

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

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

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, 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, illusztráció: 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 2009; 13 (4):139-186.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Determinants of Hypertension Control at a Community Level – A Canadian Perspective*
Fodor J. George, Turton Penelope, Helis Eftyhia 141
- A maszkírozott hypertonia és jelentősége*
The significance of masked hypertension
Simonyi Gábor 144
- ADAM-proteázok szerepe vesebetegségekben**
Role of ADAM proteases in kidney diseases
Gőzőz Monika, Gőzőz Pál 153

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Krónikus insomnia vesetranszplantált betegekben**
Chronic insomnia in kidney transplanted patients
Czira Mária Eszter, Molnár Miklós Zsolt, Ambrus Csaba, Kovács Ágnes, Kóczy Ágnes, Rempert Ádám,
Szeifert Lilla, Szentkirályi András, Kopp Mária, Mucsi István, Novák Márta 158
- A szteroidterápia akut és krónikus hatásai a csontanyagcserére vesebetegekben.*
*A prevenció és a terápia lehetőségei**
The acute and long term effects of steroid therapy on bone metabolism in patients with kidney disease.
Approaches for prevention and treatment
Haris Ágnes, Szabó András, Lányi Éva, Polner Kálmán 168

AZ ORVOSLÁS TÖRTÉNETE/MEDICAL HISTORY

- A vesekőbetegség gyógyításának történetéből*
History of the treatment of urolithiasis
Tóth Csaba 178

TÁRSASÁGI HÍREK / PÁLYÁZATOK 182

* Rosivall professzor 60. születésnapja alkalmából a hálás tanítványok által, a Szerkesztőség felkérésére írt tisztelegő tanulmány

Determinants of Hypertension Control at a Community Level – A Canadian Perspective

Fodor J. George, Turton Penelope, Helis Eftyhia

University of Ottawa Heart Institute, Minto Prevention and Rehabilitation Centre

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (4):141-143.

SUMMARY A cross-sectional survey of BP prevalence was conducted in a random and representative sample of 2,551 respondents from the adult population in the Province of Ontario. Over 80% of hypertensive individuals were treated with drugs and 66% of all treated hypertensives were well controlled (BP<140/90 mmHg). Lifestyle changes (mostly diet and exercise) were adopted by 41% of all hypertensive respondents, however, these non-pharmacological measures had no significant effect on BP level or control of hypertension. We conclude that the high level of hypertension control in Ontario is a result of a successful combination of public, patient and professional education. Increased and aggressive use of antihypertensive drugs led not only to a vastly improved control of hypertension, but more importantly, to a significant reduction of cerebrovascular and cardiovascular mortality in Canada. Similar strategies would most likely work in other parts of the world with less favourable hypertension and health profiles.

Key words: hypertension control, community, cardiovascular disease

Letter address:

Fodor J. George
University of Ottawa Heart Institute
Minto Prevention and Rehabilitation Centre
40 Ruskin Street
Ottawa ON, CANADA
E-mail: GFodor@ottawaheart.ca

INTRODUCTION

Hypertension is an important risk factor for the development of a wide variety of cardiovascular diseases, particularly, those which are directly related to increased blood pressure (BP) such as congestive heart failure and cerebrovascular strokes. In 2002, the World Health Organization estimated that at least 50% of cardiovascular disease (CVD) cases and 75% of strokes were caused by elevated BP (1) A large number of clinical trials have now demonstrated a beneficial effect of lowering diastolic and systolic pressures in patients with hypertension; BP lowering is associated with a substantial reduction in the risk of BP-related diseases. (2) Notwithstanding the fact that the serious impact of hypertension on CVD is well known and that efficacious drug therapy is now widely available at a reasonable price, even in low-income countries, the treatment of hyperten-

sion worldwide is less than satisfactory.(3)

With respect to the control of hypertension on a population level, the “half by half by half” used to be the general rule in the 70s and 80s worldwide. That is, half of the hypertensives did not know about their condition, half of those who knew about their hypertension were not treated, and half of those who were treated were not controlled. This resulted in about 12% of appropriately treated hypertensive patients. Indeed, during the 1992 Canadian Heart Health Survey (CHHS), (4) it was ascertained that the proportion of well-controlled hypertensives, i.e. those with BP <140/90 mmHg, was 13.2%. The U.S. NHANES II Survey, which was conducted a few years earlier (1976-1980), reported that the successful control rate was 10%. (5) Since then, in the U.S., a significant

improvement has taken place; by the late 1990’s the control rate of hypertension rose to 34%. (5) At the same time, the “awareness” of hypertension improved from 51% to 70% while the proportion of treated hypertensives increased from 31% to 59%.(5) In Europe, the situation is less satisfactory. A study conducted by Katharina Wolf-Maier et al. (3,6) found that the hypertension control rate among the general population in Europe was only 8%. Even among European patients who were seen by physicians, BP was found to be uncontrolled in 70-80% of cases. (7)

HYPERTENSION CONTROL IN CANADA AND THE 2006 ON-BP SURVEY

In Canada, up until recently, data based on direct measurements of BP came from the CHHS, which was conducted from 1986 to 1992.(4) To

acquire up-to-date information about the prevalence, awareness and treatment status of hypertension, the University of Ottawa Heart Institute, in cooperation with the Heart and Stroke Foundation of Ontario and Statistics Canada, launched in 2006 a cross-sectional survey of a random and representative sample of 2,551 Ontario residents. (8, 9) Ontario is the largest Province in Canada with a population of over 10 million residents.

Over the 20 years elapsed since the CHHS, major changes occurred in Ontario. These changes were manifold and involved not only significant developments in the medical field but also a transition in the socioeconomic status of the Province. More specifically, during the above mentioned period, new classes of antihypertensive drugs were introduced, most prominently, the calcium channel blockers and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. The promotion of these new drugs was accompanied by intensive professional education reaching out to most Canadian family physicians. These drugs were received with increased acceptability by physicians and patients alike and, notably, an exponential increase in prescriptions for antihypertensive medications took place, especially between 1996 and 2003. (10)

Another important development was the establishment of the Canadian Hypertension Education Program (CHEP). The CHEP was created in 1999 under the sponsorship of the Canadian Hypertension Society with the primary role of updating the Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. These updates, which occur on a yearly basis, are based on new knowledge acquired over the past year and are distributed to every practicing physician across the country. The annual update is published in a short, well-designed and attractive pamphlet containing lucid instructions concerning diagnostic workup and treatment of hypertensive patients. These guidelines are very popular with general practitioners and are, indeed, used in most practices. In general, the CHEP proved to be suc-

cessful beyond expectation. Detailed information about this program was recently published by *McAlister et al.* (11).

Some other important aspects calling for an up-to-date survey on the BP status of the Ontario population included the sizable influx of new immigrants, mostly to large urban centres such as Toronto. The majority of these immigrants were coming from countries with high CVD and cerebrovascular stroke mortality. It was, therefore, essential to establish whether there were any ethnic differences in the prevalence and control of hypertension in Ontario indicating a need for special attention to these immigrant groups. There was also a need to evaluate the potential impact of the increasing occurrence of obesity and diabetes on the prevalence and control of hypertension in the Canadian population. Recent data have shown that over the past two decades the prevalence of obesity has increased from 9% to 14% in men and from 8% to 12% in women. (12) Similarly, the prevalence of diabetes is also increasing. (13) Finally, another question begging to be answered related to lifestyle changes. We endeavoured to assess to what extent hypertensive patients did follow a recommended healthy diet and increased their level of physical activity in order to reduce their BP, as well as what impact these lifestyle behaviours actually had on BP control.

Findings of the Ontario Survey on the Prevalence and Control of Hypertension (ON-BP) (8) established that the prevalence of hypertension was 21% in the adult population (20-79 yrs of age), and was higher in men (24%) as compared to women (19%). As observed in previous surveys, hypertension increased with age and was present in about 50% of those aged 60 or older. Respondents who reported their ethnic background as black or South Asian had a 2- to 3-fold greater likelihood of having hypertension. In terms of treatment, over 80% of hypertensive individuals were found to be on pharmacotherapy, with less than half of them using lifestyle modification in addition to a drug regimen. (14) It was ascertained that 66% of all

hypertensives receiving treatment had their BP under control (<140/90 mmHg). (8) There were no significant age, sex or ethnic group differences among those with controlled hypertension, and only slight variations by co-morbidities or risk factors were observed. A further analysis of the survey results revealed that combining drug therapy with lifestyle changes did not result in better hypertension control than with medication use alone. (14)

DETERMINANTS OF HYPERTENSION CONTROL IN CANADA

The ON-BP Survey has been referred to as a landmark study, not only because it was the largest hypertension study conducted since the CHHS (1986-1992) but mainly because of the unparalleled high level of hypertension control that was observed in this random and representative sample of adult population. We believe that such a high control rate was achieved due to a combination of:

- Intensive and successful professional education as conducted by the CHEP;
- Proper and massive prescription of antihypertensive medications; and
- Increased awareness of hypertension in the general population.

A remarkable 84.4% increase in prescriptions of antihypertensive drugs took place in Canada in the time period between 1996 to 2003. (10) According to the ON-BP Survey results, 81% of hypertensive patients were receiving drug treatment, (8) representing almost a 50% increase since the CHHS. This increase in use of medications for high BP appears to coincide with the high control rate of hypertension noted over the same period of time, as reflected by the ON-BP findings. What is more important, however, is that this increase in antihypertensive therapy is strongly associated with substantial reductions in the mortality rates from diseases re-

lated to hypertension, namely stroke, heart failure and acute myocardial infarction (AMI). (10) Specifically, according to a recent Canadian study, between 1992-1998 the average yearly decrease in stroke, heart failure and AMI was 1.9%, 0.5% and 3.7% respectively. From 1999 to 2004, the yearly decrease for the same indicators became more prominent; -4.8% for stroke, -4.8% for heart failure and -5.8% for AMI. This marked decline in mortality since 1999, as well as the noted increase in the prescriptions of antihypertensive medications during the above mentioned period, also coincide with the launch of the CHEP (i.e. widespread and up-to-date educa-

tion of health professionals in Canada). (10, 11)

“Awareness” regarding hypertension, is another measure that has also increased significantly over the years in Canada; from 60% in 1990 (4) to nearly 90% in 2006. (8) As previously mentioned, an “aggressive” educational campaign aimed at patients and the general public spearheaded primarily by the Heart and Stroke Foundation but also by organizations such as Blood Pressure Canada, was launched during the 90s. The aim was to make citizens more aware of their BP, what a BP reading means, as well as the importance of getting high BP under control. In this, we have to take

into consideration that the pharmaceutical industry also played a significant role by working closely with physicians and also launching advertisement campaigns aimed at the lay public.

All these health educational endeavours collectively may have impacted favourably on the level of hypertension awareness among the Ontario residents. Ultimately, the considerable effort that has been put forth over the past several years to address hypertension in Canada seems to have achieved the desired goals. Currently, Canada has the lowest mortality due to strokes worldwide (29.4 per 100,000 as of 2004). (15)

References

1. World Health Organization. The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: The Organization; 2002.
2. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Bazri F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336(7653):1121-1123.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289(18):2363-2369.
4. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, et al. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997; 10(10 Pt 1): 1097-1102.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-2572.
6. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43(1):10-17.
7. Farsang C, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Kjeldsen SE; on behalf of the GOOD investigators. Inter-regional comparisons of the prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension in Europe: the GOOD survey. *J Hum Hypertens* 2009; 23:316-324.
8. Leenen FH, Dumais J, McInnis NH, Turton P, Stratyck L, Nemeth K, Lum-Kwong MM, Fodor G. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ* 2008; 178(11):1441-1449.
9. Fodor JG, Leenen FH, Helis E, Turton P. 2006 Ontario Survey on the Prevalence and Control of Hypertension (ON-BP): rationale and design of a community-based cross-sectional survey. *Can J Cardiol* 2008; 24(6):503-505.
10. Campbell NR, Brant R, Johansen H, Walker RL, Wielgosz A, Onysko J, Gao RN, Sambell C, Phillips S, McAlister FA; Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. Increases in antihypertension prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. *Hypertension* 2009; 53(2):128-134.
11. McAlister FA, Feldman RD, Wyard K, Brant R, Campbell NR; CHEP Outcomes Research Task Force. The impact of the Canadian Hypertension Education Program in its first decade. *Eur Heart J* 2009; 30(12):1434-1439.
12. Tremblay MS, Katzmarzyk PT, Willms JD. Temporal trends in overweight and obesity in Canada, 1981-1996. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(4):538-543.
13. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007; 369(9563):750-756.
14. Fodor GJ, McInnis NH, Helis E, Turton P, Leenen FH. Lifestyle changes and blood pressure control: a community-based cross-sectional survey (2006 Ontario Survey on the Prevalence and Control of Hypertension). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11(1):31-35.
15. Statistics Canada. No date. CANSIM (database). Last updated July 9, 2008. <http://cansim2.statcan.ca/cgi-win/cnsmcgi.pgm> (accessed July 9, 2009).

A maszkírozott hipertonia és jelentősége

The significance of masked hypertension

Simonyi Gábor

Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, V. Belgyógyászat-Lipidológiai Osztály, Hypertonia Decentrum és Regionális Zsírányagcsere Központ

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (4):144-152.

ÖSSZEFOGLALÁS Közismert, hogy a hipertonia az egyik leggyakoribb megbetegedés a világon, így Magyarországon is. A hipertonia az egyik legfontosabb cardiovascularis kockázati tényező, ezért fontos, hogy idejében felismerjük. Kevésbé ismert a hipertonia egy sajátos, rejtőzködő formája, amelyet maszkírozott, álcázott vagy reverz fehérköpeny-hypertoniának hívunk. Felismerni nehéz, mert ebben az esetben normális a rendelői vérnyomás, de az otthoni vagy ambuláns vérnyomás-monitorozással hipertoniás értékeket találunk. Jelentősége, hogy a hipertonia e rejtőzködő típusa a „valódi” hipertoniához hasonlóan, cardiovascularis kockázati tényező és célszerv-károsodásokat okozhat. Egyes vizsgálatok szerint gyakorisága kb. 10%-os, azaz jelentősen növeli a nem diagnosztizált hipertóniások táborát. Főleg fiatal, mozgásszegény életmódot élő elhízottak vagy nagy cardiovascularis kockázattal rendelkezők, cukor-, vesebetegek és proteinuriások esetében nagyobb az előfordulásának gyakorisága. Több tényező játszhat szerepet az álcázott hipertonia kialakulásában. Ezek közül szerepet tulajdonítanak a nemnek, az életkornak, a munkahelyi stressznek (a szimpatikus aktivitást fokozza), bár ezek pontos szerepe máig sem teljesen tisztázott. Felismerésének az otthoni vérnyomásmérés vagy az ambuláns vérnyomás-monitorozásnak van kiemelkedő szerepe.

Kulcsszavak: maszkírozott hipertonia, cardiovascularis kockázat, vérnyomásmérés

SUMMARY It is well known, that hypertension is one of the most common disease all over the world and in Hungary too. Hypertension is one of the most important cardiovascular risk factor that is why it is very important, that we could recognise it on time. There is a special latent, secret form of hypertension called masked or reverse white coat hypertension. This form is difficult to recognise, because at doctor's office the blood pressure is normal, but the home blood pressure or ambulatory blood pressure is high. The masked hypertension is risk factor for cardiovascular disease as sustained hypertension and can cause target organ damages. Studies prove that the prevalence of masked hypertension about 10% in the population and this population not diagnosed for hypertension. Young obese patients and patients with high risk for cardiovascular diseases, in diabetes mellitus, in renal diseases and in proteinuria are suspect for masked hypertension. There are several mechanisms for responsible developing masked hypertension: gender, age, work place stress (increasing sympathetic activity) etc, but importance of this factors not exactly discovered yet. Home blood pressure measurements and ambulatory blood pressure monitoring the main choice to recognise masked hypertension.

Key words: masked hypertension, cardiovascular risk, blood pressure measurement

BEVEZETÉS

A hipertonia az egyik leggyakoribb megbetegedés a világon, és ez az egyik leggyakoribb oka az orvos-beteg találkozásoknak (1). Európában a hyper-

tonia előfordulása a felnőtt népesség körében 25% körüli (1, 2). A legújabb adatok szerint az USA-ban a hipertóniások 70%-a ismert és ezek több mint 80%-a valamilyen antihypertensiv ke-

Levelezési cím:

Dr. Simonyi Gábor
Pest Megyei Flór Ferenc Kórház,
V. Belgyógyászat-Lipidológiai Osztály,
Hypertonia Decentrum és Regionális
Zsírányagcsere Központ
2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.
e-mail: drsimonyi@florhosp.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A hipertonia felosztása a diagnosztikus módszerek szerint

A maszkírozott hipertonia meghatározása

A maszkírozott patofiziológiája

A stressz

A dohányzás

Az alkohol

A fizikai aktivitás

A nem

Az életkor

Nagy kockázatú betegek a maszkírozott hipertonia vonatkozásában

A maszkírozott hipertonia gyakorisága

Prevalenciavizsgálatok

A maszkírozott hipertonia és célszervkárosodás

A maszkírozott hipertonia, mint a cardiovascularis események előrejelzője

Maszkírozott hipertonia diabetesben és vesebetegségben

A maszkírozott hipertonia jelentősége a mindennapokban

Összefoglalás

zelésben is részesül, azonban a kezelt betegek csak mintegy felében érték el a 140/90 Hgmm alatti vérnyomást (3, 4).

Hazánkban a hipertonia népbetegséggé vált, a felnőtt lakosság mintegy 50%-át érinti. A Magyar Hypertonia Társaság már eddig is sokat tett a hipertonia korai felismerésére és a kezelési irányelvek szerinti kezelésre. Az elmúlt évben befejezett számos vizsgálat eredménye, valamint a Hypertonia Regiszter adatai arra utalnak, hogy a betegek közel 50%-a esetében nem érik el a célvérnyomást, másrészt megerősítették, hogy a rendelőintézetben mért vérnyomás nem tükrözi pontosan a betegek tényleges vérnyomását.

Már 60 évvel ezelőtt is ismert volt, hogy sok beteg esetében magasabb a vérnyomás a rendelőben, mint az otthonában. *Ayman és Goldshine* már 1940-ben (5) igazolták, hogy a hypertóniások vérnyomása otthon akár 30 Hgmm alacsonyabb lehet, mint a rendelőben. Ebben az időben vezették be a kauzális és a bazális vérnyomás fogalmát (6). 90 perces relaxációt követően a vérnyomás 20–30 Hgmm-rel csök-

kenhet az első méréshez képest. A kauzális vérnyomást az első, pihenés előtti, míg a bazális vérnyomást a második, a pihenés utáni értékre vonatkoztatták. A két érték közötti különbséget supplementális vérnyomásnyomásnak nevezték, amely jelenleg fehérköpeny-effektusnak nevezünk. A gyakorlatban a magas vérnyomás diagnózisának meghatározása legtöbbször kauzális mérések alapján történik.

Sokáig tartotta magát a rendelői vérnyomásmérés, mint a hipertonia egyetlen diagnosztikus módszere. Az 1960-as években *Sokolow és mtsai* elsőként írták le az ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) módszerét. Már ekkor felvetették azt, hogy az ambuláns vérnyomás jobb prediktív értékű lehet – az eseti vérnyomásméréshez képest – a célszervkárosodás (7), illetve a cardiovascularis morbiditás vonatkozásában (8), amit az 1980-as években erősítettek meg. Később fokozatosan egyre inkább elterjedt az

ABPM és egyre több szerző bizonyította prediktív értékét, a konvencionális klinikai vérnyomásméréssel szemben. Ezzel egy időben kezdett fokozatosan elterjedni az otthoni vérnyomásmérés. Később azt is kimutatták, hogy a klinikai vérnyomásmérésnél értéke-sebb módszer a célszervkárosodás és a prognózis vonatkozásában (9, 10).

A HYPERTONIA FELOSZTÁSA A DIAGNOSZTIKUS MÓDSZEREK SZERINT

Korábban a hipertonia diagnózisa hagyományosan a rendelői vérnyomáson alapult. Az ABPM és az otthoni vérnyomásmérés elterjedésével, az újabb határértékek bevezetésével bővültek a hipertonia diagnózisának korábbi kritériumai. A hipertonia és normotonia elkülönítése ettől kezdve több, egymástól független módszeren alapulhatott, és ezek figyelembe vételével sorolhatjuk négy csoportba betegeinket:

1. valódi normotoniás,
2. valódi hypertoniás,
3. rendelői hipertonia, de ABPM-mel és otthoni vérnyomásméréssel (HBPM) normotoniás (fehérköpeny-hypertonia),
4. normális rendelői vérnyomás, de ezen kívül (ABPM vagy HBPM) hypertoniás (1. táblázat).

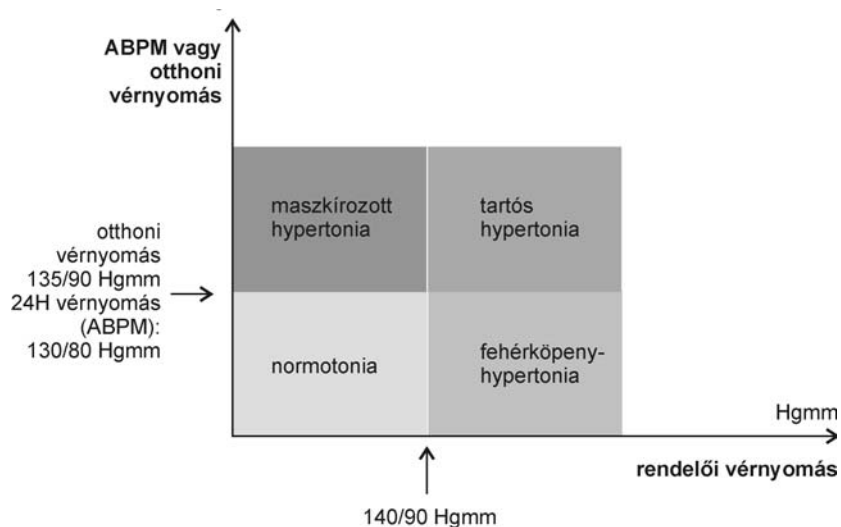
Az első két csoportban a helyzet egyértelmű. A harmadik csoportba tartozó, fehérköpeny-hypertoniát részletesen tanulmányozták és igazolták, hogy a normotoniásokhoz képest fokozott a cardiovascularis megbetegedések kockázata. Sajnos kevés figyelem fordult a negyedik csoportba sorolt betegekre (normális rendelői vérnyomás, de magas otthoni vagy ABPM-értékek) (5, 6) (1. ábra).

A MASZKÍROZOTT HYPERTONIA MEGHATÁROZÁSA

Pickering még 1992-ben (11) egy olyan jelenséget írt le, amelyben normális a rendelői, viszont magas az otthon mért vérnyomás. A hipertonia e különös fajtáját akkor – konszenzus hiányában – izolált otthoni hypertoniá-

1. táblázat. A vérnyomás kategóriái a vérnyomásmérés módszerei alapján

1. csoport	Normotensio a rendelőben és azon kívül (valódi normotensio vagy jól beállított hipertonia)
2. csoport	Rendelői és otthoni hipertonia (valódi hipertonia vagy rosszul kezelt magas vérnyomás)
3. csoport	Hypertonia a rendelőben és normotonia azon kívül (izolált rendelői vagy fehérköpeny-hypertonia vagy egyébként jól beállított hypertoniás esetében fehérköpeny-effektus)
4. csoport	Normotoniás a rendelőben, de azon kívül hypertoniás (maszkírozott vagy álcázott hipertonia)



1. ábra. A hipertonia felosztása a vérnyomásmérési módszerek határértékei alapján

nak, izolált ambuláns hipertóniának, reverz fehérköpeny-hypertóniának, maszkírozott hipertóniának, inverz fehérköpeny hipertóniának, illetve inverz fehérköpeny-hatásnak nevezték. Eredetileg *Pickering* a még kezletlen hipertóniások esetében használta a maszkírozott hipertónia elnevezést, de a későbbi publikációkban ezt a jelenséget a kezelt hipertóniásokra is kiterjesztették (12).

Az Európai Hypertónia Társaság (ESH) általánosan elfogadott meghatározása szerint maszkírozott hipertóniát diagnosztizálhatunk, amennyiben a rendelői vérnyomás <140/90 Hgmm, de ABPM-mel vagy otthoni vérnyomásméréssel a hipertónia diagnózisának megfelelő, magas értékeket észlelünk (9–11). Az Európai Kardiológus Társaság és az Európai Hypertónia Társaság legfrissebb, közös ajánlásában az izolált ambuláns hipertóniának (maszkírozott hipertónia) nevezett állapotot a következőképpen definiálták:

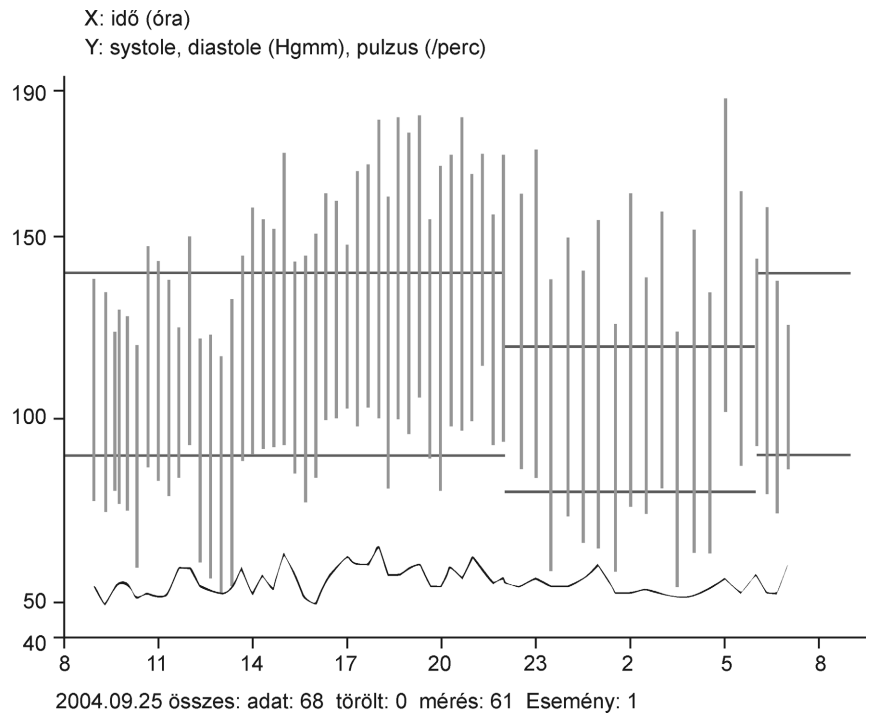
- folyamatosan normál rendelői vérnyomás (<140/90 Hgmm),
- magas ABPM
(≥125–130/80 Hgmm)
vagy otthoni
(≥130–135/85 Hgmm)
vérnyomásértékek (12).

A MASZKÍROZOTT HYPERTONIA PATOFIZIOLÓGIÁJA

Több, hagyományos cardiovascularis kockázati tényező, mint például a nem, az életkor, munkahelyi stressz állhat a maszkírozott hipertónia hátterében, bár ezek pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott.

A stressz

A munkahelyi terhelés, a nagy pszichés igénybevétel megemelhetheti a vérnyomást, amelyet ABPM-vizsgálat során igazolhatunk. Ismert továbbá, hogy a munkahelyi stressz vérnyomás-emelő hatása érvényesülhet az otthoni körülmények között is. A munkahelyi stressz által okozott vérnyomás-emelkedés egy – 8 évig tartó – vizsgálatban a hipertónia előfordulásának nagyobb gyakoriságát eredményezte. Ezt főleg férfiaknál, nagy igénybevételt jelentő



2. ábra. **ABPM-mel igazolt maszkírozott hipertónia.** A beteg már kezelt hipertóniás (25 mg atenolol+2-szer 10 mg enalapril szedett az ABPM-vizsgálat alatt), célszerv-károsodásokkal (coronarographiával igazolt ISZB és szignifikáns bal arteria carotis interna stenosis). A rendelőn kívül jelentősen emelkedett vérnyomásértékeket igazoltunk.

foglalkozások során észlelték 3200, kezdetben normotensív alkalmazott követése során (13, 14). Számos esetben a munkahelyen mértek magasabb vérnyomást, míg a rendelőben normotóniások voltak (15). A munkahelyi megterhelés megemelhetheti a munkahelyi, az otthoni, sőt még az alvás alatti vérnyomást is (16, 17). Ekkor a rendelői vérnyomás normális lehet, azonban a munkavégzés alatt megemelkedik. Hosszabb távon viszont a stressz által előidézett maszkírozott hipertónia – a krónikus munkahelyi stressz következtében – stabil hipertóniához vezethet (2. ábra).

A dohányzás

A dohányzás (16,18–20) és a nagyfokú alkoholfogyasztás (16, 19) is szerepet játszhat a vérnyomás emelkedésében. Dohányosok esetében magasabbnak találták az ambuláns vérnyomást a rendelői vérnyomáshoz képest (ezt azzal magyarázták, hogy a rendelőben nem valószínű, hogy dohányoztak). A dohányzóknál nagyobb arányú volt a maszkírozott hipertónia (23% vs. 16%).

Egy ausztrál vizsgálatban (Second Australian National Blood Pressure Study) nagyobb arányban találtak a dohányosok esetében a maszkírozott hipertónia kialakulására (21). A SHEAF vizsgálatban idős, kezelt hipertóniások között (22) nagyobb arányban fordult elő maszkírozott hipertónia az aktuálisan, illetve a korábban dohányzók körében.

Selenta és mtsai klinikailag normotensív önkéntesek között a férfiak és korábban dohányzók között nagyobb arányban találtak maszkírozott hipertóniást, akiken aránya 23%-os gyakoriságúnak bizonyult (24).

Az alkohol

A maszkírozott hipertónia kialakulásában az alkoholnak, mint presszor hatású szernek lehet még szerepe, bár az erre szolgáló evidenciák meglehetősen gyenge lábakon állnak. A Cornell Worksite studyban (25) az alkoholt fogyasztók esetében magasabb (nem szignifikáns, csak tendencia) volt a munkahelyi vérnyomás (4/3 Hgmm-rel). Egy japán vizsgálatban a rendszeres alkoholfogyasztás összefüggést

mutatott a maszkírozott hipertóniával (26).

A fizikai aktivitás

Julius és mtsai a fizikailag aktívabbak esetében magasabbnak találták a napi vényomást (27). Ezzel összefüggésben felmerülhet az a kérdés, hogy vajon az éjszakai vényomás is emelkedett-e? Hypertóniában általában a nap mind a 24 órájában emelkedett a vényomás, kezdetben a diurnális ritmus változása nélkül. *Pickering és mtsai* (11) maszkírozott hipertóniában viszont főleg a nappali vényomásértékeket találták magasabbnak.

A nem

A francia SHEAF (Self measurement of blood pressure at Home in the Elderly, Assessment and Follow-up) vizsgálatban (22, 23) 60 év feletti hipertóniás – rendelői hipertóniás vagy antihypertensiv terápian lévő – beteget vizsgáltak, és 10%-ban észleltek magasabb otthoni vényomást. E betegek relatíve nagyobb kockázattal rendelkeztek: idősebb férfiak voltak, a diabeteses gyakrabban fordult elő, anamnéziséjükben stroke vagy ischaemiás szívbetegség szerepelt. Más szerzők szerint a kezelt vagy kezeletlen maszkírozott hipertonia gyakrabban fordult elő férfiak körében (24).

Az életkor

Egy olasz vizsgálatban megállapították, hogy az ambuláns vényomás a rendelőhöz viszonyítva kevéssé emelkedik az életkorral (28). A Danish study-ban (29) a 41-42 éves férfiak

86%-ában észleltek magasabb nappali vényomást a rendelői értékekhez képest, míg 71-72 évesek körében ez az arány 51%-ra csökkent, azaz a maszkírozott hipertonia gyakorisága az életkorral csökkent.

NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK A MASZKÍROZOTT HYPERTONIA TEKINTETÉBEN

Számos vizsgálatban igazolták, hogy a maszkírozott hipertonia a stabil hipertóniával megegyező mértékben fokozza a cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázatát (19, 21, 22).

Ismeretes továbbá, hogy a stressz indukálta hipertonia célszerv-károsodásokat is okozhat (23, 31).

Főleg fiatal, mozgásszegény életmódot folytató, elhízott betegek, illetve olyanok, akiknél fokozott vényomás-változást észlelünk felálláskor (orthostaticus vényomásesés vagy -emelkedés), az ideális jelöltek az ABPM-re vagy otthoni vényomásmérésre annak ellenére, hogy normális rendelői vényomást mérünk. Rendelőkívüli vényomásmérést kell végeznünk a nagy cardiovascularis kockázatú, vagy cardiovascularis betegségben szenvedőkben, továbbá cukorbeteg, vesebeteg, proteinuriások, metabolikus szindrómában szenvedők esetében (részletesen lásd 2. táblázat). Korábban magasvényomás-értékű, de aktuálisan normális rendelői vényomással rendelkező betegek esetében is vessük fel a maszkírozott hipertonia lehetőségét (32, 33).

Az ABPM és az otthoni vényomásmérés a maszkírozott hipertonia felderítésének legfontosabb eszközei. A maszkírozott hipertonia diagnosztizálásában a két módszer klinikailag egyenértékűnek tekinthető.

A MASZKÍROZOTT HYPERTONIA GYAKORISÁGA

A maszkírozott hipertonia, ellentétben a fehérköpeny-hypertóniával, a mindennapi gyakorlatban igen kevésbé ismert kórkép. Az ambuláns vényomás jobb prognosztikus értékű, mint a rendelői vényomás. A különböző környezetben mért vényomás-értékek között csak mérsékelt összefüggés áll fenn, ezért megalapozott az a következtetés, hogy jelentős számú normális rendelői, de emelkedett ambuláns vényomással rendelkező nem diagnosztizált hipertóniás betegünk lehet. Igen nagy beteganyagra kiterjedő vizsgálatok hiányában jelenleg nem tudjuk, hogy pontosan milyen a maszkírozott hipertonia gyakorisága, illetve e betegeket hogyan lehetne a legjobban diagnosztizálni. Természetesen a diagnosztikus nehézségek ellenére sem ajánlható a teljes népesség átvizsgálása. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy hipertóniára gyanús betegek esetében normális rendelői vényomást mérünk. Az ilyen betegeknél végezzünk minden esetben ABPM-vizsgálatot, vagy írjunk elő otthoni vényomásmérést. A felnőtt lakosságban jelentős számban található megnövekedett cardiovascularis kockázatú, nem diagnosztizált maszkírozott hipertóniás. Ha számításba vesszük a maszkírozott hipertóniások jelenlétét a népességben belül, akkor azt az eredményt kapjuk, hogy jelentős számban vannak a fel nem ismert, kezelésre szoruló hipertóniások. A Egyesült Államokban a rendelői vényomásmérések alapján 65 millió hipertóniás beteget tartanak számon (NHANES) (55). Ha ebből a számból kivonjuk a fehérköpeny-hypertóniásokat (20% = 13 millió), akkor 52 millióra csökken a hipertóniások száma. Ha ehhez hozzáadjuk a maszkírozott hipertóniás betegeket – arányuk a népességben 10%-ot tehet ki –, akkor ez további 30 millió beteget jelenthet, így összesség-

2. táblázat. Maszkírozott hipertonia feltételezhető az alábbi állapotokban

- Fiatal férfínál
- Antihypertensiv kezelésben részesülő beteg
- Elhízott, metabolikus szindrómában szenvedő vagy diabeteses betegnél
- Rendelői 130–139/85–89 Hgmm közötti értékű betegnél
- Nagy fizikai aktivitású betegnél
- Magas szívfrekvencia esetén
- Abnormális orthostaticus vényomásváltozások esetén (orthostaticus hypertonia, orthostaticus hypotonia)
- Vesebetegségben szenvedő betegnél
- Előrehaladott célszervkárosodás esetén (balkamra-hypertrophia, megnövekedett arteria carotis intima-media falvastagság)
- Időszakos vényomás-emelkedés esetén
- Egészségtelen életmód esetén (dohányzás, nagyfokú alkoholfogyasztás, elhízás)
- Változó rendelői (magas, normál) vényomás esetén
- Magas cardiovascularis kockázat esetén
- Cardiovascularis betegségben

gében számuk 82 millió hypertoniás betegre emelkedik. Meglepő eredmény jön ki, ha megnézzük, hogy mennyi a téves vagy nem diagnosztizált esetek száma (fehérvérnyomás + maszkírozott hypertonia, 13 millió + 30 millió = 43 millió). Még meglepőbb az eredmény, ha ezt a számot a korrekten diagnosztizált (52 millió) esetekre vonatkoztatjuk. Ekkor azt a sajnálatos eredményt kapjuk, hogy megközelítőleg kétféle korrekten diagnosztizált esetre jut egy nem vagy rosszul diagnosztizált eset – ez nem túl jó arány. Ha a fenti összefüggéseket hazai vonatkozásban nézzük, akkor 25%-os prevalenciával számolva 2,5 millió hypertoniással számolhatunk. Ha ebből levonjuk a fehérvérnyomás-hypertoniásokat (20%), akkor 2 millió népeséget kapunk. Ha ehhez hozzá tesszük a maszkírozott hypertonia 10%-os előfordulását (1 millió), úgy ez 3 millió hypertoniást eredményez. A fenti analógiát folytatva, a nem pontosan diagnosztizált eseteket összegezve 1,5 milliót kapunk, amely azt jelenti, hogy nálunk is minden két helyes diagnózisra jut egy nem korrekten, vagy egyáltalán nem kezelt beteg (2:1).

PREVALENCIAVIZSGÁLATOK

A felnőtt lakosságban 8–49% között mozog a maszkírozott hypertonia gyakorisága (32). A maszkírozott hypertonia prevalenciájának megállapítására két nagyobb vizsgálatot végeztek. Az egyiket Olaszországban (38), míg a másikat Japánban (39). Ezekben a maszkírozott hypertonia gyakoriságát 9%-nak, illetve 13,4%-nak találták.

Az olasz vizsgálatban (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni, PAMELA) (38) 3200 egyénből 9%-ban észleltek maszkírozott hypertoniát. A maszkírozott hypertoniások átlagos rendelői vérnyomása 128/82 Hgmm volt (normálérték), de ez az átlag magasabbnak bizonyult a valódi normotoniásokhoz képest (119/77 Hgmm). Az ABPM-mel mért 24 órás vérnyomás a maszkírozott hypertoniás csoportban 140,7/88,1 Hgmm, míg a valódi normotoniásoké 112,6/70,3 Hgmm volt.

A japán vizsgálatban egy kisváros (Ohasama) vizsgált lakosságából (39), 969 felnőttből 20,2%-ban találtak maszkírozott hypertoniát.

Stergiou és mtsai (34) az ABPM-mel és az otthoni vérnyomásmérés által igazolt maszkírozott hypertonia gyakorisága közötti különbséget vizsgálták. A vizsgálatban részt vevő betegeknél ABPM-mel 14,2%-ban, míg otthoni vérnyomásméréssel 11,9%-ban találtak maszkírozott hypertoniát. A két módszer alkalmazása során 23%-ban a systolés, míg 30%-ban a diastolés vérnyomásértékek között találtak különbséget (34).

Egy nagyobb, spanyol tanulmányban 1400, 18 évnél idősebb egyént vizsgáltak (40), ahol két rendelői, illetve egy hét alatt 12 otthoni vérnyomásmérés történt. A rendelői mérés során azt tekintették normálértéknek, amikor a vérnyomásmérések átlaga kisebb mint 140/90 Hgmm, míg az otthoni vérnyomásmérés esetében kisebb mint 135/85 Hgmm volt. Hypertoniát az e feletti értékek esetében vélelmeztek, illetve akkor, ha a beteg már anti-hypertensív kezelésben részesült. Maszkírozott hypertoniát abban az esetben diagnosztizáltak, amikor a rendelői vérnyomás 140/90 Hgmm-nél kisebb volt, míg az otthoni vérnyomás meghaladta a 135/85 Hgmm-es értéket. A maszkírozott hypertoniát az összes esetre vonatkoztatva 8,9%-ban igazoltak, míg a hypertoniások esetében ez 9,8%-nak adódott.

Egy másik vizsgálatban (*Selenta és mtsai*), ahol csak nappal végeztek ABPM-vizsgálatot, a maszkírozott hypertonia gyakoriságát 23%-nak találták (42).

Kezelt hypertoniások esetében is nagy jelentőségű a maszkírozott hypertonia. Ekkor a vizsgálóorvosnak a rendelőben mért normális vérnyomás azt jelentheti, hogy a beteg vérnyomása rendben van, teendőt nem igényel. Idős hypertoniás betegeket körében végzett otthoni vérnyomásméréssel 9,4%-ban igazoltak maszkírozott hypertoniát (Self Measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-Up, SHEAF study), míg egy másik vizsgálatban ezt 19%-nak találták (Japan Home vs. Office Measurement Evaluation, J-HOM E study) (43). A már kezelt hypertoniásokban *Pierdomenico és mtsai* (44) 1/3 arányban találtak maszkírozott hypertoniát (3. táblázat).

MASZKÍROZOTT HYPERTONIA ÉS CÉLSZERVKÁROSODÁS

A maszkírozott hypertonia és a célszervkárosodások közötti összefüggést először 1999-ben írták le (26). A balkamra-hypertrophia mértékét nagyobbban találták maszkírozott hypertoniában szenvedőkben, továbbá a carotis-atherosclerosis súlyosabb fokú volt, mint a valódi normotoniásokban. Az elváltozások súlyossága hasonló volt a valódi hypertoniás cso-

3. táblázat. A maszkírozott hypertonia gyakorisága különböző vizsgálatokban*			
Szerzők	Betegszám	Vizsgált populáció	Az MH aránya %
Sega és mtsai (38)	3200	felnőtt	9,0
Imai és mtsai (39)	1332	felnőtt	13,4
Stergiou és mtsai (34)	438	felnőtt	14,2
Marquez Contreras és mtsai (40)	1400	felnőtt	8,9
Belkic és mtsai (41)	267	felnőtt	13,5
Selenta és mtsai (42)	319	felnőtt	23,0
Matsuoka, Awazu (57)	136	gyerek	11,0
Lurbe és mtsai (58)	592	gyerek	7,6
Stabouli és mtsai (59)	85	gyerek	9,4
Björklund és mtsai (48)	578	70 éves férfiak	14
Liu és mtsai (9)	234	felnőtt	21

* A különböző kritériumok szerepelnek az egyes vizsgálatokban.

portban tapasztaltakhoz. A valódi normotoniásokban a balkamratömeg-index (LVMI) 73 g/m^2 , a maszkírozott hipertóniásoknál 86 g/m^2 , míg a valódi hipertóniában ez 90 g/m^2 volt. Valódi normotoniában a carotis-plaque előfordulása 15%-os gyakoriságú volt, míg maszkírozott és valódi hipertóniásokban ez egyaránt 28% volt. A fenti eredmények azt jelezték, hogy a maszkírozott hipertóniában fokozott lehet a cardiovascularis kockázat (26, 45).

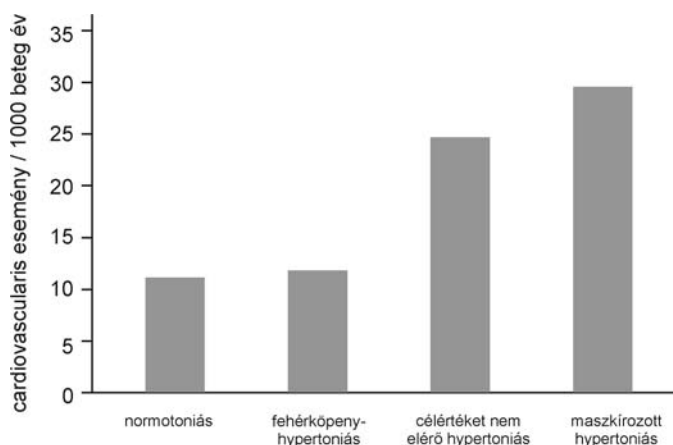
A PAMELA vizsgálatban igazolták, hogy a LVMI és a balkamra-hypertrophia mértéke nagyobb a normális rendelői, de magas otthoni vagy ABPM vérnyomás esetén (36).

Egy japán vizsgálatban a reverz fehérköpeny-effektus a balkamra-hypertrophia független kockázati tényezőjének bizonyult (ezen belül főleg a koncentrikus típusnak) (46). Kezelt hipertóniások között, egy másik japán vizsgálatban, a maszkírozott hipertóniával kísért microalbuminuriát a vesekárosodás korai jelzőjének találták (47). Az Ohasama vizsgálatban a mindkét arteria carotisban mért intima-media falvastagság hipertóniában, maszkírozott hipertóniában szignifikánsan nagyobb volt, mint fehérköpeny-hypertóniában, illetve valódi normotoniában (48).

A MASZKÍROZOTT HYPERTONIA MINT A CARDIOVASCULARIS ESEMÉNYEK ELŐREJELZŐJE

A maszkírozott hipertonia prognózisát *Bobrie és mtsai* (10), a cardiovascularis események szempontjából lényegesen rosszabbnak találták a normotoniásokhoz, a fehérköpeny-hypertóniásokhoz, illetve a célértéket el nem ért hipertóniásokhoz képest (3. ábra). A fenti vizsgálatokat összegezve kijelenthetjük, hogy a maszkírozott hipertonia a cardiovascularis betegségek előrejelzője lehet. A PAMELA vizsgálatban (50) a cardiovascularis halálozás kockázati aránya progresszív növekedést mutatott ebben a sorrendben:

1. fehérköpeny-hypertonia,
2. maszkírozott hipertonia (emelkedett 24 órás vérnyomás, ABPM-mel),



3. ábra. A maszkírozott hipertonia prognózisa (9)

3. emelkedett rendelői és ABPM vérnyomás (valódi hipertonia).

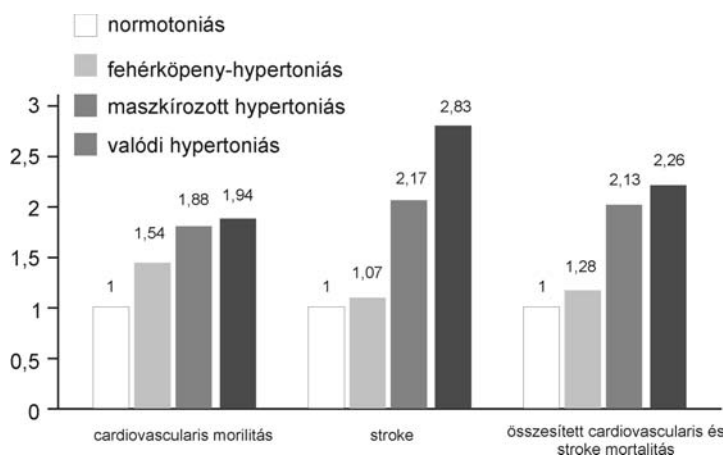
Ez az összefüggés abban az esetben is megfigyelhető volt, amikor ABPM helyett otthoni vérnyommérést alkalmaztak. Az emelkedett otthoni vagy ABPM-értékek (normális rendelői vérnyomás mellett is) hasonló mértékben emelték a kockázatot (azaz mindegy, hogy melyik módszert használjuk).

A cardiovascularis megbetegedések szempontjából az Ohasama vizsgálatban a maszkírozott hipertonia prognosztikus hatását is elemezték (51). A 1332, 40 évnél idősebb vizsgálati személy (863 nő és 460 férfi) ABPM vagy eseti vérnyomméréseken esett át. 10 év múlva értékelték a túlélést, a

cardiovascularis események és a stroke gyakoriságát. Fehérköpeny-hypertonia esetén a cardiovascularis mortalitás és a stroke előfordulásának gyakorisága csak kissé különbözött a normotoniásoktól. Ezzel szemben a normotoniásokhoz képest, maszkírozott és stabil hipertóniában egyaránt magasabb cardio- és cerebrovascularis kockázatot találtak (4. ábra).

MASZKÍROZOTT HYPERTONIA DIABETESBEN ÉS VESEBETEGSÉGBEN

Diabetes mellitusban kevés az adatunk a maszkírozott hipertonia előfordulására vonatkozóan. Egy tanulmányban 135, normotensívnek tartott, 2-es típusú diabetes mellitusban



4. ábra. A cardiovascularis mortalitás, a stroke morbiditás és a cardiovascularis mortalitás/stroke a vérnyomás kategóriákban (51)

szenvedő beteget vizsgáltak, hogy a maszkírozott hipertonia milyen hatást gyakorol a microvascularis komplikációkra és az esetleges echokardiográfiás paraméterek változásaira (54). Megnézték a 24 órás albuminuriát, továbbá 24 órás ABPM vizsgálatot is végeztek. A betegek közül 30% bizonyult maszkírozott hypertoniásnak. Nem találtak különbséget a normotoniás és a maszkírozott hypertoniások között a diabetes mellitus fennállása, a dohányzás, a glykaemiás értékek, a lipidek, a szérumkreatininérték és a haskörfogat tekintetében. A systolés rendelői vérnyomás magasabb volt maszkírozott hypertoniában ($127,8 \pm 7,5$ vs. $122,9 \pm 10,2$ Hgmm; $P=0,003$) mint a normotoniás csoportban. Az albuminuria szintén a maszkírozott hypertoniás csoportban volt magasabb mértékű [$21,3$ ($2,5-1223,5$) mg/die vs. $8,1$ ($1,0-1143,0$) mg/die; $P=0,001$]. Az intraventricularis septum vastagsága a maszkírozott hypertoniások esetében volt kifejezettebb ($1,01 \pm 0,15$ cm vs. $0,94 \pm 0,13$ cm; $P=0,015$), és a posterior falvastagság hasonlóan, a maszkírozott hypertoniásoknál volt vastagabb ($0,96 \pm 0,12$ vs. $0,90 \pm 0,10$ cm; $P=0,006$) (5. ábra).

A MASZKÍROZOTT HYPERTONIA JELENTŐSÉGE A MINDENNAPOKBAN

Természetesen nem lehet azt elvárni, hogy mindenkit ABPM-mel vizsgáljunk. Viszont azt is tudnunk kell, hogy maszkírozott hypertonia esetén nő a cardiovascularis kockázat. További vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy vajon a maszkírozott hypertonia kezelésével csökken-e a cardiovascularis kockázat, illetve, hogy a maszkírozott hypertonia előfutára-e a valódi hypertoniának (magas rendelői és ambuláns vérnyomás). Sok az olyan beteg, akinek átmenetileg magas a vérnyomása, de a rendelőben mérve normotenzívek. Gyakorlati szempontból az ajánlható, hogy a rendelőn kívüli vérnyomásmérési lehetőségek bevetésével kövessük a betegeket. Ez az ajánlás a dohányosok esetén fokozottan legyen érvényes. A maszkírozott hypertonia lehetőségét vessük fel a kezelt hypertoniás betegek vonatkozásában is. A maszkírozott hypertonia ebben az esetben azt jelenti, hogy a rendelőben normál vérnyomást mérünk, viszont azon kívül emelkedett lehet a vérnyomás. Ez utóbbi viszont emeli a cardiovascularis kockázatot is, amelyet a rendelői értékek

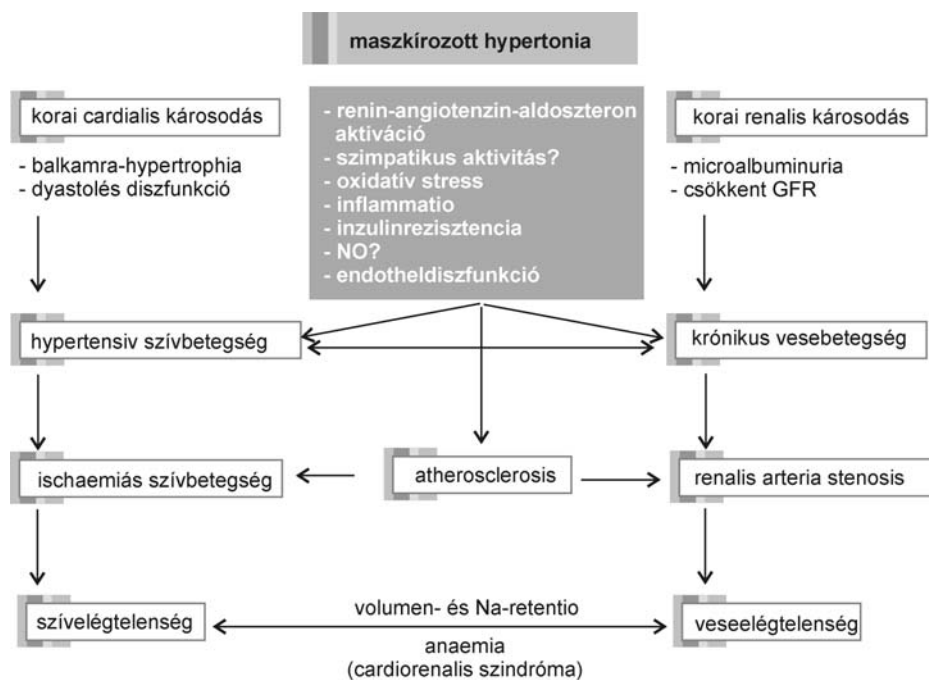
alapján alul becsülhetünk. Normál rendelői vérnyomású beteg esetében, ahol célszervkárosodásokat találunk, szintén vessük fel a maszkírozott hypertonia lehetőségét.

A fentieket összefoglalva, az alábbi esetekben forszírozzuk az ambuláns vérnyomásmérés (ABPM vagy önvérnyomásmérés) valamelyik formáját:

1. változó rendelői (magas, normál) vérnyomás,
2. rendelői 130–139/85–89 Hgmm közötti vérnyomás,
3. tachycardia,
4. elhízás,
5. metabolikus szindróma,
6. diabetes mellitus,
7. vesebetegség,
8. meglévő cardiovascularis betegség,
9. célszervkárosodások mellett normális rendelői vérnyomás,
10. nagy cardiovascularis kockázat,
11. dohányzás,
12. nagyfokú alkoholfogyasztás.

AZ OTTHONI VÉRNYOMÁSMÉRÉS (ÖNVÉRNYOMÁSMÉRÉS) FŐBB SZABÁLYAI

Az otthoni vérnyomásmérés fontos szerepet játszhat a mindennapi gya-



5. ábra. A cardialis és renalis hatások, továbbá a hypertensív célszervkárosodások közötti összefüggés. A maszkírozott hypertonia független kockázati tényező a cardialis és renalis károsodások szempontjából

korlatban a maszkírozott hipertonia kiszűrésére. A vérnyomásmérés technikájával összefüggésben azonban néhány alapvető szempontot figyelembe kell venni (55).

Az otthoni vérnyomásmérés során figyelniük kell, hogy a beteg csak hitelesített vérnyomásmérőt használjon. Ezen túlmenően fontos, hogy a vérnyomásmérés külső körülményeit tartsa be. Nagy jelentősége van a karés a testhelyzet standardizálásának is. Az önvérnyomásmérés előtt legalább 5 percet pihenjen a beteg. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy a mérés előtt 30 perccel már ne igyanak kávét, és ne is dohányozzanak. A mérés alatt, az ülő testhelyzetben jól támasszák meg hátukat, lábukat ne kereszteljük és a megfelelően felhelye-

zett mandzsetta mellett a mérés során ne is beszélgesse. Legalább két mérést végezzenek (1-2 percen belül) és csak akkor szabad a két mérést átlagolni, ha különbségük kisebb, mint 5 Hgmm.

Az ujjon történő mérés sem diagnosztizra, sem terápiára nem alkalmas. Legjobb, ha a hitelesített vérnyomásmérővel a felkaron, megfelelő méretű mandzsettával történik a mérés.

Összefoglalva, a maszkírozott hipertonia egy olyan jelenlég, amelyben normálértékeket mutat a rendelői vérnyomás, azonban magas (hypertensív érték) az otthoni vagy az ABPM-mel mért vérnyomás. Nehezíti a maszkírozott hipertonia felismerését, hogy hiányoznak az ezzel kapcsolatos egységes

irányelvek. Az otthoni vérnyomásmérés, illetve az ABPM hasznos módszerek a maszkírozott hipertonia diagnosztizálására. A maszkírozott hipertonia diagnosztizálásában alapvető fontosságú, hogy az orvos gondolkodjon el azon, hogy az adott beteg esetében vannak-e olyan kockázati tényezők, kísérő betegségek vagy állapotok, amelyek előre jelezhetik a maszkírozott hipertonia eshetőségét. Ha igen, otthoni vérnyomásmérést vagy ABPM vizsgálat elvégzését kell indikálni, mert a maszkírozott hipertonia esetén – a diagnózis hiányában – hosszabb távon a célszervkárosodásokra, illetve cardiovascularis betegségekre előfordulására számíthatunk.

Irodalom

- Papadopoulos DP, Papademetriou V. Resistant hypertension: diagnosis and management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11(2):113-118.
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44(4):398-404.
- Moser M, Franklin S. Hypertension management: results of a new national survey for the Hypertension Education Foundation: Harris Interactive. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(5):316-323.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6):1011-1053.
- Ayman P, Goldshine AD: Blood pressure determinations by patients with essential hypertension I. The difference between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci* 1940; 200:465-474.
- Alam M, Smirk FM. Casual and basal blood pressures. I. In British and Egyptian men. *Brit Heart J* 1943; 5:152-160.
- Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT: Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34:279-298.
- Perloff D, Sokolow M, Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983; 249:2792-2798.
- Imai Y, Ohkubo T, Tsuji I, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure measurements in comparison to screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *Blood Press Monit* 1996; 1 (Suppl 2): S51-S58.
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-1349.
- Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6):795-796.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105-1187.
- Harada K, Karube Y, Saruhara H, et al. Workplace hypertension is associated with obesity and family history of hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29(12):969-976.
- Light KC, Turner JR, Hinderliter AL. Job strain and ambulatory work blood pressure in healthy young men and women. *Hypertension* 1992; 20:214-218.
- Fiedler N, Favata E, Goldstein BD, et al. Utility of occupational blood pressure screening for the detection of potential hypertension. *J Occup Med* 1988; 30:943-948.
- Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, et al. Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1992; 19(5):488-494.
- James GD, Pickering TG, Yee LS, et al. The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. *Hypertension* 1988; 11:545-549.
- Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001; 161:2205-2211.
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291(11):1342-1349.
- Mann SJ, James GD, Wang RS, et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265:2226-2228.
- Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM. Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20:639-644.
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-1349.

23. Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001; 161:2205-2211.
24. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension?
25. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, Warren K, Pickering TG. Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1992; 19:488-494.
26. Ishikawa J, Kario K, Eguchi K, et al, J-MORE group: Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res*. 2006 9:679-86.
27. Julius S, Li Y, Brant D, Krause L, Buda AJ. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. *Hypertension* 1989; 13:422-429.
28. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13 (12 Pt 1): 1377-1390.
29. Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borch-Johnsen K, Ibsen H: Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey. *J Hypertens* 1998; 16: 1415-1424
30. Leary AC, Donnan PT, MacDonald TM, Murphy MB: The influence of physical activity on the variability of ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1067-1073.
31. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000; 9: 533-540.
32. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107:1297-1302.
33. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(24):2407-2415.
34. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36:894-900.
35. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1991; 9(8):S34-S38.
36. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage. *J Hypertens* 1987; 5:93-98.
37. Liu JE, Roman MJ, Pini R, et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131:564-572.
38. Sega R, Troceno G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104(12):1385-1392.
39. Imai Y, Tsuji I, Nagai K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. *Hypertens Res* 1996; 19(3):207-212.
40. Marquez Contreras E, Casado Martinez JJ, Pardo Alvarez J, et al. Prevalence of white-coat hypertension and masked hypertension in the general population, through home blood pressure measurement. *Aten Primaria* 2006; 38(7):392-398.
41. Belkic KL, Schnall PL, Landsbergis PA, et al. Hypertension at the workplace: an occult disease? The need for work site surveillance. *Adv Psychosom Med* 2001; 22:116-138.
42. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000; 9(6):533-540.
43. Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, et al; J-HOME Study Group. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit* 2005; 10(6):311-316.
44. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18(11):1422-1428.
45. Longo D, Dorigatti F, Palatini P. Masked hypertension in adults. *Blood Press Monit*. 2005; 10(6):307-310.
46. Tomiyama M, Horio T, Kamide K, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21(3):212-219.
47. Kato T, Horio T, Tomiyama M, et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3):911-916.
48. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama Study. *J Hypertens* 2007; 25(2):321-327.
49. Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19(9):880-886.
50. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47(5):846-853.
51. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(3):508-515.
52. Agarwal R. Hypertension diagnosis and prognosis in chronic kidney disease with out-of-office blood pressure monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(3):309-313.
53. Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, et al. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal diseases: effect of intensive antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 2005; 44(12):1239-1246.
54. Leita CB, Canani LH, Kramer CK, et al. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1255-1260.
55. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
56. Barna I, Alföldi S, Hubert J, Ábrahám Gy. A vérnyomás mérése. In: A hypertóniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei (szerk. Kiss I.). *Hypertonia és Nephrologia* 2008; 12 (S2):92-96.

ADAM-proteázok szerepe vesebetegségekben*

Role of ADAM proteases in kidney diseases

Gööz Monika¹, Gööz Pál²

Divisions of Nephrology¹ and Rheumatology², Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (4):153-157.

ÖSSZEFOGLALÁS Az ADAM-ok (a disintegrin and metalloenzyme) enzimcsoportját a közelmúltban fedezték fel. Sejtfelszíni növekedési faktorok és receptoraik, valamint az extracelluláris mátrix molekuláinak bontása illetve aktiválása révén a sejtek számos fontos anyagcsere mechanizmusához járulnak hozzá. Összefoglalónk elsődleges célja, hogy az ADAM-ok szerkezetének és hatásmechanizmusának ismertetésén keresztül tárgyalja a különböző vesebetegségekben betöltött szerepüket. Az enzimek intenzív kutatásának köszönhetően ma már számos kis molekulájú gátlószerüket ismerjük, amik a közeljövőben új terápiás lehetőséget jelenthetnek vesebetegeink kezelésére a széles körben alkalmazott ACE-gátlók mellett. Cikkünk a terápiás lehetőségekre illetve ezek nehézségeire is kitér.

Kulcsszavak: ADAM, ADAM-TS, növekedési faktorok, extracelluláris mátrix, vesebetegség

SUMMARY ADAMs (a disintegrin and metalloenzymes) represent a recently discovered enzyme family. They participate in numerous important cellular mechanisms through proteolytic processing of cell surface growth factors, their receptors and molecules of the extracellular matrix. The aim of our review is to discuss the structure and function of ADAMs and provide an overview of their role in various kidney diseases. Recently, due to the high interest of pharmaceutical companies several small molecular inhibitors against ADAMs were developed. Beside the widely used ACE-inhibitors these compounds could be used in the future as therapeutic tools for the treatment of kidney disease. Our review discusses advantages and potential difficulties of inhibiting ADAM enzymes.

Key words: ADAM, ADAM-TS, growth factors, extracellular matrix, kidney disease

BEVEZETÉS

Összefoglalónkban arra törekedtünk, hogy bemutassuk egy nemrégiben felfedezett metalloenzim-csoport, az *adamalizin*ek szerepét vesebetegségekben. Tekintettel a nagyszámú, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegre Magyarországon és világviszonylatban, minden újonnan felfedezett molekulának és az azokban rejlő új terápiás lehetőségeknek nagy jelentősége van. Ma a két leggyakoribb, krónikus vesebetegség kialakulásához vezető állapot a cukorbetegség és a magasvérnyomás-betegség. Ezek mel-

lett számos egyéb, akut és krónikus betegségnek is lehet veseszövődménye, többek között a sclerodermának, thromboticus thrombocytopeniás purpurának, polycystás vesebetegségnek és az AIDS-nek.

Ezidáig a vesefunkció megőrzésére használt legsikeresebb gyógyszereknek a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátlói: az angiotenzinkonvertáló enzim gátlók (ACE-gátlók), valamint az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) bizonyultak, tekintettel a RAS bizonyított kóroki szerepére mind glomerulosclerosisban, mind

Levelezési cím:

Monika Gooz, MD, PhD,
Division of Nephrology, CSB 829,
Medical University of South Carolina,
96 Jonathan Lucas Street, Charleston,
SC 29425, USA
e-mail: beckm@musc.edu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Az ADAM és ADAMTS enzimek szerkezete

Az ADAM és ADAMTS enzimek hatásmechanizmusa

Az ADAM és ADAMTS enzimek szerepe különböző vesebetegségekben

Az ADAM-17 szerepe vesefibrosisban és polycystás vesebetegségben

Az ADAMTS-13 szerepe thromboticus thrombocytopeniás purpurában

Megbeszélés

krónikus vesebetegségben. Mivel azonban ezek a szerek csak lelassítják a veseelégtelenség kialakulását, újabb terápiás lehetőségek után kell kutatnunk. Az *adamalizin*ek felfedezése és szerepük vizsgálata újabb terápiás szerek kifejlesztését teheti lehetővé.

AZ ADAM ÉS ADAMTS ENZIMEK SZERKEZETE

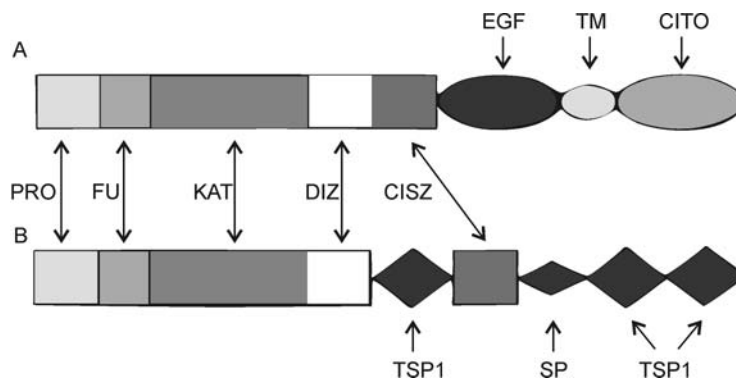
Az ADAM enzimek (angol nevükön *a disintegrin and metalloenzymes*) a mátrixbontó cinkdependens metalloenzimek csoportjába tartozó moleku-

* Rosivall professzor 60. születésnapja alkalmából a hálás tanítványok által, a Szerkesztőség felkérésére írt tisztelegő tanulmány

lák. Szerkezetük hasonlít a kígyómérgek reprolizincsoportjának enzimeire. Két alcsoportra oszthatók: a sejtmembránhoz kötött ADAM enzimekre és a sejt által az extracelluláris térbe kiválasztott ADAMTS molekulára, amelyek szekréciójukat követően az extracelluláris mátrix molekuláihoz kötődnek.

Az ADAM-ok szerkezeti felépítését az *1A ábrán* mutatjuk be. Az enzimek N-terminális végükön a metalloenzimekre jellemző prodomént tartalmaznak, amely az enzimet inaktív állapotban tartja. Az enzim katalitikus doménjét, a tulajdonképpeni metalloenzimet, egy furin-konvertáz enzim-felismerő hely választja el a prodoméntól. Jelenlegi ismereteink szerint az ADAM-ok intracelluláris aktiválása vagy a Golgi-apparátusban egy furin típusú enzim vagy egyéb enzimatikus és nem enzimatikus folyamatok révén történhet, amikor is a katalitikus domén felszabadul a prodomén takarása alól (ún. ciszteinátkapcsolás). Az enzimatikusan aktív ADAM-ok katalitikus doménje a metalloenzimekre jellemző HEXGH konzervált szekvenciát tartalmazza. Ennek a szekvenciának a módosulása a fejlődés során bizonyos ADAM-okban (ADAM 1-7, 22, 23, 29, 31, 32) az enzimatikus aktivitás elvesztéséhez vezetett. A katalitikus domént egy dizintegrin és egy ciszteinben gazdag terület követi. A dizintegrin domént sokan integrinkötő szekvenciának tekintik (1, 2), míg mások térszerkezeti tanulmányaik alapján megkérdőjelezzik ennek lehetőségét (3). Az extracelluláris részt egy EGF-szerű domén zárja, majd a transzmembrán és a citoplazmikus C-terminális rész következik, ami foszforilációjával és potenciális SH3 domén tartalmú proteinek kötésével hozzájárulhat az ADAM enzim aktiválásához (4).

Az ADAMTS-ek szerkezete hasonló az ADAM enzimekére. Jellemző részük a központi trombospondin-1 (TSP1) domén, viszont nem tartalmaznak EGF-szerű domént, és nincs sem transzmembrán, sem citoplazmikus részük (*1B ábra*). C-terminális végükön tartalmazhatnak további (0-14) TSP1 doménokat és számos egyéb, egyelőre ismeretlen funkciójú



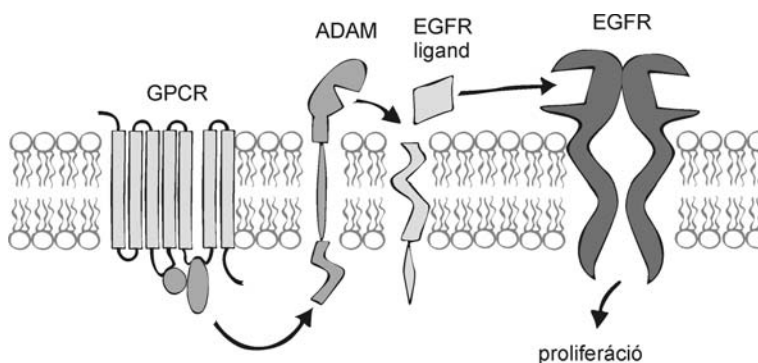
1. ábra. Az ADAM (A) és ADAMTS (B) enzimek általános szerkezete. A mindkét enzimeszaládban jelen levő molekulákat téglalapok, az egyedi elemeket ovális formák (ADAM) és rombuszok jelölik (ADAMTS). PRO:prodomén, FU: furin vágóhely, KAT: katalitikus domén, DIZ: dizintegrin domén, CISZ: ciszteinben gazdag rész, EGF: EGF-szerű domén, TM: transzmembrán domén, CITO: citoplazmikus domén, TSP1: trombospondin-1 domén, SP: spacer régió.

modult. Az extracelluláris térbe szekretálódva hozzákötődnek a sejtek közötti mátrixhoz. Ebben feltételezhetően a trombospondin résznek, illetve a spacer régióknak van szerepe (5).

AZ ADAM ÉS ADAMTS ENZIMEK HATÁSMECHANIZMUSA

Az ADAM-csoport több mint 40 tagja számos élettani és kóreltani folyamatban vesz részt a petesejt megtermékenyítésétől a daganatos sejtek növekedéséig (6, 7). A klasszikus, extracelluláris molekulák bontásában

részt vevő metalloenzimekkel ellentétben azonban ezen enzimek egy része vagy nem rendelkezik katalitikus aktivitással (7), vagy az extracelluláris mátrix mellett-helyett membránhoz kötött molekulákat: növekedési faktorokat (köztük az epidermalis növekedési faktor receptorának – EGFR – ligandjait) (8) és azok receptorait emészt (9, 10). A folyamat során a növekedési faktorok oldott állapotba kerülnek, és vagy a saját, vagy pedig a szomszédos sejt receptoraihoz kötődve fejtik ki hatásukat (11). A célreceptorok főleg a tirozin-kináz-akti-



2. ábra. Az ADAM enzimek hatásmechanizmusa: részvételük különböző receptor-családok közötti kommunikációban. A G-proteinhez kapcsolt receptorok (GPCR) aktiválódását követően az ADAM enzimek, egyelőre még jórészt ismeretlen mechanizmus révén, aktiválódnak és elhasítják a sejt felszínhez kötött EGF-receptor (EGFR) ligandokat (belülről kifelé történő jelátvitel). Az így szolubilizált növekedési faktorok már képesek a szintén sejt felszíni EGF-receptorokhoz kötődni és további, sejtben belüli szignálkaskádókat beindítani, amelyek hozzájárulnak a sejtek proliferációjához vagy/és migrációjához (kívülről befelé irányuló jelátvitel).

vitással rendelkező receptorok: EGFR, tumornekrózis faktor receptor (TNFR), amelyek aktiválódva a sejten belül másodlagos jelátviteli (szignál) mechanizmusokat indítanak el és a sejtet fokozott anyagcserére, migrációra, osztódásra ösztönzik elsősorban a mitogének által aktivált protein-kináz kaskádokon (MAPK) keresztül (2. ábra). A sejt felszíni növekedési faktorok aktiválásával (shedding) két nagy receptorcsalád: a G-proteinhez kapcsolt receptorok (GPCR) és a tirozin-kinázok (RTK) közötti párbeszéd kialakításában játszanak fontos szerepet. Ligandspecifitásukról még nem rendelkezünk sok adattal, egyelőre főleg az ADAM-17 és az ADAM-10 szerepét vizsgálták. Az ADAM-17 számos EGFR-ligand: a heparinkötő EGF (HB-EGF), amfipregulin, neuregulin-1-2, béta-cellulin, epigén, transzformáló növekedési faktor (TGF)- α és a tumornekrózis faktor (TNF)- α fő aktiválója (8). Továbbá az ADAM-10, ADAM-9 és ADAM-17 α -szekretázként együttműködve bontják az amyloidprekursor proteint (APP), és így megakadályozzák a neurotoxikus β -peptid keletkezését, vagyis az Alzheimer-betegség kialakulását (12).

Az ADAMTS enzimek, a többi ADAM enzimhez hasonlóan, az egyedfejlődésben, érfejlődésben és az arthritis kialakulásában játszanak fontos szerepet, de szerepük van a véralvadásban (13) és a kötőszövet homeosztázisában is. Az ADAMTS enzimek szubsztrátspecifitását és lokalizációját (extracelluláris mátrix vagy sejt médium) nagymértékben befolyásolják C-terminális moduljaik és azok enzimatis bontása (14). Így például az ADAMTS-1 C-terminális hasítás hatására szolubilissá válik, és elveszti angiogenezist gátló hatását. Az ADAMTS enzimek szubsztrátjai közé tartoznak az extracelluláris mátrix komponensei: a hialuronánkötő proteoglikánok, prokollagén és a von Willebrand-faktor.

AZ ADAM ÉS ADAMTS ENZIMEK SZEREPE KÜLÖNBŐZŐ VESEBETEGSÉGEKBE

AZ ADAM és ADAMTS enzimek szerepét számos vesebetegségben ki-

mutatták. ADAMTS-1 knock out állatokban a veseifejlődés során az obstruktív nephropathiához hasonló szövettani kép figyelhető meg: megnagyobbodott chalikok és fibroticus szövet felhalmozódása (15, 16). Ép emberi vesében nagy mennyiségű ADAM-19-expressziót mutattak ki a nephrogen zónában, amely az enzim veseifejlődésben betöltött fontos szerepére utalhat (17).

Az ADAM-15 vagy más néven metargidin szerepét kimutatták mezangioproliferatív glomerulopathiában: az enzim aktívan hozzájárult a mezangiális sejtek perikapilláris területre való bevándorlásához (18). Fokális glomerulosclerosisban az ADAM-19 emelkedett expresszióját mutatták ki (17), és hasonlóképpen megnövekedett ADAM-19 mRNS-szintet találtak transzplantált vesék kilökődésekor is a vese szövetekben (19). Egy másik tanulmányban az ADAM-17 mRNS-szintje szintén emelkedettnek bizonyult krónikus vese allográf kilökődés során (20). Vese daganatsejtekben az ADAM-17 enzim expressziójának gátlása meggátolta a tumorsejtek növekedését, ami ennek az enzimnek a tumorifejlődésben játszott fontos szerepére utal (21). Más tanulmányok az ADAM-9 emelkedett szintjét, illetve ennek a daganat prognózisával való negatív korrelációját írták le rosszindulatú vesetumorkban (22).

A továbbiakban a két legtöbbet idézett és vizsgált adamalizin, az ADAM-17 és az ADAMTS-13 szerepét tárgyaljuk részletesen.

AZ ADAM-17 SZEREPE VESEFIBROSISBAN ÉS POLYCYSTÁS VESEBETEGSÉGBEN

A különböző eredetű krónikus vesebetegségek során gyakran alakul ki veseifebrosis, amely a végállapotú vesebetegség előfutára. A lerakódott extracelluláris mátrix molekulák, főleg kollagén hatására a vese szövete átalakul, a veseifebrikció romlik. A kóros tényezők közül sokáig főként a renin-angiotenzin rendszert vizsgálták részletesen az ACE-gátlók kedvező hatása miatt. Megállapították, hogy krónikus angiotenzinkezelés hatására a

veseifebrikciókban foszforilálódnak vagyis aktiválódnak az EGF-receptorok. A folyamat során két EGF-receptor ligand a HB-EGF és TGF α sheddingjét is kimutatták (23). További tanulmányok kimutatták, hogy az angiotenzinreceptor és az EGF-receptor közötti kommunikációban szerepe van egy adamalizinnek, az ADAM-17-nek, mivel egy specifikus ADAM-17 gátlószer (WTACE2) csökkentette az angiotenzin infúzió által okozott veseifebrikció kialakulását (24). Más kutatócsoportokkal egyetemben mi is vizsgáltuk milyen faktorok járulnak hozzá a veseifebrikció kialakulásához az adamalizin aktiválásához. Két fontos, veseifebrikciót okozó molekula: a szerotonin és a renin-angiotenzin rendszer részét képező bradikinin hatását vizsgáltuk veseifebrikciókban. Kimutattuk, hogy szerotonin aktiválja a mezangiális sejteken levő 5-HT_{2A}-receptorokat és HB-EGF proteolitikus hasításán keresztül hozzájárul a sejteken levő EGF-receptorok foszforilációjához (25). Génelhalkítás (gene silencing) technológiával bizonyítottuk, hogy a folyamatban résztvevő adamalizin azonos az ADAM-17 enzimmel. Jelenleg a bradikinin hatását tanulmányozzuk podocyteken, és megállapítottuk, hogy a bradikininreceptor-EGF-receptor közötti kommunikációt ezekben a sejtekben szintén az ADAM-17 közvetíti (nem közölt adatok).

A polycystás vesebetegség autoszomális recesszív fajtája újszülöttkorban alakul ki. Májfibeosis és a vesék cysták kialakulása miatti gyors növekedése jellemzi. Az egyik fő kóros tényezőnek az EGF-receptor túlműködése, valamint kóros lokalizációja miatt kialakuló fokozott sejtprolifерáció tekinthető (26). Kimutatták, hogy a polycystás vesebetegség autoszomális recesszív egér modelljét használva a már fent említett ADAM-17 inhibitor (WTACE) hatására csökkent a hasított TGF α mennyisége, és így az aktivált EGF-receptorok száma. Kevesebb volt a kialakult cysták száma, és javult a veseifebrikció a kontrollcsoportéhoz képest (27).

További vizsgálatok kimutatták, hogy nemcsak a TGF α , hanem más ADAM-17-subsztrátok, úgy mint

amfipregulin vagy az epidermális növekedési faktor család ErbB4 tagjának proteolitikus hasítása is zavart ebben a modellben (28), valószínűleg az ADAM-17 túlműködése miatt. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az enzim gátlása valószínűleg alkalmas lehet a polycystás betegség kialakulásának lassítására.

AZ ADAMTS-13 SZEREPE THROMBOTICUS THROMBOCYTOPENIÁS PURPURÁBAN

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) egy főleg fiatalokat és nőket érintő autoimmun betegség, amelyet mikrovaszkuláris thrombosis, illetve a következményeként kialakuló hemolitikus anaemia jellemez.

A szindróma legfontosabb tünetei: neurológiai diszfunkció, láz, illetve veselégtelenség.

A betegség hátterében a von Willebrand-faktort hasító enzim hiányos működése áll (29-31), amit vagy mutáció okoz (32-34), vagy ritkábban, az enzim ellen termelődött autoantitestek (35).

Az ADAMTS-13 enzimet 2001-ben azonosították, mint a von Willebrand-faktort hasító proteáz (36). Működésének lényege, hogy az endothelsejtek aktiválódása vagy sérülése során felszabaduló óriás von Willebrand-faktor multimerekből megfelelő méretű proteint hasítva gátolja a vérlemezek letapadását a károsodott érfalhoz, illetve egymáshoz. TTP-ben az enzim csökkent működése az óriás von Willebrand-faktor multimerek felszaporodását eredményezi, amelyek a vérlemezek GPIb és GPIIb/IIIa receptorai iránti fokozott affinitásuk következtében „elfogyasztják” a thrombocytákat a vérből, a szövetekben thrombost, szisztémásan pedig anaemiát és vérzékenységet okozva.

MEGBESZÉLÉS

Az adamalizinnek az alapvető fiziológiai folyamatok zavarba ejtően széles skáláján vesznek részt: a szervek fejlődésétől a véralvadásig. Izgalmas a sejtfelszíni receptorok közötti kommunikációban való részvételük, ami mátrixbontó tulajdonságukkal együtt számos betegség terápiájának középpontjába

állíthatja őket. Az ADAMTS-13 hiányának génterápiával történő gyógyítása a közeljövőben lehetségessé válhat. A leggyakrabban vizsgált ADAM-17 ellen pedig már számos gátló vegyületet előállítottak, amelyek közül néhány már az idén klinikai kipróbálásra is került (37).

Hogy vajon tényleg alkalmazhatók lesznek-e ezek a vegyületek, azt számos tényező befolyásolhatja:

1. Az ADAM-17 enzim gyakorlatilag minden sejtünkön jelen van, így rendkívül nehéz csak a „nem megfelelően” működő sejteket (szövet) megcélolni (szelektivitás);
2. mivel az adamalizinnek katalitikus doménje nagyon hasonlít egymáshoz, nehéz olyan gátló hatású vegyületet kifejleszteni, amelyik csak egy bizonyos enzimet gátol (specifitás).

Annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy rendelkezünk-e majd olyan gátlószerrel, ami alkalmas terápiás szer lesz vesebetegségek kezelésére, a következő évtized kutatásainak feladata lesz.

Irodalom

1. Bax DV, et al. Integrin alpha5beta1 and ADAM-17 interact in vitro and co-localize in migrating HeLa cells. *J Biol Chem* 2004; 279(21):22377-86.
2. Bridges LC, Bowditch RD. ADAM-Integrin Interactions: potential integrin regulated ectodomain shedding activity. *Curr Pharm Des* 2005; 11(7):837-47.
3. Takeda S, et al. Crystal structures of VAP1 reveal ADAMs' MDC domain architecture and its unique C-shaped scaffold. *EMBO J* 2006; 25(11):2388-96.
4. Diaz-Rodriguez E, et al. Extracellular signal-regulated kinase phosphorylates tumor necrosis factor alpha-converting enzyme at threonine 735: a potential role in regulated shedding. *Mol Biol Cell* 2002; 13(6):2031-44.
5. Kuno K, Matsushima K. ADAMTS-1 protein anchors at the extracellular matrix through the thrombospondin type I motifs and its spacing region. *J Biol Chem* 1998; 273(22):13912-7.
6. Bronson RA, et al. Evidence that a functional fertilin-like ADAM plays a role in human sperm-oolemmal interactions. *Mol Hum Reprod* 1999; 5(5):433-40.
7. Rocks N, et al. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. *Biochimie* 2008; 90(2):369-79.
8. Sahin U, et al. Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands. *J Cell Biol* 2004; 164(5):769-79.
9. Black RA, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997; 385(6618):729-33.
10. Zhang Y, et al. Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) is a growth hormone binding protein (GHBP) sheddase: the metalloprotease TACE/ADAM-17 is critical for (PMA-induced) GH receptor proteolysis and GHBP generation. *Endocrinology* 2000; 141(12):4342-8.
11. Peschon JJ, et al. An essential role for ectodomain shedding in mammalian development. *Science* 1998; 282(5392):1281-4.
12. Postina R. A closer look at alpha-secretase. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(2):179-86.
13. Jones GC, Riley GP. ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4):160-9.
14. Porter S, et al. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J* 2005; 386(Pt 1):15-27.
15. Yokoyama H, et al. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS)-1 null mutant mice develop renal lesions mimicking obstructive nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 9:39-41.

16. Shindo T, et al. ADAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function. *J Clin Invest* 2000; 105(10):1345-52.
17. Melenhorst WB, et al. ADAM19 expression in human nephrogenesis and renal disease: associations with clinical and structural deterioration. *Kidney Int* 2006; 70(7):1269-78.
18. Martin J, et al. The role of ADAM 15 in glomerular mesangial cell migration. *J Biol Chem* 2002. 277(37):33683-9.
19. Melenhorst WB, et al. Upregulation of ADAM19 in chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2006; 6(7):1673-81.
20. Berthier CC, et al. Differential regulation of metzincins in experimental chronic renal allograft rejection: potential markers and novel therapeutic targets. *Kidney Int* 2006; 69(2):358-68.
21. Franovic A, et al. Multiple acquired renal carcinoma tumor capabilities abolished upon silencing of ADAM17. *Cancer Res* 2006; 66(16):8083-90.
22. Fritzsche FR, et al. ADAM9 is highly expressed in renal cell cancer and is associated with tumour progression. *BMC Cancer* 2008; 8:179.
23. Uchiyama-Tanaka Y, et al. Angiotensin II signaling and HB-EGF shedding via metalloproteinase in glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2001; 60(6):2153-63.
24. Lautrette A, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005; 11(8):867-74.
25. Gooz M, et al. 5-HT_{2A} receptor induces ERK phosphorylation and proliferation through ADAM-17 tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE) activation and heparin-bound epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) shedding in mesangial cells. *J Biol Chem* 2006; 281(30):21004-12.
26. Richards WG, et al. Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 1998; 101(5):935-9.
27. Dell KM, et al. A novel inhibitor of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme ameliorates polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60(4):1240-8.
28. Nemo RN, et al. Transforming growth factor alpha (TGF-alpha) and other targets of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) in murine polycystic kidney disease. *Pediatr Res* 2005; 57(5 Pt 1):732-7.
29. Desch K, et al. Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(9):2457-60.
30. Lu GY, et al. Significance of plasma von Willebrand factor level and von Willebrand factor-cleaving protease activity in patients with chronic renal diseases. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(2):133-6.
31. Snider CE, et al. Dissociation between the level of von Willebrand factor-cleaving protease activity and disease in a patient with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 77(4):387-90.
32. Shibagaki Y, et al. Novel compound heterozygote mutations (H234Q/R1206X) of the ADAMTS13 gene in an adult patient with Upshaw-Schulman syndrome showing predominant episodes of repeated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(5):1289-92.
33. Licht C, et al. Two novel ADAMTS13 gene mutations in thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome (TTP/HUS). *Kidney Int* 2004; 66(3):955-8.
34. Veyradier A, et al. Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 2003; 142(3):310-7.
35. Klaus C, et al. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103(12):4514-9.
36. Gerritsen HE, et al. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001; 98(6):1654-61.
37. Moss ML, Sklair-Tavron L, Nudelman R. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(6):300-9.

Krónikus insomniia vesetranszplantált betegekben*

Chronic insomnia in kidney transplanted patients

Czira Mária Eszter¹, Molnár Miklós Zsolt^{1,2}, Ambrus Csaba³, Kovács Ágnes^{1,4}, Kóczy Ágnes¹, Rempert Ádám², Szeifert Lilla^{1,5}, Szentkirályi András^{1,6}, Kopp Mária⁷, Mucsi István^{1,6}, Novák Márta^{1,5,6}

¹ Pszichonefrológia és Alvásmedicina Munkacsoport, Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

² Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

³ Division of Nephrology, University of Toronto, Toronto

⁴ Quintiles Magyarország Kft, Budapest

⁵ Dept. of Psychiatry, University Health Network, University of Toronto, Toronto

⁶ I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (4):158-167.

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: Az utóbbi időben publikált tanulmányok megerősítették, hogy az alvászavarok jelentős hatással vannak a krónikus vesebetegek egészségi állapotára a betegség különböző stádiumaiban. Nagyon kevés adat ismert ugyanakkor a vesetranszplantált betegek körében előforduló insomniia gyakoriságáról és összefüggéseiről. **Módszerek:** Keresztmetszeti tanulmányunkban az Athén Insomnia Skála segítségével felmértük az insomniia gyakoriságát vesetranszplantált betegek körében. Adatainkat ezt követően összehasonlítottuk várólistás dializált betegekben, valamint a magyar lakosság reprezentatív mintájában talált eredményekkel.

Eredmények: Az insomniia prevalenciája várólistás betegekben 15% volt, míg transzplantált betegek esetében ez az arány mindössze 8%-nak bizonyult ($p < 0,001$), és ez nem különbözött az átlagpopulációs mintában talált értékkel (8%). A transzplantált csoportban az insomniia prevalenciája a vesefunkciót jelző glomeruláris filtrációs ráta (GFR) alapján képzett csoportokban a következőképpen alakult: GFR >60ml/min: 5%; GFR 30-60 ml/min: 7%; GFR <30ml/min: 14% ($p < 0,01$). A transzplantált populációban a becsült GFR több társváltozóra történt statisztikai korrekció után nem volt szignifikáns kapcsolatban az insomniával. Többváltozós modellben az insomniia szignifikáns és független kapcsolatban állt a kezelés modalitásával (transzplantáció vs. dialízis), a depresszió jelenlétével, a nyugtalan láb szindróma jelenlétével, az obstruktív alvási apnoe szindróma magas rizikójával, valamint a társbetegségek számával.

Következtetések: Vesetranszplantált betegekben az insomniia prevalenciája lényegesen alacsonyabb volt, mint a várólistás dializáltak között, és a talált érték hasonló az átlagpopulációban talált értékhez. Mivel az insomniia kezelhető, több figyelmet kellene fordítani megfelelő diagnózisára és kezelésére vesetranszplantált betegpopulációban.

Kulcsszavak: krónikus insomniia; alvászavarok; vesetranszplantáció; krónikus vesebetegség

SUMMARY Introduction: Studies published recently have confirmed that sleep disorders have a considerable effect on the health of patients with chronic kidney disease. Still, there is hardly any information about the prevalence and correlates of insomnia in kidney transplanted patients.

Methods: In this cross-sectional study we assessed the prevalence of insomnia in a large population of kidney transplanted patients, using the Athens Insomnia Scale. We compared the results to those obtained in a sample of waitlisted dialysis patients and also to a age- and gender-matched group selected from a nationally representative sample of the general Hungarian population.

Levelezési cím:

Dr. Novák Márta, PhD
Magatartástudományi Intézet,
Semmelweis Egyetem, Budapest
Nagyvárad tér 4. Budapest
E-mail: marta@nefros.net

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Módszerek

Betegminta és adatgyűjtés

Az insomniia és egyéb alvászavarok összefoglalása

A depresszió felmérése

Társbetegségek bevallás alapján

Immunszuppresszív kezelés és al-tatóhasználat transzplantált betegek körében

Statisztikai analízis

Eredmények

Az insomniia prevalenciája és egyéb jellemzői vesetranszplantált populációban

Az insomniával összefüggő tényezők vesetranszplantált betegek körében

Az insomniia összehasonlítása a transzplantált és a dializált betegek körében

Megbeszélés

Összefoglalás

* Rosivall professzor 60. születésnapja alkalmából a hálás tanítványok által, a Szerkesztőség felkérésére írt tisztelegő tanulmány.

Results: Fifteen percent of waitlisted patients had insomnia, while among transplanted patients the prevalence was only 8% ($p < 0.001$), which was identical to the prevalence found in the general population (8%). The prevalence of insomnia in the transplanted population was significantly associated with estimated glomerular filtration rate (GFR): it was 5% in the GFR > 60 ml/min group, 7% in the GFR = 30-60 ml/min group and 14% for the GFR < 30 ml/min group ($p < 0.01$). However, after statistical adjustment for several covariates, estimated GFR was no longer significantly associated with insomnia in the transplanted group. In a multivariate model treatment modality (transplanted versus waitlisted), the presence of depression, the presence of Restless Legs Syndrome, the high risk for obstructive sleep apnoe syndrome and self-reported comorbidity were significant and independent predictors of insomnia.

Conclusion: In the transplanted group the prevalence of insomnia was considerably lower than in waitlisted dialysis patients and it was comparable to the prevalence found in the general population. Since insomnia is a potentially treatable condition, more care should be taken to appropriately diagnose and treat it in kidney transplanted patients.

Key words: chronic insomnia; sleep disorders; renal transplantation; chronic kidney disease

Rövidítések

AIS	Athén Insomnia Skála
bGFR	becsült glomeruláris filtrációs ráta
CES-D	Center for Epidemiologic Studies-Depression skála
EH	esélyhányados
Hb	hemoglobin
OSAS	obstruktív alvási apnoe szindróma
RLS	Restless Legs Syndrome (nyugtalan láb szindróma)
TX	vesetranszplantált
VL	várólistás dializált

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a kilenc budapesti dialízis állomás betegeinek, továbbá a Transzplantációs Klinikán gondozott pácienseknek a vizsgálatban való részvételüket. Ugyancsak köszönjük ezen osztályok dolgozóinak a felmérésben nyújtott értékes segítségüket.

A tanulmány egyes részei bemutatásra kerültek a Lisszabonban tartott XLI. ERA/EDTA kongresszuson 2004-ben.

A kutatást az OTKA (T-048767, TS-049785, F-68841), ETT (100/2006, 218/2003), a Magyar Vese Alapítvány, valamint a Preventív Medicina Alapítvány támogatta. Ez a tanulmány a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János ösztöndíja támogatásával készült (Novák Márta és Molnár Miklós Zsolt). Molnár Miklós Zsolt kutatásait a Magyar Eötvös Ösztöndíj támogatta.

BEVEZETÉS

Az utóbbi időben fokozott figyelem irányul az alvás és az ébrenlét zavaraira krónikusan dializált és predializált stádiumban lévő vesebetegek körében (1-6). Ugyanakkor nagyon kevés adat ismert az insomnia prevalenciáját és hatásait illetően vesetranszplantált populációban. Jelen tanulmányunkban felmértük a krónikus insomnia prevalenciáját vesetranszplantált (TX) betegek körében, és összevetettük azt a várólistás (VL) dializált betegeknél és az átlagpopulációban (Áp) talált értékkel. Megvizsgáltuk továbbá, hogy mely demográfiai, illetve klinikai faktorok állnak kapcsolatban az insomniával vesetranszplantált betegekben.

Insomniáról beszélünk, ha elalvási nehézség (elalvási insomnia), alvászfenntartási problémák (átalvási insomnia), a kívánatosnál korábbi ébredés vagy a rossz alvásminőség (nem pihentető alvás) áll fenn (7, 8). A legújabb meghatározás szerint a diagnózis felállításának feltétele az is, hogy ezek az alvásproblémák a nappali teljesítmény romlásához, fáradtságához, kimerültséghez, álmosághoz vezessenek (9). Az insomnia jelenlétéről több ízben kimutatták, hogy az életminőség romlásával társul (1, 6, 10, 11), maga-

sabb morbiditással és mortalitással mutat kapcsolatot (12, 13) valamint az egészségügy szolgáltatások nagyobb mértékű igénybevételével jár (10, 14).

Korábbi epidemiológiai tanulmányok különböző eszközöket használtak a krónikus insomnia felmérésére, melynek eredményeként nagy különbségek (6-50%) adódtak az insomnia becsült prevalenciájában (7, 8). Néhány éve azonban kifejlesztettek és validáltak olyan kérdőíveket, amelyek a *Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve-IV* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, DSM-IV) vagy a *Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10* (BNO-10) diagnosztikus kritériumain alapulnak [SLEEP-EVAL (15-18), Athén Insomnia Skála, AIS (19, 20)]. Ennek köszönhetően nagy epidemiológiai tanulmányok során nyert adatok összehasonlíthatóvá váltak, és hasonló, 6-9%-os insomniaprevalenciát mutatnak az átlag felnőtt populációban különböző országokban. Az egyes alvásproblémák előfordulása dializált betegek körében – nem standard eszközöket használva – közel 50%-osnak mutatkozott (1, 5, 6). *Iliescu és mtsai* a Pittsburgh Sleep Quality Index hasz-

nálatával predialízis stádiumban lévő krónikus vesebetegek 53%-ánál „rossz alvásminőséget” írtak le (2).

A vesetranszplantáció részlegesen visszaállítja a vesefunkciót és sok uraemiás tünetet és komplikációt enyhít. Ezért feltételezhető, hogy az alvászavarok is kevésbé gyakoriak transzplantált betegek körében, mint dializált betegekben. Ugyanakkor ebben a betegcsoportban több olyan biológiai, pszichológiai és szociális tényező is fennáll, amelyek hajlamosítanak az insomnia kialakulására. Az immunosuppresszív gyógyszerek, a társbetegségek, a depresszió, a szorongás és a stressz hozzájárulhat az alvászavarok gyakoribb előfordulásához ezekben a betegekben (21). Mindezen felül a krónikus vesebetegség, illetve a szedett gyógyszerek hatásai módosíthatják az insomnia szociodemográfiai, illetve klinikai összefüggéseit, amint azt a depresszióval kapcsolatban láthatjuk dializált betegeknél (22, 23). A vesetranszplantáltak alvásminőségéről – ami az insomniához valamelyest hasonló fogalom – szóló tanulmányunkban *Sabbatini és mtsai* azt találták, hogy a *Pittsburgh Sleep Quality Index* szel mért alvásminőség szignifikánsan rosszabb volt vesetranszplantáltak

között, mint a normál populációban (24). A „rossz alvók” aránya feltűnően magas, 52,5% volt a transzplantált csoportban. Az insomniá prevalenciája transzplantáltak között azonban még ismeretlen.

Keresztmetszeti vizsgálatunkban vesetranszplantált (Tx) betegek nagy mintáján felmértük az insomniá gyakoriságát az *Athén Insomnia Skála* segítségével, amely a BNO-10 krónikus insomniára vonatkozó diagnosztikus kritériumain alapul. Összehasonlítottuk a Tx betegeknél talált insomniá prevalenciát várólistás dializáltak hasonló csoportjában, valamint a magyar populáció reprezentatív, illesztett mintájában mért előfordulással. Két-, illetve többváltozós analízis segítségével meghatároztuk azokat a szociodemográfiai és klinikai tényezőket, melyek kapcsolatban álltak az általános alvásminőséggel, valamint az insomniá prevalenciájával.

MÓDSZEREK

Betegminta és adatgyűjtés

Minden 18. életévét betöltött vesetranszplantált beteget, akik a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján állnak rendszeres ellenőrzés alatt megkértünk, hogy vegyen részt vizsgálatunkban, melyben a vesetranszplantált betegek alvászavarait, illetve egészséggel kapcsolatos életminőségét mértük fel (TransQoL-HU tanulmány) (25, 26). Minden beteg cadaver vesetranszplantáción esett át 1977 és 2002 között. Az adatgyűjtés 2002. augusztus, és 2003. február között folyt. Felkértünk továbbá minden Budapesten dializált, vesetranszplantációs várólistán szereplő beteget (VL) is a vizsgálatban való részvételre. A szociodemográfiai adatokat (életkor, nem), valamint az anamnézissel kapcsolatos információkat (vesebetegség etiológiája, diabetes és egyéb társbetegségek jelenléte) a bevételekor rögzítettük. A betegek egy validált kérdőívekből álló kérdőív-csomagot töltöttek ki a dialíziskezelés közben, vagy amíg a szakrendelésre várakoztak a transzplantációs klinikán. A kérdőív-csomag tartalmazta az Athén Insomnia Skálát (AIS) (19,

20), a Berlin kérdőívet (27), a Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) depresszió skálát (28), valamint a Nyugtalan láb szindróma kérdőívet (29). A laboratóriumi adatokat a betegek katonjaiból, illetve a kórház elektronikus laboratóriumi adatbázisából gyűjtöttük ki.

Elemeztük a hemoglobín-, a szérumkreatinin- és a szérumalbumin-értékeket. A becsült glomerulus filtrációs rátát (bGFR) az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) képlet egyszerűsített változata alapján számoltuk (30).

A transzplantációval kapcsolatos adatokat (transzplantáció dátuma, gyógyszerelés, transzplantáció óta eltelt idő) a katonokból gyűjtöttük ki.

Egy életkor és nem szerint illesztett, 2034 főből álló mintát választottunk ki a „Hungarostudy 2002” tanulmányból (14, 31), amely a TransQoL-HU vizsgálattal egy időben folyt. A Hungarostudy 2002 keresztmetszeti felmérés volt, amelyet a magyar populáció országosan reprezentatív mintáján végeztek. Az interjúkat védőnők készítették 12 643 személy otthonában. A felmérés során a szociodemográfiai adatok (nem, életkor, iskolai végzettség, foglalkozás és családi állapot) mellett felvették az Athén Insomnia Skálát is.

A Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága mindkét tanulmányt jóváhagyta. Beválasztás előtt minden beteg részletes, írásos és szóbeli tájékoztatást kapott a tanulmány céljáról és kivitelezéséről, és beleegyező nyilatkozatot írt alá.

Az insomniá és egyéb alvászavarok összefoglalása

Az insomniára nagy rizikójú betegek szűrése mindkét vizsgálat során („TransQoL-HU” tanulmány és „Hungarostudy 2002”) az Athén Insomnia Skála (AIS) segítségével történt (19, 20). Az AIS 8 kérdésből áll (0-24 pont kapható, a magasabb pontszám rosszabb alvásminőségre utal). Az első 5 tétel az insomniá éjszakai tüneteire kérdez rá (elalvási nehézség, gyakori éjszakai ébredés, korai felébredés), 3 tétel pedig a rossz alvás nappali következményeit vizsgálja

(közérzet, teljesítőképesség, nappali álmoság). Ha az adott probléma az utóbbi 4 hétben legalább háromszor felmerült, a válaszadók osztályozták panaszai súlyosságát (nincs, enyhe, súlyos, nagyon súlyos). Epidemiológiai tanulmányokban a 10 pontos határérték elfogadható érzékenységet és specificitást mutatott a klinikailag szignifikáns insomniá észlelésére (19). Az AIS angol változatát munkacsoportunk fordította magyarra és validálta. A magyar változat belső konzisztenciája kitűnőnek bizonyult, és a teszt-újratest validálás jó általános reprodukálhatóságot mutatott (14).

A részletesebb összegzés érdekében az insomniá panaszokat külön-külön is analizáltuk; elalvási nehézség (EN), gyakori, illetve korai ébredést jelző alvászavarok (AN), valamint a nem pihentető alvás (NPA) (7, 8). Ez az elemzés a különálló alvászavarokról, vagy a nappali tünetek meglétén, illetve hiányán alapult, az AIS kérdései alapján.

A nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome, RLS) tüneteit a betegek által kitöltött RLS kérdőív segítségével mértük fel (26, 32, 33). Az obstruktív alvási apnoe szindróma (Obstructive Sleep Apnoe Syndrome, OSAS) fennállásának kockázatát a Berlin kérdőív segítségével becsültük (27). A Berlin-skála eredménye alapján a betegeket az OSAS szempontjából alacsony, illetve magas rizikójú csoportokba soroltuk.

A depresszió felmérése

A Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) skála (28) magyar verzióját munkacsoportunk fordította az ajánlott standard eljárások szerint (34), amelyet pszichometriai validálás követett magyar hemodializált és vesetranszplantált betegek körében (Novák M és mtsai, előkészületben). Eredményeink alapján a CES-D skála magyar verziója megbízható eszköz a pszichológiai distressz mérésére különböző krónikus vesebeteg populációkban. Egy tanulmány szerint a 18 pontos határérték a klinikailag jelentős depresszióra való rizikót érzékenyen jelzi dializált betegek körében (22).

Társbetegségek bevallás alapján

Felkértük a betegeket, hogy az alábbiak közül jelöljék meg, melyik társbetegség(ek)ben szenvednek: szív- és érrendszeri betegség, csontbetegség, tüdőbetegség, szemészeti betegség, érzékszavar, cukorbetegség, illetve egyéb. A társbetegség pontszámot a betegek által bevallott társbetegségek száma alapján határoztuk meg (25, 26).

Immunszuppresszív kezelés és altatóhasználat transzplantált betegek körében

A standard immunszuppresszív terápia általában prednisolon, cyclosporine A vagy tacrolimus, valamint mycophenolate mofetil vagy azathioprine vagy rapamycine kombinációjából áll. Az altatók rendszeres használatáról szintén gyűjtöttünk adatokat.

Statistikai analízis

A statisztikai analízist SPSS 12.0 program segítségével végeztük a negatív binomiális regresszió kivételével, amelyet a SAS 8.2 statisztikai programmal számítottunk. A folytonos változókat *Student t-teszt* vagy *Mann-Whitney U teszt* segítségével hasonlítottuk össze, a kategorikus változók elemzéséhez pedig *khi-négyzet* tesztet használtunk. A varianciaanalízist a csoportok között *Bonferroni*-korrekcióval végeztük, illetve amennyiben az adatok nem normál eloszlásúak voltak, *Kruskal-Wallis*-teszttel vizsgáltuk a folytonos és kategorikus változók közötti összefüggést. A korrelációs elemzést *Spearman* korrelációs analízis segítségével végeztük. Többváltozós logisztikus regressziót használtunk az insomniára jelenlétével önállóan összefüggést mutató tényezők felderítésére. Az AIS pontszám független prediktoraiként szóba jövő faktorok vizsgálatára negatív binomiális regressziót alkalmaztunk, mivel a pontszámok eloszlása lényegesen eltért a normál eloszlástól.

EREDMÉNYEK

Insomniával kapcsolatos adatokat a vesetranszplantált (Tx) betegek 17%-ától, a várólistás (VL) dializáltak

14%-ától és az illesztett átlagpopuláció (Áp) 6%-ától nem sikerült nyerni visszautasítás vagy a kérdőív nem megfelelő kitöltése miatt (nem résztvevők). A végleges minta így 884 Tx és 183 VL betegből, valamint 1996 személyből állt az átlagpopuláció esetében. A résztvevők és nem résztvevők életkor és nem szerinti megoszlása hasonló volt mindhárom csoportban.

A vizsgált csoportok alapvető tulajdonságait az 1. táblázat mutatja. A Tx és a VL csoport a vizsgált változók többségének tekintetében hasonló volt. A VL csoport átlag spKt/V-je $1,27 \pm 0,25$, a Tx csoport átlag becsült GFR-je 49 ± 22 ml/min volt.

A veseelégtelenség oka hasonló eloszlást mutatott a Tx, illetve a VL csoportban, a krónikus pyelonephritis/tubulointerstitialis nephritis és a hipertensív nephropathia kivételével, amelyek szignifikánsan alacsonyabb arányban, míg az ismeretlen ok szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő a Tx csoportban (1. táblázat).

A transzplantált betegek 69%-a (612) részesült cyclosporine A terápia-

ában, 769 beteg (87%) prednisolont, 565 beteg (64%) mycophenolate mofetil, 157 beteg (18%) tacrolimust és 105 beteg (12%) azathioprint kapott. Mindössze 20 transzplantált beteg (2%) szedett sirolimust.

Az insomniára prevalenciája és egyéb jellemzői vesetranszplantált populációban

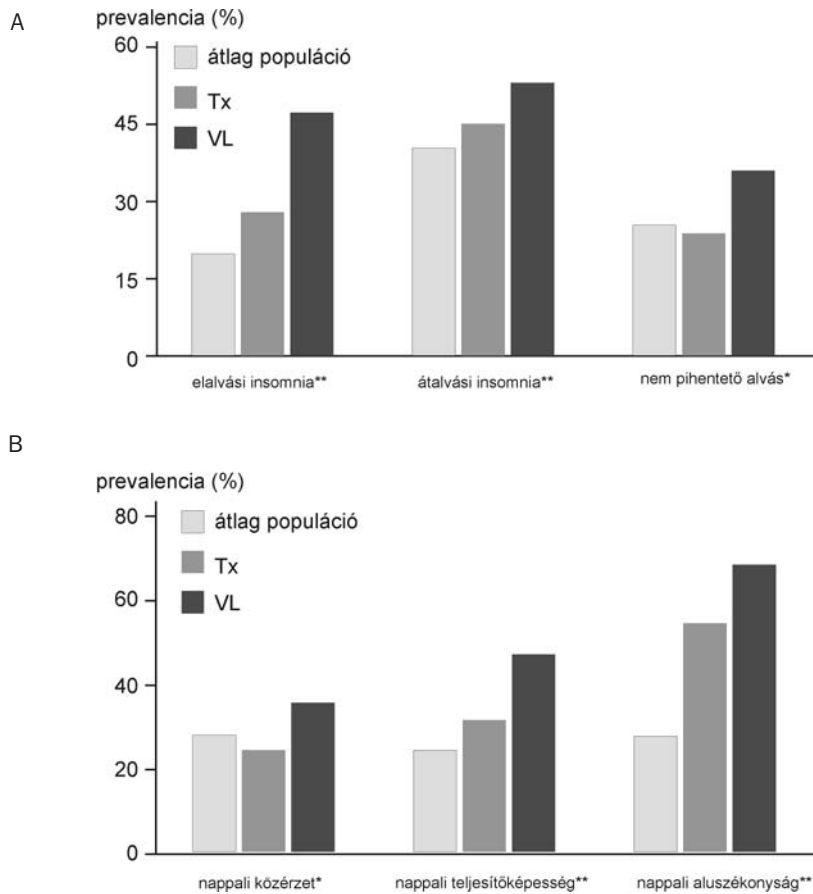
Az insomniára prevalenciája VL betegek körében 15%-nak, míg Tx betegek körében mindössze 8%-nak találtuk ($p < 0,001$), ami megegyezett az Áp mintában talált értékkel (8%) (1. táblázat). A medián AIS pontszám mégis szignifikánsan különbözött a három vizsgált csoportban: 4 (5) a VL csoport, 3 (4) a Tx csoport, 1 (5) az Áp minta; (medián (interkvartilis tér, interquartile range – IQR); $p < 0,001$) (1. táblázat). Hasonlóképpen, amikor az insomnia tünetek számát elemeztük a három csoportban, tisztán látszott a csoportok közötti különbség. A VL csoportban a betegek 83%-a, a Tx csoport 70%-a, az Áp mintában pedig a

1. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek jellemzői

	Átlagpopulációs minta (n=1996)	Transzplantált (Tx) betegek (n=884)	Várólistás betegek (VL) (n=183)	p érték
Férfi % (n)	41 (818)	42 (369)	40 (73)	NS
Kor (átlag \pm SD) (év)	49 \pm 12	49 \pm 13	49 \pm 13	NS
Diabetes (%)	NA	17 (150)	17 (31)	NS
Alap-vesebetegség (%)	NA			
Krónikus glomerulonephritis		17 (150)	23 (42)	NS
Krónikus pyelonephritis/ tubulointerstitialis betegség		11 (97)	21 (38)	<0,001
Polycystás vesebetegség		12 (106)	12 (22)	NS
Diabeteses nephropathia		17 (150)	17 (31)	NS
Hypertensív nephropathia		8 (71)	13 (24)	0,02
Egyéb vagy ismeretlen		35 (310)	14 (26)	<0,001
Hb-szint (átlag \pm SD) (g/l)	NA	132 \pm 19	113 \pm 15	<0,001
Szérum albumin-szint (átlag \pm SD) (g/l)	NA	42 \pm 3	41 \pm 4	NS
Transzplantáció óta vagy a dialízis megkezdése óta eltelt idő (átlag \pm SD) (hónap)	NA	61 \pm 45	46 \pm 41	NA
Insomnia prevalenciája % (n)	8 (168)	8 (68)	15 (27)	0,007*
AIS pontszám (medián (interkvartilis tartomány - IQR))	1 (5)	3 (4)	4 (5)	<0,001**

* az insomniára prevalenciája szignifikánsan magasabb a VL csoportban mint a Tx és az átlagpopulációban;

** az AIS pontszám szignifikánsan különbözik mindhárom csoportban



1. ábra.

1/A: **Az insomniia prevalenciája a három populációban**1/B: **A rossz alvás nappali következményeinek prevalenciája a három populációban***: Szignifikáns különbség ($p < 0,01$) áll fenn a VL vs. Tx és a VL vs. átlagpopuláció összehasonlításban, de nem a Tx és az átlagpopuláció között.**: mindhárom csoport között szignifikáns különbség áll fenn ($p < 0,01$).

VL: várólistás dializált betegek; Tx: vesetranszplantált betegek.

résztevők 50%-a panaszkodott legalább egy insomniia tünetre ($p < 0,001$).

Az alvás fenntartásával kapcsolatos probléma (gyakori ébredés vagy korai felébredés) volt a leggyakrabban előforduló panasz mindhárom populációban: a VL betegek 53%-a, a Tx betegek 45%-a, az Áp csoportban pedig a résztvevők 40%-a számolt be legalább enyhe problémáról az alvás fenntartásával kapcsolatban ($p < 0,001$) (1A ábra). Az elalvással kapcsolatos insomniia előfordulása szintén lényegesen különbözött a három mintában (47% vs. 28% vs. 20% a VL vs. Tx vs. Áp csoportokban; $p < 0,001$). Másrészt a nem pihentető alvás gyakorisága hasonló volt a Tx és az Áp csoportokban, de szignifikánsan magasabb volt a VL csoportban. Az insomniia nappali kö-

vetkezményei ugyanilyen eloszlást mutattak (1B ábra).

Az insomniával összefüggő tényezők vesetranszplantált betegek körében

Demográfiai jellemzők

Az insomniás (AIS 10) és nem insomniás vesetranszplantált betegek szociodemográfiai és egyes klinikai jellemzőit a 2. táblázat mutatja. Nők körében gyakoribb volt az insomniia (10% vs. 6%; $p = 0,014$), és magasabb az AIS pontszám: 3 (5) vs. 2 (4), medián (IQR), nők vs. férfiak; $p = 0,05$), mint férfiak között. Hasonló trend volt megfigyelhető az Áp csoportban (prevalencia: nők 11%, férfiak 6%; $p < 0,001$; AIS pontszám: nők 2 (6), férfiak 0 (4), medián (IQR); $p < 0,001$). Az insomniás Tx betegek szignifikánsan idősebbek voltak nem insomniás társaiknál (2. táblázat).

Depresszió

Az insomniia és a depresszió között gazdagon dokumentált, kétirányú összefüggés áll fenn: az insomniia a pszichológiai distress fontos és gyakori tünete, ugyanakkor a depresszió előjele is lehet (12, 35). A CES-D skálát használtuk a pszichológiai distress megállapítására. A medián (IQR) CES-D pontszám a Tx populációban 9 (11) volt. Az AIS pontszám erős korrelációt mutatott a CES-D pontszámmal ($\rho = 0,521$; $p < 0,001$). Azoknak a vesetranszplantált betegeknek, akiknek insomniás tüneteik voltak, szignifikánsan magasabb volt a CES-D pontszámuk, mint azoknak,

2. táblázat. **Az insomniás és nem insomniás betegek jellemzői a transzplantált csoportban**

	Insomniás (n=68)	Nem insomniás (n=816)	p érték
Kor (átlag ± SD) (év)	53 ± 10	48 ± 13	<0,001
Férfi % (n)	44 (30)	59 (485)	0,014
Transzplantáció óta eltelt idő (hónap) (median (interkvartilis tartomány - IQR))	60 (80)	53 (62)	NS
Szérumalbumin-szint (átlag ± SD) (g/l)	41 ± 3	42 ± 3	0,033
Hb-szint (átlag ± SD) (g/l)	128 ± 18	132 ± 19	0,046
Becsült GFR (átlag ± SD) (ml/min)	42 ± 19	50 ± 22	0,004
CESD pontszám (depresszió) (medián (interkvartilis tartomány - IQR))	25(17)	9 (11)	<0,001
Nyugtalan láb szindróma jelenléte % (n)	15 (10)	4 (29)	<0,001
OSAS magas kockázata % (n)	54 (37)	25 (204)	<0,001

akiknek nem volt insomniájuk: 23 (17) vs. 9 (11), medián (IQR), $p < 0,001$). A transzplantált betegek 22%-ának volt 18 vagy annál magasabb (22) a CES-D skálán elért pontszáma. Az insomnia szignifikánsan összefüggött a depresszió jelenlétével: a depresszió prevalenciája 71% volt az insomniás betegek körében, és mindössze 18% a nem insomniás csoportban ($p < 0,001$).

Vesefunkció, laboratóriumi adatok

Az AIS pontszám gyenge, de szignifikáns kapcsolatban állt a becsült GFR-rel ($\rho = -0,147$, $p < 0,001$). Az insomniás betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a bGFR-jük, mint a nem insomniásoknak (42 ± 19 ml/min vs. 50 ± 22 ml/min, $p = 0,004$). Az insomnia prevalenciája a becsült GFR alapján alkotott csoportokban a következőképpen alakult: 5% (12/236) volt a $GFR > 60$ ml/min csoportban, 7% (36/505) a $GFR 30-60$ ml/min csoportban, és 14% a $GFR < 30$ ml/min csoportban ($p < 0,01$). Az insomniás betegeknek szignifikánsan alacsonyabb szérumbalbumin-értékük és átlagos hemoglobinszintjük volt, mint a nem insomniásoknak (2. táblázat).

A transzplantáció óta eltelt idő és az immunszuppresszív gyógyszerek

A transzplantáció óta eltelt idő nem állt kapcsolatban az insomniával: a medián idő hasonló volt az insomniásokban és a nem insomniásokban (2. táblázat). Az immunszuppresszív szerek sem önállóan, és azok egymást kölcsönösen kizáró kombinációiban

sem mutattak kapcsolatot össze szignifikánsan az insomniával.

Nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome, RLS), obstruktív alvási apnoe szindróma (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS) és egyéb társbetegségek

Több alvászavar jelenléte is összefüggésben állhat az insomniával különböző betegpopulációkban. Tanulmányok szerint az RLS és az OSAS prevalenciája krónikus vesebetegek körében sokkal magasabb, mint az átlagpopulációban. Az általunk vizsgált vesetranszplantált csoportban az RLS előfordulása és az OSAS magas rizikója szignifikánsan magasabb AIS pontszámmal állt összefüggésben, mint ezeknek az állapotoknak a hiánya: 6 (6) vs. 2 (4) és 4 (5) vs. 2 (3), medián (IQR); $p < 0,001$ mindkét esetben. Mindkét betegség előfordulása szignifikánsan magasabb volt az insomniások körében, mint a nem insomniások között (2. táblázat).

Az általunk vizsgált transzplantált csoportban a betegek által bevallott társbetegségek száma jelentősen magasabb volt az insomniás, mint a nem insomniás csoportban (2. táblázat).

Többváltozós analízis

Többváltozós negatív binominális regressziós modellben vizsgáltuk, hogy mely tényezők állnak önálló kapcsolatban az insomniás tünetek súlyosságát jelző AIS pontszámmal. A következő független változókat vettük be a modellbe: életkor, nem, hemoglobinszint, bGFR, RLS jelenléte, magas

rizikó OSAS-ra, társbetegségek száma, valamint a CES-D pontszám. Ebben a modellben a CES-D pontszám, az OSAS magas rizikója, a társbetegségek száma és az RLS jelenléte bizonyult az AIS pontszám független, szignifikáns prediktorának (3. táblázat). Hasonló összefüggést találtunk, amikor az insomnia jelenlétének összefüggéseit ugyanezekkel a független változókkal logisztikus regressziós modell segítségével vizsgáltuk (nincs feltüntetve).

Altatóhasználat

A 884 Tx betegből 54 (6%) számolt be rendszeres altatóhasználatról (legfeljebb 1-2 alkalommal hetente). Az altatóhasználat prevalenciája hasonlóan bizonyult a transzplantált és a várorlistás betegek között (Tx: 6% vs. VL: 7%; $p = \text{NS}$). Az altatót használó transzplantált betegek valamivel idősebbek voltak (53 ± 10 vs. 48 ± 12 év; $p \leq 0,01$) és ebben a csoportban a nők aránya magasabb volt (59 vs. 41% $p \leq 0,01$). A rendszeresen altatót szedő betegek nagyobb eséllyel számoltak be insomniáról (33 vs. 6%, $p < 0,001$) és depressziós tünetek előfordulásáról (48 vs. 25%, $p < 0,001$), mint azon betegek, akik nem jeleztek rendszeres altatóhasználatot.

Az insomnia összehasonlítása a transzplantált és a dializált betegek körében

Mind az AIS pontszám, mind az insomnia gyakorisága jelentősen alacsonyabb volt a Tx csoportban, mint a VL csoportban ($p < 0,001$ mindkét

3. táblázat. Többváltozós negatív binominális regressziós modell a Tx populációban. Független változó: AIS pontszám

	Esélyhányados (EH)	EH 95%-os konfidencia intervalluma		Khi-négyzet	p érték
		Alsó	Felső		
Életkor	1,001	0,996	1,006	0,12	NS
Nem	1,071	0,994	1,219	1,06	NS
Hemoglobinszint	0,999	0,996	1,003	0,00	NS
Becsült GFR	0,999	0,996	1,002	0,7	NS
Társbetegségek száma	1,068	1,03	1,108	12,49	<0,001
RLS jelenléte	1,397	1,067	1,829	5,9	0,015
OSAS magas kockázata	1,337	1,169	1,53	17,96	<0,001
CES-D pontszám	1,044	1,037	1,04	171,87	<0,001

4. táblázat. Többváltozós negatív binomiális regressziós modell a Tx és VL populációban. Fügő változó: AIS pontszám

	Esélyhányados (EH)	EH 95%-os konfidencia intervalluma		Khi-négyzet	p érték
		Alsó	Felső		
Modalitás (VL vs. Tx)	1,333	1,164	1,527	17,2	<0,001
Társbetegségek száma	1,054	1,021	1,088	10,34	0,001
RLS jelenléte	1,491	1,206	1,844	13,63	<0,001
OSAS magas kockázata	1,283	1,141	1,443	17,31	<0,001
CES-D pontszám	1,042	1,036	1,048	201,88	<0,001

összehasonlításnál; 1. táblázat). Több multivariáns modellben megvizsgáltuk, hogy a transzplantált betegekben az egyéb társváltozóktól függetlenül kimutatható-e jobb alvásminőség vagy az insomnia alacsonyabb prevalenciája. Először egy negatív binomiális regressziós modellt állítottunk fel, ahol az AIS pontszám volt a kimeneteli változó. Minden változót, amelyek független összefüggésben álltak az AIS pontszámmal a Tx csoportban (a társbetegségek száma, az RLS jelenléte, az OSAS magas rizikója és a CES-D pontszám) bevettünk a modellbe. Ebben a modellben a vesetranszplantált betegek AIS pontszáma a többi változóra való korrekció után is szignifikáns alacsonyabb volt, ami a jobb alvásminőségre utal (4. táblázat).

Többváltozós logisztikus regressziós analízisben, melyben az insomnia jelenléte volt a fügő változó, a két előző modellben szereplő független változókra történt korrekció után a kezelés modalitása nem bizonyult az insomnia szignifikáns prediktorának (5. táblázat, jobb oldali panel). Az insomnia és a depresszió közötti erős és komplex kétirányú összefüggés miatt az analízist megismételtük úgy is,

hogy a depresszió pontszámot kivettük a modelltől. Ebben a második analízisben a kezelés típusa (Tx vs. VL) már szignifikáns kapcsolatot mutatott az insomnia jelenlétével, az RLS fennállására, az OSAS magas rizikójára, és a társbetegség pontszámra való korrekció után is (5. táblázat – bal oldali panel).

MEGBESZÉLÉS

Jelen tanulmányban kimutattuk, hogy az Athén insomnia skálával mért insomnia gyakoriság szignifikánsan alacsonyabb vesetranszplantált betegek esetében, mint a hasonló szociodemográfiai mutatókkal rendelkező várólistás dializált betegekben. Kimutattuk továbbá, hogy a Tx betegek specifikus insomnia tüneteinek prevalenciája és AIS pontszáma szintén alacsonyabb a VL betegekéhez képest. A többváltozós analízis során a vesetranszplantált státus az alacsonyabb AIS pontszám (vagyis jobb alvás) független és szignifikáns prediktora maradt fontos változókra való statisztikai korrekciót követően (4. táblázat). Az insomnia prevalenciája szignifikánsan alacsonyabb volt a Tx csoportban a

társbetegségekben mutatkozó különbségek és a primer alvászavarok (RLS és OSAS) figyelembevétele után (5. táblázat) is. Az insomnia gyakoriságában a Tx és a VL betegek között látott különbség a szignifikancia határán volt a CES-D pontszám logisztikus regressziós modellbe való bevezetésével (5. táblázat). Ezek az eredmények egyértelműen rámutatnak a depresszió fontos szerepére az insomnia kialakulásában (lásd később). Továbbá arra is utalnak, hogy a vesetranszplantált betegek alvásminősége jobb a művesekezéssel részesülő betegekénél. Az ennek hátterében meghúzódó mechanizmusok jelenleg még feltáratlanok, de az élettani értékekhez közelebb álló anyagcserestátus, illetve a Tx betegek kevésbé megterhelő kezelése hozzájárulhat az itt megfigyelt különbségekhez.

A VL csoportban mért insomnia-prevalencia lényegesen alacsonyabbnak mutatkozott, mint az korábban a nem szelektált dializált betegekénél volt látható (1, 5, 6). Ez az eltérés részben magyarázható a ténnyel, hogy előző publikációkban, beleértve saját korábbi munkáinkat, az insomnia tüneteinek jelenlétére és nem az insomnia di-

5. táblázat. Az insomnia jelenlét/hiány bináris logisztikus regressziós modellje a Tx és VL populációkban

	CES-D pontszám bevétele nélkül				CES-D pontszám modellbe vezetésével			
	Esélyhányados (EH)	EH 95%-os konfidencia intervalluma		p érték	Esélyhányados (EH)	EH 95%-os konfidencia intervalluma		p érték
		Alsó	Felső			Alsó	Felső	
Modalitás (VL vs. Tx)	1,871	1,072	3,266	0,028	1,708	0,936	3,266	0,081
Társbetegségek száma	0,834	0,728	0,956	0,009	0,926	0,799	1,074	NS
RLS jelenléte	5,683	2,922	11,052	<0,001	4,071	1,984	8,354	<0,001
OSAS magas kockázata	2,486	1,522	4,063	<0,001	1,769		3,009	0,035
CES-D pontszám	NA	NA	NA	NA	0,913	0,891	0,935	0,001

agnosztikus kritériumainak használatára hagyatkoztak. Emellett a VL betegek általában fiatalabbak és egészségesebbek, mint a dializált populáció többi tagja, és ez megnehezíti eredményeink összehasonlítását a korábbi adatokkal, de megkönnyíti a transzplantált populációval való összehasonlítást. A mintegy 1000 nem szelektált dializált betegről nyert előzetes eredményeink körülbelül 20%-os insomniaprevalenciára utalnak e populáción belül (*Novák és mtsai*, nem közölt adat).

Egyedülálló lehetőségünk nyílt arra is, hogy eredményeinket egy nagy, országos reprezentatív mintából nyert adatokkal összehasonlítsuk. Ebben az összehasonlításban a Tx csoport insomniaprevalenciája hasonló volt a lakosság körében tapasztalt gyakorisághoz. Ugyanakkor az AIS pontszám átlaga és néhány insomniatünet előfordulása szignifikánsan magasabb volt a Tx csoportban mint az átlagpopulációban.

Érdekes módon elemzéseink azt mutatták, hogy a Tx betegek insomniaprevalenciája hasonló az átlagpopulációéhoz. Bár leírták, hogy a vesetranszplantáció javítja a klinikai változókat, beleértve az életminőséget, a Tx betegeknek több társbetegségük van és számos olyan gyógyszert szednek, amely potenciálisan károsíthatja az alvást. Ráadásul *Sabbatini és mtsai* PSQI segítségével nemrég 52%-ban mértek „rossz alvást” egy vesetranszplantált betegmintában (24) szemben a mi Tx csoportunkban talált 8%-os insomniaprevalenciával. Ez a tetemes differencia részben a vizsgált populációk eltéréseivel magyarázható, de még fontosabb szerepe lehet az alvásminőség mérésében használt mérőeszközök különbözőségének. Az egyes insomniatünetek gyakorisága adatbázisunkban közelebb állt a *Sabbatini és mtsai* által közölt számokhoz (1. ábra). A PSQI sokféle alvással kapcsolatos tényezővel számol. Az AIS ezzel ellentétben a krónikus insomnia diagnosztizálásához szükséges tünetekre fókuszál. A 10-es ponthatár, amelyet *Soldatos és mtsai* a validálás során javasoltak (19) elég szigorú diagnosztikus feltételt jelent. Ugyanakkor úgy érezzük, hogy ezek a kritériumok helytállóak, mivel a

hasonló módon kivitelezett, országos reprezentatív mintára kiterjedő felmérés (14) során nyert eredmények összevethetőek más európai országok epidemiológiai adataival (8).

Bár az insomnia diagnosztikus kritériumainak megfelelő betegek előfordulása hasonló volt a Tx és az átlagpopulációban, az „alvásminőséget” jelző AIS pontszám szignifikánsan magasabb volt a Tx csoportban, csakúgy mint *Sabbatini és mtsai* közlésében. A legalább egy krónikus insomnia tünetről panaszoló betegek előfordulása szintén magasabb a Tx populációban, mint az átlaglakosság köréből vett mintában. Még nem közölt eredményeink arra utalnak, hogy már akár egyetlen enyhe insomnia tünet jelenléte is összefüggésben állhat a szignifikánsan károsodott nappali teljesítőképességgel (*Novák és mtsai*, nem publikált adatok). Feltételezzük, hogy e betegek életét az insomnia jelenleg még nem befolyásolta súlyosan, azonban az alvászavarhoz vezető állapot tartós fennállása fokozott kockázatot jelent számukra a krónikus álmatlanság későbbi kialakulása szempontjából. Véleményünk szerint prospektív követéses vizsgálatok szükségesek az insomniatünetek természetes alakulásának megfigyelésére ebben a populációban.

Ugyancsak elemeztük a Tx betegek insomniájának szociodemográfiai és klinikai összefüggéseit. Eredményeink valamelyest különböznek az átlagpopulációval kapcsolatban eddig közöltektől. A többváltozós elemzésből kapott adataink szerint az insomnia nem mutat összefüggést az életkorral és a nemmel. Nincs egyértelmű magyarázatunk ezekre az eredményekre, azonban hasonló jelenségről beszámoltak már több dializált betegeken végzett tanulmányban, beleértve saját munkánkat is (6). Lehetséges, hogy a vesebetegséggel, társbetegségekkel vagy gyógyszereléssel kapcsolatos módosító tényezők megváltoztatják az insomniát megoszlását az átlagpopulációhoz képest.

A többváltozós modellek alapján a CES-D skálával mért depresszió volt az AIS pontszám és az insomnia meglétének legerősebb független prediktora mind a Tx, mind pedig a teljes krónikus vesebeteg csoportban. Ha-

sonló eredményeket közöltek az átlagpopuláció (35, 36) és más, krónikus betegségben szenvedők vizsgálata kapcsán (37, 38). Komplex és kétirányú összefüggés áll fenn a depresszió és az insomnia között, amelyek potenciális átfedést is mutatnak egymással, különösen amikor önállóan kitöltendő eszközöket alkalmazunk a tünetek felmérésére. Az álmatlanság a pszichológiai distressz egyik legfőbb tünete; ugyanakkor a depresszió előjele is lehet. Tanulmányunk keresztmetszeti jellege kizár bármilyen, az irányulásra vagy oksági kapcsolatra vonatkozó következtetést. Ezzel együtt úgy gondoljuk, hogy nagyon fontos tudatosítani ezt az összefüggést, amely klinikusok számára elengedhetetlen az insomniával kapcsolatos pszichológiai és orvosi kockázati tényezők, és különösen a potenciálisan befolyásolható állapotok, mint a depresszió kezeléséhez.

Kétváltozós elemzésben az insomnia kapcsolatot mutatott a rosszabb vesefunkcióval vesetranszplantált betegeknél. Egyéb független változókkal végzett korrekciót követően azonban a többváltozós analízis szerint a vesefunkció nem állt összefüggésben az insomniával. Ez arra utalhat, hogy a gyakoribb depresszió vagy a több társbetegség (többek között RLS és/vagy OSAS) állhat a romló vesefunkció és az insomnia között megfigyelt összefüggés hátterében.

A szomatikus vagy pszichátriai társbetegségek különböző populációkban (8, 37), ahogyan jelen tanulmányban is, kapcsolatban álltak az insomniával. A társbetegségek száma az AIS pontszám független és szignifikáns prediktora volt a transzplantált csoportban. Ez a paraméter a teljes vesebeteg populációban az egyéb alvászavarok, a depresszió és a kezelési modalitás (Tx vs. VL) figyelembe vételével történt statisztikai korrekciót követően is önálló kapcsolatban állt az AIS pontszámmal. Sajnos, elemzésünkben nem következtethetünk arra, hogy a társbetegségek mely aspektusai (pl. fájdalom, betegség tünetek vagy gyógyszerek) befolyásolhatják az alvást.

Az insomnia gyakran mutat összefüggést olyan specifikus alvászavarokkal, mint az OSAS vagy RLS (5, 26, 39). Tanulmányunkban az RLS és az

OSAS is az insomnia független, szignifikáns prediktorának bizonyult az egyéb társváltozókra végzett korrekciót követően. Az RLS-re vonatkozóan hasonló eredményekről számoltunk be egy nagyszámú dializált populációról szóló másik munkánkban (26). Mivel mind az RLS, mind az OSAS kezelése lehetséges, elképzelhető, hogy ezeknek az alvászavaroknak a javítása a hozzájuk kapcsolódó insomniát is csökkentené.

A vizsgálatba bevont Tx betegek megközelítőleg 6%-a számolt be altatók rendszeres használatáról. A női nem és a krónikus insomnia fennállása, hasonlóan a nemzetközi adatokhoz, független kapcsolatot mutatott az altatószedéssel (40). Az altató tabletták krónikus szedésének nincs kimutatható előnye, és a transzplantált populációban számos problémát vehet fel.

Tanulmányunk erőssége a bevont betegek nagy száma, valamint az összegyűjtött klinikai és szociodemográfiai adatok sokasága. A Tx és a VL csoportok nagyfokú hasonlósága miatt a két populáció direkt összehasonlítása megbízhatónak látszik. Úgy

gondoljuk, hogy az illesztett, országos reprezentatív minta bevonása tovább növeli elemzésünk értékét. Az insomniás betegek szűrésére egy standard, validált kérdőívet választottunk, így lehetővé vált eredményeink összehasonlítása egyéb, standard metodikát követő tanulmányokkal.

Ugyanakkor a felmérés keresztmetszeti jellege miatt nem lehetséges a leírt kapcsolatokban irányultságot vagy ok-okozati összefüggést megállapítani. Vizsgálatunk csak egy transzplantációs centrumra terjedt ki, és ezt eredményeink általánosításánál figyelembe kell venni. Végezetül, mivel nem rendelkezünk minden orvosi diagnózisra vonatkozó adattal, a társbetegségeket saját bevallás alapján felállított pontrendszer szerint értékeltük (25, 26). Keresztmetszeti elemzésben a bevaltott komorbiditás szignifikánsan korrelált az SF-36 kérdőív több doménjével dializált és vesetranszplantált betegek esetében is (41). Ebből arra következtetünk, hogy ez a pontszám értékelhető információt hordoz és korrelál a betegek átfogó klinikai állapotával.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy vesetranszplantált betegeknél lényegesen kisebb insomniaelőfordulást találtunk, mint a várólistán szereplő dializált betegeknél. A Tx csoportban megfigyelt gyakoriság hasonló volt az átlagpopulációban látott prevalenciához. Lényeges megfigyelésünk, hogy míg a transzplantált betegek egy jelentős hányadánál nem teljesültek az insomnia diagnosztikus kritériumai, mégis ezek a betegek legalább egy insomniatünetről beszámoltak, amely potenciálisan kapcsolatban állhat a csökkent nappali teljesítőképességgel. Végezetül, a populációban mért insomnia összefüggést mutatott a depresszió pontszámmal, valamint az RLS és OSAS fennállásával. Mivel utóbbi kórképek terápiásan befolyásolhatók, figyelmet kell fordítanunk ezek megfelelő diagnózisára és kezelésére. Az insomniával kapcsolatos tényezők, és az insomnia sikeres kezelése vesetranszplantált betegek esetében is javíthat számos, klinikailag fontos kimeneti változón, mint az életminőség vagy a mortalitás.

Irodalom

1. Iliescu, E. A, Coe, H, McMurray, M. H, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:126-132.
2. Iliescu, E. A, Yeates, K. E, Holland, D. C. Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:95-99.
3. Parker K. P. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2003; 7:131-143.
4. Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, et al. Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients on hemodialysis. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1:68.
5. Sabbatini, M, Minale, B, Crispo, A, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:852-856.
6. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, et al. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1815-1822.
7. Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 8:13-19.
8. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6:97-111.
9. Chesson A Jr, Hartse K, Anderson WM, et al. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2000; 23:237-241.
10. Hatoum HT, Kong SX, Kania CM, et al. Insomnia, health-related quality of life and healthcare resource consumption. A study of managed-care organisation enrollees. *Pharmacoeconomics* 1998; 14:629-637.
11. Chevalier H, Los F, Boichut D, et al. Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. *J Psychopharmacol* 1999; 13:S21-24.
12. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:295-306.
13. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002; 251:207-216.
14. Novak M, Mucsi I, Shapiro CM, et al. Increased utilization of health services by insomniacs—an epidemiological perspective. *J Psychosom Res* 2004; 56:527-536.
15. Ohayon MM. Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep* 1996; 19:S7-15.
16. Ohayon MM, Roberts RE. Comparability of sleep disorders diagnoses using DSM-IV and ICSD classifications with adolescents. *Sleep* 2001; 24:920-925.
17. Ohayon MM, Roth T. What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res* 2001; 51:745-755.

18. Ohayon MM, Guilleminault C, Paiva T, et al. An international study on sleep disorders in the general population: methodological aspects of the use of the Sleep-EVAL system. *Sleep* 1997; 20:1086-1092.
 19. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res* 2003; 55:263-267.
 20. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000; 48:555-560.
 21. Kemper MJ, Sparta G, Laube GF, et al. Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:130-134.
 22. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, et al. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:1662-1668.
 23. Lopes AA, Bragg J, Young E, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62:199-207.
 24. Sabbatini M, Crispo A, Pisani A, et al. Sleep quality in renal transplant patients: a never investigated problem. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:194-198.
 25. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:388-396.
 26. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:571-577.
 27. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131:485-491.
 28. Radloff L. The CES-D Scale - A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measure* 1977; 1:385-401.
 29. Allen R, Earley C. Validation of a diagnostic questionnaire for the restless legs syndrome (RLS)(Abstract). *Neurology* 2001; 56 (Suppl 3):4A.
 30. Levey A, Greene T, JV, K, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *Abstract J Am Soc Nephrol* 2000; 11:A0828.
 31. Skrabski A, Kopp M, Kawachi I. Social capital and collective efficacy in Hungary: cross sectional associations with middle aged female and male mortality rates. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:340-345.
 32. Nichols DA, Allen RP, Grauke JH, et al. Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study. *Arch Intern Med* 2003; 163:2323-2329.
 33. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in Patients after Renal Transplantation. *Am J Kid Dis* 2005; 45:388-396.
 34. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000; 25:3186-3191.
 35. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 2003; 37:9-15.
 36. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *Jama* 1989; 262:1479-1484.
 37. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med* 1998; 158:1099-1107.
 38. Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract* 2002; 51:229-235.
 39. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004; 5:309-315.
 40. Graham K, Vidal-Zeballos D. Analyses of use of tranquilizers and sleeping pills across five surveys of the same population (1985-1991): the relationship with gender, age and use of other substances. *Soc Sci Med* 1998; 46:381-395.
 41. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *J Psychosom Res* 2006; 60:495-504.
-

A szteroidterápia akut és krónikus hatásai a csontanyagcserére vesebetegekben. A prevenció és a terápia lehetőségei*

The acute and long term effects of steroid therapy on bone metabolism in patients with kidney disease. Approaches for prevention and treatment

Haris Ágnes¹, Szabó András², Lányi Éva³, Polner Kálmán¹

¹ Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Szent Margit Kórház telephely, Nephrologia Osztály,

² Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika,

³ Budai Irgalmas Kórház I. Reumatológia, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (4):168-177.

ÖSSZEFOGLALÁS A vesebetegségek számos formájában szükséges tartós szteroidterápia alkalmazása. Bár a szteroid által okozott osteoporosis kialakulásának veszélye közismert, a megfelelő prevenció és terápiás beavatkozások vesebetegekben sokszor nem vagy későn kerülnek bevezetésre. Vizsgálatunkban vesebetegek csontanyagcsereparamétereit határoztuk meg szteroid-lökésterápia alkalmazásakor és tartós fenntartó methylprednisolon-kezelés kapcsán.

Beteganyag és módszerek. Rapidan progresszív glomerulonephritis miatt szteroidot – 3 napon át napi 500–1000 mg lökés után 1 mg/kg/nap kezdő, majd fokozatosan csökkenő adagban methylprednisolont – kapó 13 betegben meghatároztuk a csontépítést jól jellemző oszteokalcin és a lebontást reprezentáló β -CrossLaps értékeket a lökésterápia bevezetése előtt, közvetlenül utána, majd 1, 3, 6 és 12 hónap múlva. Meghatároztuk ugyanezeket a markereket 68 fenntartó szteroidterápiát kapó vesebetegekben is; közülük 42 betegben denzitometriával ellenőriztük a csontsűrűséget. Kiszámítottuk a szteroidterápia időtartamát és a kumulatív szteroiddózist.

Eredmények. Szteroidlökés hatására az oszteokalcin a kezelést követően azonnal, szignifikáns mértékben csökkent (46,5±44,7 ng/ml-ről 14,8±12,5 ng/ml-re, $p<0,05$), a β -CrossLaps szérumszintje pedig emelkedett (1,1±0,7 ng/ml-ről 1,6±1,3 ng/ml-re). A két, csontépítést és -bontást jellemző marker aránya igen szignifikánsan, 54,3-szorosról 9,3-szorosra redukálódott ($p<0,0005$). A vizsgált paraméterek csak 6-12 hónap múlva tértek vissza a kiindulási értékre. A fenntartó szteroidterápiában részesülők átlagosan 50,8±48 hónap alatt 13 503±7415 mg methylprednisolont kaptak. Csontanyagcseréjüket a fenti paraméterek közül a denzitometriás eredmények jelezték legérzékenyebben, a betegek 36%-ában osteoporosis, 38%-ában osteopenia igazolódott. A lumbalis gerincen mért T-score a szteroidterápiás idővel és a kumulatív dózissal, a combnyakon mért T-score a kreatininclearance-szel függött össze szignifikáns mértékben.

Megbeszélés. A RPGN kezelésére alkalmazott szteroid-lökésterápia azonnali, elhúzódó módon szupprimálja az osteoblast- és serkenti az osteoclast-tevékenységet. A csontmarkerek vizsgálata a csontanyagcsere összehangolt működésének a felbomlására utal. Gondozott vesebetegeink sokszor igen jelentős összdózisban, éveken keresztül kapják a szteroidot, ami a betegek jelentős hányadában kóros denzitás kialakulásához vezet. Eredményeink és a szakirodalmi ajánlások alapján szükségesnek tartjuk vesebetegekben a szteroid indukálta osteoporosis nyomónkövetését és kezelését, javasoljuk a preventív terápia megfontolását.

Kulcsszavak: szteroid-osteoporosis, rapidan progresszív glomerulonephritis, oszteokalcin, β -CrossLaps, csontmarkerek

Levelezési cím:

Dr. Haris Ágnes
Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Szent Margit Kórház telephely, Nephrologia Osztály
1032 Budapest, Bécsi u. 132.
E-mail: agnesharis@hotmail.com

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Beteganyag és módszerek

I. protokoll: csontmarkerek alakulása szteroid lökéskezelés hatására

II. protokoll: a csont ásványanyag tartalmának meghatározása denzitometriával, fenntartó szteroidkezelést kapó betegekben a BMD összefüggése a biokémiai paraméterekkel és a terápiával

Eredmények

I. protokoll

II. protokoll

Megbeszélés

Következtetés

SUMMARY Several forms of kidney diseases indicate long term steroid treatment. Although the risk of steroid induced osteoporosis is well known, preventive and therapeutic interventions are often lacking or delayed. The aim of the present study was to examine parameters of bone metabolism during steroid pulse therapy and long term methylprednisolone treatment in patients with kidney diseases.

Patients and methods. In 13 patients with rapidly progressive glomerulonephritis - treated by iv. methylprednisolone pulse therapy, 500-1000 mg/day x3 days, continued by gradually decreasing dose p.o. - intact osteocalcin and β -CrossLaps were measured before steroid treatment, right after the 3rd pulse, then 1, 3, 6, and 12 months later. We determined these markers in 68 renal patients on maintenance steroid therapy also; in 42 of them bone density was measured too. We calculated the steroid treatment time and the cumulative steroid dose.

Results. Serum osteocalcin decreased immediately, significantly from baseline, $46,5 \pm 44,7$ ng/ml to $14,8 \pm 12,5$ ng/ml ($p < 0,05$), and β -CrossLaps increased from $1,1 \pm 0,7$ ng/ml to $1,6 \pm 1,3$ ng/ml right after the 3rd steroid pulse. The ratio of osteocalcin/ β -CrossLaps decreased from 54,7 to 9,3 ($p < 0,0005$). It took 6-12 months for these parameters to get back to baseline. Patients on maintenance steroid therapy had been taking this medication for $50,8 \pm 48$ months, and during this period got as much as 13503 ± 7415 mg methylprednisolone on average. Bone density measurements in this group revealed osteoporosis in 36% and osteopenia in 38% of the patients. T-score measured on lumbar spine showed significant correlation with the steroid treatment time and the cumulative dose, while T-score on the femur correlated significantly with the creatinine clearance.

Discussion. Steroid pulse therapy in patients treated for RPGN causes immediate, profound suppression of the osteoblast function and enhance osteoclast activity. The presented data on bone markers refer the uncoupling of bone formation and resorption. Chronically treated renal patients may get steroid therapy in huge quantity, often for years, which causes abnormal bone density in significant proportion of the patients. According to our results and to the recommendations in the literature, we find necessary the close control and the treatment of the steroid induced osteoporosis, and suggest preventive interventions in renal patients on steroids.

Key words: steroid osteoporosis, rapidly progressive glomerulonephritis, osteocalcin, β -CrossLaps, bone markers

BEVEZETÉS

Számos vesebetegség terápiájában alapvető a kortikoszteroid alkalmazása, amit többnyire tartósan, nemritkán nagy dózisban kapnak a betegek. Bár a szteroid-osteoporosis kialakulásának veszélye közismert, a csontállomány megőrzésének prevenciója vesebetegben viszonylag kevés figyelmet kap. Az utóbbi években – a diagnosztikai és a terápiás lehetőségek javulásával – a vesebeteg életkilátásai szignifikánsan növekedtek. A vasculitises, súlyos lupus nephritises betegek nagy részénél a korszerű immunszuppresszív terápiával tartósan teljes vagy részleges remissziót tudunk elérni. Ezért alapvető fontosságú feladat annak figyelemmel kísérése, hogy ne mi magunk idézzük elő olyan iatrogen csontkárosodást, amely a betegeink későbbi életminőségét hátrányosan befolyásolja.

Az osteoporosis lényege a csonttömeg megfogyatkozása és a mikro-

architektúra, a csontminőség romlása, amely fokozott törékenységhez, mikro- és macrofracturák kialakulásához vezet (1-4). A betegség epidemiológiai jelentősége kiemelkedő, mivel a törések kialakulása tartós mozgáskorlátozottsághoz, önellátási képtelenséghez vezet, ami mind a betegre és családjára, mind pedig a társadalomra jelentős terheket ró. Az osteoporosis a csont denzitásának (BMD), azaz az ásványianyag-sűrűségnek a csökkenése, ami kettős röntgenabszorpciometriás (DEXA) méréssel igazolható. A denzitást a g/cm^2 -ben kifejezett abszolút érték mellett a T-score-ral jellemezzük, ami egészséges, fiatal, maximális csontsűrűséggel rendelkező, 30-35 év közötti, fehér bőrű nők BMD-értékeihez viszonyítja a beteg eredményét. A WHO definíciója alapján osteoporosis akkor diagnosztizálható, ha a csont ásványianyag-sűrűsége több mint 2,5 standard deviációval elmarad az egészséges fiatalok átlagértékétől, $-2,5$ és

$-1,0$ közötti T-score értéknél pedig osteopeniáról beszélünk. A T-score alkalmazásának előnye, hogy ez a viszonyszám jól jellemzi a törési rizikót. Célszerű a Z-score vizsgálata is, amely a korszpecifikus BMD-hez viszonyítja a beteg csontdenzitását. A törési rizikó (1. táblázat) szempontjából azonban idős betegnél is a T-score-t kell figyelembe venni (2, 5-7).

Bár a tartós szteroidterápia káros csonthatása köztudott, vesebetegben a szteroid-osteoporosis prevenciójára és terápiájára vonatkozó egyértelmű szakmai irányelvek még nem alakultak ki. Kevésbé ismeretes, hogyan változik a csontanyagcsere akut esetben, nagy dózisú szteroidlökés hatására. Jelen munkánkban a szteroid csonthatásainak vizsgálati eredményeit mutatjuk be vesebetegben. Az első vizsgálati protokollban rapidan progresszív veseelégtelenség miatt szteroid-lökésterápiát kapó betegek biokémiai csontmarkerei meghatározásával 12 hónapon keresztül követtük a csontépítés és -lebontás változását. A második vizsgálatban krónikus stádiumú immun-vesebetegség miatt tartós szteroidterápiával kezeltek denzitometriás eredményeit, és ennek a biokémiai paraméterekkel és a steroid adagolással kapcsolatos összefüggéseit vizsgáltuk saját beteganyagunkban.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

I. protokoll: csontmarkerek alakulása szteroid-lökéskezelés hatására

Tizenhárom rapidan progresszív glomerulonephritis (RPGN) miatt kortikoszteroidot kapó beteget vizsgáltunk. Nyolc esetben ANCA-asszociált vasculitis, 4 esetben lupus nephritis, 1 esetben immunkomplex RPGN vezetett a vesekárosodáshoz. A diagnózist mindegyikükönél vesebiopsiával és szerológiai vizsgálatokkal támasztottuk alá. Terápiánk az akut szakban plazmaferezist, szteroidot és havonta bolus cyclophosphamid infúziókat tartalmazott. A kortikoszteroid adagolási protokollja a következő volt: 3 napon át napi 500–1000 mg methylprednisolon intravénás lökéskezelés után 1 hónapig 1

mg/kg/nap dózisban kapták a betegek a methylprednisolont, majd havonta csökkentették az adagot, 6 hónap alatt elérve a fenntartó napi vagy másodnaponkénti 4–6 mg-ot. A rutin laboratóriumi leletek meghatározása mellett vizsgáltuk a csontépítést jellemző oszteokalcin- és a lebontást reprezentáló β -CrossLaps-értékeket, továbbá a PTH-t a lökésterápia bevezetése előtt, közvetlenül utána, majd 1, 3, 6 és 12 hónap múlva. Kiszámítottuk az oszteokalcin/ β -CrossLaps arányát, mely kifejezi az osteoblast/osteoclast tevékenység összehangoltságát, illetve annak hiányát. Az egyéves megfigyelési időszak alatt a betegek a fent bemutatott immunszuppresszív terápiát és a kísérőbetegségeik kezeléséhez szükséges más gyógyszereket kapták, de nem szedtek D-vitamin készítményt vagy biszfoszfonátot.

II. protokoll: a csont ásványianyag tartalmának meghatározása denzitometriával, fenntartó szteroidkezelést kapó betegekben a BMD összefüggése a biokémiai paraméterekkel és a terápiával

Vizsgálatunk második részében meghatároztuk a csontanyagcsere paramétereit 68, fenntartó szteroidterápiát kapó vesebetegben, majd közülük 42 betegben denzitometriával mértük a csontsűrűséget. A vizsgált személyek nephrosis szindróma (24 beteg), glomerulonephritis (6 beteg) lupus nephritis (25 beteg), illetve vasculitis (13 beteg) miatt álltak gondozásunk alatt. A rutin laboratóriumi meghatározások és a csontmarkerek mérését követően kiszámítottuk a betegek aktuális szteroiddózisát, a szteroidterápiás időtartamot, továbbá a kumulatív szteroiddózsát. Statisztikai analízissel vizsgáltuk a denzitometriás eredmények és a kreatininclearance, a proteinuria, az aktuális szteroiddózis, a kumulatív szteroiddózis, illetve a csontanyagcsere paramétereinek az összefüggését.

A vérvételek reggel, éhgyomorrra történtek. A csontmarker-vizsgálatokhoz a natív csőbe levett vérmintákat centrifugáltuk, majd $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on fagyasztva tároltuk a mérések elvégzéséig. Az oszteokalcin-, a β -CrossLaps- és a PTH-értékek meghatározása mind-

1. táblázat. Az osteoporosis WHO definíciója

	T score	Törési rizikó
Normál	> -1,0	alacsony
Osteopenia	-1,0 és -2,5 között	4×
Osteoporosis	< -2,5	8×
Súlyos OP	< -2,5 és törés az anamnesisben	20×

két protokollban Elecsys immunkémiai analízator (Roche Diagnostics) segítségével történt. A kreatininclearance-t a Cockcroft-Gault képletrel becsültük. A denzitometriás vizsgálatok Norland Excell axialis denzitometerrel készültek a lumbalis gerincen (L2-L4) és a bal combnyakon (Femoral neck, Trochanter, Ward's háromszög).

A statisztikai analízist *Statistica* számítógépes program segítségével végeztük. Kiszámítottuk az átlagot, a szórás, a *Student-t* tesztet, az univariáns és multivariáns lineáris regressziót és a korrelációt. Szignifikanciát $p < 0,05$ esetben állapítottunk meg.

EREDMÉNYEK

I. protokoll

A betegek, 4 férfi és 9 nő átlagéletkora $50,1 \pm 22$ év volt, a nagy szórás oka a széles korlefedés volt. A diagnózis felállításakor 6 beteg szorult akut hemodialízis kezelésre – az átlagos szérumszintjük 789 ± 262 $\mu\text{mol/l}$ értéket ért el. A hét, vesepótló kezelést nem igénylő személy átlagos szérumszintjük 152 ± 109 $\mu\text{mol/l}$, a kreatininclearance-értéke $62,7 \pm 34$ ml/min volt. A további rutin laboratóriumi eredmények: szérumszintjük $2,27 \pm 0,24$ mmol/l, foszfor $1,77 \pm 0,55$, szérumalbumin $31,6 \pm 7,4$ g/l, Hgb $10,9 \pm 1,75$ g%. A vesefunkciók a kombinált immunszuppresszív terápia mellett az alábbiak szerint alakultak: 2 betegnél lehetett a dialízis elhagyni, a szérumszintjük a megfigyelési időszak során 191 és 221 $\mu\text{mol/l}$ -re csökkent. A nem dializáltak szérumszintjük az utolsó vizsgálatkor átlagosan $126,9 \pm 91$ $\mu\text{mol/l}$ -re csökkent, a clearance átlaga $74,5 \pm 38$ ml/min-re javult.

A szérumszintjük átlagértéke a terápia bevezetése előtt $46,5 \pm 44,7$ ng/ml volt, mely a három napon keresztül adagolt $500\text{--}1000$ mg/nap (átlag 730 ± 259 mg/nap) methylprednisolon hatására $14,8 \pm 12,5$ ng/ml-re csökkent ($p < 0,05$). Egy hónappal később, a napi 1 mg/tskg per os methylprednisolon (Medrol) kezelés mellett ugyanilyen alacsony oszteokalcint mértünk ($14,8 \pm 14,8$ ng/ml), majd a következő hónapok során a marker szérumszintje lassan emelkedni kezdett (3 hó: $20,3 \pm 18,7$ ng/ml, 6 hó: $28 \pm 12,2$ ng/ml), de 12 hónap múlva sem érte el a kiindulási értéket ($25,5 \pm 9,4$ ng/ml). Ekkor a betegek már fenntartó szteroid dózist kaptak (1. ábra).

A β -CrossLaps a terápia előtti $1,1 \pm 0,7$ ng/ml-ről a szteroid lökés után $1,6 \pm 1,3$ ng/ml-re emelkedett; csökkenő tendenciájú, de az alapértéknél magasabb volt még egy hónappal később is ($1,5 \pm 1,3$ ng/ml), és csak 3 hónap elteltével érte el a kiindulási értéket ($0,9 \pm 0,5$ ng/ml) (2. ábra).

Az oszteokalcin/ β -CrossLaps arány $54,3$ -ról igen szignifikánsan ($p < 0,0005$), $9,3$ -szeresre csökkent, majd lassan, időben elhúzódóan kezdett emelkedni, 1 hónap múlva $17,8$ -ra, 3 hónap múlva $35,3$ -ra, 6 hónap múlva $42,8$ -ra, egy év múlva érve el a kiindulási értéket (3. ábra).

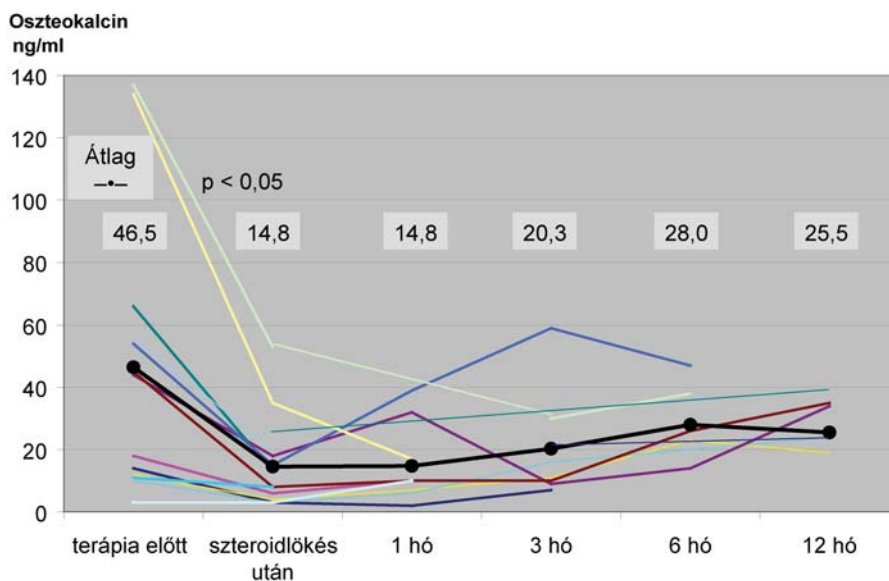
Mind az oszteokalcin, mind pedig a β -CrossLaps a vesén keresztül választódik ki, emiatt szérumszintjük beszűkült veseelégtelenség esetén magasabb, mint egészségesekben. Annak tisztázására, hogy a káros veseelégtelenség befolyásolja-e a markerek szérumszintjének a változását, összehasonlítottuk a súlyosan veseelégtelen dializáltak (6 személy) és a mérsékelten veseelégtelen betegek (7 személy) csontmarkereit. Mindkét marker szérumszintje és azok aránya is párhuzamosan, azonos tendenciával változott a két csoport-

ban a szteroidlökés után közvetlenül, és a további, per os szteroidterápia hatására, a 12 hónapos megfigyelési periódus alatt (4, 5. és 6. ábra).

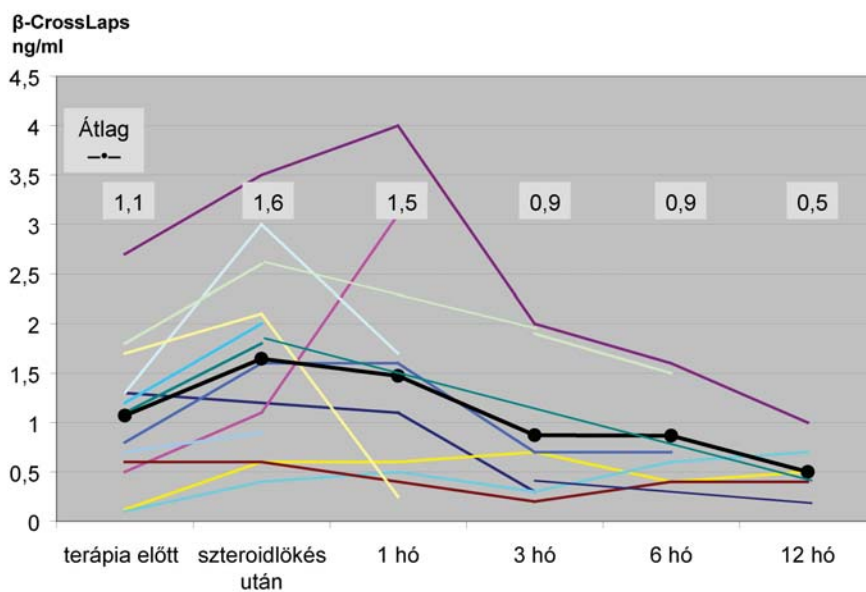
A parathormonszintek a megfigyelésünk alatt széles határok között változtak, és a vizsgált paraméterekkel nem lehetett szignifikáns összefüggést kimutatni. Az alapérték $70,5 \pm 56$ pg/ml, a szteroid lökés után $93,2 \pm 102$ pg/ml, 1 hónap múlva $47,2 \pm 60$ pg/ml, 3 hónap múlva $27,7 \pm 35$ pg/ml, 6 hónap múlva $43,5 \pm 63$ pg/ml, 12 hónap múlva 21 ± 17 pg/ml volt. Az egyes betegek közötti eredményeket összehasonlítva azonban jelentős eltéréseket találtunk, az értékhatarok a szteroid alkalmazása előtt $8,5$ – 153 pg/ml közöttiek voltak, és a továbbiakban is hasonló, jelentős szórást mutattak. A szteroidlökést követően csak egyetlen betegnél jelentkezett egyértelmű hyperparathyreosis (PTH 360 pg/ml), és ez is átmenetinek bizonyult (7. ábra).

II. protokoll

A vesebetegség miatt fenntartó szteroidterápiát kapó 68 beteg, 22 férfi és 46 nő átlagéletkora $46,8 \pm 17$ év volt. Az átlagos szérumszteroidterápia 162 ± 149 $\mu\text{mol/l}$ (3 beteget dializáltunk, a nem dializáltak szérumszteroidterápia szélsőértékei 67 – 591 $\mu\text{mol/l}$ voltak), a kreatininclearance 65 ± 38 ml/min, a kalcium $2,33 \pm 0,13$ mmol/l, a foszfor $1,30 \pm 0,29$, a szérualbumin $36,9 \pm 4,8$ g/l, a Hgb $12,3 \pm 1,64$ g%, a vizeletfehérje-ürítés 1286 ± 1619 mg/nap, a testsúly $72,2 \pm 18$ kg volt. A csontmarkerek igen jelentős szórást mutattak: a szérumszteokalcin átlaga $57,5 \pm 108$ ng/ml, a β -CrossLaps $0,72 \pm 0,62$ ng/ml, az oszteokalcin/ β -CrossLaps arány $70,7 \pm 44$, a PTH $75,5 \pm 99$ pg/ml volt. A betegek közül hárman vesepestül kezelésre szorultak, 11-en EPO terápiában részesültek. Vizsgálatunk kezdetén négy beteg szedett D-vitamint, ketten biszfoszfonátot, ketten kalcitonint kaptak. A szteroiddózis összegzésekor azt találtuk, hogy a betegek átlagosan $50,8 \pm 48$ (3-240) hónapja szedték a gyógyszert. A kumulatív dózis 13503 ± 7415 (3360–35 700) mg, a vizsgálat végzésekor az átlagos



1. ábra. A szérumszteokalcin értékek alakulása a terápia során. A szérumszteokalcin értéke a szteroid lökéskezelés hatására azonnal, szignifikáns mértékben csökkent, a per os, csökkenő dózissal methylprednisolon terápia mellett értéke lassan emelkedni kezdett, de egy év múlva sem érte el a kiindulási értéket.



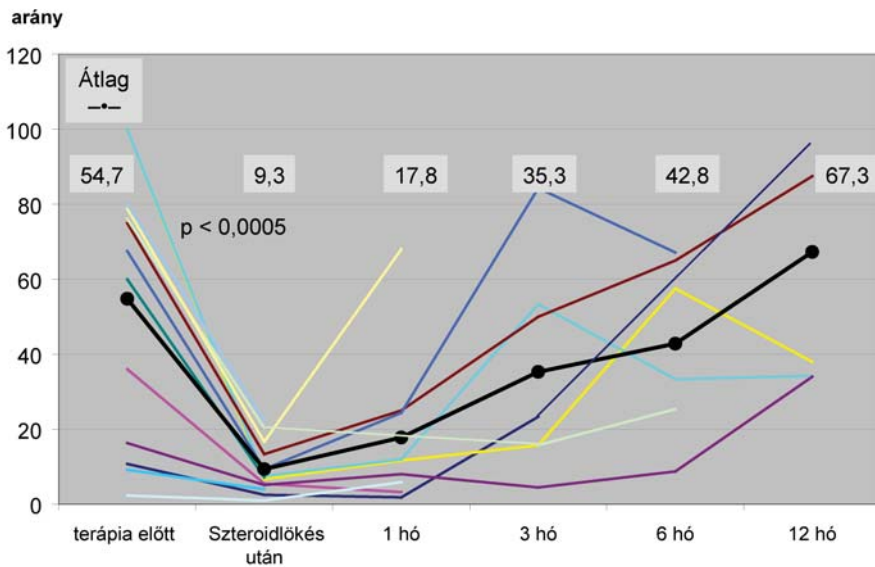
2. ábra. A szérumszteroidterápia β -CrossLaps értékek alakulása a terápia során. A szérumszteroidterápia β -CrossLaps értékek a szteroid lökéskezelés hatására jelentősen megemelkedtek, és csak 3 hónap múlva tértek vissza a kiindulási értékre.

methylprednisolon dózis $4,9 \pm 5,9$ mg/nap volt (ez utóbbi átlagérték egy beteg adatát nem tartalmazza, aki lupus nephritis aktuális relapszusa miatt a vizsgálat időpontjában napi 64 mg methylprednisolont kapott).

Univariáns és multivariáns lineáris regresszióval vizsgáltuk a csontmarkerek és az egyéb biokémiai paraméterek összefüggését. Az oszteokalcin és a β -CrossLaps csak a vesefunkcióval, az-

az a szérumszteroidterápia hatására azonnal, szignifikáns mértékben csökkent, a per os, csökkenő dózissal methylprednisolon terápia mellett értéke lassan emelkedni kezdett, de egy év múlva sem érte el a kiindulási értéket.

az a szérumszteroidterápia hatására azonnal, szignifikáns mértékben csökkent, a per os, csökkenő dózissal methylprednisolon terápia mellett értéke lassan emelkedni kezdett, de egy év múlva sem érte el a kiindulási értéket.



3. ábra. A szérumban osteocalcin és a β -CrossLaps arányának alakulása a terápia során. A szteroid lökéskezelés hatására a két csontmarker aránya rendkívül szignifikáns mértékben lecsökkent, majd a per os, havonta csökkentett dózissal methylprednisolon mellett lassan emelkedni kezdett, de csak egy év múlva érte el a kiindulási értéket.

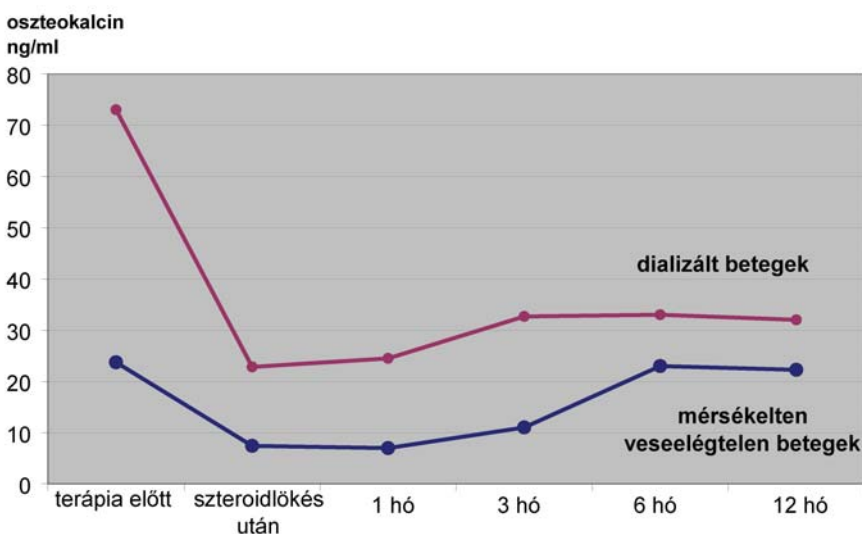
-2,5 és -1,0 között) 16 betegnél (38%) igazolódott, azaz mindössze 11 beteg (26%) csontdenzitása volt normálisnak mondható. A lumbalis gerincen mért T-score szignifikáns, negatív korrelációt mutatott a szteroid terápiai idővel ($p < 0,001$, $r = -0,50$) és a kumulatív szteroiddózissal ($p < 0,02$, $r = -0,37$). Ezzel szemben a combnyakon mért T-score a kreatinin-clearance-szel függött össze, rendkívül szignifikáns mértékben ($p < 0,0001$,

$r = 0,59$) (8., 9. és 10. ábrák). Statisztikailag szignifikáns korrelációt találtunk mindkét lokalizációban a csontdenzitás és az életkor között ($p < 0,002$ és $p < 0,0001$), illetve a lumbalis gerinc csontdenzitása és a testsúly között ($p < 0,02$). A proteinuria és a lumbalis gerinc, illetve a combnyak denzitása közötti összefüggés nem érte el a szignifikancia határát, mértéke $p = 0,065$, illetve $0,062$ volt. Nem találtunk szignifikáns korre-

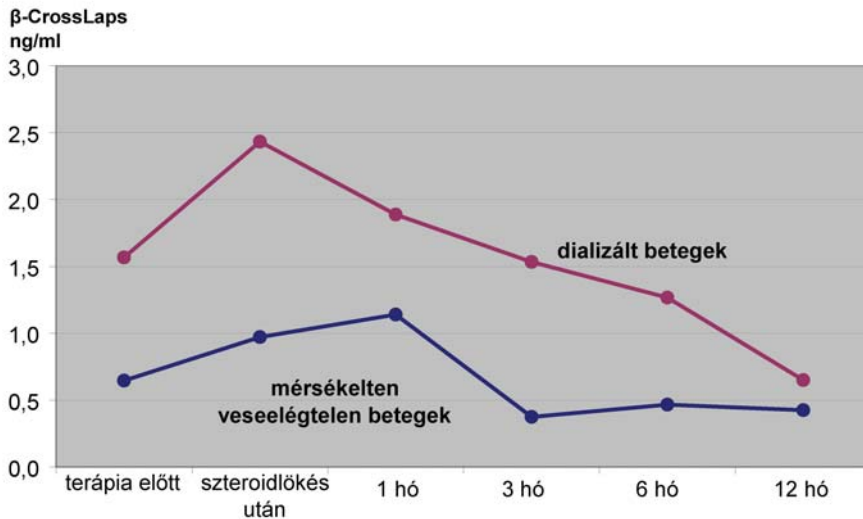
lációt a csontdenzitás-értékek, a PTH, az oszteokalcin, a β -CrossLaps és az aktuális szteroiddózis között.

MEGBESZÉLÉS

A nefrológusok által gondozott vesebetegek közül leginkább a lupusos betegek szteroid-osteoporosisáról készültek tanulmányok. Bár néhány egyéb vesebeteg csoportban is napvilágot láttak a szteroid okozta csontanyagcsere-károsodással foglalkozó publikációk, összességében napjainkban még meglehetősen kevés figyelem irányul a prevencióra és a kialakult csonttritkulás kezelésére (8-12). Szteroid-osteoporosis kialakulására kell számítani, ha 6 hónapnál hosszabb időtartamban, 5–7,5 mg-ot meghaladó prednisolont (vagy ezzel ekvivalens kortikoszteroid készítményt) kap a beteg (1, 2, 9, 13). Főként a trabecularis csontállomány csökken, ennek mértéke a szteroidkezelés első évében akár 10–30% is lehet. Az irodalmi adatok alapján a tartósan szteroidot szedő betegek 1/3-ában évek múlva kompressziós csigolyatörés alakul ki, a combnyaktörés gyakorisága pedig megháromszorozódik (5, 6). A szteroid hatására meglepően gyorsan jelentkező és szignifikáns mértékű osteoporosis kialakulásának patomechanizmusa multifaktoriális: a glükokortikoid gátolja az osteoblastok működését, proliferációját, a mátrixképződést, serkenti az osteoblastok apoptózisát, az osteoclastok differenciálódását és proliferációját. Az újabb kutatási eredmények alapján a szteroid szupprimálja az osteoprotegerin, egy, a tumornecrosis faktor családba tartozó citokin képződését, és elősegíti a receptor aktivátor nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) aktivitását. A RANKL leginkább a preosteoblastokban képződik, és amennyiben az osteoprotegerin nem köti meg, az osteoclastokhoz kötődik és osteoclastogenezist indukál (1, 14-16). A fentiek alapján az osteoprotegerin-RANKL, illetve utóbbi receptora, a RANK rendszer biztosítja a csontképzés és -lebontás összehangolt működését, ami glükokortikoidok hatására felbomlik. Szteroid hatására csökken az intestinalis kalciumfelszívódás



4. ábra. A szérumban osteocalcin értékek alakulása a mérsékeltlen veseelégtelen és a dialízist igénylő betegekben. A szérumban osteocalcin értékek változása párhuzamosnak bizonyult a súlyosan veseelégtelen, dialízisre szorulóknak (6 beteg), és a mérsékeltlen veseelégtelen, dialízist nem igénylőkben (7 beteg).



5. ábra. A szérumban β -CrossLaps értékek alakulása a mérsékelt veseelégtelen és a dialízist igénylő betegekben. Hasonlóan alakultak a β -CrossLaps értékek a dializáltak (6 beteg) és a mérsékelt veseelégtelenek (7 beteg) alcsoportjaiban.

is, főként emiatt fokozódik a parathormon-szekréció, bár a hormon közvetlen stimulálásának a lehetősége is felvetődik. Ugyanakkor növekszik a renális kalciumexkréció, ami szintén a szérumban kalciumszint csökkenéséhez vezet. A szteroid hatására csökken a szérumban ösztrogén- és tesztoszteronszintje, továbbá az izomerő is – ezek a multifaktoriális hatások együttesen felelősek a csontállomány gyors csökkenéséért.

A kutatási eredmények alapján már elfogadott, hogy a szteroid-osteoporosis kialakulása nem a parathormon hatásán keresztül mediált (15, 17). A

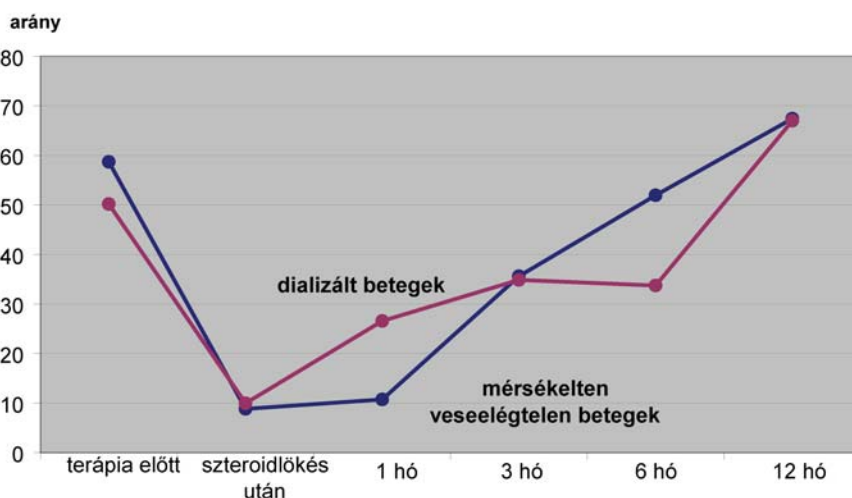
kortikoszteroid azonban módosíthatja a PTH szérumszintjét, hiszen hatására változik a gastrointestinalis kalciumfelszívódás, a renális kalciumexkréció, ezáltal a szérumban kalciumszint, és bizonyára számos, ma még rutinszerűen nem vizsgált, de a csontanyagcsere befolyásoló, akut betegségekben módosuló citokinprodukciónak is (14, 16, 18, 19).

A csontanyagcsere „arany standard” vizsgálómódszere, a csontbiopszia invazív, a betegre nézve megterhelő eljárás. Emiatt elvégzésére, esetleges követés, ismételt mintavételre ritkán kerül sor az amúgy is súlyos alapbeteg-

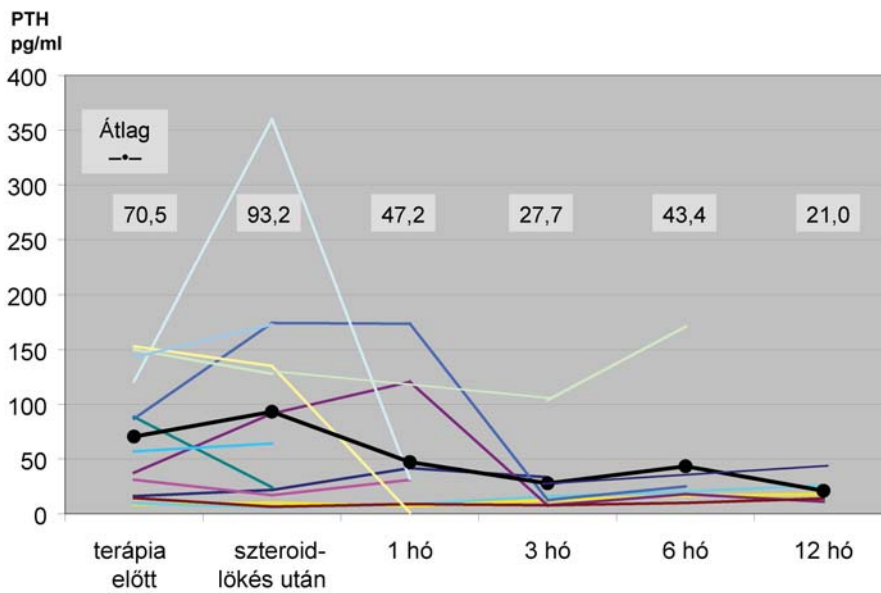
séggel és komorbiditásokkal küszködő vesebetegekben. A csontmarkereknek a csontállomány állapotának megítélésére való alkalmazhatóságát több kutatócsoport is vizsgálta (20-24). Bár a laboratóriumi mérésekkel kivitelezhető markervizsgálatok statikus esetben legtöbbször nem nyújtanak bővebb információt a klinikus számára, mint a már rutinszerűen alkalmazott alkalis foszfatáz és PTH, a csontépítés és -bontás dinamikus jellemzésére informatívabbak (14, 20, 25). Az oszteokalcin az osteoblastok nem kollagén fehérjeterméke, ami kiválóan jellemzi az osteoblastok aktivitását és ezáltal a csontépítés dinamikáját. A β -CrossLaps a keresztkötéseket tartalmazó kollagén degradációs terméke. Szérumszintje arányos a csontbontással, azaz az osteoclast-tevékenységgel. Mindkét, vizsgálatunkban használt marker a vesén keresztül választódik ki, beszűkült vesefunkciónál szérumszintjük jelentősen megemelkedik, ami korlátozza az abszolút szérumszintek értékelhetőségét. Követésként vizsgálatunkban azonban longitudinális változásuk megfelelő tájékoztatást ad a csontépítés és -bontás alakulásáról. A két marker aránya kifejezi az egészségesekben szorosan szinkronizált osteoblast/osteoclast tevékenység felbomlását, amit „uncoupling”-nak neveznek.

A munkacsoportunk által végzett vizsgálatok első részében rapidan progresszív vesebetegekben nagy dózisu szteroid lökésterápia hatását értékeltük a csontmarkerek alakulására. A szteroid hatására azonnal, igen jelentősen csökkent az osteoblastaktivitásra utaló oszteokalcin, és növekedett az osteoclastaktivitást jelző β -CrossLaps értéke.

A lökésterápia és a további, protokoll szerint fokozatosan csökkentett dózisu methylprednisolon alkalmazása mellett a csontanyagcsere tartósan szupprimált maradt, az oszteokalcin értéke még egy év múlva sem, a β -CrossLaps csak 3 hónap elteltével, a kettő aránya 6 hónap eltelté után tért vissza a kiindulási értékre. A PTH nem mutatott jellegzetes változást a szteroidadagolással összefüggésben, a hormonértékeinek az egyes betegek közötti jelentős szórása megfelel an-



6. ábra. A szérumban oszteokalcin és a β -CrossLaps arányának alakulása a mérsékelt veseelégtelen és a dialízist igénylő betegekben. A két marker arányának változása nem különbözött a dialízisre szorulóknak (6 beteg) és a mérsékelt veseelégtelenek (7 beteg) között.



7. ábra. A PTH alakulása a terápia során. A parathomon szint átlaga nem mutatott jellegzetes változást a szteroidterápia hatására. A PTH értékeinek szórása az egyes betegek között jelentősnek bizonyult.

nak, amit krónikus veseelégtelen betegekben tapasztalunk.

Betegeink egy részében a veseelégtelenség súlyossága, az anuria bizonyára befolyásolta a vizsgált markerek szérum szintjét. Betegeink közül négyen dialízisdependensek maradtak, de a többiek vesefunkciója javult, ami némileg szerepet játszhatott abban, hogy az oszteokalcin értéke egy év elteltével is alacsonyabb volt, mint a kiindulási érték. Ugyanakkor összehasonlítva a súlyosan veseelégtelen, felvételkor dia-

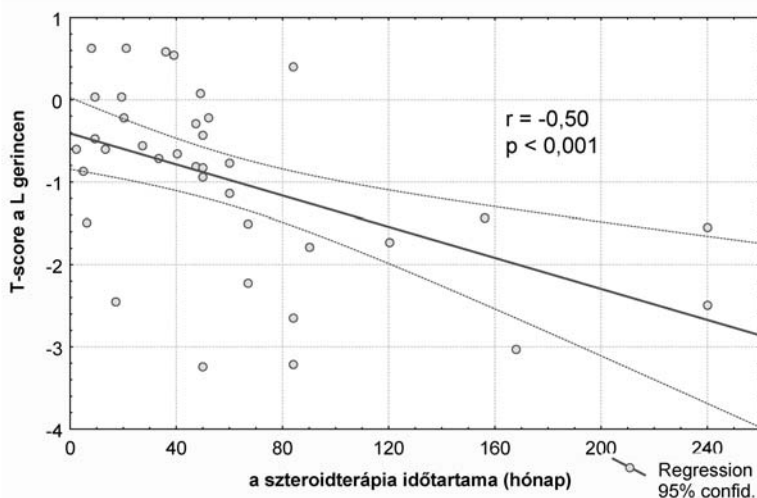
lízisre szoruló 6 beteg és a mérsékelt veseelégtelen 7 beteg csontmarkereinek alakulását, a szérum szintet jellemző görbék lefutása meglepő mértékben hasonló, az oszteokalcin és a β -CrossLaps arányának longitudinális alakulása a vesefunkciótól függetlenül szinte teljesen azonos.

Eredményeink alapján a nagy dózisú szteroid-lökéskezelés az osteoblasttevékenység azonnali, jelentős szuppresszióját okozza. Az osteoclastaktivitás fokozódására utal a

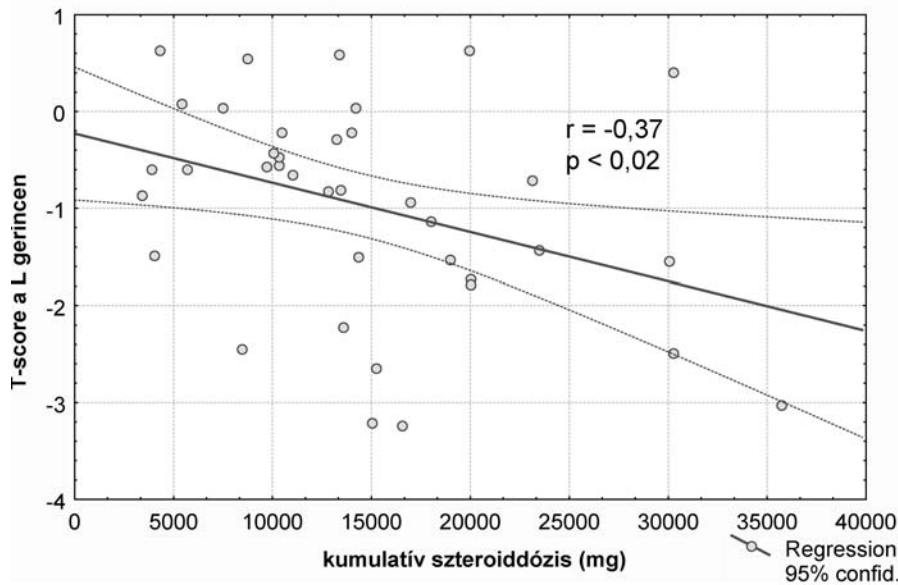
β -CrossLaps szérum szintjének szintén azonnali növekedése. Az oszteokalcin és a β -CrossLaps ellentétes irányú változása a csontépítés „deszinkronizálódását” jelzi, ami a szteroid hatására azonnal bekövetkezik, és hónapokon keresztül fennmarad mind a súlyosan, mind a mérsékelt veseelégtelen betegekben. Ezeket a csontanyagcsere-hatásokat a PTH aktivitásától függetlenül találtuk.

A szakirodalom áttekintése alapján nagyon kevesen vizsgálták vesebetegekben a szteroidlökés csontanyagcsere gyakorolt hatását (10, 15). A rendelkezésre álló tanulmányok alapján preventív terápiás protokoll ebben a betegcsoportban még nem áll rendelkezésre. Felvetődik, vajon megfelelő preventív protokoll kidolgozására a vesetranszplantáltakkal szerzett, lényegesen nagyobb tapasztalat támpontot nyújthat-e. A vesetranszplantáción átesett betegek vonatkozó preventív irányelvek szerint mindenki számára megfelelő kalciumbevitel és aktív D-vitamin alkalmazása javasolt, a csontbetegség kialakulására magas törésrizikóval bíró, jó graft funkciójú (eGFR > 60 ml/min) betegek számára pedig biszfoszfonát indikált (26, 27). Grotz és mtsai randomizált kontrollált vizsgálatukban iv. ibandronatot adtak a transzplantációt közvetlenül megelőzően, majd 3, 6 és 9 hónappal később. A biszfoszfonát-terápiát kapó csoportban nem csökkent a csont ásványianyag-tartalma, a kontrolloknál viszont igen kifejezett denzitáscsökkenés volt megfigyelhető (28). Coco és mtsai intravénás pamidronat + calcitriol + kalcium hatását tanulmányozták és hasonlították a csak calcitriol és kalcium terápiás hatásához. A betegek egy alcsoportjában a transzplantációt közvetlenül megelőzően és 6 hónappal később csontbiopsziát is végeztek. Noha a csont denzitását a biszfoszfonát – szemben a csak D-vitamint kapókkal – képes volt megőrizni, a szerzők nyomatékosan felhívják a figyelmet arra, hogy eredményeik szerint a pamidronat csontbiopsziával igazolt dinamikus csontbetegség kialakulását idézte elő (29).

Bár a vesetranszplantáltak csontanyagcserejével az idézettekén túl számos tanulmány foglalkozik, a nef-



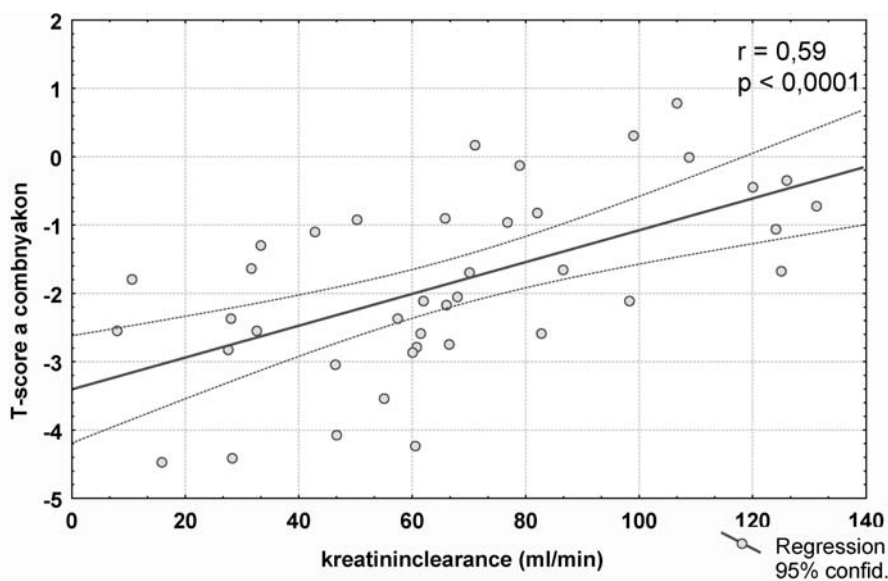
8. ábra. A lumbális gerincen mért T-score összefüggése a szteroid terápiás idővel. Szignifikáns, negatív korreláció volt kimutatható a lumbális gerincen mért T-score és a szteroidterápia időtartama között a fenntartó szteroidot kapó betegekben.



9. ábra. A lumbalis gerincen mért T-score összefüggése a kumulatív szteroid dózissal. Szignifikáns, negatív korreláció volt kimutatható a lumbalis gerincen mért T-score és a kumulatív szteroid dózis között a fenntartó szteroidot kapó betegekben.

rológusoknak fontos szem előtt tartani, hogy a vesetranszplantált betegek csontanyagcsere zavara rendkívül összetett, különleges sajátosságokkal bír, mint amilyenek a krónikus veseelégtelenség, a vesepótló kezelés mellett a transzplantáció időpontjára már kialakuló renalis osteodystrophia, a perisztáló hyperparathyreosis vagy éppen adynamiás csontbetegség, az immunszuppresszív szerek csontanyagcserét befolyásoló mellékhatásai, a ve-seátültetést követő hypophosphat-

aemia, és számos esetben a kalcium- és a D-vitamin-háztartás transzplantációt követő zavarai (24, 26, 30). Mindezek alapján a transzplantációs nefrológia csontanyagcsere vonatkozó tapasztalatai csak igen szigorú megfontolásokkal vonatkoztathatók a RPGN-es betegek csontszövődményeinek kezelésére. A rapidan progresszív glomerulonephritises betegek egy részének vese-funkciója erősen beszűkül, és a diagnózis felállításánál időpontjában még nem tudjuk eldön-



10. ábra. A combnyakon mért T-score összefüggése a kreatinin clearance-szel. A combnyakon mért T-score a kreatinin clearance-szel mutatott erősen szignifikáns, pozitív korrelációt.

teni, vajon reverzibilis lesz-e a vesekárosodás. Ismeretes, hogy veseelégtelenségben a biszfoszfátok tartósan a hidroxipatitához kötődnek, és ezáltal gátolják a rezorpciót, ami csökkenti a csontturnover-t. Ezért biszfoszfátok preventív alkalmazása későbbi adynamiás csontbetegség kialakulását provokálhatja (29, 31). Azt is fontos szem előtt tartani, hogy amíg beszűkül, de stabil vese-funkciójú osteoporosisos egyénekben pl. alendronat, rizedronat alkalmazásakor nagy létszámú betegpopuláció vizsgálatok sem találtak a biszfoszfáttal összefüggésbe hozható vesekárosodást (32, 33), onkológiai beteganyagban – különösen magas dózisban történő adagolásakor – nem ritkán alakul ki renalis szövődmény. Pamidronat és zolendronat mellékhatásaként leírtak nephrosis szindrómát, collabáló FSGS kialakulását, és akut tubularis necrosis következtében súlyos vese-funkció-károsodást. Érdekes módon ezek a komplikációk szinte kizárólag malignus betegségben szenvedőkön jelentkeztek, feltehetőleg azért, mert a betegek a biszfoszfátot magasabb dózisban, rövid iv. infúzió formájában, esetleg más nefrotoxikus szerekkel és kemoterapeutikumokkal egyidejűleg kapták (34, 35). Mindezek alapján RPGN szteroid-lökéskezelésének bevezetésekor preventív biszfoszfát a jelenleg rendelkezésre álló tapasztalatok alapján nem javasolható. Stabilizálódó állapotban, javuló vese-funkciók birtokában denzitometriás vizsgálat végzendő, és ennek eredménye alapján célszerű a csontvédelem megtervezése.

A második vizsgálati protokollunkban olyan, tartósan szteroiddal kezelt vesebetegeket vontunk be, akiknek a kreatininclearance-értéke igen széles határok közötti volt. Esetükben meghatároztuk az alkalmazott szteroid összdózisát, időtartamát, és vizsgáltuk a csontdenzitás és a szteroidterápia, illetve a vese-funkciók összefüggéseit. Eredményeinkből kiemelendően tartjuk, milyen jelentős összdózisú szteroidot kap egy-egy lupus nephritises vagy akár rezisztens nephroticus vagy glomerulonephritises beteg. Míg az átlagos szteroid-összdózis 13 503 mg volt a 3–240 hónapos kezelési idő alatt, addig volt olyan beteg, aki össze-

sen 35 700 mg prednisolont kapott. A fiatalnak mondható ($46,8 \pm 17$ éves) betegek 36%-ában osteoporosis, 38%-ában osteopenia igazolódott, a megfelelő csont ásványianyag-tartalommal rendelkezők aránya mindössze 26% volt. A lumbalis gerincen mért csontdensitász-csökkenés szignifikáns korrelációt mutatott a szteroidterápia időtartamával és a kumulatív dózissal. Ezzel szemben a combnyak területén kimutatott igen jelentős ásványianyagsűrűség-csökkenés a veseelégtelenség súlyosságával mutatott statisztikailag szignifikáns korrelációt. Eredményeink alapján szteroiddal kezelt vesebetegek csontanyagcseréjét mindkét tényező jelentős mértékben rontja.

A krónikus szteroidterápia mellett osteoporosis megelőzésére normális vesefunkcióval rendelkező betegekben már kellő tapasztalat áll rendelkezésre. A kalciumsupplementációval adagolt aktív D-vitamin-pótlást alacsony dózisu szteroidterápia mellett, normális kiindulási csont ásványianyag-sűrűséggel rendelkező betegekben megfelelőnek találták a BMD megőrzésére (36, 37). Magas szteroiddózis esetén azonban a kalcium és D-vitamin nem elegendő az osteoporosis kivédésére. Az alendronatot több, nagy beteglétszámot tartalmazó randomizált kontrollált vizsgálatban mind a prevencióban, mind a terápiában hatékonyak találták, és hasonlóan jó eredmények születtek – stabilizálódott a BMD és csökkent a törések gyakorisága – etidronát és rizedronát alkalmazásakor is (3, 22, 36, 38, 39).

Vesebetegekben kevesebb prevenció és terápiás ajánlást tartalmazó vizsgálati eredményt publikáltak. *Fujii és mtsai* 114 krónikus vesebeteget vizsgáltak, akik 6 hónapot meghaladó, átlagosan 9 mg/nap fenntartó szteroid-

kezelésben részesültek. Az átlagos kreatininclearance csak enyhén volt beszűkült (99 ± 36 ml/min). A terápiás protokoll a 3 csoportban napi 2,5 mg rizedronat-monoterápiát, a rizedronatot alfa-calcidollal kombinálva, illetve önmagában alfa-calcidolt tartalmazott. A BMD-értékek a lumbalis gerincen a rizedronatot kapókban javultak, a D-vitaminnal kezeltékben csökkentek, a combnyakon egyik csoportban sem észlelték a csontsűrűség szignifikáns változását. A szerzők nem dokumentálták, vajon csonttörések bekövetkeztek-e a vizsgált betegekben (11). *Kikuchi és mtsai* hasonló terápiás protokollt alkalmaztak szteroidterápia bevezetésekor I-II stádiumú krónikus veseelégtelen, glomerulonephritisben szenvedőkben. A 38 beteg napi 0,6–0,8 mg/tskg dózisban kapta a prednisolont, illetve 24 személy szteroid-lökéskelésben részesült. Míg a rizedronatot kapók csontdensitása nem változott a megfigyelési időszak 12 hónapja alatt, a kombinált terápia mellett a csontdensitás javult, a csak D-vitaminnal kezelték BMD-értékei pedig csökkentek. Csonttörés egyik csoportban sem alakult ki (10). A két publikációt kommentáló szerkesztőségi közlemény állásfoglalása szerint további, nagyobb betegszámot tartalmazó vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, vajon biztonságosak-e hosszú távon a biszofosfonátok vesebetegekben, illetve hogy az észlelt BMD-értékek javulása egyben a törési ráta csökkenését is eredményezi-e (12).

A vesebetegeket szteroiddal kezelő nefrológusok számára jelenleg gyakorlatban is kivitelezhető terápiás lépéseket az alábbiakban foglaljuk össze (2, 3, 36). A szteroidterápia időtartama és dózisa lehetőség szerint mielőbb csökkentendő. A betegek számára javasolt

a rendszeres testmozgás és a dohányzás elhagyása. A napi elemi kalciumbevitel 1000–1500 mg, a D-vitaminbevitel 800–1000 NE legyen, veseelégtelen betegek aktív D-vitamin-szármaszékot kapjanak. A betegeket konzultálja reumatológus és rendszeresen készüljön denzitometriás vizsgálat. Amennyiben a T-score $-2,5$ alatti, I-II. stádiumú veseelégtelenségben alendronat vagy rizedronat javasolt, III-IV. stádiumban ugyanezek a szerek szoros obszerváció mellett adhatók. Kerülendő azonban biszofosfonátok alkalmazása adynamiás csontbetegség fennállásakor, és ellenjavalltak osteoporosis prevenciójára V. stádiumú veseelégtelenségben is, mert a rendelkezésre álló adatok alapján valószínű, hogy ebben a betegpopulációban hosszú távon hátrányosan befolyásolják a csont minőségét (1, 4, 31, 32).

Összefoglalva, vizsgálatainkban a RPGN-es betegek kezelésére alkalmazott szteroid-lökésterápia a csont osteoblast-tevékenységét tartósan, szignifikáns mértékben szupprimálta, az osteoclast aktivitást pedig szintén elhúzódoan serkentette. A csontmarkerek vizsgálata a gyógyszer mellékhatásaként a csontanyagcsere deszinkronizálódását, „uncoupling” bekövetkezését valószínűsítette, mind a súlyosan, mind pedig a mérsékelten beszűkült vesefunkciójú betegekben. A nephrosis – glomerulonephritis – lupus nephritis miatt gondozottak sokszor igen jelentős osszdózisban, éveken keresztül kapják a szteroidterápiát. A betegek jelentős hányadában kóros csontdensitás alakul ki, melynek preventív és terápiás ellátását a nefrológus a reumatológussal együttműködve tudja a leghatékonyabban biztosítani.

Irodalom

1. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:223-234.
2. A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság szakmai ajánlása. 5.2. A glükokortikoidok okozta osteoporosis diagnosztikája, megelőzése és kezelése. *Ca és Csont* 2005; 8:135-136.
3. Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149:404-415.

4. Cunningham J, Sprague SM on behalf of the Osteoporosis Work Group. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:566-571.
5. Raisz LG. Screening for osteoporosis. *New Engl J Med* 2005; 353:164-171.
6. Reid IA. Preventing glucocorticoid osteoporosis. Editorial. *New Engl J Med* 1997; 337:420-21.
7. Zizic TM. Az osteoporosis okozta csonttörések gyógyszeres megelőzése. *Orvostovábbképző Szemle* 2006. 13:87-95
8. Jehle PM, Jehle DR. Use of corticosteroids in nephrology – risk and prevention of osteoporosis induction. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:565-568.
9. Jehle PM. Steroid induced osteoporosis: how can it be avoided? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:861-864.
10. Kikuchi Y, Imakiire T, Yamada M, et al. Effect of risedronate on high-dose corticosteroid-induced bone loss in patients with glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1592-1600.
11. Fujii N, Hamano T, Mikami S, et al. Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1601-07.
12. Cunningham J. Bisphosphonates in the renal patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1505-07.
13. Boomsma MM, Stegeman CA, Kramer AB, et al. Prevalence of reduced bone mineral density in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and the role of immunosuppressive therapy: a cross-sectional study. *Osteoporosis Int* 2002; 13:74-82.
14. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Changes in osteoprotegerin and markers of bone metabolism during glucocorticoid treatment in patients with chronic glomerulonephritis. *Bone* 2002; 30:853-58.
15. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:479-82.
16. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966:73-81.
17. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GTB, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:382-386.
18. Yonemura K, Hishida A, Kimura M, Watanabe T, Kumagai H. Prednisolone induces an increase in serum calcium concentration: possible involvement of the kidney, the bone, and the intestine. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:267-271.
19. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Increased osteoblastic activity and expression of receptor activator of NF- κ B ligand in nonuremic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2198-2204.
20. Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM. Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1056-58.
21. Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JWG, et al. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:288-293.
22. Fujita T, Satomura A, Hidaka M, et al. Acute alterations in bone mineral density and biochemical markers for bone metabolism in nephrotic patients receiving high-dose glucocorticoid and one-cycle etidronate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:195-199.
23. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A. Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:123-128.
24. Reusz Gy, Szabó AJ, Péter F, et al. Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. *Arch Dis Child* 2000; 83:146-151.
25. Urena P, Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55:2141-2156.
26. Kunzendorf U, Kramer BK, Arns W, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:450-458.
27. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2975-79.
28. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1530-37.
29. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2669-76.
30. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:551-558.
31. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1294-1301.
32. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: A pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; 20:2105-15.
33. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22:503-508.
34. Lee S, Glicklich D, Coco M. Pamidronate used to attenuate post-renal transplant bone loss is not associated with renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2870-73.
35. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 1385-93.
36. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-1503.
37. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis Int* 2004; 15:301-310.
38. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 1998; 339:292-99.
39. de Nijs RNJ, Jacobs JWG, Lems WF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 2006; 355:675-684.

A vesekőbetegség gyógyításának történetéből

History of the treatment of urolithiasis

Tóth Csaba

Debreceni Egyetem, OEC, Urológiai Klinika, Endourológiai és Vesekőzúzó Központ, Debrecen

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (4):178-181.

ÖSSZEFOGLALÁS A vesekőbetegség gyógyításának történetét tekinti át a szerző. Az ó- és középkori hólyagkőmetszésektől napjaink minimálisan invazív módszeréig eltelt több száz évben különböző technikákkal igyekeztek megszabadítani a betegeket a kőtől.

Kulcsszavak: orvoslástörténet, vesekőbetegség

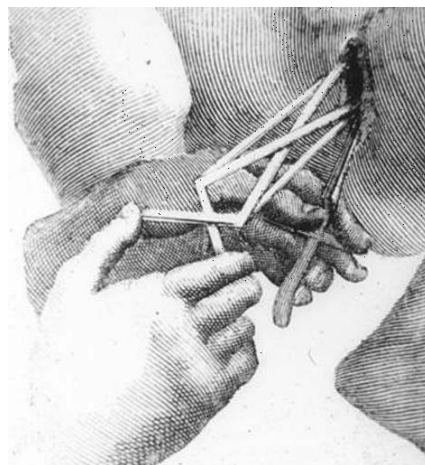
SUMMARY The author presents the history of the treatment of urolithiasis. In the past centuries a lot of different techniques were used for stone removal started with the ancient bladder stone extraction to the recent minimal invasive interventions.

Key words: medical history, urolithiasis

A vesekőbetegség már ősidők óta igen sok szenvedést okoz az emberiségnek. Az eddig ismert legrégebb húgykővet *E. Smith* találta 1971-ben az egyiptomi El Amrah ásatások alkalmával, amelyről megállapították, hogy Kr.e. 4800-ból való (1). Ez húgysavból, kalcium-oxalátból és magnézium-ammónium-foszfátból álló hólyagkő volt, amely egy alig húsz éves fiatal ember medencecsontjai között helyezkedett el. *Williams* Arisona államban talált 3000 éves húgykövet egy ifjú csontjai között, melynek súlya 32 g volt, kalcium-foszfátból és -karbonátból (karbonátapatitból) állt.

A magyar alföldön a késői bronzkorból (Kr.e. 1000 körül) származó sírban találtak egy vesekövet, melynek 2/3-a kalcium-oxalátból, 1/3-a magnézium-ammónium-foszfátból állt. Ez a kő Csongrád és Felgyő között 1961-ben végzett ásatások során került felszínre: a 35. számú sírban egy zsugorhelyzetű női csontváz medencecsontjai között találták a sajátos formájú, 35 × 34 × 30 mm-es nagyságú

követ, súlya 22,4 g volt. Felületén a vesemedence és a vesekelyhek lenyomata látható. A kő igen kemény állományú, nem morzsalékonny, nem törékeny, sárgásbarna felszínű (2). Ez a kő nemcsak hazánk, de Európa legrégebb veseköve. A kő vegyi összetétele arra enged következtetni, hogy az oxalátkő fertőzött vizeletben, gyulladásos kör-



1. ábra. Gáti kőmetszés

Levelezési cím:

Prof. Dr. Tóth Csaba
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

nyezetben helyezkedett el. Mivel antibakteriális kezeléstről abban az időben nem lehetett szó, a kő eltávolítása sem történhetett meg, feltételezhető, hogy a betegnek élete végéig sok szenvedést okozott, sőt szövődményei okozhatták halálát.

Ezek a leletek nemcsak azt bizonyítják, hogy már évezredekkel ezelőtt is volt húgyrendszeri köves betegség, hanem azt is, hogy a lényegesen megváltozott élet- és táplálkozási viszonyok ellenére a vesekövek kémiai összetétele napjainkig sem változott.

A 15. század végéig a nagyobb hólyagkő rendkívül nagy kínokkal járó halálos ítéletet jelentett. Eddig az időpontig a hólyagkő kezelését, illetőleg a betegséget reménytelen homály fedte, és mérhetetlen szenvedésekkel járt. Akadtak ugyan kőmetszők, akik faluról-falura járva a gát felől megnyitották a hólyagot és eltávolították a követ. *Hippokratész* ugyan már az ókorban diagnosztizálta és leírta a húgyhólyagkövesség tüneteit, de nem végzett kőeltávolító beavatkozást, azokra a

mesteremberekre hagyta, akik jártasak voltak ebben a szakban.

Elképzelni is borzasztó, hogy érzés-telenítés nélkül – legfeljebb valami mákony itatással és eszméletvesztést okozó fejbeveréssel – fertőtlenítés nélkül, mosdatlan kézzel és szerszámokkal, több erős ember lefogása között egy éles kés gáti húgycsőbe való bedöfésével hatoltak be a húgyhólyagba (1. ábra). Amint a keletkezett nyíláson át megjelent a vérrrel keveredett vizelet, egy tágitó eszközt vezettek fel, ezzel széthúzták, szétrepesztették a nyílást, majd egy durva kőfogót nyomtak a hólyagba, mellyel úgy ragadták meg a követ, hogy felülről óriási erővel rányomták a hólyagra, hogy a követ kítámasszák. Amint megragadták a követ, a seben át kitépték, kirángatták. Vérzéscsillapításról, sebllátásról szó nem volt. A „kőmetsző-művész” megdicsőülve törölközte meg véres kezével verejtékező homlokát és csak annyit pihent, amíg a következő áldozathoz nem lépett (3).



2. ábra. Kőmetszési ceremónia

A „kőmetsző-művész” kifejezés nem csúfondárosság, hiszen nagy becsben tartották tevékenységüket, annyira, hogy nem is osztották meg „tudományukat” mással csak családokon belül szállt a gyakorlatuk apáról fiúra. Szigorúan őrizték titkukat, senki kívülről nem vehette át mesterségüket. Így az egyik híres kőmetsző-család *Collet* alapításától nyolc generáción át uralta a francia területet. Hasonló titokként szállt a kőeltávolítás szerzetes tanítómesterről tanítványra (*Jacques de Beaulieu, Johann Andreas Eisenbarth, Francisco de Romain, Mariano Solano, Jean de St. Come*). Voltak olyan királyi paloták, ahol udvari kőmetszőt alkalmaztak (2. ábra).

Mi lett a sorsa szegény betegnek? Egy részük belehalt a műveletbe, más részük kevéssel a beavatkozás után vérezett el, hiszen a prostata sérülését nem tudták megelőzni, sem a vérzését megállítani. Akik túléltek a borzalmas extrakciót és nem kaptak vizeletes infiltrációt, következményes urinphlegmonét, azok életük végéig vizeletsipollyal, fertőzött sebekkel, inkontinenciával, végbél-sipollyal szenvedtek tovább. Micsoda gyötrelmeket, szűnni nem akaró vizelési készlettséget, őrzítő fájdalmakat okozhatott a hólyagkő, hogy valaki nagynehezen ráadja magát a deszra abban a reményben, hogy megszabadul rettenetes kínjaitól. Ha viszont a hólyagkő nem lett eltávolítva, úgy előbb-utóbb fertőzés következtében gyulladást okozott, a hólyagfala megvastagodott, összezárta az ureterszájadékokat, aminek következtében a vesékben pangás, pyelonephritis, veseelégtelenség, vesetályogosodás, hydronephrosis, pyonephrosis, uraemia, sepsis alakult ki, és ez vitte sírba a rendkívül sokat szenvedett bete-



3. ábra. Jan de Doot önooperáció után



4. ábra. Marin Marais kottája önooperáció után

get, ha már korábban az alvási és pihenési képtelenség miatti teljes idegi és fizikai összeomlás következtében nem halt meg.

Voltak, akik nem bízták vándor kőmetszők kezére sorsukat. Saját magukon hajtották végre a szörnyű kőeltávolítást. Leydenből szereztem meg annak a festménynek a fényképét, amelyet *Jan de Doot* festőművész alkotott azután, hogy a gáton keresztül önkéntesülést dőfött a hólyagjába és kirán-

gatta tojásnyi követ (1651). Az ifjú jobb kezében a kést, baljában a nagy hólyagkővet tartja annak bizonyosságául, hogy túlélte a nem mindennapi attrakciót (3. ábra). Párizs híres zeneszerzője és viola da gamba művésze *Marin Marais* szintén magának vágta ki gátját és távolította el hólyagkővét (1720). Ő is életben maradt, aminek bizonyítéka egy általa 1725-ben komponált zenemű, amelyben a zene nyelvéen örök emléket állít szenvedéseinek. A kottát Philadelphiából, a múzeumból szereztem meg (4. ábra).

Annak ellenére, hogy *Pierre Franco* már 1556-ban egy gyermekből *sectio alta* útján vette ki a hólyagkővet, mégsem terjedt el ez a módszer. Nem ismerték még a hashártya lefutását, a beleken át hatoltak a hólyagba, annak minden halálos szövődményével. *John Douglas* 1719-től publikált anatómiai megfigyeléseire alapozva, a hasüreg sérülését elkerülve hatolt be a húgyhólyagba, és a sikeres beavatkozások sorát végezte.

A hólyagkőves betegek megváltását jelentette a párizsi Necker-kórházban *Giovanni Civiale* (1792–1867) áldásos munkássága. A *British Medical and Physical Journal* 1799 áprilisában megjelent számában szokatlan közleményre figyelt fel. Ebben egy *Martin* nevű ezredes írta le – aki a kelet-indiai hadseregben szolgált –, hogy 1782-ben Laknauban önkezelés alapján miként szabadult meg hólyagkővétől. Készítettett magának egy vékony acél-szondát, melynek felső részének egyik oldala ráspolyszerűen volt kiképezve. Húgycsövén át meleg vizet fecskendezett hólyagjába, majd a falnak támaszkodva olyan messzire hajolt előre felsőtestével, hogy a kő előre csúszott a hólyagban. Ekkor vezette be a szondát, a kőre illesztette a ráspoly végét és kifelé húzta, hogy reszelje a követ. Diadalmában úszott, amikor az ismételt reszelések hatására apró kődarabokat ürített. Fél éven át – egy-két napos szünetekkel – rendszeresen végzett ráspolyozások hatására kőmentessé vált. Határtalan örömet megírta Londonba, ahol hihetetlennek, valószínűtlennek tartották a dolgot, senki nem hitte el ezt a világrengető eseményt, nem tudták még, hogy ezzel felfedezője a húgyhólyagkövek új, vér-

telen operációs módszerének. Egyedül *Civiale* érzett rá a nagy lehetőségre, és 1823-tól világszenzációnak számító tevékenységet folytatott a hólyagkövek szétmorzsolásával. *Civiale* Marin ötlete és közleménye nyomán készített ráspolyos fémszondát. Olyan megszállottja lett a módszerben rejlő lehetőségeknek, hogy zsebeiben mogorót hordott, és műszerével állandóan a zsebe mélyében reszelte, morzsolta, zúzta a mogorókat. Az eredeti ráspolyos eszközből olyan műszert fejlesztett, melynek pozáinak csavarmentes közelítésével a befogott követ szét tudta roppantani. Több ezer kőzúzását végzett. A napjainkban végzett transurethralis lithotripsia (3) ebből a módszerből fejlődött ki.

Thompson (1820–1904) Londonból átment Párizsba, tanulmányozta *Civiale* kőmorzsoló módszerét, és hazatérve meghonosította. Ő lett *Civiale* mellett a XIX. század leghíresebb urológusa és kőmorzsolója. Vallotta, hogy a vértelen kőzúzás olyan módszer, amelynél minden az érzéstől függ. (*Thompson* mondása az operátor kezének finomságára utal, amellyel megérzi a hólyagban lévő kő nagyságát, esetleg még az alakját is.) Ezért nem terjedt el olyan széles körben, mint amennyire megérdemelte volna (4).

A kőzúzalékok legtöbbször nehezen ürültek ki a hólyagból. *Henry Bigelow* által 1878-ban alkotott szívópumpa segítségével vált valóra a húgyhólyag kiöblítése, a litholapaxia.

A narkózis (*Morton*, 1846), az aszepszis (*Semmelweis*, 1818-1865) és az anatómiai-élettani alapokon egyre finomodó műtéti technika a hólyagkövesek tömegeinek jelentett megszabadulást szenvedéseiktől. *Balassa János* (1814–1868) kiváló magyar sebész az 1857-ben indult Orvosi Hetilap első számában „A húgykövekről hazánkban” című közleményében 197 kőmetszésről és 87 kőmorzsolásról ír (5).

Új korszak nyitányát jelentette a húgyhólyag betegségeinek diagnosztikájában a *Max Nitze* által megalkotott cystoscop (1876). Ettől az eszköztől származtathatjuk az urológia, mint önálló szakma leválását az általános sebzetről. Hazánkban a cystoscopot



5. ábra. Feltárással végzett veseműtét utáni hasfali bevezérés



6. ábra. Feltárással végzett veseműtét utáni hasfali paresis

elsőként *Antal Géza* (1846–1889) alkalmazta. Ő volt Magyarországon az első urológus. Csaknem két évtized múlva lépett be a diagnosztikába *Wilhelm Conrad Röntgen* felfedezése az x-sugár (1895). Ettől kezdve nyílt lehetőség a felső húgyrendszer köveinek kimutatására. A magyar származású *Lichtenberg Sándor* (*Alexander von Lichtenberg*, 1880–1949.) munkásságához fűződik a retrográd pyelographia és a kiválasztásos urographia ki-



7. ábra. Percutan kőműtét

dolgozása. Hólyagkőzúzó instrumentáriumot szerkesztett.

Vesekő miatt *Gustav Simon* Heilderbergben 1871-ben végezte az első nephrectomiát. Nagyon sok kutatómunka előzte meg az akkor óriási szenzációt jelentő veseeltávolítást. Az okozott legnagyobb problémát, hogy egy vesével képes-e tovább élni a páciens. Ma már a dolgok súlyát nem ismerő laikus értetlenül mosolyog ezen a vívódáson. A siker után megjött a sebészek bátorsága, és akiben vesekövet fedeztek fel, kivették a veséjét. Amint azonban a másik vesében is keletkezett kő, már nem tudtak mit kezdeni a beteggel. Parenchymakímélő műtéteket dolgoztak ki: nephrotomia, pyelolithotomia, ureterolithotomia, később a vesepolus-resectio évtizedekig tartotta magát. Ezeket a műtéteket hatalmas hasfali metszések útján végezték el, annak áldásos hatása mellett, sok szövődményével. Ilyen nemkívánatos következmény lett a kiterjedt posztoperatív haematoma (5. ábra), valamint a később kialakuló hasfali paresis (6. ábra).

A hólyagkővek eltávolításában polgárjogot nyert *sectio alta* világszerte standard beavatkozás lett, kiegészülve kőprevenzív szemlélettel, azaz a vizelet elfolyását, kiürülését gátló tényező (prostata-hyperplasia, húgycsőszűkület) egyidejű megoldásával.

A vesében lévő kövek gyógyításában az 1980-as évek elején újabb korszakváltás következett be. A beteg fél oldalára kiterjedő hasfalmetszés helyett egy cm-es nyíláson behatolva nephroscoppal *Peter Alken* közölte az első primer percutan nephrolithotomiát (6, 7). Ezt a módszert hazánkban *Tóth Csaba* vezette be 1984-ben (8) (7. ábra). Az ureterövek eltávolításához *Peres-Castro* ureteroscopos metódusát 1985-ben honosította meg (9). Több endoscopos műtétet dolgozott ki, melyek közül nemzetközi elismerést kapott a percutan ureterolithotomia, a cystolitholapaxia, az endopyelotomia. A percutan módszerek és az ureteroscopia szinte teljesen kiszorította a feltárási műtéteket. Az egy cm-es bőrmetszésen át bevezetett nephroscoppal – kiegészítve intrarenalis kőzúzóval –, valamint a húgycsőön át az ureterbe feltolt ureteroscop holmium lézer-zúzóval csaknem minden húgyrendszeri kő megszüntethető. A műtét másnapján fájdalommentesen járhatnak a betegek, egy-két nap múlva hazamehetnek, egy hét múlva munkaképesek.

Egy másik módszer is megjelent az 1980-as évek elején. Ez a testen kívüli lökeshullámú kőzúzás. (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy = ESWL) (10). Kezdetben olyan nagy lelkesedéssel fogott hozzá az egész vi-

lág ehhez a módszerhez, hogy válogatás nélkül mindenféle helyzetű, alakú, nagyságú, keménységű, vegyi összetételű húgyrendszeri kőre alkalmazták. Máig is elsőként alkalmazandó módszernek tartható. Ne számítsunk azonban felhőtlen sikerre a nagyon kemény vagy a 2 cm-nél nagyobb kövek esetén. A kő szétesése esetén a kőzúzáléknak ki kell ürülni, ami több kis darabka esetén több vesegörcsöt jelent. A kőzúzás után sokszor kiegészítő beavatkozásokra van szükség (ureterkatéter vagy kettős-J katéter felhelyezés, ureteroscopia, percutan nephrostoma behelyezés, percutan nephroscopia). Vannak olyan esetek, amelyekben nem visz eredményre az ESWL: kő kehelydiverticukumban, kismencedei distopiás vesében, mély alsó kehelyben, húgyúti szűkületek felett.

Bizonyos esetekben laparoscopos beavatkozással távolítjuk el a vese, illetve ureterköveket.

Kőoldásra emberemlékezet óta vannak törekvések. A vegytiszta kristályvízmentes húgysavkő ugyan alkalizáló gyógyszerrel feloldható, de ilyen eset rendkívül ritka. A kalcium-oxalát-monohidrát (whewellit), a kalcium-oxalát-dihidrát (weddwillit), a magnézium-ammónium-foszfát-hexahidrát (struvit), a karbonát-apatit, a cisztin, az urátok és mindezek keveréke, sőt infekciós kövek nem oldhatók.

A kövek megszüntetésére nincs csodamódszer. Csoda már az, hogy nem kell kettévágni egy embert, centiméteres nagyságú, akár szeptikus állapotot is előidéző kő miatt.

Irodalom

1. Krizek V. Zur Geschichte des Hamsteinleidens Sammelband III. Jenaer Hamsteinsymposium. Univ. Jena, 241-249. 1973.
2. László Gy. Csongrád – Felgyő ásatási napló, 1961.
3. <http://www.urolog.nl>
4. Thorwald J. A sebészek évszázada Gondolat, Budapest, 1959.
5. Balassa J. A húgykövekről hazánkban Orvosi Hetilap 1857. 1.
6. Alken P. et al. Percutaneous stone manipulation. J Urol 1981; 125:463.
7. Alken P. Perkutane Nephrolithotomie. Urologe A 1984; 23:20.
8. Tóth Cs. és mtsai: Primer percutan nephrolithotomia. Orvosi Hetilap 1985; 126:587-588.
9. Tóth Cs, Hódi I, Holman E. Ultrasonic Destruction and Endoscopic Removal of Kidney, ureteral, Bladder and Urethral Stones. Acta Chirurgica Hungarica 1988; 29:57-71.
10. Chaussy Ch, Staehler G. Berührungsfreie Nierensteinzertrümmerung durch extracorporeal erzeugte, fokussierte Stosswellen Karger, Barel, 1980.

Pályázati Felhívás a Magyar Hypertonia Társaság Tagjaihoz

A Magyar Hypertonia Társaság tagjai számára pályázatot hirdet 2009-ben hypertoniával kapcsolatos

- klinikai és elméleti tudományos kutatásra (pályázható összeg maximum 1,0 (egy) millió forint),
- külföldi illetve belföldi kongresszusi részvételre, ahol a pályázónak elfogadott absztraktja van (belföldi kongresszus esetén maximum 50 ezer, külföldi kongresszus maximum 150 ezer forint),
- kongresszus, szimpózium, szekció szervezésére (maximum 300 eFt),
- külföldi, illetve belföldi tanulmányúti ösztöndíjra (maximum 250 ezer forint),
- külföldi előadó meghívására (maximum 150 ezer forint),
- szakkönyvvásárlásra (maximum 30 ezer forint),
- PhD-képzési ösztöndíjra (maximum havi 20 eFt 2 évig).

A pályázatok alapvető célja hogy a Társaság ezzel is hozzájáruljon a hazai hipertoniológia fejlesztéséhez.

A pályázatot elektronikus úton kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához (Dr. Tislér András, tisand@bell.sote.hu).

A pályázás alapfeltétele legalább kétéves társasági tagság, kivételt képeznek a PhD-képzési ösztöndíjra pályázók, ahol ez egy év.

A pályázatok benyújtása és értékelése – a tudományos kutatási pályázatok kivételével – folyamatos. Tudományos kutatási pályázatot évente kétszer, március 15.-ig illetve szeptember 15.-ig lehet benyújtani. A határidő után benyújtott pályázat csak a következő határidővel bírálható el. A pályázatok elbírálása a Tudományos Bizottság szintjén minden év április 15-ig, illetve október 15-ig történik meg.

A tudományos kutatási pályázat elbírálása annak tudományos jelentősége, újszerűsége, a várható valóban új eredmények és azok hasznosíthatósága, a kutatás meglévő személyi és intézményi feltételei, pénzügyi realitása, az addigi tudományos eredmények, a pályázó társaságunkban kifejtett aktivitása alapján, a tudományos bizottság javaslatával, az elnökség döntése szerint történik.

A pályázók az eredményről elektronikus levélben kapnak értesítést.

Sikeres tudományos kutatási pályázat esetén a pályázónak évenkénti írásos pénzügyi és az eredményekre vonatkozó beszámolót kell benyújtania minden év november 1-ig. Támogatott kutatással összefüggő minden publikáció köszönetnyilvánításban a társaság nevének említése szükséges.

A pályázatnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

1. Pályázati címlap / Pályázó neve, munkahelye, postai címe, telefonszáma, faxszáma, e-mail címe
2. Pályázat címe
Kért támogatás összege
A pályázat 10 soros összefoglalása
3. Részletes tudományos életrajz (MHT tagság kelte)
4. Publikációs aktivitás
 - a) eredeti publikációk száma
angol nyelvű publikációk száma
magyar nyelvű publikációk száma
 - b) könyvek száma
 - c) könyvfejezetek száma
 - d) az összes impakt faktor (absztrakt nélkül)
 - e) az utolsó 5 év publikációinak impakt faktora (absztrakt nélkül)
 - f) az összes idézettség
5. A legfontosabbnak vélt 10 publikáció részletes adatai (szerzők, cím, folyóirat, impakt faktor)
6. A pályázat típusától függően a megfelelő rész

Tudományos kutatási pályázat esetén

1. A tudományos kutatás kifejtése (maximum 5 oldal)
 - a) téma jelentősége
 - b) nemzetközi és hazai előzményei
 - c) hipotézis, célkitűzés
 - d) vizsgálati terv
 - e) alkalmazott módszerek
 - f) várt eredmények
 - g) költségvetés (az egyéb támogatási források és összegek megjelölésével)
2. Párhuzamosan futó kutatási támogatások (OTKA, ETT, OMF stb.) címe, összege és ideje

Kongresszusi támogatási pályázat esetén

- elfogadott absztrakt
- kongresszusi tájékoztató
- várható költségek és egyéb támogatások

Kongresszus, szimpózium, szekció szervezésére esetén

- az esemény címe, helyszíne, időpontja
- tervezett program
- a pénzügyi támogatás kérésének részletes indoklása
- tervezett költségvetés

Belföldi illetve külföldi tanulmányi ösztöndíj esetén

- munkaterv /várható hasznosítás/
- fogadó intézmény nyilatkozata
- várható költségek és egyéb támogatások

Külföldi előadó meghívása

- a vendég életrajza és programja
- várható költségek és egyéb támogatások

Szakkönyv vásárlás esetén

- milyen könyvtárba kerül a könyv
- kik férnek hozzá

PhD-képzés esetén

- disszertáció várható címe
- fokozatszerzés költségei

Dr. Tislér András
az MHT Tudományos Bizottság titkára

Dr. Préda István
az MHT Tudományos Bizottság elnöke

Pályázati Felhívás a Magyar Hypertonia Társaság Tagjaihoz

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

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

Pályázati feltételek:

- a pályázó a közlemény első vagy utolsó szerzője legyen
- a tudományos közlemény megjelenésének időpontja: 2008. 01. 01. – 2008. 12. 31. A pályázó magyarországi munkahelye (is) szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve
- a Társaság az angol nyelvű közlemény esetén csak impakt faktorral rendelkező lapban történt megjelenést értékeli
- legalább egy éves társasági tagság (az első szerző esetében) és legalább 2 éves tagság, ha a szerző a szerzői lista utolsó pozícióját foglalja el.)

A pályázatok beküldési határideje: 2009. szeptember 15.

A díj odaítéléséről a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a Társaság Elnöksége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves Kongresszusán kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100-100 ezer forint.

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

Dr. Tislér András, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság Titkára: tisand@bell.sote.hu

Dr. Tislér András
az MHT Tudományos Bizottság titkára

Dr. Préda István
az MHT Tudományos Bizottság elnöke

NEPHROLOGIÁÉRT DÍJ

Magyar Vese-Alapítvány

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával 2007-ben elismerési palettájának teljessé tételére létrehozta a „Nephrologiáért” díjat, hogy ezzel tüntethesse ki azokat a 45 évesnél idősebb magyar szakembereket, akik életük folyamán elkötelezetten és kiemelten eredményesen dolgoztak a vesegyógyászatért.

Kérem, hogy minél többen jelezzék e-mailen (rosivall@net.sote.hu) vagy írásban (1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.), hogy megítélésük szerint ki tett legtöbbet hazánkban az elmúlt évtizedekben a nephrologiáért. A kitüntetett személy Kó Pál Kossuth díjas szobrász „vese-életfa” című kisplasztikáját veheti át ünnepélyes körülmények között a Magyar Nephrologia Társaság 2009. évi őszi Nagygyűlésén, ahol a jutalmazott élete és munkássága részletesen ismertetésre kerül.

Prof. Dr. Rosivall László
Magyar Vese-Alapítvány elnöke

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 esszétanulmányokat, 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 téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszíráse 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 elektronikus formában kérnénk beküldeni, doc, illetve rtf kiterjesztésű file-okban. A szöveg, az irodalom

ne tartalmazzon internethivatkozásokat! A közlemény elemei: címloldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék. *A címloldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hipertoniológus 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 zárójelkel 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.

Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadunk. Az ábrák és a táblázatok rendelkezzenek rövid címmel és sorszámmal – megegyezően a szövegbéli utalásokkal. Az ábramagyarázatok, a táblázatok a leadott cikk végén sorszámmal és címmel szerepeljenek. A cikkhez adott, átrajzolatást nem igényelt ábrákat/fotókat minimum 300 dpi felbontással, minimálisan 10 cm kimeneti

méretben kérjük tiff, eps, jpg kiterjesztésű file-okban. Az átrajzolatást igénylő vonalas ábrák átlátható, jól értelmezhető utasításokat nyújtsanak. 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 zárójelkel 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 zárójelkelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő. (Elfogadható a rövidítésjegyzék is.)

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@t-online.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