

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



# MÉRY

## Új vércukorszintmérő és tesztcsik MÉRY TD-4252

[www.mery.hu](http://www.mery.hu)



### Kisebb vérminta, kisebb fájdalom, gyorsabb eredmény

- új generációs vércukorszintmérő
- csak 0,7 µl vér térfogat
- max. 7 másodperc reakcióidő
- egyszerűsített kódolás
- 4 figyelmeztető funkció
- kapiláris elvű bioelektronikus mérés
- 450 memóriaegység dátummal és idővel
- tesztcsik kiadó funkció
- 1.1-33.3 mmol/l mérési határ
- 7, 14, 21, 28, 60, 90 napos átlag funkció

**A MÉRY tesztcsik 80% TB támogatással\* és közgyógyellátás terhére is rendelhető 2010. március 1-től**

\*Inzulinkezelésre szoruló diabetes mellitus

MÉRY vércukorszintmérő tesztcsik	Fogyasztói ár	TB-támogatás	Térítési díj (betegár)
2x25 db/doboz	<b>2770 Ft</b>	2116 Ft	<b>554 Ft</b>

MÉRY TD-4252 Vércukorszintmérő készlet javasolt fogyasztói ára: **6 990 Ft**

A készlet a Méry TD-4252 vércukorszintmérő készüléket, ujszűrőt, 10 db tesztcsikot, kontroll oldatot, Felhasználói kézikönyvet, hordtáskát és 6 év teljes körű garanciát biztosító jótállási jegyet tartalmaz.

## MÉRY, pontosan méri!

Forgalmazó: Di-Care Zrt., 1119 Budapest, Petzvál József utca 44., Tel.: 06-1/786-7777, email: [info@dicare.hu](mailto:info@dicare.hu)  
[www.mery.hu](http://www.mery.hu)

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

**ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK**

- DR. GERŐ LÁSZLÓ 63 AZ ASZPARTINZULIN-KEZELÉS  
HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA –  
TÍZ ÉV KLINIKAI TAPASZTALATAI
- DR. REISMANN PÉTER 71 A FÁBRY-KÓR ÉS AZ ENZIMPÓTLÓ KEZELÉS  
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. ALFÖLDI SÁNDOR 77 AZ IZOLÁLT AMBULÁNS VAGY „ÁLCÁZOTT”  
HYPERTONIA

**EREDETI KÖZLEMÉNYEK**

- DR. FIEDLER ORSOLYA 81 DIABETESES RETINOPATHIA  
DR. HARGITAI ZSÓFIA  
BÍRÓ ZSOLT  
ÖLVEDY VERONIKA  
SZABÓ DOROTTYA  
DR. PREGUN ISTVÁN  
DR. PUSZTAI PÉTER  
DR. SOMOGYI ANIKÓ  
DR. NÉMETH JÁNOS
- DR. KESZLER GERGELY 87 A GALANIN NEUROPEPTID AGYI  
ABDUL RAHMAN OMAR  
EXPRESSZIÓJÁNAK VÁLTOZÁSA 2-ES TÍPUSÚ  
DR. ROSTA KLÁRA  
DIABETES PATKÁNYMODELLJÉN  
DR. SOMOGYI ANIKÓ
- DR. SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA
- DR. KOVÁCS-NAGY RÉKA 91 A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS  
DR. NAGY GÉZA  
LEHETSÉGES ÚJ GENETIKAI  
DR. SOMOGYI ANIKÓ  
RIZIKÓFAKTORA  
DR. SZÉKELY ANNA
- DR. SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA  
DR. RÓNAI ZSOLT
- ELEK ZSUZSANNA 99 MIKRO-RNS-KÖTŐ HELYEK GENETIKAI  
BRAUSWETTER DIÁNA  
VARIABILITÁSA ÉS A DIABETES MELLITUS  
DR. KOVÁCS-NAGY RÉKA  
DR. NAGY GÉZA  
DR. SZÉKELY ANNA  
DR. SOMOGYI ANIKÓ  
DR. RÓNAI ZSOLT  
DR. SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA

# DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

## Egyedülálló hidrofil mátrix<sup>1</sup>



✓ **Hatékony<sup>2</sup>**  
✓ **Biztonságos<sup>2</sup>**

1. Lajstrom szám: 225693 2. Scherthner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542.

DIAPREL® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tabletta. Egy tabletta 30 mg gliklazidot tartalmaz. **Terápiás javallatok:** II. típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az ételével, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tabletta napi adagja 1-4 tabletta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétrágás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg naponta. Ha a vércukorszintet kontrollálja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával, vagy egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység. I. típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerköcsönhatások:** Ellenjavallt kombinációk: Mikonazol (szisztémás készítményként vagy szájrégi folyamatok kezelésére javallt gélként): fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhet. Nem javallt kombinációk: Fenilbutazon (szisztémásan adva): fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafehérje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** Hypoglykaemia. Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tabletta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén, vagy ha étkezések kimaradnak. Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: hasi fájdalom, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. **Farmakodinamias tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kölest tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek  $\beta$ -sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vércukorszintet. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60, 120 tabletta átlátszó PVC/Al buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) **Kiadhatóság:** II./1. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-8448/01-02-03. 60x Kf. Alapjául elf.ár:1331 Ft, tám.összege:587 Ft, térítési díj:744 Ft 120x Kf. Alapjául elf.ár:2663 Ft, tám.összege:1175 Ft, térítési díj:1488 Ft

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Tel:(36-1)-238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot.

Ez az információs anyag orvosok részére készült.

Az esetleges árváltozásról kérem tájékoztójon a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) -n.



- DR. GARAI BOLDIZSÁR 105 A MÁJCIRRHOSIS ÉS AZ  
DR. REGŐS LÁSZLÓ ATHEROSCLEROSIS INTERAKCIÓJA A  
DR. KATONA ÉVA THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ TÜKRÉBEN  
DR. CSÁK ÉVA
- DR. CSÓKAY GERGELY 111 AZ ÉRALAGÚT-TECHNIKA *IN VITRO*  
DR. HUNYADI RÓBERT VIZSGÁLATA
- ESETISMERTETÉS
- DR. PÉTER ZOLTÁN 115 MULTIPLEX HIPERPLASZTIKUS GYOMOR  
DR. SCHÖNLÉBER JÚLIANNA POLYPUSOK  
DR. TULASSAY ZSOLT
- ORVOSTÖRTÉNET
- DR. JAKÓ JÁNOS 118 TARCSA GYÓGYFÜRDŐ ÉS  
VÍZGYÓGYINTÉZET („KIVÁNATRA DIJTALAN  
PROSPEKTUS”)
- A MŰVÉSZET GYÓGYÍT
- RÁNKI JÚLIA 123 A LEVENDEL-GYŰJTEMÉNY

## Kongresszusi felhívás

Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság jubileumi, X. Országos Kongresszusát, 2010. szeptember 30. és október 2. között tartja Alsópáhokon, a hagyományoknak megfelelően, a Kolping Hotelben.

Jelentkezés, illetve előadascím és -kivonat beküldési határideje: 2010. július 2.

Jelentkezés és részletek a [www.haemostasis.hu](http://www.haemostasis.hu) honlapon vagy Dr. Farkas Péternél (e-mail: [fp.dr@hotmail.com](mailto:fp.dr@hotmail.com)).

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA  
JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY  
OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

**Dr. Lehoczky Dezső**

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the  
Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. de Châtel Rudolf**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rácz Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Tenczer József**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vásas Livia**

**Dr. Wittmann Tibor**

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

**Dr. Jakó János**

**Dr. Süle Tamás**

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

**Szerkesztőség / Editorial Office:**

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

**Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studio

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

5460 Ft, közületeknek 7245 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2010. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464  
INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Alföldi Sándor

*A Fővárosi Szent Imre Kórház Kardiometabolikus Centrumának főorvosa, az orvostudomány kandidátusa, belgyógyász, endokrinológus, hypertonológus, az European Society of Hypertension klinikai hypertonia specialistája, a Magyar Hypertonia Társaság elnökségi tagja, a Hypertonia és Nephrologia felelős szerkesztője, a Kardiiovaszkuláris Prevenció és Rehabilitáció, valamint a Kidney and Blood Pressure Research szerkesztőbizottsági tagja. Fő érdeklődési területei: ambuláns vérnyomás-monitorozás, endokrin hypertoniák, obstruktív alvási apnoe.*

### Dr. Csókay Gergely

*A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán végzett 2008-ban, jelenleg rezidens a Semmelweis Egyetem Arc- és Állcsontsebészeti Klinikáján.*

### Elek Zsuzsanna

*Az Eötvös Loránd Tudományegyetem biológus szakának végzős hallgatójaként diplomamunkáját a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézetében végzi, a 2010. évi Tudományos Diákköri Konferencián I. díjat nyert. Kutatómunkájának fő témája a komplex kórképek genetikai hátterében álló polimorfizmusok asszociáció- és molekuláris biológiai funkcionális vizsgálata.*

### Dr. Fiedler Orsolya

*1994-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, azóta a Mária utcai Szemészeti Klinikán dolgozik. Szemész szakképesítését 1999-ben szerezte meg, 2008 óta egyetemi adjunktus. Érdeklődési területe a retinabetegségek, különös tekintettel a diabeteses retinopathiára. PhD-munkája a cukorbetegség szemészeti szűrése és a szemfenéki elváltozások minél korábbi kimutatására alkalmas nem-invazív diagnosztikai módszerek kidolgozása.*

### Dr. Garai Boldizsár

*A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán végzett 1983-ban, majd pszichiátriai szakképesítése előtt Intaházán és a Jahn Ferenc Kórházban dolgozott. 1989-től 1997-ig a Szent István Kórházban belgyógyászatból és kardiológiából szerzett szakképesítést. 1998-tól a Károlyi Sándor Kórház II. Kardiológiai-Belgyógyászati Osztályán dolgozik. 2003-tól a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Kutató Központjával közösen a májcirrhosis hemostazeológiai eltéréseit vizsgálja az Egyetem Doktori Iskolája keretén belül.*

### Dr. Gerő László

*1968-ban szerezte meg orvosi diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. Kezdetől az egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi tanára. 1973-ban belgyógyászatból, 1982-ben endokrinológiából tett szakvizsgát. A Magyar Diabetes Társaság diabetológus, a Magyar Atherosclerosis Társaság lipidológus orvosa. 1979–1980-ban, majd 1990–91-ben 1-1 évet Németországban dolgozott, mint Humboldt-ösztöndíjas. 1993-ban három hónapra át a mainzi Gutenberg Egyetemen volt vendégprofesszor. 1998–2001 között Széchenyi Professzori Ösztöndíjban részesült. 1994-ben az MTA doktora lett.*

### Dr. Keszler Gergely

*Általános orvosi diplomáját 2000-ben, PhD-fokozatát 2005-ben szerezte a kemorezisztencia témakörében. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Orvosi*

Vegyteni, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézetének adjunktusa. Fő tudományos érdeklődési területe a diabetes és egyes pszichiátriai kórképek kialakulásában szerepet játszó genetikai faktorok vizsgálata.

**Dr. Kovács-Nagy Réka**

2007-ben fejezte be orvosi tanulmányait a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2000-tól végez tudományos munkát az Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézetben, ahol 2007 óta PhD-hallgató, majd 2009-től egyetemi tanársegéd. Fő kutatási területe a humán genetikai polimorfizmusok vizsgálata, ezen belül számos komplex kórkép (pl. diabetes mellitus, pszichiátriai rendellenességek) háttérben álló genetikai polimorfizmusok azonosítása és ezek biológiai funkciójának elemzése.

**Dr. Péter Zoltán**

1988-ban végzett a marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1994-ben belgyógyászból, 1996-ban gasztroenterológiából, 1999-ben infektológiából szakvizsgázott. 2006-ban szerzett PhD-fokozatot az alkoholos májbetegség nyelősövének gombás kolonizációja és gyulladása témakörében. 1989-ben a marosvásárhelyi I. Belgyógyászati Klinikán dolgozott, majd 1990–2004 között a budapesti Szent László Kórház Gasztroenterológiai és Hepatológiai osztályán, közben 1997–2004 között a Szent László Kórház Endoszkópos Laboratóriumának a vezetője. 2004–2008 között a Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Belgyógyászati-Gasztroenterológiai Osztályának osztályvezető főorvosa. 2008-tól a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa.

**Dr. Reismann Péter**

2004-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2006-ig a németországi Heidelbergi Egyetem Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 2006 óta előbb belgyógyász központi gyakornokként, majd klinikai orvosként dolgozik az SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinikáján. Főbb érdeklődési területe az endokrinológia, diabetológia.

## A MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM TÁVOKTATÁSI TOVÁBBKÉPZÉSE a BERLIN-CHEMIE/A. MENARINI Kft. támogatásával 8 kreditpont értékkel

Örömmel értesítünk mindenkit, hogy a Magyar Belorvosi Archívum előfizetőinek (egyéni előfizetők, illetve aktív társasági tagság jogán a Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság tagjai) lehetősége nyílik akkreditációs (kredit) pontok megszerzésére. Olvasóink félévente 8 kreditpontot gyűjthetnek össze esettanulmányok megoldásával, tesztkérdések kitöltésével. Az esettanulmányokat, tesztek elektronikus úton érhetik el, egyéni belépési kód alapján a <http://tudomany.kreditpontok.hu> oldalon.

### Esettanulmány

53 éves férfi, frissen felfedezett 2-es típusú diabetezzel (HbA<sub>1c</sub>: 7,9%). Különösebb panasza nincs, enyhén elhízott (testsúly: 82 kg, testmagasság: 178 cm, BMI: kb. 26 kg/m<sup>2</sup>). Családorvosa szigorú diétára fogta (naponta max. 160 g szénhidrát, 5 részre osztva), és rendszeres testmozgást tanácsolt.

1. Egyetért-e Ön a javasolt életmódterápiával?

Az esettanulmány megoldásához keresse fel a <http://tudomany.kreditpontok.hu> oldalt!

# NovoRapid® – minden élethelyzetben biztonságosan

2-es típus

1-es típus



Terhességben

Inzulin pumpa terápiaival

Gyermekkorban

Idős korban



1. A gyógyszer megnevezése: NovoRapid® Penfill® 100 E/ml oldatos injekció patronában. 2. Minőségi és mennyiségi összetétel: 1 ml oldat 100 E aszpartin inzulint tartalmaz\* (3,5 mg-al egyenértékű). 1 patron 3 ml-t tartalmaz, ami 300 E-el egyenértékű.

\*Az aszpartin inzulint rekombináns DNS technológiával, *Saccharomyces cerevisiae*-ben állítják elő. Tiszta, színtelen, vizes oldat. 4. Klinikai jellemzők: 4.1 Terápiás javallatok: A diabetes mellitus kezelése felnőtteknél, serdülőknél és 2-17 éves korú gyermekeknél. 4.2 Adagolás és alkalmazás: A NovoRapid® gyors hatású inzulin analóg. Adagolás: A NovoRapid® adagolását egyénileg és a beteg szükségletének megfelelően kell meghatározni. Rendszerint naponta legalább egyszer adott intermedier vagy hosszú hatástartamú inzulin-nal kombinálva alkalmazják. Vércukorszint monitorozást és az inzulinadag módosításra ajánlott az optimális glikémiás kontroll elérése érdekében. Az egyéni inzulinigény gyermekek és felnőttek esetén általában 0,5 és 1,0 E/100g/nap között van. Bázis-bólus rendszerű kezelésben ennek a szükségletnek az 50-70%-át fedezheti a NovoRapid®, a maradékot pedig az intermedier vagy a hosszú hatástartamú inzulin. Az adagolás módosítására lehet szükség, ha a beteg fizikai aktivitása növekszik, megváltoztatja szokásos étrendjét vagy egyidejűleg egyéb betegség esetén. Különleges betegcsoportok: Mint minden inzulin gyógyszer esetén, idős és vese vagy májkárosodott betegeknél a vércukorszint monitorozást intenzívebbé kell tenni, és az aszpartin inzulin adagolását egyénileg módosítani kell. Gyermekgyógyászati alkalmazás: Két évesnél fiatalabb gyermekek körében nem végeztek vizsgálatokat. Ebben a korcsoportban a NovoRapid® injekciót csak gondos orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni. Gyermekek esetében az oldható humán inzulin helyett előnyben részesíthető a NovoRapid®, ha a gyorsabb hatáskezdést valamilyen okból előnyösebb (lásd 5.1 és 5.2 pontok), például az injekciós étkezéshez történő időzítése szempontjából. Átállítás más inzulinkészítményről: A NovoRapid® hatása gyorsabban alakul ki, mint az oldható humán inzuliné és hatástartama is rövidebb. A hasfalba adott subcutan injekció beadásakor a hatáskezdést az injekciót követő 10-20 percen belül jelentkez. Maximális hatását az injekció beadása utáni 1. és 3 óra között éri el. Hatástartama 3-5 óra. A gyorsabb hatáskezdést miatt a NovoRapid® injekciót általában közvetlenül étkezés előtt kell beadni. Ha szükséges, a NovoRapid® röviddel az étkezés után is beadható. Az oldható humán inzulinhoz viszonyított gyorsabb hatáskezdést független a beadás helyétől. Más inzulin készítményről történő átállításkor a NovoRapid® és a bázis inzulin adagjának módosítására lehet szükség. Az alkalmazás módja: Inzulinadagoló rendszerrel történő alkalmazás: A NovoRapid® Penfill® patronát a NovoNordisk inzulinadagoló rendszerrel és a NovoFine® tűkkel történő használatra tervezték. A NovoRapid® Penfill® patronát mellőlt betegjelölészetben lévő részletes használati utasítást kell követni. A NovoRapid® injekciót subcutan alkalmazják a hasfal, a comb, a felkar, a deltoid vagy a gluteális régióban. Az injekciós helyet váltogatni kell ugyanazon régió belül. A hasfalba adott subcutan injekció – a többi inzulinhoz hasonlóan – gyorsabban szívódik fel, mint a más helyre beadott injekció. A hatástartam az adag, a beadás helye, a véráramlás, a hőmérséklet és a testmozgás mértéke szerint változik. Folyamatos Subcutan Inzulin Infúzióban (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - CSII): A NovoRapid® adható folyamatos subcutan inzulin infúzióban (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - CSII) olyan pumparendszerben, amelyek az inzulin infúziók adására alkalmasak. A CSII-t a hasfalba kell beadni. Az infúziós helyet váltogatni

kell. A NovoRapid® injekciót inzulin infúziós pumpában történő alkalmazáskor nem szabad keverni más inzulin készítménnyel. A folyamatos subcutan inzulin infúziót (CSII-t) használó betegeknek minden részletek kiterjedően meg kell tanítani a pumparendszer használatára, és ahhoz a megfelelő tanítást és csövet kell használni (lásd 6.6 pont). Az infúziós szerelék (a csövet és a kanült) az infúziós szerelékkel betegek mindig tartásnak maguknál más módon beadható inzulint arra az esetre, ha a pumparendszer megbízhatatlan. Intravénás utatásis szert kell cserélni. A NovoRapid® injekciót inzulinpumpában (CSII) alkalmazó megbízhatóságra (intravénás utatásis szert kell cserélni). A NovoRapid® intravénás is alkalmazható, amelyet csak egészségügyi szakember adhat be. Intravénás alkalmazásra szobahőmérsékleten 24 órán át stabil az az infúziós rendszer, amely a NovoRapid® 100 E/ml injekció felhasználásával készült és az infúziós folyadékban 0,05 E/ml és 1,0 E/ml közötti koncentrációban tartalmazza az aszpartin, továbbá 0,9% nátrium-kloridot, 5% vagy 10% glükózt és 40 mmol/l kálium-kloridot polipropilén infúziós zsákban. Bár az infúzió az idő előrehaladtával stabil marad, kezdetben az inzulin bizonyos mennyisége az infúziós zsák anyagához kötődik. Inzulin infúzió során a vércukorszintet monitorozni kell. 4.3 Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A NovoRapid® injekciót alkalmazó betegeknek meg kell figyelni mellékhatások többnyire dózisszűgű és az inzulin farmakológiai hatásának köszönhetőek. A hypoglykaemia gyakori mellékhatás. Akkor jelentkezik, ha az inzulin farmakológiai hatásának köszönhetően az inzulinadag túl magas. A súlyos hypoglykaemia eszméletvesztéshez és/vagy görcsrohamhoz vezethet, és átmeneti vagy tartós agykárosodást vagy akár halált is okozhat. Gyakorisága a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni időszakban a betegpopulációval és az adagolással változik, ezért nem lehet egy adott gyakorlati teljes előfordulási gyakorisága nem különbözött a humán inzulinnal kezelt betegekétől. Az alábbi felsorolt mellékhatásokat gyakoriság és szervrendszer szerint osztályozták. A gyakorisági kategóriákat az alábbi konvenció alapján határozták meg: Nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 - <1/10); nem gyakori (≥1/1000 - <1/100); ritka (≥1/10 000 - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg). A szervrendszer szerinti felsorolást lásd a teljes alkalmazási előírásban. 7. A forgalomba hozatal engedély jogosultja: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánia. 8. A forgalomba hozatal engedély száma(i): EU/1799/119/003. Rendelhetőség: "J". NovoRapid® Penfill® 5x3 ml injekció ára és rendelkezési: 6 119 Ft TB támogatás: 8 319 Ft, térítési díj 300 Ft EU100 2 rendelés esetén TB támogatás: 4 740 Ft, térítési díj: 3 879 Ft normatív 55% rendelés esetén. A hiányzó pontokat és a 4,8 részletes szöveget lásd a teljes alkalmazási előírásban. A készítmény rendelése előtt kérjük, olvassa el a legfrissebb alkalmazási előírást. (2009.12.31.) NovoPen® 4 felirásai jogosultság: Diabetológiai szakrendelés szakorvosa, gyermekgyógyász szakorvosa, felvételteljesítő gyermekgyógyász szakorvosa indikáció. Intenzifikált inzulin-terápiában (legalább napi háromszori inzulinadag) részesülő 18 év alattiaknak, terhes nőknek, vakoknak és gyengéltetett, felső végtagjukra mozgáskorlátozottaknak. Bruttó fogy. ár: 10 285 Ft, TB támogatás: 8 228 Ft, térítési díj: 2 058 Ft, Kihordási idő: 36 hónap, Felhordó ME 1. Közgyógy. ellátás: K. A NovoPen® 4 rendelése előtt kérjük, olvassa el a használati útmutatót!

1. NovoRapid® alkalmazási előírás (2009/12)



Novo Nordisk Hungária Kft.  
1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169  
Ingenyen hívható zöldszám, munkanapokon: 9-12-ig 06-80-200-970  
www.novonordisk.hu

Novo Rapid®  
(aszpartin inzulin)  
kombinációban is gyors és előnyös



# AZ ASZPARTINZULIN-KEZELÉS HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA – TÍZ ÉV KLINIKAI TAPASZTALATAI

Dr. Gerő László

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szubkután zsírszövetbe adott humán rövid hatástartamú inzulinok csak jelentős késéssel jutnak a keringésbe, ezért a terápiás inzulin csúcskoncentrációja késik a fiziológiás inzulincsúcséhoz képest. A késés oka az inzulin ön-asszociációja, a dimer- és hexamerképződés. A gyors hatású inzulinanalógok könnyebben disszociálnak monomer formára, ezért felszívódásuk is gyorsabb. Alkalmazásukkal jobban megközelíthető a fiziológiás inzulinprofil, mint a rövid hatású humán inzulinokkal. Jelenleg a világon három gyors hatású inzulinanalóg van forgalomban. Közülük tíz évvel ezelőtt került klinikai alkalmazásra az aszpartinzulin. Számos vizsgálat bizonyította, hogy az aszpartinzulin alkalmazása mellett javulnak a betegek glykaemiás paraméterei, kevesebb az éjszakai hypoglykaemia és rugalmasabb az életmód. Az aszpartinzulin biztonsággal adható gyermekeknek és időseknek, máj- és vesebetegeknek, valamint diabetezes terheseknek. Jól alkalmazható az aszpartinzulin a pumpakezelésre is.

**Kulcsszavak:** inzulinanalógok, aszpartinzulin, posztprandiális vércukorszint, hypoglykaemia, pumpakezelés

**Gerő L: EFFICACY AND SAFETY OF INSULIN ASPART. TEN YEARS OF CLINICAL EXPERIENCE**

**SUMMARY:** The subcutaneously injected short-acting human insulins enter the circulation with significant delay. As a result, therapeutical peak insulin concentration is delayed as compared to that of physiological insulin. The cause of this delay is the auto-association of human insulin, i.e. the formation of insulin dimer and hexamer. The rapid-acting insulin analogs dissociate more quickly to the monomeric form and as a result their absorption is more rapid. The physiological insulin profile can be better simulated with the use of rapid acting insulin analogs than with regular human insulins. At present three rapid-acting insulin analogs are available in the world. Of these, insulin aspart has been available in clinical practice for 10 years. According to the results of many clinical trials the use of insulin aspart resulted in a significant improvement of glucose control, less nocturnal hypoglycemia, and a more flexible way of life. Insulin aspart proved to be safe for the treatment of children and the elderly, patients with hepatic and kidney diseases, and pregnant diabetics. Insulin aspart also proved to be suitable for insulin pump therapy.

**Key words:** insulin analogs, insulin aspart, postprandial glucose level, hypoglycemia, pump insulin therapy

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 63–70.

## Inzulinszekréció egészséges egyéneknél

Az inzulinkezelés célja rövid távon a szénhidrát-anyagcsere heveny kisiklásainak rendezése, a hyperglykaemiával, esetleg ketoacidózissal járó állapotok megszüntetése. Hosszú távon a kezelés célja a tartós normoglykaemia biztosítása, vagy legalábbis annak minél jobb megközelítése, ezzel a betegség mikro- és makrovaszkuláris szövődményeinek kivédése, vagy a már kialakult szövődmények progressziójának lassítása. Nyilvánvaló, hogy a hosszú távú cél akkor érhető el, ha sikerül a betegek vércukor- és inzulinértékeit a normális szinthez közelíteni. Erre leginkább olyan kezelési rendszer alkalmas, amelynek alkalmazásakor a terápiás inzulinprofil gyakorlatilag azonos az egészséges személyek napi inzulinprofiljával.

Egészséges egyéneknél a inzulin napi elválasztását két összetevőre, a prandiális és a bazális inzulinszekrécióra bonthatjuk.

Étkezések idején, a vércukorszint emelkedésének kezdetén azonnal fokozódik az inzulin kiáramlása a béta-sejtekből: a vérben az inzulin koncentrációja meredeken emelkedik, maximumát 15–45 perc múlva éri el, majd 2–2,5 óra múlva visszatér a kiindulási szintre. Napi három főétkezés esetén három inzulin-csúcs figyelhető meg (amit az esetleges közti étkezések tovább módosíthatnak).

Az étkezések közötti periódusban és éjszaka az inzulin elválasztása ún. bazális rátával (0,5–1,0 NE/óra) folyik, ami a vérben mintegy 5–15 mE/l (36–108 pmol/l) alapkonzentrációt biztosít. Ez elsősorban a hepatikus glukóztermelés gátlásához, az étke-

zések közötti és a hajnali vércukorszint emelkedésének kivédéséhez szükséges.

A „bázis-bólus” rendszerű inzulinkezelési rezsimek kifejlesztését az a szándék vezérelte, hogy lehetőség szerint minél jobban megközelítsük az élettani inzulinválasztást.

### Terápiás inzulinszintek humán inzulinnal végzett bázis-bólus terápia során

A fiziológiás inzulinprofil leginkább az ún. intenzív inzulinkezeléssel tudjuk reprodukálni. E terápia során a három főétkezés előtt rövid hatású inzulint, éjszakára pedig intermedier (bázis) készítményt alkalmazunk. E kezelés másik változatában reggel is adunk intermedier (bázis) inzulint (ilyenkor a reggeli és déli gyors hatású inzulin mennyiségét kissé csökkentjük). E két kezelési formát szokás az intenzív inzulininterápia konzervatív formájának is nevezni.

Az így kialakuló széruminzulinszintek azonban még mindig jelentősen eltérnek a fiziológiás inzulinprofiltól, mivel a szubkután szövetbe juttatott rövid hatású humán inzulin csúcskoncentrációja a vérben csak jelentős késéssel, az injekció beadása után mintegy 1,5–2 óra múlva alakul ki, és az inzulinkoncentráció csak 4–5 óra múlva tér vissza az alapszintre (szemben a 15–45 perc alatt maximális koncentrációt elérő és 2 óra elteltével az alapszintre visszatérő prandiális endogén inzulinszekrécióval). Az intenzív inzulinkezelés során tehát a széruminzulinszintjének növekedése elmarad a kívánatostól, s emiatt az étkezés után a vércukorszint az optimálisnál magasabbra emelkedik, a beadást követő 3–4-ik órában viszont már „inzulinfelesleg” található a vérben. A prandiális vércukorszint túlzott emelkedésének kivédése céljából az inzulininjekció és az étkezés megkezdése között „kivárássra”, a főétkezések közötti hypoglykaemia elkerülése céljából pedig „közti étkezések” beiktatására van szükség (1. táblázat).

### Miért késleltetett az inzulin abszorpciója a szubkután szövetekből?

Az inzulin hajlamos az ön-asszociációra: két inzulinmolekulából először egy dimer, majd három dimer-

ből egy hexamer forma keletkezik. A terápiás inzulin nagyrészt hexamer formában található a különböző ampullás vagy patronos kiszerezésekben, és így kerül a szubkután zsírszövetbe is. Itt a közel 36000 dalton molekulásúlyú hexamernek először disszociálnia kell a 6000 dalton molekulásúlyú monomer formára ahhoz, hogy az érpályába jusson. Ha tehát a szubkután szövetbe adott inzulin abszorpcióját gyorsítani akarjuk, akkor meg kell akadályoznunk a dimer- és hexamerképződést.

Az ön-asszociációban kulcsszerepet játszanak a B-lánc végéhez közeli aminosavak. Ha a B28-as aminosavat kicseréljük, vagy a B28-B29-es pozíciójú aminosavak sorrendjét megcseréljük, akkor a B-lánc végén a töltés úgy változik, hogy most már két inzulinmolekula kevésbé vonzza egymást, azaz könnyebben alakul ki a monomer forma.

### A gyors hatású inzulinanalógok farmakokinetikája

Az analóg inzulinok felszívódása a szubkután zsírszövetből lényegesen gyorsabb, mint a humán inzulinoké. Ennek megfelelően a csúcskoncentráció is hamarabb alakul ki a vérben, és az inzulinszint magasabbra emelkedik, mint humán rövid hatású inzulin injekciója után. Más szóval: a gyors hatású inzulinanalógok alkalmazásával jobban megközelíthető a fiziológiás inzulinprofil, mint a rövid hatású humán inzulinokkal.

Ugyanakkor a gyors hatású analógok hatásának időtartama rövidebb, mint a humán inzulinoké. Ennek egyaránt vannak előnyös és hátrányos következményei. Előny az, hogy a következő étkezésig eltelt idő alatt kisebb a hypoglykaemia veszélye, így elhagyhatók a közti- és utóétkezések (tízórai, uzsonna, pótvacscsora), és ezzel csökkenthető az intenzív inzulinkezelés mellett gyakran észlelt testsúlynövekedés.

Hátrány viszont, hogy a főétkezések (ebéd, vacsora) előtti 2-3 órában már nincs elegendő inzulin a vérben, és ezért a vércukorszint megemelkedik. Ennek kivédése leginkább elnyújtott, egyenletes hatású bázisinzulinanalógokkal lehetséges.<sup>7</sup>

A világon jelenleg (és így hazánkban is) három gyors hatású inzulinanalóg van forgalomban. Közülük tíz évvel ezelőtt került klinikai alkalmazásra az asz-

1. táblázat. Az inzulininjekció és az étkezések időpontjai humán rövid hatású inzulinnal végzett intenzív inzulinkezelés során

Időpont	07.00	07.30	10.00	12.15	12.30	15.00	17.45	18.00	20.30	22.00
Inzulin	12 IE			8 IE			10 IE			12–14 IE*
Szénhidrát		35 g	15 g		55 g	15 g		40 g	15 g	

\*Az intenzív inzulinkezelés (bázis-bólus terápia) során a három főétkezés előtt rövid hatású inzulint (Actrapid HM vagy Humulin-R), lefekvéskor intermedier készítményt (Insulatard vagy Humulin-N) adunk. Az inzulininjekciók után „kiváráss”, a főétkezések között, ill. után tízórai, uzsonna, ill. „pótvacscsora” beiktatása szükséges. Gyors hatású inzulinanalóg alkalmazásakor kivárássra és közti étkezésre nincs szükség.

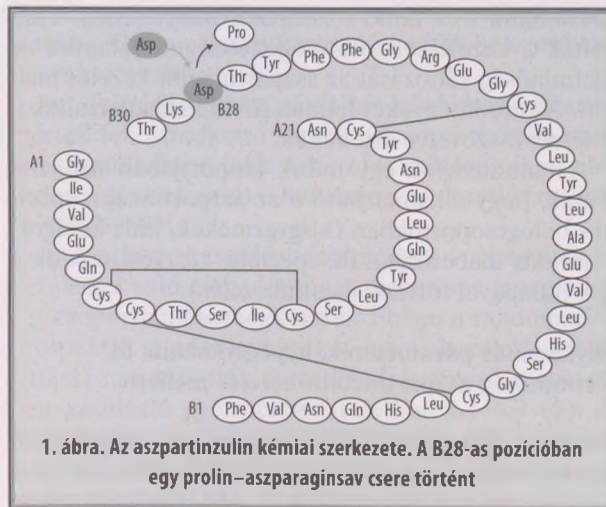
partinzulin (NovoRapid®). A jelen tanulmányban az aszpartinzulinnal végzett tanulmányok eredményeit, az elmúlt tíz évben összegyűlt klinikai tapasztalatokat foglaljuk össze.

### Az aszpartinzulin a nemzetközi vizsgálatok tükrében

Az aszpartinzulin 2000-ben került gyógyszerügyi forgalomba. Ebben az analóg készítményben az inzulínmolekula ön-asszociációját úgy akadályozták meg, hogy a B-láncon a 28-as pozícióban lévő prolint aszparaginsavra cserélték (B28Asp) (1. ábra), és ezzel a módosítással a B-lánc végén az elektromos töltés úgy változott, hogy két inzulínmolekula kevésbé vonzza egymást. Így az aszpartinzulin hatáskezdeté (sc. beadás után) már az injekciózás után kb. 10 perccel kialakul, a hatás maximuma a beadás után 1,5–2 órával várható, a hatástartam kb. 3–4 óra. A hasfalba injektálva a hatáskezdet valamivel gyorsabb és a hatástartam valamivel rövidebb, mint a felkarba vagy a combba történő injekciózás után. Kimutatták, hogy az inzulín farmakodinamikája nem változik a nagyobb testtömegindex, ill. máj- vagy veseelégtelenség esetén.<sup>11,13</sup>

Ma már természetesen ezt az analógot is DNS-rekombinációs technikával állítják elő. A 2. ábrán az aszpartinzulin és a rövid hatású humán inzulín szérumszintje látható a szubkután beadást követően. A farmakokinetikai mutatókat a 2. táblázatban tüntetjük fel (a  $T_{max}$  a csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt időt, a  $C_{max}$  a csúcskoncentrációt jelenti).

A kedvező farmakokinetikai tulajdonságokból adódó előnyöket számos III-IV-es fázisú tanulmányban igazolták. Vizsgálták a HbA<sub>1c</sub>-szintre, a napi vércukorprofilra, és ezen belül kiemelten a posztprandiális (PP) vércukorszintre kifejtett hatást, valamint az aszpartinzulin-injekció időzítésének (preprandiális,

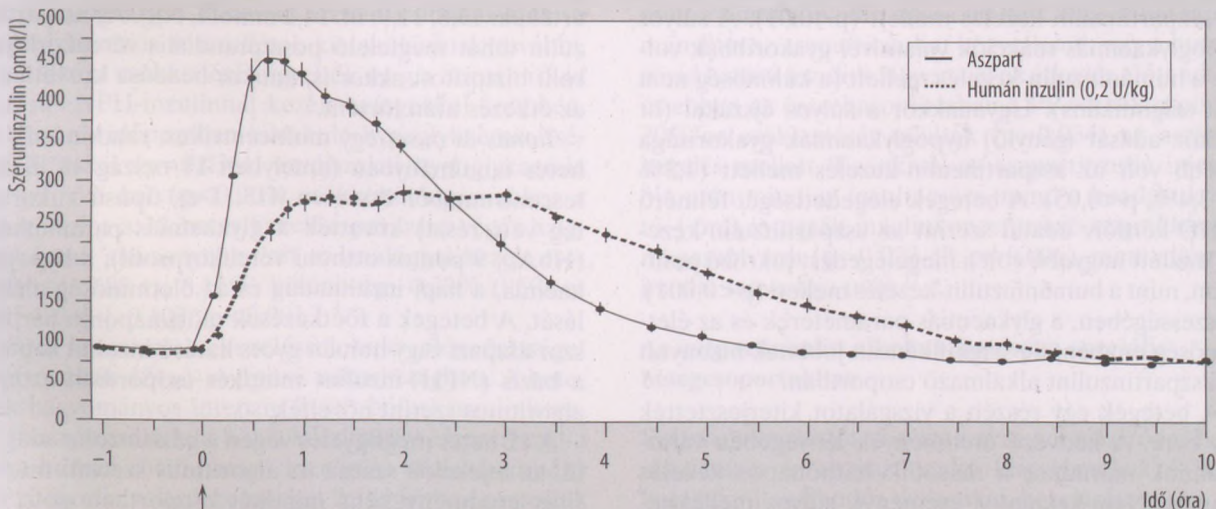


1. ábra. Az aszpartinzulin kémiai szerkezete. A B28-as pozícióban egy prolin–aszparaginsav cseré történt

lis, posztprandiális) hatását a PP vércukorszint emelkedésére. Tanulmányozták a hypoglykaemiás rosszullétek, és ezen belül a súlyos éjszakai hypoglykaemiák kialakulásának kockázatát az aszpartkezelés mellett. Követték a kezelés során az aszpartinzulin biztonságosságát gyermekekben és felnőttekben (utóbbiak

2. táblázat. Aszpartinzulin és humán rövid hatású inzulín farmakokinetikai adatainak összehasonlítása (az adatokat 1-es típusú cukorbetegeken nyerték)

	Aszpartinzulin	Humán inzulín	p-érték
$T_{max}$	40 perc	97,5 perc	<0,0001
$C_{max}$	493 pmol/l	215 pmol/l	<0,0001
AUC (0–6 h, nmol/l/min)	71,0	52,9	<0,0001



2. ábra. Széruminzulin-koncentrációk aszpart és rövid hatású humán inzulín (Actrapid) szubkután beadását követően

közül mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben). Vizsgálták a kezeléssel való elégedettséget, valamint az életminőség változását az aszpartinzulin-kezelés mellett. Az eredményeket humán rövid hatású inzulinkezeléssel összevetve értékelték.

A tanulmányok egy másik csoportjában azt vizsgálták, hogy alkalmazható-e az aszpartinzulin speciális betegcsoportokban (kisgyermek, idős betegek, várandós diabetikák), ill. speciális kezelési módokra (pl. pumpával történő inzulinkezelés).

### Glykaemiás paraméterek, hypoglykaemia és életminőség aszpartinzulin-kezelés mellett

*Home és mtsai*<sup>12</sup> 6 hónapos követéses vizsgálatban hasonlították össze az aszpartinzulin és a humán gyors hatású inzulin hatékonyságát és mellékhatásait. Ebben a prospektív, randomizált, paralel csoportos vizsgálatban összesen 1070, 1-es típusú cukorbetegben szenvedő beteget soroltak be. A betegek a három főétkezés előtt vagy aszpartinzulint, vagy humán gyors hatású inzulint kaptak, bázisinzulinként mindkét csoportban NPH-készítményt alkalmaztak. A betegek 2:1 arányban kerültek besorolásra az aszpart, ill. a humán gyors hatású inzulinnal kezelt csoportba.

A 6 hónapos követés során regisztrálták a glykaemiás paraméterek ( $HbA_{1c}$ , otthon mért 8 pontos vércukorprofil), a hypoglykaemia és az esetleges egyéb nem-kívánatos események, valamint az életminőség alakulását.

A 6 hónapos kezelés végén az aszpartinzulin-kezelés mellett a  $HbA_{1c}$  nagyobb mértékben csökkent, mint a humán inzulin mellett (különbség: 0,12, 95%-os CI 0,03–0,12,  $p < 0,02$ ). A 8 pontos vércukorprofil értékei szerint a posztprandiális értékek szignifikánsan kisebbek voltak az aszpartinzulinnal kezelt csoportban (95%-os CI a kiindulási értékekhez képest  $[-0,6] - [-1,2]$ ,  $p < 0,01$ ). A reggeli és a vacsora előtti preprandiális vércukorszintek magasabbak voltak az aszpartinzulin-kezelés mellett ( $p < 0,01$ ). A súlyos hypoglykaemiás reakciók valamivel gyakoribbak voltak a humáninzulin-kezelés mellett (a különbség nem volt szignifikáns). Ugyanakkor a súlyos éjszakai (iv. glukóz adását igénylő) hypoglykaemiák gyakorisága kisebb volt az aszpartinzulin-kezelés mellett (1,3% vs. 3,4%,  $p < 0,05$ ). A betegek elégedettségét felmérő WHO-kérdőív adatai szerint az aszpartinzulin-kezelés mellett nagyobb volt a megelégedést tükröző pontszám, mint a humáninzulin-kezelés mellett ( $p < 0,001$ ). Összességében, a glykaemiás paraméterek és az életminőség enyhén, de szignifikánsan jobbnak bizonyult az aszpartinzulint alkalmazó csoportban.

A betegek egy részén a vizsgálatot kiterjesztették egy évre. A kedvező eredmények lényegében változatlanok maradtak a második hathónapos kezelés után is. Nem-kívánatos eseményt, súlyos mellékhatást nem észleltek a kiterjesztett időtartamú vizsgálatban sem.

Egy hasonló tanulmányban *Raskin és mtsai* az aszpart és a gyors hatású humán inzulin hatását vizsgálták összesen 882, 1-es típusú cukorbetegben. A betegek az aszpartinzulint közvetlenül, a humán inzulint 30 perccel az étkezés előtt adták. A három főétkezést követő PP vércukorszintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az aszpartkezelés mellett. Enyhén, de szignifikánsan alacsonyabb volt ebben a csoportban a 6 hónapos kezelés végén a  $HbA_{1c}$ -szint is ( $7,78 \pm 0,03$  vs.  $7,93 \pm 0,05\%$ ,  $p = 0,005$ ). A tanulmányt a betegek többségében ( $n = 714$ ) kiterjesztették egy évre. Az eredmények hasonlóak voltak a második 6 hónapos kezelés után is. A hypoglykaemiás események gyakorisága nem különbözött a két kezelési csoportban, azaz a szignifikánsan kisebb PP értékek és  $HbA_{1c}$ -szintek nem vezettek a hypoglykaemiás reakciók számának növekedéséhez.<sup>20</sup>

*Brunner és mtsai* az inzulininjekció és az étkezések megkezdése közötti időintervallumok változtatásának hatását vizsgálták a posztprandiális vércukorgörbékre, humán gyors hatású inzulin, ill. aszpartinzulin alkalmazása mellett. A vizsgálatban összesen húsz, 1-es típusú cukorbeteg vett részt, akikben cross-over módon váltakozva alkalmazták a következő injekciós időket: (1) humáninzulin-injekció 15 perccel az étkezés előtt; (2) humáninzulin-injekció közvetlenül az étkezés előtt; (3) aszpartinzulin-injekció közvetlenül az étkezés előtt; (4) aszpartinzulin-injekció 15 perccel az étkezés befejezése után.

Az étkezést követő 4 órában követték a vércukorszinteket, az értékeket összesítették. A legmagasabb integrált értéket (17,9 mmol/l) akkor mérték, amikor a humán inzulint közvetlenül az étkezés előtt adták ( $p < 0,05$  az egyéb variációkhoz képest). Nem volt viszont szignifikáns különbség az integrált vércukorértékek között akkor, amikor a humán inzulint 15 perccel az étkezés előtt, az aszpartinzulin-injekciót közvetlenül étkezés előtt, ill. az aszpartinzulint 15 perccel az étkezés után adták be (integrált vércukorértékek: 13,6, 11,9, ill. 14,2 mmol/l, NS). Az aszpartinzulin tehát megfelelő posztprandiális vércukorkontrollt biztosított akkor is, amikor beadása közvetlenül az étkezés után történt.<sup>3</sup>

*Tamás és mtsai* egy multicentrikus, randomizált 12 hetes tanulmányban (amelyben 11 ország 48 diabetescentrumából összesen 413, 1-es típusú cukorbeteg vett részt) követték a glykaemiás paraméterek ( $HbA_{1c}$ , 9 pontos otthoni vércukorprofil), a hypoglykaemia, a napi inzulinadag és az életminőség alakulását. A betegek a főétkezések előtt naponta háromszor aszpart vagy humán gyors hatású inzulint kaptak, a bázis (NPH)-inzulint mindkét csoportban azonos algoritmus szerint növelték.

A 12 hetes megfigyelés végén a bázisinzulin adagja, ill. az injekciók száma az algoritmus szerinti módosítás eredményeként mindkét csoportban nőtt, de az aszpartot alkalmazó csoportban nagyobb mértékben.

A HbA<sub>1c</sub> jobban csökkent az aszpartinzulin-kezelés mellett (különbség 0,17%, 95%-os CI 0,30–0,04,  $p < 0,05$ ). A PP vércukorszintek alacsonyabbak voltak az aszpartinzulin mellett a reggeli és a vacsora után (8,4 vs. 10,1  $p < 0,001$  és 8,2 vs. 9,3,  $p < 0,01$ ). A hypoglykaemiás reakciók számában és az egyéb nem-kívánatos reakciók számában nem mutatkozott különbség. A WHO-kérdőív szerint a betegek rugalmasabbnak találták az életvitelt az aszpartkezelés mellett ( $p = 0,022$ ).

Az eredmények alapján a szerzők felhívták a figyelmet arra a – később már általánosan elfogadott – tényre, hogy az aszpartinzulin előnyös farmakokinetikai tulajdonságai csak akkor érvényesülnek, ha a bázisinzulin-kezelést optimalizáljuk.<sup>22</sup>

Több további tanulmány elsődleges célja a hypoglykaemia gyakoriságának összehasonlítása volt aszpart és humán rövid hatású inzulin alkalmazása mellett. *Heller és mtsai* randomizált, kettős-vak, cross-over vizsgálatban összesen 155, 1-es típusú cukorbetegben hasonlították össze a humán rövid hatású inzulin, ill. az aszpartinzulin hatását a szénhidrát-anyagcserére, ha mindkét inzulint közvetlenül a főétkezések előtt adták. A kezelést 16 hétig folytatták, majd egy négyhetes kimosási periódust követően a humán, ill. az aszpartinzulint megcserélték a két csoportban, és újabb 16 hetes megfigyelés következett. Bázisinzulin-ként mindkét csoport NPH-inzulint kapott.

Az eredmények szerint a súlyos éjszakai hypoglykaemiás roszszullétek száma 72%-kal volt kisebb az aszpartinzulin-kezelés mellett (0,067 vs. 0,225 esemény/hónap,  $p = 0,001$ ). Az enyhe hypoglykaemiás reakciók szintén ritkábban fordultak elő az aszpartkezelésben részesülő betegek között ( $p = 0,048$ ). A teljes kezelési periódus végén a HbA<sub>1c</sub>-szintje nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.<sup>8</sup>

Az eredmények megerősítik *Home és mtsai* korábban már idézett tanulmányának eredményeit. A későbbi tanulmányokban, amikor az aszpartinzulin mellett bázisanalógot (pl. Detemir inzulint) alkalmaztak, a hypoglykaemiás roszszullétek kialakulásának további, szignifikáns csökkenését figyelték meg a humán rövid hatású+NPH-inzullinnal kezelt betegekkel szemben. A bármely időpontban kialakuló hypoglykaemia esélye 21%-kal ( $p = 0,036$ ), az éjszakai hypoglykaemia esélye 55%-kal ( $p < 0,001$ ) csökkent. Ugyanakkor a HbA<sub>1c</sub>-szint a 18 hetes kezelési periódus végén szignifikánsan alacsonyabb volt az analóggal kezelt csoportban: 7,88 vs. 8,11%, különbség  $-0,22\%$  (95%-os CI  $[-0,34]$ – $[-0,10]$ ),  $p < 0,001$ .<sup>9</sup>

*Bott és mtsai* a kezeléssel való elégedettséget regisztrálták 424, 1-es típusú cukorbetegben. A betegek hagyományos intenzív (bázis-bólus) inzulinkezelésben részesültek, a bólus készítmény aszpartinzulin vagy humán rövid hatású inzulin, a báziskészítmény NPH-inzulin volt. A betegeket 2:1 arányban osztották be a kétféle kezelési csoportba, így az aszpartkezelési ágba 283, a humán inzulin ágba 143 beteg került.

Az aszpartinzulint közvetlenül, a humán rövidhatású inzulint 30 perccel az étkezés előtt adták be a szubkután zsírszövetbe.

Az életminőség változását két kérdőív-rendszerrel mérték fel. Mindkettő szerint az aszpartinzulin mellett szignifikánsan jobb volt az életminőség és az elégedettségi szint, mint a humáninzulin-kezelés mellett ( $p < 0,01$ – $0,001$ ).<sup>2</sup>

A fentihez hasonló tanulmányban vizsgálták a kezeléssel való elégedettséget diabeteses gyermekek egy csoportján *Danne és mtsai*. Ebben a randomizált, prospektív tanulmányban két inzulinkezelési rezsim hatását hasonlították össze 26, 1-es típusú diabetesben szenvedő gyermekben (életkor 2,4–6,9 év). A bázisinzulin mindkét rezsimben humán NPH-inzulin, a bólus inzulin humán vagy analóg készítmény (aszpartinzulin) volt. Az aszpartinzulint vagy közvetlenül az étkezés előtt, vagy közvetlenül utána, míg a humán rövid hatású inzulint 30 perccel az étkezés előtt alkalmazták.

A PP vércukorszint-emelkedés (2,0 mmol vs. 1,6 mmol) nem különbözött szignifikánsan az aszpart és a humán inzulinrendszer mellett, és nem volt statisztikailag értékelhető különbség a fruktózamin és a HbA<sub>1c</sub>-szintek között sem (300 vs. 302  $\mu\text{g/ml}$  és 7,6% vs. 7,7%, NS). Sem a hypoglykaemiás reakciók kockázata, sem az átlagos inzulinigény (0,7 IU/ts kg) nem különbözött a két kezelési csoportban ( $p = 0,225$ ), és a napi inzulinigény sem változott a megfigyelési periódus alatt. A kezeléssel való elégedettségi pontszám nagyobb volt az aszpartinzullinnal kezelt csoportban, bár a különbség akkor érte el a szignifikanciát ( $p < 0,05$ ), amikor a kezelt gyermekek szüleit is bevonták a kérdőíves felmérésbe.<sup>4</sup>

Tanulmányozták az aszpartinzulin alkalmazhatóságát 2-es típusú diabetesben is. A vizsgálatok megerősítették az 1-es típusú diabeteses betegekben szerzett tapasztalatokat: a posztprandiális vércukorszintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az aszpart, mint a humán inzulin adása mellett. Egy itáliai tanulmányban az aszpartinzulint közvetlenül, míg a humán rövid hatású inzulint 30 perccel az étkezés előtt adták, és ebben az összehasonlításban a PP vércukorszintek 20%-os csökkenését találták ( $p = 0,034$ ) az aszpartkezelés mellett. Ezenkívül az aszpartinzulin injekciója után mind az inzulin-csúcs, mind a beadást követő 4 órás integrált inzulin-koncentráció szignifikánsan magasabb volt ( $p = 0,023$ , ill.  $p = 0,006$ ), mint a humán inzulin injekciója után.<sup>17</sup>

### Az aszpartinzulin alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban

Számos vizsgálatot végeztek arra vonatkozóan, hogy alkalmas-e az aszpartinzulin kisgyermekek és idős betegek, ill. várandós diabetikák kezelésére.

Diabeteses gyermekeken az inzulinanalógok alkalmazhatósága kezdetben azért volt kérdéses, mert

használatukat illetően nem állt rendelkezésre elegendő tapasztalat. A felnőtt betegekben szerzett kedvező tapasztalatok után azonban egyre több vizsgálatot végeztek gyermekeken és serdülőkön is. A jelenlegi terápiás ajánlások szerint a liszproinzulin korlát nélkül, az aszpartinzulin pedig 2 éves kor felett hivatalosan is alkalmazható (2 éves kor alatt nem végeztek vizsgálatot, emiatt az aszpartinzulin alkalmazását ebben az életkorban csak gondos orvosi ellenőrzés mellett javasolják). A glulizin analóg alkalmazási leírása szerint 6 éves kor alatt nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű tapasztalat.

A korábban már idézett vizsgálatokban az aszpartinzulin-kezelés semmiféle veszéllyel nem járt kisgyermekkorban sem. Ugyanakkor gyermekkori alkalmazásának van egy sajátos előnye: a készítmények gyorsan kialakuló hatása miatt megengedhető az étkezés utáni közvetlen adás is. Ez azért előnyös, mert gyermekek esetén gyakran bizonytalan, hogy az előírt szénhidrátból valóban mennyit is fogyasztanak majd el. Közvetlenül az étkezés után adva viszont az inzulint, a dózis az aktuális szénhidrát-bevitelhez igazítható.

Időskorban is vizsgálták az aszpartinzulin hatását: 60 és 85 év közötti életkorban lévő személyekben az aszpart adása ugyanolyan biztonságosnak bizonyult, mint fiatalabb életkorban. A humán rövid hatású inzulin és az aszpart közötti farmakokinetikai különbségek azonosak voltak azzal, mint amit a fiatal betegekben kimutattak.<sup>15</sup> Mivel az étkezési bizonytalanság nem csak gyermekkorban, hanem idős betegekben is előfordulhat, az aszpartinzulin étkezés utáni adása (a megfelelő dózismódosítással) ilyenkor is hasznos lehet.

Diabetesszel társult terhességben mind a liszpro-, mind az aszpartinzulin-kezeléssel kedvező tapasztalatokat szereztek. Ennek ellenére jelenleg az aszpart az egyetlen inzulinanalóg-készítmény, amelynek diabeteses várandósokban történő alkalmazását hivatalosan is engedélyezte az EMEA. Ennek oka az, hogy egy nagy, prospektív, randomizált tanulmányban az aszpartinzulin-kezelés mellett kedvezőbbek voltak a glykaemiás paraméterek (elsősorban a posztprandiális vércukorszintek), mint a humán rövid hatású inzulinkezelés mellett.

A tanulmányba összesen 322 diabeteses várandós (vagy a terhességet már a közeljövőben tervező) asszonyt soroltak be. A randomizált, multicentrikus, nyílt tanulmányban a betegek egyik csoportja (n=157) aszpart-, a másik csoport (n=165) humán rövid hatású inzulint kapott a főétkezések előtt, bázisinzulinként mindkét csoport NPH-készítményt alkalmazott. A súlyos, ill. a súlyos éjszakai hypoglykaemiák száma tendenciaszerűen kevesebb volt az aszpartinzulint alkalmazó csoportban (kockázatcsökkenés 52%, RR 0,48, 95%-os CI 0,20–1,43, NS). Az első és a harmadik trimeszter végén a PP vércukorszintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az aszpartkezelés mellett (p=0,003 és p=0,044).

Az aszpartinzulinnal kezelt csoportban 137, a másik csoportban 131 élvészülés volt, a perinatális mortalitás 14‰, ill. 22‰ volt. Az aszpartkezelés mellett hat, a humán inzulint alkalmazó csoportban kilenc esetben észleltek kongenitális malformációt. Koraszülés az esetek 20,3%-ában fordult elő az aszpart-, és 30,6%-ban a humáninzulin-kezelés mellett.<sup>10,16</sup>

Az aszpartinzulin hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták gesztációs diabetesben is. Egy randomizált, paralel-csoportos nyílt vizsgálatban 27 nőt beteget (akikben a cukorbetegséget a terhesség 18–22-ik hetében diagnosztizálták) vagy aszpart-, vagy humán rövid hatású inzulinnal kezelték, s követték a glykaemiás paraméterek alakulását a szülés utáni hatodik hét végéig. A HbA<sub>1c</sub>-szint nem különbözött a két csoportban a megfigyelési periódus végén. A tesztek során a vércukorszint változása a kiinduláshoz képest szignifikánsan kisebb volt az aszpartinzulin-kezelés mellett (p=0,003), és ebben a csoportban alacsonyabb volt a C-peptid szintje is (p=0,027). Az egyéb paraméterek, valamint a terhesség kimenetele szempontjából nem volt különbség a két kezelési csoportban.<sup>18</sup>

A közelmúltban az inzulinanalógok diabeteses terhességben történő alkalmazásáról hazai összefoglaló közlemény is megjelent.<sup>23</sup>

### Az aszpartinzulin alkalmazása inzulinpumpában

A rövid hatású inzulinanalógok alkalmasak a pumpával történő folyamatos szubkután infúziós kezelésre is. Az aszpartinzulin kevésbé hajlamos precipitálódásra, mint a liszpro vagy a humán rövid hatású inzulinok, ezért ideális készítmény a pumpakezelésre.<sup>19</sup>

Egy korai vizsgálatban *Bode és mtsai* igazolták, hogy az aszpartinzulin – fizikokémiai tulajdonságai alapján – alkalmas a pumpaterápiára.<sup>1</sup> Egy későbbi, fiatal 1-es típusú cukorbetegeken (életkor 8–21 év) végzett, randomizált vizsgálatban az aszpartinzulinnal végzett pumpakezelés jobb anyagcserehelyzetet biztosított, mint a gyors hatású analóggal és glargin bázisinzulinnal végzett bázis-bólus kezelési rendszer.<sup>6</sup>

*DeVries és mtsai* 11 hollandiai diabetescentrum 1-es típusú cukorbetegjeiben hasonlították össze az aszpartinzulinnal végzett pumpakezelés és az aszpart+NPH inzulint alkalmazó bázis-bólus kezelés eredményeit. A HbA<sub>1c</sub>-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a pumpakezelés mellett.<sup>5</sup> *Kerr és mtsai* a három gyors hatású inzulinanalóggal (liszpro, aszpart, glulizin) végzett pumpakezelés biztonságosságát vetették össze. Összesen 24 pumpakezelést végeztek *in vitro* laboratóriumi körülmények között, mindegyik analóggal 8-8 kezelést 5 napon át, és regisztrálták az inzulinok fizikokémiai tulajdonságaival, az oldat precipitálódásával összefüggésbe hozható technikai hibákat. A pumpákat és a katétert inkubátorba helyezték az 5 napos „futtatás” alatt, hogy minél jobban utánozzák a valódi kezelés körülményeit. Korai (48 órán belüli) veze-

tékelzáródást alig észleltek, a három inzulinanalóg között ilyen szempontból nem volt különbség. Késői (72 órán túli) elzáródás összesen 48 esetben fordult elő, leggyakrabban a glulizin-, és legritkábban az aszpartinzulin-infúzió mellett. Az elzáródások valószínűsége ezek alapján 40,9% (95%-os CI 28–55) volt a glulizin, 15,7% (8,1–28,1) a liszpro és 9,2% (4–19,5) az aszpartinzulinra nézve.<sup>14</sup>

Az aszpartinzulin pumpakompatibilitását, a kisebb precipitációs hajlamot alátámasztja egy közelmúltbeli megfigyelés is. *Seustius és mtsai* aszpartinzulin *in vitro* tárolása során, HPLC-módszerrel vizsgálták a degradációs termékek megjelenését az oldatban. Hétnapos tárolás után gyakorlatilag alig volt kimutatható degradációs termék az oldatban.<sup>21</sup>

Mindezek az eredmények megerősítik azt a nézetet, hogy az aszpartinzulin-analóg ideális készítmény a pumpakezelés számára.

### A klinikai eredmények összefoglalása

Az elmúlt tíz év során az aszpartinzulin klinikai alkalmazásával kapcsolatban nagyszámú tapasztalat gyűlt össze. Az eredmények az aszpartinzulin-analóg számos előnyös tulajdonságát bizonyították. Az analóg hatása a szubkután beadás után gyorsan kialakul, és így hatékony posztprandiális vércukorkontrollt biztosít. Elsősorban ennek tudható be, hogy a tanulmányok egy részében a HbA<sub>1c</sub> szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a rövid hatású humán inzulint alkalmazó bázis-bólus rendszerekben.

A másik kedvező és a tanulmányok döntő többségében konzekvensen igazolható eredmény az éjszakai hypoglykaemiás rosszullétek szignifikánsan ritkább előfordulása volt. Az ok nem teljesen világos. A legvalószínűbb magyarázat az, hogy a délutáni órákban, általában 18.00 óra körül kicsit korábban adott gyors hatású analógok hatástartama este tíz óra körül már biztosan véget ér, és így a hatás nem interferál az este beadott bázisinzulin hatásával (szemben a gyors hatású humán inzulinokkal, amelyek hypoglykaemizáló hatása kb. éjfélig eltart, és így a bázisinzulin vércukorcsökkentő hatása erre „rakódik rá”. Ennek következtében az inzulinszenzitív időszakban, éjjel 02.00–03.00 óra között gyakrabban alakul ki hypoglykaemia, mint a gyors, de rövid hatástartamú inzulinanalógok használata mellett).

Az aszpartinzulin gyorsan kialakuló hatása miatt az injekciózás és az étkezések között nincs szükség „kivárási időre”. Ugyanakkor, a rövidebb hatástartam miatt nincs szükség „közti érkezésekre” sem. Így a napirend lényegesen egyszerűbb, a kezelés során az *1. táblázatban* feltüntetett 10 időpont helyett napi 4 időpont betartása is elég. Mindez a napirendet rugalmasabbá teszi, és így javítja az életminőséget. Ezt a tanulmányok egy részében igazolták is.

(A tanulmányok egy kisebb hányadában az életminőség nem javult szignifikáns mértékben. Vélemé-

nyünk szerint ennek egyszerűen az az oka, hogy a betegek jelentős hányada nem tart „kivárási időt” a humán gyors hatású inzulinok alkalmazásakor, és ezzel az életvitel ugyan egyszerűbb, de a PP vércukorszintek lényegesen magasabbak. Az aszpartinzulin bevezetése tehát ilyen esetekben nem hoz észrevehető változást a napirendben, de szignifikánsan csökkenti a PP vércukorszinteket).

Az aszpartinzulin biztonsággal alkalmazható 1-es és 2-es típusú diabetesben, 2 év feletti életkorú gyermekekben és idős személyekben. A kedvező farmakokinetikai tulajdonságokat nem befolyásolja az obesitas, a máj- vagy vesebetegség. Előnyösnek bizonyult az aszpartinzulin használata terhességgel szövődött diabetesben és gesztációs diabetesben is. Jelenleg az aszpartinzulin az egyetlen gyors hatású inzulinanalóg, amelynek terhességben történő alkalmazását ajánlja az EMEA.

A pumpakezeléssel nyert eredmények azt bizonyítják, hogy az aszpartinzulin alkalmas az inzulinpumpával történő folyamatos infúziós kezelésre. Oldódási és stabilitási tulajdonságai alapján a jelenleg forgalomban lévő három gyors hatású inzulinanalóg közül ez a készítmény látszik a legbiztonságosabbnak, mivel a technikai szövődmények (precipitáció, kanülelzáródás) az aszpartinzulin alkalmazása mellett ritkábbak voltak, mint a másik két gyors hatású inzulinanalóg alkalmazása mellett.

Összességében elmondható, hogy az aszpartinzulin 10 évvel ezelőtti bevezetésével a diabetes terápiaja egy új, hatékony és biztonságos, a hypoglykaemiás reakciókat csökkentő, a glykaemiás paramétereket és az életminőséget javító gyógyszerrel gyarapodott.

### Irodalom

1. Bode BW, Strange P: Efficacy, safety and pump compatibility of insulin aspart used in continuous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**: 69-72.
2. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE: Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; **20**: 626-634.
3. Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR: Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; **17**: 371-375.
4. Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R, Moeller J, Deiss D: Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007; **8**: 278-285.
5. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masarei N, Heine RJ and the Dutch Insulin Pump Study Group: A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care* 2002; **25**: 2074-2080.

6. **Doyle E, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamnborlane WV:** A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1554-1558.
7. **Gerő L:** Inzulin-analógok kifejlesztésének és alkalmazásának elméleti háttere. *Diabetologia Hungarica* 1997; **5**: 13-18.
8. **Heller SR, Colagiuri C, Vaaler S, Wolffenbuttel BHR, Koelendorf K, Friberg HH, Windfeld K, Lindholm A:** Hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomized, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; **21**: 769-775.
9. **Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA:** Insulin analogs (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulins and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; **47**: 622-629.
10. **Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser G, Dunne F, Demidova I, Hansen A, Mersebach H:** Fetal and perinatal outcome in type 1 diabetes pregnancy : a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in 322 subjects. *Am J Obstetr Gynecol* 2008; **198**: 186.e1-186.e7.
11. **Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W:** Pharmacokinetics of insulin aspart on obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **60**: 469-476.
12. **Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, Friberg HH:** Pre-meal aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2005; **71**: 131-139.
13. **Jermendy Gy:** Aszpart-inzulin (Novo Rapid®). In: Gerő L, Jermendy Gy (szerk.): *Inzulinanalógok*. Medicina Zrt, Budapest, 2006; 37-51.
14. **Kerr D, Morton J, Whateley-Smith C, Everett J, Begley JP:** Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J Diab Sci Technol* 2008; **2**: 450-455.
15. **Krones R, Heise T, Basir S, Klein C, Kaiser M:** Time-action profile of insulin aspart and human regular insulin in elderly and middle-aged subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; **47(Suppl.1)**, A266.
16. **Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A:** Maternal glycaemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy. A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007; **30**: 771-776.
17. **Perriello G, Pampanelli S, Porceklatti F, Avogaro A, Bosi E, Petrella G, Squatrito S, Furneri S, Marra G, Vitali L, Previti M, Cucinotta D:** Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 2005; **22**: 606-611.
18. **Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L:** Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2007; **24**: 1129-1135.
19. **Poulsen C, Langkjaer L, Worsoe C:** Precipitation of insulin products used for continuous insulin infusion. *Diabetes Tech Ther* 2005; **7**: 142-150.
20. **Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L:** Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23**: 583-588.
21. **Senstius J, Dajic M, Rolsted H:** In vitro stability of insulin aspart 100 U/ml during use in continuous subcutaneous insulin infusion. Documentation for in-use beyond 48 hours. *Diabetes* 2009; **58(Suppl.1)**: PO-432.
22. **Tamas G, Marre M, Astorga R, Dedow I, Jacobsen J, Lindholm A:** Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimized insulin aspart or human insulin in a randomized multinational study. *Diab Res Clin Pract* 2001; **54**: 105-114.
23. **Tamás Gy, Kerényi Zs:** Inzulinanalógok és terhesség. *LAM* 2009; **19**: 743-751.

Levelezési cím: Dr. Gerő László  
 Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika  
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.  
 E-mail: gero@bell.sote.hu



# A FABRY-KÓR ÉS AZ ENZIMPÓTLÓ KEZELÉS

Dr. Reismann Péter,<sup>(1)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1,2)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A Fabry-kór X-kromoszómához kötött lizoszóma tárolási megbetegedés, amelynek hátterében a GLA gén zavara okozta csökkent vagy hiányzó  $\alpha$ -galaktozidáz enzimaktivitás áll. Az enzimhiány miatt a glikoszfinbolipid felszaporodik az erek endotheliumában, a vesesejtekben, a szívizomszövetekben és az idegsejtekben. A Fabry-kór progresszív, életet veszélyeztető megbetegedés, amelynek első tünetei már gyermekkorban megjelennek, és a fiatal felnőttkorra kialakuló súlyos szövödményei korai halálhoz vezetnek. A Fabry-kór oki kezelésére fejlesztették ki az enzimpótló kezelést (agalsidase  $\alpha$  és  $\beta$ ). Az összefoglaló közlemény áttekintést nyújt a Fabry-kór kórleletánáról, tüneteiről, az enzimpótló kezelés eddigi eredményeiről.

**Kulcsszavak:** Fabry-kór, enzimpótló kezelés, glikoszfinbolipid, galaktozidáz

Reismann P, Tulassay Zs: Fabry's disease and enzyme replacement therapy

**SUMMARY:** Fabry's disease is an X-linked lysosomal storage disorder caused by abnormalities in the GLA genes, which leads to a decreased or absent  $\alpha$ -galactosidase enzyme activity. Due to the enzyme defect there is an abnormal accumulation of glycosphingolipids in vascular endothelium, in renal cells, myocardial cells and in neurons. Fabry's disease is a progressive and life-threatening disorder that's first symptoms typically present during childhood, with age severe complications cause premature death. Enzyme replacement therapy was developed as the causal therapy of the disorder (agalsidase  $\alpha$  and  $\beta$ ). The review briefly summarize the pathophysiology of Fabry's disease, clinical signs and symptoms and the results of the enzyme replacement therapy.

**Key words:** Fabry's disease, enzyme replacement therapy, glycosphingolipid, galactosidase

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 71–76.

A lizoszóma tárolási rendellenességek (LTR) ritka, örökletes kórképek. A betegségcsoport megközelítőleg 40 anyagcserehibát foglal magában, amelyek patofiziológiai háttere hasonló. A tárolási rendellenességek kialakulása genetikai mutációk következménye. A rendellenességek alapja specifikus enzimműködési zavar, amelynek következtében a sejten belül jellegzetes makromolekula halmozódik fel. A lizoszóma tárolási rendellenességeket a felhalmozódó szubsztát alapján csoportosítják. A Fabry-kór a sphingolipidosok közé tartozik.<sup>22</sup>

Az Anderson–Fabry-kór (továbbiakban Fabry-kór, Online Mendelian Inheritance In Man [OMIM] szám: 301500) X-kromoszómához kötött lizoszóma tárolási megbetegedés, amelynek hátterében az alfa-galaktozidáz-A enzim hiánya áll.

A megbetegedést egymástól függetlenül elsőként 1898-ban közölte két bőrgyógyász. Az angol *William Anderson*, valamint a német *Johannes Fabry* a betegekről írt esetiportban a megbetegedést a jellegzetes bőrtünet alapján „angiokeratoma corporis diffusum”-nak nevezte el.<sup>1,10</sup> 1947-ben ismerték fel, hogy a kórkép a lizoszóma tárolási rendellenességek

közé tartozik. 1967-ben azonosították a megbetegedés kiváltó okaként az alfa-galaktozidáz enzim zavarát. Az 1970-es években kezdődtek az enzimpótló kezelési vizsgálatok, majd 2001-ben törzskönyvezték a rekombináns technológiával előállított enzimeket a Fabry-kór kezelésére,<sup>16</sup> amelyek 2003 óta hazánkban is elérhetők.

A Fabry-kórt korábban csak férfiakban jelentkező igen ritka megbetegedésnek tartották. Az ezzel foglalkozó epidemiológiai tanulmányok 1:40000–117000 gyakoriságot mutattak.<sup>18</sup> Valószínű azonban, hogy a Fabry-kórt több esetben nem ismerjük fel. Meglepő előfordulási gyakoriságot mutatott egy, az újszülöttek alfa-galaktozidáz enzimaktivitását vizsgáló tanulmány, amely 1:3100 fiú csecsemő gyakorisággal mutatott ki mutációt az enzimet kódoló génszakaszban. Ugyanakkor enzimhiánnyal járó, klinikai tüneteket okozó mutáció mindössze egy csecsemőben jelentkezett, a többi mutáció csupán csökkent enzimaktivitással járt.<sup>30</sup> A hemodialízisre szoruló végstádiumú férfi vesebetegek között a Fabry-kór 0,2–1,2%-os gyakorisággal fordul elő, míg a kriptogén stroke-ot szenvedett férfiak között akár 3–4%-os gyakorisággal is

oki tényező lehet ez a lizoszóma tárolási rendellenesség.<sup>14,23</sup> A Fabry-kór incidenciája alapján hazánkban körülbelül 100 férfit érinthet a tárolási megbetegedés; a felismert esetek száma azonban jóval kisebb. A változatos klinikai kép miatt a pontos kórisme akár éveket késleltethet.<sup>21</sup>

## Genetika és kórélettan

A betegség genetikai oka a GLA génben (Xq22.1) megjelenő mutáció. A GLA gén 12 kb hosszú, és 7 exont tartalmaz, amely 429 aminosavat tartalmazó glikoprotein enzimet kódol. Ma már több száz mutáció ismert ezen a génszakaszon, amelyek többsége pontmutáció, de előfordul nagyobb deléció, inzerció is. A „működésvesztés”-sel (loss of function) járó mutációk okozzák a klasszikus Fabry-kórt. Leírtak azonban már több olyan mutációt is, amely a fehérjében aminosav-cserét, és ezáltal csökkent enzimaktivitást okoz. E genetikai eltérések állnak a Fabry-kór késői variánsa és enyhébb formái mögött.<sup>25</sup>

A Fabry-kór nemcsak férfiakra jellemző megbetegedés. A kór megjelenhet hordozó nőkben is, ennek hátterében a véletlenszerű X-kromoszóma-inaktiváció állhat. A véletlenszerű X-inaktiváció okozza azt, hogy női Fabry-kór meglehetősen változatos klinikai képpel jár. A női Fabry-kórra általában az a jellemző, hogy a férfiakhoz képest későbbi életkorban kezdődik, lehet oligoszimptomás vagy tünetmentes is, de előfordul klasszikus tünetekkel járó hemizigóta női Fabry-kór is. (Az első tünet megjelenése férfiakban 5–9. év, nőkben 9–13. év).<sup>16,36</sup>

Az  $\alpha$ -galaktozidáz enzim hiánya miatt a semleges glikoszfinbolipidek közül a globotriaoszilceramid (GL-3) és a galaktozilceramid számos sejtben felszaporodik. Kismértékű maradék enzimaktivitás (5–10%) már elegendőnek tűnik ahhoz, hogy megelőzze a klinikai tüneteket okozó globotriaoszilceramid-felhalmozódást.<sup>4</sup> A tünetek és a klinikai kép kialakulásáért mai ismereteink szerint három fő kórélettani tényező felelős:

1. A szfinbolipid-felhalmozódás sejtkárosodást okoz.
2. Az érintett sejtek környezetében helyi gyulladás alakul ki, és a kötőszövet felszaporodik. Ezek együttesen szöveti és szervi károsodáshoz vezetnek.
3. A Fabry-kórban döntő az érendothelium érintettsége, amelynek károsodása a kiserek szűkületéhez vezet, és ez következményes szöveti, szervi hipoperfúziót-ischemiát okoz.

## Klinikai kép

### Idegrendszeri tünetek

A neuropathiás fájdalom a Fabry-kórnak gyakran az első tünete. Már kora gyermekkorban megjelenhet.

Két típusa ismert, az akroparesztézia és a Fabry-krisis. Hátterében a vékony, nem mielinizált idegsejtek károsodása áll. Az akroparesztézia a tenyéren és a talpon megjelenő állandó égő, zsibbasztó jellegű fájdalom. A Fabry-krisis (intenzív epizód jellegű fájdalom) hirtelen fellépő, erős, kínzó, égető fájdalom, amely szintén a végtagokból indul ki, és proximális irányba terjed. Az epizódfájdalmak gyakran napokig is eltarthatnak, lázzal és gyorsult sülyedéssel járnak. A Fabry-krisis fájdalmait a fizikai aktivitás, a meleg, a stressz vagy az időjárás-változás válthatja ki. A perifériás érzőidegek pusztulásával párhuzamosan a fájdalom az életkor előrehaladtával csökken.

A perifériás neuropathia másik megjelenési formája az autonóm kóros működés, amelynek részjelensége a hipo- vagy anhidrózis (izzadási képtelenség), ortosztatikuss hypotonia, bélmotilitási zavarok (hasmenés, puffadás, hányinger, étkezés utáni hasi fájdalom).

A perifériás idegi érintettségen túl Fabry-kórra jellegzetes a fiatal felnőttkorú jelentkező központi idegrendszeri károsodás. Jellegzetes a visszatérő átmeneti ischaemiás attack (TIA), de nem ritka az ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke, a fehérállományi és szubkortikális lakunáris infarctus. Az érintett agyi területektől függ a kialakuló klinikai kép. A leggyakrabban a hátsó agyi keringés területe érintett.

A Fabry-kór megközelítőleg húszszorosára növeli a központi idegrendszer érrendszeri károsodásának kockázatát az átlagos népességhez képest. Az agyi keringési szövődmények hátterében részben az érendothelium károsodása, másrészt a fokozott véralvadás okozta átáramlási zavar állhat.

Gyakori továbbá a fokozatos halláskárosodás, a tinnitus megjelenése, amelynek súlyossága a központi, illetve a perifériás idegi károsodástól egyaránt függ.<sup>15</sup>

### Bőrtünet – angiokeratoma

A Fabry-kórra jellegzetes az angiokeratomák megjelenése. Az angiokeratomák sötétvörös teleangiectasiákkal tarkított, hiperkeratotikus felszínű papulák, amelyek legtípusosabb megjelenési területe a köldök és a térd közötti testfelszín. Az érintett férfiak 40%-ában jelenik meg a tünet, a kor előrehaladtával számuk és méretük növekszik. Angiokeratoma más tárolási megbetegedésekben is megjelenhet, mint például fucosidosisban vagy mannosidosisban.<sup>20</sup>

### Szemészeti tünet – cornea verticillata

A corneahomály típusos tünete a Fabry-kórnak, majd minden érintett férfiban és az érintett nők többségében megjelenik. Réslámpás vizsgálattal felismerhető, az éleslátást nem befolyásolja. Az elkülönítő kórismében figyelembe kell vennünk, hogy a corneahomály számos gyógyszer mellékhatásaként is megjelenhet (pl. amiodaron, chloroquin).<sup>19</sup>

## Veseérintettség

A GL-3 már embriókorban elkezdi felhalmozódni a vese ereinek endotheliumában, a tubuláris, glomeruláris, valamint podocytasejtekben. A veseműködési zavar már kora gyermekkorban vagy serdülőkorban jelentkezik, progresszív jellegű. Első tünetei közül kiemelendő a microalbuminuria, a proteinuria, a csökkent vizeletkoncentrálási képesség és a lipiduria. A vizeletüledékekben megjelenő, polarizációs mikroszkóp alatt jellegzetes képet adó „máltai kereszt” formájú lipidcseppek típusosak. A diabeteses nephropathiához hasonlóan kezdetben glomeruláris hiperfiltráció jelentkezik, majd a nefronok progresszív pusztulásával a veseműködés folyamatosan romlik. A harmadik és negyedik évtizedre kialakul a végstádiumú vesebetegség, amely vesepótló kezelést vagy szervátültetést igényel.<sup>28</sup>

## Szívérintettség

A szívizomsejtekben a vesesejtekhez hasonlóan a GL-3 jelentősen felhalmozódik, ami korán okoz kardiológiai tüneteket. A szívizom-hypertrophia mellett fokozott kötőszövet-felzaporodás is részt vesz a kóreltani elváltozásokban. A korai tünetek közé tartozik a sinuscsomó érintettsége, az ingerületvezetési zavarok, amelyek az EKG-n a P-R távolság csökkenése, atrioventrikuláris blokk és sinuscsomó-betegség képében jelentkeznek. A hirtelen kialakuló arrhythmíák (mind bradycardia vagy kamrai tachycardia) hirtelen halált is okozhatnak. A koszorúereket is érintő endotheliomkárosodás ischaemiás szívbetegséget okoz, angina pectorishoz, szívizom-infarctushoz vezethet. A Fabry-kórra jellegzetes a korán megjelenő, koncentrikus balkamra-hypertrophia diasztolés kóros működéssel. Ismeretlen kórokú balkamra-hypertrophia hátterében egyes tanulmányok 3,12%-os gyakorisággal Fabry-kórt kórisméztek. A hypertrophia mellett jellegzetes a mitrális billentyű elégtelensége is.<sup>27,29</sup>

## Egyéb tünetek

Fabry-kórban a fájdalom mellett a fáradtság, a csökkent fizikai terhelhetőség a leggyakoribb panasz. Ennek oka a perifériás idegrendszeri eltérés, az izzadási képtelenség és a szívérintettség együttesen.

Fabry-kórra jellegzetes lehet az arc morfológiai elváltozása is. A beteg egy részénél közepes vagy súlyos obstruktív légúti szűkület alakul ki. Az autonóm idegrendszeri zavar miatt gyomor-bélrendszeri rendellenesség (hasmenés, gyomorürülési zavar, hányinger-hányás, hasi fájdalom, étkezés utáni puffadás) jelentkezhet, ami szignifikáns mértékben rontja az életminőséget. A Fabry-kórt elemző tanulmányok a fenti tünetek mellett kiemelik még az osteopenia, a szubklinikus hypothyreosis, az oligozoospermia, valamint az alsó végtagi lymphoedema előfordulását.<sup>11,25</sup>

A fiatal felnőttkorban megjelenő, súlyosbodó vese-, szív- és agyi keringési szövődmények korai halálhoz vezetnek, klasszikus Fabry-kórban szenvedő férfiaknak 20 évvel rövidebb az átlagéletkora. A hordozó nőkben 15 évvel korábban következik be a halál.<sup>21</sup>

## Kórisme

A kórisme felállítása sokszor éveket-évtizedet késleltethet, mert a panaszok és a tünetek nem típusosak, és az orvosok ritkán gondolnak a Fabry-kórra.<sup>7</sup> A kórisméhez segíthet a kisgyerekkorban hirtelen jelentkező, epizódoszerű ismeretlen okú fájdalom, alsó végtagi krónikus fájdalom, a csökkent fizikai aktivitási képesség, a csökkent izzadás, az angiokeratoma. Jellegzetes lehet a corneahomály. Fiatal felnőttkorban proteinuria, hypertrophias cardiomyopathia, illetve TIA halmozódása keltheti fel a klinikus gyanúját.

A kórisméhez az enzimhiány igazolása, valamint a génmutáció molekuláris genetikai módszerekkel való kimutatása szükséges. Az  $\alpha$ -galaktozidáz-A enzim aktivitás perifériás vérből izolált leucocytából, bőrfibroblast-kultúrából, plazmából, esetleg szárított vérésepekből határozható meg. A 20% alatti enzimaktivitás kórjelző értékű.<sup>16</sup> Az emelkedett GL-3-koncentráció mérhető a plazmában és a vizeletben.<sup>25</sup>

## Kezelés

### Tüneti kezelés

A Fabry-kórra jellemző a protrombotikus állapot, a megnövekedett stroke-kockázat, ezért thrombocytá-aggregációs kezelés javasolt. A veseelégtelenség progressziójának lassítására az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók adása, valamint a normotónia elérése szükséges. A végstádiumú veseelégtelenség állapotában a rendszeres dialízis vagy veseátültetés jelenthet megoldást. A neuropathiás fájdalom csökkentésére alkalmas lehet a carbamazepin, a lamotrigin, a gabapentin, a nem-szteroid gyulladásgátlók. A különböző arrhythmíák kivédése céljából pacemaker-beültetés alkalmazható. A betegség gyakran másodlagos depresszióval társul, ennek kezelésére a szokásos antidepresszáns gyógyszerek adhatók. Az angiokeratomák száma lézerkezeléssel csökkenthető.

### Enzimpótló kezelés

*De Duve* és *Wattiaux* már 1966-ban felvetette azt, hogy bizonyos lizoszóma tárolási rendellenességekben a hibás enzim helyettesítése sikeres lehet.<sup>5</sup> 1973-ban *Brady* és *munkatársai* alkalmaztak elsőként tisztított galaktozidáz enzimkivonatot Fabry-kór kezeléséhez.<sup>3</sup> Európában 2001 óta két, rekombináns technikával előállított humán  $\alpha$ -galaktozidáz-A kezelés engedélyezett a Fabry-kór oki kezelésére: az agalsidase- $\alpha$  (Replagal, Dhire Human Genetic Therapies), ame-

lyet olyan módosított humán sejttenyészetből nyernek, amely a galaktozidáz gént nagyobb mértékben expresszálja, illetve az agalsidase- $\beta$  (Fabrazyme, Genzyme), amelyet kínai hörcsög petefészkeinek sejttenyészetéből nyernek. A kezelés intravénás infúzió formájában történik, amely során kéthetente egy alkalommal 0,2 mg/ttkg agalsidase- $\alpha$ -t vagy 1 mg/ttkg agalsidase- $\beta$ -t adnak. Az enzimpótló kezelést (enzyme replacement therapy: ERT) mint a Fabry-kór oki terápiáját számos klinikai végpont szempontjából vizsgálták az ezzel foglalkozó tanulmányok.<sup>24</sup>

A rendszeres enzimpótló kezelés mérsékli a plazma megnövekedett GL-3-szintjét. Egy 3 főt magába foglaló tanulmányban a növelt dózisú (3 mg/ttkg) agalsidase- $\beta$ -kezelés már az első infúziót követően normálissá tette a plazma GL-3-szintet.<sup>6</sup>

A rendszeres ERT a különböző szervekben felhalmozódott GL-3-t szintén képes csökkenteni. A szöveti GL-3-csökkenést a kezelés indítása előtti, illetve a megfigyelési idő végén vett biopsziás minták összehasonlítása alapján ítélték meg.

A betegek nagy részében a vese különböző sejtjeinek GL-3-szintje agalsidase- $\beta$ -kezelés hatására a normális szintre csökken. Ez alól a podocyta kivétel, ahol bár látható volt a szfingolipid szintjének csökkenése, a GL-3 teljesen nem tűnt el.<sup>9,12,31</sup>

Az ERT hatására mind a szívizom, mind a bőr endotheliumában jelentősen csökkent a GL-3-felhalmozódás.<sup>12</sup>

A rendszeres ERT a neuropathiás fájdalmakat is mérsékli. Az ezzel kapcsolatos vizsgálatok azt mutatták, hogy a betegek túlnyomó többségében mind a fájdalom erőssége, mind gyakorisága csökkent a kezelés hatására. Egyes betegeknél olyan mértékű javulás mutatkozott, hogy az enzimpótlást követően képesek voltak elhagyni a fájdalomcsillapítókat, vagy csökkenteni a fájdalomcsillapító gyógyszerek adagját, mérsékelni azok rendszeres szedését.<sup>13,34</sup> Gyermeknél a gyomor-bélrendszeri panaszokat is szignifikáns mértékben javította a kezelés.<sup>35</sup>

Az időben elkezdett enzimpótló kezelés feltehetőleg képes stabilizálni a veseműködést. Erre utalnak azon vizsgálatok eredményei, amelyek a vese glomerulus filtrációs rátájának (GFR) változását mérték az enzimpótló kezelés hatására. Az eredmények azt mutatták, hogy a normális veseműködés vagy korai vesekárosodás idején elkezdett enzimpótlás éveken át képes stabilizálni a GFR-t.<sup>2,9</sup> Előrehaladott vesebetegség esetén azonban úgy tűnik, hogy a veseműködés további romlását az enzimpótló kezelés sem képes megállítani, habár a GFR-csökkenés mértéke lassulhat a kezelés hatására.<sup>26,33</sup>

A Fabry Outcome Survey 5 éves ERT-t vizsgáló tanulmányának eredménye szerint az enzimpótlás megelőzi a szívizom-hypertrophia kialakulását, illetve a már megvastagodott szívizomfal vastagságát mérsékeli.<sup>17</sup> A szívizomműködés, illetve a beteg terhelhetősége kismértékben javulhat az enzimpótlás hatására.<sup>24</sup>

Eddig Fabry-kórban egy olyan randomizált, kontrollált tanulmányt végeztek, amely az enzimpótló kezelés kemény végpontra gyakorolt hatását vizsgálta. Az enzimpótló kezelés csökkentette az elsődleges, összetett végpont megjelenését, azaz a gyorsan romló veseműködés, a végstádiumú veseelégtelenség, a szívritmuszavar, az ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, az agyi keringési történés vagy halál előfordulását. Az enzimpótló kezelés kockázatsökkentő hatása nagyobb volt a jobb ( $>55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) GFR esetében. A proteinuria jelentős mértékben növelte az elsődleges végpontok kialakulásának kockázatát.<sup>1</sup>

A kezeléssel összefüggő mellékhatás általában enyhe, a leggyakoribb panasz az infúziót követő láz vagy rigor. A betegek nagy részében az enzimmel szemben IgG típusú immunglobulin jelenik meg a keringésben, amely az enzim hatékonyságát csökkentheti.<sup>24</sup>

Mindössze egy összehasonlító vizsgálat eredménye ismert, amely a két elérhető enzimmészítmény hatásosságát vetette össze. A vizsgálatban mindkét enzimmészítményt azonos dózisban (0,2 mg/ttkg) adták. A 2 éven át tartó vizsgálat nem mutatott különbséget a két készítmény között. Egyik kezelés sem csökkentette a balkamra-hypertrophiát, a proteinuriát, nem mérsékelt a fájdalmat, annak ellenére, hogy a vizelet és a plazma GL-3-szintje hasonló mértékben csökkent mindkét csoportban. A kezelés mellett kimutatható progresszió szintén hasonló arányban fordult elő az agalsidase- $\alpha$  és az agalsidase- $\beta$  csoportban. A progresszió azokban a betegeknél mutatkozott, akiknek a veseműködése, a GFR alapján, már a kezelés előtt is csökkent volt. Megjegyzendő, hogy a vizsgálatban alkalmazott 0,2 mg/ttkg dózis az agalsidase- $\alpha$ -készítmény terápiás dózisa, míg az agalsidase- $\beta$  terápiás adagja a vizsgálatban adott dózis ötszöröse (1 mg/ttkg). Nem ismert, hogy nagyobb dózis alkalmazása mellett vajon mutatkozik-e különbség a két enzimmészítmény között.<sup>32</sup>

Magyarországon 2003 óta van lehetőség enzimpótló kezelés bevezetésére Fabry-kórban. A hazai tapasztalatainkról *Rákóczi és munkatársai* közleményében olvashatunk.<sup>21</sup>

A kezeltlen Fabry-kór progresszív megbetegedés, többszervi elégtelenséghez és korai halálhoz vezet. A szerteágazó klinikai tünetek miatt a betegek gondozása multidiszciplináris megközelítést igényel. Kezelésében a tüneti szerek mellett már lehetőség van az enzimpótlásra is. Az eddigi tanulmányok azt mutatják, hogy az enzimpótlás legkedvezőbb hatása akkor érvényesül, ha a szervkárosodások még nem jelentkeztek, vagy csak enyhe fokúak. Az előrehaladott szervkárosodás esetén az enzimpótlás már érdemi javulást nem nyújt, szervkárosodást nem tudja visszafordítani. A kezelés fő célja, a késői szövödmények megelőzése, vagy kialakulásuk lassítása. Nemzetközi szakértői csoport nemrég közzétett útmutatója szerint férfiban jelentkező Fabry-kórban a kórisme felállítá-

sát követően indokolt az enzimpótló kezelés. Fiúgyermeknél a tünetek jelentkezésekor, nőknél szintén a tünetek jelentkezésekor vagy a szervi működésromlás felismerésekor javasolt az ERT bevezetése.<sup>8</sup>

Belgyógyászaton megjelenő betegeknel az elkülönítő kórisme szempontjából Fabry-kórra kell gondolnunk fiatal férfi ismeretlen okú korai stroke-ja, TIA megjelenése, ismeretlen kórokú romló veseműködés, proteinuria esetén, ismeretlen okú balkamra-hypertrophia, angiokeratoma vagy corneahomály felismerésekor.

## Irodalom

1. Anderson W: A case of „angiokeratoma”. *Br J Dermatol* 1898; **10**: 113-117.
2. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ, Fabry Disease Clinical Trial Study Group: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 77-86.
3. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM, Dekaban AS: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified ceramide-trihexosidase in Fabry's disease. *N Eng J Med* 1973; **289**: 9-14.
4. Clarke JT: Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 425-433.
5. De Duve C, Wattiaux R: Function of lysosomes. *Annu Rev Physiol* 1966; **28**: 435-492.
6. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, Gass A, Winston J, Dikman S, Fallon JT, Brodie S, Stacy CB, Mehta D, Parsons R, Norton K, O'Callaghan M, Desnick RJ: A phase ½ clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 711-722.
7. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, Banikazemi M: Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 2007; **30**: 184-192.
8. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR: Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; **8**: 539-548.
9. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ, International Collaborative Fabry Disease Study Group: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Eng J Med* 2001; **345**: 9-16.
10. Fabry J: Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilis* 1898; **43**: 187-200.
11. Faggiano A, Pisani A, Milone F, Gaccione M, Filippella M, Santoro A, Vallone G, Tortora F, Sabbatini M, Spinelli L, Lombardi G, Cianciaruso B, Coloa A: Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4319-4325.
12. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N: Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 1547-1557.
13. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M: Enzyme replacement therapy improves function of C-, A $\delta$ , and A $\beta$ -nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; **62**: 1066-1072.
14. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, Pagliardini S, Spada M, Demmelbauer K, Lorenz M, Hauser AC, Koffler HJ, Lhotta K, Neyer U, Pronai W, Wallner M, Wieser C, Wiesholzer M, Zödl H, Födinger M, Sunder-Plassmann G: Result of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1323-1329.
15. Low M, Nicholls, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, Mitchell P, Becker G: Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007; **37**: 436-447.
16. Martins AM, D'Aémeida V, Kyosen SO, Takata TE, Delgado AG, Goncalves AM, Benetti FCC, Martini FD, Biagini G, Pimentel H, Abensur H, Guimaraes HC, Gomes JG, Sobral NJ, D'Almeida LO, Carvalho LR, Harousse MB, Maldonado MC, Nascimento OJ, Montoril PS, Bastos RV: Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. *J Ped* 2009; **155**: S19-31.
17. Mehta A, Beck M, Elliot P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT, Fabry Outcome Survey Investigators: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; **374**: 1986-1996.
18. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M: Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; **34**: 236-242.
19. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A: Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; **33**: 164-168.
20. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morrell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta AB, FOS Investigators: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007; **157**: 331-337.
21. Rákoczi É, Görögh S, Grubits J, Erdős M, Garzuly F, Hahn K, Bencsik K, Vécsei L, Trinn Cs, Kristóf É, Mogyorósy G, Tóth B, Maródi L: A Fabry-kór molekuláris patológiája és klinikai megjelenési formái. *Orv Hetil* 2007; **148**: 1087-1094.
22. Reismann P, Tulassay Zs: Lizoszoma tárolási rendellenességek kezelési lehetőségei. *Orv. Hetil* 2008; **149(25)**: 1171-1179.
23. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogen stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; **366**: 1794-1796.
24. Schaefer RM, Tytki-Szymanska A, Hilz MJ: Enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Drugs* 2009; **69**: 2179-2205.

25. **Schiffmann R:** Fabry disease. *Phar Ther* 2009; **122:** 65-77.
26. **Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO:** Long-term therapy with agalsidase alpha for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21:** 345-354.
27. **Senecal M, Germain DP:** Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestation in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet* 2003; **63:** 46-52.
28. **Sessa A, Meroni M, Nattini G, Maglio A, Brambilla PL, Bertella M, Nebuloni M, Pallotti F, Giorgano F, Bertagnolio B, Tosoni A:** Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2001; **24:** 66-70.
29. **Shah JS, Elliot PM:** Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 2005; **94:** 11-14.
30. **Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzone A, Desnick RJ:** High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; **79:** 31-40.
31. **Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick RJ, O'Callaghan M:** Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; **119:** 524-529.
32. **Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, Aerts JMFG, Hirth A, Hollak VEM:** Treatment of Fabry disease: Outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007; **2:** e598.
33. **West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, Barshop BA, Rhead W, Mensah R, Ries M, Schiffmann R:** Agalsidase alpha and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20:** 1132-1139.
34. **Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP, International Fabry Disease Study Group:** Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; **75:** 65-74.
35. **Wraith JE, Tytki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, Germain DP:** Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in paediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008; **152:** 563-570.
36. **Zarate YA, Hopkin RJ:** Lysosomal storage disease 3 Fabry's disease. *Lancet* 2008; **372:** 1427-1435.

Levelezési cím: Dr. Reismann Péter  
 Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.  
 E-mail: reismann@freestart.hu

# AZ IZOLÁLT AMBULÁNS VAGY „ÁLCÁZOTT” HYPERTONIA

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az álcázott hypertonia szindróma normális rendelőben mért és emelkedett rendelőn kívüli vérnyomást jelent. Gyakorisága a teljes lakosságban mintegy 10%, de lényegesen gyakrabban fordul elő fiatalabbakban, férfiakban, stresszes körülmények között élő, fizikailag aktív, dohányzó vagy rendszeres alkoholfogyasztó, elhízott, kardiometabolikus szindrómás vagy 2-es típusú diabéteses betegekben. Az „álcázott vérnyomás-emelkedés jelensége” előfordul a kezelt hypertóniások körében is. Valamennyi rendelkezésre álló bizonyíték arra utal, hogy az álcázott hypertonia jelentős kardiovaszkuláris és renális kockázattal jár. E betegek rendelői vérnyomása általában az emelkedett normális tartományban van, ezért a kockázati tényezők jelenlétében a rendszeres vérnyomás-önmérés, kétséges esetben ABPM javasolt. A hypertonia felismerése és megfelelő beállítása a teljes lakosság körében világszerte elégtelen. Ez az állítás még inkább érvényes az álcázott hypertóniásokra.

**Kulcsszavak:** álcázott hypertonia, ABPM, kardiovaszkuláris kockázat

Alföldi S: MASKED HYPERTENSION SYNDROME

**SUMMARY:** Masked hypertension syndrome is defined by normal office and elevated out of office blood pressure. Its prevalence is about 10% in the population, but it is more prevalent in younger, male, stressed, physically active, smoking or regular drinking persons or in obese patients with cardiometabolic syndrome or type 2 diabetes. Masked blood pressure elevation phenomenon can occur in treated hypertensive patients too. Masked hypertension is associated with high cardiovascular and renal risk. Office blood pressure of these patients is in the high normal range and in the presence of risk factors regular home or in ambiguous cases ambulatory blood pressure monitoring is needed for the diagnosis. The awareness and control of hypertension is insufficient in the population worldwide. This is more concerned to the patients with masked hypertension.

**Key words:** masked hypertension, ABPM, cardiovascular risk

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 77–79.

A magas vérnyomás felosztása során az utóbbi években számos új alsztály született. Ezek között a legújabb az álcázott hypertonia szindróma, amelyet elsőként Thomas Pickering írt le 2002-ben,<sup>9</sup> ami normális rendelőben mért és emelkedett rendelőn kívüli vérnyomást jelent. Mivel ez gyakran elkerüli a kezelőorvos figyelmét, ezért kapta az álcázott hypertonia elnevezést. Valamennyi rendelkezésre álló bizonyíték arra utal, hogy az álcázott hypertonia jelentős kardiovaszkuláris és renális kockázattal jár.

Az álcázott hypertonia meghatározása szerint a rendelőben mért vérnyomás <140/90 Hgmm, míg a nappali órákban mért ambuláns vérnyomás  $\geq$ 135/85 Hgmm (1. ábra).

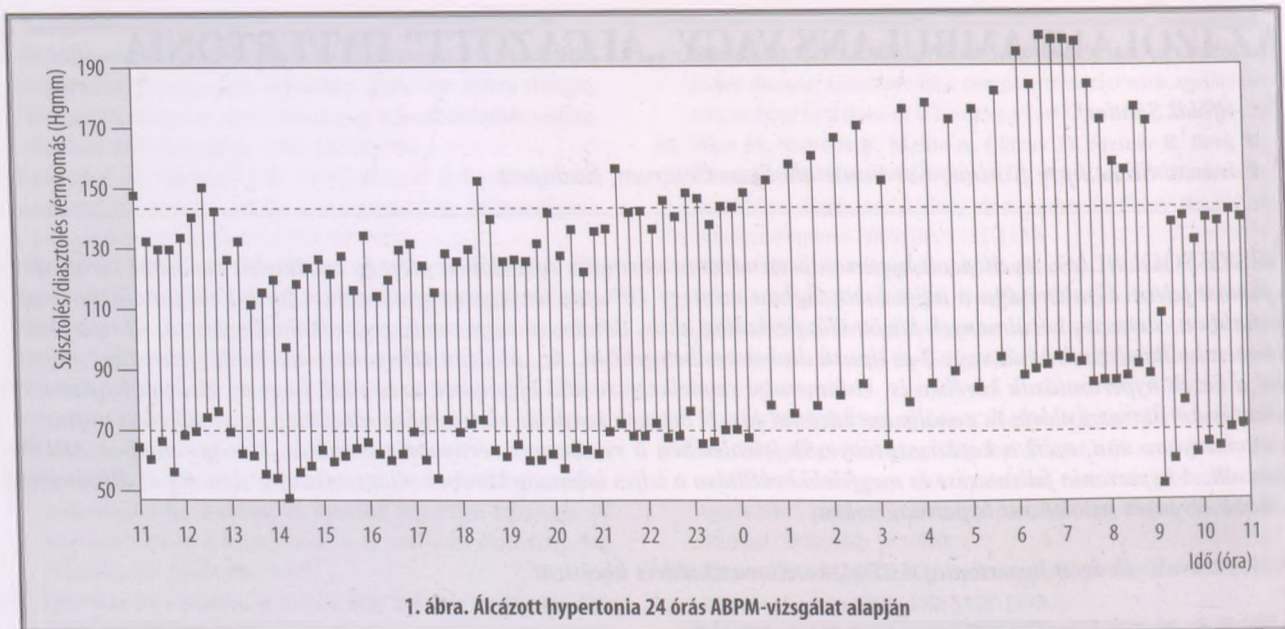
Mivel ez a „fehéreköpeny-hypertonia” ellentéte, ezért „fordított fehéreköpeny-hypertóniának” vagy „izolált ambuláns hypertóniának” is nevezik. Az Európai Kardiológus Társaság és az Európai Hypertonia Társaság közös ajánlásában az izolált ambuláns hypertóniát a következőképpen határozta meg: folyamatosan normális rendelői vérnyomás (<140/90

Hgmm), emelkedett 24 órás ABPM- (125–130/80 Hgmm) vagy otthoni (130–135/85 Hgmm) vérnyomásértékek mellett.<sup>7</sup>

## Előfordulási gyakoriság

Az álcázott hypertonia gyakorisága tekintetében az ambuláns vérnyomás-monitorozással különböző eredmények születtek. A PAMELA tanulmány<sup>13</sup> szerint prevalenciája 9%, az OVA vizsgálat<sup>2</sup> alapján a kezelt hypertóniások körében kicsit alacsonyabb, 7,3%, a teljes lakosságban pedig Pickering becslése szerint<sup>10</sup> 10%, ami alapján az álcázott hypertonia nem tekinthető ritka jelenségnek.

A „fehéreköpeny-hypertóniától” eltérően az álcázott hypertonia lényegesen gyakrabban fordul elő fiatalabbakban és férfi betegekben. Az álcázott hypertonia gyakorisága az életkor előrehaladásával csökken.<sup>12</sup> A legtöbb beteg stresszes körülmények között él, fizikailag aktív, gyakori közöttük a dohányzó, a rendszeres alkoholfogyasztó, az elhízott és a kardi-



ometabolikus szindrómás. Dohányosok és rendszeres alkoholfogyasztók esetében magasabbnak találták az ambuláns vérnyomást a rendelői vérnyomáshoz képest (ezt azzal magyarázták, hogy a rendelőben nem valószínű a dohányzás vagy az alkoholfogyasztás). Az is elképzelhető, hogy a betegek egy részénél a gyógyszereszedési fegyelmet növeli az orvosi vizit közelsége.

Egy kisebb esetszámú vizsgálat alapján a rendelői vérnyomás szerint normotenzív 2-es típusú diabetesesekben az álcázott hipertonia előfordulása 30%-os volt.<sup>6</sup> Az egyébként is fokozott szív-érrendszeri kockázatú betegekben az álcázott hipertonia tovább növeli a kardiometabolikus kockázatot.

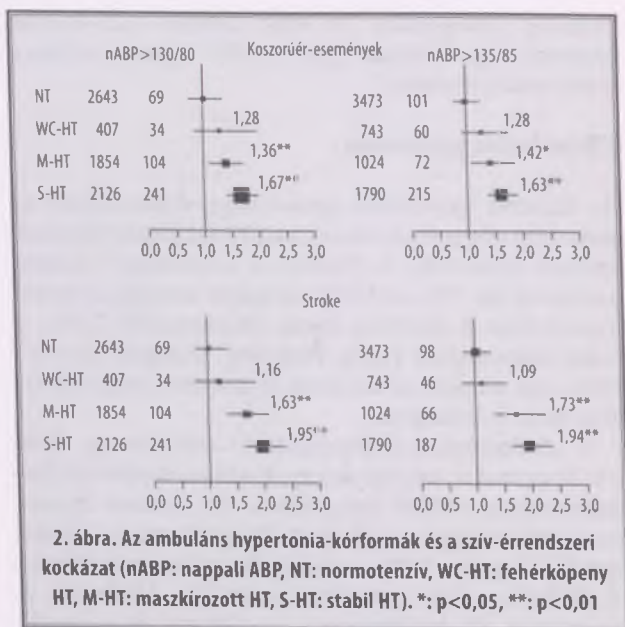
Az „álcázott hipertonia jelenség” előfordul a tényleges hipertóniások körében is. Amennyiben a kezelt vérnyomás emelkedett a nap jelentős részében, annak nyilvánvalóan kedvezőtlen hosszú távú kihatásai vannak.

### Következmények

Több keresztmetszeti tanulmány újraértékelése során igazolódott, hogy az álcázott hipertonia esetén szignifikánsan nagyobb mind a bal kamrai izomtömeg, mind a carotis atherosclerosis előfordulása a valódi normotenzív kontrollcsoportéhoz képest. A szervkárosodások mértéke összevethető a stabil hipertóniásokban mérttel, és egyértelműen nagyobb, mint „fehéreköpeny-hypertóniásokban”.<sup>13,5</sup> Ez az összefüggés a kezelt hipertóniások „álcázott vérnyomásemelkedési effektusa” esetén is megfigyelhető volt.<sup>2</sup> A hosszú távú követéses vizsgálatok<sup>1,11</sup> egyértelműen rosszabb kimenetelt találtak: a normotenzívekhez képest csaknem kétszeresre növekedett a szív-érrendszeri események kockázata. Úgy tűnik, hogy a szív-érrendszeri kockázat fokozatosan növekszik, amennyiben a normális vérnyomásúakat, a „fehéreköpeny-hypertóniásokat” és az álcázott hipertóniásokat hasonlították össze (2. ábra).<sup>4</sup>

### Mechanizmus

A pontos patomechanizmus jelenleg nem tisztázott. Bizonyos vizsgálatok jellegzetes pszichológiai profilt észleltek a betegek körében.<sup>8</sup> Álcázott hipertóniás betegekben a vázizomzat mikroneurográfijával a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitását igazolták.<sup>3</sup> Ennek hátterében az álcázott hipertóniásokban gyakrabban észlelt fokozott HOMA index, ezáltal az





inzulinrezisztencia kóroki szerepét vetik fel, amely ismert módon fokozza a szimpatikus idegrendszeri aktivitást. Ennek tisztázására azonban további vizsgálatok szükségesek.

### Kórisme, szűrés

Bizonyos adatok szerint az álcázott hypertóniások rendelői vérnyomása általában az emelkedett normális sávban van, ezért külön figyelmet kell fordítani e betegekre, és az egyéb, korábban említett kockázati tényezők jelenlétében a rendszeres övnyomás-mérés javasolt. Tekintettel arra, hogy különösen a kardiometabolikus szindrómás és obstruktív alvási apnoe és betegekben előfordul, hogy az álcázott hypertonia az éjszakai órákra korlátozódik<sup>12</sup> (1. ábra), kérdéses esetben a bizonyító erejű ABPM-vizsgálat elvégzése szükséges.

### Kezelése

Az első lépés a fokozott szív-érrendszeri kockázat csökkentése megfelelő életmódbeli beavatkozásokkal; valamennyi specifikus kockázati tényező, így a testsúlyfölség, a lipidek, a dohányzás és a stressz megfelelő kezelése. A vérnyomást rendszeresen ajánlott ellenőrizni otthoni vérnyomásméréssel vagy ABPM segítségével.

Nem tisztázott, hogy bizonyos antihipertenzív szereknek van-e előnye a vérnyomás csökkentésében. Tekintettel arra, hogy az álcázott hypertonia egyértelműen és jelentősen fokozott szív-érrendszeri kockázattal jár, valamint a szimpatikus idegrendszeri aktivitás fokozott; ésszerű a renin-angiotenzin rendszer és a szimpatikus idegrendszer blokkolójának adása.

### Irodalom

1. **Bobrie G, Chatellier G, Genes N:** Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; **291**: 1342-1349.

2. **Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer D:** A prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2407-2415.

3. **Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, Arenare F, Mancia G:** Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007; **50**: 537-542.

4. **Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, the IDACO Investigators:** Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007; **25**: 1554-1564.

5. **Hara A, Ohkubo T, Kikuya M:** 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**: 321-327.

6. **Leitao CB, Canani LH, Kramer CK:** Masked hypertension, urinary albumin excretion rate and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1255-1260.

7. **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A:** 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.

8. **Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE:** The Volhard Lecture. *J Hypertension* 2008; **26**: 2259-2267.

9. **Pickering TG, Davidson K, Gerin W:** Masked hypertension. *Hypertension* 2002; **40**(6): 795-796.

10. **Pickering TG, Shimbo D, Haas D:** Ambulatory blood pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2368-2374.

11. **Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A:** Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant and true resistant hypertension. *Am J Hypertension* 2005; **18**: 1422-1428.

12. **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.

13. **Sega R, Trocino G, Lanzarotti A:** Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (PAMELA Study). *Circulation* 2001; **104**: 1385-1392.

Levelezési cím: Dr. Alföldi Sándor  
Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum  
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.  
E-mail: alfoldis@t-online.hu



# DIABETESSES RETINOPATHIA TELEMEDICINÁLIS SZŰRÉSE (PILOT STUDY)

Dr. Fiedler Orsolya,<sup>(1)</sup> Dr. Hargitai Zsófia,<sup>(1)</sup> Bíró Zsolt,<sup>(1)</sup> Ölvedy Veronika,<sup>(1)</sup> Szabó Dorottya,<sup>(2)</sup> Dr. Pregun István,<sup>(2)</sup>  
Dr. Pusztai Péter,<sup>(2)</sup> Dr. Somogyi Anikó,<sup>(2)</sup> Dr. Németh János<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Mária u., Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A cukorbetegség egyik súlyos szövődménye a retinopathia diabetica (RPD) okozta látásromlás vagy a látás teljes elvesztése. A gondozott cukorbeteg 60%-ában kimutatható valamilyen fokú retinopathia, a frissen felfedezett 2-es típusú diabeteses betegek 21%-ában már a diagnózis felállításakor kimutatható szemfenéki elváltozás, és ez 7%-ban vaksághoz is vezet. A retina elváltozásai leggyakrabban az alapbetegség 10–15 éves fennállása után alakulnak ki, de a rendszeres szemészeti ellenőrzést a cukorbetegség felismerésekor már el kell kezdeni. Az időben történő szemészeti kezeléssel, a rendszeres szemészeti ellenőrzéssel és a rendszeres diabetesgondozással a látást veszélyeztető szövődményes állapotok megelőzhetők. A tanulmány során a diabeteses betegek nem szemészeti intézményben történő szemfenékvizsgálata történt digitális nem-midriatikus (pupillatágítás nélküli) funduskamerával készített felvételek segítségével. A vizsgálat közvetlen célja funduskamerával a szemfenék állapotának értékelése a szemorvosi vizsgálat, illetve kezelés szükségességének eldöntésére. A Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelt 251 cukorbeteg (1-es típusú 59 fő, 2-es típusú 192 fő) 502 szeméről a Belgyógyászati Klinikán üzembe helyezett nem-midriatikus kamerával, betanított kezelőszemélyzet készített  $3 \times 45^\circ$ -os fundusfotókat, melyeket digitális úton továbbítottak a Szemészeti Klinikára, ahol szemész szakorvos a képek alapján értékelte a szemfenék állapotát, ill. vizsgálta a retinopathia diabetica (RPD) fennállását. A 108 férfi és 143 nőbeteg átlagéletkora  $57,1 \pm 14,9$  év, a cukorbetegség átlagos fennállási ideje  $11,2 \pm 9,2$  év, a  $HbA_{1c}$  átlagos értéke  $8,3 \pm 1,9\%$  volt. A felvételek értékelése után az eredményt a kezelőorvos számítógépen kapta meg. Eltérés esetén a betegek postai úton kaptak értesítést. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően határozták meg a retinopathia fokát, a kezelést igénylő állapotokat, a következő kontroll időpontját, valamint az egyéb kiegészítő vizsgálatok szükségességét. 1-es típusú DM-es betegek szemfenéki képe: 73,7% ép, 20,3% RPD, a 2-es típusú betegek esetében a szemfenék állapota: 74,6% ép és 14,0% RPD. Az értékelhetetlen felvételek aránya 5,9% (1-es típusú DM) és 11,4% (2-es típusú DM) volt, amit szürke hályog, szűk pupilla, illetve egyéb töröközeg-borúság (üvegtesti vérzés) magyarázott. Egyéb szemészeti eltérés (hypertoniás fundus, myopia, glaucoma, maculadegeneráció) 16,9 (1-es típus DM) és 35,1%-ban (2-es típusú DM) volt látható. A szemfenéki felvételek kiértékelése után 6,7% (1-es típusú DM) és 10,1%-ban (2-es típusú DM) volt szükség kiegészítő (fluorescein-angiográfia, FLAG és optikai koherencia tomográfia [OCT]) szemészeti vizsgálatra a Szemészeti Klinikán. Nyolc szemén lézerkezelés (3,2%), öt szemén vitrectomia műtét (2,0%) történt. A  $45^\circ$ -os nem-midriatikus funduskamera betanított kezelőszemélyzet és nem szemészeti intézményben történő használatkor is jól alkalmazható a diabeteses retinopathia szűrésére, az eltérés fokának megítélésre. A nem pupillatágításban végzett szemfenéki fényképezés rövid idő alatt elvégezhető, a beteg a pupillatágítás kellemetlen mellékhatásaitól (átmeneti látásromlás, munkából való kiesés) mentesül. A telemedicinális szemfenékvizsgálatot előnyei alkalmassá teszik arra, hogy a cukorbeteg szemészeti vizsgálatánál első lépésként alkalmazzák.

**Kulcsszavak:** diabeteses retinopathia (RPD), telemedicina, non-midriatikus funduskamera

Fiedler O, Hargitai Zs, Bíró Zs, Ölvedy V, Szabó D, Pregun I, Pusztai P, Somogyi A, Németh J: TELEMEDICAL DIABETIC RETINOPATHY SCREENING. HUNGARIAN PILOT PROGRAM

**SUMMARY:** Diabetes mellitus is the second leading cause of blindness in Hungary. The latest data shows that even the well observed diabetic patients have diabetic retinopathy in 60%, and in 16% it leads to blindness. There are no organized diabetes screening nor Hungarian diabetes database, so we have only estimated calculations about the number of diabetic patients and diabetic retinopathy. Severe vision loss and moderate vision loss from diabetes are essentially preventable with timely detection and treatments, careful long-term follow-up and comprehensive diabetes mellitus care firmly based on clinical evidence. The aim of the study were to introduce the Hungarian pilot telemedical screening program for diabetic retinopathy (DR) and present the preliminary results. In diabetologic practice 502 eyes of 251 patients with diabetes were photographed by trained non-eye-care assistants with non-midriatic digital fundus camera. 108 male and 143 female were observed with the mean age of  $57,1 \pm 14,9$  years, the duration of diabetes were  $11,2 \pm 9,2$  years and the mean level of  $HbA_{1c}$  was  $8,3 \pm 1,9\%$ . The three  $45^\circ$ -fields non-stereoscopic images of each eyes and the short clinical history of the patients were transmitted to the reading center via Internet, where they were diagnosed and graded

by two ophthalmologists. The International DR classification was used for grading in all cases. Results of the analysed images were transferred back by the same way and also to the patients by mail. No retinopathy was found in 73,7% and DR in 20,3% in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) we found 74,6% no retinopathy and 14,0% DR. The rate of non-gradable photographs (cataract, small pupil size, vitreous opacity) were 5,9% (T1DM) and 11,4% (T2DM). Other retinal disorders (myopic, hypertension, macular degeneration, glaucomatous optic nerve head) were found in 16,9% (T1DM) and 35,1% (T2DM). After the screening examination 37 patients (25%) were referred to ophthalmologist for either DR and/or non-gradable photographs. Ancillary examinations – macular optical coherence tomography (mOCT), fluorescein angiography (FA) – were needed in 6,7% (T1DM) and 10,1% (T2DM). Eight cases (3,2%) needed laser treatment and five cases (2%) needed vitrectomy. Based on the fundus images, the necessity of further ophthalmological examination, the time of the next screening or the time of required laser treatment were determined and the patients were informed. Detect DR and determinate the optimal time of the laser treatment are the major values of screening and the consequent prevention of blindness. Fundus photography is part of the examination of diabetologic practitioner without an ophthalmologic specialist visit. Diabetologists get direct feedback about the state and progression of retinopathy and it can be helpful for further treatment.

**Key words:** diabetic retinopathy (DR), telemedical screening, non-mydratic digital fundus camera

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 81–86.

A diabetes mellitusban (DM) kialakuló komplex anyagcserezavar súlyos szemészeti szövődménye a retina microangiopathiája következményeként kialakuló „retinopathia diabetica” (RPD). A „Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy” szerint a cukorbetegség kezdetétől számított 5–15 éven belül szinte valamennyi 1-es típusú diabeteses betegen, a 2-es típusú diabeteses betegek több mint 60%-ában található valamilyen fokú retinopathia,<sup>10</sup> és a frissen felfedezett 2-es típusú diabeteses betegek 21%-ában már a diagnózis felállításakor is kimutatható szemfenéki elváltozás. A diabeteses microangiopathia kezelése minden országban jelentős népegészségügyi probléma. A 20–60 éves korosztályban még mindig a diabeteses retinopathia a vakság leggyakoribb oka a fejlett országokban is.<sup>21</sup>

Egész Magyarországra vonatkozó epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, így csak regionális adatok alapján következtethetünk az országos helyzetre. Ennek alapján megállapítható, hogy Magyarországon évente kb. 1000 személy veszti el a látását a cukorbetegség szemészeti szövődményei miatt, amely hazánkban a vakság második leggyakoribb oka. A gondozott cukorbeteg 60%-ában kimutatható a retinopathia, 7%-ban vakсághoz vezet, és a regisztrált vakok 15,6%-ában a cukorbetegség szemészeti szövődménye a vakсág oka.<sup>15,16,20</sup>

A lézerkezelés általánossá válásával és a szemsebészet fejlődésével a súlyos formák jó részét eredményesen tudjuk gyógyítani, az esetek kb. 90%-ában megelőzhető a súlyos látásromlás.<sup>1,5,7,8</sup> A retina működési zavarának minél korábbi felismeréséhez, a retinopathia diabetica lézerkezelésének időben történő elvégzéséhez azonban nemzetközi<sup>14</sup> és hazai<sup>16</sup> ajánlásoknak megfelelően a szemfenék folyamatos ellenőrzése szükséges. A szemfenékvizsgálatok kivitelezésének módjáról, a szűrővizsgálatok jelentőségéről<sup>12,18,31</sup>

tanulmányok sora számol be. A korábban általánosan használt, szemtükörrel végzett vizsgálatok érzékenysége azonban még tágított pupillával is kicsi, reprodukálhatósága is korlátozott, nagyon szubjektív vizsgáló eljárás. Az „arany standardnak” tekintett 7-mező sztereo-, tágított 30 fokos retinafelvételek készítése idő- és pénzigényesnek bizonyult.<sup>13,27</sup> A diabeteses retina szűrésére új lehetőségeket nyitott a pupillatágítás nélküli, „nem-midriaticus” funduskamerával végzett digitális fényképezés.<sup>9,11,12,18,19,24,25,27,29</sup> Az így készített kiváló minőségű felvételek (az image file klinikailag szignifikáns információt nem veszít) internet útján juttathatók el a kiértékelés helyszínére.<sup>25</sup> A telemedicina segítségével megoldhatónak tűnik a betegek időben történő belgyógyászati és szemészeti kezelésbe vétele, a meglévő kezelési irányelvek szigorú betartása, a személyi és tárgyi feltételek helyzetének megteremtése, ami hazánkban és más fejlett európai országban is a diabeteses vakсág megelőzésének fő problémája és feladata.

2005. novemberében, 15 évvel a St. Vincent-i deklaráció után újabb egyeztetés zajlott Liverpoolban, amely szerint törekedni kell arra, hogy a diabeteses népesség szervezett szemészeti szűrésének eredményeként 2010-re megtörténjék a szűrőrendők legalább 80%-ának rendszeres vizsgálata, és a vizsgálatokhoz képzett személyzet, a kezelésekre megfelelő lézerkapacitás álljon rendelkezésre.<sup>12,30</sup>

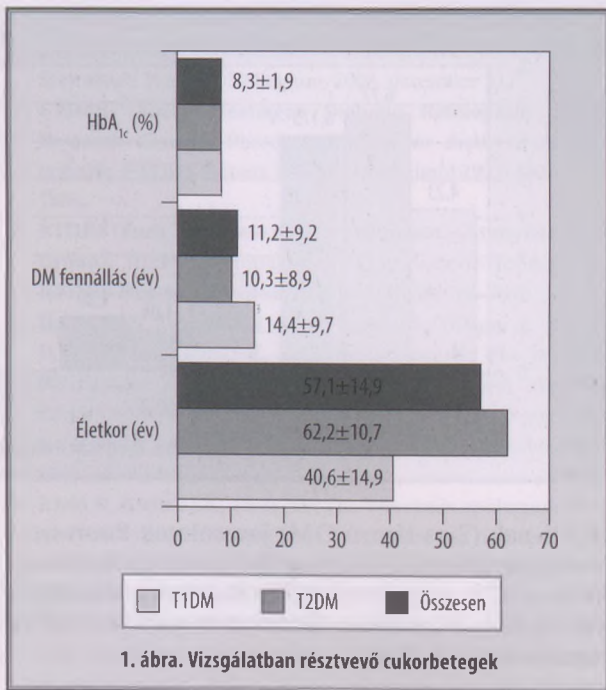
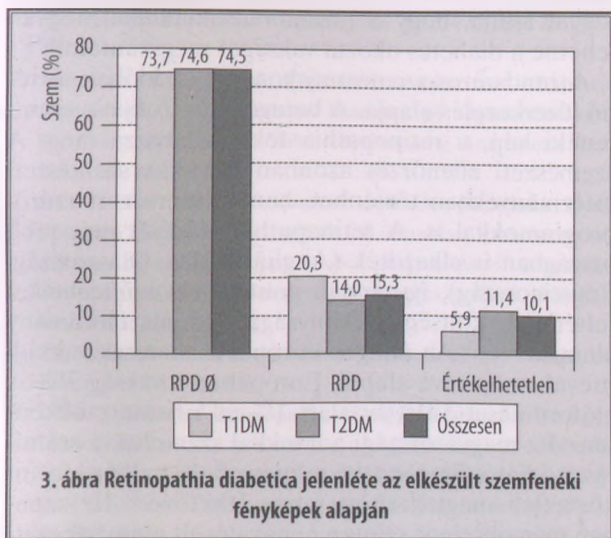
Nemzetközi adatok ismeretében a „telemedicina” segítségével szűrőprogramot indítottunk egy diabetológiai centrum bevonásával. A vizsgálat közvetlen célja fundus-kamerával a szemfenék állapotának értékelése, a szemorvosi vizsgálat, illetve kezelés szükségességének eldöntésére, valamint a következő szemészeti kontroll időpontjának meghatározására. A szerzett tapasztalatokkal országos telemedicinális szemészeti szűrőprogram elindítását tervezzük.

## Betegek és módszer

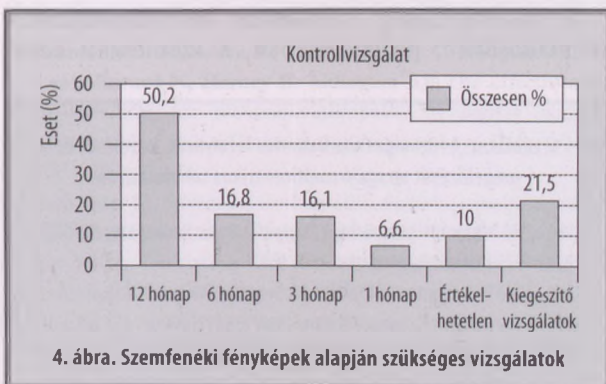
A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján kezelt 251 cukorbeteg (1-es típusú 59 fő, 2-es típusú 192 fő) 502 szeméről készült fundusfelvétel. A 108 férfi és 143 nőbeteg átlagéletkora  $57,1 \pm 14,9$  év, a cukorbetegség átlagos fennállási ideje  $11,2 \pm 9,2$  év, a  $HbA_{1c}$  átlagos értéke  $8,3 \pm 1,9\%$  volt (1. ábra). A Belgyógyászati Klinikán üzembe helyezett nem-midriatikus kamera segítségével betanított személyzet készített  $3 \times 45^\circ$ -os felvételeket a retina centrális, nazális és szuperotemporális területeiről. A digitális képek internet útján jutottak a Szemészeti Klinikára, ahol szemész szakorvos értékelt a szemfenéki képet, vizsgálta a retinopathia diabetica fennállását. A vizsgálat eredménye számítógépen (internet) jutott vissza a kezelőorvoshoz, illetve eltérés esetén postai úton a beteg is kapott értesítést (2. ábra). A retinopathia fokának, a kezelést igénylő állapotoknak, a következő kontroll időpontjának, valamint egyéb kiegészítő vizsgálatok szükségességének meghatározása a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően történt.<sup>6,17,28</sup>

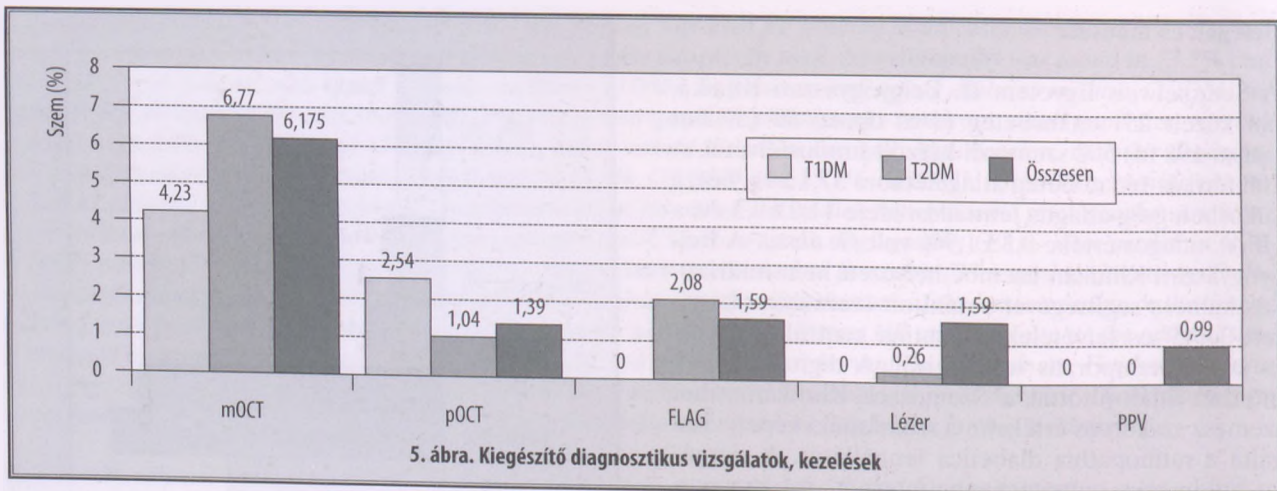
## Eredmények

Ötvenkilenc fő 1-es típusú és 192 fő 2-es típusú cukorbeteg szemfenéki képeit értékeltük (3. ábra). Ép, retinopathia nélküli állapotot találtunk az 1-es típusú betegek 73,7%-ában, 20,3%-ában láttunk valamilyen fokú retinopathiát. A 2-es típusú betegek esetében a szemfenéki állapota 74,6%-ban volt ép, és 14,0%-ban RPD-t mutatott. Az értékelhetetlen felvételek aránya 5,9% (1-es típusú DM) és 11,4% (2-es típusú DM) volt, amit szürke hályog, szűk pupilla, illetve egyéb törőközeg-borúság (üvegtesti vérzés) magyarázott. A cukorbetegség okozta szemfenéki eltéréseken kívül egyéb szemészeti eltérést (hypertoniás fundus, myopia, glaucoma, maculadegeneráció) 16,9 (1-es típus DM) és 35,1% (2-es típusú DM) arányban találtunk.



A szemfenéki felvételek kiértékelése után, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően határoztuk meg a következő kontroll szükségességét: 50,2%-ban 12 hónap, 16,8%-ban 6 hónap, 16,1%-ban 3 hónap és 6,6%-ban 1 hónapon belüli, azonnali vizsgálatot/kezelést javasoltunk. Értékelhetetlen felvételek (10,0%) és egyéb szemészeti eltérések miatt a betegek 21,5%-ában volt szükség a Szemészeti Klinikán kiegészítő szemészeti vizsgálatokra: 6,7 (1-es típusú DM) és





10,1%-nak (2-es típusú DM) javasoltunk fluoreszcen-angiográfiás (FLAG) és optikai koherencia tomográfiás (OCT) vizsgálatokat. Nyolc szemén lézerkezelést (3,2%), öt szemén vitrectomia műtétet (2,0%) végeztünk (4., 5. ábra).

### Megbeszélés

Hazai adatok szerint naponta két cukorbeteg ember veszíti el látását.<sup>15</sup> Ez önmagában is megdöbbentő, de még riasztóbb, ha figyelembe vesszük, hogy 2025-re a cukorbetegség minden 10. embert érinteni fog Magyarországon.<sup>4</sup> A cukorbetegség gondozása, kezelése közös, multidiszciplináris feladat.

A diabeteses retinopathia szemészeti kezelése a 1. táblázatban felsorolt multicentrikus tanulmányok alapján az időben elvégzett lézerkezelés (fotokoaguláció), amelynek során a retina relatív oxigénhiányát csökkentjük a kóros keringésű retinaterületek (fokális, illetve panretinális) „kikapcsolásával”. A lézerkezeléssel azonban csak a retinopathia progressziójának lassítása, a látásromlás mértékének csökkentése lehetséges. Ennek a tüneti kezelési módnak jellemzője, hogy javulás kevéssé várható, a mikrovaszkuláris szövődményeket csak a normoglykaemia csökkenti. Ezért nagyon fontos az optimális diabetológiai beállítás és az, hogy a szemészeti kezelés időben megtörténjen.

A cukorbetegség szemészeti szövődményeinek kialakulásában, prognózisában, a szemészeti keze-

lés sikerességében döntő jelentősége van az optimális vércukor-, vérnyomás- és lipidkontrollnak. Átfogó multicentrikus vizsgálatok<sup>3,26</sup> eredményei támasztják alá, hogy a gondos vércukorkontroll 25%-kal csökkenti a mikrovaszkuláris szövődmények számát. A HbA<sub>1c</sub> értékének 1%-kal való csökkentése 37%-kal csökkenti a szemfenéki lézerkezelés szükségességének számát. Ugyanakkor a vizsgálat azt is kimutatta, hogy az igen szoros vérnyomáskontroll 35%-kal csökkenti a lézerkezelés szükségességét, és 10 Hgmm vérnyomáscsökkenés 11%-kal csökkenti a lézerkezelésre kerülő betegek számát. Kezeletlen cukorbeteg esetében a retina megbetegedésének rosszabb a kimenetele a többiekhez képest, 25-ször nagyobb az esélyük arra, hogy elveszítsék látásukat. Fontos ismerni azonban azt a megfigyelést is, hogy a szoros vércukorkontroll bevezetését követő első két évben a retinopathia progrediálhat.

A legjobb gyógyítás a megelőzés. Az 1980-ban Izlandon elkezdett retinopathia-szűrés eredményeként a 1-es típusú DM okozta 24%-os vaksági arányt 2005-re lényegében sikerült megszüntetni, 0,5%-ra csökkenteni. Einar Stefánsson izlandi professzor tehát joggal állítja, hogy a „szemorvosok tudják, hogyan lehetne a diabetes okozta vakságot megszüntetni!”<sup>23</sup>

A rendszeres szemészeti kontroll az időben történő lézerkezelés alapja. A betegek kontrollját a szemfenéki kép, a retinopathia foka határozza meg. A szemészeti ellenőrzés azonban nemcsak szemészeti intézményekben történhet, hanem szervezett szűrőprogramokkal is. A retinopathia szűrését már több országban is elkezdték (Anglia, Wales, Olaszország, Franciaország), így annak pontos szakmai/technikai feltételeit, költséghatékonyosságát számos tanulmány elemzi.<sup>9,21,27,31</sup> Az átlagos európai diabeteses vaksági prevalenciát véve alapul, Európában a vakság 3%-os előfordulását 5–10 év alatt 1%-ra lehetne csökkenteni. Ez magyarországi adatokkal számolva, a számítás módjától függően évi mintegy 5–10 milliárd forint közvetlen megtakarítást tenne lehetővé.<sup>22</sup> Ez azonban még országos szinten nem valósult meg, bár csat-

#### 1. táblázat. A retinopathia diabetica lefolyását, kezelését és megelőzését vizsgáló multicentrikus tanulmányok

- 1980–1995 Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)
- 1971–1975 Diabetic Retinopathy Study (DRS)
- 1979–1990 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)
- 1979–1990 Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)
- 1983–1993 Diabetes Control and Complications Study (DCCT)

lakoztunk a WHO által 1999-ben indított „Vision 2020 – The right to sight” programhoz, amely 2020-ra tűzte ki céljául a vakság csökkentését, valamint a 2005-ben megfogalmazott liverpooli deklarációhoz, amely szerint 2010-re történjék meg a szűrendők legalább 80%-ának rendszeres vizsgálata.<sup>12</sup> Ezen programok sikerességében a diabetológus és a szemorvos együttműködése kiemelt jelentőségű, hiszen a vér-cukor-, HbA<sub>1c</sub>-, vérnyomás és lipidszint szoros kontrollja, a rendszeres szemészeti ellenőrzés és a megfelelő időben elvégzett szemészeti beavatkozások a cukorbetegség szövődésménye miatt látáskárosultak számát tovább csökkenti.

A diabeteses vakság megelőzésére ajánlott szervezett szemészeti szűrés beindításával biztosított a betegek azonosítása, időben történő szemészeti kezelésbe vétele. A betegeknek nem szükséges szemészeti szakrendelésen is megjelennie, hanem a rendszeres diabetológiai vizsgálat részeként történhet a szemfenék állapotának ellenőrzése. A 45°-os nem-midriatikus funduskamera betanított kezelőszemélyzettel és nem szemészeti intézményben való használatkor is jól alkalmazható a diabeteses retinopathia szűrésére, az eltérés fokának megítélésére. A nem pupillatágításban végzett szemfenéki fényképezés rövid idő alatt elvégezhető, a beteg a pupillatágítás kellemetlen mellékhatásaitól (átmeneti látásromlás, munkából való kiesés) mentesül. A telemedicinális szemfenékvizsgálatot előnyei alkalmassá teszik arra, hogy a cukorbeteg szemészeti vizsgálatánál első lépésként alkalmazzák.

## Köszönetnyilvánítás

A 258/09 számú ETT programnak és a Magyar Diabetes Társaságnak.

## Irodalom

- Aiello LP: The Potential Role of PKC  $\beta$  in Diabetic Retinopathy and Macular Edema *Surv Ophthalmol* 2002; **47**(Suppl 2): 263-269.
- American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology: Screening guidelines for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 683-685.
- DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-986.
- Diabetes Atlas, Third edition<sup>©</sup> International Diabetes Federation (IDF), 2006.
- DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group): Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981; **88**: 583-600.
- Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja, A szemészeti szövődésmények terápiája diabetes mellitusban; Készítette: A Szemészeti Szakmai Kollégium, 2008. december 31.
- ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group): Photocoagulation for diabetic macular oedema: ETDRS Report 1. *Arch Ophthalmol* 1985; **103**: 1796-1806.
- ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group): Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report 9. *Ophthalmology* 1991; **98**: 766-785.
- Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens D, Taylor R, Kohner E, Scanlon P, Leese G; The Diabetic Retinopathy Grading and Disease Management Working Party: Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med* 2003; **20**: 965-971.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE: The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; **102**: 520-526.
- Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM: The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002; **134**: 204-213.
- Liverpool Declaration: Screening for Diabetic Retinopathy in Europe 2005. kongresszus Liverpool, 2005. Nov. 17-18.
- Moss SE, Meuer SM, Klein R, Hubbard LD, Brothers RJ, Klein BE: Are seven standard photographic fields necessary for classification of diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; **30**: 823-828.
- National Health and Medical Research Council: Management of Diabetic Retinopathy, Clinical Practice Guidelines, 1997. June
- Németh J, Frigyk A, Vastag O, Göcze P, Pető T, Elek I: Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet* 2005; **142**(3): 126-132.
- Németh J: A szemészeti szövődésmények terápiája diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2005; **12**: 22-28.
- Preferred Practice Pattern of American Academy of Ophthalmology: www.aaao.org
- Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA, Watters JA, Tuley MR, Lairson DR, Lorimor RJ, Kapadia AS, Velez R: Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. *Diabetes Care* 1993; **16**: 889-895.
- Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foy C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, Harney B, Aldington SJ: The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med* 2003; **20**: 467-474.
- Schneider M, Süveges I: Retinopathia diabetica: magyarországi epidemiológiai adatok. *Szemészet* 2004; **141**: 441-444.
- Screening Guidelines for Diabetic Retinopathy. Clinical guideline. *Ophthalmology* 1992; **99**: 1626-1628.
- Somfai G, Ferencz M, Fiedler O, Németh J, Somogyi A, Varga T: Diabeteses retinopathia a XXI. század elején: prevenció, diagnosztika és terápia. *Magy Belorv Arch* 2007; **62**: 123-127.

23. **Stefansson E:** Prevention of diabetic blindness. *Br J Ophthalmol* 2006; **90**: 2-3.
24. **Taylor DJ, Fisher J, Jacob J, Tooke JE:** The use of digital cameras in a mobile retinal screening environment. *Diabet Med* 1999; **16**: 680-686.
25. Telehealth Practice Recommendations for Diabetic Retinopathy May 2004 – American Telemedicine Association ATA-Report.
26. **UKPDS:** Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; **25**: S28-S32.
27. **Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, Avogaro A, Midena E:** Is one central field fundusphotograph enough for screening for diabetic retinopathy? PO192, Annual Meeting of American Academy of Ophthalmology: 2007, New Orleans Nov. 10-13.
28. **Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambik A, Pararajasegaram R, Verdauger JT:** Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; **110**: 1677-1682.
29. **Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR:** Single-Field Fundus Photography for Diabetic Retinopathy Screening. *Ophthalmology* 2004; **111**: 1055-1062.
30. **World Health Organization/International Foundation Europe:** Diabetes care and research in Europe: the Saint-Vincent declaration. *Diabetes Med* 1990; **7**: 360.
31. [www.nscretinopathy.org.uk](http://www.nscretinopathy.org.uk)

Levelezési cím: Dr. Fiedler Orsolya  
Simmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Mária u.  
1085 Budapest, Mária u. 39.  
E-mail: [fiedler@szem2.sote.hu](mailto:fiedler@szem2.sote.hu)



# A GALANIN NEUROPEPTID AGYI EXPRESSZIÓJÁNAK VÁLTOZÁSA 2-ES TÍPUSÚ DIABETES PATKÁNYMODELLJÉN

Dr. Keszler Gergely,<sup>(1)</sup> Abdul Rahman Omar,<sup>(1)</sup> Dr. Rosta Klára,<sup>(1)</sup> Dr. Somogyi Anikó,<sup>(2)</sup> Dr. Sasvári-Székely Mária<sup>(1)</sup>

Semmelweis Egyetem

(1) Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

(2) II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Számos irodalmi adat bizonyítja, hogy a vér-agy-gáton átjutott inzulin fontos szerepet tölt be a táplálékfelvétel és a kognitív funkciók szabályzásában, hatásának elmaradását többek között az Alzheimer-kór kialakulásával hozzák összefüggésbe (3-as típusú diabetes mellitus). Az inzulin központi idegrendszeri hatásainak feltérképezése céljából a szerzők kontroll, streptozotocinnal kezelt (az 1-es típusú diabetes modellje) és Goto-Kakizaki inzulinrezisztens patkányok (2-es típusú diabetes modellje) három agyterületéről, a prefrontális kéregből, a striatumból és a hippocampusból vett szövetszövetmintákból globális génexpressziós DNS-microarray vizsgálatot végeztek. A megváltozott expressziójú gének biokémiai útvonalakba és jelpályákba történő besorolásával és expressziójuk real-time PCR-alapú validálásával több száz olyan gént azonosítottak, amelyek mRNS-szintje elsősorban a 2-es típusú diabetes modell állatokban jelentős eltéréseket mutatott a kontrollmintákhoz képest. Közülük kiemelendő jelentőségűnek tűnik a gátló neuropeptid galanin emelkedett expressziós szintje a hippocampusban. A szakirodalomból ismert, hogy a galanin túlermelése kognitív deficitet, fokozott táplálékfelvételt és depresszív tüneteket okoz, amelyek gyakorlatilag megegyeznek az agyi inzulinhiány tüneteivel. Elképzelhető, hogy diabetesben a hippocampus fokozott galanintermelése tehető felelőssé az agyi inzulinhiány tüneteinek kialakulásáért, és szerepet játszhat az Alzheimer-kór patogenezisében is.

**Kulcsszavak:** diabetes, inzulin, expressziós microarray, galanin, Alzheimer-kór

Keszler G, Omar AR, Rosta K, Somogyi A, Sasvári-Székely M: INCREASED CEREBRAL EXPRESSION LEVELS OF THE GALANIN NEUROPEPTIDE IN TYPE 2 DIABETIC RATS

**SUMMARY:** Several lines of evidence imply that insulin can pass the blood brain barrier and might play an important role in the regulation of food intake and cognitive functions. Loss of insulin action in the central nervous system has been implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease (type 3 diabetes mellitus). To explore the effects of insulin on the central nervous system, we performed a DNA-microarray based global gene expression analysis of tissue samples prepared from the prefrontal cortex, striatum and hippocampus of control, streptozotocin treated (type 1 diabetes model) and insulin resistant Goto-Kakizaki rats (type 2 diabetes model). Genes with altered expression patterns in diabetic animals were arranged in biochemical pathways and their mRNA levels were validated by real-time PCR assays. Several hundreds of genes with significantly perturbed expression profiles were inventoried mostly from type 2 diabetic rats. Of them, special attention should be paid to the elevated levels of galanin, an inhibitory neuropeptide, due to its ability to elicit cognitive impairment, enhanced food intake and depression upon overexpression in the hippocampus. These symptoms highly overlap with the manifestations of cerebral insulin deficiency. It is tempting to speculate that the development of symptoms of impaired cerebral insulin signaling in type 2 diabetes might be mediated partly by the upregulation of galanin expression in the hippocampus. Moreover, overexpression of galanin might also be involved in the progression of Alzheimer's disease.

**Key words:** diabetes, insulin, expression microarray, galanin, Alzheimer's disease

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 87–90.

Évtizedeken keresztül tartotta magát az a nézet, hogy a központi idegrendszer intermedier anyagcseréjét és a magasabb rendű idegi funkciókat az inzulin nem befolyásolja. Az elmúlt évek kutatási eredményei ezzel szemben egyértelműen bizonyították, hogy az inzulin fontos szerepet játszik az agyműködés szabályzásában. Kimutatták, hogy az inzulin receptor-mediált endocitó-

zis segítségével átjut a vér-agy-gáton, sőt egyes agyterületek a hormon in situ szintézisére is képesek.<sup>2</sup> Az inzulinreceptor jelenlétét a hypothalamus vegetatív magjai mellett az érzelmi-hangulati életet, illetve a rövid távú memóriát meghatározó amygdala és a hippocampus területén, illetve az agykéregben is sikerült igazolni. Az inzulinreceptor említett agyterületeken történő foko-

zott expressziójából következik, hogy a központi idegrendszerben az inzulin-jelpálya fő szerepe a táplálékfelvétel és a kognitív funkciók szabályozása lehet.<sup>23</sup>

Bebizonyosodott, hogy az inzulin a leptinhez hasonló módon a jóllakottsági állapot, illetve az elhízás visszacsatoló szignálja, vagyis mérsékli az étvágyat, hosszabb távon csökkenti a testsúlyt. Elképzelhető, hogy az elhízás okozta hyperinsulinismus a vér-agy gát inzulinreceptorainak deszenzitizálásához vezet, egyfajta centrális inzulinrezisztencia alakul ki.<sup>10</sup>

Az inzulin a kognitív funkciók szabályzásában betöltött szerepét elsősorban közvetett eredmények bizonyítják. Kimutatták, hogy intranazális inzulinbevitellel mind a rövid, mind a hosszú távú memória szignifikánsan javítható. Lényegesnek tűnik az inzulinadás módja, hiszen az ornyálkahártya vénás plexusaiból felszívódó inzulin nagyobb valószínűséggel jut át a liquor-terbe.<sup>3</sup>

Alzheimer-betegségben szenvedők hippocampusában post mortem vizsgálattal az inzulin, az inzulinreceptor és az inzulinfüggő növekedési faktor-1 (IGF-1) csökkent expressziójára derült fény. Ezzel összhangban áll az a tény, hogy memóriazavarban szenvedőket intranazális inzullinnal kezelve a kognitív funkciók számottevő javulását észlelték.<sup>18</sup> Egy kutatócsoport az Alzheimer-kórt 3-as típusú diabetesként definiálja, és az agyi inzulinhiánynak oki szerepet tulajdonít a kérgi neuronok diszfunkciójában, illetve pusztulásában.<sup>11</sup> Számos kísérleti eredményük közül itt csak annyit emelnénk ki, hogy az Alzheimer-kór súlyosbodásával párhuzamosan egyre csökken az agy saját inzulintermelése, illetve az inzulin- és IGF-receptorok expressziója.<sup>5</sup>

Az orvosi és biokémiai szakirodalomban kevés adatot találunk az inzulin konkrét agyi hatásaira vonatkozólag. Az inzulin-dependens Glut4-es és Glut8-as glukoztransportereket sikerült astrocytákból kimutatni, így valószínűsíthető, hogy az inzulin a sejtek glukozellátását biztosítja, illetve hozzájárulhat a gliasejtek glikonraktárainak feltöltéséhez is.<sup>4</sup> Ezen túl feltételezhető, hogy az inzulin, mint a protein-kináz B közvetítette túlélési jelpálya egyik legfontosabb aktivátora és a tau fehérjét foszforiláló glikogén-szintáz-kináz-3 gátló faktora, képes az Alzheimer-kórban fellépő apoptotikus sejtpusztulás ütemét lassítani.<sup>15</sup> Az inzulin ugyanakkor a foszfolipáz C $\gamma$  jelpálya aktiválásával közvetlenül előidézhetheti a citoplazma kalciumkoncentrációjának emelkedését, ami lényegi szerepet játszhat a memóriában fontos fehérjefoszforilációs és génexpressziós változások megjelenésében.<sup>24</sup>

Bár az agy által *in situ* előállított inzulin bizonyosan kitüntetett funkcionális jelentőséggel bír, nem felelhetünk meg arról, hogy az agyi inzulin döntő része extracerebrális eredetű. Ebből kiindulva valószínűsíthető, hogy cukorbetegségben agyi inzulinhiány, illetve inzulinrezisztencia is fellép, tehát az inzulin agyi hatásaiban lényeges csökkenés áll be. Mivel az inzulin hosszú távú hatásai elsősorban a génexpresszió befolyásolásán keresztül jönnek létre – ami a memóriára kifejtett

permisszív hatásával is kapcsolatba hozható –, ezért joggal feltételezhetjük, hogy diabetesben megváltozik az inzulin agyi célgenjeinek kifejeződése. Ennek alapján célul tűztük ki az inzulin agyi célgenjeinek azonosítását kontroll és diabeteses patkányok globális génexpressziójának DNS-microarray alapú összehasonlításával.

## Módszerek

Az 1-es típusú diabetes agyi hatásait streptozotocinnal kezelt Wistar patkányokon vizsgáltuk, a 2-es típusú cukorbetegség állapotmodelljéül a Goto-Kakizaki beltenyészett inzulinrezisztens törzset választottuk, míg a kontrollcsoport kezeletlen Wistar patkányokból állt. A leölt állatok három agyterületéről – prefrontális cortex, striatum és a hippocampus – vett mintákból RNS-t preparáltunk, és a cDNS-re való átírást követően a megfelelően poolozott mintákkal egy kb. 40000 próbát tartalmazó Agilent expressziós chip segítségével hibridizációt végeztünk.<sup>7</sup> A kapott expressziós eredményeket a kontroll minták mediánjára normalizáltuk, majd agyterületenként szigorú szűrési feltételek szerint határoltuk be a diabetesben szignifikáns expressziós eltérést mutató géneket. Az így kapott nyers génlístákból útvonal-analízist végeztünk, vagyis azonosítottuk azokat a biokémiai (jel) pályákat, amelyek érintettek lehetnek diabetesben. Végül a releváns útvonalakban elhelyezett gének expressziójának megváltozását egy, a microarray eredményeknél lényegesen megbízhatóbbnak tartott módszerrel, kvantitatív (valós idejű) PCR-rel is validáltuk, amelynek során fluoreszcens festékkel jelölt génspecifikus próbákat használtunk.

## Eredmények és megbeszélés

A diabeteses állatok agyi génexpressziós mintázata a kontrollcsoportéhoz viszonyítva a mintavétel helyének és a cukorbetegség típusának megfelelően lényeges eltéréseket mutatott. Kiemeljük, hogy míg a Goto-Kakizaki patkányokban százas nagyságrendű volt a megváltozott átírási gének száma, addig a streptozotocinnal cukorbetegé tett állatokban mindössze néhány gént azonosítottunk, azokat is kizárólag a hippocampus területéről. Ennek talán az lehetett az oka, hogy míg a Goto-Kakizaki patkányok anyagcserezavara egész életükön át fennállt, addig az 1-es típusú cukorbetegség modellállataiban csupán néhány hétig, így nem lehetett elég idő a transzkripció szintű változások megjelenésére. Ugyanakkor az is elképzelhető, hogy ez utóbbi állatok az akut kialakuló perifériás inzulinhiány következményeit az agyi inzulintermelés fokozásával sikeresen ellensúlyozták, míg a Goto-Kakizaki patkányoknak az agyat is érintő inzulinrezisztencia miatt erre nem nyílt lehetőségük.

Szembetűnő, hogy a 2-es típusú diabetes modellállataiban is alig találtunk eltérést a striatum génexpressziós profiljában a kontrollhoz viszonyítva, szöges ellentétben a hippocampus és a prefrontális kéreg területén megnyilvánuló markáns expresszióváltozásokkal, amelyek között több tucat átfedést, vagyis a mindkét agyterületen egyszerre és egy irányban változó géneket is találtunk. (Bizonyára jelzésértékű, hogy a streptozoto-

cinnal cukorbetegé tett állatok esetében csak a hippocampusban találtak eltéréseket, ami összhangban van az inzulin és receptorának főleg erre az agyterületre való és a memóriazavarokkal kapcsolatba hozott lokalizációjával.)

Az útvonalelemzések fényt derítettek arra, hogy az eltérést mutató gének elsősorban a neuronok lipidanyagcseréjével, szignáltranszdukciós folyamataival, az apoptózis jelpályáival és a neurotranszmisszióval kapcsolatosak, ami jól megfeleltethető a diabetesben észlelhető agyi funkcionális eltéréseknek (csökkent kognitív funkciók, az étvágy és a táplálékfelvétel fokozódása, illetve depresszió kialakulása). Természetesen felmerül a kérdés, hogy ezeket a transzkripciós szintű, az adott gének promoter aktivitásának megváltozásával járó eltéréseket az inzulin által szabályozott transzkripciós faktorok (mint pl. a forkhead [FOXO] család<sup>9</sup>) elégtelen működése okozza-e közvetlenül, vagy bizonyos inzulinfüggő mestergének kifejeződésének megváltozása miatti másodlagos hatásokat látunk. A Goto-Kakizaki patkányok hippocampusában szignifikánsan emelkedett expressziót mutató galanin neuropeptidről alapos okunk van feltételezni, hogy túlműködése szerepet játszhat a diabetesben fellépő agyi változások közvetítésében.

A galanint számos egyéb neuropeptidhez hasonlóan először a vékonybélből izolálták és klónozták, majd később az agytörzs raphe és coeruleus magvaiban, illetve a limbikus rendszerben és kimondottan a hippocampusban kotranszmitterként is megtalálták.<sup>20</sup> Újabban a hippocampus ún. extrinsic modulátor neuropeptidjeként említik, amely képes arra, hogy a nagy piramisisejtek moharostos szinapszisaiban a kolinerg, noradrenerg, szerotoninerg és glutamaterg beidegzés által létrehozott excitátoros posztzinaptikus potenciálok létrejöttét és ezáltal a tanulás folyamatát gátolja.<sup>20</sup> Ezzel összhangban kimutatták, hogy a galanin intracerebroventrikuláris vagy közvetlenül a hippocampusba adott infúziója a hippocampushoz kötött tanulási folyamatot, a rövid távú asszociációk és a hosszú távú memória kialakulását is gátolja.<sup>19</sup> Figyelemre méltó, hogy a galanin az acetilkolin-felszabadulás gátlásával képes lehet az Alzheimer-kórban észlelt globális agyi acetilkolin-hiányt előidézni, sőt Alzheimer-betegségben a galaninreceptorok számának növekedését is kimutatták. A galanintúlsúly és a memóriakárosodás közvetlen kapcsolatát az is alátámasztja, hogy a galaninreceptor-antagonista peptidokkal kezelt állatok kognitív teljesítőképessége számottevően javult, illetve a galanint túltermelő génmanipulált állatok a térbeli tájékozódást és memóriát kívánó „útvesztő” kísérletek során rendre alulteljesítettek vad típusú társaikhoz képest.<sup>19</sup> Érdekes módon a galanin-génkiütött egereken nem annyira a tanulási folyamatok hatékonyságát, hanem az étvágy és a táplálékfelvétel növekedését figyelték meg.<sup>1</sup>

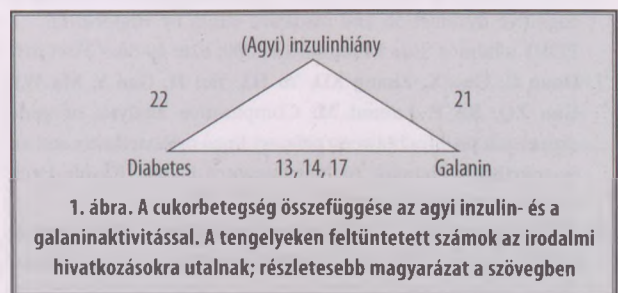
A galanin hatásait G-fehérjékhez kapcsolt membránreceptorok közvetítik. Három ismert receptora közül az általában idegvezetőseken lokalizálódó 1-es és 3-as

típusúak egyértelműen gátló hatásúak a cAMP szint csökkenése és a CREB transzkripciós faktort aktiváló foszforilációs folyamat elmaradása, valamint egy káliumcsatorna aktiválásával kapcsolatos hiperpolarizáció miatt. E receptorok aktiválása a neurotranszmitter-leadás gátlásához vezet.<sup>16</sup> Ezzel szemben a kettes receptor túlnyomórészt a neuronok sejtestjén expresszálódik, és kalciumjelen keresztül depolarizációt és aktiválást, illetve a túlélési jelet aktiválva az apoptotikus kaszpázok gátlását eredményezi.<sup>8</sup> Feltételezik, hogy az Alzheimer-kórban észlelt galanin- és 2-es galaninreceptor-túlprodukciónak a megmaradt kolinerg neuronok túlélését szolgálhatja, egyfajta védő, antiapoptotikus, neurotróf funkciót tölt be. Ezzel összefüggésben megfigyelték, hogy az 1-es és 3-as galaninreceptorok agonistáival állatkísérletekben depresszív tüneteket lehetett kiváltani, ugyanakkor a 2-es receptorok stimulációja antidepresszív hatást eredményezett.<sup>12</sup>

Elgondolkodtató, hogy a kísérletesen előidézett agyi inzulinhiány (agykamrákba adott streptozotocin-injekció) kísérletesen hasonlít a galanin túltermelésével kiváltott centrális tünetegyüttesre: mindkét esetben a kognitív funkciók hanyatlásával, az étvágy és táplálékfelvétel növekedésével, valamint depresszióval állunk szemben.<sup>6</sup> Véleményünk szerint a klinikai kép ilyenén átfedése miatt elképzelhető, hogy az agyi inzulinhatás kieséséből fakadó tünetek kialakulásáért részben vagy egészben az általunk elsőként leírt fokozott agyi galaninexpresszió lehet a felelős.

Hipotézisünk szerint (1. ábra) szoros összefüggés van a diabetes, az (agy) inzulinhiány és a galanintermelés között, amit a következő irodalmi adatok is alátámasztanak:

- 2-es típusú diabetesben centrális inzulinrezisztencia alakul ki, többek között csökken az inzulin kötődése a vér-agy gát inzulinreceptoraihoz;<sup>22</sup>
- a galanin jelentősen csökkenti a béta-sejtek inzulinsekrecióját. Ezt a hatást valószínűleg az 1-es típusú galaninreceptorok aktiválta káliumcsatorna okozta membrán-hiperpolarizáció közvetíti;<sup>21</sup>
- a galanin plazmakoncentrációja számottevően emelkedik 2-es típusú cukorbetegségben, illetve egészséges fiatal egyéneken végzett orális glükóztolerancia-teszt esetén a plazma galaninszintje kifejezett emelkedést mutat;<sup>13,14</sup>
- 1-es típusú cukorbetegségben emelkedett galaninszintek mérhetők a ganglion coeliacumban.<sup>17</sup>



Ezeket a faktorokat szervesen kiegészíti saját kísérleti eredményünk, a hippocampus galaninszintjének emelkedése 2-es típusú diabetes modelljében. Ha feltételezzük, hogy a pancreas béta-sejtjeihez hasonlóan a galanin az agyban is csökkenti az inzulin elválasztását, akár egy önröntő kör is kialakulhat, mert az inzulinhiány okozta galanintúlsúly az agy saját inzulintermelésének további csökkenését eredményezi.

A diabetes és a fokozott agyi galaninexpresszió kapcsolatának bizonyítása szükségessé teszi a galanin gén promoterét szabályozó transzkripciós faktorok, illetve a preprogalanin peptid proteolízisét végző enzimek szabályzásának vizsgálatát is. Amennyiben sikerülne bizonyítani az agyi inzulinhiány oki szerepét a galanin fokozott expressziójának hátterében, akkor a galaninreceptorok farmakológiai modulációjával tompíthatnánk az inzulin központi idegrendszeri hiányából fakadó tüneteket, illetve lehetőség nyílna az Alzheimer-kórhoz vezető „3-as típusú diabetes” progressziójának lassítására, sőt talán megállítására is.

### Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az ETT 258/09. sz. projekt és a Magyar Diabetes Társaság támogatásával végeztük.

### Irodalom

1. Adams AC, Clapham JC, Wynick D, Speakman JR: Feeding behaviour in galanin knockout mice supports a role of galanin in fat intake and preference. *J Neuroendocrinol* 2008; **20**: 199-206.
2. Baura GD, Foster DM, Kaiyala K, Porte D Jr, Kahn SE, Schwartz MW: Insulin transport from plasma into the central nervous system is inhibited by dexamethasone in dogs. *Diabetes* 1996; **45**: 86-90.
3. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M: Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 1339-1344.
4. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, Marsden PK, Amiel SA: The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2002; **51**: 3384-3390.
5. de la Monte SM, Wands JR: Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; **2**: 1101-1113.
6. Deshmukh R, Sharma V, Mehan S, Sharma N, Bedi KL: Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive dysfunction and oxidative stress by vinpocetine – a PDE1 inhibitor. *Eur J Pharmacol* 2009; **620**: 49-56.
7. Duan C, Guo X, Zhang XD, Yu HJ, Yan H, Gao Y, Ma WJ, Gao ZQ, Xu P, Lammi M: Comparative analysis of gene expression profiles between primary knee osteoarthritis and an osteoarthritis endemic to Northwestern China, Kashin-Beck disease. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 771-780.
8. Elliott-Hunt CR, Pope RJ, Vanderplank P, Wynick D: Activation of the galanin receptor 2 (GalR2) protects the hippocampus from neuronal damage. *J Neurochem* 2007; **100**: 780-789.

9. Gross DN, Wan M, Birnbaum MJ: The role of FOXO in the regulation of metabolism. *Curr Diab Rep* 2009; **9**: 208-214.
10. Kern W, Benedict C, Schultes B, Plohr F, Moser A, Born J, Fehm HL, Hallschmid M: Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia* 2006; **49**: 2790-2792.
11. Kroner Z: The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Altern Med Rev* 2009; **14**: 373-379.
12. Kuteeva E, Wardi T, Lundström L, Sollenberg U, Langel U, Hökfelt T, Ogren SO: Differential role of galanin receptors in the regulation of depression-like behavior and monoamine/stress-related genes at the cell body level. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**: 2573-2585.
13. Legakis I, Mantzouridis T, Mountokalakis T: Positive correlation of galanin with glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**: 759-760.
14. Legakis IN, Mantzouridis T, Mountokalakis T: Positive correlation of galanin with glucose in healthy volunteers during an oral glucose tolerance test. *Horm Metab Res* 2007; **39**: 53-55.
15. Li ZG, Zhang W, Sima AA: Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes* 2007; **56**: 1817-1824.
16. Lu X, Sharkey L, Bartfai T: The brain galanin receptors: targets for novel antidepressant drugs. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; **6**: 183-192.
17. Mei Q, Mundinger TO, Lernmark K, Taborsky GJ Jr: Increased galanin expression in the celiac ganglion of BB diabetic rats. *Neuropeptides*. 2006 Feb; **40**(1): 1-10.
18. Messier C, Teutenberg K: The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast* 2005; **12**: 311-328.
19. Ogren SO, Kehr J, Schött PA: Effects of ventral hippocampal galanin on spatial learning and on in vivo acetylcholine release in the rat. *Neuroscience* 1996; **75**: 1127-1140.
20. Ogren SO, Kuteeva E, Elvander-Tottie E, Hökfelt T: Neuropeptides in learning and memory processes with focus on galanin. *Eur J Pharmacol* 2010; **626**: 9-17.
21. Ruczyński J, Cybal M, Wójcikowski C, Rekowski P: Effects of porcine galanin, galanin(1-15)NH<sub>2</sub> and its new analogues on glucose-induced insulin secretion. *Pol J Pharmacol* 2002; **54**: 133-141.
22. Schwartz MW, Figlewicz DF, Kahn SE, Baskin DG, Greenwood MR, Porte D Jr: Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides* 1990; **11**: 467-472.
23. Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H: New twist on neuronal insulin receptor signaling in health, disease, and therapeutics. *J Pharmacol Sci* 2005; **99**: 128-143.
24. Zhou QL, Park JG, Jiang ZY, Holik JJ, Mitra P, Semiz S, Guilherme A, Powelka AM, Tang X, Virbasius J, Czech MP: Analysis of insulin signalling by RNAi-based gene silencing. *Biochem Soc Trans* 2004; **32**: 817-821.

Levelezési cím: Dr. Keszler Gergely  
1444 Budapest, Pf. 260  
E-mail: gergely.keszler@eok.sote.hu

# A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS LEHETSÉGES ÚJ GENETIKAI RIZIKÓFAKTORA

Dr. Kovács-Nagy Réka,<sup>(1)</sup> Dr. Nagy Géza,<sup>(2)</sup> Dr. Somogyi Anikó,<sup>(2)</sup> Dr. Székely Anna,<sup>(3)</sup> Dr. Sasvári-Székely Mária,<sup>(1)</sup> Dr. Rónai Zsolt<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(3) Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A diabetes mellitus komplex öröklődésű betegség, melynek kialakulásában számos öröklött és környezeti tényező vesz részt. Bár a genetikai rizikófaktorok feltárása a nemzetközi kutatások egyik fő célpontja, a kép ma még korántsem teljes, és gyakran ellentmondásos. A többszörösen megerősített kandidáns gének közé tartozik pl. az inzulinrezisztenciában szerepet játszó PPAR $\gamma$  vagy az inzulinszekrécióhoz szükséges KCNJ11 gén, melyek polimorfizmusai többszörösen igazoltan kapcsolódnak a diabetes előfordulásával. A SNAP25 az exocitózis egyik kulcsszereplője, melynek polimorfizmusait eddig pszichiátriai rendellenességekkel hozták összefüggésbe. Ugyanakkor nemrég kimutatták, hogy a SNAP25 szerepet játszik az inzulinszekrécióban is, de a gén polimorfizmusait a diabetes vonatkozásában eddig még nem vizsgálták. A közleményben megkíséreljük igazolni, hogy a SNAP25 a diabetes új kandidáns génje lehet. Munkacsoportunk *in silico* vizsgálatokkal kimutatta, hogy a SNAP25 gén 3' nem-transzlálódó régiójában van egy olyan SNP (rs1051312), amely elméletileg két mikroRNS kötő-szekvenciáját (hsa miR-510 és miR-641) változtatja meg, és az SNP hatása ellentétes a két mikroRNS vonatkozásában. Az rs1051312 megbízható genotipizálása céljából továbbfejlesztettük a szakirodalomból ismert PCR-RFLP módszert egy kontroll hasítási hely bevezetésével. A módszert 318 2-es típusú diabeteses és 249 kontroll személy genotipizálására alkalmazva statisztikailag szignifikáns összefüggést mutattunk ki ( $p=0,016$ ) a kontroll- és a betegcsoport genotípus-eloszlásában, mely valószínűsíti a SNAP25 genetikai variánsok szerepét a 2TDM patomechanizmusában. A molekuláris mechanizmus pontosabb megismeréséhez azonban további vizsgálatok szükségesek.

**Kulcsszavak:** diabetes mellitus, polimorfizmus, SNP, SNAP25, mikroRNS

Kovács-Nagy R, Nagy G, Somogyi A, Székely A, Sasvári-Székely M, Rónai Zs: POSSIBLE NOVEL RISK FACTOR OF TYPE-2 DIABETES MELLITUS

**SUMMARY:** Diabetes mellitus has a complex inheritance involving numerous genetic and environmental risk factors. Although the mapping of candidate genes is among the most important research aims, the picture is far from completion and involves numerous contradictory results. Association between diabetes and a few candidate genes are well documented, such as the PPAR $\gamma$  gene, playing a key role in insuline resistance, and the KCNJ11 gene related to insulin secretion. SNAP25 is one of the key participants of exocytosis, and its polymorphisms have been studied in relation to psychiatric disorders. Recently the role of SNAP25 has been demonstrated in insulin secretion, but its polymorphisms have not been studied yet in relation to diabetes. Here we present an attempt to demonstrate that SNAP25 is a novel candidate gene of diabetes mellitus. Using *in silico* studies we demonstrated that the 3'untranslated region of the SNAP25 gene possesses an SNP (rs1051312) which alters the seed sequence of two, putative microRNAs (hsa miR-510 és miR-641), and the effect of the studied SNP is opposite on their binding. In order to have a reliable genotyping protocols we expanded the available PCR-RFLP method by introducing a control restriction site. This genotyping method has been applied on DNA samples of 318 patents with type 2 diabetes and 249 controls. The results demonstrated a significant ( $p=0.016$ ) difference between the genotype distribution of the control and patient populations suggesting a role of SNAP25 in the pathomechanism of type 2 diabetes. Studies are in progress in order have a better knowledge on the molecular effect of SNAP25 gene variants on diabetes.

**Key words:** diabetes mellitus, polymorphism, SNP, SNAP25, microRNA

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 91–98.

A diabetes mellitus napjaink egyik jelentős komplex öröklődésű betegsége, melynek kialakulásában a környezeti rizikófaktorok (pl. elhízás, mozgásszegény életmód, nem

megfelelő diéta) mellett öröklött tényezők is szerepet játszanak. A 2-es típusú diabetes (2TDM) genetikai hátterének vizsgálata során számos kandidáns gént igazoltak.

Az 1980-as évek végén közölt, diabeteses ikrekben végzett vizsgálatok<sup>1,25,32</sup> voltak az első evidenciák, melyek alátámasztották a 2-es típusú cukorbetegség örökölhetőségéről szóló elméleteket. Azóta napjainkban már több tízezres populációkban végzett teljes genomanalízisek eredményeinek köszönhetően<sup>14</sup> folyamatosan bővül azon géneknek listája, amelyekről feltételezik, hogy szerepük van a diabetesre való genetikai hajlam kialakításában. Ezen kandidáns gének széles skálájának csupán néhány tagjáról sikerült többé-kevésbé egyértelműen kimutatni azt, hogy a kandidáns gén egy bizonyos allélváltozata a 2TDM rizikófaktora. Ezek a rizikófaktorok jelenleg általában SNP-k (single nucleotide polymorphism, azaz egy báziscsere a genom egy adott pontján), melyek lehetnek a kódoló régióban, aminosavcserét okozva a fehérjében, de a fehérjeexpressziót szabályozó szakaszokban (promoter) is előfordulhatnak. Ilyen, napjainkra elfogadott genetikai rizikófaktorok találhatók a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor- $\gamma$ 2 gén (PPARG), a KCNJ11 és a transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) génekben.

A PPARG egy exon polimorfizmusa, a 12. pozíciójú prolin alaninra történő cseréjét okozza a fehérje szerkezetében.<sup>44</sup> Egy, a témában mérföldkőnek számító metaanalízis igazolta,<sup>3</sup> hogy a gyakoribb, prolin allélt kódoló variánst homozigóta formában hordozóknak körülbelül 20%-kal nagyobb esélyük van arra, hogy bennük 2TDM kialakuljon, amit elsősorban a rizikó-gént hordozók nagyobb inzulinrezisztenciájával lehetett magyarázni.<sup>11</sup> A KCNJ11 gén (mely az ATP-szenzitív  $K^+$ -csatorna felépítésében vesz részt) egy misz-szensz polimorfizmusának (amely a 23. pozícióban lévő glutamátot lizinre változtatja, E23K) asszociációját 2TDM-mel több nagy esetszámú vizsgálat<sup>17</sup> és egy metaanalízis<sup>21</sup> is igazolta. A polimorfizmus további vizsgálata igazolta, hogy a rizikóallél hordozása a kóros inzulintermeléssel hozható összefüggésbe.<sup>15,33</sup> A TCF7L2 (transcription factor 7-like 2 gene) gén egy intronjában lévő SNP szerepét a közelmúltban mutatták ki.<sup>18</sup> A populációs szintű rizikó erre a génvariánstra 21%, azaz ennyivel csökkenne a betegség előfordulása a populációban, ha ezt a rizikófaktorot ki tudnánk küszöbölni. A rizikóallél a kóros inkretinhatáson keresztül csökkent inzulinsekrecióval jár együtt.<sup>31</sup>

Ezek a cukorbetegség hátterében szereplő genetikai rizikófaktorok általában egyenként kis hatásúak, és csupán más genetikai és környezeti faktorokkal együtt okoznak betegséget.<sup>16</sup>

A bemutatásra kerülő saját vizsgálataink egy új kandidáns gén, a SNAP25 (synaptosomal-associated protein of 25 kDa) szerepét valószínűsítik a 2TDM kialakulásában. A SNAP25 fehérje, melyről viszonylag régóta ismert, hogy részt vesz a neurotransmitter-sekrecióban, a SNARE komplex (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) egyik alkotója. Ez a fehérjekomplex az exocitózis során nélkülözhetetlen az intracelluláris vezikulumok sejtmembránhoz való kötődéséhez, valamint

a vezikulum és a sejtmembrán fúziójához. A SNARE heterotrimert alkotó fehérjék közül a szinaptobrevin (VAMP) az intracelluláris vezikulum membránjában található, míg a SNAP25 és a szintaxin-1 (STX1) sejtmembránhoz kapcsolt fehérjék.<sup>22</sup> A SNAP25 központi szerepet játszik a vezikulum dokkolásának szabályozásában. Kimutatták ugyanis, hogy egy feszültségfüggő kalciumcsatornát szabályoz, ami az exocitózis kulcsszignálja.<sup>9,39</sup> A fehérjének 2 izoformája ismert, melyek alternatív splicing eredményei. A SNAP25a az embrionális fejlődés alatt expresszálódik, míg a SNAP25b a felnőttkor jellemző formája.<sup>4</sup> A SNARE fehérjék szerkezetét és funkcióját kiterjedten tanulmányozták. A három SNARE fehérje (SNAP25, szintaxin és szinaptobrevin) heterotrimert alkot. A SNAP25 fehérje a heterotrimer legnagyobb komponense, mely két alfa-hélixet tartalmaz, és egy palmitoil oldallánccal kötődik a sejtmembránhoz.<sup>36</sup> A szintaxin és a szinaptobrevin transzmembrán-fehérjék C-terminálisai a sejtmembránban helyezkednek el, és SNARE motívumokkal kapcsolódnak a SNAP25-höz. Így jön létre egy „négy hélix kötelék”, mely egymáshoz húzza a vezikulumot és a sejtmembránt.<sup>46</sup>

A SNAP25 gén szerepe a neurotranszmisszióban jól ismert, így polimorfizmusait már hosszabb ideje vizsgálják a pszichiátriai genetikai területén. A SNAP25 génvariánsokat összefüggésbe hozták a figyelemhiányos hiperaktivitás (ADHD)<sup>5,26</sup> és a skizofrénia előfordulásával is. A vizsgálatok érdekes eredménye, hogy ADHD rizikófaktoraként szereplő genetikai variáns a skizofréniaiban védő hatásúnak bizonyult.<sup>8</sup> Ugyanezen polimorfizmusokat a diabetes vonatkozásában még nem vizsgálták, ezért a bemutatásra kerülő munka úttörő jellegű a szakirodalomban. Arra vonatkozóan azonban vannak adatok, hogy az idegrendszeren kívül más szekretáló sejtek, így például a pancreas  $\beta$ -sejtjei is expresszálják a SNARE fehérjéket, ami arra utal, hogy a SNARE komplex a neurotranszmitterek exocitózisán túlmenően szerep játszhat az inzulinszekrécióban is. Elsőként állatmodellekben vizsgálták a SNAP25 szerepét diabetesben, és kimutatták, hogy a 2TDM patkánymodelljének (Goto-Kakizaki patkány)  $\beta$ -sejtjeiben szignifikánsan kevesebb SNAP25 fehérje található, mint a kontroll (Wistar) állatokban.<sup>47</sup> Eddig még kevés hasonló jellegű humán vizsgálat történt, de van adat arról, hogy a 2TDM-es betegek pancreasában jelentősen csökken a SNAP25 fehérje mennyisége.<sup>34</sup>

A SNAP25 gén számos SNP-variánsa ismert a humán populációban. Munkacsoportunk a SNAP25 gén rs1051312 jelű SNP-jének vizsgálatát tűzte ki célul két okból:

1. ennek az SNP-nek van ismert hatása, mivel korábban már összefüggésbe hozták a pszichiátriai rendellenességek előfordulásával,<sup>12,26</sup> és
2. az rs1051312 SNP a gén végén, az úgynevezett 3' nem translálódó régióban (3' untranslated region, 3'UTR) található.

Általánosságban a 3'UTR régió az a jellegzetessége, hogy bár nem tartozik a fehérjét kódoló szakaszhoz, a messenger RNS (mRNS)-en megtalálható. A figyelem akkor irányult erre a régióra, amikor kiderült, hogy a mikroRNS-ek (miRNS, miR) a mRNS 3'UTR szakaszához kötődnek, és ez egy fontos, új mechanizmus a fehérjék mennyiségi szabályozásában. A miRNS-ek a kis, nem-kódoló RNS-ek csoportjába tartoznak, és jelenlegi tudásunk szerint fontos szerepet töltenek be az eukarióta génextpresszió transzlációs szintű szabályozásában. Ezt az érdekes RNS-típust 1993-ban fedezték fel *C. elegans*-ban,<sup>28,42</sup> és azóta közel 700-at azonosítottak a vélhetően több mint 1000 humán miRNS-ből.<sup>6,19</sup> Ezek a kis RNS-ek intronról vagy a genom nem kódoló régiójáról íródnak át. Az 1000–4000 bázis hosszúságú primer miRNS-ből a Drosophila komplex készíti egy 70–80 bázis hosszúságú, hurkot formáló prekursor miRNS-t, melyet az exprolin-5 transzportál a sejtmagból a plazmába. A citoplazmában a Dicer enzimkomplex hozza létre a végső, „érett” miRNS-t, mely már csak 20–23 bázisból áll.<sup>27</sup> Az érett miRNS-ek az ún. RNS indukálta csendesítő komplex (RNA-induced silencing complex, RISC) alkotóelemei. Ezek a komplexek az mRNS-ek 3'UTR-jéhez kapcsolódva gátolják a transzlációt. Ez a gátlás létrejöhet az mRNS degradációja útján, vagy az mRNS szintjét nem befolyásolva a transzláció blokkolásával. Az mRNS bomlása a növényeknél jellemző, ahol tökéletes komplementaritás figyelhető meg az mRNS 3'UTR és a miRNS szekvenciája között, míg emlősökben a részleges kapcsolódás következtében a fehérje szintézisének közvetlen gátlása a gyakoribb.<sup>13</sup>

Az 1. ábra röviden összefoglalja a gén mRNS-re való átíródását (transzkripció) és a fehérjeszintézis (transzláció) folyamatát. Az mRNS érése az intronok kivágódásával jár, így az érett mRNS az exonokból áll, melyek közül az utolsó tartalmazza a 3'UTR-t. A transzlációs szabályozáshoz a 20–23 bázisból álló miRNS-ből csupán 7 nukleotid tökéletes komplementaritása szükséges – ez az ún. kötő (seed) szekvencia (az ábrán vastag vonallal jelölve), ami a miRNS 5' végének második bázisánál kezdődik.<sup>20,29</sup> Ha a kötő szekvenciának megfelelő DNS tartalmaz egy SNP-t (1. ábrán csillaggal jelölve), akkor a miRNS csak olyan mRNS-hez tud kötődni, amelyben a felismerési hely megmaradt, míg az „elromlott változaton” a miRNS kevésbé hatékony. Mivel a miRNS leggyakoribb hatása a fehérjeszintézis gátlása,<sup>13</sup> a kötőhely jelenlétekor feltehetően kevesebb, míg elromlása esetében több fehérje szintetizálódik. Ha a miRNS kötőszekvenciája nem tökéletesen komplementer a szabályozott mRNS szekvenciájával, akkor a csendesítő hatása csökken, vagy megszűnik, ami a fehérje mennyiségének változásához, és adott esetben betegség kialakulásához vezethet.

A bemutatásra kerülő vizsgálatainkban *in silico* módszerekkel igazoltuk, hogy a SNAP25 gén 3'UTR régiójában található rs1051312 SNP megfelel a puta-

tív miRNSNP szekvenciális feltételeinek. A további vizsgálatok során eset-kontrollos analízissel kimutattuk, hogy ez a SNAP25 genetikai variáns a 2TDM új genetikai rizikófaktora a vizsgált populációkban.

## Betegség és módszerek

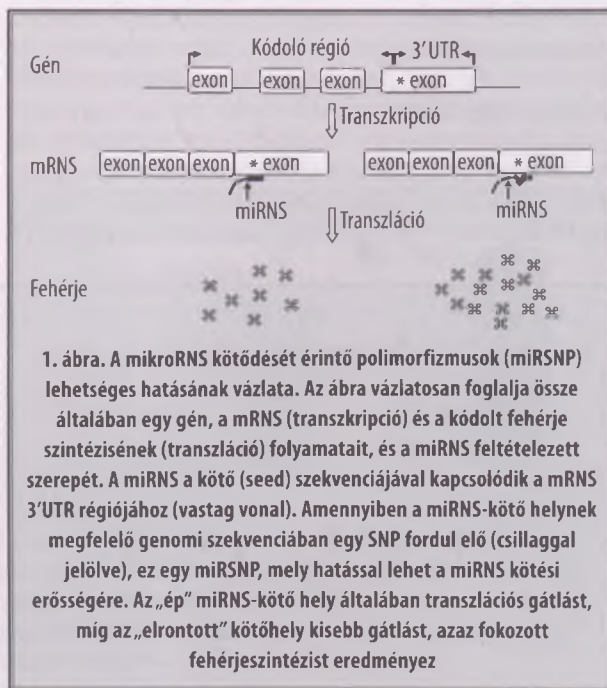
### *In silico* módszerek

A SNAP25 3'UTR-ben előforduló, putatív miRNSNP-eket *in silico* a <http://www.patrocles.org> és a <http://compbio.utmem.edu/miRNSNP/> online adatbázisok segítségével kerestük. Az *in silico* kutatás feltételei a következők voltak:

1. Kizárólag a kötődést megszüntető („D”, disrupt), illetve létrehozó („C”, create) SNP-eket vettük figyelembe;
2. elégséges feltételként határoztuk meg azt, hogy a miRNSNP legalább az egyik adatbázisban szerepel;
3. a ritkábbik allélvariáns meghaladja a 10%-ot (polimorfizmus);
4. ismert miRNS kötődését befolyásolja az SNP. Ennek a kritériumnak 2 SNP felelt meg, melyek közül a jelen vizsgálatban csak az egyikkel, a pszichogenetikai szakirodalomból is ismert rs1051312 SNP-vel foglalkozunk.

### Résztevők

A vizsgálatban 318 2-es típusú cukorbetegséggel diagnosztizált és 249 önkéntes kontroll személy vett részt. A betegek a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikájának betegeiből származó önkéntesek, a kontrollcsoport az ELTE pszichogenetikai vizsgálatának résztvevői. A résztvevők a vizsgálat céljáról történt részletes tájékoztatás után az ETT-TUKEB által jóváhagyott „Beleegyező nyilatkozat” aláírásával járultak hozzá a beavatkozással nem járó, anonim vizsgálathoz.



## Nem-invazív DNS-mintavétel

A DNS-t nem invazív úton nyertük, szájnálkahártyasejtekből,<sup>7</sup> a mintákat személyi azonosításra nem alkalmas, 2 betűből és 3 számból álló jelekkel láttuk el. A szájnálkahártyasejtekből a DNS izolálása Genra (Minneapolis, US) kit alkalmazásával történt.

**A PCR-reakcióelegy összetétele:** A PCR-reakcióelegy 0,05 U/ $\mu$ l HotStar Taq polimeráz (Qiagen) enzimet, 10 ng DNS-t, a megfelelő amplifikáló primereket (szenz: 5' TTGTCCTTTTGTCTCT 3' és antiszenz: 5' AAGGATGATTATGATTTAGA 3', 0,2 mM), továbbá a Qiagen által szolgáltatott Q-oldatot, puffert és dNTP előírászerű hígítását tartalmazta 13  $\mu$ l végtérfogatban. A termociklus egy 15 perces denaturációval kezdődött 95 °C-on, ezt követte 40 ciklus (30 sec, 94 °C denaturáció; 30 sec, 51 °C anneálás; 1 min 72 °C extenzió), majd egy végső extenzió 72 °C-on 10 percig.

**A restrikciós endonukleáz emésztési körülményei:** A Dde I restrikciós endonukleázzal történő emésztés 12  $\mu$ l végtérfogatban történt 0,8 U Dde I restrikciós endonukleázzal (New England Biolabs), valamint a cég által ajánlott pufferrel és 4  $\mu$ l PCR-termék bemérésével, 37 °C-on 5 órán át.

**A restrikciós fragmentumok elválasztása kapilláris elektroforézissel:** A keletkezett termékek elválasztásához QIAxcel System mikrokapilláris elektroforézis-berendezést használtuk. A QIAxcel DNA Screening Cartridge 12 kapillárist tartalmaz, melyekben etidium-bromidos gél található. Így az elválasztás során 12 minta analízise párhuzamosan zajlik, mindössze 5 percet vesz igénybe, melyből 40 másodperc a minták injektálási ideje. A készülék 96 minta analízisét automatikusan végzi, minden minta mellé egy 15 és egy 1000 bázis hosszú ún. markert injektál standardként, melyek az elektroforetikus képek megfelelő pozicionálásához szükségesek.

## Statistikai analízis

Eset-kontrollos analízissel vizsgáltuk a genotípusok lehetséges hatását, a  $\chi^2$ -próbát SPSS 17.0 szoftver segítségével végeztünk.

## Eredmények

### In silico vizsgálatok

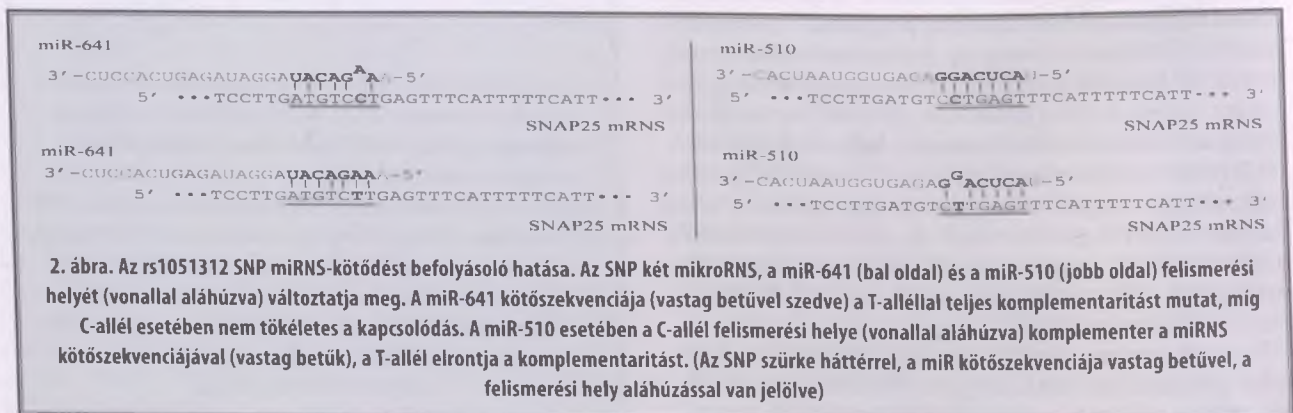
Az *in silico* miRSNP-keresés eredményeként, a PolymiRTS Database adatai alapján azt kaptuk, hogy a SNAP25 gén 3'UTR régiójában lévő rs1051312 CT SNP

kétféle humán miRNS, a miR-510 és a miR-641 feltételezhető kötődését változtatja meg, azaz az rs1051312 SNP megfelel a putatív miRSNP kritériumának. A miR-510 felismerési helye: CCTGAGT. Ennek a szekvenciának a második bázisát érinti az SNP, C-allél jelenlétében jön létre a felismerési hely. Ilyenkor a miR kötőszekvenciája teljes komplementaritással kötődni tud az mRNS-hez. Amennyiben az mRNS T-allélt tartalmaz, a kötőszekvencia hatodik bázisa nem alakít ki hidrogénkötést a 3'UTR-rel. Az adatbázisok által kiadott másik miRNS, a miR-641 kötőhelyét (ATGTCTT) is érinti a polimorfizmus. A kötőhely utolsó előtti bázisa polimorf, tehát T-allél esetén tökéletes a komplementaritás, amit a C-allél elront (2. ábra).

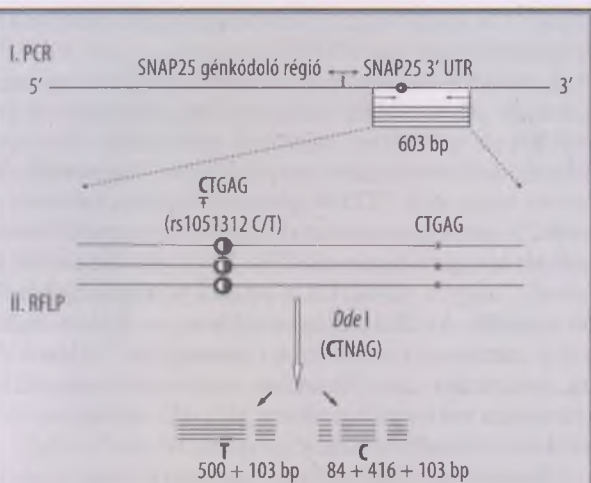
### A genotipizáló módszer továbbfejlesztése

Az rs1051312 CT SNP meghatározását a szakirodalomból ismert, PCR-RFLP alapú módszer továbbfejlesztett változatával végeztük, Dde I restrikciós enzimet alkalmazva.<sup>5</sup> Az ismert módszer módosításának célja az volt, hogy a PCR-termék tartalmazzon egy kontroll (nem polimorf) felismerési helyet is, így az emésztés során ellenőrizhető legyen az enzim hasítóképesége, ami növeli a genotípus-meghatározás megbízhatóságát. A továbbfejlesztett módszer elvi vázlatát a 3. ábra szemlélteti. Az amplifikált 3'UTR régió összesen 603 bázispár (bp) hosszúságú. Ez a termék minden esetben legalább egy helyen (kontroll hasítási hely, CTGAG) elhasad, ami egy 103 bp hosszúságú terméket eredményez. Az allélspecifikus hasítási helyen (CTGAG, mely szekvencia első betűje változhat C-ről T-re a vizsgált SNP esetében) T-allél jelenlétében nem történik hasítás, míg C-allél esetében az 500 bp hosszú fragmentumot az enzim egy 84 bp és 416 bp hosszú termékre vágja.

A restrikciós fragmentumok azonosítása kapilláris gélelektroforézis segítségével történt. A 4. ábrán három (1–3), reprezentatív, különböző genotípusú minta gélelektroforetikus képét mutatjuk be. Az ábrán jól látható, hogy az egyes genotípus-mintázatok egymástól jól elkülönülnek, és valamennyi mintában detektálható a 103 bp méretű kontroll fragmentum.







3. ábra. A genotipizálás lépései. A genotipizálás első lépése a polimorfizmust tartalmazó génszakasz PCR-rel való amplifikálása. Az így keletkezett 603 bp hosszú termék tartalmazza a vizsgált SNP-t (fehér-szürke körrel jelölve) és egy kontroll hasítási helyet (CTGAG, csillaggal jelölve). A Dde I restriktionszim felismerési helye (CTNAG, N=bármely bázis) T-allél esetében elromlik (TTGAG), így az emésztés során az enzim csak a kontroll helyen hasítja a terméket. Amennyiben C-allél van jelen, a felismerési hely létrejön az SNP által (CTGAG), és az emésztés során 3 fragmentum keletkezik

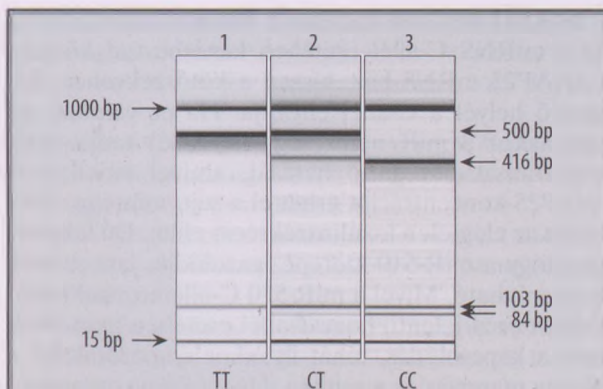
*A SNAP25 gén putatív miRSNP-je mint a 2-es típusú diabetes rizikófaktora*

249 kontroll és 318 2-es típusú diabetezzel diagnosztizált személy DNS-mintájában határoztuk meg az rs1051312 SNP-t a fent bemutatott módszerrel. A kapott genotípus-eloszlások megfeleltek a Hardy-Weinberg-egyensúlynak, mely a genotipizáló módszer megbízhatóságát és a populáció homogenitását igazolja. Az egyes genotípusok megoszlását a kontroll- és a betegpopulációban az 1. táblázatban foglaltuk össze. A táblázat adataiból jól látható a C-allél jelenlétének védő szerepe, ugyanis a CC és a CT genotípusok a kontrollpopulációban nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a betegcsoporttal összehasonlítva. Ez a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ( $p=0,032$ ).

A CC és a CT genotípusokban talált hasonló irányú változás megengedhetővé tette a CC és a CT genotí-

1. táblázat. Az rs1051312 SNP genotípus eloszlása a kontroll és a 2-es típusú diabetezzel diagnosztizált csoportok között

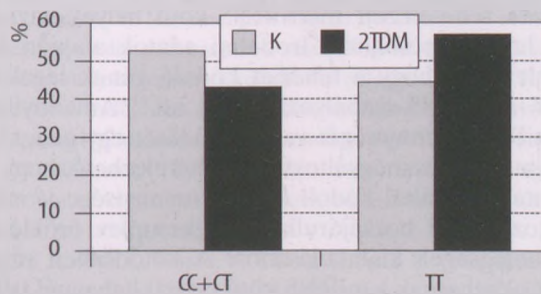
	Kontroll (n=249)		2TDM (n=318)		p
	n	%	n	%	
CC	20	8,0	17	5,3	0,032
CT	111	44,6	116	36,5	
TT	118	47,4	185	58,2	



4. ábra. Az rs1051312 SNP genotípusok meghatározása a kapott fragmentumok elektroforetikus képe alapján. Az ábrán három (1-3), reprezentatív, különböző genotípusú személy restriktionszim fragmentjeinek QIAxcel System mikrokapillaris elektroforézissel történt elválasztási eredménye látható. Minden mintánál megtalálható a 15 és 1000 bázis hosszú marker, valamint az emésztés során keletkező 103 bázis hosszú kontroll fragmentum. Az első mintában ezek mellett csak az 500 bp hosszú termék azonosítható, tehát ez a DNS-minta homozigóta a T-allélra. A második mintában három allélspecifikus termék látható, mely a heterozigóta CT genotípusra jellemző: az emésztetlen 500 bp, és ennek az emésztéséből származó 84 bp és 416 bp fragmentumok. A harmadik minta homozigóta CC, itt csak a 84 bp és 416 bp, C-allélra specifikus termékek láthatók. (bp=bázispár)

pusok összevonását, azaz a „C-allél van” (CC+CT), illetve „C-allél nincs” (TT) genotípus csoportok létrehozását, melyet az 5. ábra illusztrál. Látható, hogy a C-t tartalmazó genotípusok (CC és CT) közel 10%-kal gyakoribbak az egészségesek között, az eltérés szignifikáns ( $p=0,016$ ).

Ezen eredmények alapján a C-allél védő hatását feltételezhetjük, melynek molekuláris hatásmechanizmusának tisztázásához még további kutatások szükségesek. Az elméleti megfontolások alapján a két lehetséges miRNS közül valószínűsíthető, hogy



5. ábra. Az rs1051312 SNP C-alléljának védő hatása. Az ábra a C-allélt tartalmazó (CC + CT) és a C-allél hiányát (TT) jelző genotípusok százalékos megoszlását mutatja a kontroll (szürke oszlopok) és a 2-es típusú diabetezzel diagnosztizált (2TDM) betegcsoportban

a miR-641-nek van szerepe a hatás kialakulásában. Ez a miRNS C-allél esetében kevésbé tud kötődni a SNAP25 mRNS-hez, hiszen a kötőszekvencia felismerő helyét a C-allél elrontja. Ha ez valóban így van, akkor a miR nem (vagy kevésbé) tudja kifejteni translációt gátló hatását, amivel emelkedett SNAP25-koncentrációt érhet el a sejt, mintegy védőhatást az elégtelen inzulinszekréció ellen. De lehetséges, hogy a miR-510 szerepe igazolódik, ami szintén magyarázható. Mivel a miR-510 C-allélhoz tud bekötődni, ez azt jelenti, hogy T-allél esetében nem tökéletes a kapcsolódás, tehát ilyenkor szaporodik fel a fehérje mennyisége a sejtben. Ha a fehérje mennyisége kórosan magas, az endoplazmás retikulum stresszt okozhat, ami végül a sejt apoptózisához vezet. Ebben az esetben a C-allél mint e sejthalál elleni védőfaktor játszhat szerepet. A kérdés eldöntésére *in vitro* funkcionális vizsgálatok vannak folyamatban.

## Megbeszélés

Jól ismert, hogy az inzulinszekréció genetikai zavarai a 2TDM rizikófaktorai lehetnek. Mai tudásunk szerint a 2TDM kóroktanának középpontjában az inzulinrezisztencia és a következményes progresszív  $\beta$ -sejt-diszfunkció egyaránt szerepet játszik. Azon rizikófaktorok (környezeti vagy genetikai), melyek a glukózintolerancia irányába billentik a szénhidrát-anyagcsere kényes egyensúlyát – tehát inzulinrezisztenciára hajlamosítanak, avagy a  $\beta$ -sejtek diszfunkcióját okozzák –, potenciálisan 2TDM-re hajlamosíthatnak.

A diabetes igazolt genetikai rizikófaktorai, köztük a legismertebb KCNJ11 és a TCF7L2 génekben található SNP-k, hatásukat tekintve elsősorban  $\beta$ -sejt-diszfunkciót és kóros inzulintermelést okoznak, így hajlamosítanak cukorbetegségre.<sup>15,31,33</sup> A jelen munkában egy új 2TDM kandidáns gént valószínűsítettünk, a SNAP25-t, mely a legújabb adatok szerint az inzulinszekréció egyik fontos komponense.

Ezen túlmenően a vizsgált SNAP25 génvariáns funkcionális szerepével kapcsolatban *in silico* tanulmányok alapján felvetettük, hogy a polimorfizmus hatása feltételezett mikroRNS-kötő helyek zavarával lehet kapcsolatos. Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy a fehérjét kódoló gének legalább 20%-a miRNS-szabályozás alatt áll.<sup>43</sup> Amennyiben a miRNS mennyiségét vagy kötődését egy genetikai polimorfizmus megváltoztatja, feltételezhető, hogy az érintett gén által kódolt fehérje mennyisége is megváltozik, ami hozzájárulhat egy komplex öröklődésű betegségek kialakulásához. A kötődésben változást okozhatnak a miRNS kötő (seed) helyeinél található polimorfizmusok (miRSNP), melyek vizsgálata során egyre többről derül ki, hogy szerepet játszik egyes népbetegségek genetikai háttértényezőiben. A legtöbb, ilyen jellegű tanulmány daganatos betegségekkel kapcsolatban látott napvilágot,<sup>10,45</sup> de egyéb kórképek, mint például autoimmun,<sup>40</sup> neuropszichi-

átriai<sup>2,24</sup> és kardiovaszkuláris betegségek<sup>38</sup> esetében is bebizonyították a miRSNP-k hatását.

A miRNS-ek szerepét diabetesben is intenzíven kutadják. Egyre több adat mutatja az egyes mikroRNS-ek szintjében mérhető eltéréseket diabetes állapotmodelljeiben. Kimutatták például, hogy a miR-29 szintje magasabb 2TDM állatmodelljében, valamint a miR-29 overexpressziójával inzulinrezisztenciát lehet előidézni egér adipocytá 3T3-L1 sejtvonalban.<sup>23</sup> Az is ismert, hogy a miR-375, a pancreas szigetsejtjeinek fő miRNS-e, túltermelése csökkenti a glukóz indukálta inzulinszekréciót egér sejtvonalon.<sup>37</sup> Hasonlóan, az inzulin exocitózisának csökkenését mutatták ki inzulint szekretáló patkány INS-1E sejtekben, ha a miR-9-et túlzott mértékben expresszálták.<sup>35</sup>

Ugyanakkor a diabetes vonatkozásában a mikroRNS-kötő helyek polimorfizmusairól ez idáig egyetlen adatot ismerünk, mely összefüggésbe hozza az IGF2R gén 3'UTR régiójában található ACAA inzerció-deléció polimorfizmust a diabetes rizikójával. Azt találták ugyanis, hogy az inzerció szignifikánsan gyakrabban fordul elő diabetesesek körében.<sup>41</sup> A közelmúltban sikerült igazolni, hogy a polimorfizmus a miR-657 kötődését befolyásolja: a miRNS jobban köt a deletált formához.<sup>30</sup>

Munkacsoportunk fordítva közelítette meg a kérdést. A diabetes mellitus egyik új kandidáns génjének, a SNAP25-nek *in silico* módszerekkel kerestük a feltételezett miRSNP-it. A SNAP25 fehérje kulcsszerepet játszik az exocitózis során. Míg a neurotransmisszió kapcsán behatóbban vizsgálták polimorfizmusait a neuropszichiátria területén, egyéb szekretáló szövetekben, így diabetesben, ezeket a genetikai variánsokat ez idáig mások még nem elemezték. Az itt bemutatott eredmények 249 kontroll és 318 2-es típusú cukorbeteg DNS-mintájának analízise alapján valószínűsítik, hogy a SNAP25 génvariánsok szerepet játszanak a 2-es típusú diabetes kialakulásában, mivel a 3'UTR-ben található rs1051312 CT polimorfizmus C-alléljának hordozása védő faktornak bizonyult diabetesben ( $p=0,016$ ). Ez az SNP online adatbázis alapján 2 miRNS, a hsa-miR-510 és a hsa-miR-641 feltételezett kötőhelyét befolyásolja. Ez azonban csupán egy elméleti lehetőség, melynek molekuláris bizonyítására további vizsgálatok szükségesek. E célból munkacsoportunkban megkezdtük az *in vitro* funkcionális vizsgálatokat luciferáz riportter gén-rendszer segítségével. Célunk olyan konstrukciók előállítása, melyek a luciferáz 3'UTR régiójában a SNAP25 genetikai variánsokat hordozza, melyek csak a vizsgált SNP két alléljában különböznek. Ezen konstrukciók humán sejtvonalakba történő transzfektálásával ki lehet majd mutatni, hogy hatással van-e a C/T csere a putatív miRNS-ek kötődésére. Ilyen jellegű, és még további *in vitro* kísérletek közelebb vihetnek a miRNS-ek és miRSNP-k szerepének jobb megismeréséhez a cukorbetegség vonatkozásában.

## Köszönetnyilvánítás

A kutatás támogatói: az Egészségügyi Tudományos Tanács 117/09. és 258/09. sz. projektjei és a Magyar Diabetes Társaság.

## Irodalom

1. Diabetes mellitus in twins: a cooperative study in Japan. Committee on Diabetic Twins, Japan Diabetes Society. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; **5**: 271-280.
2. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Back DY, Stillman AA, Morgan TM, Mathews CA, Pauls DL, Rasin MR, Gunel M, Davis NR, Ercan-Sencicek AG, Guez DH, Spertus JA, Leckman JF, Dure LSt, Kurlan R, Singer HS, Gilbert DL, Farhi A, Louvi A, Lifton RP, Sestan N, State MW: Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science (New York, N.Y)* 2005; **310**: 317-320.
3. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES: The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; **26**: 76-80.
4. Bark C, Bellinger FP, Kaushal A, Mathews JR, Partridge LD, Wilson MC: Developmentally regulated switch in alternatively spliced SNAP-25 isoforms alters facilitation of synaptic transmission. *J Neurosci* 2004; **24**: 8796-8805.
5. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL: Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry* 2000; **5**: 405-409.
6. Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, Wienholds E, Plasterk RH, Cuppen E: Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell* 2005; **120**: 21-24.
7. Boor K, Ronai Z, Nemoda Z, Gaszner P, Sasvari-Szekely M, Guttman A, Kalasz H: Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. *Curr Med Chem* 2002; **9**: 793-797.
8. Carroll LS, Kendall K, O'Donovan MC, Owen MJ, Williams NM: Evidence that putative ADHD low risk alleles at SNAP25 may increase the risk of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; **150**: 893-899.
9. Catterall WA: Interactions of presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels and snare proteins in neurotransmitter release. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; **868**: 144-159.
10. Chin LJ, Ratner E, Leng S, Zhai R, Nallur S, Babar I, Muller RU, Straka E, Su L, Burki EA, Crowell RE, Patel R, Kulkarni T, Homer R, Zelterman D, Kidd KK, Zhu Y, Christiani DC, Belinsky SA, Slack FJ, Weidhaas JB: A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the KRAS 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk. *Cancer Res* 2008; **68**: 8535-8540.
11. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J: A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; **20**: 284-287.
12. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P: Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 2005; **57**: 1313-1323.
13. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N: Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008; **9**: 102-114.
14. Florez JC: Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 4633-4642.
15. Florez JC, Burt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, Gaudet D, Hudson TJ, Schaffner SF, Daly MJ, Hirschhorn JN, Groop L, Altshuler D: Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes* 2004; **53**: 1360-1368.
16. Frayling TM: Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007; **8**: 657-662.
17. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, Walker M, Levy JC, Sampson M, Halford S, McCarthy MI, Hattersley AT, Frayling TM: Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; **52**: 568-572.
18. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdóttir E, Jonsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K: Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; **38**: 320-323.
19. Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ: miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res* 2008; **36**: D154-158.
20. Grimson A, Farh KK, Johnston WK, Garrett-Engle P, Lim LP, Bartel DP: MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing. *Mol Cell* 2007; **27**: 91-105.
21. Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, Froguel P: Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998; **41**: 1511-1515.
22. Hayashi T, McMahon H, Yamasaki S, Binz T, Hata Y, Sudhof TC, Niemann H: Synaptic vesicle membrane fusion complex: action of clostridial neurotoxins on assembly. *The EMBO Journal* 1994; **13**: 5051-5061.
23. He A, Zhu L, Gupta N, Chang Y, Fang F: Overexpression of micro ribonucleic acid 29, highly up-regulated in diabetic rats, leads to insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2007; **21**: 2785-2794.
24. Jensen KP, Covault J, Conner TS, Tennen H, Kranzler HR, Furneaux HM: A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Mol Psychiatry* 2009; **14**: 381-389.

25. **Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengard J, Kesaniemi YA:** Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; **35**: 1060-1067.
26. **Kim JW, Biederman J, Arbeitman L, Fagerness J, Doyle AE, Petty C, Perlis RH, Purcell S, Smoller JW, Faraone SV, Sklar P:** Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship to co-morbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; **144B**: 781-790.
27. **Kim VN, Nam JW:** Genomics of microRNA. *Trends Genet* 2006; **22**: 165-173.
28. **Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V:** The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; **75**: 843-854.
29. **Lewis BP, Burge CB, Bartel DP:** Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; **120**: 15-20.
30. **Ly K, Guo Y, Zhang Y, Wang K, Jia Y, Sun S:** Allele-specific targeting of *hsa-miR-657* to human *IGF2R* creates a potential mechanism underlying the association of *ACAA*-insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Biochemical and biophysical research communications* 2008; **374**: 101-105.
31. **Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, Sjogren M, Ling C, Eriksson KF, Lethagen AL, Mancarella R, Berglund G, Tuomi T, Nilsson P, Del Prato S, Groop L:** Mechanisms by which common variants in the *TCF7L2* gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007; **117**: 2155-2163.
32. **Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD:** Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987; **30**: 763-768.
33. **Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glumer C, Thorsteinsson B, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O:** The E23K variant of *Kir6.2* associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; **52**: 573-577.
34. **Ostenson CG, Gaisano H, Sheu L, Tibell A, Bartfai T:** Impaired gene and protein expression of exocytotic soluble N-ethylmaleimide attachment protein receptor complex proteins in pancreatic islets of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2006; **55**: 435-440.
35. **Plaisance V, Abderrahmani A, Perret-Menoud V, Jacquemin P, Lemaigre F, Regazzi R:** MicroRNA-9 controls the expression of *Granuphilin/Slp4* and the secretory response of insulin-producing cells. *J Biol Chem* 2006; **281**: 26932-26942.
36. **Pobbati AV, Stein A, Fasshauer D:** N- to C-terminal SNARE complex assembly promotes rapid membrane fusion. *Science* 2006; **313**: 673-676.
37. **Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma X, Macdonald PE, Pfeffer S, Tuschl T, Rajewsky N, Rorsman P, Stoffel M:** A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature* 2004; **432**: 226-230.
38. **Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS, Hatzigeorgiou AG, Antonarakis SE:** Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the *AGTRI* 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 405-413.
39. **Tafaya LC, Shuttleworth CW, Yanagawa Y, Obata K, Wilson MC:** The role of the t-SNARE SNAP-25 in action potential-dependent calcium signaling and expression in GABAergic and glutamatergic neurons. *BMC Neuroscience* 2008; **9**: 105.
40. **Tan Z, Randall G, Fan J, Camoretti-Mercado B, Brockman-Schneider R, Pan L, Solway J, Gern JE, Lemanske RF, Nicolae D, Ober C:** Allele-specific targeting of microRNAs to *HLA-G* and risk of asthma. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 829-834.
41. **Villuendas G, Botella-Carretero JI, Lopez-Bermejo A, Gubern C, Ricart W, Fernandez-Real JM, San Millan JL, Escobar-Morreale HF:** The *ACAA*-insertion/deletion polymorphism at the 3' UTR of the *IGF-II* receptor gene is associated with type 2 diabetes and surrogate markers of insulin resistance. *Eur J Endocrinol/European Federation of Endocrine Societies* 2006; **155**: 331-336.
42. **Wightman B, Ha I, Ruvkun G:** Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993; **75**: 855-862.
43. **Xie X, Lu J, Kulbokas EJ, Golub TR, Mootha V, Lindblad-Toh K, Lander ES, Kellis M:** Systematic discovery of regulatory motifs in human promoters and 3'UTRs by comparison of several mammals. *Nature* 2005; **434**: 338-345.
44. **Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR:** Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (*hPPAR gamma*) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala *PPAR gamma 2* missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **241**: 270-274.
45. **Yu Z, Li Z, Jolicoeur N, Zhang L, Fortin Y, Wang E, Wu M, Shen SH:** Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers. *Nucleic Acids Res* 2007; **35**: 4535-4541.
46. **Zhang F, Chen Y, Kweon DH, Kim CS, Shin YK:** The four-helix bundle of the neuronal target membrane SNARE complex is neither disordered in the middle nor uncoiled at the C-terminal region. *J Biol Chem* 2002; **277**: 24294-24298.
47. **Zhang W, Khan A, Ostenson CG, Berggren PO, Efendic S, Meister B:** Down-regulated expression of exocytotic proteins in pancreatic islets of diabetic GK rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; **291**: 1038-1044.

Levelezési cím: Dr. Rónai Zsolt  
 Semmelweis Egyetem, Elméleti Orvostudományi Központ,  
 Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet  
 1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.  
 E-mail: zsolt.ronai@eok.sote.hu

# MIKRO-RNS-KÖTŐ HELYEK GENETIKAI VARIABILITÁSA ÉS A DIABETES MELLITUS

Elek Zsuzsanna,<sup>(1)</sup> Brauswetter Diána,<sup>(1)</sup> Dr. Kovács-Nagy Réka,<sup>(1)</sup> Dr. Nagy Géza,<sup>(2)</sup> Dr. Székely Anna,<sup>(3)</sup> Dr. Somogyi Anikó,<sup>(2)</sup> Dr. Rónai Zsolt,<sup>(1)</sup> Dr. Sasvári-Székely Mária<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(3) Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÓ:** A 2-es típusú diabetes mellitus napjaink egyik leggyakoribb multifaktoriális betegsége, melynek számos genetikai rizikófaktorát már azonosították, a lista azonban még közel sem teljes. A mikroRNS-ek (miRNS) az mRNS-ek 3' nem-kódoló régiójába (3'UTR) bekötődő oligonukleotidok, amelyek komplex folyamatok révén szabályozzák a keletkező fehérje mennyiségét. Munkánk során egy funkcionális szempontból új polimorfizmuscsoport, a miRNS-ek kötőhelyét érintő SNP-k vizsgálatát tűztük ki célul. Ezekről a genetikai variációkról még viszonylag kevés adat áll rendelkezésre, de feltételezhető, hogy a fehérjeszintézis szabályozása révén szintén hozzájárulhatnak a komplex kórképek genetikai hátterének meghatározásához. A vizsgálatba bevont polimorfizmusok kiválasztásához internetes adatbázisokat használtunk (T2D-Db, Patrocles, PolymiRTS, NCBI). Az SNP vizsgálat a Szegedi Biológiai Központ Chip Laboratóriumában történt, „Open Array” rendszerrel. A kapott adatokat AutoCaller 1.1 szoftverrel elemeztük a Hardy–Weinberg-szabály figyelembevételével. A statisztikai értékelés SPSS programmal történt. 29 SNP genotípusát határoztuk meg összesen 891 DNS-mintán (diabetes + kontroll) SNP chip segítségével, a polimorfizmusokat előzetes *in silico* vizsgálataink során választottuk ki. A statisztikai elemzés során 4 SNP esetében találtunk asszociációt egy adott allélvariáns és a 2-es típusú cukorbetegség előfordulása között. Érdekes, hogy ezek között a diabetes mellitusszal már korábban is összefüggésbe hozott gének is szerepelnek – Hif1a (hipoxia indukálta faktor 1a, rs11549465:  $p=0,015$ ), WFS1 (wolframin, rs9457:  $p=0,005$ ), FABP2 (fatty acid binding protein 2, intestinal, rs2964:  $p=0,011$ ), MYO5B (myosin 5B, rs9959610:  $p=0,046$ ). Az eredmények a diabetes mellitus hátterében álló genetikai polimorfizmusok új biológiai hatásmechanizmusára világíthatnak rá. A FABP2 gén exonjának mutációját összefüggésbe hozták az obesitással, metabolikus X-szindrómával, amelynek része az inzulinrezisztencia. Ennek megfelelően feltételezhető, hogy a miRNS bekötődését és így módon a képződő fehérje mennyiségének megváltozását eredményező polimorf variánsok szintén hozzájárulhatnak a kórkép genetikai hátteréhez. A molekuláris funkció egyértelmű azonosításához azonban további vizsgálatok szükségesek.

**Kulcsszavak:** mikroRNS, polimorfizmus, SNP, diabetes mellitus

Elek Zs, Brauswetter D, Kovács-Nagy R, Nagy G, Székely A, Somogyi A, Rónai Zs, Sasvári-Székely M: GENETIC VARIABILITY AT THE MICRO-RNA BINDING SITES AND DIABETES MELLITUS

**SUMMARY:** Type 2 diabetes mellitus is one of the most frequent complex metabolic diseases. Several genetic factors of the illness have already been identified, the list is however far not complete yet. MiRNAs are short oligonucleotides interacting with the 3' UTR (untranslated region) of mRNAs, which results in the regulation of protein synthesis by complex procedures. Our study focuses on a novel group of functional polymorphisms that modify the binding sites of miRNAs. Little is known about this group of polymorphisms, it can be however supposed that they can contribute to the development of complex diseases by the regulation of translation. Web-based databases (T2D-Db, Patrocles, PolymiRTS, NCBI) were used to select the SNPs involved in our study. SNP genotyping was carried out in the chip laboratory of the Biological Research Center (Szeged) using the “Open Array” multiplex SNP analysis platform. Data were analysed by the AutoCaller 1.0 software taking the Hardy–Weinberg equilibrium into consideration. Statistical analysis was carried out by the SPSS software package. 29 SNPs of 891 DNA samples (diabetic and control) were determined using SNP chip analysis, SNPs were selected by *in silico* search. Significant association was shown between 4 single nucleotide polymorphisms and the disease. Interestingly several of these genes were previously shown to be in connection with diabetes mellitus either by other association studies or by putative biological function. Genetic mutations in exons can modify the structure of the coded protein, on the other hand SNPs in the 3' UTR segments might also have functional relevance by influencing the amount of the synthesized protein. SNPs involved in our study belong to this latter group by modifying miRNA binding, further *in vitro* studies are however needed to clarify the exact biological function.

**Key words:** microRNA, polymorphism, SNP, diabetes mellitus

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 99–103.

nem haladta meg a hasonló komplex eljárásokra jellemző technikai hibák szintjét.

Az SNP-k genotípusának meghatározása az Auto-Caller 1.0 software segítségével történt. A fluoreszcens szignálok számszerűsített adatai mellett a megbízható genotipizáláshoz az NCBI adatbázisában rendelkezésre álló allél- és genotípus-gyakorisági adatokat vettük figyelembe. Emellett szem előtt tartottuk, hogy az egészséges népességben – megbízható genotípus-meghatározás esetén – a genotípus-gyakorisági értékek nem térnek el szignifikánsan a Hardy–Weinberg-egyensúly alapján számított várható értékektől.

**Asszociációvizsgálat:** új diabetes mellitus kandidáns gének azonosítása. Eset-kontroll vizsgálat keretében hasonlítottuk össze az egészséges, illetve a cukorbetegségben szenvedő személyek genotípus-eloszlását az egyes polimorfizmusok esetében. Az asszociációvizsgálat 4 SNP esetében mutatott ki szignifikáns különbséget a két vizsgálati csoport között, aminek alapján a HIF1 $\alpha$  gén rs11549465, a FABP2 gén rs2964, a WFS1 gén rs9457 és a MYO5B gén rs9959610 SNP-kről feltételezhető, hogy hozzájárulnak a diabetes mellitus genetikai meghatározásához. Az asszociációvizsgálat eredményeit a 2. táblázat foglalja össze. A HIF1 $\alpha$  gén rs11549465 polimorfizmusa közvetlenül nem érint miRNS-kötő helyet, ugyanakkor feltételezhető, hogy genetikai kapcsoltságban áll a gén ilyen funkciójú SNP-jével. Szembetűnő, hogy az asszociációt mutató polimorfizmusok olyan gének 3'UTR régiójában helyezkednek el, amelyek egyéb polimorfizmusai vagy biológiai funkciója összefüggésbe hozható a cukorbetegséggel. A FABP2 gén exonban lévő mutációját például összefüggésbe hozták obesitással,<sup>4</sup> metabolikus X-szindrómával, melynek része az inzulinrezisztencia is, és ily módon a diabetes mellitusszal közvetlen kapcsolatban áll. A WFS1 gén az endoplazmás retikulum stressz kivédésben fontos, ennek kóroki szerepét – a cukorbetegséggel gyakran társuló – hangulatzavarok esetében mutatták ki, ugyanakkor az endoplazmás

retikulum stressz jelentősége a 2-es típusú cukorbetegség során a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben is ismert.<sup>10</sup>

## Megbeszélés

A miRNS-ek felfedezésével új dimenzió nyílt meg az eukarióták génexpressziója szabályozásának megértésében. Kiderült, hogy nem véletlenül meglehetősen hosszú számos mRNS 3'UTR régiója: ez a szakasz fontos szerepet játszik a gén funkciójában, több különböző támadásponton keresztül a fehérjeszintézis szabályozásában.<sup>18</sup> A már feltérképezett miRNS–mRNS kölcsönhatások alapján megfigyelhető néhány jellegzetesség:<sup>7</sup> egy adott útvonalban részt vevő, funkcionálisan rokon gének szabályozása miRNS-ek révén összehangoltan történik. Egy adott gén 3'UTR régiójában több miRNS-kötő hely is jelen lehet, így a célgén működését a körülményekhez lehet illeszteni. Több miRNS rendelkezik közös vagy átfedő kötőhellyel, illetve az aktív, érett miRNS egy kevésbé hatékony módosulattal is kölcsönhatásban állhat. A miRNS-ek szerepét a differenciáció során is bizonyították expressziós chip (microarray) technika segítségével,<sup>14</sup> érdekes, hogy a differenciálódás azonos fokán a különböző sejtvonalakban hasonló miRNS-mintázat figyelhető meg. Fontos szem előtt tartani azt is, hogy a legtöbb miRNS célpontja azonban kísérletesen máig nem bizonyított, csak bioinformatikai adatok segítségével, a szekvenciaazonosság alapján jósolt.

Munkánk következő lépése ennek megfelelően az asszociációt mutató SNP-k, illetve a velük kapcsolatban álló miRNS-ek funkcionális analízise. *In vitro* sejtes rendszerben riporter (pl. luciferáz) konstrukciók segítségével hasonlítjuk össze az egyes SNP-k esetében a különböző allélvariánsok fehérjeszintézisre kifejtett szabályozó hatását. Mindezen eredmények további adatokkal szolgálhatnak a 2-es típusú diabetes mellitus komplex genetikájának megértéséhez, és felhívhatják a figyelmet egy eddig még kevésbé ismert

2. táblázat. Eset-kontroll asszociáció vizsgálat. A táblázat azon 4 SNP eredményeit mutatja, melyek esetében szignifikáns különbség volt kimutatható az egészséges ill. beteg csoport genotípus eloszlása között. A genotípus gyakoriság értékek %-ban vannak megadva. N: mintaszám

p=0,016	HIF1 $\alpha$ rs11549465			p=0,011	FABP2 rs2964				
	N	TT	CT		CC	N	TT	CT	CC
Diabetes	216	0,0	19,9	80,1	Diabetes	247	48,6	44,1	7,3
Kontroll	190	3,7	21,1	75,3	Kontroll	224	43,8	40,2	16,1
p=0,005	WFS1 rs9457			p=0,043	MYO5B gén rs9959610				
	N	GG	CG		CC	N	AA	AC	CC
Diabetes	341	16,1	42,5	41,3	Diabetes	184	0,5	21,2	78,3
Kontroll	260	20,4	51,2	28,5	Kontroll	173	0,0	12,1	87,9

polimorfizmuscsoport, a miRNS-ek kötőhelyét érintő SNP-k szerepére.

## Köszönetnyilvánítás

A közleményben bemutatott munka megvalósításához hozzájárultak az ETT 254/09., az ETT-258/09., az ETT 117/09. számú támogatások és a Magyar Diabetes Társaság.

## Irodalom

1. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, Barad O, Barzilai A, Einat P, Einav U, Meiri E, Sharon E, Spector Y, Bentwich Z: Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nat Genet* 2005; **37**(7): 766-770.
2. Berezikov E, van Tetering G, Verheul M, van de Belt J, van Laake L, Vos J, Verloop R, van de Wetering M, Guryev V, Takada S, van Zonneveld AJ, Mano H, Plasterk R, Cuppen E: Many novel mammalian microRNA candidates identified by extensive cloning and RAKE analysis. *Genome Res* 2006; **16**(10): 1289-1298.
3. Boór K, Rónai Z, Nemoda Z, Gaszner P, Sasvári-Székely M, Guttman A, Kalász H: Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. *Curr Med Chem* 2002; **9**(8): 793-797.
4. de Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Izaola O, Conde R, Romero E: Ala54Thr polymorphism of fatty acid binding protein 2, role on insulin resistance and cardiovascular risk factors in presurgical morbid obesity patients. *Obes Surg* 2009; **19**(12): 1691-1696.
5. Feng B, Chen S, George B, Feng Q, Chakrabarti S: miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; **26**(1): 40-49.
6. Hezova R, Slaby O, Faltejskova P, Mikulkova Z, Buresova I, Raja KR, Hodek J, Ovesna J, Michalek J: microRNA-342, microRNA-191 and microRNA-510 are differentially expressed in T regulatory cells of type 1 diabetic patients. *Cell Immunol* 2010; **260**(2): 70-74.
7. Hua Z, Lv Q, Ye W, Wong CK, Cai G, Gu D, Ji Y, Zhao C, Wang J, Yang BB, Zhang Y: MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS One*, 2006; **1**.
8. Hwang HW, Wentzel EA, Mendell JT: A hexanucleotide element directs microRNA nuclear import. *Science* 2007; **315**: 97-100.
9. Jackson RJ, Standart N: How do microRNAs regulate gene expression? *Sci STKE* 2007, re1 (2007).
10. Kakiuchi C, Ishigaki S, Osowski CM, Fonseca SG, Kato T, Urano F: Valproate, a mood stabilizer, induces WFS1 expression and modulates its interaction with ER stress protein GRP94. *PLoS One* 2009; **4**(1): e4134.
11. McCarthy MI, Zeggini E: Genome-wide association studies in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2009; **9**(2): 164-171.
12. Mishra PJ, Mishra PJ, Banerjee D, Bertino JR: MiRSNPs or MiR-polymorphisms, new players in microRNA mediated regulation of the cell: Introducing microRNA pharmacogenomics. *Cell Cycle* 2008; **7**(7): 853-858.
13. Molnár V, Tamási V, Bakos B, Wiener Z, Falus A: Changes in miRNA expression in solid tumors: an miRNA profiling in melanomas. *Semin Cancer Biol* 2008; **18**(2): 111-122.
14. Monticelli S, Ansel KM, Xiao C, Socci ND, Krichevsky AM, Thai TH, Rajewsky N, Marks DS, Sander C, Rajewsky K, Rao A, Kosik KS: MicroRNA profiling of the murine hematopoietic system. *Genome Biol* 2005; **6**(8): R71
15. Nilsen, TW: Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells. *Trends Genet* 2007; **23**: 243-249.
16. Okamoto K, Iwasaki N, Nishimura C, Doi K, Noiri E, Nakamura S, Takizawa M, Ogata M, Fujimaki R, Grarup N, Pisinger C, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A, Hansen T, Yasuda K, Osawa H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M, Pedersen O, Fujita T, Kamatani N, Iwamoto Y, Tokunaga K: Identification of KCNJ15 as a susceptibility gene in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 2010; **86**(1): 54-64.
17. Parikh H, Lyssenko V, Groop LC: Prioritizing genes for follow-up from genome wide association studies using information on gene expression in tissues relevant for type 2 diabetes mellitus. *BMC Med Genomics* 2009; **2**: 72.
18. Rana TM: Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2007; **8**: 23-36.
19. Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, Wasson J, Debenham SL, Daly A, Lango H, Frayling TM, Neumann RJ, Sherva R, Blech I, Pharoah PD, Palmer CN, Kimber C, Tavendale R, Morris AD, McCarthy MI, Walker M, Hitman G, Glaser B, Permut MA, Hattersley AT, Wareham NJ, Barroso I: Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; **39**(8): 951-953.
20. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO: Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biol* 2007; **9**: 654-659.
21. Zhao E, Keller MP, Rabaglia ME, Oler AT, Stapleton DS, Schueler KL, Neto EC, Moon JY, Wang P, Wang IM, Lum PY, Ivanovska I, Cleary M, Greenawald D, Tsang J, Choi YJ, Kleinhanz R, Shang J, Zhou YP, Howard AD, Zhang BB, Kendzierski C, Thornberry NA, Yandell BS, Schadt EE, Attie AD: Obesity and genetics regulate microRNAs in islets, liver, and adipose of diabetic mice. *Mamm Genome* 2009; **20**(8): 476-485.

Levelezési cím: Dr. Sasvári-Székely Mária  
Simmelweis Egyetem, Elméleti Orvostudományi Központ,  
Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet  
1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.  
E-mail: maria.sasvari@eok.sote.hu

Wörwag - a neuropathiák specialistája

**Thiogamma**

alfa-liponsav tartalmú filmtabletta 30x, 60x



**Gabagamma**

gabapentin tartalmú kemény ka



Fájdalmas neuropathiák terápiája

OK

TERÁPIA

Neuropathiák oki kezelése

TÜNET

TERÁPIA

...és a fájdalom csendesül

**Már belgyógyászok is írhatják EÜ90%-os támogatással járóbeteg szakrendelésen és fekvőbeteg gyógyintézetben**

A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve szerint neuropathia diabetica fennállása esetén az oki és a tüneti kezelés lehetőségei a jelel terápiais eredmény elérése érdekében egymással kombinálhatók. 2.3

\* OEP, Ártámogatási Főosztály: Az emelt, kiemelt indikációhoz köiött támogatási kategóriába tartozó betegségecsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre, Érvényesség kezdete: 2010.03.01  
\* Földesi Irén, Molnár Márk Péter A cukorbetegség kezelése a szakmai irányelvek és a finanszírozási szabályok tükrében. Diabetologia Hungarica 2009, XVII. évf. 4. \* Kempler P, Jermendy Gy. Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. Diabetologia Hungarica 2009; 17: 15-27. \* Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve - A diabetes mellitus körsimézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnötkorban; Egészségügyi Közlöny 2006. év 5. szám 2. kötet.  
Árak: Thiogamma oral 600 mg 30x: Br. fogy. ár: 4.908 Ft., EÜ 90% tám. összege: 4.417 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 491 Ft., Thiogamma oral 600 mg 60x: Br. fogy. ár: 9.283 Ft., EÜ 90% tám. összege: 8.355 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 867 Ft. Gabagamma 300mg 50x: Br. fogy. ár: 3.595 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 3.235 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 360 Ft. Gabagamma 300mg 100x: Br. fogy. ár: 7.338 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 6.471 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 867 Ft. Gabagamma 400mg 50x: Br. fogy. ár: 4.518 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 4.066 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 452 Ft., Gabagamma 400mg 100x: Br. fogy. ár: 9.052 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 8.147 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 905 Ft. EÜ90%-os támogatás indikációs pontja: 2/b. Az árak havonta változhatnak. Az aktuális fogyasztói árral és a támogatással kapcsolatban, kérjük látogasson el a [www.oep.hu/weboldalra/](http://www.oep.hu/weboldalra/) Dokumentum lezárásának időpontjában.

WÖRWAG PHARMA KFT.  
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.  
Tel.: (1) 345-7350



Fax: (1) 345-7353  
[www.worwagpharma.hu](http://www.worwagpharma.hu)  
[worwag@worwag.hu](mailto:worwag@worwag.hu)



# A MÁJCIRRHOSIS ÉS AZ ATHEROSCLEROSIS INTERAKCIÓJA A THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ TÜKRÉBEN

Dr. Garai Boldizsár,<sup>(1)</sup> Dr. Regős László,<sup>(1)</sup> Dr. Katona Éva,<sup>(3)</sup> Dr. Csák Éva<sup>(2)</sup>

(1) Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Budapest

(2) Károlyi Sándor Kórház Laboratórium, Budapest

(3) Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Kutatóközpont

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az egész világra vonatkozó halálozási statisztikák szerint az atherosclerosis az első, a májcirrhosis a hatodik helyen van. A két kórképre számos ellentétes hemosztazeológiai paraméterre jellemző. Egyes közlemények az atherosclerosisra jellemző rizikófaktorok nem várt, enyhe hatásait írták le májcirrhosisban. A szerzők ennek a kérdéskörnek egy klinikailag fontos terápiás vetületét elemezték, 51 alkoholos májcirrhosisos beteg kapcsán. A májcirrhosisos betegek laboratóriumi és klinikai paramétereit értelmezték, kiemelten a thrombocytá-aggregációt. A betegek 78%-ában (40 betegben) a thrombocyták aggregációja a négy aggregációt kiváltó anyag valamelyikével kóros eltérést mutatott. Az aggregáció a májkárosodás következtében megváltozott, mintha a betegek thrombocytá-aggregáció elleni kezelésben részesültek volna. A vizsgálatok adatai alapján a szerzők úgy foglaltak állást, hogy az alkoholos májcirrhosis a thrombocytá-aggregáció gátlásán keresztül „védelmet” jelenthet a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában, a tromboembóliás események csökkentésében.

**Kulcsszavak:** alkoholos májcirrhosis, atherogenezis, véralvadás, thrombocytá-aggregáció, mellékhatások interakciója

**Garai B, Regős L, Katona É, Csák É: CHANGE OF PLATELET AGGREGATION REGARDING THE INTERACTION OF LIVER CIRRHOSIS AND ATHEROSCLEROSIS**

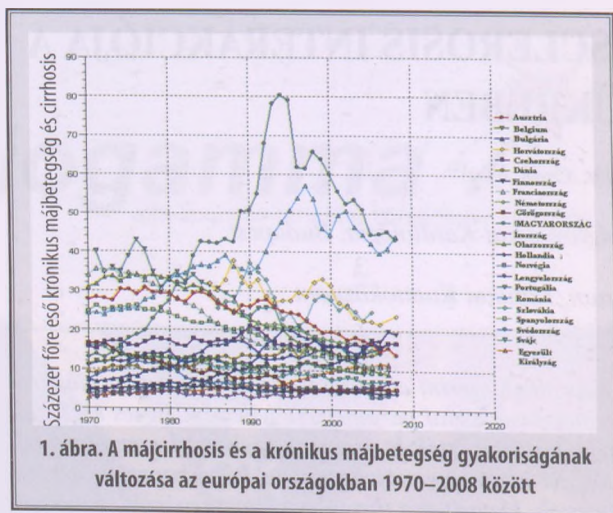
**SUMMARY:** Based upon the world health statistics the first cause of mortality is atherosclerosis and the sixth is the liver cirrhosis. The two diseases have a number of contrary haemostaseologic properties. Since some articles described unexpected mild influence of the atherosclerotic risk factors in liver cirrhosis, the authors analysed an important therapeutic projection of this issue by investigation of 51 patients in alcoholic liver cirrhosis. Clinical and laboratory parameters were interpreted with emphasized importance of the platelet functions through its instrumentally described form: the platelet aggregation. In 40 of the patients (78%) the platelet aggregation showed deviations at least in one of the four platelet aggregation tests. The damaged platelet aggregation in liver cirrhosis seemed as if the patients had received antiplatelet agents. Based on the data of this observation the authors suggested that alcoholic liver cirrhosis has a kind of relative protection against cardiovascular disease propagation by inhibited platelet aggregation.

**Key words:** alcoholic liver cirrhosis, atherogenesis, blood coagulation, platelet aggregation, normal and inhibited aggregation, interaction of side effects

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 105–109.

A 2003-as év fordulatot jelentett a mortalitási világstatisztikákban. Megszűnt a fertőző megbetegedések elsősege, és – ahogy már évtizedek óta a fejlett országokban – a szív- és érrendszeri megbetegedések kerültek az első helyre, a harmadik helyen a daganatos megbetegedések, a hatodikon a májcirrhosis szerepel. Magyarországon is a szív- és érrendszeri megbetegedések vezetnek a halálozási statisztikát, de nálunk a májcirrhosis a harmadik helyen van. Míg az EU-ban a hetvenes évektől az ezredfordulóig a májcirrhosis miatti halálozás stagnálása vagy lassú csökkenése látható, addig hazánkban jelentős emelkedést mutatott a májbetegség, illetve a májcirrhosis

(1. ábra). Atherosclerosisban a tromboembóliás szövődmények, májcirrhosisban a vérzések nagy száma jellemző. A két kórkép egy betegben az ellentétes irányú klinikai folyamatok vetélkedéséhez vezethet. Ez különösen akkor szembetűnő, ha annak hemosztazeológiai vonatkozását és a tüneteket vizsgáljuk, illetve az egyébként is keskeny terápiás sávba gyógyszeresen akarunk beavatkozni. Az egészséges máj szintetizálja ugyanis az alvadási faktorok túlnyomó részét és a koleszterint is. Ismert, hogy májcirrhosisban (legyen az alkoholos májcirrhosis, krónikus vírushepatitis vagy primer biliaris cirrhosis), a hyperlipidaemia ellenére is, ritkább az ischaemiás szívbeteg-



ség,<sup>8,9,10,16</sup> illetve a nagy erek érlelmeszesedése.<sup>1,3,6,7,12</sup> Több közlemény foglalkozott májcirrhosisban az atherosclerosisra jellemző rizikófaktorok, elsősorban a hyperlipidaemia jelentőségével. Úgy találták, hogy a májbetegség és az ahhoz társuló hyperlipoproteinaemia előbb okoz xanthelasmátikus neuropathiát, pruritust és hiperviszkozitást, mint manifeszt érlelmeszesedést.<sup>13,14,15</sup> A májbetegségben nem szenvedő kontrollcsoportban ugyanazon rizikófaktorok mellett több volt az atherosclerotikus elváltozás. Ez a paradox jelenség további vizsgálatokat igényel. Hasonló megfigyelés, hogy a krónikus hepatitiszes betegekben a Dopplerrel vizsgált nagy erek (carotis, aorta) falvastagodása szignifikánsan csekélyebb volt, mint az életkor, a nem és a rizikófaktorok alapján hozzájuk illesztett, normális májműködésű kontroll betegcsoport elváltozásai.<sup>3</sup>

A májbetegségek és az atherosclerosis kapcsolatának egy másik vonatkozása lehet, hogy az érlelmeszesedés folyamatában fokozott az alvadási tényezők aktivitása. A trombotikus sérülés kialakulása az endothel károsodásával indul, plakkruptú-

rával, a thrombocyták kitapadásával folytatódik, és az erek elzáródásával, necrosis kialakulásával végződik. Májcirrhosis esetén a betegek fokozott vérzékenységének hátterében számos tényező áll, így az epeelválasztás, a K-vitamin felszívódásának zavarra és a K-vitamin-függő alvadási faktorok (fibrinogén, VII., IX., X. faktor) szintézisének csökkenése. Ennek megfelelően antitrombotikus irányba tolik a hemosztázis. A másik oldalon a fibrinolitikus aktivitás emelkedik, ennek megfelelően a plazminszint nő, az aktiváló tPA (uPA) enzimekkel együtt, a plazmint gátló anyagok mennyisége pedig csökken (PAI-1,  $\alpha$ 2-antiplazmin és thrombin aktiválta fibrinolízisgátló – TAFI). Alkoholos májcirrhosisban thrombocytopenia és thrombocytopathia alakul ki. A thrombocytopenia kiváltásában szerepet játszik az alkohol közvetlen toxikus hatása a csontvelőre, a folsav hiánya, az alacsony tromboopoetinszint és a csontvelőből kikerült thrombocyták lépben történő fokozott sequestrációjá.

A vizsgálatunk célja az volt, hogy részlegesen bizonyítsuk, hogy az alkoholos májcirrhosisos betegekben az alvadásra ható faktorok megváltozása az atherosclerosis progresszióját és szövődményeit csökkenti, továbbá azt, hogy a cirrhosis nem kívánt mellékhatása, a vérzékes hajlam növekedése relatív védelmet biztosíthat a tromboembóliás betegségekkel szemben.

## Betegek

A betegeket az észak-pesti régióból, a Károlyi Sándor Kórház Kardiológiai-Belgyógyászati Osztályán kezelt betegekből válogattuk ki. A viszonylag homogén betegcsoport kialakítása miatt előzetes kriteriumrendszert állapítottunk meg. Ötvenegy, alkoholos májcirrhosisban szenvedő beteget vizsgáltunk. Az átlagéletkor 56,0 (nőknél 56,9, férfiaknál 55,4) év volt. A szélső értékek: 34 és 75 év.

A beválasztási szempontok a következők voltak:

1. A kórelőzményben legkevesebb 3 éve napi rendszerességgel szeszitalfogyasztás, ami férfiaknál 70, nőknél 40 ml/napi tiszta alkoholt jelent.

1. táblázat. A Child–Turcotte–Pugh-scorerendszer

	1 pont	2 pont	3 pont	Egység
Bilirubin (total)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)	mmol/l (mg/dl)
Szérumalbumin	>35	28–35	<28	g/l
INR	<1,7	1,71–2,20	>2,20	–
Ascites	Nincs	Mérsékelt	Súlyos	–
Hepatikus encephalopathia	Nincs	I–II. fokú (gyógyszeresen elnyomható)	III–IV. fokú (refracter)	–
Pont		Osztály	Életkilátások	Perioperatív halálozás
5–6		A	15–20	10%
7–9		B	Transzplantációs jelölt	30%
10–15		C	1–3 hónap	82%

- A májcirrhosis klinikai diagnóza (bőrtünetek: pók-naevus, suffusiók, caput medusae, icterus; hepato-splenomegalia, ascites és encephalopathia).
- Májelégtelenségre jellemző laboratóriumi leletek, így sebi-emelkedés ( $>21,0 \mu\text{mol/l}$ ), a transzaminázok emelkedése (GGT  $>38$ , GOT  $>35$ , GPT  $>45 \text{ IU/l}$ ).

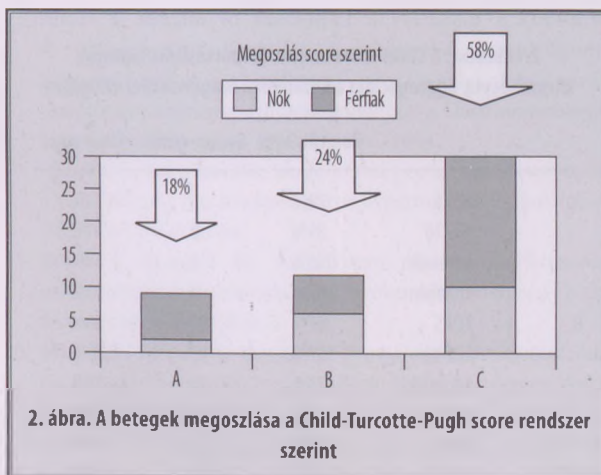
Kizárási kritériumok voltak az elzáródásos icterus, az elsődleges vagy másodlagos májdaganat, carcinosis peritonei, dilatatív cardiomyopathia, korábbi fertőzéses májgyulladás, valamint véralvadásgátló vagy thrombocytáaggregáció-gátló szer szedése. A májcirrhosis előrehaladottságát a Child-Turcotte-Pugh-score (1. táblázat) segítségével határoztuk meg.

A vizsgált betegeket a Child-Pugh-score alapján három súlyossági csoportba osztottuk. Az összes betegből 9 (18%) volt az „A” 12 (24%) a „B” és 30 (58%) a „C” csoportba osztható (2. ábra). A férfibetegek többsége a súlyosabb, „C” csoportú osztályozást kapott. Az „A” csoportban a férfi:nő arány 2:7; a „B” csoportban 6:6 és a „C” csoportban 20:10 volt.

## Módszerek

A betegeknek a következő klinikai vizsgálatokat végeztük: fizikális vizsgálat, EKG, hasi ultrahang és echokardiográfia, vérkép (Hb, Ht, Vvt, Thr, Fvs, MCV, MCH), vérkémia (GOT, GPT, GGT, alkalis foszfatáz, teljes fehérje, albumin, fibrinogén, INR, aPTI, CN, kreatinin, bilirubin).

A thrombocytá-aggregáció vizsgálata Carat TX-4 típusú aggregométerrel történt. A thrombocytá-aggregáció méréséhez 15 ml vénás vért vettünk 3,8%-os nátrium-citrát-tartalmú vacutainer csövekbe. A minták vizsgálata a vérvételt követő két órán belül megtörtént. A minták feldolgozása thrombocytadús felüliszó (PRP) és thrombocytaszegény plazma (PPP) nyerésével folytatódott, tekintettel arra, hogy a thrombocytadús és thrombocytaszegény plazmák fényáteresztő képességéhez képest (PRP: 0%, PPP: 100%) viszonyítjuk az induktorokkal kiváltott aggregáció mértékét. A thrombocyták aggregációját 5 és 10  $\mu\text{M}$  ADP, adrenalin (10  $\mu\text{M}$ ) és kollagén (2  $\mu\text{g/ml}$ ) reagensok hozzáadásával mértük. A 10 perces mérési idő alatt folyamatosan 37 °C-on tartott és kevert mintákban az aggregáció növekedésével párhuzamosan a minta fényáteresztő képessége fokozatosan nő, és ezt a műszer ábrázolja. Az egészséges

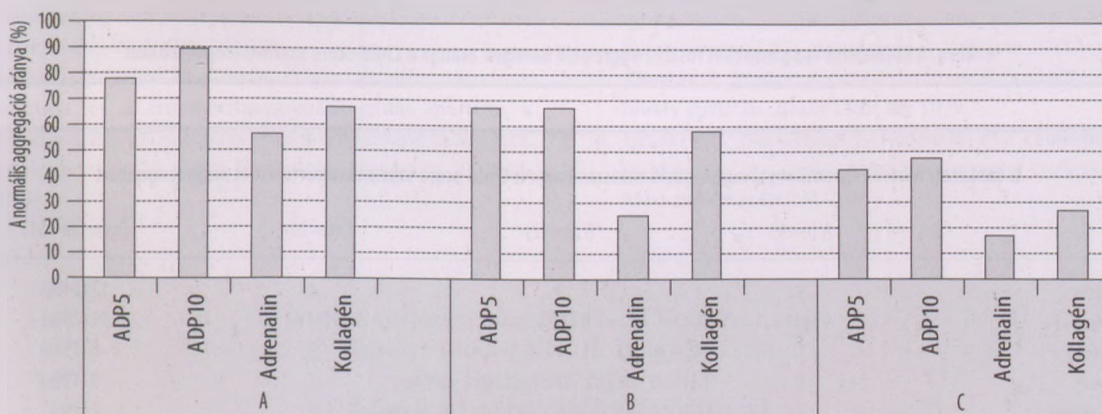


személyekből vett, nem kezelt thrombocyták aggregációs értéke – 8 perces mérést követően – 5 és 10  $\mu\text{M}$  ADP reagenssel 65–89%, kollagénnel 64–92% és adrenalinval 60–88%.<sup>2</sup> Hatásos gátlásnak a 30% alatti aggregációt tekintettük, 30–50% között az aggregáció mérsékelten gátolt volt, és 50% felett az aggregációt normálisnak minősítettük.

## Eredmények

Az „A” csoportba tartozó betegek 5  $\mu\text{M}$  ADP reagens mellett létrejött aggregációja 78%-ban, 10  $\mu\text{M}$ -os ADP mellett 89%-ban normálisan zajlott, 22 és 11%-ban viszont gátoltnak mutatkozott (3. ábra., 2. táblázat). A „B” csoportba tartozó alkoholos májcirrhosisosoknál az ADP indukálta aggregáció már csak 67–67%-ban volt fiziologás, és koncentrációtól függetlenül 8–8%-ban gyenge, 25–25%-ban teljes aggregáció-gátlást mutatott. A „C” csoportúaknál 43, ill. 47%-os normális aggregációval szemben 27+30%, illetve 20+33% volt a gyengén és teljesen gátolt aggregáció aránya.

Az adrenalin indukálta aggregáció az A csoportban levő alkoholos májcirrhosisban szenvedő betegeknél 56%-ban volt normális (szemben a 44% teljes gátlás-



3. ábra. A normális thrombocytá-aggregációjú betegek aránya (5 és 10  $\mu\text{M}$  ADP, adrenalin [10  $\mu\text{M}$ ] és kollagén [2  $\mu\text{g/ml}$ ] reagensok hozzáadásával)

2. táblázat. A Child-score szerint csoportosított betegek thrombocyta-aggregációja a különböző reagensekkel vizsgálva

		Normális aggr.	Gyenge gátlás	Gátolt aggr.
A	ADP5	78%	0	22%
	ADP10	89%	0	11%
	Adrenalin	56%	0	44%
	Kollagén	67%	0	33%
B	ADP5	67%	8%	25%
	ADP10	67%	8%	25%
	Adrenalin	25%	0	75%
	Kollagén	58%	0	42%
C	ADP5	43%	27%	30%
	ADP10	47%	20%	33%
	Adrenalin	17%	10%	73%
	Kollagén	27%	17%	56%

sal), a „B” csoportba tartozóknál ez az arány 25% volt (szemben a 75%-os gátlással), a „C” csoportba tartozó betegek esetében 17% volt, szemben a 10+73% gyenge, illetve teljes gátlással.

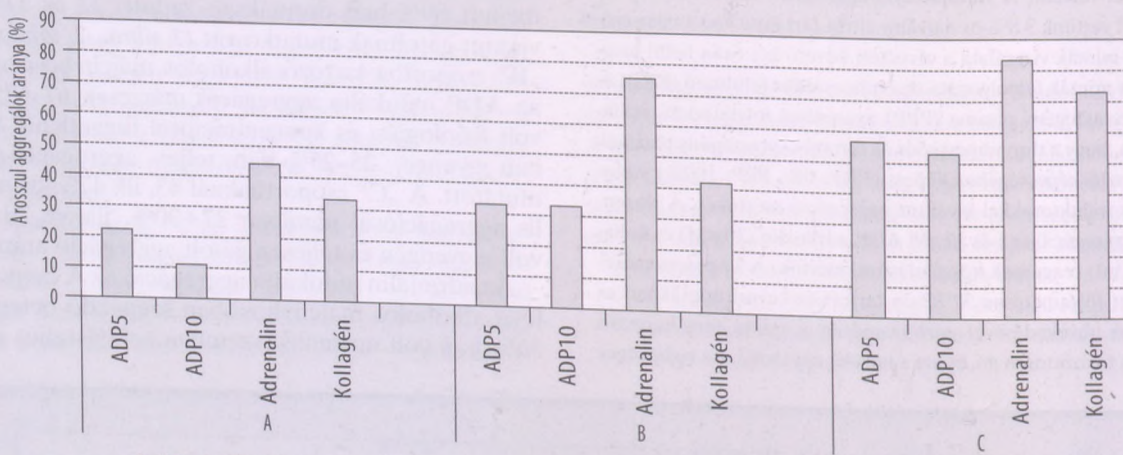
Kollagén reagens mellett az „A” csoportú betegeknél a normális – gátolt aggregáció aránya 67%–

33% volt, a „B” csoportúaknál 58%–42%. A („legsúlyosabb”) „C” csoportúaknál már 27% – szemben a 17+56%-kal (2. táblázat, 4. ábra).

A három csoportot – vagyis az összes alkoholos májcirrhosisos beteget – együtt vizsgálva a négyféle panelben megnő az esélye, hogy legalább egy panelben eltérés legyen a fiziológiás aggregációtól. Ennek megfelelően a betegek 76%-ában kimutatható legalább egy panelben a thrombocyta-aggregáció valamilyen fokú károsodása. Ha a betegség klinikai súlyosságát is figyelembe vesszük, akkor a thrombocyta-aggregáció a Child–Pugh-score-ral párhuzamosan gyengül. A méréseink szerint annak a valószínűsége, hogy az „A” osztályba sorolt beteg aggregációjában kóros eltérést találunk, 44%, a „B” osztályban 75% és a „C”-ben 87% (3. táblázat).

### Megbeszélés

Az alkoholos májcirrhosis olyan patológiás klinikai modell, mely alkalmas a véralvadás különböző faktorhiányos állapotainak tanulmányozására. Az irodalmi adatok alapján a kiindulás az, hogy a thrombocyták aggregációjának gátlásával a kardiovaszkuláris rendszer tromboembóliás eseményeinek száma csökkenhet.<sup>11</sup> Az érlelmeszedésben és a májcirrhosisban



4. ábra. A különböző reagensekkel rosszul aggregáló betegek aránya a Child-score szerinti csoportokban

3. táblázat. A kóros thrombocyta-aggregáció valószínűsége a Child-score szerint csoportosított májbetegekben

	A (n=9)	B (n=12)	C (n=30)	Összes (n=51)
Nincs eltérés	5	3	4	12 (24%)
Van eltérés	4 (44%)	9 (75%)	26 (87%)	39 (76%)
• egy eltérés	1	4	3	8 (15%)
• két eltérés	1	1	7	9 (18%)
• három eltérés	1	0	1	2 (4%)
• négy eltérés	1	4	15	20 (39%)

hemosztazeológiai tekintetben a vérzés és trombózis-készség szempontjából egymással ellentétes irányú folyamatok zajlanak. A véralvadás egyik legfontosabb és elindító folyamatát, a trombocyták aggregációját mértük alkoholos májcirrhosisos betegekben, spontán, aggregáció-gátló gyógyszerek adása nélkül. Azt találtuk, hogy a májcirrhosis súlyossággal párhuzamosan a trombocytá-funkciók romlanak. A betegek klinikai tüneteire alapozott prognosztikai paraméterek (Child–Pugh score<sup>4</sup>) hasznosnak bizonyultak a májcirrhosis előrehaladottságának felméréséhez, illetve besorolási lehetőséget biztosítottak a laboratóriumi paraméterek fokozati skálán való elhelyezéséhez és értékeléséhez. A trombocyták aggregációja a Child–Pugh-score-ral és a klinikai súlyossággal összefüggött. A trombocytá-aggregáció károsodása a májcirrhosisban szenvedő betegeknél hasonlóképpen változott, mintha aggregáció-gátló kezelést alkalmaztunk volna.

Megállapítottuk, hogy a májcirrhosisban a fokozott vérzékenység – amely az egyik alapvető, gyakran végzetes következménye a kórképnek – az érlelmeszedés és annak tromboembóliás szövődményei ellen irányuló gyógyszeres kezelésben fontos és figyelmen kívül nem hagyható szempontot jelent. A gyógyszerek túladagolása a szűk terápiás sávban fokozott vérzéses következményekkel járhat. Az alvadási faktorok hiánya és a szív- és érrendszeri betegségekben adott trombocytá-aggregáció gátló Gp IIb/IIIa vagy K-vitamin-antagonista kezelés tehát szoros ellenőrzést igényel. Az alkoholos májcirrhosis általunk is megfigyelt egyik következménye a trombocytá-működés (aggregáció) károsodása volt. Fontos lenne azt megállapítani, hogy májcirrhosisban mely hemosztazeológiai eltérések kaphatnak még szerepet a trombocyták működési zavarának, illetve az alvadási faktorok valamely hiányának megismerésében és a tromboembóliás szövődményekkel járó egyéb kórképek kezelésében.

## Irodalom

1. Sorokina A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidaemia and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007; **194**: 293-299.
2. Bernát SI, Pongác E, Gonda F: Az aszpirin dózisének változtatása és a trombocitaaggregáció-gátlás mértéke a kardiovaszkuláris és iszkémiás cerebrovaszkuláris betegségek szekunder prevenciója során. *Cardiologia Hungarica* 2003; **33**: 240-244.
3. Bilora F, Rinaldi R, Boccioletti V, Petrobelli F, Girolarni A: Chronic viral hepatitis: a prospective factor against atherosclerosis. A study with echo-color Doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2002; **11**: 1001-1004.
4. Child CG, Turcotte JG: Surgery and portal hypertension. In Child CG (ed): *The liver and portal hypertension*. Philadelphia, Saunders, 1964; 50-64.
5. Fehér J, Lengyel G: Az alkohol okozta májkárosodás előfordulása, a metadoxin mint prevenció lehetőség. *Folia Hepatologica* 1999; **4**: 3-6.
6. Hall EM, Olsen AY, Davis FE: Portal cirrhosis; clinical and pathological review of 782 cases from 16600 necropsies. *Am J Pathol* 1953; **29**: 993-1027.
7. Hirst AE, Hadley GG, Gore I: The effect of chronic alcoholism and cirrhosis of the livers on atherosclerosis. *Am J Med Sci* 1965; **249**: 143-149.
8. Howell WL, Manion WC: The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver: A review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17731 autopsies. *Am Heart J* 1960; **60**: 341-344.
9. Longo M, Crosignani A, Battezzati P M, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Podda ZM: Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; **51**: 265-269.
10. Lunseth JH, Olmstead EG, Forks G, Abboud F: A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *AMA. Arch Intern Med* 1958; **102**: 405-413.
11. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Talian G, Feher G, Horvath B, Szapary L, Toth K, Melegh B: Does glycoprotein IIIa gene (PI(A)) polymorphism influence clopidogrel resistance? A study in older patients. *Drugs Aging* 2007; **24**(4): 345-350.
12. Propst A, Propst T, Lechleitner M, Hoppichler F, Kathrein H, Vogel W, Judmaier G, Knapp E, Braunsteiner H: Hypercholesterolemia in primary biliary cirrhosis is no risk factor for atherosclerosis. *Dig Dis Sci* 1993; **38**: 379.
13. Romics L, Nemesánszky E, Szalay F, Császár A: Lipoprotein(a) concentration and phenotypes in primary biliary cirrhosis. *Clinica Chimica Acta* 1996; **255**: 165-171.
14. Rosenson RS, Baker AL, Chow M, Hay MV: Hyperviscosity syndrome in a hypercholesterolemic patient with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; **98**: 1351.
15. Thomas P, Walker J: Xanthomatous neuropathy in primary biliary cirrhosis. *Brain* 1965; **88**: 1079.
16. Grant WC, Wasserman F, Rodensky PL, Thomson RV: The incidence of myocardial infarction in portal cirrhosis. *Ann Int Med* 1959; **51**(4): 774-779.

Levelezési cím: Dr. Garai Boldizsár  
Károlyi Sándor KH. II. Belgyógyászat  
1045 Budapest, Nyár u.103.  
E-mail: garai.boldizsar@freemail.hu

**Simvastatin-ratiopharm**  
 20 mg filmtabletta  
 Hatóanyag: simvastatin  
 60 db

**Tramadol-ratiopharm**  
 50 mg kapszula  
 Hatóanyag: tramadol-hidroklorid  
 60 db

**Betahistin-ratiopharm**  
 16 mg tabletta  
 Hatóanyag: betahiszin-hidroklorid  
 60 db

**Furon 40 mg tabletta**  
 Hatóanyag: furoszemid  
 50 tabletta

**Pirabene 1200 mg filmtabletta**  
 Hatóanyag: piracetám  
 60 db

**Amlodipin-bezilát-ratiopharm**  
 5 mg tabletta  
 Hatóanyag: amlodipin  
 30 db

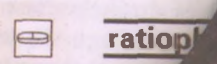
**Doxazosin-ratiopharm**  
 4 mg retard tabletta  
 Hatóanyag: doxazosin  
 30 db

**Doxazosin-ratiopharm** (doxazozin-mezilát)  
**Doxazosin-ratiopharm retard** (doxazozin-p)  
**Atenobene** (atenolol)  
**Bisoprolol-ratiopharm** (bizopropranolol)  
**Carvedilol-ratiopharm** (karnedilol)  
**Amlodipin-ratiopharm** (amlodipin)  
**Amlodipin-bezilát-ratiopharm** (amlodipin-bezilát)  
**Felodipin-ratiopharm** (felodipin)  
**Enalapril-ratiopharm** (enalapril)  
**Lisinopril-ratiopharm** (lisinopril)  
**Ramipril-ratiopharm** (ramipril)  
**Losartan-HCT-ratiopharm** (losartan és hidroklorotiazid)  
**Co-Enalapril-ratiopharm** (enalapril és hidroklorotiazid)  
**Perindopril-ratiopharm** (perindopril)  
**Trandolapril-ratiopharm** (trandolapril)  
**Clopidogrel ratiopharm** (klopidogrel)

## Perindopril-ratiopharm® 8 mg tabletta

## Perindopril-ratiopharm® 4 mg tabletta

Hatóanyag: perindopril terc-butilamin



**Zolpidem-ratiopharm** (zolpidem-kromon)  
**Citalopram** (citalopram)  
**Paroxetina** (amboxol-hidroklorid)  
**Spiron 50 mg tabletta**  
 Hatóanyag: spironolakton  
 50 db

**Furosemid-ratiopharm** (furosemid)  
 Hatóanyag: furoszemid  
 20 db

**Omeprazol-ratiopharm** 20 mg kapszula  
 Hatóanyag: omeprazol  
 30 db kapszula

**Pantoprazol-ratiopharm**  
 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta  
 Hatóanyag: pantoprazol  
 28 db

## Perindopril-ratiopharm®

- Ismeri már?
- Új kardiovaszkuláris gyógyszerünk a: **Perindopril-ratiopharm®**.
- Bővítettük a palettát, hogy megkönnyítsük a választást: már 17 gyógyszer a kardiológiai portfóliónkban.

**Új!**

**ratiopharm**  
Jobbulás jobb áron

**Hatóanyag:** Perindopril-ratiopharm (perindopril terc-butilamin). **Javallat:** 4 mg tablettát ajánljuk magas vérnyomás kezelésére, 8 mg tablettát magas vérnyomás és koszorúér betegség kezelésére. **Ellenjavallatok:** A gyógyszer alkalmazása ellenjavallt a perindopril-kezelés alatt álló betegekben, akiknél a perindopril-kezelés miatt súlyos vérnyomásesés következett be, vagy akiknél a perindopril-kezelés miatt súlyos veseelégtelenség alakult ki. **Használati utasítások:** A gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el figyelmesen a csomagolási feliratot. **Ellenőrzés:** A gyógyszer alkalmazása során rendszeresen ellenőrizni kell a vérnyomást. **Ellenőrzés:** A gyógyszer alkalmazása során rendszeresen ellenőrizni kell a vérnyomást. **Ellenőrzés:** A gyógyszer alkalmazása során rendszeresen ellenőrizni kell a vérnyomást.

# AZ ÉRALAGÚT-TECHNIKA *IN VITRO* VIZSGÁLATA

Dr. Csókay Gergely,<sup>(2)</sup> Dr. Hunyadi Róbert<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Arc- és Állcsontsebészeti Klinika, Budapest

(2) Szt. János Kórház, Idegsebészet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A súlyos koponyasérülést követő traumás agyduzzadás esetén alkalmazott és sokat vitatott éralagút-technika ellen az egyik fő érv, hogy az ereket védő alagutak elvesztik állékonyságukat rögtön az operáció után. A tanulmány célkitűzése a védő alagutak állékonyságának bizonyítása volt, *in vitro* modellen. A szerzők által végzett kadaver vizsgálatok szerint az éralagút nélküli hídvénák már 18–20 Hgmm koponyaűri nyomáson elzáródnak egy átlagos méretű dekompesszív craniectomia esetén. Éralagúttal ez még 58 Hgmm-nél sem következett be. Az állékonyság vizsgálatára kialakított modell igazolta, amit a friss kadaver kísérletnél is észlelni lehetett, hogy az étellel összeegyeztethetetlen nagy nyomáson (70 Hgmm) még 7 nap, sőt 14 nap múlva sem lépte túl a 10%-ot az alagutak állékonyságának csökkenése. Ez igazolja a korábban közölt jó klinikai eredményeket. Éralagút nélküli dekompesszív koponyacsont-elvétel viszont jelentősen fokozhatja a műtét szövődményeit a hídvénák elzáródása miatt, még elfogadható koponyaűri nyomás esetén is. Így a beavatkozás kifejezetten káros lehet.

**Kulcsszavak:** dekompesszív craniectomia, éralagút, traumás agyduzzadás

Csókay G, Hunyadi R: *IN VITRO* STUDY OF VASCULAR TUNNEL TECHNIQUE

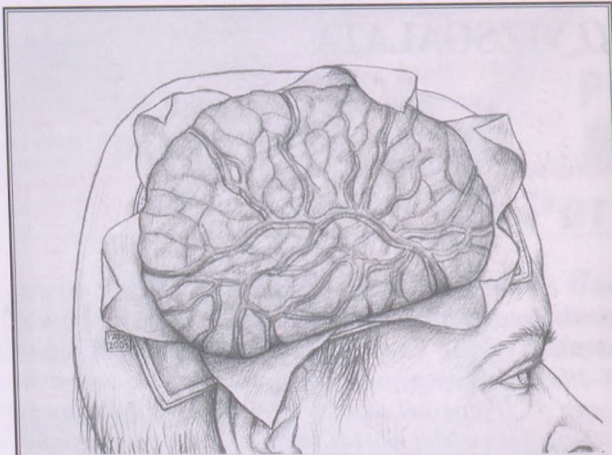
**SUMMARY:** The aim was to prove evidence of vascular tunnel technique in the course of the treatment of severe brain swelling caused by trauma. The vascular tunnel technique was modeled *in vitro*. Cadaver experiment certified earlier, the bridging veins occluded on 18–20 mmHg without vascular tunnel. The controversy remind if the stability of tunnels exists or not in postoperative period. *In vitro* model certified, the veins remained open by the application of vascular tunnels still at 58 mmHg level of intracranial pressure during the 2 weeks period. Vascular tunnel protect the effect of decompressive craniectomy. Without vascular tunnel the decompressive craniectomy could cause severe complication by the venous occlusions, even the intracranial pressure acceptable during the treatment.

**Key words:** decompressive craniectomy, vascular tunnel, traumatic brain swelling

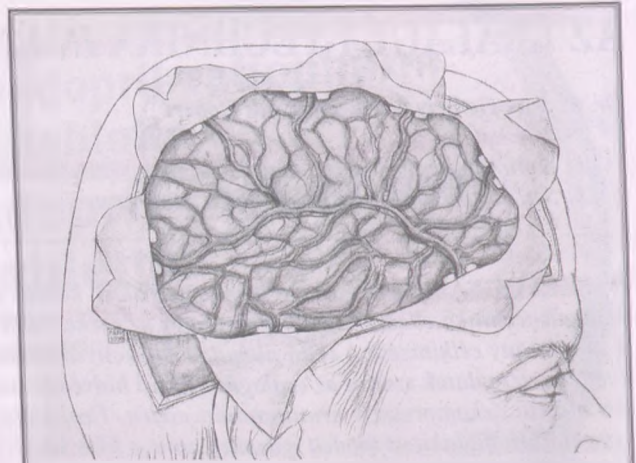
Magy Belorv Arch. 2010; 63. 111–114.

Évente több millió súlyos koponyasérült szenved definitív károsodást vagy hal meg a konzervatív kezelésre nem reagáló agyduzzadás, koponyaűri nyomásnövekedés következtében. Több mint 100 éve írták le a dekompesszív craniectomiát (DC),<sup>1</sup> mint végső sebészi megoldást, mely opcióként szerepel az irányelvekben. Jelenleg is két nemzetközi tanulmány (Rescue ICP, DECRA) folyik a módszer hatásosságának eldöntésére.<sup>12</sup> A prospektív, randomizált vizsgálatnak az ultimatum refugium eljárások esetében rendkívüli akadály a standardizálás. A sok szubjektív momentum nagy szórást teremthet az eredményekben. Ezért nem sikerült eddig egyértelmű és egységes álláspontot kidolgozni a módszer kötelező, javasolt, illetve választható alkalmazását illetően. A Cochrane adatbázis szerint<sup>12</sup> fiataloknál a módszer a javasolt kategória felé mozdul, egyébként választható. Sok tanulmány foglalkozott az agyi protrúzió okozta hídvéna-kompresszióval, illetve ennek káros későbbi

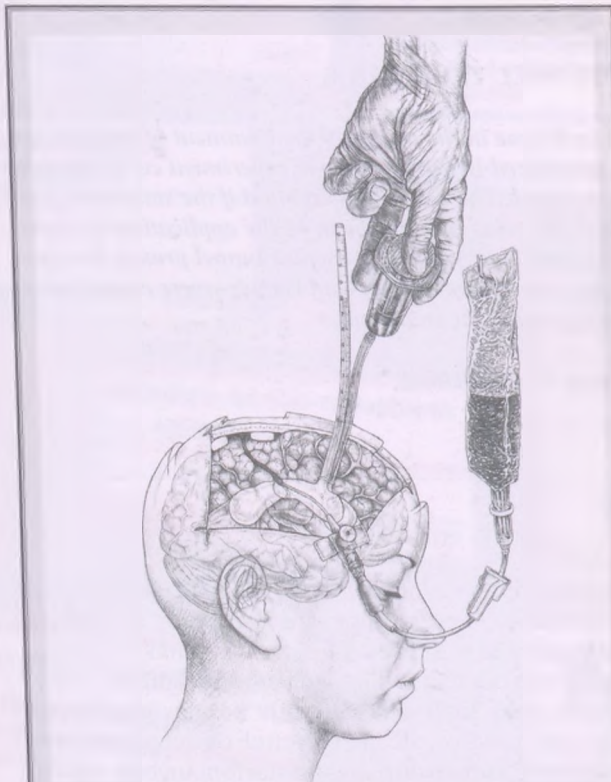
hatásával<sup>2,3,4,11,13</sup> (1. ábra). Ez olyan másodlagos vénás infarctushoz, bevérzéshez vezethet, mely a módszer hasznosságát is kérdésessé teszi. A vénák elzáródásának szövődménye miatt felvetődött annak a lehetősége, hogy jobb a konzervatív kezelés eredménye akár egy relatíve, de még étellel összeegyeztethető magasabb koponyaűri nyomástartományban egyenletes nyomáseloszlás mellett, mint egy elvégzett DC, a kérgi elhalásokkal. Ezt a feltevést saját kadaver kísérleteink is valószínűsítették (2. ábra). A közel 10 éve közölt éralagút módszer<sup>2-9</sup> (3. ábra) hatásosságát csak történeti kontrollal igazolták. A fő kritika a jó klinikai eredményeket hozó módszer ellen eddig az volt, hogy az éralagutat tartó összepréselt sebészi vérzészcsillapító szivacsból készült pillérek vajon stabilan tartanak az akut szakban (1-2 hét), vagy szétfolynak, ahogy ezt a porózus, laza szivacsnál tapasztaljuk. Így lehetséges, hogy a jó eredmények is csak véletlenül születtek a módszer során. A célunk az volt, hogy *in*



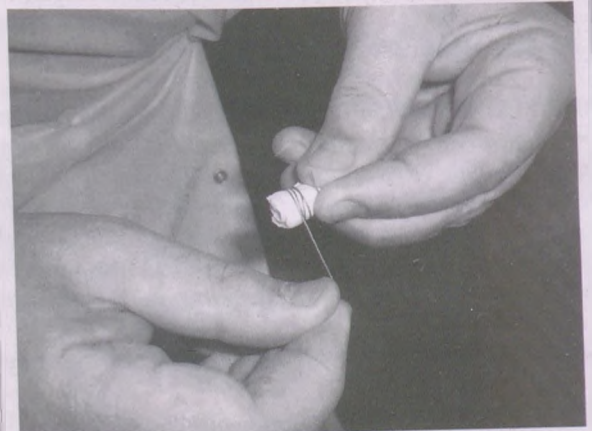
1. ábra. A dekompreszív craniectomia fő szövődménye. Az agyburokszél elszorítja az elötüremkedő agy felszíni vénáit, ezzel még növeli az agyduzzadást



3. ábra. Az éralagút módszer biztosítja a szabad vénás elfolyást, így érvényesülhet a dekompreszív craniectomia nyomáscsökkentő hatása



2. ábra. A kadaver modellkísérlet rajzban ábrázolva. A pillérek tömörített sebészi szivacsból készültek, ahogy élőben. A koponyaúri nyomásemelkedést az agykamrákba helyezett vízzel felfújható ballonnal hoztuk létre, aminek a nagyságát a vizoszlop magasságának leolvasásával mértük. A kísérlet során a 12 cm átmérőjű koponyanyitást követően a vénák elzáródása, amit kis csontablak nyitása mellett a sinus saggittalis superiorba való beömlésnél szemmel ellenőriztünk, már 20 Hgmm ICP-nél bekövetkezett. Az éralagúttal védett esetben, amit a rajz ábrázol, ez 58 Hgmm-nél sem következett be. További nyomásemelésnél a kadaver agy szabálytalan alakváltozása miatt a kísérlet elvesztette életszerűségét



4. ábra. A pillérek elkészítési módja. Erősen tömörített sebészi vérzéscsillapító szivacs, amelyet felszívódó fonállal erősítünk meg



5. ábra. Az *in vitro* terhelési kísérlet. A súly fiziológiás sóban terheli az élőben alkalmazott módon elkészített pilléret, 70 Hgmm nyomással



*vitro*, az élő helyzethez hasonló modellt állítsunk elő, és vizsgáljuk a pillérek, így az alagút állékonyságát az első két hétben.

## Módszer

Az *in vitro* modell összeállítása rendkívül egyszerűen történt. Az 1×1,5 cm felületű, 1 cm magasságú tömörített és felszívódó fonállal megerősített sebési vérzéscsillapító szivacsból készült pilléreket (4. ábra) úgy terheltek meg fiziológiai sóoldatban, hogy a felületüket terhelő nyomás 70 Hgmm legyen (5. ábra), ami jóval nagyobb, mint amit kibírhat egy koponyasérült. (A beékelődés majd az agyhalál 50 Hgmm koponyaűri nyomásnál már nagy valószínűséggel bekövetkezik.) A behelyezett pillérek magasságának csökkenését mértük az 1., az 5., a 7., majd a 14. napon (6. ábra).

## Eredmények

A három ízben elvégzett kísérlet eredményei azt mutatták, hogy 24 óra után 2%-os, 3%-os, 3%-os volt magasságcsökkenés, az 5. napon 7%-os, 8%-os és 8% volt, a 7. napon 9%-os, 10%-os és 10%. A 14. napon nem volt az értékelhetőnél (0,1 mm) nagyobb magasságváltozás.

## Megbeszélés

A megfigyelések egyértelműen igazolták az éralagút hatásosságát, és egyben valószínűsíthető választ is adnak arra a kérdésre, hogy miért oly különbözőek a DC tanulmányok eredményei és következtetései: nem lehet pontosan ugyanolyan feltételek között vizsgálni a DC eredményességét, azért, mert éppen azt nem tudjuk megítélni, hogy egy-egy vizsgált agysérülés milyen agyduzzadási folyamatot hordoz magában. Hiába kötjük meg a DC méreteit vagy a nyomásértékeket, amin a DC-t elvégezzük, a sérülés mechanizmusát, erejét nem tudjuk egységesíteni, de legfőképpen nem az illető agyduzzadási, oedemaképző választást a sérülésre. Ezért az eredmények is különbözőek. Az biztos, hogy a vénák elzáródása nagyot ronthat a jó szándékkal elvégzett DC által (1. ábra). Valószínűleg jobb egy hétig 23–28 Hgmm között zártan kezelni egy súlyos koponyasérültet, mint 18–20 Hgmm-n DC-vel, de lezáródott hídvénákkal és következményes agyi infarctusokkal. Az *in vitro*, valamint a kadmódellen tett megfigyelés eredményei igazolták azt a korábbi feltételezést, hogy az éralagutak még extrém nagy nyomás mellett is teljesítik feladatukat. A támasztó pillérek stabilitása elegendő a szabad vénás elfolyás biztosításához. Nem tudjuk, hogy mikor szívódnak fel a pillérek, de az a tapasztalat, hogy 2 hétnél tovább nem marad fenn jelentősebb koponyaűri nyomás a konzervatíván kezelt súlyos agysérülteknél, addig pedig kísérleteink szerint állnak az alagutak.



6. ábra. A pillérek magasságának mérése, mely behelyezéskor, majd az 1., az 5., a 7. és a 14. napon történt

Mindezek alapján feltétlen javasoljuk az éralagutak elkészítését a DC alkalmazása során.

Megjegyzés: Köszönet Muhari-Papp Sándor Balázs művész úrnak az illusztrációkért.

## Irodalom

1. Cushing H: The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure of inaccessible brain tumors; with the description of intermuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital regions. *Surg Gynecol Obstet* 1905; 1: 297-314.
2. Csókay G, Kiss F, Vimpláti L, Együd L, Pentelényi T: Szemléletváltás súlyos koponyasérülések kezelésében (vascularis alagúttechnika, mint új műtéti eljárás). *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet és Plasztikai Sebészet* 1999; Suppl: 49.
3. Csókay A, Nagy L, Vimpláti L: Vascular tunnel creation to improve the effect of decompressive craniectomy in severe traumatic brain swelling (in hungarian). *Hungarian Medical Journal* 2001; 142(2): 75-78.
4. Csókay A, Nagy L, Pentelényi T: Vascular tunnel formation to improve the effect of decompressive craniectomy in the treatment of brain swelling caused by trauma and hypoxia. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2001; 143: 173-175.
5. Csókay A, Nagy L, Novoth B: Avoidance of vascular compression in decompressive surgery for brain edema caused by trauma and tumor ablation. *Neurosurgical Review* 2001; 24: 209-213.
6. Csókay A, Pataki G, Pentelényi T: Vascular tunnel creation to improve the effect of decompressive craniectomy in severe brain swelling caused by SAH and Trauma. *Neurological Research* 2002; 24: 157-160.
7. Csókay A, Együd L, Nagy L, Pataki G: "Vascular tunnel creation" to improve the efficacy of decompressive craniectomy in post-traumatic cerebral edema and ischemic stroke. *Surgical Neurology* 2002; 57: 126-129.
8. Csókay A: Új műtéti lehetőség a súlyos traumás eredetű agyduzzadás kezelésére. *LAM* 2005; 15(7): 564-567.

9. Csókay A, Nagy L, Pentelényi T: New type of emergency surgery in the treatment of most severe brain injury. *Neurosurgical Emerg* 2006; **11**: 48-53.
10. Hutchinson PJ, Menon DK, Krikpatrick PJ: Decompressive craniectomy in traumatic brain injury-time for randomised trials? *Acta Neurochir* 2005; **147**: 1-3.
11. Paul TA, Kern HG: Sinking skin flaps, paradoxical herniation, and external brain tamponade: a review of decompressive craniectomy management. *Neurocritical Care* 2007; **9**: 269-276.
12. Sahuquillo J: Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. Issue www.cochrane.org
13. Yang XF, Wen L, Shen F, Li G, Lou R, Liu WG, Zhan RY: Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with head injury: series of 108 consecutive cases. *Acta Neurochirurgica* 2008; **150**: 1241-1247.

Levelezési cím: Dr. Csókay Gergely  
1039 Budapest, Petőfi u. 9.  
E-mail: csokaya@gmail.com

## *MED. et JUR.*

### *konferencia*

*Szakértők kompetenciája*

## *Felértékelődött felelőség*

A szakértői vélemény dönti-e el a per kimenetét, vagy az csak segédanyag a bíróság meggyőződésének kialakításában?

Szakértők egymás között is vitatkoznak arról, hogy az igazságügyi orvostanból szakvizsgával rendelkező szakértők vagy a klinikum területéről érkező, klinikus képzettséggel bíró, de szakértőként a névjegyzékbe felvett szakértők, esetleg azok hiányában megfelelő végzettségű szakközreműködők szükségesek a szakmai kérdések érdemi megválaszolásához.

Miként képzelhető el, hogy magyar egészségügyi szolgáltató ügyében más EU-tagország szakértője járjon el?

Egy biztos: az igazságügyi orvos szakértői munka nem kerülhető meg az egészségügyi szolgáltatók szakmai felelőségét vizsgáló eljárásokban.

**Időpont:** 2010.05.06.

**Helyszín:** Budapest Hotel Lion's Garden \*\*\*\*  
1146 Budapest, Cházár András u. 4.

**Bővebb információ és jelentkezés:**  
[www.medetjur.hu](http://www.medetjur.hu)

**Med. Et Jur.**

E J A

<http://www.medetjur.hu>



# MULTIPLEX HIPERPLASZTIKUS GYOMOR POLYPUSOK

Dr. Péter Zoltán,<sup>(1)</sup> Dr. Schönleber Júlianna,<sup>(2)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők ismertetik multiplex hiperplasztikus gyomorpolypusos betegük esetét, akinek számtalan polypusa közül a nagyobbakat endoszkópos polypectomia során eltávolították. A hiperplasztikus polypusok endoszkópos eltávolításának javallata mellett érvként hozzák fel a polypus pontos szövettani tipizálásának lehetőségét, a polypuson belül lévő adenomatosus gócok felismerését és a malignus transzformáció lehetőségét. A szóba jövő polyposis-szindrómák rövid áttekintése mellett megállapítják, hogy betegük nem sorolható az ismert polyposis-szindrómák egyikébe se.

**Kulcsszavak:** felső panendoszkópia, polypusok, polyposis-szindróma

Péter Z, Schönleber J, Tulassay Zs: MULTIPLE HYPERPLASTIC GASTRIC POLYPS

**SUMMARY:** The authors present a case of multiple hyperplastic gastric polyps. In line with literature data the larger polyps were removed endoscopically. In the case of hyperplastic polyps the indications of polypectomy are the following: more reliable histological classification than based on biopsy material, possibility of adenomatous foci inside the polyps and prevention of the rare malignant transformation. Shortly overviewing the characteristics of the polyposis syndromes, the authors emphasize that their patient can not be included in any of them.

**Key words:** gastroscopy, polyps, polyposis syndrome

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 115–117.

A gyomor polypusai ritka elváltozások, prevalenciájuk 2-3%.<sup>1</sup> Az esetek mintegy felében mellékleletként kerülnek felismerésre velük összefüggésbe nem hozható panaszok miatt végzett felső panendoszkópiák során. A polypusok osztályozása nem egységes, többnyire két nagy csoportjukat különítik el: a neoplasztikus és nem neoplasztikus polypusokat (1. táblázat).<sup>4</sup> A gyomor polypusai ritkán polyposis-szindróma részeként fordulnak elő.

## Betegismertetés

Negyvennyolc éves nőbetegünk kórelőzményében myoma miatti hysterectomia, hypertonia és reflux oesophagitis szerepelnek. Többnyire a gyomor corpusában, kisebb részt a fundusban elhelyezkedő multiplex gyomorpolypusaira 40 éves korában derült fény. Az azóta eltelt nyolc év alatt négy alkalommal történt endoszkópos polypectomia, mindig a legnagyobb polypusokat távolítottuk el. A szövettani vizsgálatok minden alkalommal hiperplasztikus polypusokat vélelményeztek. A jelen vizsgálatára kontroll céljából került sor, de enyhe panaszai is voltak, mint savas szájíz és gyomortáji érzékenység. Felső panendoszkópia során a gyomor fundusában és corpusában elszórtan számos, 3–20 mm közötti átmérőjű polypus volt látható, a polypusok közül öt nagyobbabttávolítottunk (1–4. ábra). A szövettani vizsgálat ezúttal is hiperplasztikus polypusokat vélelményezett (5. ábra), *Helicobacter pylori* sem most, sem korábban nem mutattak ki. Nyolcéves követése során gyomrá-

ban adenomatózus polypust vagy carcinomát, illetve a hiperplasztikus polypusokon belül adenomatózus gócot vagy carcinomát nem találtunk. Kolonoszkópia kapcsán vastagbél-polypust vagy -carcinomát nem észleltünk. Családjában polyposis-szindróma nem fordult elő, és betegünk esetében az ismert polyposis-szindrómákra jellemző bőr- és nyálkahártya-elváltozásokat, jó- vagy rosszindulatú daganatokat nem találtunk.

## Megbeszélés

Nagyszámú polyp észlelése esetén mindig felmerül polyposis-szindróma lehetősége. A hiperplasztikus polypusok szöveti képe nagyon hasonló a juvenilis polyposisban, Cronkhite–Canada-szindrómában előforduló polypusokéhoz, ezért elkülönítésük nehézséget jelenthet.<sup>6</sup> Évek óta követett betegünk esetét a polyposis-szindrómák specifikus tüneteinek hiánya és a polypusok szövettani lelete alapján nem lehet egyik ismert polyposis-szindrómába se besorolni (2. táblázat).

A hiperplasztikus polypusok malignus transzformációja ritkán fordul elő, mégis ismételt vizsgálatunk kapcsán eltávolítottuk betegünk nagyobb polypusait. Ezt nem csak a gyomorcarcinoma megelőzése, hanem a polypusok pontos szövettani tipizálása érdekében is tettük, ami megbízhatóbb, ha nem csak biopsziás anyag, hanem polypectomiát követően a tel-

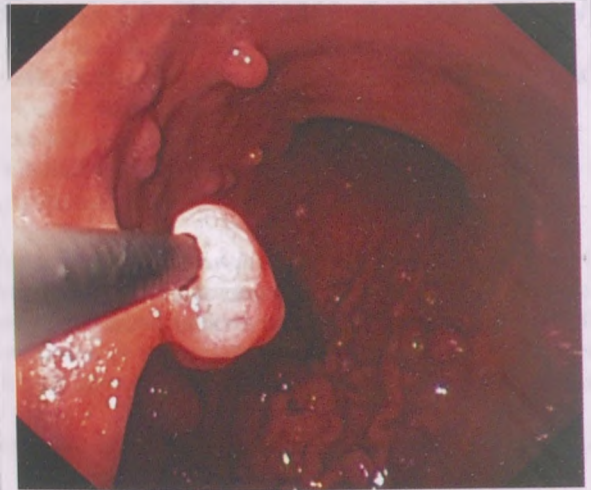
### 1. táblázat. Gyomorpolypusok osztályozása

Nem neoplasztikus polypusok

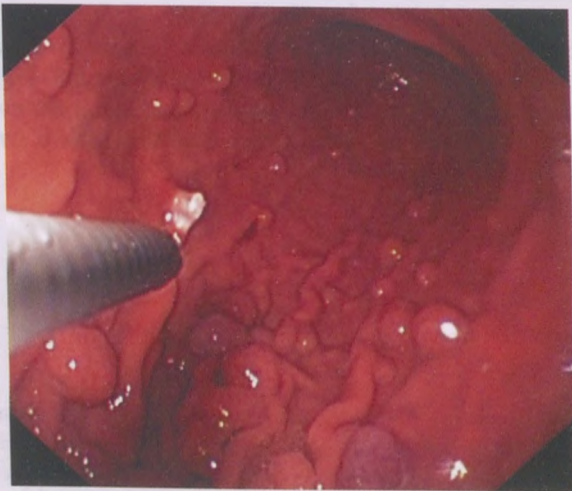
- Fundusmirigy-polypusok
- Hiperplasztikus polypusok
- Gyulladásos fibroid polypusok
- Hamartomatózus polypusok
- Heterotópiás polypusok

Neoplasztikus polypusok

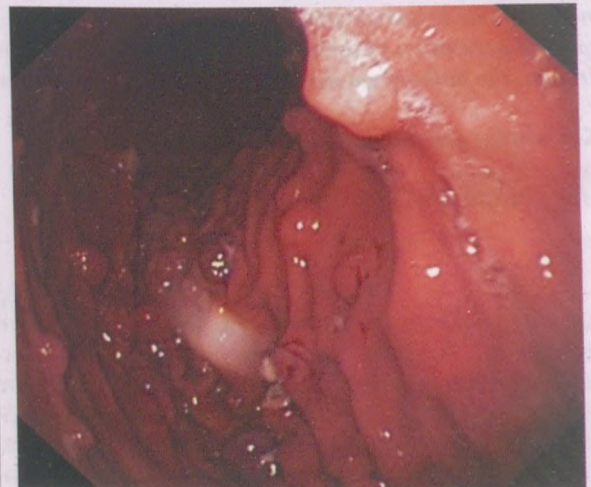
- Adenomák
- Carcinomák
- Polipoid endokrin tumorok
- Polipoid mesenchimális tumorok (GIST)
- Polipoid lymphomák



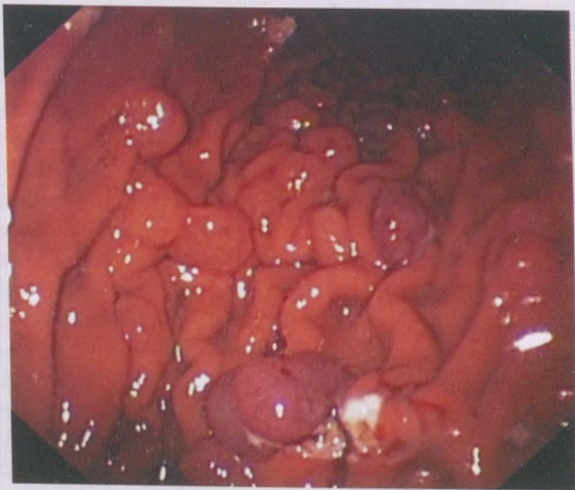
1. ábra. Számos polypus a gyomor corpusában, polypectomia



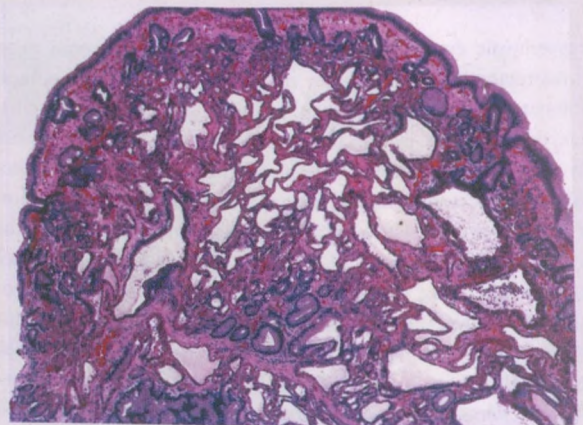
2. ábra. Polypectomia után



3. ábra. Polypusok a gyomor nagygörbülete mentén



4. ábra. Eltávolított (sötétebb, lilás színűek) és eltávolításra váró polypusok



5. ábra. Polypus szövettani metszete, hematoxilín-eozin festés

2. táblázat. Polyposis-szindrómák főbb jellemzői

Polyposis-szindróma	Polyp szövettana	Polypok elhelyezkedése	Extraintesztinális manifesztációk
Familiáris adenomatózus polyposis	adenoma a colonban, fundusmirigy-polypok a gyomorban	colon 100% gyomor 20–100% duodenum 50–90% jejunum 50% ileum 20%	dezmoid tumorok, epidermoid cysták, osteomák, fibromák
Peutz–Jeghers-szindróma	specifikus hamartomák	vékonybél 96% colon 27% rectum 24% gyomor 24%	hyperpigmentatio periorálisan, fogínyen és a szájüregben, anaemia
Juvenilis polyposis	hamartomák	többnyire a colonban, ritkán a gyomorban és a vékonybélben	macrocephalia, hypertelorismus
Gardner-szindróma	adenomák	colonban	osteomák, epidermoid cysták, lágyrész daganatok
Cowden-szindróma	változatos (juvenilis hamartomák, lipomák, gyulladós polypok, ganglioneuromák)	gyomor 75% nyelőcső 66% colon 66% duodenum 37%	faciális kután trichilemmomák, szájüregi papillomák, golyva, mastopathia
Cronkhite–Canada-szindróma	hamartomák	a gyomortól az anusig	alopecia, onycholysis, bőr hiperpigmentáció

jes polypus feldolgozása alapján történik. A biopsziás anyagból és a teljes polypusból felállított diagnózisok között ugyanis az esetek közel 10%-ában számottevő eltérést találtak.<sup>3</sup> A hiperplasztikus polypusokban is előforduló adenomatózus, diszpláziás vagy carcinomás gócok miatt a szakirodalomban az 5 mm-nél nagyobb polypusok eltávolítását javasolják.<sup>2</sup> A hiperplasztikus polypusok 2%-ában mutatható ki fokális carcinoma, másrészt a hiperplasztikus polypusok 7%-ához társultan a gyomor más részében mutatható ki carcinoma.<sup>5</sup>

A fentiekre való tekintettel betegünk további rendszeres endoszkópos kontrollját és a nagyobb polypusok eltávolítását tervezzük. Alternatívaként szóba jöhetne gastrectomia is, de ez rosszabb életminőséggel járna, ugyanakkor a beteget nem mentesítené a rendszeres endoszkópos ellenőrzésektől.

Multiplex gyomorpolyposus betegünk ismertetésével egyrészt arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy nagyszámú polypus esetén sem áll fenn feltétlenül polyposis-szindróma, másrészt arra, hogy az 5 mm-nél nagyobb átmérőjű polypusok esetében nem csak a malignus transzformáció megelőzése érdeké-

ben, hanem a polypus megbízható szövettani véleményezése céljából is polypectomiát javasolt végezni.

## Irodalom

1. **Dekker W:** Clinical relevance of gastric and duodenal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1999; **178(Suppl):** 7-12.
2. **Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, Reilly HF, Benjamin SB:** Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1996; **91:** 714-717.
3. **Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, Hahn EG, Ell C; Multicenter Study Group "Gastric Polyps":** Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut.* 2002; **50:** 465-470.
4. **Oberhuber G, Stolte M:** Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000; **437:** 581-590.
5. **Orlowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E:** Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995; **90:** 2152-2159.
6. **Park do Y, Lauwers GY:** Gastric polyps: classification and management. *Arch Pathol Lab Med* 2008; **132:** 633-640.

Levelezési cím: Dr. Péter Zoltán  
SE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
E-mail: aug8zol@yahoo.com

# TARCSA GYÓGYFÜRDŐ ÉS VÍZGYÓGYINTÉZET („KIVÁNATRA DIJTALAN PROSPEKTUS”)

Dr. Jakó János

Jósa András Megyei Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

„Már az ókori népek is tisztában voltak vele, hogy a víz maga az egészség: a kelták és a rómaiak nagyon is jól ismerték Pannónia hőforrásainak gyógyértékét. Valaha lovas nemzetként tartottak minket számon, ma azonban világszerte egyre inkább a gyógyvizeinkről, fürdőinkről leszünk nevezetesek. Magyarország olyan gazdag termál- és gyógyvizekben, hogy ahhoz talán csak Izland hasonlítható.” - olvashatjuk *Csiffáry Gabriella* korabeli képekkel gazdagon illusztrált szép könyvében.<sup>3</sup> Amennyiben mai hazánkra a termál- és gyógyvizekben való gazdagság valóban annyira jellemző, hogyan is lehetne reálisan érzékeltetni ebből a szempontból a Trianon előtti idők Magyarországot? Túlzás nélkül állíthatom, hogy a hihetetlen bőség és gazdagság szavakkal.

A felvidéki, erdélyi és délvidéki híres gyógyfürdőket többé-kevésbé mindannyian jól ismerjük, az egykori nyugati határszélén található *Tarcsa-fürdő* (mai nevén *Bad Tatzmannsdorf*, Ausztria, Burgenland) esetében azonban ugyanezt nem merném állítani. Pedig megérdemelné, hogy ismerjük s hogy büszkéek legyünk rá.

A *Chyzer Kornél* által tervezett, 1886-ban kiadott „*Magyarország gyógyhelyei és ásványvizeinek térképe*” Tarcsát ugyanúgy a „nagyobb gyógyhelyek” közé sorolta, mint a legismertebb gyógyfürdőink (Pöstyén, Trencsénteplicz, Szliács, Bártfa, Borszék, Tusnád, Előpatak, Herkulesfürdő stb.) többségét.<sup>2</sup>

Az 1911-ben már hatodik kiadását megérett „*Magyar fürdő-kalauz*” szerint „...ez a föld... gazdag testet edző, lelket üdítő klimatikus gyógyhelyekben, s...csodáshatásu, kiválóságuk következtében világhírré szert tett gyógy- és ásványvízforrásokban.”<sup>4</sup>

(Megjegyzés: Az idézetekben a továbbiakban is minden esetben az eredeti írásmóddhoz, helyesíráshoz ragaszkodtam, ami a mai olvasónak szokatlan, de csak így adható vissza az eredeti írássok hangulata!)

A 186 oldal terjedelmű ismertető Tarcsa-fürdőről az alábbiakat írja: „*Tarcsa, női- és szívgyógyfürdő.* (A Magyar Franzensbad) Vasvármegyében, a nőri havasoktól övezett s fenyves erdőkkel borított, szelektől védett völgyben fekszik, 346 m. magasságban a tenger szintje felett. A tarcsai vasláp (moor) – mely a franzensbadival teljesen egyenértékű, a marienbadit pedig jóval felülmulja, ugy vastartalomban mint szerves alkatrészekben – méltán teszi Magyarországot első női fürdőjévé; természetes és dús szénsavas fürdői, viszont elsőrangú szívgyógyfürdővé avatják... Glau-

bersós-, vasas és lithiontartalmu szénsavdus sós forrásai, modernül berendezett fürdői, hidegvízgyógyintézete (férfi és női osztálylyal), valamint rendkívül szerencsés klimája és absolut pormentes ozondús levegője folytán páratlan gyógyhatásu: vérszegénység, sápkór, csúz (rheuma), köszvény és idegbajoknál, ugyszintén a vese, hólyag, emésztési- és légzőszervek hurutos bántalmainál.”<sup>4</sup>

(Megjegyzés: vasláp [moor] = vastartalmú lápföld, a vasas lápfürdő alapanyaga, Franzensbad = ma Frantiskovy Lázne [Csehország], Marienbad = ma Mariánské Lázne [Csehország], gläubersós = nátrium-szulfátos, lithion = lítium)

*Csiffáry* már említett, néhány éve megjelent „*Régi magyar fürdővilág*” című könyvében a következők olvashatók: „Tarcsa – Tatzmannsdorf (ma Ausztria): A hajdani Vas vármegye Felsőöri járásában található község mellett volt az ismert fürdőhely, ahol nyolc égvényes-glaubersós-vasas savanyúvízforrás fakadt. A ritka összetételű víz Tarcsát hazánk legkiválóbb fürdői közé emelte, vizét vérszegénység, a légző- és emésztőszervek hurutjai, női bajok és idegbántalmak ellen használták. A lényeg itt az ivókúrán volt, de használtak melegített savanyúvízfürdőket, valamint vasláp-fürdőket is, melyekhez az itt felfedezett vasláp nyújtott anyagot. A fürdőház berendezése igényes, az ivóvíz töltése korszerű volt. A Batthyány Ferenc gróf örökösének tulajdonában lévő telepen a fürdővendégeket 110 szoba várta.”<sup>3</sup>

(Megjegyzés: égvény = az alkáliák elavult magyar neve, égvényes = alkális)

Az ivókúra jelentőségét *Boleman* 1892-ben kiadott ismertetője („*Magyar gyógyfürdők és ásványvizek*”) is hangsúlyozza: „Tarcsán a fősúly az ivókúrára van fektetve, de a fürdők s főleg legujabb időben a moorfürdők is kellő méltatásban részesülnek.”<sup>1</sup>

A jelenlegi írás címében is szereplő rövid mondat („Kivánatra díjtalan prospektus”) zárja Tarcsa ismeretetését a Magyar fürdő-kalauzban.<sup>4</sup> A közelmúltban sikerült gyűjteményem számára megszerezni (nem „díjtalanul”!) a 28 oldal terjedelmű, igen tartalmas, igényesen összeállított és szerkesztett, küllemileg is rendkívül szép „*Tarcsa gyógyfürdő és vízgyógyintézet (a magyar Franzensbad) ismertetője*” című – szóban forgó – prospektust, ami évente négy alkalommal (január, április, július és szeptember 1-jén) jelent meg, a fürdőigazgatóság kiadásában. A kiadás éve nincs feltüntetve, minden bizonnyal 1910 után, de még az I.

világháború előtt készülhetett (erre utal a gyógy- és táncterem építésének 1910-es dátuma a 25. oldalon, valamint a különböző szolgáltatások Koronában megadott ára) (1. és 2. ábra).

Az ismertető számos, orvosi érdeklődésre is számot tartható információja, a részletesen felsorolt, logikusan csoportosított indikációk sokrétűsége, a fürdő jótékony hatását alátámasztó orvosi szakvélemények sora, s nem utolsósorban a mának is például szolgálható igényes összeállítása és szinte művészi kivitele adta az ötletet bemutatására. S azért a Magyar Belorvosi Archivumban, mert a részletesen taglalt sokfajta indikációt az általam mindig is a szakorvosok „medicus universalis”-ának tartott belgyógyász tudja a leginkább kritikusan szemlélni, megfelelően értékelni és a ma is érvényesnek tartható adatokat modern ismeretanyagába beépíteni.

A Tarcsa gyógyfürdőt és vízgyógyintézetet bemutató prospektus az alábbi részekre tagolódik: „Tarcsa fekvése.” „Klimatikus és meteorológiai viszonyok.” „Tarcsa rövid története.” „A tarcsai vas-láp (moor).” „Gyógyforrások.” „Gyógyító tényezők.” „Gyógyjavaslatok.” „Orvos és gyógyszerár.” „Lakásviszonyok.” „Szórakozások és kirándulások.” „Egyéb tudnivalók.”



1. ábra. Tarcsa-fürdő ismertetőjének színes külső borítója

Valamennyi rész címe alatt a szöveg egy-egy igényes grafikai munkával készült művészi iniciáléval kezdődik, amint az a későbbiekben a 3. és a 4. ábrán is látható.

Tarcsa fekvéséről a következőket írja: „Vasvármegye északnyugati részén, mintegy két mértföldnyi távolságban Alsó-Ausztria és Steyerország határától, a nori havasok végső kiágazásai által képezett – fenyves erdők és viruló rétekkel borított – völgyben, 346 m. magasságban a tenger szintje fölött fakadnak Tarcsa szénsavdús glaubersós-vasas és égvényes-sós forrásai. A fürdőtelep csaknem a központjában van a hatalmas és gyönyörű helyekben bővelkedő angol parknak... Az összes épületek, terek és utak villanynyal vannak világítva. Csatornázás és vízvezeték az egész telepen be van vezetve. Az utakon – melyek... antimon-kavicszal vannak burkolva – a legnagyobb eső után sem képződik sár, avagy szárazságban por.”

A „Klimatikus és meteorológiai viszonyok” fejezetből (3. ábra) megtudhatjuk, hogy „Egyenletesen enyhe subalpin klimája folytán, Tarcsa-fürdő úgy a nyári, mint a tavaszi és őszi fürdőzésre egyaránt kiválóan alkalmas. Általában szélcsend uralkodik...”



2. ábra. Az ismertető belső fedőlapja

Nagyobb hőingadozások, átmenet nélküli hőmérsékvváltozások nincsenek. A csapadék mennyisége és eloszlása arányos.”

Egy 1621-ben Regensburgban nyomtatott könyvecske („*Scaturgio salutis per Johannem Mühlbergerum*”) szolgáltatja a legrégebb, megbízható adatot arra nézve, hogy Tarcsa már évszázadokkal korábban is mint kiváló gyógyerejű hely volt ismeretes. Gyógyforrásainak vizét 1620-tól ivókúrára, 1650 után fürdésre is használták. 1750-tól a Batthyányiak birtoka, 1769-ben már vendéglője is volt. 1830 után épült ki fürdőhelyé, további fejlődését nagyban előmozdította az 1889-ben felfedezett vaslápja, az 1903-ban megnyílt vasút és az 1905-ben épült vízgyógyintézet.<sup>1,5,6</sup>

„A tarcsai vaslápnak sósavban oldható vastartalma... nyolczszor nagyobb az alsó-tátrafüredinél, de jóval felülmulja a marienbadit is s megközelíti a franzensbadit. A vastartalmon kívül ugyanez a viszony áll fenn a vasas lápok értékét megszabó szerves savakkal... s más szerves anyagokkal... is.” – olvasható az ismertető 7–8. oldalán.

„Tarcsa legfőbb gyógyereje – világhírű vasláján kívül - szénsavban rendkívül gazdag glaubersós-vasas

és sós-vasas forrásaiban rejlik” – adja tudtul a gyógyforrásokat ismertető rész bevezetője (4. ábra).

„Tarcsának 8 forrása van...A fürdők készítéséhez mind a 8 forrás vize felhasználatik s pedig a fürdők félesége szerint külön-külön, vagy többnek a keveréke; míg ivókúrára csakis a Károly-, Ferencz- és Miksa-forrás szolgál... A Károly-forrás ugy tisztán, mint borral keverve igen kellemes üdítő ital, de egyben mint gyógyvíz is kiváló hatású: a vese, hólyag, légutak és a gyomor-bélrendszer hurutos bántalmainál. A Miksa- és Ferencz-forrás kizárólag mint gyógyvíz kerül forgalomba szorulással párosult vérszegénység-nél és sápkórnál.” – olvasható a későbbiekben. A gyógyforrások bemutatása az ásványvizek árának az ismertetésével („Ásványvíz-árak. Tarcsa-fürdő állomásra szállítva.”) fejeződik be.

A többi öt forrásról (régí Miksa-forrás, a két Baszin-forrás, Réti-forrás és Gábor-forrás) nem tesz említést, azok minden bizonnyal kisebb jelentőségűek.<sup>14</sup>

Az ismertető orvosi szempontból legfontosabb két része a „Gyógyító tényezők” és a „Gyógyjavaslatok” címet kapta. „Ivógyógymódra a Károly-, Ferencz- és Miksa-forrás szolgál. Orvosi rendelésre a víz – meg-

### Klimatikus és meteorológiai viszonyok.



Egyenletesen enyhe subalpin klímája folytán, Tarcsa-fürdő ugy a nyári, mint a tavaszi és őszi fürdőzésre, egyaránt kiválóan alkalmas. Általában szélesedn uralkodik, miután a völgyet övező erdőkoszorúza hegyek védik az erősebb légáramlatok – főleg az északi szelek ellen. Nagyobb hőingadozások, átmenet nélküli hőmérsékvváltozások nincsenek. A csapadék mennyisége és eloszlása arányos. Nyári középhőmérsék 18-1 C°. Eghajlata előnyeinél fogva és abszolút pormentes üde levegőjét kellőképen méltányolva, megbecsülhetetlen nyári tartózkodási hely egy betegeknek, mint üdülőknök. Dr. Takács Endre egyetemi tanár szerint: Tarcsa rendkívül szerencsés égalju hely és nemcsak vasas fürdői, hanem és különösen klimatikus viszonyai fogják kedveltté és népszerűvé tenni.



Svájcel ház.

3. ábra. „Klimatikus és meteorológiai viszonyok.” (5. old.)

### Gyógyforrások.



Tarcsa legfőbb gyógyereje – világhírű vasláján kívül – szénsavban rendkívül gazdag glaubersós-vasas és sós-vasas forrásaiban rejlik.  
A tarcsai forrásokat első ízben dr. Wetsch Ignác elemelte 1770-ben, B. Cranz 1777-ben vizsgálta, 1732-ben pedig Macher Mátyás főorvos írja elemzése alapján, hogy: „a tarcsai savanyuvizet legjelesebb gyógyvizeink közé kell sorolnunk”.

Tarcsának 8 forrása van, melyek dr. Lengyel Béla budapesti és dr. Ludwig E. bécsi egyetemi tanár analízise szerint: egyrészt a szénsavdús-vasas, másrészt a szénsavdús-sós savanyuvizek közé tartoznak; míg az új Miksa-forrás a ritkán előforduló glaubersótartalmú szénsavdús-vasas vizek közé sorozandó. Dr. Chyzer Kornél miniszteri tanácsos, a tud. akadémia tagja szerint: „a tarcsai fürdőknek glaubersós-vasas savanyuvizeit hazánkban egyedül képviselik az ásványvizek eme fontos csoportját, mely a külföldön is ritka és a franzensbadi Salzkelle és az elsteri forrásokban leli párját”.

A fürdők készítéséhez mind a 8 forrás vize felhasználatik s pedig a fürdők félesége szerint külön-külön, vagy többnek a keveréke; míg ivókúrára csakis a Károly-, Ferencz- és Miksa-forrás szolgál. Ez utóbbiak kémiai

\* Dr. Chyzer Kornél „A nagyai fürdőről” 1886.

803 9 803

4. ábra. „Gyógyforrások.” (9. old.)



felelő készülékkel – a kellő hőfokra melegíthető...A fürdők a kórjavaslatok sokféleségére való tekintettel vannak berendezve...Az ásványviz vezetése, gyűjtése és melegítése – az egyes fürdőnemeknél... – egymástól teljesen eltérő s főleg arra irányul, hogy a fürdő szénsavtartalmát...változtatni, sőt valósággal pontosan adagolni lehessen.”... „A vaslápfürdők ...kizárólag szénsavas-vasas ásványvízzel készülnek... egy fürdőhöz 120–150 kgr. moorföld vétetik. A vízgyógyintézet 1905-ben épült,...férfiak és nők részére külön osztálya van. Tanult személyzet által – szigoru orvosi ellenőrzés mellett – alkalmaztatnak: az összes hydriatikus műveletek, gőz- és forró-lég kezelés, a zuhanyok minden fajtája, villanyos fürdők, Leiter-készülékek stb. A villanyozást és a nemesebb szervek masszálását csakis az intézet vezető orvosa végzi. A protrahált forró öblítés egyik hatalmas fegyverünk az idült női bajok kezelésében. Tarcsának egyik specialitása egy e célra konstruált készülék, melyet egy okl. szülésznő kezel. Ezen apparatus segítségével az öblítésre használt szénsavas ásványviz hőfoka s nyomása – az orvos előírásának megfelelően – egy pillanat alatt beállítható és az öblítés alatt változatlan marad...Természetesen minden egyes beteg külön (saját tulajdonát képező) toldalék-csővet használ.”

(Megjegyzés: hydriatika [görög eredetű szó] = vízzel gyógyítás, vízgyógyászat.)

A „Gyógyjavaslatok” rész felsorolja „azon betegségeket, melyeknél Tarcsa gyógyhatása elvitázhatatlan”:

- I. „A női ivarszervek” legtöbb megbetegedésénél: „méh- és hüvelyhurutnál, a petefészkek idült lobosodásánál, izzadmányoknál (exsudatum), rendszertelen, túlbő vagy görcsökkel kísért havi vérzésnél, a havi vérzésnek hosszas kimaradásánál, terméketlenségnél és elvetélésre való hajlamnál, nemi érzéketlenségnél (frigiditas), a méh helyzetváltozásainál (súlyedés, elhajlás) s végül jóindulatú méhdaganatoknál (myoma, fibroma).”



5. ábra. „TARCSA-FÜRDŐ – Batthyány szálló” (A szálloda és az előtte kialakított park képe, 1919-ben feladott szürkészöld színű képes levelezőlap. A szerző gyűjteményéből.)

- II. „A vérkeringési szervek bajai közül különösen alkalmasak a fürdőkurára: a szivbillentyűk elégtelensége, a szivizom gyengesége és elfajulása..., ideges, vagy vérhiányos alapon fennálló szivdobogás, Basedow-kór és az ütőerek elmeszesedése...”

- III. „...megbecsülhetetlen” a hatása „vérszegénység-nél és sápkórnál, valamint angolkórnál.”

- IV. „Csúzos (rheumás) bántalmaknál és köszvény-nél (hugysavas diathesis)...”

- V. „Tulságos gyomorsav képződésnél, a gyomor és belek renyheségénél (atonia) és idült hurutjánál, sárgaságnál és epeknél, valamint pangáson alapuló máj- és lép-daganatnál és aranyérvénl...”

- VI. „A vizeleti szervek bajai ellen a Károly- és Miksa-forrás specificumnak mondhatók... Javalt tehát az ivókúra: idült veselobnál (Bright-kór), vesekő és huyghomok képződésnél, a hólyag és a vesemedence idült hurutjánál és a hólyag izomzatának gyengeségénél.”

- VII. „A légzési szervek idült - nem tuberkulosus eredetű - hurutja..., a meghűléses hajlam”...

- VIII. „Az idegrendszer betegségei közül,... melyeknek alapja vérszegénység vagy kimerültség,... valamint hűdések-nél és gerinczagi sorvadásnál (tabes d.) is igen jó eredményeket látunk a megfelelő gyógyszerközök alkalmazása után (vizkúra, szénsavas fürdők, villanyozás stb).”

- IX. „Ajánlható végül... hosszas vagy nagyobb betegség után, vagy megerőltető életmód után...”

A további részek tájékoztatást nyújtanak a gyógyfürdő orvosi és gyógyszer-tári ellátottságáról. A fürdőben két állandó fürdőorvos működik: dr. Barta Kornél volt tanársegéd, nőorvos és dr. Glück Gyula, a vízgyógyintézet vezetője. A gyógyszer-tár a fürdőtelep központjában, a „gyógytér-en” található.

A „Lakásviszonyok” rész tájékoztat az igénybe vehető szállodákról, villákról és egyéb lakóépületekről (a szoba-árak minden igényt kielégítő igen aprólékos és pontos feltüntetésével!), a gyógy- és zenedi-



6. ábra. „Üdvözet Tarcsáról. Sétatér és Étterem” (Az étterem és a fedett sétatér egy részlete, 1913-ban feladott színes képes levelezőlap. A szerző gyűjteményéből.)

jakról, valamint a fürdő- és vízgyógyintézeti árakról (azok ugyancsak aprólékos és pontos ismertetésével). A fürdőtelep egyik szállodáját (Batthyány szálló), valamint a fedett sétátér egy részletét az éttermekkel korabeli képes levelezőlap segítségével mutatom be (5. és 6. ábra).

(Figyelmet érdemel a lakásokra vonatkozóan *Boleman* tájékoztatójának az alábbi mondata: „A lakóházak a parkban szétszórva vannak építve, de mind egymással és a fürdőházzal, a fürdőorvos lakásával telephon által összeköttetésben állnak.”<sup>1</sup> Nem tévedés, 1892-ről van szó!)

Kitér az ismertető a kedvezmények kérdésére is: „Gyakorló orvosok és közvetlen családtagjaik gyógy- és zenediját nem fizetnek, valamint mindennemű fürdőt és egyéb gyógyhatányt díjtalanul használhatnak.” (Jóval szerényebb kedvezményben az „állami és törvényhatósági tisztviselők, lelkészek, tanárok, tanítók” és családtagjaik, valamint a „hivatalos hirdapírók” is részesülnek.)

Az étkezési és szórakozási lehetőségek (számos újság, olvasó- és társalgó-terem, gyógy- és táncterem, zongora, tenispálya, állandó fürdő-zenekar, bálók, „kisebb tánczestélyek, művészi hangversenyek és színi előadások”) ismertetése után az „Egyéb tudnivalók” cím alatt értesülhetünk arról, hogy „Posta, távirtda és interurban telefon az egész idény alatt helyben” rendelkezésre áll, a közbiztonságra „csendőr különítmény ügyel. A róm. kath. fürdő-templomban minden vasár- és ünnepnap istentisztelet tartatik.” A vasútállomásról a „minden vonatnál kellő számban várakozó bér- és társaskocsikon 3 percz alatt juthatni a fürdőtelep középpontjába...”. A fürdőidényben Budapestről és Győrből „Tarcsa-fürdő” föliratú közvetlen kocsik közlekednek, a „fürdőbe naponta három vonat érkezik és ugyanannyi indul onnan”.

A „Néhány orvosi szakvélemény” részben olyan korabeli hírességek „szólalnak meg”, mint Korányi Frigyes, Bókai Árpád, Kézmárszky Tivadar, Bársony János, Ángyán Béla, Hainiss Géza és Takács Endre. Érdemes Korányi szavait idézni: „...a tarcsai glauber-

sós-vasas forrásokot kitünő sikerrel használom évek óta vérszegény betegeknel, különösen sápkóros és hosszas betegség után vérszegényen maradt nőnkél. - Ezenkívül mindazon nyálkahártya-bajoknál, amelyek vasas-vizek belső és fürdőkbeni használatát igénylik”. Kézmárszky így nyilatkozott: „Elég alkalmam volt meggyőződnöm arról, hogy Tarcsára utasított nöbetegeim, kik különféle méhbajokkal és egyéb nemi betegségekkel complicált vérszegénységben (Anaemia) szenvedtek, az ottani gyógyeszközök...eredményével teljesen meg lehettek elégedve.” Bársony véleménye: „A tarcsai vas- és moor-fürdők használata után betegeimnél oly sok hasznot és kielégítő javulást látok, hogy ezentul is szívesen és gyakran utasítom őket oda.”

A prospektus utolsó oldalán a környék vasúti közlekedési térképe látható.

Záró gondolatként legyen szabad megjegyeznem: Ha egy „kivánatra díjtalan prospektus” az alig ismert Tarcsa-fürdőről ennyi szépet, hasznosat és jót árul el, könnyen belátható, hogy valóban híres gyógyfürdőinek sokasága révén hazánk a trianoni békekötés előtt balneológiai szempontból is hihetetlenül gazdag volt.

## Irodalom

1. **Boleman I:** Magyar gyógyfürdők és ásványvizek. A Balneológiai Egyesület kiadása, Budapest, 1892.
2. **Chyzer K:** Magyarország gyógyhelyei és ásványvizeinek térképe. 1886. In: Mária Vida: Spas in Hungary in ancient times and today. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1992.
3. **Csiffáry G:** Régi magyar fürdővilág. Helikon Kiadó, Budapest, 2004.
4. **Erdős J:** Magyar fürdő-kalauz (hatodik kiadás). A Magyar Védőegyesület kiadása, Tata, 1911.
5. Magyar Nagylexikon (tizenhetedik kötet). Magyar Nagylexikon Kiadó, Budapest, 2003.
6. **Pataki J:** Vasvármegye gyógyfürdői és gyógyvizei. In: Sziklay János – Borovszky Samu (szerk.): Vasvármegye (Magyarország vármegyéi és városai). Apollo Irodalmi Társaság kiadása, Budapest, 1897.

Levelezési cím: Dr. Jakó János  
4400 Nyíregyháza, Lukács Ödön u. 4.  
E-mail: drjakojanos@freemail.hu

# A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

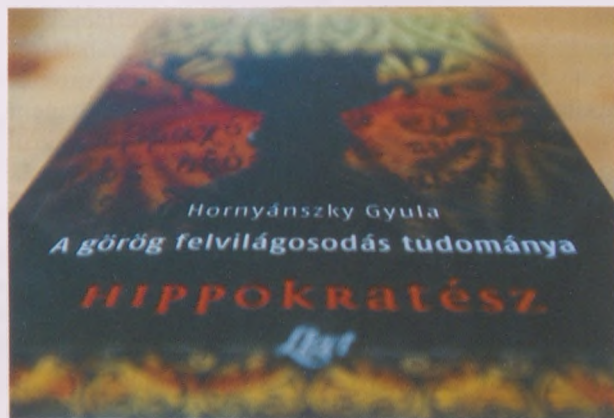
## A Levendel-gyűjtemény

Eredetileg a Levendel-gyűjteményről szerettem volna írni ebben a számban, mert hírért vettem, hogy tavasszal ismét kiadják bővítve és immár angol szöveggel is a kortárs magyar képzőművészet legendás alkotásait őrző mű-együttes katalógusát. Dr. Levendel László kollekciója jól ismert orvosi és művészettörténetész körökben egyaránt, bár valószínűleg más-más szempontok alapján tekintik meghatározó jelentőségűnek. Amikor találkoztam Levendel Júliával, Horgas Bélával és Horgas Judittal az otthonukban, rájöttem, hogy több bemutatni való is van a családnak köszönhetően. Ez itt egyben a *Liget* irodalmi és ökológiai folyóirat szerkesztősége, a Szitakötő program, a Tényfékező sorozat tervezésének és megvalósításának központja.

A Liget független szellemi műhelynek tekinti magát. A XXIII. évfolyam tekintélyes kor, és ehhez egy alkotói kör is járul, ahol folyamatosan megvitatják a megjelenésre váró írásokat. A legfrissebb kezdeményezésükkel a Petőfi Irodalmi Múzeumban a *Hórusz Archivum* fotóihoz választott írásokkal és zenével teremtik meg egy letűnt kor és a maiak találkozását. A négyrészes program a különös *Tényfékező* címen fut, amit Tandori Dezsőtől kölcsönöztek. A lovak és a fürdők után az áprilisi műsor az autókról, a májusi katonákról szól majd. Horgas Judit a Liget mellett önálló programként viszi a folyóiratként is ismert ökológiai-irodalmi gyereklapot, a *Szitakötőt*. Az iskolások és tanítóik számára a világhoz való viszonyunkat vizsgáló programot összeköti a versek, mesék világával. Szép családi hagyomány indázik itt tovább, ami az orvos nagypától, Levendel Lászlótól indul.

A Liget folyóirat áprilisi számában szívet gyönyörködtető novella olvasható Horgas Judittól. A téma, amire írásokat kért a szerkesztőség, csak látszólag léha szójáték: „Van szerencsém” Egy köszönés a múltból, egy szófordulat búcsúzáskor, kedves beszélés. A „Szerencse-gömb” gurítja a szavakat a ragok sztrádáján a festőként is remek Horgas Béla versében. Levendel Júlia saját születéséről írva reflektál a szerencséhez kapcsolt főtémára: burokban született, mint Kossuth Lajos és Sigmund Freud. De valójában kinek van szerencséje? Annak-e, akiről mondják, vagy annak, aki magáról állítja? Horgas Judit elbeszélése egy 19. századi vilniusi történet polgárságról, szolidaritásról, tudásról, szerelemről és orvoslásról. Olvasás közben keresgélem a családi gyökeket, egyik szereplője az I. világháború idején Pestre megy férjhez, ... hátha ő az egyik dédmama, és miatta került Judit szívéhez közel a történet, amelyet Ruben Schechter hosszú élete címen megírt. Vagy mert Ruben orvos volt. Olyasvalaki, aki a veszélyt is vállalta, ha egy szegény férfin és fián segíteni kellett, és állandó önképzéssel lett egyre jobb orvos. Elvégre Horgas Judit Levendel László unokája. Testvérei művészek: Adám a színház és a tánc, Péter a képzőművészet, a díszlettervezés, Eszter a zene világában elismert. A nagy Horgas családban már 10 unoka van, és a tizenegyedik érkezését várják.

És kaptam egy könyvet is, amely az orvosok számára igazi unikum lehet. Hornyánszky Gyula A görög felvilágosodás tudománya – Hippokratész című könyvét még 2007-ben adták ki, szorosán kötődve a Levendel-hagyományhoz, és ezt az előszóban Leven-



del Júlia csupa nagybetűvel jelzi: ORVOS SZÜLE-  
IM EMLÉKÉNEK! Magam – nem lévén orvos –  
a bevezetőre és a beszélgetésünkre hagyatkozom,  
amelyből kiderült, hogy a műhelymunka eredmé-  
nyeként valójában újra kellett írni, pontosabban magyar-  
ról magyarra fordítani ezt az elfeledett művet, amely  
az i. e. 5. század görög medicinájával foglalkozik.  
Az orvos-történet legfontosabb magyar nyelvű leírá-  
sa tudományos értékű művelődéstörténeti monográ-  
fia, amely 1910-ben jelent meg a Magyar Tudomá-  
nyos Akadémia kiadásaként. A hatalmas jegyzet-ap-  
parátus az első megjelenés óta született tudományos  
eredményekről is tájékoztatja az olvasót. (Ebben  
Böröczki Tamás volt a kiadó klasszika-filológus mun-  
katársa.)

Végül, de nem utolsósorban szóba került a Leven-  
del-gyűjtemény. A művészek orvos barátja a sze-  
gény emberek orvosának készült kisfiú kora óta. Sze-  
gény, nagyon beteg és elhagyatott emberek találtak



benne támaszra, hiszen tudógyógyászként a legne-  
hezebb sorsú családokkal állt kapcsolatban. Hama-  
rosan rá kellett döbbsennie, hogy bár orvosilag len-  
nének eszközei, gyógyszerei, de csak az gyógyítható,  
aki maga is akarja ezt. Innentől igyekezett az egész  
embert látni, a teljes személyiséget – nemcsak a beteg  
tűdőt, vagy az alkoholizmus kiváltotta folyamatokat.  
A történelem, a háború és a politikai ellenszél elle-  
nére sikerült könyv alakban, doktori disszertációként  
megjelentetnie az általa helyesnek tartott orvoslásról  
szóló téziseit. Ebben már szerkesztőként közremű-  
ködött Levendel Júlia, aki mégsem orvos lett, hanem  
író. De az emberekről és az őket körülvevő világról  
kialakított komplex gondolkodását a szülői háznak  
köszönheti. A Levendel-gyűjtemény képei a művész  
barátoktól származnak: ajándék, köszönet, hála az  
orvosnak, a barátoknak. Anna Margit, Bálint Endre,  
Jakovits József, aztán Gyarmathy Tihamér, Ország  
Lili és mások művei tanúskodnak erről ... némelyikü-  
ket hosszú évekig, évtizedekig gyógyította – és aztán  
megszerette, mert megértette a művészetüket is – áll  
az életrajzban a Levendel-gyűjtemény honlapján a

www.grafium.hu oldalon, ahol a gondosan katalogi-  
zált műveket is meg lehet nézni. Elsősorban a har-  
mincas években induló, haladó gondolkodású festők,  
az Európai Iskola tagjainak műveit szerette, velük



volt személyes kapcsolata még akkor is, amikor ez  
kultúrpolitikai kockázatnak számított. Ezért vonzott  
tömegeket annak idején a Korányi-szanatóriumban  
rendezett kiállítás, és ezért lett legendás a gyűjte-  
mény. Levendel doktor a művészet kapcsán ugyan-  
azt tette, amit orvosként is helyesnek tartott: közel  
ment betegeihez és közel engedte magához a műve-  
ket. Meg akarta érteni a világot.

Az eredeti szándék szerint a műveket egyben kel-  
lett volna tartani, de annak érdekében, hogy a közön-  
ség számára is látható legyen, a Kiscelli Múzeum vál-  
lalta az őrzését és évente egy-egy részlet bemutatá-  
sát. Olykor vidéken is rendeznek kiállítást: Szegeden,  
Gyulán – tervezik Pécssett és Nagykanizsán. S miköz-  
ben Levendel László orvoslás-eszményét lánya kudar-



cosnak látja, hiszen ma súlyosabb a szegénység és a  
társadalmi hátrányok okozta betegségek számosab-  
bak, a művészet felől a Levendel-gyűjtemény siker-  
történet. Ennek szól a most megjelenő újabb kata-  
lógus is.

Ránki Júlia  
Fotók: Ránki Dániel

# MIBA

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

### KÖZLEMÉNYEK

- DR. PÉTER FERENC 131 A JÓDANYAGCSERE ÉS A JÓDELLÁTOTTSÁG TERHESSÉG ALATT
- DR. BALÁZS CSABA 137 A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ÉS AZ IMMUNRENDSZER VÁLTOZÁSAI TERHESSÉG ALATT: ANYA ÉS MAGZAT
- DR. NAGY V. ENDRE 143 GRAVES-BASEDOW-KÓR ÉS TERHESSÉG
- DR. BODOR MIKLÓS 147 PAJZSMIRIGYGÖBÖK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS TERÁPIÁJA TERHESSÉGBEN
- DR. KONRÁDY ANDRÁS 151 SZÜKSÉGES-E A MAGAS-NORMÁLIS TSH KORREKCIÓJA TERHESSÉG ALATT?
- DR. TOLDY ERZSÉBET 155 A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS MEGÍTÉLÉSE TERHESSÉGBEN  
DR. HORVÁTH DÓRA  
DR. LŐCSEI ZOLTÁN
- DR. RÉTI ZSUZSANNA 163 TSH-RECEPTOR ELLENI ANTITESTEK ÖSSZEHASONÍTÓ MEGHATÁROZÁSA  
DR. NAGY ERZSÉBET  
DR. BALÁZS CSABA  
DR. KUN IMRE ZOLTÁN
- DR. MOLNÁR ILDIKÓ 169 HYPOTHYREOSIS ÉS TERHESSÉG. ANYA, MAGZAT ÉS ÚJSZÜLÖTT
- DR. MEZŐSI EMESE 175 RADIOJÓD-KEZELÉS NEMZŐ KORÚ NŐKBEN  
DR. ZÁMBÓ KATALIN  
DR. BAJNOK LÁSZLÓ
- DR. ILYÉS ISTVÁN 179 KONGENITÁLIS HYPOTHYREOSIS

### A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

- RÁNKI JÚLIA 188 FÉNER TAMÁS: FOTÓZNI A MAJOM IS TUD!

\*\*\*

- 190 A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG XXIII. KONGRESSZUSÁNAK PROGRAMJA
- 198 ELŐADÁS-ÖSSZEFOGLALÓK
- 239 NÉVMUTATÓ

## A reneszánsz gótikája\*

*Múlt és jövő nagy tenger egy kebelnek...*  
Forrásból folytatódó bő folyam,  
amelynek parti gátakat emelnek,  
de *sodra* tengerig továbbrohan...

A reneszánsz alól felhőkbe felmegy  
a gótika, hisz onnantól fogant,  
újjá szüléshez ott kapott kegyelmet,  
sőt fogpótlás helyett új tejfogat.

A hegytetőn ágáló suta rom  
néhai nagy királyok fellegvára.  
Ami fennmaradt falaiból mára,

legfeljebb *kőhalom*, és mégse lom;  
ezen épülhet más architektúra,  
s tövétől indul új túlélő túra.

– Utadhoz gond legyen kulacsra, borra! –  
Nicsak! Ha néha lenézel a völgybe,  
a fán ott visszavár egy alma gömbje...

Mondják, a dolgod: *Ora et labora!*  
De *in vitro*, se *vivo* ne feledd:  
világod lent, *in silico* eredt!

*Julesz János*

---

\* A forma a reneszánszban használatos farkos szonett.  
Reflexió Gerendai Ida borítón látható festményére:  
Múlt és jövő (A reneszánsz palota gótikája. Visegrád, 2010.)