónikus vesebeteg lesz az illető; pl. az ARIC vizsgálatban a glomerularis filtrációs ráta (GFR) csökkenésével a metabolikus szindróma komponenseinek száma, és az inzulinrezisztenciát mérő HOMA index is szoros kapcsolatot mutatott (28).

Még kevesebb adattal rendelkezünk a metabolikus szindróma egy másik gyakori komponense, a dyslipidaemia vesekárosító hatásáról. A hypertriglyceridaemia és az alacsony HDL-koleszterin-szint úgy tűnik, hogy a CKD előfordulásának és progressziójának is független rizikófaktorai (47, 48). Az előbbieken már említett vizsgálatban *Chen és munkatársai* is hasonló eredményre jutottak (27). Az a tény, hogy a sztatinkezelés lassíthatja a vesebetegség progresszióját, szintén a dyslipidaemia fontos szerepére utal a vesekárosodás kialakulásában és fokozódásában (49).

AZ OBESITAS, A METABOLIKUS SZINDRÓMA ÉS A VESEMEGBETEGEDÉS KAPCSOLATÁNAK PATOMECHANIZMUSA

A közelmúltban derült ki, hogy a hasi zsírszövet egy aktív endocrin szerv, mely többek között gyulladáshoz mediátorokat termel. Számos kutató valószínűsíti, hogy a metabolikus

szindrómások vesekárosodásának kialakulásában ezek a gyulladást okozó citokinek tevékenyen részt vesznek (32, 50). Emellett a vesetokon belül felszaporodott zsírszövet mechanikusan, a vesék parenchymájának, valamint a bevezető és kivezető ereknek a kompressziójával is károsíthatja a vesék működését.

A visceralis obesitas és a hozzá kapcsolódó inzulinrezisztencia nemcsak kompenzáló hyperinsulinaemiához vezet, de a vesékben a RAS nem megfelelő aktivációját, oxidatív stresszt és gyulladást, károsodott nyomás/nátrium-ürítést, a vérnyomás sószenzitivitását és aldosteron túlsúlyt okoz (38, 51). Nő a GFR, a renalis vérátáramlás és a glomerularis hypertonia; renalis vazokonstriktió és endothelialis diszfunkció alakul ki (11). Szövettanilag a glomerularis mátrix megszaporodása és expanziója mutatható ki következményes glomerulomegaliával, podocyta-károsodással, extrém esetben focalis segmentalis glomerulosclerosis (52).

A túlsúlyos egyének célszerveinek inzulinrezisztenciája és ugyanezen egyénekben az inzulin hatására létrejövő nátriumreabszorpció-növekedés és a vérnyomás sószenzitivitává válása elmentmondásosnak tűnik. Azonban kiderült, hogy az obes egyénekben a vesék megőrzik inzulinérzékenységüket szemben az izomzattal és a májjal (53). A vesékhez hasonlóan viselkedik az idegrendszer is.

Bár kezdetben kétségbe vonták az obesitas, az inzulinrezisztencia és a magas vérnyomás kapcsolatát, újab-

ban egyértelművé vált az inzulinérzékenység és a 24 órás vérnyomásértékek közötti összefüggés (54). A hipertóniás betegek sokkal gyakrabban inzulinrezisztensek, mint a normotensióosok és inzulinrezisztenciájuk a visceralis obesitas fokával arányos. Nem találtak azonban kapcsolatot a subcutan zsírszövet mennyisége és az inzulinrezisztencia között. A visceralis zsírszövet csökkentése, pl. sebészeti úton, az inzulinrezisztencia javulásával járt.

A metabolikus szindróma és krónikus vesebetegségek közötti kapcsolat patomechanizmusában kiemelkedő szerepe van az oxidatív stressznek. A nagyfokú sóbevitel okozta inzulinrezisztencia csökkenthető, ha az állatok szabadgyök-kötő szert kapnak. Érdekes újabb adat, hogy a szabadgyök-kötő szerekhez hasonlóan viselkedik a spironolacton is (55). Ugyanis a vis-

ceralis zsírszövet egy faktort termel, mely fokozza az adrenocorticalis sejtek aldosteron elválasztását. Elképzelhető, hogy az aldosterontermelődes blokkolását spironolactonnal a későbbiekben a metabolikus szindróma renalis szövődményeinek kivédésére is fel lehet majd használni.

Összefoglalva az elmondottakat, a metabolikus szindróma és a CKD kapcsolata egyértelműen igazolódott számos eltérő szociális és gazdasági rendszerű országban egyaránt. Mivel a metabolikus szindróma előfordulásával együtt a CKD-ben szenvedő betegek száma is állandóan nő és már ma is súlyos népegészségügyi problémát jelentenek szerzte a világban, további sürgős vizsgálatok szükségesek arra vonatkozóan, hogy a metabolikus szindróma vesekárosító hatásának pa-

tomechanizmusát pontosan megismerjük és ezt a tudást a kezelések tervezésében felhasználhassuk. Szükség lenne nagy beteganyagot felölelő olyan vizsgálatokra is, melyek a metabolikus szindróma kezelésének hatását mérik fel a CKD előfordulására és a vesekárosodások progressziójára. Mivel a metabolikus szindrómában szenvedő betegek száma, és így valószínűleg a krónikus vesekárosodottak száma hazánkban is folyamatosan nő, számunkra is kiemelt fontosságú e téma napirenden tartása. Ez gyakorlatban elsősorban a metabolikus szindrómás betegek korai felismerését, vesefunkciójuk rutinszerű vizsgálatát, veseérintettség esetén nefrológiai konzíliumot és a metabolikus szindróma komponenseinek agresszív kezelése mellett szükség szerint „vesevédő” megfontolások beiktatását is jelenti.

Irodalom

1. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
2. World Health Organization, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
3. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III): *JAMA*. 2001; 285:2486-2497.
4. Jermendy Gy. Metabolikus szindróma és az evidenciák. *Metabolizmus*. 2004; 4:179-184.
5. Wittmann I, Molnár GA, Wagner L és mtsai. A metabolikus szindróma két koncepciójának összehasonlítása: WHO-kritériumok és ATP III feltételrendszer. *Diabetologia Hungarica*. 2005; 8:263-272.
6. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005; 51:931-938.
7. Halmos T, Kantzky L, Suba I (szerk.). *Metabolic syndrome*. Medicina, Budapest 2005 (3. kiadás).
8. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:S81-S85.
9. Mallamaci F, Leonardis D, Tripepi G. The metabolic syndrome and chronic kidney disease epidemics: severing the link? *Port J Nephrol Hypertens*. 2007; 21:71-76.
10. Peralta CA, Kurella M, Lo JC, Chertow GM. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15:361-365.
11. Ritz E. Metabolic syndrome and kidney disease. *Blood Purif*. 2008; 26:59-62.
12. Ritz E. Metabolic syndrome: an emerging threat to renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:869-871.
13. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA*. 2002; 287:356-359.
14. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003; 163:427-436.
15. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care*. 2004; 27:2444-2449.
16. Lucove J, Vupputuri S, Heiss G és mtsai. Metabolic syndrome and the development CKD in American Indians: the strong heart study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51:21-28.
17. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int*. 2006; 69:369-374.
18. Zhang L, Zuo L, Wang F. és mtsai. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clin. Proc*. 2007; 82:822-827.
19. Császár A, Kékes E, Ábel T, et al. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population. *Blood Pressura*. 2006; 15:101-106.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:S1-S266.
21. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:180-188.
22. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004; 140:167-174.

23. Kaysen GA. Metabolic syndrome and renal failure: similarities and differences. *Panminerva Med.* 2006; 3:151-164.
24. Sedor JR, Schelling JR. Association of metabolic syndrome in nondiabetic patients with increased risk for chronic kidney disease: The fat lady sings. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1880-1882.
25. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int.* 2007; 71:719-720.
26. Tuttle KR. Renal manifestations of the metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:861-864.
27. Chen J, Gu D, Chen C-S, Wu X, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:1100-1106.
28. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:2134-2140.
29. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48:383-391.
30. Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:976-983.
31. Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, et al. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res.* 2007; 30:10.
32. Schelling JR, Sedor JR. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance? *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2773-2774.
33. Kwan BCH, Murtaugh MA, Beddhu S. Associations of body size with metabolic syndrome and mortality in moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:992-998.
34. Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: The weight of the evidence. *Adv Chr Kidney Dis.* 2006; 13:365-373.
35. Hollenberg NK. Obesity and the kidney: why is the kidney at risk? *Kidney Int.* 2007; 71:187.
36. Chertow GM, Hsu C, Johansen KL. The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1501-1502.
37. Abrass CK. Overview: Obesity: What does it have to do with kidney disease? *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2768-2772.
38. Wahba IM., Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:550-562.
39. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1695-1702.
40. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004; 291:844-850.
41. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65:1870-1876.
42. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144:21-28.
43. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology.* 2003; 14:479-487.
44. Bonner F, Deprele C, Sassolas A, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37:720-727.
45. Morales E, Valero MA, Leon M, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:319-327.
46. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J. Kidney Dis.* 2003; 41:733-741.
47. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 51:1908- 1919.
48. Muntner P, Coresh J, Smith JC, et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.* 2000; 58:293- 301.
49. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001; 59:260-269.
50. Jung EL, So YC, Wooseong H, et al. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults. *Am J Hypertens.* 2007; 20:1189-1194.
51. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2816-2827.
52. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498-1509.
53. Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension.* 1989; 14:367-374.
54. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, et al. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure. *Hypertension.* 2000; 35: 864-868.
55. Nagase M, Yoshida S, Shibata S, et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:3438-3446.

A folyamatos erythropoietin receptor aktiváló (CERA) klinikai alkalmazásának eredményei. II.

Results of clinical use of Continuous Erythropoietin Receptor Activators (CERA). II.

Szabó J Attila, Pásti Krisztina, Reusz György

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika és MTA Nephrológiai Kutatólabor

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (5):178-183.

ÖSSZEFOGLALÁS A renalis anaemia kezelésében az elmúlt években több változás is történt. Ajánlások születtek az optimális hemoglobin- (Hb-) értékekre és új erythropoiesist stimuláló anyagok kerültek bevezetésre a klinikumba. Ezek közül a legújabb a folyamatos erythropoietinreceptor-aktivátor (CERA). Jelen dolgozatunkban az eddigi klinikai vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze. Elemezzük a CERA hatékonyságát a renalis anaemia kezelésében predializált és dializált betegeken. Bemutatjuk továbbá egyéb klinikai alkalmazási lehetőségeit és a megfigyelt extrahemopoieticus hatásait.

A számos klinikai vizsgálat alapján megállapíthatjuk, hogy a CERA egy jó és biztonságos kezelési lehetőség a renalis anaemia terápiajában.

Kulcsszavak: erythropoietin, erythropoiesis, anaemia, folyamatos erythropoietinreceptor-aktivátor

SUMMARY In recent years treatment of renal anemia has been changed. New guidelines defined the optimal hemoglobin levels and new erythropoiesis stimulating agents were developed. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA) is the youngest member of these drugs. In this review we summarize our recent knowledge about the clinical use of CERA. We also discuss the safety and efficacy of CERA in the treatment of anemia in chronic renal failure patients and patients on dialysis. Moreover we point out other clinical use of CERA and show the extrahemopoietic effect of the drug. Taken together the results of several clinical investigations CERA is a new, safe and potent treatment possibility in the management of renal anemia.

Key words: erythropoietin, erythropoiesis, anemia, continuous erythropoietin receptor activator

A RENALIS ANAEMIA KEZELÉSÉNEK TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉSE

A krónikus és végállapotú veseelégtelenség számos szövődménye közül az egyik a krónikus anaemia, amelynek hátterében a vese által termelt erythropoietin (EPO) hiánya áll. Az 1980-as évek végétől az EPO, majd az egyéb erythropoiesistimuláló ágensek beke-
rültek a mindennapi gyakorlatba, és az uramiás anaemia kezelésének alapja az EPO-szubsztitúció lett. Napjainkra az

egyszerű, mechanikus EPO-pótláson is túllépett a gyakorlat. Felismertük, hogy az anaemia az egyik legfontosabb és kezelhető cardiovascularis rizikófaktor (1). A vesebetegséggel járó anaemia jelentősen befolyásolja a betegek morbiditását és mortalitását és csökkenti életminőségüket is (2). Felismerve az anaemia központi szerepét a morbiditásban és mortalitásban, nemcsak a mechanikus korrekcióra törekszünk, hanem az optimális hemoglobin- (Hb-) szint fontosságát is fel-

Levelezési cím:

Dr. Szabó J Attila
I. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem
1083 Budapest, Bókay u. 53.
E-mail: szabat@gyer1.sote.hu

RÖVID TARTALOM

A renalis anaemia kezelésének történeti áttekintése
CERA hatása klinikai vizsgálatokban
A CERA-val kapcsolatos egyéb ismeretek
A CERA további klinikai és kísérletes használata

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA-T046155-F048842-F042563 és az ETT 435/2006 pályázatok támogatásával készült.

ismertük és erre megszülettek az ajánlások (1. táblázat) (3). Igazolódtott, hogy az optimális szinten tartott Hb-koncentráció mellett javul a betegek életminősége, csökken a betegek fáradékonysága és így növekszik terhelhetőségük és javulnak kognitív funkcióik is (4). További előnyt jelentett, hogy csökkent a transzfúziók száma, így a nem kívánt transzfúziós szövődmények előfordulása is.

A Hb-szint szoros kontrollja a jelenleg elérhető kezelésekk mellett, komoly

1. táblázat. Hemoglobin célértékek az uraemiás anaemia kezelésében

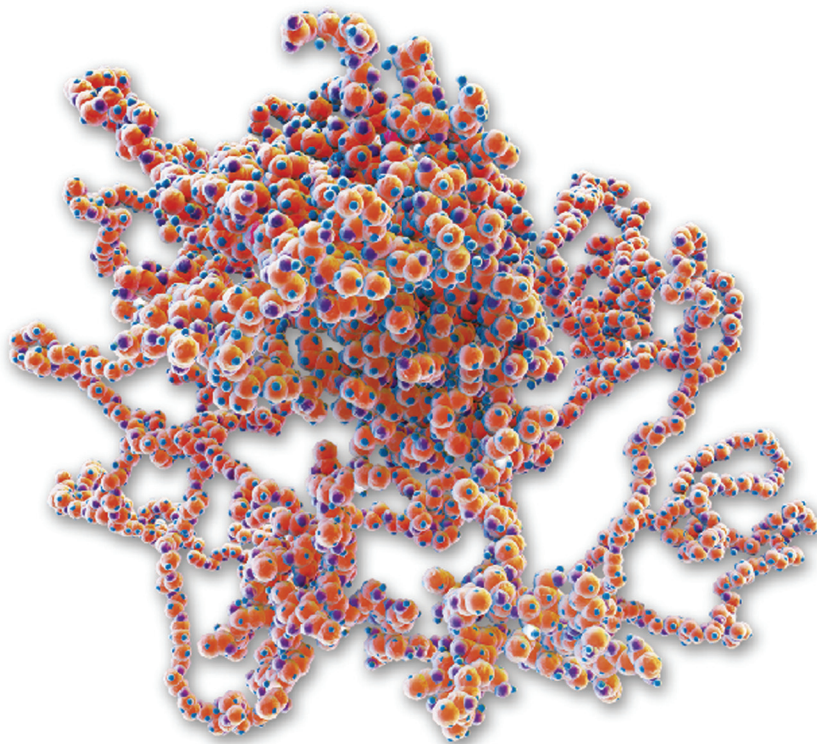
(Am J Kidney Dis. 2006 May; 47(5 Suppl 3), Am J Kidney Dis. 2007 Sep; 50(3):471-530., Nephrol Dial Transplant. 2004 May; 19 Suppl 2., a Magyar Nephrologiai Társaság szakmai irányelve. MANET-EPO 2008)

Szakmai protokoll	Ország	Év	Cél Hb (g/l)
MANET EPO	Magyarország	2008	>110 (betegek >85%) <140
National Kidney Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI)	Egyesült Államok	2007	110-120 (<130)
European Best Practice Guidelines (EBPG)	Európa	2004	>110
British Renal Association (BRA)	Egyesült Királyság	2002	≥100
Health Care and Financing Administration (HCFA)	Egyesült Államok	2000	103-120
Caring for Australians with Renal Impairment (CARI)	Ausztrália	2003	120-140

terhet ró az ellátó személyzetre. A figyelem ezért arra irányult, hogy a hormon adagolását ritkítani, illetve, hogy a Hb-szintben észlelhető ingadozásokat csökkenteni lehessen. A klinikai gyakorlatba először bevezetett EPO-k heti 1-3 alkalommal intravénásan, intraperitoneálisan vagy subcutan adagolva megbízhatóan rendezték a vesebetegek anaemiáját. Az első generációs EPO-k subcutan (sc.) adása közben megfigyelték azonban, hogy nemcsak az összdózisigény csökken mintegy 20–25%-kal az intravénás (iv.) adáshoz képest, hanem az adagolási intervallumot is ritkítani lehetett (5-9). A fenti kezelés jól tolerálható, de gyakori adagolása miatt a betegek egy jelentős arányánál – legalább epizodikusán – compliance-probléma előfordul. További problémát jelent, hogy nagy felmérések szerint az uraemiás betegek nem elhanyagolható hányadának Hb-szintje EPO-kezelés mellett sincs tartósan a célként kijelölt tartományban (10). Ennek hátterében egyebek mellett a vashiány, krónikus gyulladás, csontanyagcsere-zavar, továbbá az első generációs EPO-készítmények rövid hatástartama, valamint az említett non-compliance áll. Ez utóbbi leginkább a peritoneális dialízis kezelésben részesülő betegek esetén jelentkezik, mivel ezen betegek subcutan maguk adagolják az EPO-t, mely nagyobb odafigyelést igényel, és esetenként nagyobb fájdalommal is járhat. *Wazny és munkatársai* által peritoneális dialízisben részesülő subcutan EPO-kezelésben lévő betegek körében készített felmérés alapján a nem együttműködő betegek aránya 35% volt. Non-

compliance hátterében a szerzők független prediktorként a dialízis elmulasztását, a felsőfokú végzettséget és a fiatalabb életkort találták (11). A fenti adatokból egyenesen következik, hogy az adagolás gyakoriságának ritkításával növelhető lenne a betegek compliance. Az elérni kívánt erythropoieticus hatást az EPO keringésben eltöltött ideje határozza meg. Ez utóbbi pedig a készítmény dózisától és fél-életidejétől függ. *Kryzanski és munkatársai* vizsgálatai alapján az EPO keringésben eltöltött ideje ciklikusan változik, emiatt a dózistól függően kü-

lönöző gyakorisággal kell adagolni. Sajnos azonban a rövid hatású szerek adagjainak emelésével nem arányosan nyújtható az adagolási intervallum. A fentiek mellett szól az is, hogy *Pljesa* vizsgálataiban a ritkábban alkalmazott EPO esetén nem észlelt szignifikáns különbséget a dózisokban (12). Subcutan adagolás esetén az EPO tartósságban van jelen a keringésben, de egy bizonyos időn túl ezzel sem nyújtható az adagolási intervallum. Mindezek miatt a hosszabb fél-életidő elérése érdekében az EPO szerkezetének megváltozásával hozták létre a második ge-



1. ábra. A CERA struktúrája

nerációk erythropoiesisstimuláló ágenseket (13, 14). Ebbe a csoportba tartozik a *darbepoetin alfa* (DA), mely két aminosav cseréje következtében nagyobb metabolikus stabilitással és hosszabb félélettartóval rendelkezik az első generációs EPO-hoz képest (14). A klinikai vizsgálatok DA-t hetente vagy 2 hetente 1 alkalommal adva ugyanolyan hatékonynak találták a vesebetegek krónikus anaemiájának ellátásában, mint a sokkal gyakrabban alkalmazott EPO-t. A további fejlesztések során piacra került az erythropoiesisstimuláló ágensek harmadik generációja is, a continuous erythropoiesisreceptor-aktivátor (CERA) (1. ábra). Ennek részletes bemutatására korábbi munkáinkban került sor (16).

Jelen dolgozatunkban a CERA alkalmazásával eddig szerzett és a nemzetközi szakirodalomban megjelent tapasztalatokat foglaljuk össze.

CERA HATÁSA KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

Mint minden új szer esetén, első lépésben klinikai vizsgálatok igazolták, hogy egészséges önkéntesekben a CERA hosszan tartó erythropoieticus választ eredményezett. A vizsgálatokban a szert biztonságosnak találták (17).

Az elmúlt néhány évben számos fázis II. és III. vizsgálat is történt predializált és dializált betegeken, hogy igazolják az új kezelés hatékonyságát. Egy 2006-ban publikált, kisebb klinikai vizsgálatban *de Francisco és munkatársai* igazolták, hogy addig EPO-készítményt nem kapó (EPO-naív) dializált betegeken a CERA-kezelés mind kétheti, mind háromheti intervallummal megfelelő Hb-szint-emelkedést eredményezett. Munkájukban vizsgálták a CERA dózisának hatását is, és megállapították, hogy 0,60 mikrogramm/kg dózisban havi kétszer adva megfelelő bevezető terápia az anaemia korrekciójára dializált betegeken (18).

Locatelli és mtsai (19) egy fázis II. vizsgálatban kimutatták, hogy dializált páciensekben heti 1-3-szori subcutan EPO-kezelésről CERA-terápiára váltva mind heti, mind háromheti, mind négyheti adagolással hatékony a rena-

lis anaemia kezelésében. Az első 19 hetes periódusban vizsgálták a CERA kezdeti hatékonyságát, majd a betegek egy része egyéves kezelési ciklusba került, a Hb-szint fenntarthatóságának és stabilitásának elemzésére. A Hb-érték a vizsgált betegeken mindhárom adagolási gyakoriság mellett stabil maradt és a céltartományban volt tartható (Hgb: 113 vs. 112 vs. 112 g/l). További analízis igazolta, hogy az egy év alatt történt dóziszváltások száma átlagban 2,7; 3,2 és 2,3/év volt, amely jelentősen kevesebbnek adódott, mint a korábban végzett tanulmányban (29) (6,3/év rHuEPO-kezelés mellett). *Locatelli és mtsai* a vizsgálat alapján feltételezik, hogy a CERA alkalmas, az eddig alkalmazott szereknél ritkább adagolás mellett (akár havi 1-szer) is a stabil Hb-szint fenntartására. *Besarab és mtsai* által, az USA-ban végzett fázis II. vizsgálat a fentieket megerősíti (20). Az ő klinikai vizsgálatukban iv. EPO-ról történt direkt átállítás után a CERA 1-szer/1 hét, illetve 1-szer/2 hét gyakorisággal adva hatékony Hb-koncentráció-fenntartást biztosított, és jól tolerálható volt dializált betegeken. Megerősítve *Locatelli* eredményeit, ez a vizsgálat is megfelelően stabil Hb-szinteket eredményezett, a korábbiaknál kevesebb dóziszváltás mellett.

Provenzano és munkatársai (21) predializált, krónikus vesebetegekben vizsgálta a CERA hatását. Megállapították, hogy 0,60 mikrogramm/kg adagban havi 2-szeri kezelés mellett a betegek anaemiája jól kezelhető volt. Az iniciális fázisban a fenti adagolás mellett elérhető volt a megfelelő Hb-szint. A későbbiekben pedig kevés dóziszváltással fenntartható volt, és nagyobb kitéréseket nem mutatott a vizsgálatban résztvevők Hb-értéke.

Az ARCTOS vizsgálatban pedig *Macdougall és munkatársai* a CERA és a darbepoetin alfa (DA) hatását hasonlították össze. Eredményeik alapján megállapították, hogy mind a kéthetente alkalmazott CERA, mind a heti egy alkalommal adott DA hatékony az EPO-naív predializált betegek anaemia korrekciójában. A fenntartó fázisban a havi egyszer alkalmazott CERA és a kéthetente egyszer adott DA hasonló módon stabil, megfelelő

Hb-szintet eredményez (22, 23). Összehasonlítva a DA-val, a CERA-val kezelték kisebb százaléka haladta meg a Hb-céltartományt, míg az alacsony tartományban a betegek hasonló százaléka volt. A fenti vizsgálat, így nemcsak a hagyományos EPO-készítményekkel, hanem a DA-val összehasonlítva is igazolta, hogy a CERA legalább annyira hatékony, mint a már alkalmazott szerek. Továbbá felvetette annak a lehetőségét, hogy ritkább adagolás mellett is segítség lehet a klinikus számára a stabil Hb-szint fenntartásában.

Szintén *Macdougall* volt az (24), aki igazolta, hogy a CERA a beadás útjától függetlenül hatékony az anaemia korrekciójában. Egy vizsgálatban peritonealis dialízisen lévő betegeket kezelték iv. vagy sc. és a hatékonyság tekintetében különbséget nem tudtak kimutatni.

Sulowicz és munkatársai a PROTOS tanulmány eredményeit közzé tették 2007-ben (2). A multicentrikus vizsgálatban a korábbiakhoz hasonlóan megállapították, hogy dializált betegeknél, akik korábban heti 1-3-szor EPO-kezelést kaptak, a CERA-terápiára történt váltás (havi 1 vagy 2 alkalommal) a Hb-szintek céltartományban maradását és megfelelő anaemia-kontrollt eredményezett. *Levin és munkacsoportja* a MAXIMA tanulmányban szintén dializált, előzőleg EPO-kezelést kapó betegeken vizsgálta a CERA hatását. Munkájukban havi egyszeri intravénás adagolás mellett hatékony Hb-kontrollt értek el (25).

Spinowitz és munkatársainak fázis III. klinikai vizsgálata (RUBRA) is alátámasztotta az eddigi eredményeket. A 2008-ban közzétett vizsgálatban dializált betegeken havi 2-szer történt CERA-kezelés heti 1-3-szori hagyományos EPO-adagoláshoz képest stabil Hb-szinteket eredményezett. További megfigyelése volt a tanulmányban, hogy a CERA-kezelés hatékonysága nem függ a beadás útjától (26). *Klinger és munkatársai* is igazolták, hogy dializált EPO-naív betegeken a CERA intravénás adagolás mellett hatékony a renalis anaemia kezelésében (27). *Curran munkacsoportja* hasonló hatékonyságot észlelt subcutan adagolás mellett is (28).

A 2008. márciusában közölt ARCTOS vizsgálat eredményei további bizonyítékot szolgáltatottak a CERA hatékonyságáról EPO-naív predializált betegekben (18).

A legutóbb publikált STRIATA tanulmányban a DA terápián lévő betegeket konvertáltak CERA kezelésre. A vizsgálatot végzők megállapították, hogy a CERA a DA-hoz hasonlóan, jól korrigálja a renalis anaemiát és megfelelő a stabil Hb-szint fenntartásában is. Mindezt a CERA a DA-val azonos vagy annál ritkább alkalmazás mellett is biztosítja. Mellékhatások szempontjából a két szer között különbséget nem tudtak kimutatni (29).

A fenti vizsgálatokat a 2. táblázat foglalja össze.

A CERA-VAL KAPCSOLATOS EGYÉB ISMERETEK

McGaban egy most közölt összefoglaló tanulmányban összegzi ismereteinket a CERA-ról. A cikk részletezi az eddigi klinikai vizsgálatok során szerzett tapasztalatokat a mellékhatásokról is (30). A CERA a többi EPO készítménnyel vagy erythropoiesist stimuláló anyaggal összehasonlítva nem rendelkezik más mellékhatás spektrummal, sőt a többi szerrel összehasonlítva hipertóniát kevésbé észleltek. A CERA-kezeléssel kapcsolatban nemrégiben közölt vizsgálat beszámolt arról is, hogy súlyos májérintettség esetén is jól tolerálható és biztonságosan adható volt a készítmény (31). További adat a vizsgálat alapján, hogy ilyen betegeknek nemcsak biztonsággal ad-

ható, de a súlyos májbetegség nem befolyásolja a CERA farmakokinetikáját és farmakodinamikáját, így a hatékonyságát sem.

Egy további érdekes randomizált, placebokontrollált, egyszeresen vak, egy centrumra kiterjedő vizsgálatban *Pannier és munkatársai* elemezték a subcután CERA és DA adásának fájdalomosságát (32). A vizsgálatban azonnal a beadást követően, majd 1 órával később is mérték a fájdalom nagyságát, két fájdalomossági skálát használva a vizsgálatba bevont egészséges felnőtteken. A résztvevők nem ismerték a beadott szert, továbbá mindegyik kezelésben (placebo, CERA, DA) legalább két alkalommal részesültek. Az eredmények alapján közvetlenül a beadást követően a

2. táblázat. CERA kezelés klinikai vizsgálatainak összefoglalása

Betegcsoport	Adagolás (mód, gyakoriság, vizsgálat időtartam)	Eredmények	Szerző, évszám
Egészséges önkéntesek	sc. 3,0 µg/kg, hasba, karba, combba adva, egyetlen adag	beadási helytől független, hosszan tartó erythropoieticus válasz	Fishbane 2007 (17)
Dializált, előzőleg EPO-t kapott betegek	sc. EPO: 1–3x/1 hét, sc. CERA: 1x/2 hét, sc. CERA: 1x/1 hó, 52 hét	konvertálás után 1x/2hét vagy 1x/1 hó adagban is jó és stabil Hb-szint	Sulowicz, PROTOS vizsgálat, 2007 (2)
ESA naív dializált betegek	sc. CERA (0,15–0,30–0,45 µg/kg/hét) 1x/1 hét, 1x/2 hét, 1x/3 hét gyakorisággal 12 hétig	minden csoportban végig jó erythropoieticus válasz, a gyorsabb válasz a dózis emelésével függött össze, de nem volt kapcsolatban az adagolás gyakoriságával	de Francisco, 2007 (18)
Dializált, előzőleg sc. EPO kezelt betegek	sc. (0,4/150–0,8/150–1,2/150 pg/IU) 1x/1 hét, 1x/3 hét, 1x/1 hó gyakorisággal adva, 12 hónapig	EPO-ról való átállítás után a CERA 1x/1 hó gyakorisággal sc. adva stabil Hb-szint	Locatelli, 2007. (19)
Dializált, előzőleg iv. EPO-kezelt betegek	iv. (0,25–0,40–0,60 pg/150 IU) 1x/1 hét, 1x/2 hét gyakorisággal 1 évig	átállítás után CERA 1x/1 hét, ill. 1x/2 hét gyakoriság mellett is hatékony Hb szint fenntartás, jó tolerálhatóság	Besarab, BA16285 vizsgálat, 2007 (20)
ESA-naív nem dializált betegek	sc. (0,15–0,30–0,60 µg/kg/hét) 1x/1hét, 1x/2 hét, 1x/3 hét gyakorisággal 1 évig	hosszan tartó és tartós anaemia korrekció és stabil Hb-szint	Provenzano, 2007 (21)
ESA-naív nem dializált betegek	sc., CERA: 1x/2 hét, majd 1x/1 hó, sc. DA: 1x/1 hét, majd 1x/2 hét, össz. 52 héten át	anaemia korrekcióra sc. CERA 1x/2 hét ugyanolyan hatékony, mint sc. DA 1x/1 hét	Macdougall, ARCTOS vizsgálat, 2008 (23)
ESA-naív peritonealis dialízisen lévő betegek	iv. (0,4 µg/kg), sc. (0,8 µg/kg) egyetlen adag, majd 6 hét múlva ismételték	CERA (iv. és sc. is) hosszabb féléletideje miatt megnövelt intervallumokkal adagolva is alkalmas lehet anaemia kezelésre	Macdougall, 2006 (24)
Dializált, előzőleg iv. EPO-kezelt betegek	iv. EPO: 1-3x/1 hét, iv. CERA: 1x/2 hét, iv. CERA: 1x/4 hét, 52 hétig	CERA iv. 1x/4 hét adagolás mellett EPO- hoz hasonló hosszan tartó és biztonságos anaemia kezelés	Levin, MAXIMA vizsgálat, 2007 (25)
Dializált, előzőleg EPO-t kapott betegek	iv., sc., 1x/2 hét, 36 héten át	konvertálás után 1x/2 hét iv. vagy sc.adott CERA mellett stabil Hb kontroll	Spinowitz, RUBRA vizsgálat, 2008 (26)
ESA-naív dializált felnőtt betegek	iv. EPO: 3x/1 hét, iv. CERA: 1x/2 hét, 24 hétig	EPO-val megegyező hatékonyság az anaemia korrekcióban	Klinger, 2007 (27)
ESA-naív dializált és nem dializált betegek	iv. vagy sc. MIRCERA, 1x/2 hét	egyenletes, állandó Hb-szint-emelkedés	Curran, 2008 (28)
Dializált, előzőleg ESA adása mellett stabil Hb-szintű betegek	ESA adásról iv. vagy sc. MIRCERA adásra váltás, 1x/2 hét vagy 1x/4 hét gyakorisággal	konvertálás után is stabil Hb-kontroll	Curran, 2008 (28)
Dializált, előzőleg darbepoetin-alfa (DA) kezelt betegek	iv., DA (156 beteg): 1x/1 hét, ill. 1x/2 hét, CERA (157 beteg): 1x/2 hét gyakorisággal, 52 hétig	iv. DA-ról CERA-ra átállítás után ugyanolyan hatékony Hb-kontroll	Canaud, STRIATA vizsgálat, 2008 (29)

CERA kezelés mindkét skála alapján kisebb fájdalmat eredményezett. Egy órával később sem a CERA, sem a DA adása nem járt komolyan mérhető fájdalommal, ebben az időpontban a két szer között különbség nem volt.

Napjainkban központi szerepet kap a gazdaságosság kérdése is. Bár ilyen irányú tudományos publikációk nem állnak rendelkezésre, összességben elmondható, hogy a ritkább adagolás mellett a CERA gazdaságossági szempontból sem jelent hátrányt az egyéb erythropoiesist stimuláló szerekkel szemben (33, 34).

A CERA TOVÁBBI KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES HASZNÁLATA

A renalis anaemia kezelése mellett a mindennapi orvosi gyakorlatban a tumorokkal összefüggő anaemia jelent problémát. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a tumoros betegek anaemiájának korrekciója szignifikáns javulást eredményez életminőségükben és fizikai aktivitásukban. A hagyományos EPO készítmények és a DA mellett néhány klinikai vizsgálat eredménye már tumoros betegek CERA kezelésével kapcsolatban is rendelkezésünkre áll. Dmoszynska és munkatársai 3 heti gyakorisággal kezelve myeloma multiplexes, kemoterápiát kapó betegeket jó eredményt értek el az anaemia korrekciójában és a fizikai aktivitás javításában (35). *Hirsch és munkatársai* egy fázis II. klinikai vizsgálat-

ban, nem kissejtes tüdőrákban alkalmazták a CERA-t. Eredményeik alapján megállapították, hogy ebben a betegcsoportban a CERA biztonsággal alkalmazható és dóziszfüggő módon korigálja a tumoros anaemiát (36). Végül *Osterborg és munkatársai* végeztek egy fázis II. vizsgálatot agresszív non-Hodgkin lymphomás betegeken. Hasonlóan az előzőekhez, az általuk vizsgálat betegeken is biztonságosan alkalmazható volt a CERA és dóziszfüggő módon emelte a Hb-szintet (37).

A hagyományos EPO készítmények extrahepatoieticus hatásainak kísérletes és klinikai vizsgálata egyre inkább a kutatások előterébe kerül. Számos tanulmány számolt be az erythropoietin alfa- és béta-protéktív hatásáról hypoxiás, ischaemiás szervkárosodások esetében. További előnye lehet fibroticus folyamatok progressziójának lassításában is. Jelenleg ezeken az eredményeken alapuló klinikai fázis II. vizsgálatok is folynak a világ több centrumában. Saját eredményeink is azt mutatják, hogy az EPO jelentős protektív hatással van a vesét ért ischaemiás károsodásra, így a közeljövőben talán extrahemopoietikus hatása is kihasználható lesz a klinikumban. A CERA esetén logikusan felmerül a kérdés, hogy hasonló extrahepatoieticus aktivitás kimutatható-e használata során. Menne és munkatársai vizsgálták a CERA hatását kísérletes körülmények között. Diabetesz-

nephropathia állatmodelljében megállapították, hogy a CERA dóziszfüggő módon (más-más patofiziológiai útvonalra hatva) lassítja a fibrosis kialakulását és így nefroprotektív a fenti modellben (38).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az eddigi vizsgálatok alapján tehát elmondhatjuk, hogy a CERA a krónikus vesebetegek anaemiájának korrekciójára és a Hb-koncentráció tartós szinten tartására biztonsággal alkalmazható, egyedi farmakokinetikája, farmakodinamikája következtében biohasznosulása jobb, mint a korábbi erythropoiesist stimuláló anyagoké, amely miatt csökkentheti a Hb-szintekben megfigyelhető ingadozásokat. Az anaemia korrekcióján keresztül pedig csökkent morbiditást és mortalitást, folyamatosan jobb életminőséget biztosít a krónikus vesebetegeknek. Megnövelt adagolási intervallumának köszönhetően biztosan jobb compliance érhető el különösen az elfoglaltabb, feledékenyebb betegek esetében, csökkentve ezzel a nefrológiai szakrendelőkben dolgozó személyzetre háruló terhet. Bár gyermekekben CERA kezeléssel kapcsolatban tapasztalatokkal még nem rendelkezünk, de várhatóan itt is előnyt fog jelenteni a hosszabb adagolási intervallum és a talán kisebb fájdalom.

Irodalom

1. Appel LJ. Beyond (or back to) traditional risk factors: preventing cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:60–61.
2. Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP et al. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul; 2(4):637–46.
3. Szegedi J. Az erythropoietin-terápia aktuális kérdései – új lehetőségek a renalis anaemia kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2005; 9:181–188.
4. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial* 2006; 19:210–216.
5. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:439–446.
6. Krzyzanski W, Jusko WJ, Wacholtz MC, Minton N, Cheung WK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after multiple subcutaneous doses in healthy subjects. *Eur J Pharm Sci* 2005; 26:295–306.
7. Kiss I, Kulcsár I, Akócsi K és mtsai. A szubkután és intravénás. erythropoietin-kezelés hatásának összehasonlítása krónikusan hemodializált vesebetegekben (Magyarországi SCIV EPO vizsgálat) *Hypertonia és Nephrologia* 2004, 8:171–179.
8. Mircescu G, Gârneată L, Ciocâlțeu A, et al. Once-every-2-weeks and once-weekly epoetin beta regimens: equivalency in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:445–55.

9. Carrera F, Disney A, Molina M. Extended dosing intervals with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 4:iv19-iv30.
10. Mátyus J. Az anaemia korrekciója predialízisben, az irányelvek és a jelenlegi gyakorlat összevetése, az anaemia szerepe a veseelégtelenség progressziójában. *Hypertonia és Nephrologia* 2002; 6(S3):67-77.
11. Wazny LD, Stojimirovic BB, Heidenheim P, Blake PG: Factors influencing erythropoietin compliance in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002 Sep; 40(3):623-8.
12. Pljesa S. The use of erythropoietin beta, two to three times per week, once per week and once every other week: meta-analysis of two clinical trials *Medicinski Pregled* 2007 Mar-Apr; 60(3-4):123-7.
13. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep.* 2005 Nov; 4(6):436-40.
14. Panchapakesan U, Sumual S, Pollock C. Nanomedicines in the treatment of anemia in renal disease: focus on CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator). *Int J Nanomedicine* 2007; 2(1):33-8.
15. Topf JM. CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. *Expert Opin Pharmacother* 2008 Apr; 9(5):839-49.
16. Reusz, Gy, Szabó JA. A hemoglobinszint ciklicitása renalis anaemiában. *LAM* 2008; 17(11):767-774.
17. Fishbane S, Pannier A, Liogier X, Jordan P, Dougherty FC, Reigner B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta are unaffected by the site of subcutaneous administration. *J Clin Pharmacol.* 2007 Nov; 47(11):1390-7.
18. de Francisco AL, Sulowicz W, Klinger M et al. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomised, multicentre, multiple-dose, phase II study. *Int J Clin Pract.* 2006 Dec; 60(12):1687-96.
19. Locatelli F, Villa G, de Francisco ALM et al. Effect of a continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) on stable haemoglobin in patients with CKD on dialysis: once monthly administration. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5): 969-979.
20. Besarab A, Salifu MO, Lunde NM, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Continuous Erythropoietin Receptor Activator: A 19-Week, Phase II, Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose-Finding Study with a 12-Month Extension Phase in Patients with Chronic Renal Disease. *Clin Ther.* 2007; 29(4):626-639.
21. Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC et al.: The continuous erythropoietin receptor activator (CERA) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin Nephrol.* 2007 May; 67(5):306-17.
22. Macdougall C, Walker R, Provenzano R: CERA administered at extended intervals corrects anemia and maintains stable Hbg levels in patients with CKD not on dialysis. Presented at the American Society of Nephrology Annual Meeting and Scientific Exposition; San Diego, CA: November 14-19, 2006.
23. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar; 3(2):337-47.
24. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov; 1(6):1211-5.
25. Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007 Oct 20;370(9596):1415-21.
26. Spinowitz B, Coyne DW, Lok CE, et al. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am J Nephrol* 2008; 28(2):280-9.
27. Klinger M, Arias M, Vargemezis V et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007 Dec; 50(6):989-1000.
28. Curran MP, McCormack PL: Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. *Drugs* 2008; 68(8):1139-56.
29. Canaud B, Mingardi G, Braun J, et al. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Aug 26.
30. McGahan L: Continuous erythropoietin receptor activator (Mircera) for renal anemia. *Issues Emerg Health Technol.* 2008 Feb;(113):1-6.
31. Kupcová V, Sperl J, Pannier A, Jordan P, Dougherty FC, Reigner B. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics and haematological response of C.E.R.A. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jul; 24(7):1943-50.
32. Pannier A, Jordan P, Dougherty FC, Bour F, Reigner B. Subcutaneous injection pain with C.E.R.A., a continuous erythropoietin receptor activator, compared with darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec;23(12):3025-32.
33. Gilmartin C. Pharmacist's role in managing anemia in patients with chronic kidney disease: potential clinical and economic benefits. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Jul 1; 64(13 Suppl 8):S15-22.
34. Duh MS, Weiner JR, White LA, Lefebvre P, Greenberg PE: Management of anaemia: a critical and systematic review of the cost effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents. *PharmacoEconomics* 2008; 26(2):99-120.
35. Dmoszynska A, Kloczko J, Rokicka M, Hellmann A, Spicka I, Eid JE: A dose exploration, phase I/II study of administration of continuous erythropoietin receptor activator once every 3 weeks in anemic patients with multiple myeloma receiving chemotherapy. *Haematologica.* 2007 Apr;92(4):493-501.
36. Hirsh V, Glaspy J, Mainwaring P, Manegold C, Ramlau R, Eid JE: Phase II study of two dose schedules of C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) in anemic patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy. *Trials* 2007 Mar 6; 8:8.
37. Osterborg A, Steegmann JL, Hellmann A, Couban S, Mayer J, Eid JE: Phase II study of three dose levels of continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in anaemic patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma receiving combination chemotherapy. *Br J Haematol* 2007 Mar;136(5):736-44.
38. Menne J, Park JK, Shushakova N, Mengel M, Meier M, Fliser D. The continuous erythropoietin receptor activator affects different pathways of diabetic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2046-53.

Van-e kapcsolat a szérumban MCP-1 és a dokumentált diabeteses szövődmények között diabetológiai ambulancián gondozott betegekben?

Is there any correlation between serum MCP-1 level and diabetic complications in outpatient diabetes care?

Mácsai Emília¹, Fodor Bertalan²

¹ I. Sz. Belgyógyászati Osztály, Szent György Kórház, Székesfehérvár

² Modulab Ltd, University Miskolc Basic Healthcare Faculty

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (5):184-188.

ÖSSZEFOGLALÁS Az atheroscleroticus léziók kialakulásában központi szerepet játszik a gyulladás. A diabetesben megfigyelhető atherosclerosis valamennyi fázisában kimutatható a monocyták aktivációja, összefügg a retinopathia aktivitásával, nephropathiában a proteinuria súlyosságával. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a szérumban MCP-1 (monocytá chemoattractans protein-1), mint proinflammatorikus marker szintje összefügg-e a diabetes-asszociált szövődményekkel.

Ambuláns gondozás alatt álló 42 T2DM betegünkben 61 év (38-78) átlagéletkor, a diabetes időtartama 9 (1-35) év volt. A HgbA_{1c} 8,15 (5,2-12,3), a BMI 29,7 (23-45) kg/m²-nek mutatkozott. Az alkalmazott kezelés, és a diabeteses kardiovaszkuláris, valamint mikroangiopathiás szövődmények gyakorisága megfelelt a hazai rutin ambuláns gyakorlatnak. A betegektől a rutin kontroll során levett vérmintában határoztuk meg Quantikine Human CCL2/MCP-1 Immunoassay módszerrel az MCP-1-szintet és Mann-Whitney-teszttel hasonlítottuk össze az egyes szövődményekben szenvedő és nem szenvedő betegek csoportjában. Lineáris regresszióval elemeztük a szérumban MCP-1 és az albuminuria 23,6 (3-1125) mg/nap mértéke, illetve a CRP-szint 2,77 (0,23-20,7) mg/l közti összefüggést. Az egyes faktorok szerepét az MCP-1 szint alakulásában többszörös regresszióval vizsgáltuk.

Az albuminuria és az MCP-1 szint között egyenes arányt találtunk, ez a kapcsolat a CRP, HgbA_{1c}, BMI, LDL, szérumban húgysav értékekre való korrekciót követően is fennmaradt ($p = 0,0231$). A CRP és a szérumban MCP-1 szintek között nem volt összefüggés ($p = 0,5042$). A szövődményes- nem szövődményes csoportok között az MCP-1 szint nem különbözött nagyobb betegszámmal végzett felmérések szükségesek annak vizsgálatára, hogy a mikroalbuminuria predikciója mellett a magas szérumban MCP-1 szint alkalmas-e diabetesben a szövődményekből eredő globális terhelés predikciójára, a betegség progressziójának a nyomonkövetésére.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, proteinuria, citokinek, macrophagok

SUMMARY Inflammation plays a central role in atherogenesis. Monocyte activation was detected in each phase of plaque development, and was associated with activity of retinopathy and proteinuria level in nephropathy. We examined whether the serum MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), like a proinflammatory marker reflects the progression of diabetes-associated complications.

We enrolled 42 T2DM patients age (median; range): 61 (38-78) years, diabetes duration 9 (1-35) years who were treated at our outpatient care. Their HgbA_{1c} levels were 8,15 (5,2-12,3)%, BMI was 29,7 (23-45) kg/m². Their treatment, diabetic cardiovascular, as well as microangiopathic complications were representative for the general Hungarian diabetes population. We used Quantikine Human CCL2/MCP-1 Immunoassay kit for the measurement of MCP-1 serum levels. MCP-1 levels in patients with or without complications were compared by Mann-Whitney test. We also analysed the association

Levelezési cím:

Dr. Mácsai Emília
3532 Miskolc, Andrásy u. 23.
E-mail: macsaim1@t-online.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Betegek és módszerek
Eredmények
Megbeszélés

between MCP-1 levels and albuminuria or CPR levels with linear regression, and evaluated the influence of several factors on MCP-1 level by multiple regression.

Even after correction for CRP, HgbA1C, BMI, LDL, and uric acid the MCP-1 level correlated with albuminuria ($p=0,0231$). But the MCP-1 and CRP were not ($p=0,5042$) connected. There were any difference in MCP-1 levels in patients with or without complications.

We need more patients to state that the high MCP-1 level -along with albuminuria – predicts the total burden of diabetic complications and suitable marker for disease progression.

Key words: diabetes mellitus, proteinuria, cytokins, macrophages

BEVEZETÉS

A monocytá/macrophag sejtek az atherosclerosis valamennyi fázisában jelen vannak, kulcsfontosságúak a korai ateromás laesiók komplex laesiókká alakulásában. A monocyták subendothelialis csoportosulásában az MCP-1 kemokin jelentős feladattal rendelkezik (1). Az MCP-1 receptora, a CCR2 (kemokinreceptor-2) ma már a gyógyszerfejlesztésben target-molekulaként szerepel (2).

Obes betegekben – annak mértékével arányosan – a keringő MCP-1 emelkedett volt (3, 4). Diabeteses betegekben a szérumban MCP-1-szintek összefüggést mutattak az éhgyomri vércukor, HgbA1C (5), TG, BMI, hs-CRP értékekkel (6), valamint a monocyták CCR2, CD36, CD68 expressziójával.

Számos vizsgálatban találtak kapcsolatot a diabetesben kialakuló szövődmenyekkel. Akut coronariaszindrómás betegek 10 hónapos követe során az aktuálisan mért szérumban MCP-1-szintek és a továbbiakban bekövetkező MI vagy a halálozás között (7). Koronarográfiás vizsgálaton átesett, CAD-ban szenvedőknél volt magasabb az MCP-1 (8). A koszorúér-kalcifikáció mértéke (EBCT-vel, elektron nyaláb CT-vel) az MCP-1 és hsCRP-szintekkel függött össze (9). Ismerten PAD-ban szenvedő betegekben az MCP-1-szintje összefüggött az angiográfiás score-ral felmért atherosclerosis, a futószalag-tesztel, a követeiben és prognózisban használható markernek találták (10). Proliferatív diabeteses retinopathiában az üvegetest folyadék MCP-1-szintje (11) kapcsolatban volt a retinopathia aktivitásával.

Az MCP-1-szint és a diabeteses nephropathia kapcsolatát több szerző

igazolta. Mesangialis sejtekben az ICAM-1 adhéziós molekula expressziója MCP-1 adásával gerjeszthető volt (12). Non-obes T2DM betegekben a proteinuria mértéke arányos volt a szérumban mérhető MCP-1-szinttel (13). A proteinuriával járó vesebetegségekben fokozott MCP-1-ürítést mértek (14). T2DM betegekben a RAAS-blokád csökkenti a vizelet MCP-1-ürítést, javítja a vesefunkciót (15). Általánosságban a végstádiumú szervkárosodásban – a monocyták TGF β -mediációval fibrosist okozó hatása révén – az MCP-1 központi szerepét igazolták (16). Például hypoxia hatására a szívben kemokintúltermelés kezdődik, MCP-1-indukcióval monocyták vándorolnak be, a következményes extracelluláris mátrixdepozíció szívizom-működési zavarhoz vezet (17).

Az MCP-1-szintek és az egyes szövődmenyek kapcsolatát eddig izoláltan, experimentális körülmények között vizsgálták, nem ismeretes – az esetlegesen többszörös szövődmenyben szenvedő – adott beteg esetében mérhető szint egyes szövődmenyekre vonatkozó prediktív értéke a hétköznapi klinikai gyakorlatban. Vizsgálatunkban diabetologiai ambulancián gondozott T2 betegek MCP-1 szérumban mért értékeit mérve felmértük az összefüggések fokát a már korábban diagnosztizált szövődmenyekkel, a proteinuriával, és az egyéb ismert cardiovascularis rizikófaktorokkal.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

42 beteg (25 nő és 17 férfi) keresztmetszeti adatait elemeztük, átlagéletkoruk 61 (38–78) év, a T2DM ideje 9 (1–35) év volt. Secretagog szert 17 beteg, acarbose-t 11 beteg, biguanidot

32 beteg, rosiglitazont 1 beteg kapott. Bed time és hagyományos premix inzulin-készítményt 3 beteg használt, hagyományos ICT (intenzív konzeratív kezelés) regime 11 betegben volt alkalmazott. Analóg ICT 6 betegnél folyt, analóg premix inzulint 3 beteg használt. A hgbA1C értéke 8,15 (5,2–12,3) %-nak adódott, a BMI 29,7 (23–45) kg/m² volt körükben. ACEi-t 30 beteg, ARB-t 7 beteg szedett, béta-blokkolót 23, alfa-blokkolót 9 beteg kapott. ASA-származékot 27, statint 29 betegnél alkalmaztunk, tiazid-készítményt 15 beteg, spironolaktont 2 beteg szedett. Cardialis szövődmeny (kórelőzményben szereplő AMI, eszközös vizsgálatokkal igazolt ISZB, vagy dilatatív cardiomyopathia) 28 betegnél, perifériás alsó végtagi arteriosclerosis 5 betegnél, cerebrovascularis betegség 11 betegnél volt dokumentált. Retinopathiája 11 betegnek volt, 29 beteg esetében anamnesztikusan neuropathia, 11 betegnél nephropathia szerepelt. A demográfiai és klinikai adataikat az 1. táblázat tartalmazza.

A szérumban MCP-1-szintet a diabetologiai ambulancián gondozott betegektől rutinszerűen levett vérminták maradékából, a betegek írásbeli hozzájárulása után mértük le Quantikine Human CCL2/MCP-1 Immunoassay (R&D System cat.numb.DCP00) segítségével ELISA módszerrel. A normáltartomány 200–722 pg/ml volt.

A statisztikai elemzéshez a cardiovascularis rizikófaktorok szerepének vizsgálatára többszörös regressziót, az albuminuria, valamint a CRP és a szérumban MCP-1 közötti összefüggés értékeléséhez lineáris regressziót használtunk. A szérumban MCP-1 szinteket az egyes szövődmenyes és nem szövődmenyes csoportokban Mann-Whitney-tesztel hasonlítottuk össze.

EREDMÉNYEK

Az albuminuria és az MCP-szint között egyenes arányt találtunk (1. ábra); ez a kapcsolat a CRP, HgbA1C, BMI, LDL, szérumban húgysav értékekre való korrekciót követően is fennmaradt ($p = 0,0231$). A CRP és a szérumban MCP-1-szintek között nem volt (2. ábra) összefüggés ($p=0,5042$).

1. táblázat. Diabetológiai ambulancián gondozott (n=42) T2DM betegek klinikai adatai

Adattípus	Középérték és tartomány
Életkor év	61 (38–78)
T2DM fennállásának ideje (év)	9 (1–35)
HgbA1C (%)	8,15 (5,2–12,3)
BMI (kg/m ²)	29,7 (23–45)
Összkoleszterin (mmol/l)	4,67 (2,62–8,29)
HDL mmol/l	1,24 (0,75–1,66)
LDL mmol/l	3,23 (1,4–5,89)
Triglicerid mmol/l	1,84 (0,74–8,18)
Szérumhúgysav (μmol/l)	294,9 (124,5–505,3)
Nátrium (mmol/l)	140 (135–147)
Kálium (mmol/l)	4,41 (3,2–5,4)
Szérumkreatinin (μmol/l)	78 (45–206)
Albuminuria (mg/nap)	23,6 (3–1125)
CRP (mg/l)	2,77 (0,23–20,7)

A dokumentáltan szövődményesen nem szövődményes csoportok között az MCP-1 szint nem különbözött.

MEGBESZÉLÉS

A vulnerabilis komplex plakkok macrophagdominanciával jellemezhető, a sejtekből szekretált proteolitikus enzimek degradálják a fibrosus sapka extracelluláris matrixát (18). Az atherogenesisben szerepet játszó kemokinek közül az MCP-1-nek karmester-

funkciója van. Az MCP-1/CCR2 tengely szerepe az érsérülésre adott válaszbán, a monocyta-csoportosulásban és a repair-folyamatokban normocholesterinaemiás és hypercholesterinaemiás állapotokban különböző (19). A diabetes mellitusban kialakuló hyperglykaemia AGE-termékek képződését segíti elő, melyek MCP-1-expressziót okoznak az endothelsejtekben. Az endotheldiszfunkció diabetesben a macrovascularis szövődmények előidézésében az egyik legfontosabb

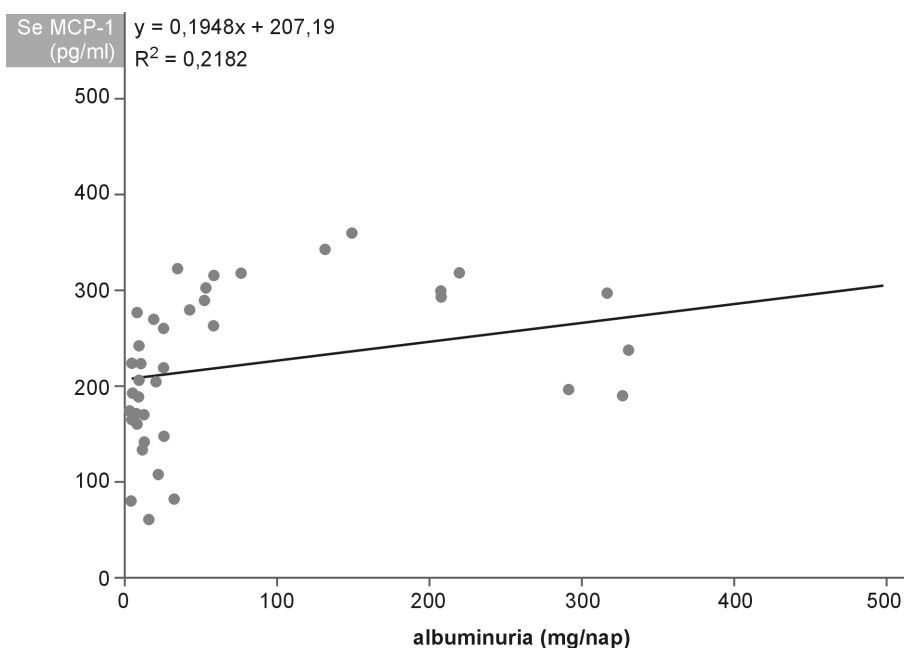
faktor (20). Ebben a vizsgálatban a szérums-MCP-1-szint és a macrovascularis diabeteses szövődmények között nem mutatható ki kapcsolat.

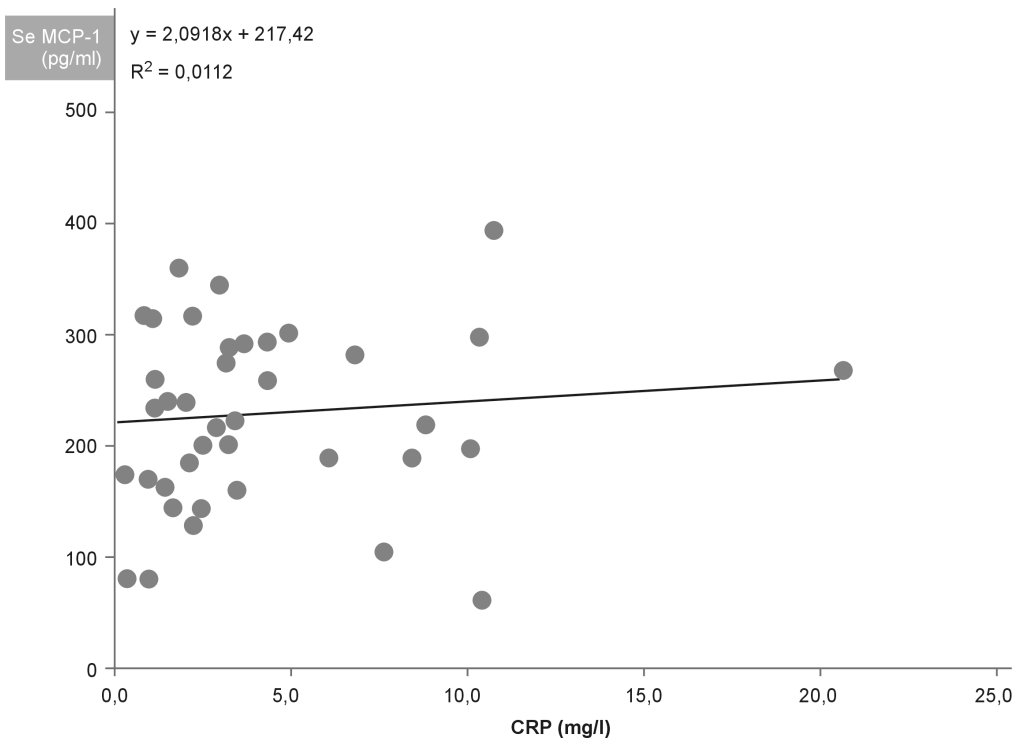
A CRP már 2 mg/l felett növeli a monocyták felszíni CCR2-expresszióját és MCP-1-re adott kemotaktikus válaszreakcióját (21). Simvastatin-kezelt monocyták MCP-1-re bekövetkező kemotaxisa lényegesen csökkent (22). A szérumsRAGE (szolubilis AGE-receptor) és MCP-1 szintje pozitív korrelációt mutatott T2DM betegekben (23). A vizelet-MCP-1 renalis tubulointerstitialis inflammatorikus biomarker, a szérums-MCP-1 szisztémás inflammatorikus biomarkernek tekinthető T2DM betegekben (24). Méréseink alapján nem volt összefüggés a szérums-MCP-1 és klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok, mint pl. LDL, BMI és CRP szintjeivel, valamint a HgbA1C-vel. Más szerzők véleménye szerint továbbá a szisztémás MCP-1-szint nem függ össze a szénhidráttolerancia-zavar (IGT vagy T2DM) jelenlétével, és az éhgyomri trigliceridszinten kívül az obesitas paramétereivel. Az MCP-1 lehetséges lokális patogén szerepe nem tükröződik a szisztémás keringésben mérhető magasabb szintekben.

Az MCP-1 oki szerepe a diabeteses nephropathiában bizonyított, korábbi és megbízhatóbb marker az albumin-

1. ábra. Az albuminuria és a szérums-MCP-1 szintek kapcsolata (n=42 beteg)

$p = 0,0231$. A vizsgált betegpopulációban szignifikáns összefüggést találtunk a szérums-MCP-1 szint és az albuminuria mértéke között





2. ábra. A CRP és a szérumban lévő MCP-1 szintek kapcsolata (n=42 beteg) p=0,5042. A vizsgált betegpopulációban nem találtunk szignifikáns összefüggést a szérumban lévő MCP-1 szint és a CRP között.

uriánál (25). A diabeteses nephropathia valamennyi stádiumában inflammatorikus sejtek (szöveti macrophagok, T-sejtek, neutrophilek) vesznek részt, a homing folyamatok egyik fő mediátora a CCL2 (26). A macrophag-akkumuláció a diabeteses nephropathia kritikus faktora, a vizeletben ürülő MCP-1 a vesében fennálló gyulladás markereként értékelhető, a terápia hatékonyságának jelzője is egyben (27). A microangiopathiás szövődmények közül – méréseink alapján – a nephropathia mértékére utaló albuminuria mutatott kapcsolatot a szérumban lévő MCP-1-szintekkel, ez egybevág az irodalmi adatokkal.

A retinopathia és az MCP-1 összefüggését az újabb közleményekben is megerősítik. Diabeteses retinopathiában az ideghártya belső rétege erős immunpozitivitást mutatott MCP-1-re (28). Diabeteses betegek vitreális lokális MCP-1-koncentrációja emelkedett (29). Neuropathiára vonatkozóan megerősítő adat nincs az MCP-1-szinttel való kapcsolatra (30), a diabeteses neuropathiás betegekben nem mértek magasabb MCP-1 szérumszinteket. A mi vizsgálatunkban nem mutatkozott kapcsolat a szérumban lévő MCP-1-szint és az egyéb microangiopathiás szövődmények között, melynek az elemzett szövődmények betegszámához viszonyított nagy száma, az ebből

eredő statisztikai probléma lehet a háttérben.

Valószínűleg a jövőben egyre inkább körvonalazódik az MCP-1, mint proinflammatorikus marker szerepe a cardiovascularis betegségek és a diabeteses szövődmények patogenezisében. Nagyobb betegszámmal végzett felmérések adhatnak arra vonatkozóan adatot, hogy az esetleg többszörös szövődménnyel rendelkező beteg esetében a magas szérumban lévő MCP-1 szint – a mikroalbuminuria predikciója mellett – milyen mértékben alkalmas a magas rizikójú, fel nem ismert szövődményspektrumú betegek kiszűrésére.

Irodalom

- Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol* 2005 Jan; 3(1): 63-68.
- Barlic J, Murphy PM. Chemokine regulation of atherogenesis. *J. Leukoc. Biol.* 2007 Aug; 82(2): 226-236.
- Kim CS, Park HS, Kawada T, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-18 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int. J. Obes (Lond)* 2006 Sep; 30 (9):1347-1355.
- Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *Int J Obes. (Lond)* 2005 Jan; 29(1): 146-150.
- Kiyici S, Erturk E, Budak F, et al. Serum monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion molecules in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Arch Med Res.* 2006 Nov; 37(8): 998-1003.
- Mine S, Okada Y, Tanikawa T, Kawahara C, Tabata T, Tanaka Y. Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus. *Biocem Biophys Res Commun* 2006 Jun; 344(3):780-785.
- De Lemos JA, Morrow DA, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 690-695.

8. Martinovic I, Abegunewardene N, Seul M, et al. Elevated monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients at risk for coronary artery disease. *Circ J* 2005; 69; 1484-1489.
 9. Huang PH, Chen LC, Leu HB, et al. Enhanced coronary calcification determined by electron beam CT is strongly related to endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *Chest*. 2005 Aug; 128(2): 810-815.
 10. Petrkova J, Sztokowska J, Hermanova Z, Lukl J, Petrek M. Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with peripheral arterial disease. *Mediators Inflamm*. 2004 Feb; 13(1): 39-43.
 11. Hernandez C, Segura RM, Fonollosa A, Carrasco E, Francisco G, Simo R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2005 Jun; 22 (6): 719-722.
 12. Giunti S, Pinach S, Arnaldi L, et al. The MCP-1/CCR2 system has direct proinflammatory effects in human mesangial cells. *Kidney Int*. 2006 Mar; 69 (5): 856-863.
 13. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Association between circulating monocyte chemoattractant protein-1 and urinary albumin excretion in nonobese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2006 Mar-Apr; 20 (2):98-104.
 14. Morii T, Fujita H, Narita T, et al. Increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in proteinuric renal disease. *Ren Fail* 2003 May; 25 (3): 439-444.
 15. Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. *Diabetes Care* 2003; 26 (8): 2421-2425.
 16. Sakai N, Wada T, Furuichi K, et al. MCP-1/CCR2-dependent loop for fibrogenesis in human peripheral CD14-positive monocytes. *J Leukoc Biol* 2006 Mar; 79 (3): 555-563.
 17. Frangogiannis NG, Dewald O, Xia Y, et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 in the pathogenesis of ischaemic cardiomyopathy. *Circulation* 2007 Feb; 115 (5):584-592.
 18. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90:775-778.
 19. Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Nov; 24(11):1997-2008.
 20. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Jun;4(2):84-8.
 21. Han KH, Hong KH, Park JH, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*. 2004 Jun 1; 109(21):2566-71.
 22. Han KH, Ryu J, Hong KH, et al. HMG-CoA reductase inhibition reduces monocyte CC chemokine receptor 2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocyte recruitment in vivo. *Circulation*. 2005 Mar 22; 111(11):1439-47.
 23. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, et al. Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation end products, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Mol Med*. 2007 Mar-Apr; 13(3-4):185-9.
 24. Fujita H, Koshimura J, Sato T, et al. Effects of long-term pravastatin treatment on serum and urinary monocyte chemoattractant protein-1 levels and renal function in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Ren Fail* 2007;29(7):791-6.
 25. Fomoni A, Ijaz A, Tejada T, Lenz O. Role of inflammation in diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev*. 2008 Feb; 4(1):10-7.
 26. Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Feb; 17(2):368-77.
 27. Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Apr; 294(4):F697-701.
 28. Meleth AD, Agrón E, Chan CC. et al Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Nov; 46(11):4295-301.
 29. Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, et al. Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Mol Vis* 2008 Mar 27; 14:637-43.
 30. Michałowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender M. Impact of cytokines on the pathomechanism of diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2007; 45(2):78-81.
-



Élete az immunológia volt...

A Magyar Nephrológiai Társaság XXV. Nagygyűlésén hagyományosan kiosztásra került „Az Év Legkiemelkedőbb Nephrológiai Továbbképző Közleménye” kitüntetés is. 2008. szeptemberében a magyar közlemények sorában ezt a díjat Kiss István és Gergely János „A „Toll-like receptorok” szerepe és jelentősége vesebetegségekben és krónikus veseelégtelenségben” című közleménye nyerte (Hypertonia és Nephrologia 2007; 11: 297-305.).

A díjat Gergely János professzor személyesen már nem vehette át, mert hosszan tartó súlyos betegségben 2008 februárjában meghalt. Megtisztelő barátsága és szeretete segítette létrehozni a díjat is nyert munkát. Ennél is többet jelentett bölcsessége és szemléletemet formáló atyai tanácsai. Emléke előtt tisztelegve szeretném bemutatni Gergely János Professzort mindazoknak, akik nem ismerték, illetve közvetlenül nem dolgoztak vele.

Dr. Kiss István



Gergely János Karcagon született 1925. december 13-án. A Karcagi Református Nagykun Gimnáziumban érettségizett, majd egyetemi tanulmányait a Debreceni Egyetem Orvostudományi Karán kezdte meg. Harmadéves korában Budapestre került, ahol az Orvostudományi Egyetem Kórélettani, majd Élettani Intézetében végzett elméleti munkát. A diploma megszerzése után - a III. számú Belgyógyászati Klinikán - Gömöri Pál professzor aspiránsaként vesebetegséggel járó vérfehérjevesztést követő folyamatokat vizsgált; e témából írta kandidátusi értekezését is. Ezek az évek döntőek voltak későbbi karrierje szempontjából, mivel a vérfehérjék vizsgálata terelte a figyelmét a fehérvérűség egy formájára, melynek során a kórosan burjánzó plazmasejtek termékei, az immunoglobulinok is nagy mennyiségben megszaporodnak. Németországi tanulmányútja a Tübingeni Egyetemen ismerte meg azokat a modern immunológiai eljárásokat, amelyeket hazahozva sikeresen indította el az itthoni kutatásokat.

1963-ban megszervezte az Országos Hematológiai és Vértranszfúziós Intézetben az Immunokémiai Osztályt. Birminghami tanulmányútja eredményeként elsőként írta le a papainérzékeny és papainrezisztens immunoglobulinokat, majd megállapította azokat a szerkezeti sajátságokat, amelyekkel ez a tulajdonság összefügg.

Az irányításával meginduló kutatásokból születtek azok az első, a Nature-ben is megjelenő jelentős eredményei, melyek azt bizonyították, hogy az ellenanyag-molekulák nehéz és könnyű láncainak konformációja befolyásolja a láncok kapcsolódását.

1973-ban az ELTE akkori rektora felkérésre létrehozta az ország első, és hosszú ideig egyetlen önálló Immunológiai Tanszékét, és annak két évtizeden át volt a vezetője. Mivel a megalakulásakor Budapesten nem tudtak helyet biztosítani, 2001-ig az ELTE Gödi Biológiai Állomásán működött a tanszék. Az általa létrehozott tanszéken tovább folytatódott a nemzetközileg is elismert színvonalú kutatómunka; a korábbi témák kiegészültek az ellenanyag-, valamint a komplementkötő receptorok vizsgálatával. Ezt követően a B-sejtek aktiválódása, a jelátviteli utak vizsgálata is fontos része lett a Gergely János által vezetett kutatócsoport munkájának.

1992-96 között vizsgálatainak középpontjába az ellenanyag-termelő B-sejtek RIIB közvetített Fc gátlásának tanulmányozása került. Molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával kimutatta, hogy a B-sejtek aktiválása az antigénfelismerő receptorkomplex (BCR) közvetítésével jellegzetes változásokat indít meg a RIIB-ben. sejtaktivációt gátló Fc RAz aktiváció hatására az Fc foszforilálódik, és megváltozik az endocitózist közvetítő, illetve azt közvetíteni nem tudó receptor izoformák kifejeződésének RIIB-közvetített aránya. Azonosították az Fc gátló folyamat kiváltásában fontos jelátvivő molekulákat (protein tirozin kinázokat, adapter molekulákat, foszfatázokat).

Gergely János professzor felbecsülhetetlen érdeme, hogy bevezette az immunológia önálló tárgyként való oktatását Magyarországon. Nevéhez fűződik az első korszerű magyar nyelvű immunbiológiai tankönyv is, ami 1979-ben jelent meg. Számos nemzetközi konferenciát szervezett itthon - köztük 1978-ban az Európai Immunológiai Kongresszust, majd 1992-ben az Immunológiai Világkongresszust. A 70-es években útjára indította a nemzetközileg is számon tartott „Signal-konferenciák” sorozatát, melynek 2007-ben a 14. szimpóziuma került megrendezésre Gergely professzor úr aktív közreműködésével.

Magával ragadó előadásai nagyon sok érdeklődőt vonzottak az immunológia területére. Az általa kialakított egyetemi műhely hatása mindmáig érzékelhető; olyan iskolát teremtett, melyben nem csak a közvetlen tanítványok és munkatársak gondolkodásmódja, a tudományról és az életről való felfogása formálódott jelentősen, hanem azokra is nagy hatással volt, akik távolabbi vonzáskörébe tartoztak. Gergely János környezetében ismerkedett meg a modern immunológia alapjaival a ma itthon vezető pozícióban levő immunológusok jelentős része, és a később külföldre kerülők is neves egyetemek meghatározó professzorai lettek. Oktatói elkötelezettségét példázza, hogy éveken át tanított immunológiát német nyelven a Semmelweis Egyetemen.

A korábbi években nagy segítséget jelentett a hazai immunológusok számára, hogy Magyarországra hozott kiemelkedő tudósokat, akikkel így mód nyílt az ismerkedésre, szakmai beszélgetésekre. Ennek hatására számos külföldi meghívás, tartós közös kutatómunka alakult ki egyebek között a Birminghami Egyetemmel, a stockholmi Karolinska Intézettel, a bostoni Harvard Egyetemmel, az Egyesült Államokban a Bethesda (NIH) intézménnyel, az izraeli Weizmann Intézettel és a bázei Immunológiai Intézettel.

Gergely János számára a tanszék körüli tevékenység, a tudományos munka, a szakmai megbeszélések mindig nagyon fontosak voltak; ahogyan ő maga mondta egy interjúban: az immunológia volt az élete. De emellett még egy teljes életet élt, szinte mindenre jutott ideje: koncertek, filmek, színház és rengeteg könyv. Irigylésre méltóan tájékozott volt a kultúra szinte minden területén. Igényét arra, hogy oldott formában beszélgethessen az immunológia mellett egyéb dolgokról is, jól illusztrálja, hogy megalapította az Akadémián a Kesztyűs-asztaltársaságot, ahol számos emlékezetes és élénk vita zajlott le. A legújabb technikai újdonságok is mindig érdekelték, 80 évesen is bámulatra méltó könnyedséggel használta a számítógépet.

Az ELTE emeritus- és az MTA kutató-professzoraként 1993 után is fáradhatatlanul dolgozott, aktívan vett részt az egyetem és a tanszék oktató- és kutatómunkájában. Pályázatokat nyert el és motorja volt egy újabb egyetemi tankönyv megírásának és szerkesztésének is, melyet számos más felsőoktatási intézményben is alap-tankönyvként használnak.

Az orvostudomány doktora címet 1967-ben nyerte el. 1982-ben az MTA levelező, majd 1990-ben rendes tagja lett. Számos fontos pozíciót töltött be itthon és nemzetközi szervezetekben egyaránt. 1990 és 1996 között az MTA Biológiai Tudományok Osztályának elnöke, majd ezt követően 10 éven át az MTA Elnökség tagja volt. 1998-ban felkérte az Akadémia a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj Kuratórium elnöki tisztjére, amit 2007-ig látott el. A hazai immunológia meghatározó alakja volt; a Magyar Immunológiai Társaság főtitkára (1970-1978) és elnöki tisztjét (1978-1986) töltötte be, majd elnökségi tagként vett részt a társaság működésében. Tizenöt éven át volt tagja az Immunológiai Társaságok Európai Uniója vezetőségének, illetve egy hároméves cikluson át elnöke volt az Immunológiai Társaságok Európai Szövetségének (EFIS). Ő volt az EFIS első kelet-európai tisztségviselője, és elnöksége alatt számos olyan kezdeményezése valósult meg, amely segítette a kelet-európai országok felzárkózását a nyugat-európai tudományos színvonalhoz. A Bolyai János Kutatási Ösztöndíj Kuratóriuma elnöke, a Hálózati Tanács, az Immunológiai Bizottság, a MAKIT tiszteleti tagja, a MIT vezetőségi tagja, a TIT alelnöke, az Academia Europae (London) és a Román Orvostudományi Akadémia tiszteleti tagja és a nemzetközi Purkine Társaság tiszteleti tagja volt.

Kutatói és oktatói munkájának elismerésül számtalan díjban és kitüntetésben részesült – köztük az alábbiakban: Akadémiai Díj (1975), Széchenyi-díj (1992), ELTE Aranyérem (1993 és 1996), Pázmány Péter Felsőoktatási Díj (2001) Szilárd Leo Professzori Ösztöndíj (2001), Semmelweis Ignác-emlékérem (2005), Pro Renovanda Cultura Hungariae alapítványi fődíj (2006), Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje (2006). 2005-ben az Eötvös Loránd Tudományegyetem, 2007-ben a Debreceni Egyetem avatta díszdoktorává. Tudományos és közéleti tevékenységének elismerésül szülővárosa, Karcag 2004-ben díszpolgárává választotta.

Gergely János professzor távozása nagy űrt hagyott mindenhol, ahol ismerték. A hátrahagyott örökség olyan gazdag, hogy sokaknak jut belőle, akiknek feladata fenntartani és továbbvinni az általa megkezdett munkákat a már mércévé vált magas színvonalon.

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 kinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fozozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori tiziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tizisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszírusége 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. Fábíán Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word

for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok. A szöveg ne tartalmazzon internethivatkozásokat!) A közlemény elemeit (címdoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címdallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámt 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címdoldal 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 nyújtó lista, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

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

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelbe között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév elsőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén 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 sorszámtát. 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 függetlenül az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janorad@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.

sandor.alfoldi@gmail.com