

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LX. ÉVFOLYAM



1/2007

A volumen számít, nem a koncentráció!

Pentasa® 1g klizma (100 ml)



Pentasa®
mesalazine

Partners in remission



PENTASA 1 g klizma: 1000 mg mesalazin 100 ml szuszpenzióban.

Terápiás javallatok: Ulceratív proctosigmoiditis, enyhe és mérsékelt baloldali colitis akut és fenntartó kezelése

Adagolás: 1 adag klizma lefekvés előtt. A rektális szuszpenziót használat előtt alaposan fel kell rázni.

Ellenjavallatok: Mesalazinnal szalicilátokkal vagy a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység. Súlyos máj- és veseelégtelenség. Gyomor- és nyombéllelkély. Vérékenységi hajlam.

A PENTASA 1 g klizma 14 év alatti, ill. 60 kg-ig alatti gyermekek kezelésére nem javasolt.

A legtöbb beteg, akik szulfasalazin-nel szemben intoleránsak vagy szulfasalazin-re túlérzékenyek a PENTASA-1 hasonló reakció veszélye nélkül alkalmazhatják. Szalicilát allergia veszélye miatt azonban a szulfasalazin érzékeny belegeket különös figyelemmel kell kísérni.

Csak orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni. A terápia előtt és közben a vér- és vizelet ellenőrzés szükséges.

Óvatosan adható együtt: kortikoidokkal, antiagregánsokkal, szulfonilkarbamid típusú orális antidiabetikumokkal, spironolaktonnal, furoszemiddel, probenciddelel, szulfonirazonnal, metotrexattal, rifampicinnel. Egyes esetekben pancytopenia lépett fel merkaptopurinál kombinált mesalazin kezelés során.

Térhesség és szoptatás alatt: akkor adható, ha a kezelőorvos gondosan mérlegeli a terápiás előny/kockázat arányát. **Mellékhatások:** Gyakori: lejjáadás, hasmenés, hasi lájdalom, hányinger, hányás, allergiás kiütések (csalánkiütések, erythemas kiütések). **Ritka:** myo- és pericarditis, emelkedett amiláz, pancreatitis. **Nagyon ritka:** eosinofília (allergiás eredetű), anaemia, aplasztikus anaemia, leukopenia, beleértve granu-

locytopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, pancytopenia, perifériás neuropathia, dyspnoe, köhögés, allergiás alveolitis, pulmonális eosinofília, pulmonális infiltráció, pneumonitis, emelkedett májenzimek és bilirubin, májtoxicitás (hepatitis, cirrhotis, májelégtelenség), reverzibilis hajhullás, nyalgia, arthralgia, lupus erythematosus-szhoz hasonló reakció, rendellenes veselkedő (intersticiális nephritis, nephrosis szindróma), vizelet elszíneződés.

Rektális adagolás esetén pruritus, rektális diszkomfort érzés és hirtelen székelési inger előfordulhat. Fontos megjegyezni, hogy számos nem kívánat hatás magának a betegségnek a tünete is lehet.

A mesalazin terápiás hatása leginkább attól függ, hogy mennyire érintkezik a belek bélnyálkahártyájával. A klinikai tapasztalatok alapján megállapítható, hogy a mesalazin rektálisan inkább lokális, mint szisztémás hatással rendelkezik. A Pentasa klizma a bélszakasz distális részében biztosít alacsony szisztémás felszívódás mellett magas koncentrációt és élén a leszálló vastagbelet.

Segédanyagok: Nátrium-edetát, nátrium-diszulfid, nátrium-acetát, tisztított víz, sósav.

Lejárati idő: 2 év. **Tárolás:** Legfeljebb 25°C-on lárolandó. **Csomagolás:** 1 visszatöltési gálló billentyűvel ellátott műanyag applikátor nitrogénnel töltött alumínium védőfólia zsákban. 7 enema + 7 PE tasak falkarlonban.

Megjegyzés * (egy keresz)

Kiadási mód: II./3.a csoport

Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban kiadható gyógyszerkészítmények (J). A gyógyszer az EU rendelet 11/b pontja alapján 90 % támogatással rendelhető. **Fogyasztói ára:** 8370 Ft, térítési díja: 837,- Ft.

OGYI-T. 7596/01

Ötvassa el az alkalmazási előírást! További információért forduljon a forgalmazóhoz tartozó engedély jogosultjának képviselőjéhez.

Ferring Magyarország Kft

1138 Budapest, Váci út 140.

Tel: 06 1 236 3800

FERRING

PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.
1138 Budapest, Váci út 140., Telefon: 236-3800, Fax: 236-3899

MIBA

APR 13

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE-TÁRSASÁG ÉS A
MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁRSKÖZLÖSE

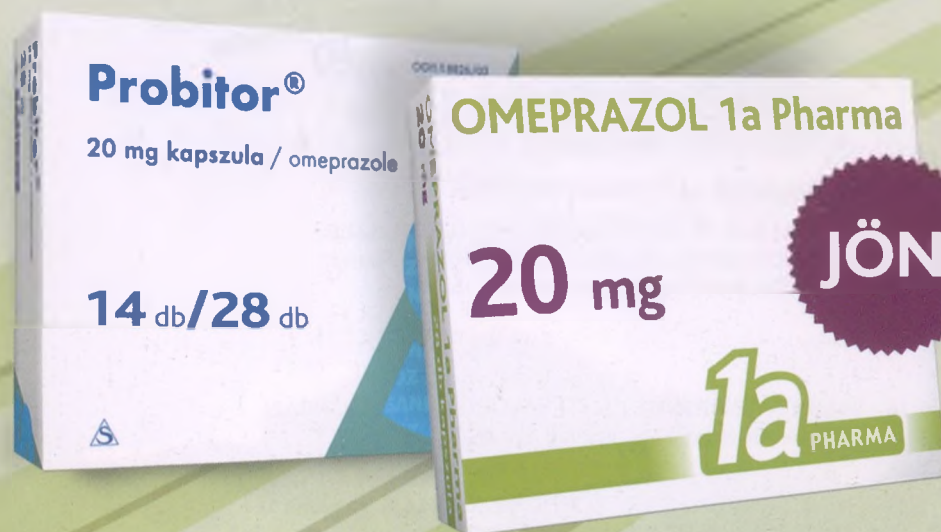
SEMMELEIS EGYETEM
Budapest, 1085 Ullői út 26.
Központi Könyvtár

- 6 BEVEZETŐ
SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY
- DR. SZEMERE PÁL 7 ALLERGIA ÉS A ROSSZINDULATÚ KÓRFOLYAMATOK
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
- DR. PUSZTAI PÉTER
DR. RÁCZ KÁROLY
DR. SÁRMÁN BEATRIX
DR. RUZICSKA ÉVA
DR. SOMOGYI ANIKÓ
DR. TULASSAY ZSOLT 9 A GHRELIN SZEREPE AZ EMÉSZTŐRENDSZER
MŰKÖDÉSÉNEK SZABÁLYOZÁSÁBAN (*Ghrelin:
regulatory role in the gastrointestinal tract*)
- DR. SZÉKELY HAJNAL 16 HASNYÁLMIRIGY-ELÉGTELENSÉG COELIAKIÁBAN
(*Pancreatic insufficiency in coeliac disease*)
- DR. ZÁGONI TAMÁS
DR. JUHÁSZ MÁRK 23 AZ INTRAVÉNÁS PROTONPUMPAGÁTLÓK KLINIKAI
ALKALMAZÁSA (*Clinical applications of intravenous
proton pump inhibitors*)
- DR. LAKATOS GÁBOR
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. PREGUN ISTVÁN
DR. TULASSAY ZSOLT 31 A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK PATOGENEZISE
(*The pathogenesis of inflammatory bowel disease*)
- DR. LAKATOS GÁBOR
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. MIHELLER PÁL
DR. TULASSAY ZSOLT 41 POSZTINFEKCIÓZUS IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA
(*Postinfectious irritable bowel syndrome*)
- DR. JUHÁSZ MÁRK
DR. TULASSAY ZSOLT EREDETI KÖZLEMÉNYEK
- DR. MOHÁS MÁRTON
DR. MARKÓ LAJOS
DR. MOLNÁR GERGŐ ATTILA
CSEH JUDIT 47 A SZÉRUM-LDH-AKTIVITÁS ÉS A VESE-
LDH IZOENZIM JELENTŐSÉGE NEPHROSIS
SZINDRÓMÁBAN (*Importance of the serum LDH activity
and kidney LDH isoenzyme in nephrotic syndrome*)
- DR. LACZY BOGLÁRKA
DR. TAMASKÓ MÓNICA
DR. BALLA JÓZSEF
DR. KAPPELMAYER JÁNOS
DR. WAGNER LÁSZLÓ
DR. WAGNER ZOLTÁN
DR. CSIKY BOTOND
DR. NAGY JUDIT
DR. WITTMANN ISTVÁN
- DR. BÍRÓ EDIT 53 METABOLIKUS SZINDRÓMA ELŐFORDULÁSA
GERIÁTRIAI BETEGEKBEN (*Incidence of metabolic
syndrome among elderly people*)
- DR. TIZEDES FRANCISKA
DR. BAKÓ GYULA

1a PHARMA

BEMUTATJUK A Probitor®-t új néven az 1a Pharma gondozásában

Hosszú távon a legkedvezőbb áron!



laktóz-
mentes



A legolcsóbb omeprazol

Az új törvény alapján keresse mindig a zöld mezőben! *

PROBITOR 20 MG

Kiszerezés	Patikai ár	Támogatás	Beteg fizet	MÉG NAGYOBB MEGTAKARÍTÁS**
14x	2379 Ft	1272 Ft	1107 Ft	523 Ft
28x	4496 Ft	2405 Ft	2091 Ft	1171 Ft

* A 2006. évi XCVIII. törvény - a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint gyógyszerforgalmazás általános szabályairól - alapján.

** 2007. január 15-től érvényes árak alapján

Hatóanyag neve: **omeprazol**
Gyógyszerforma: **kapszula**



POSTACÍM: 1a Pharma
1301 Budapest, Pf.: 66.



RENDELÉSFELVÉTEL:
(36 1) 430 2676



TELEFAX:
80/180-542



HONLAP:
www.1a-pharma.hu



E-MAIL:
info@1apharma.com

DR. TIZEDES FRANCISKA
DR. BÍRÓ EDIT
DR. BAKÓ GYULA

57 IDŐSEK STANDARD ÁLLAPOTFELMÉRÉSÉNEK
EREDMÉNYEI A DEOEC GERIÁTRIAI TANSZÉKÉN
(Results of standard geriatric assessment of elderly in
geriatric ward of DEOEC)

ESETTANULMÁNY

DR. RESS ZSUZSA
DR. KOVÁCS ILONA
DR. WEISZ GYÖRGY
DR. ILLÉS ÁRPÁD
DR. GERGELY LAJOS

61 PRIMER LÉPÉRINTETTSÉGGEL JÁRÓ DIFFÚZ NAGY
B-SEJTES NON-HODGKIN-LYMPHOMA ÉS HEPATITIS
C VÍRUSINFEKCIÓ EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA
(Hepatitis C infection and primary splenic large B-cell non-
Hodgkin's lymphoma [case report])

65 BESZÁMOLÓ A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG
41. NAGYGYŰLÉSÉRŐL

65 FŐTITKÁRI BESZÁMOLÓ

67 MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG ÚJONNAN
MEGVÁLASZTOTT TISZTSÉGVISELŐI

67 A BELGYÓGYÁSZATI SZAKMAI KOLLÉGIUM 2006.
SZEPTEMBER 27-I ÜLÉSÉN

68 STEFAN LINDGREN PROFESSZORNAK, AZ EURÓPAI
BELGYÓGYÁSZ SZÖVETSÉG (EFIM) ELNÖKÉNEK
LEVELE

DR. TÓTH MIKLÓS

69 BESZÁMOLÓ A II. ENDOKRINOLÓGIAI
TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAMRÓL

DR. JAKAB LAJOS

72 DR. GÖMÖR BÉLA: A MAGYAR BALNEOLÓGIA
ARANYKORA

5 MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG DUNÁNTÚLI
SZEKCIÓJÁNAK LIV. VÁNDORGYŰLÉSE

A Magyar Belorvosi Archívum következő számának várható tartalma

Összefoglaló közlemények

Földes János:	Újabb szempontok a hypothyreosis kezelésében
Konrády András:	Paradigmaváltás a differenciált pajzsmirigyrákok kezelésében és gondozásában
Gerő László:	Incretinek: A felfedezéstől a gyógyszerig
Baranyi Éva, Winkler Gábor:	Inzulinkezelés 1-es típusú diabetesben
Nagy Géza és mtsai:	Újabb eredmények a 2-es típusú diabetes mellitus genetikai tényezőiről
Jermendy György:	Thiazolidindionok a klinikai gyakorlatban

Eredeti közlemények

Mácsai Emilia és mtsai:	Kardiális biomarkerek szintjét befolyásoló tényezők hemodializált diabeteses betegekben – A szatinok hatása
Tóth Miklós és mtsai:	A sporadikus és familiáris primer hyperparathyreosis klinikai és laboratóriumi jellemzői
Molnár Jeannette és mtsai:	Gesztációs diabeteses és kontroll terhesek szérum szelén és C-reaktív protein koncentrációja a terhesség második trimeszterében
Keltai Katalin és mtsai:	Endothelin gén expresszió miokardiális isémia/reperfúzió során

Esettanulmányok

Sallai László és mtsai:	Tiposos diabeteses talpi fekély egy cukorbetegségben nem szenvedő betegben: a kardiovaszkuláris rizikótényezők és az esszenciális thrombocythaemia szerepe
Somogyi Anikó és mtsai:	1-es típusú diabetes, primer hyperparathyreosis és tünetmentes gyomor carcinoid tumor

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. Vasas 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 Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető
a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés

beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2007. 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. Bíró Edit

1995-ben végzett a DOTE (jelenleg DEOEC) általános orvosi karán. A DEOEC Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika Geriátria Tanszékén osztályvezető tanársegéd. A belgyógyászat (2001), az endokrinológia és anyagcsere-betegségek (2004) szakorvosa. A Geriátria Tanszéken az idősek endokrinológiai eltéréseivel, a metabolikus szindróma és a csontanyagcsere eltéréseinek diagnosztikájával foglalkozik.

Dr. Juhász Márk

A szerző 1996-ban szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzése óta a SE II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Belgyógyászati szakvizsgát 2001-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban szerzett. PhD fokozatát 2004-ben nyerte el, értekezése a gyomorrák és a hasnyálmirigyirák potenciális protoonkogénjeinek és tumorsuppresszorgénjeinek vizsgálatát tárgyalja. Fő klinikai érdeklődési területe a coeliakia és az irritábilis bél szindróma, e két témában publikálta legtöbb közleményét, könyvfejezetét, illetve tartja előadásait a graduális és posztgraduális képzésben. A FIGAMU (Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportja) alapítója és vezetőségének tagja 2005 óta, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének tagja 2006 óta.

Dr. Lakatos Gábor

2005-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik központi gyakornokként. 2001 óta a Klinika Endoszkópos Laborjában folytat tudományos munkát. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, ezen belül a savfüggő megbetegedések.

Dr. Mohás Márton

2006-ban szerzett diplomát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán cum laude minősítéssel. Jelenleg elsőéves PhD-hallgatóként a PTE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumban folytat tudományos kutatómunkát, fő témája a nefrológia és a diabetológia.

Dr. Pusztai Péter

1984-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Ezt követően az egyetem II. Kórbonctani és Kórszövetteni Intézetében kezdett dolgozni, majd 1989-től a II. Belgyógyászati Klinika munkatársa. 1988-ban kórbonctan és kórszövettanból, 1993-ban belgyógyászatból, 1996-ban endokrinológiából szerzett szakvizsgát. Fő érdeklődési területe a diabetes mellitus és a hormonális rendszerek kapcsolata.

Dr. Rész Zsuzsa

1994-ben érettségizett a Tokaji Ferenc Gimnázium Biológia tagozatán, Tokajban. 2002-ben végzett a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvos karán. Azóta a DEOEC III. Belklinikán dolgozik. Fő érdeklődési területe a hematológia, ezen belül is a lymphomák tárgyköre.

Dr. Székely Hajnal

1995–2001 között a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karának hallgatója, majd 2003. szeptemberben a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara és az Oktatási Minisz-

térium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgán az általános orvosi szakképzettség elismerése. 2004. október óta a szakmai érdeklődésének megfelelően a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján gasztroenterológus rezidensként dolgozik.

Dr. Tizedes Franciska

1992-ben végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. A belgyógyászat (1997), a kardiológia (2002) és a geriátria (2004) szakorvosa. A DEOEC Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszék kardiiovaszkuláris Osztályán dolgozik osztályvezető tanársegédként. Fő működési területe az időskorú betegek kardiális állapotának vizsgálata és standard állapotfelmérésének végzése.

A MBT Dunántúli Szekciójának LIV. Vándorgyűlése

A Magyar Belgyógyász Társaság Vezetőségének döntése alapján 2007-ben az LIV. Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlést a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati osztályai rendezik.

A Vándorgyűlés időpontja: 2007. június 14–16.,

helyszíne: Balatonalmádi, Hotel Ramada Balaton

A kongresszus mottója: Korszerű belgyógyászati terápia, 2007 –

A belgyógyászat helye Magyarországon a XXI. század elején

A felkért referátumokban a belgyógyászat fontos kórképeinek kezelésével kapcsolatos legújabb információkat igyekszünk átadni.

Más évekhez hasonlóan a kardiológia, a gasztroenterológia, az anyagcserebetegségek, a hematológia területéről és érintőlegesen az onkológia belgyógyászati vonatkozású kérdéseiről szól a tudományos program.

A kongresszus sikere a minél nagyobb számú résztvevőn, a bejelentett csatlakozó előadásokon és posztereken múlik. Nagy megtiszteltetést jelent számunkra, ha munkatársaival minél nagyobb számban vesznek részt a Kongresszuson, külön öröm, ha ezt saját munka bemutatásával együtt teszik.

Szeretettel hívjuk és várjuk, hogy részvételével, illetve szakmai munkájának előadás vagy poszter formájában való bemutatásával járuljon hozzá a kongresszus sikeréhez.

Dr. Lakatos László
a Szervezőbizottság elnöke

Tudományos szervezés:

Dr. Lakatos László, oszt. vez. főorvos
Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc
Kórház, Belgyógyászat
8200 Veszprém, Kórház u. 1.
Tel.: 06-88/556-000
E-mail: lakatos.laszlo@vmkorhaz.hu

A kongresszus szervezője:

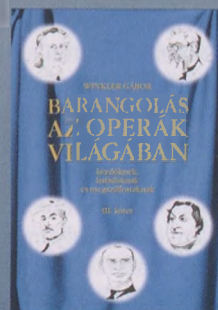
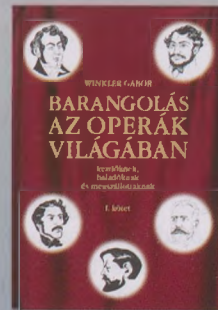
Dr. Udvarhelyi Ágnes
Agnusmed Kft.
1114 Budapest, Eszék u. 4/a
Tel./fax.: 06-1/365-1668
Honlap: www.agnusmed.hu
online jelentkezés: február 15-től

FIGYELEM! Az Agnusmed Kft. címe 2007. március 15-től:
1119 Budapest, Bornemissza u. 10.

A kongresszus szakmai témáit akkreditációra benyújtjuk.

Kérjük, hogy absztraktját elektronikus formában küldje el, maximum 2500 leütés terjedelemben. A cím és a szerzők feltüntetését a közleményeknél megszokott módon kérjük. Cím, szerzők (arab számmal számozva), munkahelyek (számozva).

Absztrakt leadási határidő: 2007. március 31.



A kötetek megrendelhetők a Tudomány Kiadónál:
1146 Budapest, Hermina út 57-59.
Tel.: 273-2840 Fax: 384-5399

TELJES A SOROZAT!

126 szerző rövid életrajzával,
összesen 463 opera
részletes ismertetésével.

Minden operához CD ajánló,
az egyes kötetekhez
név- és operamutató,
valamint kislexikon
tartozik.

www.operakonyv.hu

TISZTELT KOLLÉGÁK!

Ebben az évben lapunk ismét hat rendes számmal jelenik meg. A kezükben tartott első szám vezető témája a gasztroenterológia. A továbbképzés szempontjából különösen értékes összefoglaló közlemények mellett eredeti kutatási eredményeket ismertető közleményeket és érdekes eseteleírást is talál az olvasó ebben a lapszámban. A második szám fő témája az endokrinológia lesz, e témakörből is kiemelten a diabetes mellitusszal kapcsolatos újabb, gyakorlati szempontból fontos eredményeket bemutató összefoglaló és eredeti közlemények kerülnek publikálásra.

A közlemények válogatásánál nagy hangsúlyt kívánunk helyezni a napi gyakorlat szempontjából fontos témák megjelenítésének. Ennek két aktualitása is van. Örömmel jelentjük – ahogy ezt a lap borítóján is láthatják –, hogy a Magyar Belorvosi Archívumot támogató társaságokhoz csatlakozott a Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete (MÁOTE) is, ami olvasótáborunk jelentős gyarapodását eredményezheti. A jelentős taglétszámú MÁOTE tagjainak kedvezményes előfizetési akciót indítunk, melyről a Kollégákat levélben tájékoztatjuk a közeljövőben. Ezenkívül, mint azt jeleztük korábbi számunkban, ez év tavaszán elindítjuk internetes kvíz-pontszerző vizsgarendszerünket. Az összefoglaló közleményekhez kapcsolódó kérdések helyes megválaszolása lapszámonként 3 kreditpont megszerzését eredményezi a folyamatos továbbképzésben. A www.tudomany-kiado.hu internetes oldalra minden előfizetőnknek jogosultsága van a belépésre és a kérdéssorok kitöltésére. Ezek a kreditpontok munkahelyi távollét és költség nélkül megszerezhetők, így a továbbképzés e típusa méltán népszerű a hazai és nemzetközi továbbképzési gyakorlatban egyaránt.

A folyamatos továbbképzéshez kapcsolódik az is, hogy 2007. május 7–10. között rendezi meg a Semmelweis Egyetem második belgyógyászati kötelező szinten tartó tanfolyamát. Az első tanfolyam 2006. szeptemberében sok résztvevővel, nagyon sikeres volt. A második tanfolyam tematikája az elsővel csaknem megegyező

lesz, az előadók azonban többségében mások lesznek, így az előadások tartalma is változik. Ebben az évben is megjelentetjük az előadások összefoglalóit a 2007/3. számban. E kiadványunkat a tanfolyam résztvevői a vizsgára történő felkészülés segítése céljából a helyszínen, az előfizetők a szokásos módon, postai úton kapják meg. A tanfolyamra 2007. március 20-ig a www.oftex.hu portálon, korlátozott számban lehet még jelentkezni.

A társasági híreket ismertető rovatunk ezúttal a szokottnál bővebb. A XLI. Belgyógyász Nagygyűlés eseményeiről szóló beszámolók mellett az Európai Belgyógyász Szövetség (EFIM) elnökének részletes beszámolóját is olvashatják. Külön figyelmet érdemel az EFIM szakmai lapjának ígéretes fejlődése, jó remény van arra, hogy a European Journal of Internal Medicine hamarosan impakt faktorral rendelkező szaklap lesz. A lap újabb előfizető-toborzást indított, melyben kérte a Magyar Belgyógyász Társaság segítségét. Ha kb. 200 magyar előfizetőt sikerül toborozni, akkor a Magyar Belgyógyász Társaság hivatalos angol nyelvű lapjává válhat a European Journal of Internal Medicine. Ez jelentős elismerés lenne társaságunk számára és segítene a hazai kollégáknak az európai belgyógyász tudományos és társasági életbe történő bekapcsolódásban. Az éves előfizetési díj 30 €, a megfelelő forint összeget a kiadványhoz mellékelt csekken lehet befizetni. Mindenképp biztatunk az előfizetésre, színvonalas kiadványhoz lehet hozzájutni.

A sok bizonytalanság közepette a Magyar Belorvosi Archívum biztos pont lesz 2007-ben a magyar belgyógyászok életében. Számítunk érdeklődésükre és együttműködésükre.

Budapest, 2007. január

Prof. dr. Tulassay Zsolt
a Magyar Belgyógyász
Társaság elnöke

Dr. Szathmári Miklós
a Magyar Belorvosi
Archívum főszerkesztője

ALLERGIA ÉS A ROSSZINDULATÚ KÓRFOLYAMATOK

Dr. Szemere Pál

Országos Gyógyintézeti Központ

Allergiás betegségekben, illetve az atópiás habitusban az immunrendszernek a normálistól eltérő működéséről van szó. Jogos tehát az a feltevés, hogy az immunszisztéma kóros tevékenységének más vetületei is szóba jöhetnek. Ilyen értelemben vizsgálták az infekciók és az allergiák összefüggését, valamint a rosszindulatú betegségek és az allergia viszonyát. *Fisherman*² 1960-ban, majd *Mackay*,⁵ illetve *Johnson*³ 1966-ban a *Lancet*-ben közölt cikkében foglalkozott ezzel a problémával, 1973-ban pedig *Shapiro* közölt ilyen irányú cikket a *Lancet*-ben.⁶

Az allergiás állapotok robbanásszerű megszorodása az elmúlt 20–30 esztendő folyamán természetesen újból felvetette ezt a kérdést, nevezetesen a rák és az allergia kapcsolatának problematikáját. Az idevonatkozó adatok gyűjtése és közlése a nyolcvanas évek végétől vett nagy lendületet és máig tart. Legújabban 2005-ben *Wang és Diepgen* közöltek egy nagy összefoglaló munkát,⁷ melyben 75 közlés adatait gyűjtötték össze. Ez összesen 52017 megfigyelt és kiértékelt beteg esetét jelenti, azaz ennyi betegen gyűjtött adatokról számoltak be. Anyagukat a rosszindulatú folyamatok szerint csoportosították, így az agytmorok, a mell-, tüdő-, hasnyálmirigy-, colorectalis, valamint az oesophagus- és a thyreoidea-carcinomák, továbbá a leukaemiák és a non-Hodgkin-lymphomák képviselnek egy-egy csoportot.

Az említett betegszám az allergiában is szenvedőket jelenti, és azt vizsgálták, hogy megfelelően nagy számú kontrollhoz viszonyítva mekkora kockázata van az allergiás betegnek valamelyik felsorolt malignus megbetegedésre. Vagyis az atópiás állapot, ami lehet asthma, ekzema, szénanátha, urticaria stb. segíti-e, vagy éppen gátolja a rák, illetve a lymphoma (leukaemia) kialakulását? Az idevonatkozó megfigyelések döntő többsége az Amerikai Egyesült Államokból származik, de vannak közlemények Ausztráliából, Franciaországból, Olaszországból, Svédországból, sőt Kínából is.

A részletes elemzés meglepő és nem egységes, egyirányú következtetéseket eredményezett. Így például a pancreasrák kifejlődésének kockázata lényegesen csökken allergiás állapotokban (Amerikában éppúgy, mint Európában vagy Kínában), de egyes közlések alapján ez a jótékony hatás függött az allergia fajtájától, vagyis egyes allergiás megbetegedésekre nem vonatkozott. A mellrák keletkezésének kockázata ugyancsak érdekes különbséget mutat: a menopausa előttiéknél más, mint a menopausa utániaknál. Itt is megoszlottak a megfigyelések, egyesek csökkent, mások fokozott mellrák-kockázatot jelentenek. Egyértelműbb a tüdőrák és az

allergia viszonya, a többség fokozott kockázatot talált atópia esetén, de itt tekintetbe kell venni az asthma és a dohányzás szerepét is. Viszont kifejezetten csökken a nyelőcső-carcinoma keletkezésének kockázata allergiában, bár az idetartozó betegszám viszonylag kicsi volt.

A colorectalis rák vonatkozásában mindegyik szerző ugyancsak lényegesen kisebb kockázatot ír le. Az agytmoroknál szintén ez figyelhető meg, tehát sok szerző jelent markáns kockázatcsökkenést, bár itt az eredmények nem egységesek, mert a meningeoma előfordulását az allergia nem csökkenti. A leukaemiák és az atópia összefüggése nem mindenkinél mutat azonos tendenciát. Többségükben egyértelmű a rizikócsökkenés, de vannak adatok a kockázat növekedéséről is. Úgy tűnik, hogy a gyermek- és fiatalkori leukaemia előfordulása inkább csökken, de itt is vannak ellentmondások. A non-Hodgkin-lymphomák (beleértve helyenként a myelomát) elemzése szintén vegyes képet mutat, mivel előfordult mérsékelt és jelentős csökkenés, de emelkedés is a kockázatban. Sőt, itt is felmerült annak a lehetősége, hogy a különféle atópiás betegségek eltérő kockázatot jelentenek. Mindezekben túlmenően más tumorfélések (ovarium, prostata stb.) ilyen jellegű, vagyis allergiával kapcsolatos előfordulását szintén vizsgálták.

Másképp közelítették meg ezt a problémát *Lindelöf és mtsai*.⁴ Szintén 2005-ben megjelent közleményükben beszámolnak 1988 és 2000 között végzett vizsgálataikról, melyekben 70136 beteg teljes IgE sűrűm-koncentrációját mérték, és 57815 beteg esetében pedig az úgynevezett Phadiotop (11 légúti allergén keveréke) tesztelést végezték el. Meghatározták a standardizált incidenciahányadost, vagyis megfigyeléseiket az egész svéd populáció rákelőfordulásához viszonyították. Az így kapott eredmények nem támasztották alá egyik feltevést sem, tehát az allergia (pontosabban az IgE-szint és a Phadiotop teszt szerint felállított allergiadiagnózis) sem nem csökkenti, sem nem növeli a carcinogenesis kockázatát.

Az elsőnek részletesebben ismertetett cikk szerzői a nem egyértelműen erre utaló megfigyeléseik ellenére azt a következtetést vonták le adataikból, hogy az atópia csökkenti a rák előfordulását. A második, a svéd közlemény írói nem találtak összefüggést a két megbetegedés előfordulása között.

Ebben a vonatkozásban megemlíthető, hogy – talán éppen a megbízhatatlan, illetve nehéz diagnosztikája miatt – kevés említés történik az ételallergiáról. Pedig a malignitások előfordulásának gyakoriságát vizsgálva

például számításba kell venni, hogy az ún. fejlett államokban az étkezés gyökeresen átalakult. Ha csupán az ételadditívumok ugrásszerű és nagymértékű elszaporodását és elterjedését tekintjük, természetesen felmerül azok egyéb, nem kívánt mellékhatása is. Ma ételünkben több mint 4000 fajta additívumot találhatunk, ezek részben peszticid-, fungicid- stb. maradványok, melyek főleg a termelés során kerülnek mindennapi táplálkozásunkba. Még ivóvizünkben is találhatunk fluoridot és egyéb kemikáliákat.

Tulajdonképpen idetartoznak – legalábbis részben – a drogallergiák is. Egy kevésbé számításba vett hatásmechanizmus például, hogy a gyógyszerként per os adott antibiotikumok, hormonok, szteroidok és egyéb kémiai anyagok károsítják, vagy éppen elpusztítják a szokásos, normális bélbaktérium-flórát. Ennek összes lehetséges következményével számolnunk kell, gondolva az atópia és a malignitás keletkezésére is.

Véleményem szerint a kérdés feltevése ebben a formában nem megfelelő, nem indokolt. Jóllehet sokan egy típusú, illetve eredetű megbetegedésnek tartják az emberben előforduló rosszindulatú folyamatokat, úgy gondolom, hogy azokat mégsem lehet közös patológiájú és eredetű betegségeknek tartani. A tárgyalt kérdésben például megemlíthető, hogy az alkoholfogyasztás növeli a teljes IgE szérumkoncentrációt, ugyanakkor bizonyos rákfélések keletkezését elősegíti. A dohányzás csökkenti az atópiát, viszont közismerten tüdőrákra hajlamosít. Szerintem tehát a malignus folyamatokat nem lehet egységes eredetűnek és létrejöttüket közös kórfolyamatúnak tartani, így jogos és szükséges mindegyiket külön vizsgálni az immunrendszerrel való kapcsolata, illetve az allergia vonatkozásában.

Más kérdés az allergia fajtájának megítélése. Úgy hiszem, hogy bár a különféle allergiás megnyilvánulások patomechanizmusa hasonló és terápiájukban is közös

utat járunk, a megjelenés helye és a betegség alakulása, lefolyása sokszínű, ezért helyesebb az egyes allergiás betegségeket is külön tárgyalni a rákelőfordulás kockázatának szempontjából.

A probléma tehát nagyon komplex, bonyolult a megítélés és kiterjedt epidemiológiai felmérések továbbra is szükségesek. Az ismertett közlemények igen nagy betegszáma ellenére sem adnak megnyugtatóan egyértelmű választ a felvetett kérdésre. Éppen azért nem, mivel egy sokarcú, általunk ugyan egy névvel jelzett betegségcsoportot (malignus kórfolyamat) vetettek össze egy ugyancsak nem uniform megbetegedéssel (atópia, illetve allergia). Még az is kérdéses, hogy további epidemiológiai megfigyelések elégségesek-e a már szétbontott kórfolyamatok összefüggéseinek tisztázására.¹ A napjainkban rohamosan fejlődő molekuláris biológiai vizsgálatok talán további fontos adatokat nyújtanak a bonyolult összefüggések megértéséhez.

Irodalom

1. **Carozzi L, Viegi G:** Allergy and cancer: a biological and epidemiological rebus. *Allergy* 2005; **60:** 1095-1097.
2. **Fisherman E:** Does the allergic diathesis influence malignancy? *J Allergy* 1960; **1:** 74-78.
3. **Johnson KJ:** The relation of cancer to allergy. *Lancet* 1966; **86:** 5-11.
4. **Lindelöf B, Granath F, Tengvall-Linder M, Ekbom A:** Allergy and cancer. *Allergy* 2005; **60:** 1116-1120.
5. **Mackay W:** The incidence of allergic disorders and cancer. *Br J Cancer* 1966; **20:** 434-437.
6. **Shapiro S, Heinonen OP, Siskind V:** Cancer and allergy. *Cancer* 1971; **28:** 386-400.
7. **Wang H, Diepgen TL:** Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy* 2005; **60:** 1098-1111.

A GHRELIN SZEREPE AZ EMÉSZTŐRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK SZABÁLYOZÁSÁBAN

Dr. Pusztai Péter, Dr. Rácz Károly, Dr. Sármán Beatrix, Dr. Ruzicska Éva, Dr. Somogyi Anikó,
Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest, Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szintetikus, növekedéshormon-elválasztást serkentő, szájon át is hatásos anyagokat több mint 20 éve fedezték fel. Ezek az anyagok szomatosztatin-antagonista hatást fejtenek ki és speciális receptoraikon keresztül dózis-függő módon serkentik a növekedéshormon-termelést, ezért a növekedési hormon szekretagóg elnevezést kapták. A növekedési hormon szekretagóg receptorok endogén ligandja, a ghrelin legnagyobb részt a gyomorban képződik, de egyéb szervekben, mint a hypothalamusban, a hypophysisben, a bélrendszerben, a vesében, a szívben, a hasnyálmirigyben és az ivarmirigyekben is kimutatható. A növekedéshormon-termelés serkentésén kívül a ghrelin egyéb hatásai is ismertté váltak: serkenti a prolaktin és a kortikotrop hormon termelését, befolyásolja a reprodukív rendszer működését és az alvást, orexigén (étvágy-növelő) hatása révén növeli a táplálékfelvételt, és receptoraikon keresztül a szív- és érrendszer, valamint az emésztőrendszer működését is szabályozza. A szerzők a növekedési hormon szekretagóg anyagok és a ghrelin felfedezésének áttekintése és a legfontosabb biokémiai és fiziológiai ismeretek összefoglalása után a emésztőrendszeri hatásokkal kapcsolatos nemzetközi kutatások eredményeit ismertetik. A ghrelin legtöbbet vizsgált hatását a táplálékfelvételre és az energiaháztartás szabályozásra fejtik ki; az étvágy növelésével elhízást okoz. Hatással lehet a gyomorsav szekréciójára, és a gyomornyálkahártyára védő hatású. A vizsgálatok a ghrelin és a *Helicobacter pylori*-fertőzés lehetséges kapcsolatára utalnak, bár ebben a kapcsolatban a ghrelin hatásai közül nem a gyomornyálkahártyára, hanem az étvágyra gyakorolt hatás tűnik jelentősnek. A ghrelin funkcionális kapcsolatban áll a motilinnal; mindkettő serkenti az emésztőrendszer motilitását. A ghrelin és a motilin, illetve a receptoraik közötti szerkezeti hasonlóság új lehetőséget kínál a farmakológiai kutatások számára a táplálkozási zavarok és az emésztőrendszeri hipomotilitással járó betegségek hatásosabb kezelését biztosító gyógyszerek kifejlesztéséhez.

Kulcsszavak: ghrelin, növekedési hormon, növekedési hormon szekretagóg, emésztőrendszer

Pusztai P, Rácz K, Sármán B, Ruzicska É, Somogyi A, Tulassay Zs: GHRELIN: REGULATORY ROLE IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

SUMMARY: Orally effective, synthetic growth hormone synthesis stimulants have been discovered over 20 years ago. They have a somatostatin antagonistic effect and increase growth hormone synthesis on a dose-dependent way via specific receptors. For this reason they are called growth-hormone secretagogues. Ghrelin, the endogenous ligand of secretagogue receptors, is mostly produced in the stomach but can be identified in other organs, e.g. the pituitary, hypothalamus, intestines, kidneys, heart, pancreas and gonads. Ghrelin has other known effects besides increasing growth hormone production: it increases prolactin and corticotrop hormone synthesis, influences sleep and the functioning of the reproductive system, increases food intake via its orexigenic effect and regulates the cardiovascular and gastrointestinal systems. The authors briefly describe how growth-hormone secretagogues and ghrelin were discovered; summarise their biochemical and physiological properties and elaborate on the results of international research into their gastrointestinal effects. Ghrelin's most studied and probably most important effect is on food intake and the regulation of energy homeostasis: it causes obesity via the stimulation of appetite. It might influence gastric acid secretion and protect gastric mucosa. Studies indicate a potentially important connection between ghrelin and *Helicobacter pylori* infection, however, this seems to be more strongly related to the appetite increasing effects than that on the gastric mucosa. Ghrelin is functionally related to motilin; both stimulate gastrointestinal motility. Structural similarities between ghrelin and motilin as well as the similarities between their receptors give new pathways for pharmacological research into more effective treatment of eating disorders and gastrointestinal hypomotility.

Key words: ghrelin, growth hormone, growth hormone secretagogue, gastrointestinal tract

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 9–15.

A GH-szekretagóg anyagok és a ghrelin felfedezése

Bowers és mtsai a növekedési hormon (growth hormone, GH) elválasztását serkentő anyagok kutatása során 1981-ben fedezte fel a His-D-Trp-Ala-Trp-D-Lys-NH₂ molekulát (growth hormone releasing peptid 6, GHRP-6, hexarelin).⁵ Ez a hexapeptid mind *in vivo*, mind *in vitro* állatkísérletekben az alkalmazás módjától függetlenül (intravénás, intraperitoneális, intramuszkuláris vagy szájon át adagolás) serkentette a GH-elválasztást, és a peptid hamarosan a GH-elválasztást serkentő anyagok referenciavegyületévé vált.³¹ Ezt követően – talán a növekedési hormon-releasing hormon (GHRH) és a szomatostatinnal felfedezésének köszönhetően – a GHRP-6 és egyéb GH-szekretagógok szerepe átmenetileg a tudományos érdeklődés perifériájára kerültek. Ebben az időben az alap- és a klinikai kutatások többsége azzal foglalkozott, hogy felmérje a GHRH szerepét a szomatotrop sejtek működésének szabályozásában, meghatározza annak hatásmechanizmusát és kifejlessze a diagnosztikus és terápiás alkalmazás módszereit. A későbbiekben a GHRH és GHRP-6 összehasonlító vizsgálata során azt találták, hogy a GH-elválasztás tekintetében a GHRH *in vitro*, míg a GHRP-6 *in vivo* hatásosabb. A GHRP-6 molekulaszervezetéből kiindulva, annak módosításával még hatásosabb molekulát, a GHRP-2-t (D-Ala-D-2Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂) állították elő, ennek biohasznosulása azonban még kicsi volt.⁴ A GHRP-6 jelátvivő rendszerét 1989-ben fedezték fel.¹⁰ A cAMP-szintet növelő GHRH-val ellentétben a GHRP-6 az L-típusú Ca⁺⁺-csatornákat aktiválja és a szomatotrop sejtek plazmamembránját a káliumcsatornák gátlásával depolarizálja. A GHRP-6 GH-elválasztást kiváltó hatása a fehérjekináz C közvetítésével valósul meg, és ez a hatás a fehérjekináz C-t gátló phlorentinnel kivédhető.¹¹

A GHRP-6 szerkezetéből kiindulva, valamint annak ismeretében, hogy a benzolaktámok hasonló hatást fejtenek ki, mintegy 120 különböző vegyületet azonosítottak, amelyek GH-elválasztást váltottak ki.⁴⁵

A GH-szekretagóg (GHS) receptort⁴⁶ kódoló gént a 3. kromoszóma 3q26.2 régiójában lokalizálták, és kimutatták, hogy a gén két receptoraltípust kódol. A GHSR1a klasszikus G-fehérje-kötő receptor, amely 3 extracelluláris és 3 intracelluláris hurkot tartalmaz. A receptorfehérje 366 aminosavból áll, aminosavszekvenciája a törzsfajlás különböző szintjein álló fajoknál jelentős hasonlóságot mutat. Molekuláris vizsgálatokkal bizonyították, hogy a sertés, egér, patkány és a humán GHS-receptorok aminosavszekvenciája nagymértékben hasonló. Valószínűnek tartják, hogy a GHS-receptor már a prekambrium időszakban is létezett (kb. 400 millió évvel ezelőtt), ugyanis a csontos halakban a GHS-receptor aminosavszekvenciája a humán GHS-receptoréhoz hasonlít. A másik GHS-receptor altípus, a GHSR1b 289 aminosavból áll és 5 transzmembrán domént tartalmaz. GHS-receptorokat az agy számos területén kimutattak, így a hypophysis elülső lebenyében, a hypothalamusban, valamint a hypothalamuson kívüli

agyi régiókban. A receptorlokalizáció tehát támogatja azt a feltételezést, hogy a GHRP-6 és a hozzá hasonló anyagok a növekedésben szerepet játszanak.

A GHS-receptor endogén ligandját Kojima és Kangawa munkacsoportja fedezte fel.²⁶ A munkacsoport GHS-receptorokon különböző szövetkivonatok (agy, tüdő, szív, vese, gyomor és vékonybél) GHS-aktivitását vizsgálta. Bár az akkori nézet szerint a keresett anyag legnagyobb mennyiségét az agyban, és azon belül a hypophysisben feltételezték, Kojima és Kangawa munkacsoportja gyomorkivonattal mutatott ki legnagyobb GHS-receptor-aktivitást. Vizsgálataikkal igazolták, hogy a GHS receptor endogén ligandjának fő termelői helye a gyomornyálkahártya, azon belül is az alfa-sejtek. Ezekben a sejtekben nem mutatható ki glukagon immunreaktivitás, de morfológiájukat tekintve hasonlóknak a hasnyálmirigy alfa-sejtjeire.¹⁴

A ghrelin képződése és szerkezete

A GH-elválasztást mind *in vivo*, mind *in vitro* serkentő és a GHS receptorokhoz kötődő fehérje a "ghre" szóról (a proto-indo-európai nyelvcsaládban a növekedés szó gyökere) kapta a ghrelin elnevezést. A gyomornyálkahártyán kívül ghrelinképződést mutattak ki a hypothalamusban, a hypophysisben, a bélben, a placentában, a vesében, a szívben, a pajzsmirigyben, a T-lymphocytákban, a neutrofil granulocytákban, a hasnyálmirigy inzulintermelő β-sejtjeiben, a petefészekben és számos daganatos szövetben.³²

A 3. kromoszóma 3p25-26 régiójában elhelyezkedő humán ghrelin gén 3 exonból és 4 intronból áll.⁵⁶ A gén mind patkányban, mind emberben a 117 aminosavból álló pre-proghrelint kódolja. A humán és patkányghrelin mintegy 82%-os homológiát mutat. Ez arra utal, hogy a GHS receptoron kívül a ghrelin szerkezetére is az evolúciós konzervativizmus jellemző. A ghrelin prekursora egy másik fontos emésztőrendszeri fehérjéhez, a motilin prekursorához hasonló. A ghrelinen kívül des-Gln(14)-ghrelin is képződik a ghrelin képződéséhez hasonló enzimatis reakciókkal.¹⁹

A ghrelinfehérje 28 aminosavból áll, a 3. aminosavpozícióban található szerinhez oktáncsoport kapcsolódik. Az N-oktán-csoport a GH-elválasztás kiváltásában elengedhetetlen.¹²

A plazmaghrelin referenciaértéke emberben 87,8±10,2 pg/ml. A humán plazmában nem acilált ghrelin is jelentős mennyiségben fordul elő. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a nem acilált ghrelin kötődik a HDL-hez és szerepe lehet a lipidtranszportban és -metabolizmusban.³ A ghrelin felezési ideje a plazmában kb. 30 perc.² Inaktiválását, illetve lebontását proteázok és szöveti észterázok végzik.⁵⁰

A ghrelin szerepe a táplálékfelvétel szabályozásában

Az orexigén hatású (étvágyserkentő) peptidek (ghrelin, agouti-related peptid, neuropeptid Y, galanin, GHRH,

orexin A és B, β -endorfin) között a ghrelin kiemelt szerepére utal az, hogy a többi peptiddel ellentétben a ghrelin kísérleti állatokban nem csak centrális, hanem perifériás alkalmazás esetén is étvágnövelő hatású. Állatkísérletben bizonyították, hogy a ghrelin szisztémás adagolása növeli, míg anti-ghrelin immunglobulin adása gátolja az éhezés indukálta táplálékfelvételt.³³ Emberben ghrelin iv. bolus vagy infúzió éhségérzetet és fokozott táplálékfelvételt okoz.⁵⁷

A ghrelin táplálékfelvételre gyakorolt rövid távú hatásával összhangban patkányokban végzett vizsgálatokkal kimutatták, hogy a gyomorban a ghrelin-mRNS expressziója éhezés alatt növekszik és az állatok etetése után normális szintre tér vissza. Ennek megfelelően a gyomorvénában a ghrelin koncentrációja éhezés alatt nő, majd etetés után csökken.⁵¹ A ghrelin-expresszió éhezéskori növekedése és étkezéskori csökkenése negatív feed-back mechanizmusra utal, amelynek feltehetően szerepe lehet a rövid távú energiahomeosztázis fenntartásában. Glukóz adása, vagy étkezés után a plazmaghrelin szint gyors csökkenése arra utal, hogy a plazmaghrelin az akut tápláltsági helyzetet tükrözi, és így a rövid távú energiaegyensúlyt jelzi. Jelenlegi ismereteink szerint éhezéskor a plazma ghrelin szintjének növekedése közvetlenül vagy a vagusideg afferens rostjain keresztül a hypothalamus nucleus arcuatusában jelen levő agouti-related peptidet és neuropeptid Y-t tartalmazó neuronok aktiválását és az anorexiigén peptideket tartalmazó neuronok gátlását váltja ki. A leptin ezeken a neuronokon a ghrelinnel ellentétes hatást fejt ki.

A ghrelin szerepe a táplálékfelvétel rövid távú szabályozásán kívül a hosszú távú energiaegyensúly fenntartásában is jelentős. Az elhízás klasszikus állatmodelljében, ob/ob egerekben a kontrollállatokhoz képest a ghrelin-mRNS csökkent expresszióját találták.⁵² Feltételezik, hogy ebben az állatmodellben a ghrelin „down reguláció” a hosszú távú pozitív energiaegyensúlyhoz való fiziológias alkalmazkodást tükrözi. Anorexia nervosában szenvedő és cachexiás betegekben a plazma ghrelinkoncentrációja nagyobb volt, mint egészséges egyéneknél. Anorexia nervosában szenvedő egyéneknél a plazma nagyobb ghrelin szintje a szükségletnél kevesebb táplálék fogyasztáshoz társul, ezért feltételezik, hogy a csökkent táplálékfogyasztás a ghrelin iránti rezisztenciával, vagy a ghrelin hatását ellensúlyozó központi idegrendszeri hatással állhat összefüggésben. *Tschöp és mtsai*⁵³ normális testsúlyú és elhízott kaukázusi egyéneknél, valamint Pima indiánokban vizsgálták a plazma ghrelin szintjét. Kimutatták, hogy az éhomi plazmaghrelin szint negatívan korrelál a test zsírtartalmával és az éhomi inzulin- és leptinkoncentrációval. *Shiyya és mtsai*⁴¹ sovány és elhízott egyéneknél végzett vizsgálataikkal megállapították, hogy a plazmaghrelin koncentrációja a tápláltsági állapottól függően változik; tartós negatív energiaegyensúly esetén a ghrelin szint növekszik, míg tartós pozitív energiaegyensúly esetén csökken.

Az energiaegyensúly függvényében a plazma ghrelin- és inzulin szintje ellentétes irányban változik, ezért

felmerült az a kérdés, hogy az inzulin van-e szerepe a ghrelin szabályozásában. Megfigyelték, hogy az inzulin koncentráció fiziológias értékek közötti változását a plazma ghrelin gyors és ellentétes irányú változása követi.⁴⁰ Az inzulin és a ghrelin ellentétes hatásának mechanizmusa még nem ismert. Lehetséges, hogy az inzulin közvetlenül hat a ghrelin termelő sejtekre, vagy egyéb hormonális/neurohormonális hatások révén befolyásolja a ghrelin termelést. *Ariyasu és mtsai*¹ megfigyelték, hogy a plazma ghrelinkoncentrációja 12 órás éhezést követően 31%-kal növekszik és étkezés után 22%-kal csökken. A plazma ghrelin szintjének posztprandiális csökkenését más vizsgálatok is igazolták. Úgy tűnik, hogy az elhízás okozta hyperinsulinaemia csökkenti a plazmaghrelin szintet, míg sovány egyéneknél a kisebb inzulinszinthez nagyobb ghrelinkoncentráció társul. Jelenlegi ismeretek szerint tehát az inzulin – a ghrelinre és a leptinre gyakorolt ellentétes hatásain keresztül – az étkezést és a testsúly változásait szabályozó mechanizmusok fontos összetevője lehet.

A ghrelin szerepe a gyomorsav-szekréció szabályozásában

A ghrelinnek a gyomorsav-szekrécióra gyakorolt hatásáról kevés adat ismert és az irodalomban közzétett megfigyelések részben ellentmondóak. *Dornonville és mtsai* eber patkányokon végzett vizsgálataiban a ghrelin szubkután infúzióban alkalmazva dózisfüggően növelte a gyomorürülést, de sem szubkután, sem intravénás alkalmazása során nem befolyásolta a gyomorsav termelést, és *in vitro* vizsgálatokban nem növelte az enterokromaffin-like sejtek vagy a hisztidin-dekarboxiláz aktivitását.¹⁵ Ezek az eredmények nem támasztották alá azt a feltételezést, hogy a ghrelin parakrin vagy endokrin hatásmechanizmussal befolyásolná a gyomorsav termelést. Más vizsgálatok szerint azonban urethannal altatott patkányokban a ghrelin dózisfüggő módon növelte a gyomorsav elválasztását és a gyomor motilitását. A ghrelin ilyen irányú hatását atropinnal és kétoldali vagotomiával meg lehetett szüntetni, míg H_2 -receptor-blokkoló nem befolyásolta a ghrelinre adott választ.²⁹ Hasonló hatást váltott ki a ghrelin intracerebroventrikuláris adása; kimutatták, hogy a gyomorsav-szekréció növekedése a tractus solitarius és a nervus vagus dorsalis magvaiban a c-Fos-expresszió növekedésével társult.¹³ Ezekkel a megfigyelésekkel ellentétben *Sibilia és mtsai* nem altatott patkányokban szintetikus GHS és ghrelin intracerebroventrikuláris adását követően a gyomorsav-szekréció csökkenését észlelték.⁴² Lehetséges, hogy ezek az ellentmondó eredmények a különböző kísérleti körülményekkel álltak összefüggésben, ugyanis az urethan a szomatosztatinszekréció növelése révén csökkenti a bazális gyomorsavtermelést,²⁴ és ezzel gyengítheti a GHS és a ghrelin gyomorsav-szekrécióra gyakorolt hatását.

A jelenlegi adatok valószínűtlenné teszik, hogy a gyomorban képződő ghrelin parakrin vagy endokrin

hatást gyakorolna a gyomorsavtermelésre. A ghrelin intracerebroventrikuláris adását követően megfigyelt gyomorsavszekréció-növekedés vagy -csökkenés azonban arra utalhat, hogy központi idegrendszeri pályákon keresztül a ghrelinnek hatása lehet a gyomorsavtermelésre, és ez a hatás a vizsgálati körülményektől függően a savtermelés gátlásában vagy serkentésében nyilvánulhat meg.

A ghrelin gyomornyálkahártyát védő szerepe

Sibilla és mtsai kimutatták, hogy patkányban a ghrelin részben centrális, részben perifériás hatással kivédi az alkohol okozta gyomornyálkahártya-károsodást. A ghrelin e hatásában a NO kulcsszerepet játszik és a hatáshoz ép érzőidegrostokra van szükség.⁴³ A ghrelin és a GHS indomethacin okozta fekély esetében nem volt kedvező hatása. Más vizsgálatokban megfigyelték, hogy a ghrelin hatását az indomethacin és a szelektív COX-2-gátló rofecoxib egyaránt csökkentette, ezért feltételezhető hogy a ghrelin gyomornyálkahártyát védő hatása a prosztaglandin szintézisének növelése útján jön létre.⁴⁴ *Brzozowski és mtsai* intracerebroventrikuláris és intraperitoneális ghrelin adása után az alkohol és a kísérletes stressz által kiváltott gyomornyálkahártya-sérülés, valamint a gyomorfal vérátáramlásának változását vizsgálták.⁹ Megfigyelték, hogy mind az intraperitoneális, mind az intracerebroventrikuláris ghrelinkezelés mintegy 50%-kal növelte a gyomorsav elválasztását. Intracerebroventrikuláris adagolás esetén a ghrelin csökkentette az alkohol okozta gyomornyálkahártya-sérülések számát és egyidejűleg növelte a gyomorfal vérátáramlását. Intraperitoneálisan adott ghrelin csökkentette a kísérletes stressz okozta károsodásokat, növelte a gyomorfal vérátáramlását és az intralumináris NO mennyiségét. A NOS-NO rendszer aktivitását csökkentő NG-nitro-L-arginin (L-NNA), nem okozott gyomornyálkahártya-sérülést, kísérletes stresszel együtt alkalmazva azonban súlyosbította a nyálkahártya-sérülést és csökkentette a gyomorfal vérátáramlását. Súlyosbodtak az elváltozások akkor is, amikor az L-NNA-t a ghrelin adása előtt alkalmazták. Vagotomia csökkentette a ghrelin nyálkahártyát védő és a gyomorfal vérátáramlását növelő hatását. A gyomor afferens idegeinek kéthetes kapszaicin-előkezeléssel történő károsítása szintén a nyálkahártya-sérülések súlyosbodását és a gyomorfal vérátáramlásának csökkenését okozta, amelyek ghrelin adásával nem mérséklődtek. E megfigyelések alapján a ghrelinnek az alkohol és stressz okozta gyomornyálkahártya-károsodással szembeni védő hatásához ép NOS-NO rendszer, ép afferens beidegzés és vagushatás szükséges. A ghrelin nyálkahártyavédő hatását kísérletes colitisben is kimutatták.²³

A ghrelin és a *Helicobacter*-infekció kapcsolata

A *Helicobacter pylori*-fertőzés serkenti a gyomor-antimum nyálkahártyájának gasztrintermelését, károsítja

az enterokromaffin-like sejtek hisztaminképzését, gátolja a fősejtekben a pepszinképződést és csökkenti a parietális sejtek gyomorsavképzését.⁷ A *Helicobacter pylori*-fertőzés és a ghrelin közötti lehetséges összefüggést több tanulmány vizsgálta. Az első vizsgálatot 15 *Helicobacter pylori*-pozitív és 25 *Helicobacter pylori*-negatív nőben végezték és nem találtak különbséget a két csoport között a ghrelinszintekben.¹⁸ Ezzel az eredménnyel ellentétben *Isomoto és mtsai Helicobacter pylori*-pozitív esetekben a negatív esetekhez képest szignifikánsan kisebb plazmaghrelinszintet találtak.²¹ Kimutatták, hogy *Helicobacter pylori*-eradikációt követően a plazma ghrelinkoncentrációja szignifikánsan növekszik, ami arra utalhat, hogy a *Helicobacter pylori* eradikációját követő étvágy- és testsúlynövekedést a plazmaghrelinszint növekedése okozhatja.³⁵ *Helicobacter pylori*-pozitív gyermekekben gyakrabban észlelték a növekedés elmaradását a *Helicobacter pylori*-negatív gyermekekhez képest,³⁸ és *Helicobacter pylori*-pozitív felnőttekben a kisebb plazmaghrelinszinten kívül a gyomorban a ghrelintermelő sejtek számának csökkenését is kimutatták.^{20,36} Egyes kutatók feltételezik, hogy a *Helicobacter pylori*-eradikáció következményeként növekvő plazmaghrelinszint hozzájárulhat a fejlett ipari országokban egyre gyakoribb elhízáshoz, sőt a refluxbetegség kialakulásához is.⁶

A ghrelin szerepe az emésztőrendszeri motilitás szabályozásában

Motilitási szempontból a gyomor proximális és disztális szakaszra osztható. A gyomor felső része elsősorban rezervoárként működik, míg az antrális szakasz a táplálék őrlését végzi. A neurális szabályozásban VIP- és NO-mediált gátló hatású vagusrostok vesznek részt. A motoros ciklicitást a gyomor és a vékonybél, valamint az epehólyag és a hasnyálmirigy ciklusos szekréciós tevékenysége kíséri.²⁸ A emésztőrendszer motilitásának és a gyomorürülésnek a táplálékfelvételben és a testsúly megőrzésében játszott szerepe jól ismert. Számos fehérje, úgymint az NPY, a motilin, a leptin, a CRF, a kolecisztoxinin járul hozzá a GI rendszer motilitásának és következményesen az energiaháztartás egyensúlyának szabályozásához. A motilin 22 aminosavból álló polipeptid. Ez a fehérje részt vesz az emésztés, az epehólyag-összehúzódás, valamint a gyomor és a hasnyálmirigy enzintermelésének szabályozásában. Beszámoltak a motilin GH-termelést fokozó hatásáról is. Ezt követően évtizedek teltek el a ghrelin felfedezéséig, de már az első összehasonlító vizsgálatok során kiderült a ghrelin és a motilin közötti hasonlóság. A humán ghrelin és a motilin aminosavösszetétele között 27%-os az egyezés²⁶ és figyelemre méltó a receptoraik közötti 52%-os hasonlóság.³⁰ Mintegy 7 hónappal a ghrelin felfedezésének bejelentését követően *Tomasetto és mtsai* számoltak be egy olyan fehérjéről, amelyet molekuláris biológiai módszerek használatával, egér gyomornyálkahártya-sejtekből mutattak ki.⁴⁹ Ez a fehérje 47%-os

hasonlóságot mutatott a pre-promotilinnal és így motilin-related peptidnek nevezték el.

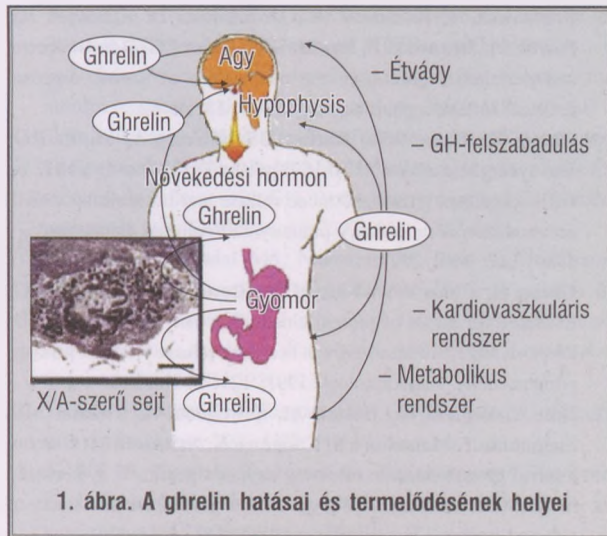
A ghrelin emésztőrendszerben kifejtett hatását illetően az elsők között a kísérletes ileusban gyakorolt kedvező tulajdonságát figyelték meg.⁵⁵ Egyéb prokinetikumokkal történő korábbi próbálkozások, úgymint az acetilkolin, cisaprid, motilid, melyek részben direkt, részben afferens pályákon keresztül fejtik ki hatásukat, kevésbé voltak hatásosak.^{8,34,39} A diabeteses gastroparesis részben a diabeteses neuropathia részejelensége, részben a hyperglykaemia közvetlenül is hozzájárul a gyomorürülés késéséhez.²² A korábban alkalmazott motilin vagy erythromycin közvetlen simaizomhatáson keresztül, az antrumkontrakciók erőteljes serkentése, az antroduodenális koordináció javítása, a fundus tónusának növelése és a pylorus kontraktilitási aktivitásának gátlása révén, javították a gyomorürülést.^{37,48} Patkányokban *Edholm és mtsai* 60 perces, 0,3 nmol/min-es sebességű ghrelininfúzió adása alatt vizsgálták a duodenum migráló mioelektromos komplexumainak frekvenciáját, amely megrövidült, de vagotomia hatására hosszabbodott.¹⁶ Ezek az adatok megerősítették *Fujino és mtsai* korábbi vizsgálatát,¹⁷ amelyben bolusban, akár intravénásan, akár intracerebroventrikulárisan adott ghrelin hatásával hasonló eredményt kaptak. Intraperitoneálisan adott ghrelin, a szintetikus GHSR-agonista GHRP-6 és a nem fehérje természetű GHSR-agonista capromorelin összehasonlító, egereken végzett vizsgálata során azok gasztroprokinetikus hatását igazolták.²⁵ Kutyákon elsőként *Trudel és mtsai* igazolták a ghrelin posztoperatív ileusban patkányokon már korábban kimutatott gyomorürülést kedvezően befolyásoló hatását.⁵⁴

Humán vizsgálatban kilenc egészséges önkéntesnek 30 perces infúzióban adott 40 mg ghrelin a gyomor proximális szakaszának tónusát fokozta, növelte a pancreas-polipeptid szintjét, de nem okozott változást a motilin, a glukagon és a szomatosztatin szintjeiben.⁴⁷

A vékonybél részleges eltávolításának következménye az ún. rövid bél szindróma, amelyet felszívódási zavar jellemez. Az alultáplált betegek szérumában a vártnál alacsonyabb a ghrelinkoncentráció. Ez arra utal, hogy a vékonybél neuroendokrin sejtjeiben is jelentős mennyiségű ghrelin képződik, és ebből adódhat az is, hogy az ún. rövid bél szindrómában szenvedő betegek étvágya csökkent.²⁷

Következtetések

A GH-elválasztást serkentő szintetikus anyagok emésztőrendszeri szerepéről egyre több adat vált ismertté. A szintetikus GH-szekretagógok a GHS receptorokat aktiválják, amelyek endogén ligandja, a ghrelin a gyomron kívül számos egyéb szervben képződik (*1. ábra*). A már korábban is ismerteken túl új és potenciálisan fontos a szintetikus GH-szekretagógok és a ghrelin emésztőrendszeri hatása, amely farmakológiai fejlesztések révén új terápiás lehetőséget teremthet.



1. ábra. A ghrelin hatásai és termelődésének helyei

Köszönetnyilvánítás

A munka „A hepatológia immunológiai és szabadgyökös vonatkozásai” című PhD-program, „A diabetes mellitussal kapcsolatban kialakuló késői szövődmények pathomechanizmusának vizsgálata” alprogram keretében, a 117/2002 számú ETT pályázat támogatásával készült.

Irodalom

1. Ariyasu H, Takaza K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in human. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 4753-4758.
2. Bagnasco M, Kalra PS, Kalra SP: Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002; **143**: 726-729.
3. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, Keen JN, Bouloux PM, Mikhailidis DP, Bruckdorfer KR, Vanderpump MP, Srai KS: Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003; **14**: 8877-8880.
4. Bowers CY: GH-releasing peptides: structure and kinetics *J Pediatr Endocrinol* 1993; **6**: 21-31.
5. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Hong A: On the *in vitro* and *in vivo* activity of a new synthetic hexapeptide secretagogues: the clinical future. *Endocrinology* 1984; **114**: 1537-1545.
6. Blaser MJ: An endangered species in the stomach. *Sci Am* 2005; **292**: 38-45.
7. Blaser MJ, Atherton JC: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004; **113**: 321-333.
8. Bonacini M, Quiason S, Reynolds M, Gaddis M, Pemberton B, Smith O: Effect of intravenous erythromycin on postoperative ileus. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**: 208-211.

9. Brzozowski T, Konturek PC, Drozdowicz D, Konturek SJ, Pawlik M, Sliwowski Z, Pawlik WW, Hahn EG: Role of central and peripheral ghrelin in the mechanism of gastric mucosal defence. *Inflammopharmacology* 2005; **13**: 45-62.
10. Cheng K, Chan WW, Buttler BS, Barreto A, Smith RG: The synergistic effects of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ on GRF stimulated growth hormone release and intracellular cAMP accumulation in rat primary pituitary cell cultures. *Endocrinology* 1989; **124**: 2791-2797.
11. Cheng K, Chan WW, Buttler BS, Barreto A Jr, Smith RG: Evidence for a role of protein kinase C in His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ - induced growth hormone release from rat primary pituitary cells. *Endocrinology* 1991; **129**: 3337-3342.
12. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin, a novel growth hormone releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; **141**: 4255-4261.
13. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **280**: 904-907.
14. Dornonville de la Cour C, Björkquist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D, Hakanson R: A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001; **99**: 141-150.
15. Dornonville de la Cour C, Lindström E, Norlén P, Hakanson R: Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Reg Peptides* 2004; **120**: 23-32.
16. Edholm T, Levin F, Hellstrom PM, Schmidt PT: Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul Peptides* 2004; **121**: 25-30.
17. Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiyama M: Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol* 2003; **550**: 227-240.
18. Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Serin E, Ozer B, Ozsahin AK, Guvener N: *Helicobacter pylori* has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol* 2003; **148**: 423-426.
19. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K: Purification and characterization of rat des-Gn(14)-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; **275**: 1995-2000.
20. Isomoto H, Nakazato M, Ueno H, Date Y, Nishi Y, Mukae H, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Kohno S: Low plasma ghrelin levels in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Med* 2004; **117**: 429-432.
21. Isomoto H, Ueno H, Nishi Y, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S: Impact of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 1644-1648.
22. Juhász M, Somogyi A: A diabeteses gastroparesis jellemzői és kezelési lehetőségei. *Diabetologia Hungarica* 1999; **7**: 225-230.
23. Karmiris K, Koutrobakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA: Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bow Dis* 2006; **12**: 100-105.
24. Kawakubo K, Coy DH, Walsh JH, Tache Y: Urethane-induced somatostatin mediated inhibition of gastric acid: Reversal by the somatostatin 2 receptor antagonist, PRL-2903. *Life Sci* 1999; **65**: 115-120.
25. Kitazawa T, De Smet B, Verbeke K, Depoortere I, Peeters TL: Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice in vivo and in vitro. *Gut* 2005; **54**: 1078-1084.
26. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; **402**: 656-660.
27. Krsek M, Rosicka M, Haluzik M, Svobodova J, Kotrlikova E, Justova V, Lacinova Z, Jarkovska Z: Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocrine Res* 2002; **28**: 27-33.
28. Malagelada JR: Gastric motility disorders and their clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1989; **165(Suppl)** : 29-34.
29. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K: Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **276**: 905-908.
30. McKee KK, Playha OC, Feighner SD: Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Mol Endocrinol* 1997; **11**: 415-423.
31. Micic D, Casabiell X, Gualillo O, Pombo M, Dieguez C, Casanueva FF: Growth hormone secretagogues: the clinical future. *Hormone Research* 1999; **51** (Suppl 53): 29-33.
32. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda H, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; **486**: 213-216.
33. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; **409**: 194-198.
34. Neely J, Catchpole B: Ileus: the restoration of alimentary-tract motility by pharmacological means. *Br J Surg* 1971; **58**: 21-28.
35. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS: Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; **52**: 637-640.
36. Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, Shiiya T, Satoh K, Ishino Y, Sugano K: Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 10-16.
37. Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Cutsem EV, Depoortere I, Roo MD, Vantrappen G, Bouillon R: Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; **102**: 97-101.
38. Richter T, Richter T, List S, Muller DM, Deutscher J, Uhlig HH, Krumbiegel P, Herbarth O, Gutschmidt FJ, Kiess W: Five- to 7-year-old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter*-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; **33**: 472-475.
39. Ruppin H, Kirndorfer D, Domschke S, Domschke W, Schwemmler K, Wunsch E, Demling L: Effect of 13-Nle-motilin in postoperative ileus patients: a double-blind trial. *Scand J Gastroenterol* 1976; **39** (Suppl): 89-92.

40. Saad MF Bbernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R: Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 3997-4000.
41. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe SI, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S: Plasma ghrelin levels in lean and obese human and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 240-244.
42. Sibilia V, Pagani F, Guidobono F, Locatelli V, Torsello A, Deghenghi R, Netti C: Evidence for a central inhibitory role of growth hormone secretagogues and ghrelin on gastric acid secretion in conscious rats. *Neuroendocrinology* 2002; **75**(2): 92-97.
43. Sibilia V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, Campanini N, Deghenghi R, Netti C: Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology* 2003; **144**: 353-359.
44. Sibilia V, Torsello A, Pagani F, Rapetti D, Lattuada N, Locatelli V, Bulgarelli I, Guidobono F, Netti C: Effects of hexarelin against acid-independent and acid-dependent ulcerogens in rat. *Peptides* 2004; **25**: 63-70.
45. Smith RG, Cheng K, Schoen WR, Pong SS, Hickey G, Jacks T, Butler B, Chan WW, Chaung LY, Judith F: A nonpeptidyl growth hormone secretagogue. *Science* 1993; **260**:1640-1643.
46. Smith RG, Palyha OC, Feighner SD: Growth hormone releasing substances: types and their receptors. *Horm Res* 1999; **51**: 1-8.
47. Tack J, Depoorter I, Bisschops R, Delpoorte C, Coulie B, Meulmans A, Janssens J: Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut* 2006; **55**:327-333.
48. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, Peeters T, Annese V, Depoortere I, Muls E, Bouillon R: Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; **103**: 72-79.
49. Tomasetto C, Karam SM, Ribeiras S, Masson R, Lefebvre O, Staub A, Alexander G, Chenard MP, Rio MC: Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: the motilin-related peptide. *Gastroenterology* 2000; **119**: 395-405.
50. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT: Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behaviour, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; **143**: 1353-1361.
51. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Upregulation of ghrelin expression in stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycaemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **281**: 1220-1225.
52. Tschöp M, Siley DL, Heiman ML: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; **407**: 908-913.
53. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; **50**: 707-709.
54. Trudel L, Bouin M, Tomasetto C, Eberling P, St-Pierre S, Bannon P, L'Heureux MC, Poitras P: Two new peptides to improve postoperative gastric ileus in dog. *Peptides* 2003; **24**: 531-534.
55. Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P: Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol* 2002; **282**: G948-G952.
56. Wajnrajach MP, Ten IS, Gertner JM, Leibel RL: Genomic organization of human ghrelin gene. *J Endocr Genet* 2000; **1**: 231-233.
57. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5992-5995.

Levelezési cím: Dr. Pusztai Péter
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: peterpusztaimd@hotmail.com

HASNYÁLMIRIGY-ELÉGTELENSÉG COELIAKIÁBAN

Dr. Székely Hajnal, Dr. Zágoni Tamás, Dr. Juhász Márk

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A coeliakia a glutén és egyéb prolaminok által, genetikailag fogékony egyéneknél létező, a vékonybél krónikus gyulladásával és boholyatrófiával járó enteropathia. Az utóbbi években a betegség nagy, 1% körüli prevalenciájának igazolása, a klinikai spektrum szélesedése, valamint a patogenezisre vonatkozó ismeretek kibővülése megnövelte a kórkép iránti érdeklődést. A hasnyálmirigy exokrin működése a vékonybél proximális részét érintő coeliakiában malabszorpció klinikai tünetei nélkül is károsodott lehet. Kezeletlen gluténszenzitív enteropathiában a károsodott pancreasműködést inkább a vékonybél-eredetű hormonális szignálok hiányának, mintsem közvetlenül az acinaris sejtek károsodásának tulajdonítják. A kórképhez rendszerint társuló fehérje-malnutrició is hozzájárul az exokrin pancreaselégtelenség megjelenéséhez, mivel az emésztőenzimek szintézise és szekréciója jelentős mennyiségű fehérjét igényel. Pancreaselégtelenséget coeliakiás betegek körében változó arányban (10–42%) írtak le. Az eltérő prevalencia magyarázata a nagy érzékenységgel járó invazív eljárások korlátozott elérhetősége és a széles körben használt nem invazív tesztek csekély érzékenysége. A korábban alkalmazott vizsgálatok bonyolultak és költségesek, ezért alternatív vizsgálatként az egyszerű és megbízható savas steatocrit módszere részesíthető előnyben. A hasnyálmirigy exokrin működésének csökkenése rendszerint átmeneti és reverzibilis, amely a vékonybél-nyálkahártya gluténmegvonást követő regenerációjával párhuzamosan normalizálódik. A gluténmentes diéta megkezdésekor indokoltnak látszik a pancreasenzimeket tartalmazó készítmények alkalmazása. Az enzimszubsztitúció hatékonyságának felmérésére coeliakiában nagyszámú betegen végzett multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat végzése szükséges.

Kulcsszavak: coeliakia, pancreaselégtelenség, savas steatocrit, enzimszubsztitúció

Székely H, Zágoni T, Juhász M: PANCREATIC INSUFFICIENCY IN COELIAC DISEASE

SUMMARY: Coeliac disease is an enteropathy characterized by villous atrophy and chronic intestinal inflammation that is induced by dietary gluten and related cereal prolamins in genetically predisposed individuals. The disease raised considerable interest in the past few years with the demonstration of its high prevalence (up to 1%), the broadening of the clinical spectrum, and the unraveling of its pathogenesis. Pancreatic exocrine secretion may be abnormal in extrapancreatic diseases, especially in cases with proximal gut involvement, e.g. in coeliac disease, even in the absence of malabsorption. Abnormal exocrine pancreatic function in untreated coeliac disease may be attributed to the absence of hormonal signals from the gut rather than to acinary cell defect. In addition, pancreatic insufficiency in coeliac patients is probably a consequence of the associated protein malnutrition that interferes with the high level of protein synthesis required for the generation and secretion of the pancreatic digestive enzymes. The proportion of coeliac patients with pancreatic insufficiency has been reported to vary from 10% to 42%. The large variation is explained by the limited access of the invasive methods and by the low sensitivity of noninvasive tests. Since most studies are cumbersome and expensive, simple and reliable tests, like the acid steatocrit method can be preferred. Pancreatic dysfunction in coeliac disease is usually transient and reversible after the regeneration of small bowel damage due to gluten-free diet. Until the small bowel restoration, the use of products containing the enzymes that are absent or defective in coeliac disease is supported by the recent studies. Further double-blinded, randomized, multicentered, placebo-controlled studies are necessary to evaluate the efficiency of the enzyme substitution therapy.

Key words: celiac disease, pancreatic insufficiency, acid steatocrit, enzyme substitution

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 16–21.

Az utóbbi években a coeliakia gyakorisága, a klinikai kép sokszínűsége, valamint a kóreredetre vonatkozó ismeretek bővülése növelte a kórkép iránti érdeklődést.

Az Európában, Dél-Amerikában, Ausztráliában és az USA-ban végzett szerológiai szűrővizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a lakosság 0,5–1%-a szenved fel

nem ismert coeliakiában. A coeliakiás betegek elsőfokú rokonainál a kórkép tízszer gyakoribb, mint az átlagos népességben. Gyermekkorban végzett szűrővizsgálatok alapján olasz munkacsoport 1:93, angol, illetve finn kutatók 1:100 gyakoriságot dokumentáltak.^{28,36,38} Magyarországon 1:85 gyakoriságról számoltak be.²⁸ Felnötkorban végzett hasonló felmérések alapján a betegség gyakorisága Ausztráliában 0,23%, Olaszországban 0,49%, Argentínában 0,60%, Írországban 0,82%, Angliában 1,2%-nak bizonyult.^{11,12,20,22,23,53} A legújabb felmérések szerint, a betegség vélt prevalenciájának ismeretében nyilvánvalóvá vált, hogy a coeliakia nem kellően felismert kórkép, a betegség valódi gyakorisága 3–20-szor nagyobb a klinikailag is nyilvánvaló eseteknél.⁵²

Coeliakiában a toxikus hatásokért a búzafehérje gluténfrakciójának alkohololdékony alkotórésze, a gliadin a felelős, továbbá a rozs (secalin), az árpa (hordein) és valószínűleg a zab (avenin) prolaminfrakciói is toxikusak. A legtöbb vizsgálat az alkohololdékony komponensre irányult, de újabb adatok felvetették a nem alkohololdékony gluteninek káros hatását is.^{14,15,54} A búzából származó toxikus prolamintartalmú növekedett glutamin- (>30%) és prolin- (>15%) tartalom jellemzi, míg a rizsben, illetve kukoricában előforduló nem toxikus prolamintartalmú kisebb a glutamin-, illetve prolintartalmú.^{5,14,15,54} A gluténszenzitív enteropathiában szenvedő egyének, ha a kórisme felállítására és a gluténmentes diéta (GMD) bevezetésére késik, a későbbiekben a betegség leggyakoribb szövődésmintájaként kialakuló osteoporosisal és vékonybél-lymphoma kialakulásával szembeülhetnek.⁴⁶ A GMD bevezetését követően is fennálló panaszok, a perzisztáló klinikai tünetek elsősorban a diétahiba lehetőségét vetik fel, ritkán a refrakter coeliakia irányába terelik a figyelmet, de egyéb emésztőrendszeri szervek – elsősorban a pancreas – működési zavarának lehetőségét is szem előtt kell tartanunk.

Exokrin hasnyálmirigy-elégtelenségben csökken a pancreaszimok szekréciójának mértéke, károsodik a pancreaszimokat a gyomorsavtól védő bikarbonát-elválasztás, ami alacsony pH mellett – a hasnyálmirigy-enzimek savas közegben való érzékenysége miatt – az elválasztott maradék pancreaszim inaktiválódását okozhatja.¹⁷ A pancreaticus lipázt a proteolitikus enzimek gyorsan lebontják, ezért rövidebb ideig van jelen a vékonybélben.^{18,31} A következményes csökkent epesav-elválasztás tovább ronthatja a zsírok felszívódását.²⁴ Újabb megfigyelések szerint exokrin hasnyálmirigy-elégtelenségben a gyorsult gyomorürülés és vékonybél-tranzit is hozzájárul az intraluminális maldigestióhoz, az emésztéshez és felszívódáshoz rendelkezésre álló idő lerövidülésével.³⁵ Az exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség nyilvánvaló malabszorpciós tünetek hiányában is panaszokat okozhat, ami magyarázhatja az enzimpótló kezelés kedvező hatásait ilyen betegekben is.⁴⁴ Az emésztési folyamatok helyreállításához exokrin hasnyálmirigy-elégtelenségben megfelelő mennyiségű enzimaktivitást kell biztosítani az étkezéssel összhangban

a duodenum lumenében. Az emésztési folyamat során minimum 40–60 IU/min intraluminális lipáz aktivitás szükséges, ennek értelmében 25000, illetve 40000 IU standard dózisu lipáz adagolása indokolt.¹⁶ Ha a standard adagolás ellenére a steatorrhoea nem befolyásolható megfelelően, a dózis 2–3-szoros növelése és a naponta 5–6-szori, egyszerre kis mennyiségű étkezés jöhet szóba.⁴² Az étkezésekként 75000 IU dózist meghaladó enzimpótlás alkalmazása nem ajánlott.^{30,33}

A lipidek emésztése alapvetően a vékonybélben zajlik, de az intragasztrikus lipáz aktivitás is feltehetően szerepet játszik az emésztési folyamatokban, ugyanis a teljes lipolitikus aktivitás 10–30%-a a gyomorlipáz enzimnek tulajdonítható.^{10,39,45} Ezzel magyarázható a pankreatektomizált betegek reziduális zsíremésztése és -felszívódása. A zsírok döntő többségének emésztése és felszívódása a vékonybél Treitz-szalag feletti szakaszán megy végbe, a lipolitikus folyamatok a disztálisabb vékonybélszakaszokban kisebb mértékűek.^{25,35} Néhány gramm zsír fiziológiás malabszorpciója – leginkább zsírdús táplálkozást követően – gyakori, és napi 7 g zsírnak a széklettel történő kiválasztása normálisnak tekinthető. A terminális ileumon és az ileocecalis régióon való áthaladás befolyásolja a gyomor, a hasnyálmirigy, az epe és a vékonybél-eredetű szekretoros és motoros működést.^{21,26,29,32,34}

Az exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség vizsgálata savas szteatokrit módszerrel

A szekretin-kolecisztokinin teszt eredménye és a széklet zsírtartalma alapján az exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség három súlyossági csoportja különíthető el:⁵¹

1) enyhe hasnyálmirigy-elégtelenségben csökkent a pancreasnedv mennyisége és bikarbonát-tartalma, de az enzimszekréció normális. Steatorrhoea ilyen esetekben nem mutatható ki.

2) a közepesen súlyos esetekben – bár zsírszékelés nem jelentkezik – csökkent a pancreasnedv mennyisége, bikarbonát- és enzimszekréció mutatható ki.

3) az előbbi eltérések mellett steatorrhoea jellemzi a súlyos exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség eseteit.

A pancreas jelentős funkcionális rezervkapacitásának ismeretében a steatorrhoea megjelenése szubtotális/totális hasnyálmirigy-károsodásra utalhat. A zsírok emésztése és felszívódása összetett folyamat, amely pancreaszimok és epesavak jelenlétéhez kötött, megfelelő intesztinális környezet, normális bélnyálkahártya esetén.

A steatorrhoeával járó súlyos hasnyálmirigy-elégtelenség felismerése nem jelent nehézséget, a közepesen súlyos és enyhe kórfarmák felismerése nehezebb, ezért a különböző tesztek összehasonlításával és értékelésével több tanulmány foglalkozott. Az exokrin működés vizsgálatára direkt (szondás) és indirekt (terheléses) próbák szolgálnak. A direkt vizsgálatok (pl. szekretin-kolecisztokinin teszt, Lundh-teszt) során közvetlenül a pancreaszekréciómennyiségét, iontartalmát, enzim-

aktivitását mérhetjük, ezáltal széles körű információt nyerhetünk a hasnyálmirigy működéséről. Az indirekt, terheléses vizsgálatok során (pl. pancreolauryl teszt, kevert triglicerid kilégzési teszt) egy-egy funkciót vizsgálunk az adott eljárással, így a normáltartományba eső érték nem zárja ki a pancreasbetegség lehetőségét.⁴⁷ A székletvizsgálatok (széklet tripszin-, kimotripszin-, elasztáz-I-meghatározás) a direkt próbákhoz tartoznak. Speciális szubsztráttal gyűjtött vagy egyedi székletből vizsgálják a fenti enzimek aktivitását, elsősorban szűrővizsgálatként alkalmazva a módszert.⁴⁸ Tekintettel arra, hogy ezek a vizsgálatok bonyolultak, olyan egyszerű módszerek kerültek előtérbe, mint a savas szteatokrit meghatározás, amely rutinszerűen használható a pancreasenzim-pótlás szükségességének megítélésére és eredményességének követésére. A módszer a kapilláris hematokritmeghatározás elvén alapulva a széklet zsírtartalmát vizsgálja. A 72 órás székletgyűjtést igénylő eljárásokhoz viszonyítva a módszer egyszerűen kivitelezhető, kényelmesebb, gyors gravimetriás módja a zsírszékelés és a terápiás válasz felmérésének.¹

A metodika rövid leírása: 0,5 g székletet fiziológiás oldattal 1:4 arányban hígítva majd 20%-os 5 N perklórsavval homogenizálva, kapilláris tubusban 130 fordulat/perc sebességgel 15 percig centrifugálják. Az eljárás során a székletben jelen lévő zsír különválva, a széklet felett elhelyezkedve lehetővé teszi a széklet zsírtartalmának mennyiségi mérését és a két réteg egymáshoz viszonyított százalékos arányú meghatározását:

$$AS\% = \frac{\text{a zsírréteg hossza (cm-ben kifejezve)}}{\text{a zsír- és székletréteg hosszának összege (cm-ben kifejezve)}} \times 100$$

A savas szteatokrit érték jól korrelált a székletzsír kvantitatív meghatározásának eredményével.¹ A 24 órás székletben a zsír mennyiségét felnőttek esetében a következőképpen határozták meg:

$$24 \text{ órás széklet grammban kifejezett zsírtartalma} = 0,45 \times (\text{savas szteatokrit} - 0,43)$$

A savas szteatokrit normálértéke felső határát 31%-nak definiálták, ezt meghaladó értékek esetén steatorrhoeáról beszélhetünk. A módszer szenzitivitását 75%-nak, specificitását 84%-nak találták.¹

Exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség coeliakiában

Exokrin hasnyálmirigy-elégtelenséget coeliakiás betegekben különböző arányban (10–42%) írtak le.^{2,27} Az eltérés magyarázata a jelentős érzékenységgű invazív eljárások korlátozott elérhetősége és a széles körben használt nem invazív tesztek csökkent érzékenysége. A gluténszenzitív enteropathiában leírt pancreasenzim-eltérések hátterét az enterocyták és a pancreas acinus sejtei interakciójának közvetlen vizsgálata tisztázná, ami a coeliakiás betegek exokrin hasnyálmirigy-működésének vizsgálatával elérhető lenne. Kezeletlen coeliakiában a károsodott hasnyálmirigy-működést sokkal inkább a vékonybél-eredetű hormonális jelek hiányának, mintsem közvetlenül az acinaris sejtek károsodásának tulajdonítják. A coeliakiában kialakult hasnyálmirigy-elégtelenség egyik magyarázata az alapbetegség miatt

érintett vékonybél-nyálkahártya csökkent posztprandiális szekretin- és CCK-elválasztása és a következményes csökkent pankreatikus lipázkiáramlás.^{16,41} A pancreaszimok csökkent aktivitása és a nyálkahártya-eltérések közötti összefüggés igazolja a károsodott mucosa csökkent enterohormon-szekréciónak szerepét.^{4,6,49} A fehérjemalnutrició is hozzájárul az exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség megjelenéséhez, mivel a pancreaszimok szintézise és szekrécója jelentős mennyiségű fehérjét igényel.^{19,40} A pancreas működése azonban rendszerint normálissá válik a gluténmegvonást követően rendeződő vékonybél-nyálkahártya-szerkezettel és -működéssel.² Noha a legtöbb adat a csökkent béleredetű stimulushoz tulajdonítja a hasnyálmirigy-elégtelenség létrejöttét coeliakiában, az elsődleges pancreaskárosodás lehetősége sem zárható ki.⁵⁰

Összegezve, a steatorrhoea kialakulásának mechanizmusa coeliakiában minden részletében nem ismert, több tényező kóros szerepe is feltételezhető. Elsőként a károsodott vékonybél-nyálkahártya csökkent felszívó kapacitása vehető fel. A steatorrhoea súlyossága összefügg a vékonybélszakasz érintettségének súlyosságával és kiterjedésével.³ A zsírmalabszorpció egyéb feltételezett okai a csökkent szekretin- és CCK-szekréciónak következtében létrejövő elégtelen hasnyálmirigy-stimuláció, a károsodott CCK-felszabadítás és a csökkent mennyiségű epesav jelenléte a vékonybél lumenében, valamint a hasnyálmirigynek a tartósan fennálló proteinmalnutrició okozta másodlagos kóros működése.^{13,37,38,39}

A hasnyálmirigy-működés csökkenése gyakori a coeliakia diagnózisának időpontjában, mégis kevés figyelem fordul az eltérés befolyásolására. A coeliakia patomechanizmusát kutatva korábban állatkísérletekkel igazolták, hogy a glutén detoxikálásához szükséges eleghető mennyiségű enzim jelenléte mellett egyes állatfajokban nem akkumulálódnak a káros peptidok (az állapotokban a coeliakiás betegek esetében toxikusnak számító mennyiségű peptidok lebontásához szükséges eleghető peptidáz mutatható ki).⁷

Enzimszubsztitúció coeliakiában

Felnőttkori coeliakiás betegekben ausztrál munkacsoport ellenőrzött, randomizált vizsgálatban tesztelte a coeliakiában hiányzó vagy hibás enzimeket tartalmazó, állatibél-eredetű kivonat szerepét.⁷ A vizsgálat során az enzimterápiának a tünetek befolyásolására, a szerológiai, illetve hisztopatológiai eltérésekre kifejtett hatását elemezték. A biopsziával igazolt gluténszenzitív enteropathiás betegek körében kismértékű gluténterhelést végeztek (13 g gluténbevitel 14 napon keresztül), majd kettős vak felmérés során a betegek egy része enzimkezelést, a másik csoport pedig placebót kapott. A tüneteket 10 héten át regisztrálták, majd a csoportok cseréjét (crossover) követően újabb 12 héten keresztül folytatták a megfigyelést. Az enyhé általános tünetek terén nem volt érdemi különbség a csoportok között, de a súlyosabb formákat összehasonlítva az enzimterápia

eredményeként szignifikánsan gyakoribb volt a tünetek javulása. A vizsgálat során a szerológiai markerek meghatározásával (IgA-anti tTG antitestek mérése a 0., 1., 2., 4., 6., 8., 12. héten, IgA és IgG AGA antitest titer regisztrálása a 0., 2., 4., 8. héten), valamint a Marsh-kritériumok alapján értékelt vékonybél-biopsziás leletek követésével összehasonlították az enzimpótlás, illetve a placebo hatásait a gluténterhelés időszaka során. A terhelés hatására az átlagos titernövekedés a placebo csoportban 5,6 U/ml, az enzimszubsztitúcióban részesülők esetében 4,0 U/ml volt. A gluténterhelés következtében kialakuló boholyatrófia, illetve a lamina propria lymphocytás infiltrációja volt az enzimerápiával kezelteknél leginkább javuló szövettani paraméter. A tTG antitest titerének növekedése nem korrelált a 4 legfőbb szövettani paraméterrel (boholyatrófia és kriptahiperplázia, az epithelsejtek pusztulása, intraepiteliális lymphocytosis, a lamina propria lymphoplasmocytás infiltrációja), illetve a szubjektív tünetekkel. Az enzimpótló kezelés és a GMD kombinációja a tünetek javulásához és a vékonybél szövettani struktúrájának regenerálódásához vezetett.⁷

Hasonló megállapítást tettek *Regan és mtsai*, akik 31 coeliakiás beteget vizsgálva igazolták, hogy exokrin pancreaselégtelenség társulása esetén a klinikai tünetek és a laboratóriumi paraméterek javulása a GMD és az enzimszubsztitúció társításának köszönhetően következett be.⁴³ A vizsgálatba bevont betegek közül 13-ban találtak CCK-stimulálást követően csökkent tripszin- vagy lipázválasztást. Szemikvantitatív immuncitokémiai vizsgálattal a vékonybél-nyálkahártya CCK-termelő sejtjeinek hiperpláziáját igazolták. A pancreas funkcionális eltérést az acinaris sejteknek a kórképhez társuló proteinmalnutritió által okozott atrófiájával magyarázták. Gluténmentes diéta hatására az enyhe és közepesen súlyos pancreaselégtelenség esetében (10/13) klinikai és biokémiai remisszió következett be. A fennmaradó 3 esetben súlyos pancreaselégtelenséget (<10%-os enzimszubsztitúció CCK-stimulálás után) észleltek. Gluténmentes diéta mellett ezen esetekben a megfelelő klinikai válasz csak az enzimszubsztitúció bevezetését követően volt elérhető.

Gyermekkorú coeliakia eseteiben újabb tanulmányok 20–40% körüli gyakoriságúnak találták az exokrin pancreaskárosodás előfordulását.^{8,9} *Caroccio és mtsai* vékonybélbiopsziával és szerológiai vizsgálatokkal diagnosztizált 46 coeliakiás gyereknél (átlagéletkor 2,5 év) követték a testsúly alakulását, illetve a pancreasműködés GMD hatására bekövetkező változását.⁷ A gluténszenzitív enteropathiás gyerekek egy részénél (17/46) lényegesen csökkent kimotripszinszintet mértek a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Ebben a csoportban 2 hónapos GMD hatására 1,23 kg-os, a normális exokrin pancreasműködésű 29 beteg körében 2,15 kg-os átlagos testsúlynövekedést észleltek. A testsúlynövekedés mértéke nem függött össze a diagnózis időpontjában észlelt életkorral és tápláltsági állapottal. A vizsgálat során azt találták, hogy a pancreaselégtelenség fennállása a

GMD bevezetését követően egy hónap elteltével is kimutatható volt a betegek egynegyedében.

Az enzimpótlás létjogosultságát és eredményességét vizsgálva ugyanazon olasz munkacsoport prospektív vizsgálat során GMD-t tartó coeliakiás gyerekek 20–30%-ában egy vagy több pancreaszim szintjét csökkentenek találta.⁹ *Caroccio és mtsai* kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálatban 40 coeliakiás gyerek (17 fiú, 23 lány) antropometriai adatait követték a betegség felismerésétől a GMD bevezetését követően 30, illetve 60 napig. Az exokrin pancreasműködést a szekretin-CCK stimulációt követően a pancreaszim térfogat- és pH-mérésével, valamint a bikarbonát-, lipáz-, foszfolipáz- és kimotripszinaktivitás meghatározásával mérték fel. A szubsztituált csoport tagjai GMD mellett 5000 IU lipáz-, 2900 IU amiláz-, 330 IU proteáztartalmú készítményt kaptak. A vizsgálat során az enzimpótlásban részesült gyerekeknél 30 nap elteltével a testsúly szignifikánsan nőtt, hasonló eredmény a kontrollcsoport tagjainál csak 60 nap GMD után volt észlelhető. Az átlagos testsúlynövekedés 30 nap elteltével 1131 g versus 732 g volt ($p < 0,006$), 2 hónap után 1820 g versus 1526 g testsúlynövekedést észleltek ($p < 0,1$). A súlyos exokrin hasnyálmirigy-elégtelenségben az enzimerápiával jelentősebb átlagos testsúlynövekedés volt elérhető ($p < 0,008$).

Összefoglalva, az exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség a kezeletlen coeliakiás betegek körében gyakori eltérés, amely miatt önmagában a GMD sok esetben hatástalan. A coeliakia felismerését követően a GMD bevezetésével együtt a vékonybél-nyálkahártya szerkezete és működése helyreállításig az enzimpótlás indokolt. Az alkalmazott dózisos a krónikus pancreatitishez hasonlóak, a kezelés időtartama gyermekeknél 1–3 hónap, felnőtt coeliakiásoknál 3–6 hónap. Az enzimpótló kezelés a GMD-hez társuló nehézségek mérséklődését, a jelentkező tünetek csökkenését, a vékonybél szövettani leletének normálissá válását, a komplikációk csökkenését eredményezheti. A kezelés hatékonyságának pontos felmérésére nagy esetszámú, multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálatok szükségesek.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetünket kifejezni dr. Michailovits Lehelnek a cikk írásához szükséges irodalmi adatok felkutatásában és áttekintésében nyújtott segítségért.

Irodalom

1. **Amman ST, Josephson SA, Toskes PP:** Acid steatorrhea: A simple rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; **92**: 2280-2284.
2. **Ansaldo N, Oderda G:** Exocrine pancreatic insufficiency in coeliac sprue. *Gastroenterology* 1981; **80**: 883-886.

3. **Barbezat GO, Hansen JDL:** The exocrine pancreas and protein-caloric malnutrition. *Pediatrics* 1968; **42:** 77-92.
4. **Besterman HS, Bloom SR, Sarson DL, Blackburn AM, Johnston DI, Patel HR, Stewart JS, Modigliani R, Guerin S, Mallinson CN:** Gut hormone profile in coeliac disease. *Lancet* 1978; **1:** 785-788.
5. **Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, Jones RW:** Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004; **328:** 322-323.
6. **Bloom SR, Polak JM, Besterman HS:** Gut hormone profile in coeliac disease: a characteristic pattern of pathology. In: McNicholl B, McCarthy CF, Fottrell PF (eds.): *Perspectives in coeliac disease*. Lancaster, UK: MTP Press, 1978; 399-411.
7. **Caroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavaiao F, Di Marco C, Balasamo V, Notarbartolo A:** Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten-free diet. *Gut* 1991; **32:** 796-799.
8. **Caroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Lorello D, Greco L, Soresi M, Notarbartolo A:** Pancreatic enzyme therapy in childhood coeliac disease. A double blind prospective randomized study. *Dig Dis Sci* 1995; **40:** 2555-2560.
9. **Caroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavaiao F, Lorello D, Soresi M, DiMartino D, Notarbartolo A:** Pancreatic insufficiency in coeliac disease is not dependent on the nutritional status. *Dig Dis Sci* 1994; **391:** 2235-2242.
10. **Carriere F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R:** Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993; **105:** 876-888.
11. **Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL:** Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; **343:** 200-203.
12. **Corazza GR, Andreani MR, Biagi F:** The smaller size of the „coeliac iceberg” in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32:** 917-919.
13. **Cornell HJ, Stelmasiak T:** Enzyme supplementation in coeliac disease. 11th Int. Symp. on coeliac disease. Belfast, N. Ireland. 28-30 April 2004. Abstract p. 196.
14. **Cornell H, Wieser H, Beliz HD:** Characterization of the gliadin-derived peptides which are biologically active in coeliac disease. *Clin Chim Acta* 1992; **213:** 37-50.
15. **De Vincenzi M, Luchetti R, Peruffo AD, Pogna NE, Gasbarinni G:** *In vitro* assessment of acetic acid soluble proteins (glutenin) in coeliac disease. *J Biochem Toxicol* 1996; **11:** 205-210.
16. **DiMugno EP, Go WL, Summerskill WHJ:** Impaired cholecystokinin-pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology* 1972; **63:** 25-32.
17. **DiMugno EP, Layer P:** Human exocrine pancreatic enzyme secretion. In: Go VL., (ed.): *The pancreas: biology, pathology and diseases*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993; 275-300.
18. **Field JM, Shewry PR, Mifflin BJ:** The purification and characterization of homologous high molecular weight storage proteins from grains of wheat, rye and barley. *Theor Appl Genet* 1982; **62:** 329-336.
19. **Gomez J, Moran CE, Maurino EC, Bai JC:** Exocrine pancreatic insufficiency in coeliac disease. *Gastroenterology* 1998; **114:** 621-623.
20. **Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverria R, Sugai E, Vazquez H, Maurino E, Bai JC:** Prevalence of coeliac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; **96:** 2700-2704.
21. **Groger G, Cherian L, Goebell H, Layer P:** Ileal inhibition and modulation of carbachol-stimulated proximal small intestinal motor functions in humans. *Z Gastroenterol* 1996; **34:** 791-794.
22. **Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJP, Sutanto E, Mallon D, Olynyk JK, Cullen DJE:** High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust* 2001; **175:** 247-250.
23. **Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan JM, Love AHG:** Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997; **350:** 1370.
24. **Keller J, Conrads H, Host JJ:** The ratios between pancreatic secretory enzymes are modulated by physiologic ileal lipid concentrations. *Pancreas* 1998; **17:** 442.
25. **Keller J, Runzi M, Goebell H, Layer P:** Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 1997; **272:** G632-637.
26. **Keller J, Van Krieken A, Goebell H, Layer P:** Differential responses of pancreatic secretion and intestinal motility to graded ileal nutrient perfusion. *Gastroenterology* 1997; **112:** 452.
27. **Kilander AF, Hanssen LE, Gilberg RE:** Secretin release in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1983; **18:** 765-769.
28. **Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, Gorácz G, Vámos A, Szabó T:** High prevalence of silent coeliac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; **28:** 26-30.
29. **Lankisch PG:** Functional tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; **14:** 9-20.
30. **Lankisch PG, Layer P:** Chronische pancreatitis: Update-Diagnostik und Therapie 2000. *Deutsches Arzteblatt* 2000; **97:** A2169-2177.
31. **Layer P, Go VL, DiMugno EP:** Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986; **251:** G475-80.
32. **Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H:** Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1995; **40:** 1074-1082.
33. **Layer P, Keller J, Lankisch A:** Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; **3:** 101-108.
34. **Layer P, Peschel S, Schelsinger T, Goebell H:** Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol* 1990; **258:** G196-201.
35. **Layer P, Von der Ohe MR, Holst JJ, Jansen JBMJ, Grandt D, Holtmann G, Goebell H:** Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology* 1997; **112:** 1624-1634.
36. **Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Hopfl P, Knip M:** Prevalence of coeliac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; **348:** 2517-2524.

37. **Mann NS:** Gallbladder and pancreatic dysfunction in coeliac disease. *Dig Dis Sci* 1995; **40:** 2380-2382.
38. **Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Bottazzo GF:** Subclinical coeliac disease in schoolchildren from Northern Sardinia. *Lancet* 1999; **353:** 37.
39. **Moreau H, Laugier R, Gargouri Y, Ferrato F, Verger R:** Human preduodenal lipase is entirely of gastric fundic origin. *Gastroenterology* 1988; **95:** 1221-1226.
40. **Pitchumoni CS:** Pancreas in primary malnutrition disorders. *Am J Clin Nutr* 1973; **26:** 374-379.
41. **Polak JM, Bloom SR, McCrossan MV:** Cholecystokinin abnormalities in coeliac disease (abstract). *Gastroenterology* 1978; **74:** 1079-1082.
42. **Read NW, McFarlane A, Kinsman RI, Bates TE, Blackhall NW, Farar GBJ, Hall JC, Moss G, Morris AP, O'Neill B, Welch I, Lee Y, Bloom SR:** Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. *Gastroenterology* 1984; **86:** 274-80.
43. **Regan PT, DiMagno EP:** Exocrine pancreatic insufficiency in coeliac sprue: cause of treatment failure. *Gastroenterology* 1980; **78:** 484-487.
44. **Slaff J, Jacobson D, Tillmann CR, Currington C, Toskes P:** Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984; **87:** 44-52.
45. **Sternby B, Holtmann G, Kelly DG, Di Magno EP:** Effect of gastric or duodenal nutrient infusion on gastric and pancreatic lipase secretion. *Gastroenterology* 1992; **102:** 292.
46. **Szathmári M, Tulassay T, Arató A, Bodánszky H, Szabó A, Tulassay Zs:** Bone mineral content and density in asymptomatic children with coeliac disease on a gluten free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13:** 1-6.
47. **Takács T, Pap Á, Varró V:** Újabb pancreasfunkciós próbák II. A szérum izoamiláz meghatározás. *Magyar Belorv Arch* 1986; **39:** 198-202.
48. **Takács T, Pap Á, Varró V:** Újabb pancreasfunkciós próbák III. A széket kimotripszin meghatározása. *Magyar Belorv Arch* 1987; **40:** 165-171.
49. **Tandon BN, George PK, Sama SK, Ramachandran K, Gandhi PC:** Exocrine pancreatic function in protein-calory malnutrition disorders. *Am J Clin Nutr* 1969; **22:** 1476-1482.
50. **Trier J:** Coeliac sprue. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds.): *Gastrointestinal disease*. Philadelphia: WB. Saunders, 1993; 1078-1096.
51. **van den Neuker A, Pestel, N:** Clinical use of acid steatoric. *Acta Paediatr* 1997; **86:** 466-469.
52. **van Heel DA, West J:** Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2005; **55:** 1037-1046.
53. **West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GK, Khaw KT:** Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; **52:** 960-965.
54. **Wieser H:** The precipitating factor in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; **9:** 191-207.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: szhajni75@yahoo.com

A KIMAGASLÓ TELJESÍTMÉNY

ALAPJA:

GYORSASÁG

ERŐ ÉS KITARTÁS



CONTROLLOC[®]
PANTOPRAZOL

A komplett PPI

Controlloc 40 mg bélben oldódó tabletták; ATC kód: A02BC02; Minőségi és mennyiségi összetétel: 1 db tabletták tartalma: 45,1 mg pantoprazol-nátrium sesquihidrát (megfelel 40 mg pantoprazolnak). Terápiás javallatok: H. pylori eradikáció fekélybetegségben két megfelelő antibiotikummal kombinálva, ulcus duodeni, ulcus ventriculi, reflux oesophagitis közepesúlyos és súlyos formái, Zollinger-Ellison-szindróma és egyéb körülmények. Adagolás: H. pylori fertőzés: 2x40 mg (antibiotikumokkal kombinálva) a., + napi 2 x 1000 mg amoxicillin, + napi 2 x 500 mg klaritromicin vagy b., + napi 2 x 500 mg metronidazol, + napi 2 x 500 mg klaritromicin vagy c., + napi 2 x 1000 mg amoxicillin, + napi 2 x 500 mg metronidazol. Ulcus duodeni, ulcus ventriculi és reflux oesophagitis: 1x40 mg. Súlyos májelégtelenségben másnaponta 1 tabl., beszűkült vesefunkció és idős kor esetén max. 40 mg/nap (kivéve H. pylori eradikáció időseknél). Alkalmazás: Szétrágás nélkül, egészben, kevés folyadékkal, étkezés előtt kell bevenni. Ellenjavallat: Túlérzékenység. Középsúlyos ill. súlyos máj-, ill. veseelégtelenség H. pylori eradikáció kombinációs kezelésében. Gyermekkor. Mellékhatás: Fejfájás, GI tünetek, allergiás reakció, émelygés, szédülés, látászavar (homályos látás). Szórványosan oedemaképződés, láz, depresszió, myalgia, májenzimek és Tg szint emelkedése. Pos adásával időbeli összefüggésben 1:1.000.000 gyakorisággal súlyos hepatocelluláris károsodást figyeltek meg. Gyógyszerkölcsonhatás: A pantoprazol befolyásolja egyes egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek (pl. ketokonazol) pH-tól függő felszívódását. Figyelmeztetés: A kezelés előtt ki kell zárni a gyomorfekélyt utánczó rosszindulatú daganat jelenlétét ill. a nyelőcső malignus megbetegedését. Súlyos májfunkciós zavarok esetén a májenzimeket rendszeresen ellenőrizni kell. Terhesség, szoptatás: Adása terhes nőnek v. szoptató anyának csak akkor indokolt, ha a várható előny a magzat, ill. csecsemő veszélyeztetettségét meghaladja. Rendelhetőség, kiszárazás: 14x műanyag tartályban, 28x műanyag tartályban, 14 db buborékfóliában, 28 db buborékfóliában. Alkalmazási előírás: OGYI-eng. száma: 16463/41/04. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást is!

NYCOMED

Altana Pharma Kft.
1146 Bp., Hermina út 17.
T: 471-9930 · F: 471-9940

AZ INTRAVÉNÁS PROTONPUMPAGÁTLÓK KLINIKAI ALKALMAZÁSA

Dr. Lakatos Gábor, Dr. Herszényi László, Dr. Pregun István, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest, Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Intravénás (iv.) protonpumpagátlók (PPI) alkalmazásával az orális adagolási módnál rövidebb idő alatt érhető el a kívánt mértékű savszekréció-gátlás. A parenterális út révén lehetőség van arra, hogy az intragasztrikus pH-t tartósan a neutrálshoz közeli tartományban tartsuk. A szerzők a PPI-k iv. alkalmazásával kapcsolatos újabb eredményeket foglalták össze. Iv. PPI ajánlott sikeres endoszkópos vérzéscsillapítást követően akut, nem varixeredetű felső emésztőrendszeri (NVFGI) vérzés kezelésében. A szerek csökkentik az újravérzés esélyét, a transzfúziós igényt, a műtétek számát és a kórházi tartózkodás idejét. Az iv. PPI fontos kezelési lehetőség savfüggő betegségekben, amikor a betegek valamilyen okból nem tudnak szájon át gyógyszerket bevenni. Közelmúltban megjelent adatok alapján a parenterális PPI-k más szerekkel összehasonlítva hatékonyabbnak bizonyultak intenzív ellátásban részesülő betegekben a stresszfekély megelőzésére. Az elmúlt évek során jelentős mennyiségű tapasztalat gyűlt össze az iv. PPI-k klinikai hatásaival kapcsolatban, az optimális adagolási mód azonban továbbra is vitatott. További vizsgálatok szükségesek a parenterális PPI-k biztonságosságának, illetve a szerek mortalitásra gyakorolt hatásának tisztázásához is.

Kulcsszavak: protonpumpagátló, intravénás, felső emésztőrendszeri vérzés, gastrooesophagealis refluxbetegség, stresszfekély, profilaxis

Lakatos G, Herszényi L, Pregun I, Tulassay Zs: CLINICAL APPLICATIONS OF INTRAVENOUS PROTON PUMP INHIBITORS

SUMMARY: Intravenous (IV) proton pump inhibition offers a faster way to achieve gastric acid suppression than oral administration. Through parenteral route of administration we have the possibility to maintain the intragastric pH near to neutral. The goal of authors was to review the findings of recent studies evaluating the clinical value of intravenous proton pump inhibitors (PPIs). IV proton pump inhibition is recommended in patients presenting with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (UGB) who have undergone successful endoscopic therapy. PPI therapy reduces the frequency of rebleeding, further need for surgery, transfusion requirements, and the length of hospital stay. Intravenous proton pump inhibition therapy represents an important treatment option for patients with acid-related diseases who are unable to take oral medications. Recent data suggest the superiority of intravenous PPIs in the prophylaxis of stress-related mucosal disease in critically ill patients, compared to other drugs. During the last years, many experience has been collected concerning the clinical effects of intravenous PPIs. However, optimal dosing regimen of PPIs is still controversial. Safety of intravenous PPIs and their effects on overall mortality rates also need further investigation.

Key words: proton pump inhibitor, intravenous, upper gastrointestinal bleeding, gastroesophageal reflux disease, stress ulcer, prophylaxis

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 23–30.

Az orális protonpumpagátlók (PPI) savszekréció-gátló hatása kedvező számos savfüggő betegség kezelésében. Bizonyos esetekben azonban a protonpumpagátlók parenterális alkalmazására is szükség lehet. Az intravénás készítményekről egyre több tapasztalat halmozódott fel, és mind jobban kirajzolódik a parenterális alkalmazás célszerűsége.

A parenterális PPI-vel az orális adagolási módnál rövidebb idő alatt érhető el a kívánt mértékű savszek-

réció-gátlás. Az intravénás út révén lehetőség van arra, hogy az intragasztrikus pH-t tartósan a neutrálshoz közeli tartományban tartsuk.

Magyarországon jelenleg az omeprazol, az esomeprazol és a pantoprazol hozzáférhető intravénás készítmény formájában, ismert azonban parenterálisan adható lansoprazol is.

A protonpumpagátlók hatásmechanizmusa

A PPI-k farmakológiailag prodrugok, az aktív metabolit kialakulásához savas környezet szükséges. Az orális PPI-ket saválló burok védi meg a gyomor savas közegében az idő előtti aktiválódásuktól. A nem-protonált előalakok a vékonybélbe jutva gyorsan felszívódnak. Felszívódásukat követően az orálisan és az intravénásan a szervezetbe juttatott PPI-k viselkedése között nincs különbség. Az előalakok a gyomor parietális sejteinek bazolaterális membránján át a sejtek citoplazmájába jutnak, majd a kanalikuláris térbe kerülnek, ahol a savas környezetben protonálódnak, ezáltal kémiaiilag aktiválódnak.⁵³ Az aktivált PPI-k a H⁺/K⁺ ATP-áz enzim (protonpumpa) ciszteintartalmú oldalláncjaihoz kötődnek, ezáltal felfüggesztik a pompa működését, ami a gyomorsav-szekréció gátlásához vezet.⁵² A pantoprazol kovalens kötést létesít a H⁺/K⁺ ATP-áz két ciszteinlánc között, ezáltal blokkolja az enzim működését.²⁰

Számos tanulmányban vizsgálták azt, hogy PPI kezelést követően mennyi idő múlva mutatható ki ismét a H⁺/K⁺ ATP-áz működése a gyomorban, ami összefügg a savszekréció újbóli megindulásával. Patkánykísérletekből ismertté vált, hogy az enzim gátlását követően folyamatosan zajlik a pumpák *de novo* szintézise. Ennek a folyamatnak a felezési ideje patkányban mintegy 54 óra.¹¹ Ha az új enzimek szintézise volna az egyedüli tényező, ami a pumpaműködés regenerálódásához vezet, az ATP-áz aktivitásnak hasonló nagyságú felezési idővel kellene újra megjelennie. A különböző PPI-k az ATP-áz enzimen eltérő helyén található ciszteinekhez kötődnek, ezáltal különböző erősségű kötések alakulnak ki.⁷ Omeprazol, esomeprazol és lansoprazol esetében a protonpumpák működésének visszatérése nem csupán az enzimek újraképződésének a következménye, hanem a kémiaiilag blokkolt pumpákban a kötések felbomlása is részt vesz a folyamatban. A pantoprazol esetében a savszekréció regenerálódása teljes egészében az újonnan termelt pumpák működésének az eredménye.⁴⁴

A PPI-k farmakokinetikája

Az orálisan, illetve intravénásan adagolt protonpumpagátlók farmakokinetikai tulajdonságaiban jelentős különbségek mutatkoznak (1. táblázat). Esomeprazol intravénás beadását követően kétszer nagyobb csúcskoncentrációt (C_{max}) mértek, és a plazmakoncentráció-idő függvény görbe alatti területét (AUC) 66–83%-kal nagyobbak találták, mint az orális készítménynél.⁵¹ Hasonló eredményeket találtak pantoprazol³ és lansoprazol⁹ esetén is. A PPI-k felezési ideje (T_{1/2}) kb. 1 óra, e tekintetben az orális és a vénás készítmények között nincs különbség egyik szer esetében sem.³ A PPI-k intravénás adagolása révén gyorsabban érhető el a kívánt plazmakoncentráció, és tartósabb ideig áll fenn az orális adagoláshoz képest. Az orális szerek biológiai hozzáférhetősége mindössze 78%-a a vénás készítményének.⁵¹

A vérben a PPI-k 97%-a plazmaproteinekhez kötött formában van jelen. A PPI-k a citokróm-oxidáz enzimrendszeren keresztül metabolizálódnak a májban. Az esomeprazol beadott dózisának kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A lansoprazol elsődlegesen az epével ürül, a pantoprazol pedig 71%-ban metabolitok formájában a vizelettel, 18%-ban az epével távozik.³

Child-Pugh A és B stádiumú májbetegségben nem változik jelentős mértékben a PPI-k farmakokinetikája, súlyos fokú májkárosodásban azonban számolnunk kell azzal, hogy a szerek kiürülése csökken, felezési idejük az eredeti többszörösére nyúlik meg, a PPI felhalmozódik a szervezetben.³ Ebben az esetben a dózis csökkentésére van szükség. Idősebb korban is változik a PPI-k felezési ideje, ennek azonban nincs gyakorlati jelentősége.

A veseműködés csökkenése befolyásolhatja a szerek metabolizmusát.³ Az utóbbi években egyre nagyobb figyelem kísérte a PPI-k lehetséges kóroki szerepét az akut tubulointersticiális nephritis (TIN) kialakulásában. Feltételezik, hogy az egész gyógyszercsoportra jellemző tulajdonságról van szó, mivel az összes kereskedel-

1. táblázat. Orális és intravénás esomeprazol farmakokinetikájának összehasonlítása⁵¹

	20 mg		40 mg	
	iv.	orális	iv.	orális
C _{max} az 1. napon (μmol/l)	3,32	0,78	6,77	2,97
C _{max} az 5. napon (μmol/l)	3,86	1,57	7,51	4,60
AUC az 1. napon (μmol/h/l)	3,40	1,86	9,88	5,94
AUC az 5. napon (μmol/h/l)	5,11	3,92	16,21	12,55
T _{1/2} (h)	1,05	1,12	1,41	1,38

C_{max}: csúcskoncentráció, AUC: plazmakoncentráció-idő függvény görbe alatti területe, T_{1/2}: felezési idő

mi forgalomban kapható PPI-vel kapcsolatban igazolták az összefüggést.¹² A TIN ritka, de fontos oka az akut veseelégtelenség kialakulásának. A PPI-k egyre szélesebb körű használata fokozott figyelmet igényel, korai diagnózissal és megfelelő kezeléssel megelőzhető a veseelégtelenség.

A PPI-k farmakodinámiája

Az aktuális intragasztrikus pH-t a parietális sejtek száma, illetve ezen belül az aktuálisan protonokat szekretáló sejtek hányada, az egyéb sejtek által termelt alkalikus szekrétum, a lenyelt nyál, a retrográd módon a gyomorba visszaáramló béltartalom, illetve a *Helicobacter pylori*-val fertőzöttekben az urea hidrolízise révén felszabaduló ammónia mennyisége határozza meg.¹⁸

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az erozív refluxoesophagitisben szenvedő betegek nyálkahártya-gyógyulási hajlama szorosan összefügg azzal, hogy átlagosan mennyi ideig sikerül az intragasztrikus pH-t 4 felett tartani.⁵ E paramétert gyakran használják a különböző savgátló szerek hatékonyságának összehasonlítására. Standard dózissal, orális PPI-k összehasonlító vizsgálatakor az esomeprazol bizonyult e tekintetben a leghatékonyabbnak azáltal, hogy a vizsgált betegekben az alkalmazás 5. napján átlagosan napi (az értékelhető mérési idő átlagosan 23,75 óra volt) 14 órán keresztül biztosított 4 feletti intragasztrikus pH-t. A >4 intragasztrikus pH lansoprazolnál 11,5 óra/nap, omeprazolnál 11,8 óra/nap, pantoprazol használatkor 10,1 óra/nap, rabeprazol esetében 12,1 óra/nap.³⁴ Intravénás esomeprazol 5 napos adását követően az 5. napon a gyomorban mért pH 20 mg-os dózis esetén a mérési idő 49,5%-ában, 40 mg-os dózis alkalmazásakor 66,2%-ban volt 4 felett.³

Az intravénás PPI-k alkalmazásának legjelentősebb területe vérző peptikus fekélyek esetén az újrárvzés megelőzése. A vérárvadás kezdeti szakaszában a vérlemezkék aggregációjához neutrális pH szükséges. Ha az intragasztrikus pH folyamatosan 6 alatt van, a fekélyalapot időlegesen fedő vérlemezkéből álló koagulum a sav és pepszin együttes hatására megemésztődik, ami újrárvzéséhez vezet.¹⁴ A vérrög stabilitásának megtartásához tartósan 6 feletti gyomor-pH szükséges.

A hisztamin₂ (H₂)-receptor-antagonisták az alkalmazás módjától (orális vagy vénás) függetlenül alkalmatlanok arra, hogy az intragasztrikus pH-t 24 óránál tovább e kritikus érték fölé emeljék.²⁴ Jól korrelál ezzel az eredménnyel, hogy az egyik legnagyobb intravénás H₂-receptor-antagonistákkal végzett tanulmányban iv. famotidin nem javította szignifikánsan a vérző peptikus fekélybetegekben sem az újrárvzés arányát, sem a sebészeti beavatkozások szükségességének a számát, sem a mortalitást.⁵⁰

Lényeges azonban az is, hogy miképp történik a gyógyszerek adagolása. Időszakosan, bolusok formájában adva sem az orális, sem a vénás PPI-k nem fejtik ki a kellő mértékű hatást. Ennek az az oka, hogy a

szerek felezési ideje rövid (hosszvetőlegesen 1 óra), és gátló hatásukat csak a stimulált parietális sejteken fejtik ki. A nem stimulált fedősejtek, amelyekben az inaktív protonpumpák a citoplazmában, tubulovesiculumokban helyezkednek el, nem gátoltak. Amint a gyógyszer kiürül a szervezetből, ezek a sejtek készek a működésre. A teljes savszekréció gátláshoz a protonpumpagátlónak egyensúlyi koncentrációt kell elérnie a szekretoros kanalikulusokban, hogy a serkentő (étel, gasztrin, hisztamin) hatásra aktiválódó tartalék, valamint a folyamatosan szintetizálódó új protonpumpák is gátlódjanak.

A folyamatos, csaknem teljes savszekréció-gátlás jelenleg ismert leghatásosabb módja az, ha a PPI-t bolus injekcióban, majd ezt követő folyamatos infúzióban adjuk. Egy vizsgálatban folyamatos infúzióban adott omeprazol (80 mg telítő dózis, majd 8 mg/óra perfúzorban), intermittálva adagolt intravénás omeprazol (80 mg bolus injekció, majd 6 óránként 40 mg bolusban), folyamatos infúzióban adott ranitidin (50 mg telítő dózis, majd 0,25 mg/kg óránként) és intermittálva adagolt intravénás ranitidin (6 óránként 100 mg) egészséges önkéntesek intragasztrikus pH-jára gyakorolt hatását hasonlították össze.³⁵ A folyamatosan adott intravénás omeprazol bizonyult a leghatásosabbnak a gyomor pH értékének tartósan 6 felett tartásában.

Egy másik vizsgálatban az önkénteseknek 8 óránként adott 40 mg intravénás PPI hatására, a 48 órás vizsgálati idő mindössze 1%-ában emelkedett az intragasztrikus pH 6 fölé.⁸

A bevezető injekció beadásának az ideje is lényeges. Amikor a bevezető 80 mg bolus pantoprazol injekciót 2 perc alatt adták, majd ezt követően 8 mg/óra dózissal folyamatos infúzió történt, a mérési idő 84%-ban mérték 6 feletti pH-t. Jólal kevésbé volt hatásos a folyamatos infúzió, ha 2 óra alatt adták a 80 mg-os telítő dózist.

Az optimális dózist keresve egy tanulmányban 6 és 8 mg/óra dózissal folyamatos pantoprazol infúzió savszekréció gátló hatását hasonlították össze. A nagyobb dózissal PPI esetén az intragasztrikus pH értéke a 48 órás vizsgálati idő lényegesen nagyobb hányadában volt 6 felett (a 6 mg/óra esetén 47%-ban, a 8 mg/óra adagolás mellett 64%-ban), és kisebb ingadozást mutatott a különböző betegek között.⁴⁹

A vizsgálatok eredményeit összefoglalva, az a következtetés vonható le, hogy a neutrális intragasztrikus pH elérésének legcélravezetőbb módja az, ha az intravénás PPI-eket 80 mg bolus injekciót követően 8 mg/óra dózisban adjuk.

Kérdéses, hogy van-e különbség az orális és a vénás készítmények savszekrécióra kifejtett gátló hatásának mértékében? Számos vizsgálat eredménye alapján úgy tűnik, hogy intermittáló adagolás esetén nincs. Standard dózissal orális és intravénás PPI savszekrécióra kifejtett hatásának összehasonlításakor nem találtak különbséget a gyomor pH értékeiben az adagolás függvényében.¹⁵

A PPI-k mellékhatásai, gyógyszer-interakciók

A gyomor pH értékének megváltoztatása révén a PPI befolyásolja néhány más gyógyszer felszívódását. Magasabb intragasztrikus pH-n például csökken a ketokonazol, az ampicillin és bizonyos vaskészítmények felszívódása, a benzilpenicilliné viszont nő.³ Esomeprazol és warfarin együttes adásakor az INR és a protrombinidő értékének jelentősebb emelkedését tapasztalták. Az INR értékének gondosabb ellenőrzése tanácsolt azokban a betegekben, akik ezt a gyógyszer-kombinációt kapják.³ A PPI-k használatával kapcsolatos egyéb, klinikai jelentőségű gyógyszer-interakció nem ismert.

A PPI ellenjavallt akkor, ha a hatóanyaggal vagy valamely vivőanyaggal kapcsolatban hiperszenzitivitás lép fel (2. táblázat).

Az intravénás protonpumpagátlók klinikai alkalmazása

A protonpumpagátlók parenterális alkalmazására elsősorban olyan hospitalizált betegekben van szükség, akik nem tudnak szájon át gyógyszereket bevenni. PPI parenterális adagolása szükséges akut, nem varixeredetű felső emésztőrendszeri (NVFGI) vérzés esetén, illetve az intenzív terápiában stresszfekélyek megelőzésére. Az intravénás adagolás ajánlott súlyos gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD), illetve Zollinger–Ellison-szindróma (ZES) bizonyos eseteiben is (3. táblázat).

Heveny, nem varixeredetű felső gasztrointesztinális vérzések

Sikeres endoszkópos vérzéscsillapítást követően az esetek kb. 20%-ában a vérzés kiújul,⁸ döntő többségben az újravérzés az első 24–48 órában jelentkezik. A sürgősségi endoszkópia elvégzésekor a fekélyalap megítélése döntő prognosztikus faktor a vérzés kiújulása szempontjából. A primer hemosztázist elérő Forrest Ia, Ib, valamint a IIa típusú fekélyekben az újravérzés kockázata 30–50%, míg tapadó koagulum esetén (Forrest IIb) ennél kisebb: 5–15%.^{23,32,37} Forrest III stádiumban gyakorlatilag nem kell számolni a vérzés kiújulásával. Az időskor, egyéb társbetegségek,

illetve véralvadási zavarok jelenléte növeli az újravérzés kockázatát.

A vérzések kiújulási arányának csökkentésére többféle lehetőség adódik. Az újravérzés szempontjából fokozott kockázatú csoportba tartozó betegeknel (pl. látható ércsonk a fekélyalapon) második (second-look) endoszkópia során alkalmazott kezelés szignifikánsan csökkenti a vérzés kiújulásának esélyét, azonban a módszer költséges és nem veszélytelen.^{40,45} Másik lehetőség a vérzés kiújulásának csökkentésére a fekélyalapot időlegesen lezáró vérrög stabilitásának növelése farmakológiai módszerekkel.

A véralvadási folyamat kezdeti lépéseként a thrombocyták aggregációja révén vérlemezkékből álló vörösrög (úgynevezett örrög) képződik, amely néhány óráig alkalmas a vérzés felfüggesztésére. Az örrög a véralvadási kaskád előremenetele során fibrinháló révén stabilizálódik, kialakul a fehér rög, amely biztonsággal zárja a fekélyalapot. *In vitro* vizsgálatok eredményei alapján ismert, hogy a vérlemezkék aggregációjához neutrális pH az optimális. Ha a pH értéke 5,9-nél kisebb, gyakorlatilag nem megy végbe a thrombocyták aggregációja.¹⁴ Savas közegben aktiválódik a pepszinogén, és az ennek eredményeként kialakult pepszin megemésztja a frissen képződött vérrögöt.⁶ A csökkent pH kedvez a plazminmediált fibrinolízisnek, amely gátolja a vérlemezkékből álló rögök átalakulását stabil fibrinrögökké. Az újravérzés kockázatának csökkentéséhez olyan szerre van tehát szükség, amely az intragasztrikus pH értékét tartósan 6 felett tartja.

In vitro vizsgálatok során bizonyítást nyert, hogy vérző fekélyekben, a fekélyalapot elzáró vérrög kialakulása, illetve annak stabilitása pH-függő folyamat. Az intragasztrikus pH gyógyszeres befolyásolása logikus megoldásnak tűnt az újravérzések számának csökkentésében. Egy vizsgálat során azokban a peptikus fekélyből vérző betegekben, akikben az endoszkópos kezelést követő 3 napban a gyomor átlagos pH-ja 6 felett volt, szignifikánsan kisebb hányadban láttak újravérzést, mint abban a csoportban, amelyben az átlagos intragasztrikus pH 6 alatti volt.¹⁶ Úgy tűnik, hogy a gyomor vegyhatásának befolyásolása tehát nem csupán elméleti megfontolások alapján csökkenti a vérzés kiújulását, hanem a gyakorlatban is.

2. táblázat. A protonpumpagátlók kémiai összetevői³

	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol
Kémiai szerkezet			
Benzimidazol	X	X	X
Összetevők			
Dinátrium-edetát	X		X
Mannitol		X	
Meglumin		X	
Nátrium-hidroxid	X	X	X

3. táblázat. A PPI parenterális alkalmazásának javallatai³⁶

1. Akut, nem varixeredetű felső emésztőrendszeri vérzés
2. Az újravérzés megelőzése peptikus fekélybetegségben
3. Stresszfekély profilaxisa
4. GERD-betegek, akikben az orális adagolásról parenterálisra kell áttérni
5. ZES-betegek, akikben az orális adagolásról parenterálisra kell áttérni
6. Anesztézia indukciója

Az intragasztrikus pH tartós neutralizálásában sem az antacidumok, sem az antikolinerg szerek nem bizonyultak hatékonynak. A '90-es évek elejéig a H₂-receptor-antagonisták (H₂RA) jelentették a NVFGI vérző betegek gyógyszeres kezelésének az alapját. 1984 és 2000 között összesen 32 randomizált tanulmányban vizsgálták a H₂RA-k (cimetidin, ranitidin, famotidin) hatékonyságát placebokontrollal összehasonlítva.²⁹ A vizsgálatok során alkalmazott módszerek jelentős különbségeket mutattak, többségében nem történt primer endoszkópos vérzéscsillapítás, és számos esetben a betegszám is csekély volt, ami nagymértékben nehezíti az eredmények értékelését.

Az egyik legnagyobb intravénás H₂RA-kal végzett tanulmányban 1005 beteg vizsgálata során iv. famotidin nem javította szignifikánsan a vérző peptikus fekélybetegségben sem az újrávérzés arányát, sem a sebészeti beavatkozások szükségességének a számát, sem a mortalitást.⁵⁰

A Levine és mtsai által végzett metaanalízisben hasonló eredményeket találtak a H₂RA-kezelésnek a vérző peptikus fekélybetegségre gyakorolt hatásáról.²⁹ A metaanalízisben a gyomorfekélyből vérzőknél a H₂RA-k csökkentették az újrávérzések és a sebészi kezelés szükségességének a számát, nyombélfekélyben azonban nem találtak különbséget a kezelt és a nem kezelt csoportban. Egyik alcsoportban sem csökkent a betegek mortalitása.

Elméleti megfontolások és farmakodinamikai vizsgálatok alapján a PPI-k a H₂-receptor-antagonistáknál hatékonyabbak az intragasztrikus pH-nak tartósan a neutrálisoz közeli értéken tartásában.

Khuroo és mtsai orális (2×40 mg/nap, 5 napig) omeprazol hatását vizsgálták 220 vérző fekélybetegben placebokontrollal összehasonlítva.²³ Az omeprazollal kezeltékben 10,9%-ban fordult elő újrávérzés, szemben a placebo csoport 36,4%-os újrávérzési arányával. Sebészi kezelés 7,3%-ban vált szükségessé a kezelt csoportban, míg 23,6%-ban a nem kezelt betegekben. A transzfúziók aránya szintén szignifikánsan kisebb volt a PPI-vel kezelt betegekben. A mortalitás nagyobb volt ugyan a placebo csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns.

Számos további vizsgálatban igazolták, hogy NVFGI vérzés esetén a PPI-k használata csökkenti az újrávérzés esélyét, a transzfúziós igényt, a műtétek számát és a kórházi tartózkodás idejét.^{17,19,31} A PPI-k hatását vizsgáló tanulmányok többségét Ázsiában végezték. Ismert, hogy az ázsiai egyének gyomrában a parietális sejtek száma jóval kisebb, és emiatt a savgátló szerek is hatékonyabbak.^{1,22} Egy közelmúltban megjelent metaanalízisben a PPI-k Ázsiában hatékonyabbnak bizonyultak vérző fekélyek kezelésében, mint Nyugat-Európában és Észak-Amerikában.²⁸

A PPI-k endoszkópos vérzéscsillapítás nélkül, önmagukban alkalmazva is szignifikánsan csökkentették az újrávérzések számát.²³ Önálló alkalmazásuknál azonban hatékonyabbnak bizonyult az endoszkópos vérzéscsilla-

pítást követő használatuk.⁴⁷ A vérző fekélyek kezelésében a PPI-k az endoszkópos vérzéscsillapítás mellett, adjuváns terápia formájában ajánlottak.

A vérző fekélyekben alkalmazott PPI kezelés rendjét a 4. táblázat foglalja össze.

A bolust követő folyamatos infúzió alkalmazása klinikai vizsgálatokban valóban szignifikánsan csökkentette az újrávérzések számát, azonban az adagolási mód nem bizonyult hatékonyabbnak az intermittálva adagolt (reguláris-dózisú) iv. PPI-k ez irányú hatásánál. Lau és mtsai újrávérzés szempontjából fokozott kockázattú (Forrest Ia–IIb) betegeket kezeltek reguláris, illetve nagy dózisú parenterális PPI-vel. Nem találtak szignifikáns különbséget az adagolási módok között az újrávérzés arányában. A sebészeti beavatkozások száma, a transzfúziók szükségessége, illetve a kórházi tartózkodás hossza szintén nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.²⁷ Schonekas és mtsai hasonló eredményre jutottak. A nagy, illetve a reguláris dózisú PPI kezelés összehasonlításakor nem találtak szignifikáns különbséget az újrávérzések arányában, a transzfúzió szükségességében, illetve a mortalitásban.⁴² Nem áll rendelkezésre irodalmi adat, amely magyarázná a különböző adagolási módok pH-ra gyakorolt hatása, és a klinikai eredmények közötti ellentmondást. További vizsgálatok szükségesek a kérdés tisztázására.

Számos tanulmány igazolta, hogy az orális PPI-k hatásosak vérző peptikus fekélybetegség kezelésében.^{17,19,23} Az orális és a parenterális PPI-k klinikai hatásait összehasonlító adat nem áll rendelkezésre.

Peptikus fekély-eredetű vérzés esetén a betegek haláloka csupán egyharmad részben vezethető vissza a vérző fekélyre, a mortalitás háttérében kétharmad részben társuló megbetegedések állnak.^{13,25} Egy metaanalízisben, vérző peptikus fekélybetegség mortalitásának vizsgálatok a halálok 65,4%-ban nem fekélyeredetű volt.²² Abban a betegcsoportban, akik PPI kezelésben részesültek, szignifikánsan nagyobb volt a társbetegségekre visszavezethető halálozás. Ez meglepő eredmény, hiszen a vérzés korai megszüntetésétől azt várnánk, hogy hemodinamikailag kedvező hatást gyakorol a kardiovaszkuláris rendszerre, a vesékre, a májra, illetve az agyra. A PPI-k nem fekélyeredetű halálozásra gyakorolt hatását korábban egyetlen tanulmány sem vizsgálta.

A metaanalízisben összehasonlították az orális és a parenterális PPI-k mortalitásra gyakorolt hatását is. Az orális készítmények csökkentették, az intravénások azonban növelték a halálozást. Ez utóbbi háttérében elsősorban a nem fekélyeredetű mortalitás növekedése állt.

4. táblázat. A kezelési ajánlás akut fekélyvérzésben³⁸

1. 40–80 mg PPI iv. bolusban
2. 72 órán át 8 mg/óra PPI infúzióban
3. A harmadik nap után per os standard dózisú protonpumpagátló

A vese és az erek simaizomsejtjeiben a H⁺/K⁺ ATP-áz nagy mennyiségben van jelen. A PPI-k használata a vesefunkció csökkenéséhez, akut tubulointersticiális nephritis kialakulásához vezethet (lásd korábban). A pumpa működésének a gátlása a simaizomsejtben az intracelluláris pH csökkenéséhez vezet, ami vazokonstriktiót eredményez.²⁶ Felvethető, hogy a parenterálisan adott PPI-k vese-hatása ezen a mechanizmuson keresztül valósul meg. A vesefunkció monitorozása ajánlott a kezelés alatt.

A retina végartériáiban a PPI-k hasonló mechanizmussal vazokonstriktiót, illetve következményes ischaemiát idézhetnek elő, ami látásromláshoz vezethet. Néhány betegben párhetes omeprazol-kezelést követően anterior ischaemiás opticus neuropathia alakult ki.⁴² Egy újabb, 95000 fős populációra kiterjedő farmakoepidemiológiai vizsgálatban ugyanakkor nem találtak összefüggést az omeprazol-terápia és a látásromlás között.³⁹

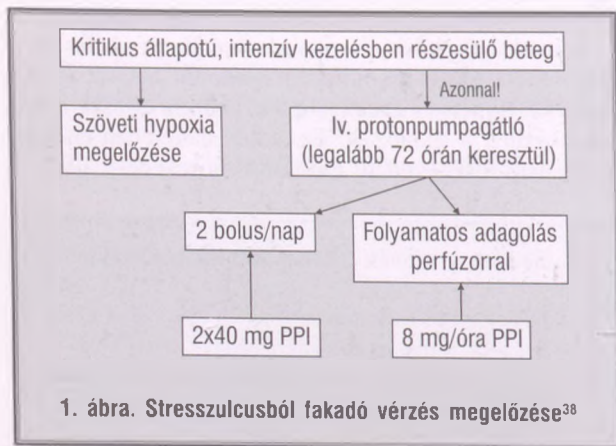
A fentiekkel szemben egy újabb, nagy esetszámú tanulmányban (canadian Registry on nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy – RUGBE4 vizsgálat), a parenterálisan adott PPI-k az újravérzés csökkentésén túl szignifikánsan mérsékeltek a mortalitást is nagy kockázatú betegekben.

Mindenképpen további vizsgálatok szükségesek a PPI-k mortalitásra, kiemelten a nem fekélyeredetű halálzásra gyakorolt hatásainak tisztázásához.

Intravénás protonpompagátlók alkalmazása gastrooesophagealis refluxbetegségben (GERD)

Számos tanulmányban vizsgálták a PPI-k orális és parenterális formáinak hatékonyságát GERD-ben. A különböző adagolási módok között sem a savszekréció gátlása,⁵¹ sem a refluxos panaszok,¹⁰ sem az oesophagitis gyógyulási hajlama tekintetében nem találtak különbséget.⁴¹

Vizsgálták azt is, hogy amikor orális PPI terápiát követően parenterális adagolásra tértek át, a váltást követően változott-e a savszekréció gátlásának mértéke. A vizsgálatok során sem a BAO sem a MAO értékében nem következett be változás.³



Mivel az orális és az iv. PPI-k egyformán hatékonyak GERD-ben, kizárólag olyan esetekben (például hányás, kooperáció hiánya, vagy olyan kórképek, mint appendicitis, gastroenteritis, pancreatitis) indokolt a szerek parenterális adagolása, amikor a betegek nem tudnak szájon át gyógyszereket bevenni.

Az intravénás PPI-k alkalmazása Zollinger-Ellison-szindróma kezelésében

ZES-ben a gyomorsav-szekréció gátlására a PPI-k bizonyultak a leghatékonyabbnak. A terápiás cél intakt gyomrú beteg esetén a BAO értékének 10 mEq/óra, míg gasztrektómián átesett beteg esetén 5 mEq/óra alatt tartása.³³

A vizsgálatok során a parenterális adagolási mód alkalmasnak bizonyult a ZES-ben felállított terápiás követelmények biztosítására.³⁰ A GERD-hez hasonlóan a PPI-k intravénás adagolása azoknak a betegekben ajánlott, akik a körülmények folytán nem vehetnek be szájon át gyógyszereket, illetve azoknak, akiknek a parenterális adagolás által biztosított nagyfokú és tartós savszekréció-gátlásra van szükségük.⁴⁸

Stresszfekély profilaxisa

A nyálkahártya-léziók kialakulásának megelőzéséhez az az optimális, ha az intragasztrikus pH-t közel neutráli (pH: 5–6) tartományban sikerül tartanunk. Számos helyen parenterális H₂-receptor-antagonistákat és sucralfatot alkalmaznak a stresszfekély kialakulásának megelőzésére, annak ellenére, hogy ezek a szerek nem alkalmasak az optimális gyomor-pH biztosítására.⁴⁶ Erre a célra a folyamatos infúzióban adagolt intravénás PPI-k a leghatékonyabbak.

Intenzív ellátásban részesülő betegek stresszfekélyből származó vérzésének megelőzésére az iv. PPI-k egyértelműen előnyösek bizonyultak iv. ranitidinnel és sucralfatkezeléssel összehasonlítva.² A PPI-kezelés az alacsony intramukozális pH kialakulását követően adva azonban hatástalan, éppen ezért a kezelést minél korábban, lehetőleg az intenzív terápia megkezdésével egyidejűleg célszerű elkezdni (1. ábra).³⁸

Irodalom

- Ahmed SZ, Khuroo MS, Ismail SM: Minimal dose of histamine acid phosphate (H.A.P.) for maximal gastric acid secretion in subjects from Kashmir. J Assoc Physicians Ind 1975; 23: 321-325.
- Azevebo JR, Soares MG, Silva C, Palacio G: Prevention of stress ulcer bleeding in high risk patients; comparison of three drugs. Crit Care Med 1999; 27: A145.
- Baker DE: Intravenous proton pump inhibitors. Rev Gastroenterol Disord 2006; 6(1): 22-34.

4. **Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, Rahme E, Toubouti Y, Martel M, Chiba N, Fallone CA; RUGBE Investigators:** The Canadian registry on nonvariceal upper gastrointestinal bleeding and endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; **1238-1246**.
5. **Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH:** Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; **51:** 59-67.
6. **Berstad A:** Does profound acid inhibition improve hemostasis in peptic ulcer bleeding? *Scand J Gastroenterol* 1997; **32:** 396-398.
7. **Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM:** Sites of reaction of the gastric H,K ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; **272:** 22438-22446.
8. **Brunner G, Luna P, Hartmann M, Wurst W:** Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996; **69:** 225-231.
9. **Freston JW, Pilmer BL, Chiu YL, Wang O, Stolle JC, Griffin JS, Lee CO:** Evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19:** 1111-1122.
10. **Fumagalli I, Klein M, Fischer R:** Comparison of intravenous with oral pantoprazole in symptom relief and healing of reflux esophagitis (Abstract). *Gastroenterology* 1998; **114(4pt2 suppl):** G0515.
11. **Gedda K, Scott D, Besancon M, Lorentzon P, Sachs G:** Turnover of the gastric H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1995; **109:** 1134-1141.
12. **Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD:** Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4(5):** 597-604.
13. **Gilbert DA:** Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990; **36:** S8-13.
14. **Green FW, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH:** Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; **74:** 38-43.
15. **Hartmann M, Ehrlich A, Fuder H, Luhmann R, Emeklibas S, Timmer W, Wurst W, Lucker PW:** Equipotent inhibition of gastric acid secretion by equal doses of oral or intravenous pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12:** 1027-1032.
16. **Hsieh YH, Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, Wang K, Lo WC, Chang FY, Lee SD:** Poor responders to intravenous omeprazole in patients with peptic ulcer bleeding. *Hepatogastroenterology* 2004; **51:** 316-319.
17. **Javid G, Masoodi I, Zargar SA, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Sodhi JS:** Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001; **111:** 280-284.
18. **Julapalli VR, Graham DY:** Appropriate use of intravenous proton pump inhibitors in the management of bleeding peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 2005; **50(7):** 1185-1193.
19. **Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, Roozitalab S, Mostaghni AA, Merat S, Alizadeh-Naini M, Yarmohammadi H:** Effect of oral omeprazole in reducing rebleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17:** 211-216.
20. **Khan K:** Pharmacologic treatment of hypersecretory disorders. *Resident Reporter* 2000; **5:** 23-28.
21. **Khuroo M, Khuroo MS, Farahat KLC, Kagevi IE:** Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; **20:** 11-25.
22. **Khuroo MS, Verma SL:** Gastric secretory pattern in normal subjects and duodenal ulcer patients in Kashmir. *J Ind Med Assoc* 1974; **63:** 185-7.
23. **Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, Sodhi JS:** A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997; **336:** 1054-1058.
24. **Labenz J, Peitz U, Leusing C, Tillenburg B, Blum AL, Borsch G:** Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study. *Gut* 1997; **40:** 36-41.
25. **Laine L, Peterson WL:** Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; **331:** 717-25.
26. **Langman MJS:** Problems in assessing pharmacologic treatment of acute upper gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology* 1990; **37(Suppl. 1):** 29-30.
27. **Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC:** Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; **343:** 310-316.
28. **Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW:** Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia – a post hoc analysis from the Cochrane collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **21:** 1055-1061.
29. **Levine JE, Leontiadis JI, Sharma VK, Howden CW:** Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16:** 1137-1142.
30. **Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, Soffer EF, Forsmark C, Modlin IM, Walsh JH, Beg M, Bochenek W, Metz DC:** Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger–Ellison syndrome. *Gastroenterology* 2000; **118:** 696-704.
31. **Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY:** A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998; **158(1):** 54-58.
32. **Marmo R, Rotando G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipoletta L:** Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003; **57:** 62-67.

33. Metz DC, Benya RV, Fishbeyn VA, Pisegna JR, Orbuch M, Strader DB, Norton JA, Jensen RT: Prospective study of the need for long-term antisecretory therapy in patients with Zollinger-Ellison syndrome following successful curative gastrinoma resection. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; **7**: 247-257.
34. Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M: Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 2616-2620.
35. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, Gut A, Halter F, Husler J, Inauen W: Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 351-357.
36. Pisegna JR: Pharmacology of acid suppression in the hospital setting: Focus on proton pump inhibition. *Crit Care Med* 2002; **30**(6): 358-361.
37. Quan C, Talley NJ: Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; **2950-61**.
38. Rác I: A gastroduodenalis fekélyek akut vérzéseinek diagnosztikája és terápiája; a stresszfékély profilaxisa. *LAM* 2004; **14**(1): 19-25.
39. Rodriguez LAG, Mannio S, Wallander MA: Ocular safety of antiulcer drugs. *Lancet* 1995; **345**: 1059-1006.
40. Saed ZA, Cole RA, Ramirez FC, Schneider FE, Hepps KS, Graham DY: Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 1996; **28**: 288-294.
41. Schneider H, van Rensburg C, Schmidt S: Esomeprazole 40 mg provides safe and effective healing of erosive esophagitis whether administered as an intravenous (IV) injection, an IV infusion or orally. (Abstract) *Gut* 2003; **52**(Suppl. VI): A126.
42. Schonekas HA, Ahrens A, Pannewick U: Comparison of two doses of intravenous pantoprazole in peptic ulcer bleeding. (Abstract). *Can J Gastroenterol* 1999; **13**(Suppl B): 154B.
43. Schonhofer PS, Werner B, Troger U: Ocular damage associated with proton pump inhibitors. *BMJ* 1997; **314**: 1805.
44. Shin JM, Sachs G: Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002; **123**(5): 1588-1597.
45. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, Vakil NB: Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the costeffectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 86-97.
46. Stollman N, Metz DC: Pathophysiology and profilaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005; **20**(1): 35-45.
47. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Yung MY, Leung WK, Wu JC, Ng EK, Chung SC: The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcer with nonbleeding visible vessels or adherent clots. A randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 237-243.
48. Tomassetti P, Salomone T, Migliori M, Campana D, Corinaldesi R: Optimal Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome and Related Conditions in Elderly Patients. *Drugs Aging* 2003; **20**(14): 1019-1034.
49. Van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A, Venter L, Theron I, Lühmann R, Wurst W: Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 2635-2641.
50. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, Freemantle NP, Langman MJ: Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 1992; **340**: 1058-1062.
51. Wilder-Smith CH, Bondarov P, Lundgren M, Niazi M, Rohss K, Ahlboom H, Nyman L: Intravenous esomeprazole (40 mg and 20 mg) inhibits gastric acid secretion as effectively as oral esomeprazole: results of two randomized clinical studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 191-197.
52. Wolfe MM, Sachs G: Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; **118**: 9-31.
53. York MR: Proton pump inhibitors: An overview. *Resident Reporter* 1999; **4**: 15-20.

Levelezési cím: Dr. Lakatos Gábor
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: lakagab@yahoo.com

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK PATOGENEZISE

Dr. Lakatos Gábor, Dr. Herszényi László, Dr. Miheller Pál, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest, Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A huszadik század második felében Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban a gyulladós bélbetegségek (IBD) prevalenciája ugrásszerűen növekedett. A nyugatias életmód terjedésével a betegség a világ más országaiban is egyre gyakoribbá válik. Bár a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) etiológiája továbbra sem ismert minden részletében, az elmúlt években jelentős előrelépés történt e betegségek patogenezisének megértésében. A mukozális immunrendszer hibás működése eredményeként elvesz a bél kommenzális baktériumaival szembeni tolerancia, ami túlzott és ellenőrizhetetlen gyulladós reakcióhoz vezet a bélfalban. Úgy tűnik, hogy ebben a folyamatban a veleszületett immunitás kiemelt szerepet játszik. Fontosak az IBD genetikájával kapcsolatos új eredmények is. Az elmúlt években számos lehetséges molekuláris célpontot azonosítottak a kezelés számára.

Kulcsszavak: gyulladós bélbetegség, patogenezis, veleszületett immunitás, genetika, baktériumok

Lakatos G, Herszényi L, Miheller P, Tulassay Zs: THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: The prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) rapidly increased in Europe and North America in the second half of the twentieth century and is becoming more common in the rest of the world, as different countries adopt Western lifestyle. Although the exact etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis remain uncertain, during the last few years significant advances have been achieved in the understanding of the pathogenesis of these conditions. Defects of the mucosal immune system lead to loss of tolerance to enteric commensal bacteria, resulting in an exaggerated and uncontrolled inflammatory reaction of the intestinal wall. The innate immune system seems to play a key role in this process. Important new insights have been gained relating the genetics of IBD. Genetic data accrued in recent years identified a number of potential molecular targets for therapeutic intervention.

Key words: inflammatory bowel disease, pathogenesis, innate immunity, genetics, bacteria

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 31–40.

A huszadik század második felében Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban a gyulladós bélbetegségek (IBD) prevalenciája ugrásszerűen növekedett. A nyugatias életmód terjedésével a betegség a világ más országaiban is egyre gyakoribbá válik.³⁸

Az IBD etiopatogenezise vitatott. Valamilyen hatásra (mikrobiális, ételből származó, illetve saját antigén, toxin) a bélnyálkahártya gyulladása alakul ki. A gyulladós reakciót élettani körülmények között a szervezet ellenőrzi. A szabályzó mechanizmusok nem megfelelő működése esetén a gyulladós kaszkád ellenőrizhetlenné válik, kóros válasz jön létre. Különböző fizikai védő mechanizmusok (bélperisztaltika, nyák, mikrovillusok, epithelsejtek közötti tight junction-ok) révén a kontroll már a kiváltó hatás szintjén megvalósul. A biológiai kontroll részben keringő sejtadhéziós molekulák, illetve humorális tényezők (defenzinek, laktoferin, lizozim, peroxidáz) révén érvényesül, a legnagyobb

szerepe azonban az immunrendszernek van. Az elmúlt évek kutatásai alapján úgy tűnik, hogy a természetes (veleszületett) immunitás hibái legalább annyira fontosak az IBD etiopatogenezisében, mint a szerzett immunrendszer eltérései.

Mai felfogásunk szerint a gyulladós bélbetegségek genetikailag fogékony egyénben környezeti, elsősorban enterális, mikrobiális antigénekre adott diszregulált mukozális immunválasz révén alakulnak ki. A betegség, illetve a fenotípus kialakításában környezeti és gazdaszerkezeti tényezők egyaránt részt vesznek (1. táblázat).

Környezeti tényezők

Epidemiológiai vizsgálatok során számos környezeti tényezőt (nyugatias életmód, dohányzás, appendectomia, gyógyszerek, pszichés tényezők) hoztak összefüggésbe IBD-vel.

A dohányzás fontos környezeti tényező IBD-ben. Igazoltnak tekinthető, hogy a dohányzás csökkenti a colitis ulcerosa kialakulásának az esélyét, javítja a lefolyását.⁵⁶ A dohányzás elhagyása viszont úgy tűnik, hogy fokozza a colitis ulcerosa (UC) kialakulásának a kockázatát.⁶ A cigarettázás ugyanakkor dózisfüggően növeli a CD (Crohn-betegség) kialakulásának az esélyét, súlyosbítja a lefolyását, rontja mindenféle kezelés eredményét, növeli az ismételt műtét szükségességének a valószínűségét. Több tanulmányban kimutatták,⁹ hogy családi IBD-hajlam esetén a dohányzás fontos környezeti tényező lehet, ami meghatározza, hogy UC, vagy CD manifesztálódik. A pontos hatásmechanizmus nem tisztázott. A dohányzás fokozza a colonban a nyáktermelést, motilitást, befolyásolja a celluláris és a humorális immunitást. Gátló hatású a Th2 sejtek működésére, de nincs hatása a Th1 sejtekre, ami magyarázhatja az eltérő hatást a két betegségben.

Különböző populációkban kimutatták és megerősítették, hogy az appendectomia (főként 20 éves kor előtt, valódi appendicitis miatt) csökkenti az UC,³ ugyanakkor fokozza a CD⁴ kialakulásának a kockázatát.

Különösen immunológiai szempontból forrongó kérdés a perinatális tényezők szerepe, ezek hatásáról az adatok ellentmondóak. A vizsgálatok egy részében kimutatták az anyatejes táplálás enyhe preventív hatását,⁵⁷ elsősorban CD vonatkozásában, másokban nem. Ma számos allergiás, illetve immunpatogenezisű kórkép, így az IBD kialakulásában is felmerül a csecsemőkori „túlzott higiéné” („oversheltered child”) szerepe (higiéné hipotézis).²⁰ Más tanulmányokban viszont a csecsemőkori rossz szociális helyzet kockázatonövelő szerepét mutatták ki.²

Az emésztőrendszerben jelen lévő étel, illetve különböző mikroorganizmusok (kórokozók, normális bél mikroflóra) jelentős antigénkínálatot jelentenek a mucosa immunrendszere számára. Az emésztőrendszeri immunrendszernek egyszerre kell védekeznie az ártalmas, illetve túlzott antigéninvázió (protektív immunitás), és a felesleges, túlzott immunválasz ellen (orális tolerancia). A táplálkozási és mikrobiológiai tényezők ezért kiemelt jelentőségűek az IBD patogenezisében. Az intenzív kutatások ellenére ma nem ismerünk olyan adatot, amely étrendi tényezők szerepét bizonyítaná az IBD kialakulásában.

1. táblázat. A gyulladással járó bélbetegségek etiopatogenezisében szereplő tényezők csoportjai

- Környezeti tényezők
- Gazdaszervezeti tényezők
 - Genetikai tényezők
 - Epithelialis tényezők
 - Immunológiai tényezők

Mikrobiológiai tényezők

Az IBD klinikai képe, lokalizációja, a fertőzőes enterocolitishez való hasonlósága miatt kezdetből kézenfekvőnek tűnt a fertőzőes eredet.³⁰ A mikrobiológiai tényezők szerepe kétféle módon merült fel az IBD kialakulásában, valamely kórokozó primer oki szerepe, illetve a normális bélflóra szerepe.

Az idők során számos baktérium (*Mycobacterium paratuberculosis*, *Diplostreptococcus*, *Bacteroides necrophorum*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas maltophilia*, *Shigella*, *Chlamydia*, *Listeria*, *E. coli*) és vírus (Coxsackie A, B vírus, reovírus, poliovírus, Norwalk-vírus, influenza B, herpesvírus, paramyxovírus) primer oki szerepe merült fel.²⁸

A kutatókat mindvégig foglalkoztatta a feltevés, hogy a CD mycobacterium-fertőzés következménye. *M. paratuberculosis*-t 1984-ben izoláltak először Crohn-betegek szöveteiből. A későbbiekben sem klinikai, sem immunhisztokémiai tanulmányok nem tudták egyértelműen igazolni a baktérium patogenetikai szerepét CD-ben.²⁴

Újabbán mucosa-asszociált, illetve intramukozális baktériumok szerepe merült fel az IBD előidőzésében.¹² A baktériumok mellett vírusok is szerepet játszhatnak az IBD, elsősorban a CD kialakulásában. Epidemiológiai tanulmányokban kimutatták, hogy a perinatális kanyaróvírus-fertőzés fokozza a CD kialakulásának az esélyét.¹⁴ További vizsgálatok nem támasztották alá az eredményeket.

Az elmúlt évtizedben a figyelem a patogén baktériumok etiológiai szerepéről egyre inkább a kommenzális flórával szembeni immuntolerancia zavarára tevődött át. Az egészséges emésztőrendszer sok baktériumot tartalmaz. A gyomorban és a vékonybél kezdeti szakaszán végbemenő sav- és emésztőenzim-szekréció gátolja a baktériumok kolonizációját, számuk a disztális vékonybél területén nő meg ugrásszerűen, a colon 10^{10} – 10^{14} baktérium/ml koncentrációban tartalmaz baktériumokat. Mintegy harminc törzshöz tartozó 400–500 baktériumfaj van jelen a tápcsatornában. Ezt a hatalmas antigénkínálatot csupán a bélfal epitheliumának vékony rétege választja el a szervezet lymphocytákat legnagyobb mennyiségben tartalmazó szövetétől (gut associated lymphoid tissue – GALT). A legtöbb emberben ennek ellenére nem jön létre immunválasz az idegen antigének és az immunrendszer között.³¹

A mukozális immunrendszer fejlődése csaknem teljesen a bél baktériumflórájától függ, az ugyanakkor toleráns a saját flórával szemben. Az IBD kialakulásában kulcstényező a saját enterális flórával szembeni tolerancia legalábbis részleges elvesztése.

IBD-ben megfigyelték a normális bélflóra összetételének megváltozását. A betegség aktív fázisában elsősorban az anaerobok és a *Lactobacillus*-fajok száma csökken, míg inaktív stádiumban ez nem jellemző. Állatkísérletes adatok igazolták, hogy csíramentes környezetben nem alakul ki immunválasz, illetve ennek eredményeként gyulladás („no bacteria, no colitis”).⁴⁹

A baktériumok adják tehát a betegség kialakulásához szükséges stimulust.

Az enterális flóra jelentőségének további bizonyítékát jelenti az, hogy a probiotikumok az emésztőrendszer mikrobiális egyensúlyára hatva jótékonyan befolyásolják mind a kísérletes colitis, mind az IBD lefolyását, elsősorban a relapszusok számának csökkentése révén.¹³ A kommenzális flóra szerepének pontos mibenlétét nem ismerjük. Nem tudjuk, hogy ezek közül vannak-e olyan speciestek, amelyek jelenléte, vagy a különböző fajok meghatározott aránya fontos-e a fiziológiás egyensúly fenntartásában.

Gazdaszervezeti faktorok – genetikai tényezők

A gyulladáshoz vezető bélbetegségek előfordulásában jelentős rassz- és etnikai különbségek figyelhetők meg, fekete bőrűeknél ritka, askenázi zsidó népességben gyakoribb a betegség.⁴¹

Első fokú hozzátartozóban az IBD kialakulásának az esélye 10–20%.⁴² Közvetlen rokonban 10–20-szor nagyobb az IBD kialakulásának az esélye, mint az átlagos lakosságban. Egypetűjű ikreknél az IBD együttes megjelenése jóval gyakoribb (36%), mint kétpetűjűeknél (4%).⁴⁶ Mai tudásunk szerint a genetikai meghatározottság CD-ben erősebb, mint UC-ben.

A genetikai epidemiológiai adatok alapján valószínűsíthető, hogy IBD-ben fontos szerepet játszanak a genetikai tényezők. A további bizonyítékot a molekuláris genetikai kutatások eredményei adták. 1996-ban *Hugot és mtsai* a 16. kromoszóma pericentromerikus régiójában (D16S408) azonosítottak CD-re hajlamosító lokuszt, amelyet IBD1-nek neveztek el.²⁵ Azóta összesen 9 genetikai lokuszt hoztak összefüggésbe a gyulladáshoz vezető bélbetegségekkel, ezeket IBD1-9 jelöléssel látták el.^{1,40} Bizonyos lokuszok az IBD patogenezisében játszanak szerepet, míg mások specifikusak CD-re, vagy UC-re.

Az IBD patogenezisével kapcsolatba hozott gének fontos biológiai működéseket szabályoznak, központi szerepük van a baktériumok felismerésében, a bélnyálkahártya integritásának megőrzésében, a szerzett, és főként a veleszületett immunválasz szabályozásában.

HLA gének

Az IBD-ben legkorábban vizsgált kandidáns gének a 6. kromoszóma rövid karján, az IBD3 régióban helyezkednek el. A legfontosabb közülük az MHC (main histocompatibility complex), emberben HLA (humán leukocitaantigén) komplex. Több mint 100 különböző gén található ebben a régióban, melyekre nagyfokú polimorfizmus jellemző. IBD-ben a HLA régió génei nem annyira a betegségre való hajlam, mint inkább a betegség fenotípusának meghatározásában játszanak szerepet.⁵⁰

UC-ben erősebb a HLA-meghatározottság, mint CD-ben.⁵⁴ A DRB1*0103 allélről kimutatták, hogy kaukázusi fehér népességben UC-re hajlamosít, míg CD-ben

csakúgy vastagbél-érintettség esetén volt kimutatható. A HLA-DRB1*04 allél ezzel ellentétben ileális lokalizációval járt együtt. A DRB1*0103 allél jelenléte mind CD-ben, mind UC-ben súlyosabb betegséggel járt együtt, sőt kimutatták kapcsolatát az extraintesztinális tünetekkel is. Számos más HLA allélt is összefüggésbe hoztak UC-vel, illetve CD-vel, ezek között vannak hajlamosító és védő tényezők is. Elképzelhető, hogy a CD- és UC-asszociált allélok nem betegséget okozó gének, hanem csakúgy együtt öröklődnek más, a betegség kiváltásáért felelős allélokkal az MHC régió belül.

NOD2/CARD15

A Crohn-betegségre potenciálisan hajlamosító NOD2 (nucleotid oligomerisation domain) gént három munkacsoport azonosította egymástól függetlenül 2001-ben.⁷ Később nemzetközi megegyezéssel CARD15-nek (casepase recruitment domain) nevezték el.

A gén a 16. kromoszóma IBD1 régióján helyezkedik el, a NOD2/CARD15 fehérjét kódolja. A fehérje a Ced4-APAF1 protein szupercsalád tagja, monocytákban, macrophagokban, dendritikus sejtekben, Paneth-sejtekben és bélhámsejtekben expresszálódik.³⁵ A NOD2/CARD15 baktériumok felismeréséért felelős intracelluláris receptor, a veleszületett immunitás szenzoros funkciójában tölt be fontos szerepet, a toll like receptor (TLR) 4-gyel együtt. N-terminális régiójában két CARD domént tartalmaz, centrálisan egy nukleotidkötő hellyel rendelkezik (nucleotide-binding site, NBS), míg a C-terminális régióban elhelyezkedő számos „leucine-rich repeat” (LRR) domain révén kötődik a bakteriális lipopoliszacharidokhoz (LPS). Felépítésük és működésük a TLR-hez hasonló.

A Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok sejtfalában található peptidoglikán (PGN) fagociták hatására szétesik. A NOD2/CARD15 a proteolízis eredményeként felszabaduló muramil dipeptid (MDP) fragmentumokhoz kötődik.²¹ A kötődés eredményeként a NOD2 dimerizálódik, ennek hatására többlépcsős szignáltranszdukciós folyamat során az NFκB aktiválódik, ami különböző proinflammatorikus és gyulladásgátló molekulák transzkripcióját indítja el.

Három fő NOD2/CARD15 mutációról számoltak be; két „missense” (Arg702Trp/R702W és Gly908Arg/G908R) és egy „frameshift” mutációról (Leu1007fsins/1007fs).

Továbbra sem világos, hogy a mutációk növekedett, vagy csökkent NFκB szinttel járnak-e. Az aminosavat érintő változások a receptor LRR régiójában következnek be, ezáltal a baktériumok felismerése károsodik.⁴⁸ A NOD2/CARD15 polimorfizmusok a TLR2 jelátviteli útján keresztül is befolyásolhatják a gyulladáshoz vezető folyamatát CD-ben.

Egy mutáns allélt hordozókban 2–4-szeresen növekedett a CD kialakulásának kockázata, míg két variáns allél (homozigóta vagy kapcsolt heterozigóta) jelenlétekor 20–40-szeresen. Nem találtak kapcsolatot a NOD2/CARD15 mutációk és az UC között.

CD-ben a mutációk a betegség korábbi kezdetével, ileális lokalizációval, fibrosis és szűkület kialakulásával függenek össze.³³ Nem találtak kapcsolatot az extraintesztinális tünetek gyakoriságában és az infliximab-kezelésre adott válaszban sem.

A mutációk gyakorisága nem egyforma a különböző népeiségekben. Észak-Amerikában és Európában a NOD2/CARD variánsok a CD-betegek 30–50%-ában vannak jelen heterozigóta formában, a kontroll népesség 7–20%-os előfordulásával szemben.^{32,37} Az afroamerikai, ázsiai és észak-európai lakosságban jóval alacsonyabb a mutáns gének előfordulási aránya.

Bizonyos NOD2/CARD15 mutációk a colorectalis carcinoma emelkedett kockázatával járnak.²⁹

SLC22A4 és SLC22A5

Kapcsolatot találtak az 5. kromoszóma 5q31-33 régiójában elhelyezkedő IBD5 lokusz és a CD-re való hajlam között is, különösen korai kezdetű (16 éves kor előtt) betegségben. Az összefüggést más vizsgálatokban is megerősítették, sőt egy tanulmányban még UC-vel is kapcsolatot találtak.¹⁹ Az organikus kation transzporter gének (OCTN1/SLC22A4 és OCTN2/SLC22A5) az IBD5 régióin belül a 7. haplotípus-blokkban helyezkednek el, integráns membránfehérjéket kódolnak. A proteinek a karnitin és a szerves kationok kétirányú transzmembrán transzportját végzik. A karnitin a hosszú láncú zsírsavak mitokondriális membránon való átjutását mediálja, ezáltal központi szerepet tölt be a zsírsavoxidáció folyamatában. A folyamat kísérletes gátlása colitis klinikai és patológiai képét okozta.

Peltekova és mtsai összefüggést találtak bizonyos génmutációk (SLC22A4I672C/T és SLC22A5207G/C), és a CD-re való hajlam között.⁴⁴ Heterozigóta formában 2–2,5-szeresére nőtt a betegség kockázata, homozigóta hordozókban 4-szeresére, míg az UC kialakulásának kockázata nem nőtt. Nyolcszorosára nőtt a CD kockázata azokban, akik az SLC22A4/5 variánsok mellett mutáns NOD2/CARD15 allélt is hordoztak. Japán betegekben nem igazolódott a genetikai variánsok kapcsolata a CD-vel,⁶⁴ és askenázi zsidókban is gyengébb összefüggést találtak a nem zsidó kaukázusi népességgel összehasonlítva.

Néhány vizsgálatban kapcsolatot találtak az SLC22A4/5 variánsok jelenléte, valamint ileális, kolonális lokalizációjú, illetve penetráló perianális CD között,⁶¹ míg más tanulmányok nem igazoltak összefüggést a betegség lokalizációjával. A CD súlyossága, amit felnőttekben a betegség progressziója, illetve a sebészeti beavatkozás szükségessége, gyerekeknél az alacsony testmagasság jelzett, összefüggött a variáns allélok jelenlétével.⁴⁵

Nincs meggyőző bizonyítékunk tehát arról, hogy az SLC22A4/5 gének az IBD független kockázati tényezői lennének. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy ezek a gének jelentik-e az IBD5 régió kandidáns géneit.

DLG5 gén

A 10q22-23 kromoszómán elhelyezkedő DLG5 (*Drosophila disc large* homolog 5) gén és az IBD kapcsolatát *Stoll és mtsai* vetették fel elsőként.⁵⁵ A DLG5 a membrán-asszociált guanilát-kináz (MAGUK) gén-család tagja. A gének által kódolt proteinek az epithelialis integritás, valamint a sejtnövekedés szabályozása révén fontos szerepet játszanak az intesztinális barrier fenntartásában. Valószínűleg ez a működés károsodik a DLG5 gén mutációja révén, amit alátámaszt, hogy Crohn-betegekben kórosan fokozódik a bél permeabilitása.

A DLG5 gén G113A variáns allélje (D haplotípus) 1,3–2,1-szeresére növelte a CD kockázatát német, olasz és kanadai betegekben.¹¹ A NOD2/CARD15 és a DLG5 közötti interakciót is kimutatták. Későbbi eset-kontroll tanulmányokban nem sikerült igazolni a D haplotípus és az IBD kapcsolatát különböző populációkban.^{58,61} Egy 773 IBD-beteget vizsgáló magyar tanulmányban a DLG5 113A variáns allél csupán a szteroidrezisztenciával mutatott kapcsolatot, egyébként sem UC-re, sem CD-re nem jelentett fokozott rizikót.³⁴

A DLG5 gén szerepét eredetileg közlő munkacsoport újabb eredményei alapján elképzelhető, hogy a D haplotípus csupán férfiakban hajlamosít CD-re.¹⁷ A feltételezés szerint a korábbi tanulmányokban a vizsgált betegek nemét nem vették figyelembe, ami magyarázhatja az ellentmondásos eredményeket. De az is lehet, hogy a DLG5 gén valójában csekély szerepet játszik az IBD kialakulásában.

MDR1 gén

A 7q kromoszómán elhelyezkedő MDR (multidrug resistance)¹ gén a P-glikoprotein 170 transzportfehérjét kódolja, amely gyógyszerek és xenobiotikumok sejtmembránon való átjutásában játszik szerepet. A génnek az IBD kialakulásában játszott szerepe azért merült fel, mert MDR1 knock out egerekben kísérletes körülmények között colitis alakul ki.

Az MDR1 gén G2677 variáns allélját CD-vel hozták összefüggésbe.⁸ Egy újabb vizsgálatban a 2677T/C3435 haplotípus szintén a CD-vel mutatott kapcsolatot.⁶⁰ Felmerült a gén 3435T polimorfizmusa és az UC közötti összefüggés, de ezt további tanulmányok nem támasztották alá.²² Mivel a polimorfizmusok funkcionális következményére nem derült fény, az MDR1 gén szerepe jelenleg nem bizonyított az IBD patogenezisében.

Az immunrendszer szerepe

Az emésztőrendszer immunrendszerének egyszerre kell védekeznie az ártalmas, illetve túlzott antigéninvázió (protektív immunitás) és a felesleges, túlzott immunválasz ellen (orális tolerancia). Az IBD kialakulásában kulcstényező a saját enterális flórával szembeni tolerancia legalábbis részleges elvesztése. Az orális tolerancia

fenntartásában a nem antigén-specifikus, veleszületett immunitás kiemelkedő jelentőségű. A természetes immunrendszer fejlődésének kulcsa az, hogy az egyént az élet korai szakaszában megfelelő mértékű antigéninger érje. Feltételezések szerint a higiénias feltételek javulásával (különösen a fejlett országokban) ez a folyamat sérül, aminek eredményeként a veleszületett immunrendszer képtelenné válik a megfelelő antigénspecifikus immunválasz szabályozására.³⁶

A patogenezisre vonatkozó korábbi elképzelések elsősorban a szerzett immunitás zavarát hangsúlyozták. A betegség kialakulásának fő okát azzal magyarázták, hogy az effektor (T) lymphocyták aktivitása, illetve a proinflammatorikus citokinek termelése meghaladja a regulátoros, kontrolláló mechanizmusokat. Az elmúlt évek kutatásai alapján úgy tűnik, hogy a veleszületett immunitás hibái legalább annyira fontosak az IBD kialakulásában, mint a szerzett immunrendszer eltérései.⁵ A tolerancia elvesztésének hátterében álló hibás immunválasz mechanizmusainak megértése új terápiás lehetőségek előtt nyithat utat.

A természetes (veleszületett) immunitás szerepe az IBD patogenezisében

A természetes immunitás folyamatának fontos lépése az antigének felismerése. A bél falban megtalálható számos sejttípus (a bél epithelsejtjei, monocyták, macrophagok, dendritikus sejtek) rendelkezik a patogének sejtfalának meghatározott motívumait (pathogen associated molecular patterns – PAMPs) felismerő, ún. mintázatfelismerő receptorokkal (pattern recognition receptor – PRR). A PRR rendszer membránhoz kötött részéhez tartoznak a toll like receptorok (TLR), illetve a NOD2/CARD protein (1. ábra).

A sejtmembránhoz kötött TLR4 a Gram-negatív baktériumok sejtfalában található lipopoliszacharidot (LPS) érzékeli. A receptort kódoló gén Asp299Gly polimorfizmusa egy belga tanulmányban mind CD-re,¹⁶ mind UC-re⁵⁹ hajlamosító génnek bizonyult, azonban több népességben nem sikerült igazolni a kockázatot növelő szerepét.²⁹ A TLR5 a baktériumok sejtfalában gyakran jelen lévő flagellint ismeri fel. A TLR5 gén negatív polimorfizmusa (TLR5-stop) protektívnek bizonyult CD-vel szemben, ráadásul a flagellin-specifikus IgA és IgG szintje is csökkent volt a betegekben.¹⁸ A génhiany a természetes immunválaszon túl tehát az antigénspecifikus immunitás folyamatát is megváltoztatta, ami felveti a TLR5 blokádjának esetleges terápiás alkalmazását.

A PRR családba tartozik a CARD4 is, amely a CARD15-höz hasonlóan intracelluláris receptor, és Gram-negatív baktériumok peptidoglikán-derivátumát ismeri fel. Úgy tűnik, hogy a CARD4 gén polimorfizmusok és a CD kapcsolata a CARD15 jelátviteli útján keresztül valósul meg.³⁹

A különböző mintázatfelismerő receptorok szignáltranszdukciója egy közös jelátviteli úton konvergál, ami

végül az NFκB aktivációjához vezet. Az NFκB számos, az IBD kialakulása szempontjából fontos molekula expresszióját szabályozza. Citokinek, adhéziós és kostimulátor molekulák szabadulnak fel, amelyek az immunválasz, ezáltal a gyulladás folyamatát irányítják.

A természetes immunitás részét képezik az intesztinális epithelsejtek, amelyeknek a mukozális homeosztázis fenntartásában fontos szerepük van. Az intesztinális barrier károsodása, a permeabilitás fokozódása elősegítő tényezők az IBD kialakulásához.⁶⁵ Az epithelsejtek antigénprezentáló sejt-ként szerepelhetnek, kemokinek, citokinek termelnek. Hibás antigénprezentáció, a citokintermelés hibája gyulladást indukálhat az effektor sejtek inadekvát aktiválásával.

A defenzinek endogén antibiotikumok, amelyek Gram-negatív és -pozitív baktériumok, gombák, vírusok, protozoonok ellen hatékonyak. Különböző szervekben, illetve sejtekben termelődhetnek. A bél gyulladást okozó folyamataiban az α-defenzinek tűnnek fontosnak, ezek a neutrofil sejtekben, illetve az ileum Paneth-sejtjeiben termelődnek (HD5, 6). A Paneth-sejtek, illetve a defenzinképzés zavara enterális infekciókra hajlamosítanak, illetve valószínűsíthető a szerepük a Crohn-betegség patogenezisében.⁶³ Elméleti és gyakorlati szempontból is érdekes adat, hogy úgy tűnik, a *Trichuris suis*-petével történő kezelés, valamint egyes probiotikumok stimulálják a Paneth-sejtekben a defenzinképzést.

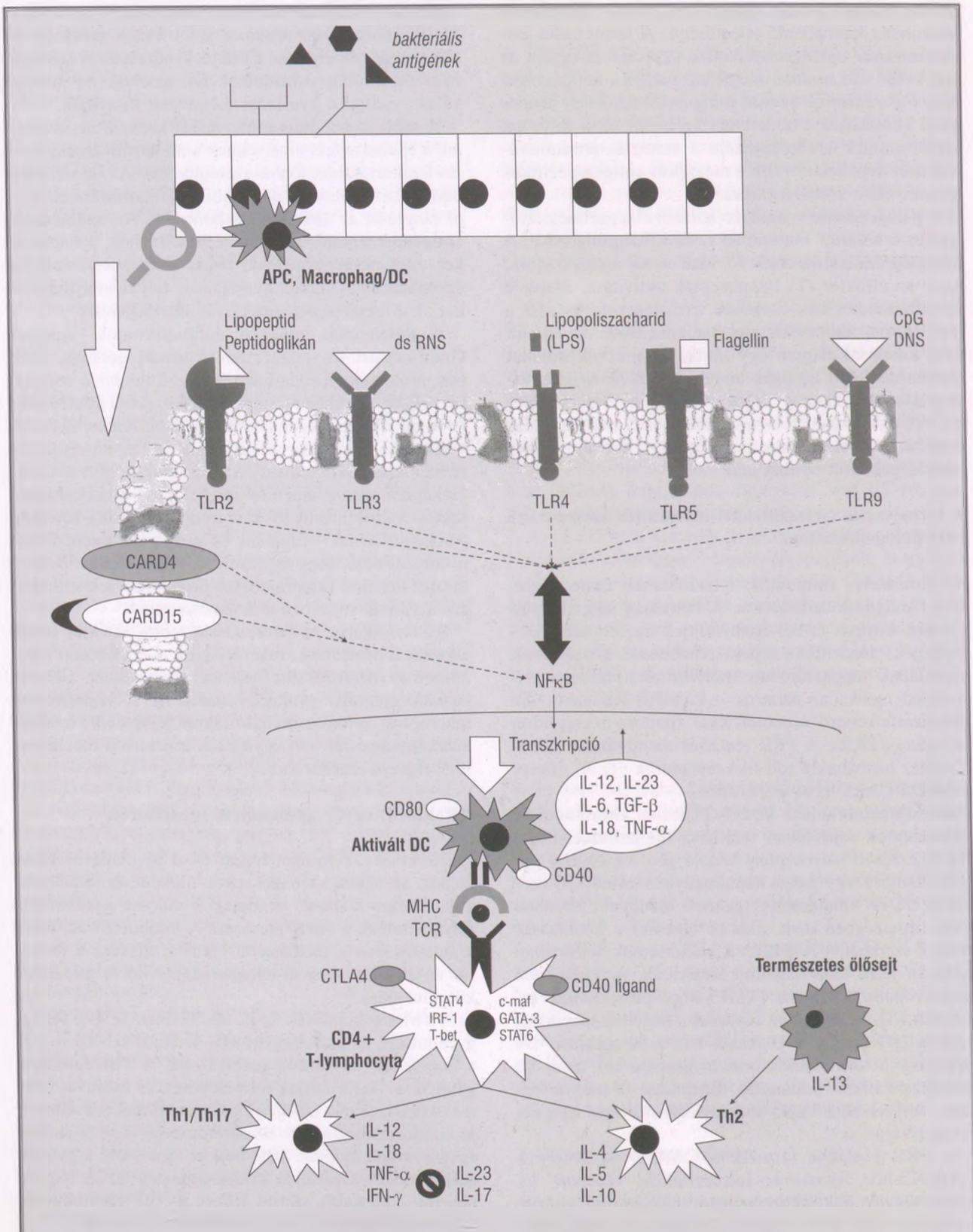
A veleszületett immunrendszer fontos effektor részét képezik a neutrofilek, macrophagok. Genetikusan meghatározott neutrofil-diszfunkciós kórképekben CD-hez hasonló enterális gyulladás alakul ki. A granulocytamacrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) terápiás hatékonysága CD-ben ugyancsak a neutrofil mechanizmus szerepe mellett szól.²⁷

Citokinek, egyéb gyulladási mediátorok

A citokinek az immunológiai és a gyulladási reakciókat, az ebben szereplő sejtek működését szabályozzák. Fontos szerepet játszanak a mucosa gyulladási folyamatainak a felerősítésében. A citokinek hatásának kialakításában a mediátoron kívül részt vesz a receptor és az adott citokin antagonistája, illetve mindezek kölcsönhatása.⁶²

A Th1 citokinek (IL-2, IL-12, TNF-α, IFN-γ) főként a celluláris, a Th2 csoport (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) a humorális immunitást befolyásolja. A Th1 citokinek gátolják a Th2 típusúak termelődését, és fordítva. Normál körülmények között a bél immunműködésében a proinflammatorikus és anti-inflammatorikus citokinek egyensúlyban vannak. IBD-ben az egyensúly a gyulladási citokinek túlsúlya irányába mozdul el. A hagyományos elképzelés szerint CD-re a Th1 citokinprofil, UC-re elsősorban a Th2 citokinminta jellemző.

A CD és az UC szempontjából fontos citokinek a 2. táblázat foglalja össze. A proinflammatorikus citokinek felszabadulásával párhuzamosan az NFκB gyulladásgátló molekulák (TNF-indukált protein 3, COX-2,



1. ábra. Az IBD patogenezise – összefoglaló ábra.

TLR: toll-like receptor, DC: dendritikus sejt, CARD: caspase recruitment domain, IL: interleukin, Th: T helper, TGF: transzkripció növekedési faktor, TNF: tumor nekrozis faktor, IFN: interferon, NF_κB: nukleáris transzkripció faktor kappa B

defenzinek, PPAR- γ , saját inhibitora: I κ B α) felszabadulását is serkenti.

CD-ben a gyulladt bélfalban adhéziós molekulák (E-szelektin, ICAM-1, MAdCAM-1, VCAM-1) megnövekedett expresszióját mutatták ki.¹⁰ Adhéziós molekulák szükségesek ahhoz, hogy a vérben keringő immunsejtek a gyulladás fókuszához közelében az „aktivált” endotheliumhoz tapadjanak, illetve a sejtek további migrációjához is.

A szerzett (adaptív) immunitás szerepe IBD-ben

A felismert bakteriális motívumokat professzionális antigénprezentáló sejtek (APC – dendritikus sejtek/CD, macrophagok) mutatják be a T-sejteknek. Az APC-knek, különösen a dendritikus sejteknek kiemelt jelentősége abban, hogy az adott antigénnel szemben immunválasz alakul-e ki, vagy a szervezet toleranciával reagál. IBD-ben és kísérletes colitisben a DC-k nagyobb számban vannak jelen a gyulladt nyálkahártyában.²³ Az antigénnel való találkozást követően megindul a dendritikus sejtek érése, ezzel párhuzamosan a regionális nyirokcsomókba vándorolnak, ahol a T-sejteket aktiválják.⁵³ Feltételezik, hogy a DC-k száma, élettartama, kostimulátoros molekuláik jellege és mennyisége határozzák meg a válasz jellegét. Az APC-k és a T-sejtek interakciójához kostimulátoros molekulák (CD40–CD40 ligand, CD80–CTLA4, ICOS stb.) szükségesek. Ezek a molekulák is ígéretes célpontját képezhetik terápiás próbálkozásoknak IBD-ben.

Az APC-k MHC-molekulával prezentálják az antigéneket, amit a T-sejtek T-sejt-receptoruk (TCR) segítségével érzékelnek. IBD-ben a kórosan expresszálódó MHCII-molekulák főleg a CD4+ helper T-sejteket aktiválják, ami a lokális immunválasz és gyulladás felerősödéséhez vezet. Megváltozik az intraepithelialis lymphocyták aránya: csökken a CD8+ és nő a CD4+ sejteké.⁴³

Egészséges egyénben az aktivált T-sejteket több mechanizmus kontrollálja. A gyulladást indukáló effektor T-sejtek mellett jelen van a regulátor T-sejt szubpopuláció (Tr1 sejtek, antiinflammatorikus IL-10-et termelnek, a Th3 sejtek TGF- β -t), amely kontrollálja a túlzott effektor sejt aktivitást. Egy másik „biztonsági” mechanizmus az apoptózis, az aktivált T-sejtek programozott sejthalála. IBD-ben, főként CD-ben a mukozális T-sejtek rezisztensek az apoptózisra, ugyanakkor proliferációs képességük fokozott. Mindez a T-sejtek felhalmozódásához és a gyulladással járó tartós fennállásához vezethet.¹⁵

Az eredeti elképzelés szerint CD-re Th1-típusú, UC-re Th2-típusú válasz jellemző, de colitis ulcerosára ez csak korlátozottan érvényes, az újabb adatok szerint ott is fontosabbak a Th1 mechanizmusok. CD kialakulásában ugyanakkor a Th1-válasz mellett a Th17 út is szerepet játszik.⁵¹

A TNF- α proinflammatorikus hatású Th1 citokin, kiemelkedő szerepű gyulladással járó folyamatokban. CD-ben

az immunmoduláns kezelések elsőszámú célpontja. A sokáig antiinflammatorikus hatásúnak gondolt IL-10 szerepe az utóbbi években kérdésessé vált. Állatkísérletekben a TNF- α mellett az IL-10 is proinflammatorikus hatást fejtett ki azzal, hogy CD8+ T-sejteket aktivált, illetve B-sejtek és hízósejtek proliferációját stimulálta. A CD-ben terápiás célból, parenterálisan adott IL-10 eredményei kiábrándítóak voltak.⁵² Egyre több klinikai adat bizonyítja viszont a típusosan Th1 citokin TNF- α hatékonyságát colitis ulcerosában.⁴⁷

Az ismert IL-12, IFN- γ , TNF- α Th1 válasz mellett további citokinek szerepét (IL-17, IL-23, IL-27, TL1A)²⁶ ismertük meg az utóbbi néhány évben, amelyek hasonlóan fontosak lehetnek a krónikus gyulladás fenntartásában.⁵

Összefoglalás

A gyulladással járó bélbetegségek kialakulásának pontos etiopatogenezise nem ismert. A jelenlegi elképzelés szerint az enterális immunrendszer és a kommenzális bélflóra közötti tolerancia zavart szenved. A zavar elsődleges helye lehet a természetes immunitás genetikai vagy szerzett hibája, de a multifaktoriális etiopatogenezisben különböző host (genetikai, epithelialis, immun és nem immun), valamint környezeti faktorok, továbbá ezek kölcsönhatásai is szerepet játszanak. Enterális, mikrobiális antigének nem a szokásos, toleranciához vezető regulátoros immunválaszt idézik elő, hanem gyulladással járó választ indukálnak. Az fokozottan aktiválódott adaptív immunválaszban az effektor mechanizmusok hatása meghaladja a kontrolláló mechanizmusok védő kapacitását. A defektív immunmechanizmus nem képes a folyamatot kontrollálni, „önfenntartó” krónikus gyulladás és szövetkárosodás alakul ki.

2. táblázat. Az IBD patogenezisében szerepet játszó citokinek⁴⁸

Citokin	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Természetes immunválasz		
IL-1 β	↑	↑
TNF	↑↑	↑
IL-6	↑	↑
IL-8	↑	↑
IL-12	↑	N
IL-18	↑	↑
IL-23	↑	N
IL-27	↑	N
T-sejtes válasz		
IFN- γ	↑	N
IL-5	N	↑
IL-13	N	↑
IL-17	↑	N
IL-21	↑	N

Irodalom

1. **Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF:** Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004; **126:** 1533-1549.
2. **Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimard G, Israel D, Mack D, Seidman EG:** Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2006; **101:** 1005-1011.
3. **Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A:** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2001; **344:** 808-814.
4. **Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A:** Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; **124:** 40-46.
5. **Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F:** New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Int Med* 2005; **143:** 895-904.
6. **Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J:** Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96:** 2113-2116.
7. **Bonen DK, Cho JK:** The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; **124:** 521-536.
8. **Brant SR, Panhuysen CI, Nicolae D, Reddy DM, Bonen DK, Karaliukas R, Zhang L, Swanson E, Datta LW, Moran T, Ravenhill G, Duerr RH, Achkar JP, Karban AS, Cho JH:** MDR1 Ala893 Polymorphism is associated with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Hum Genet* 2003; **73:** 1282-1292.
9. **Bridger S, Lee JCW, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ:** In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and nonsmokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; **51:** 21-25.
10. **Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, McEvoy LM, Butcher EC, Kassam N, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ:** Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; **151:** 97-110.
11. **Daly MJ, Pearce AV, Farwell L, Fisher SA, Latiano A, Prescott NJ, Forbes A, Mansfi eld J, Sanderson J, Langelier D, Cohen A, Bitton A, Wild G, Lewis CM, Annese V, Mathew CG, Rioux JD:** Association of DLG5 R30Q variant with inflammatory bowel disease. *Eur J Hum Genet* 2005; **13:** 835-839.
12. **Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Mringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF:** High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; **127:** 412-421.
13. **Dotan I, Rachmilewitz D:** Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; **21:** 426-430.
14. **Ekblom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO:** Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet* 1994; **344:** 508-510.
15. **Fiocchi C:** Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; **115:** 182-205.
16. **Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, Pierik M, Van Steen K, Gustot T, Quertinmont E, Abramowicz M, Van Gossum A, Deviere J, Rutgeerts P:** Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004; **53:** 987-992.
17. **Friedrichs F, Brescianini S, Annere V, Latiano A, Berger K, Kugathasan S, Broeckel U, Nikolaus S, Daly MJ, Schreiber S, Rioux JD, Stoll M:** Evidence of transmission ratio distortion of DLG5 R30Q variant in general and implications of an association with Crohn's disease in men. *Hum Genet* 2006; **119(3):** 305-311.
18. **Gerwitz AT, Vijay-Kumar M, Swanson E, Duerr RH, Brant SR, Cho J:** Common dominant-negative TLR5 polymorphism reduces adaptive immune response to flagellin and provides protection from Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; **128(Suppl 2):** A388.
19. **Giallourakis C, Stoll M, Miller K, Hampe J, Lander ES, Daly MJ, Schreiber S, Rioux JD:** IBD5 is a general risk factor for inflammatory bowel disease: replication of association with Crohn disease and identification of a novel association with ulcerative colitis. *Am J Hum Genet* 2003; **73:** 205-11.
20. **Gilat T, Hachoen D, Lilos P, Langman MJ S:** Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease; an international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987; **22:** 1009-1024.
21. **Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamailard M, Labigne A, Thomas G, Philpott DJ, Sansonetti PJ:** Nod 2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; **278:** 8869-8872.
22. **Glas J, Torok HP, Schiemann U, Folwaczny C:** MDR1 gene polymorphism in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; **126:** 367.
23. **Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ:** Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; **129:** 50-65.
24. **Hubbard J, Surawicz CM:** Etiologic role of mycobacterium in Crohn's disease: An assessment of the literature *Dig Dis Sci* 1999; **17:** 6-13.
25. **Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G:** Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; **379:** 821-823.
26. **Kolls JK, Linden A:** Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; **21:** 467-476.
27. **Korzenik JR, Dieckgraefe B, Valentone JF, Hausman DF, Gilbert MJ:** Sargramostim for active Crohn's disease. *N Eng J Med* 2005; **352:** 2193-2201.
28. **Korzenik JR:** Past and Current Theories of Etiology of IBD. Toothpaste, Worms, and Refrigerators. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39:** 59-65.
29. **Kurzawski G, Suchy J, Kladny J, Grabowska E, Mierzejewski M, Jakubowska A, Debnik T, Cybulski C, Kowalska E, Szych Z, Domagala W, Scott RJ, Lubinski J:** The NOD2 3020insC mutation and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 2004; **64:** 1604-1606.

30. **Lakatos L:** Mikrobiológiai tényezők szerepe a gyulladáso s bélbetegségek patogenezisében. In: Újszászy L, Kovács Á, Lakatos L, Nagy F, Nagy Gy (szerk): IBD. Válogatott fejezetek a gyulladáso s vastagbél betegségekről. Medicom Kiadó, 1997; 39-45.
31. **Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J:** Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll" ? *World J Gastroenterol* 2006; **12:** 1829-1841.
32. **Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Osterreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mózsi k G, Ferenci P:** Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol* 2005; **11:** 1489-1495.
33. **Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, Papp J, Lakatos L:** Clinical presentation of Crohn's disease. association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005; **52:** 817-822.
34. **Lakatos PL, Fischer S, Claes K, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Demeter P, Tulassay Z, Palatka K, Papp M, Rutgeerts P, Szalay F, Papp J, Vermeire S, Lakaos L; Hungarian IBD Study Group:** DLG5 30Q is not associated with IBD in Hungarian IBD patients but predicts clinical response to steroids in Crohn's disease. *Inflamm Bow Dis* 2006; **12:** 1-7.
35. **Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, Ogunbiyi O, Nunez G, Keshav S:** Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; **125:** 47-57.
36. **Lanzarotto F, Akbar A, Ghosh S:** Does innate immune response defect underlie inflammatory bowel disease in the asian population? *Postgrad Med J* 2005; **81:** 483-485.
37. **Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M, Jannot AS, Thomas G, Hugot JP:** CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; **70:** 845-857.
38. **Loftus EV:** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; **126:** 1504-1517.
39. **Netea MG, Ferwerda G, de Jong DJ, Girardin SE, Kullberg BJ, van der Meer JW:** The frameshift mutation in NOD2 results in unresponsiveness not only to Nod2- but also NOD1-activating peptidoglycan agonists. *J Biol Chem* 2005; **280:** 35859-35867.
40. **Newman B, Siminovitch KA:** Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; **21:** 401-407.
41. **Odes HS, Fraser D, Kraviec J:** Inflammatory bowel disease in migrant and native Jewish populations of Southern Israel. *Scand J Gastroent* 1989; **24(170):** 36-38.
42. **Orchard TR, Satsangi J, Van Heel D, Jewell DP:** Genetics of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000; **51:** 10-17.
43. **Pár A:** Immunológia a gastroenterológiában (gastrointestinalis immunológia). *Orv Hetil* 2001; **142:** 2357-2367.
44. **Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang O, Gu X, Newman B, Van Oene M, Cescon D, Greenberg G, Griffiths AM, St George-Hyslop PH, Siminovich K:** Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004; **36:** 471-475.
45. **Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER, Anderson NH, Noble CL, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Satsangi J:** Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth parameters in early-onset inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; **55(8):** 1114-1123 .
46. **Russell RK, Satsangi J:** IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; **18:** 525-539.
47. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF:** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; **353:** 2462-2476.
48. **Sartor RB:** Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice* 2006; **3(7):** 390-407.
49. **Sartor RB:** Microbial influences in inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and clinical implications. In: Sartor RB, Sandborn WJ (eds): *Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2004; 138-162.
50. **Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, Jewell DP:** Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; **347:** 1212-1217.
51. **Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S, Meuer SC, Stallmach A:** Expression of Interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated Interleukin 23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11:** 16-23.
52. **Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, Jacyna M, Lashner BA, Gangl A, Rutgeerts P, Isaacs K, van Deventer SJ, Koningsberger JC, Cohard M, LeBeaut A, Hanauer SB:** Safety and efficacy of recombinant human interleukin-10 in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; **119:** 1461-1472.
53. **Stagg AJ, Hart AL, Knight SC, Kamm MA:** The dendritic cell: its role in intestinal inflammation and relationship with gut bacteria. *Gut* 2003; **52:** 1522-1529.
54. **Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ:** HLADR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999; **45:** 395-401.
55. **Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, Rosenstiel P, Albrecht M, Croucher PJ, Seegert D, Nikolaus S, Hampe J, Lengauer T, Pierrou S, Foelsch UR, Mathew CG, Lagerstorm-Fermer M, Schreiber S:** Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004; **36:** 476-480.
56. **Thomas GAO, Rhodes J, Green JT:** Inflammatory bowel disease and smoking – a review. *Am J Gastroenterol* 1998; **93:** 144-149.

57. **Thompson MP, Montgomery SM, Wadsworth ME:** Early determinants of inflammatory bowel disease: Use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; **12:** 25-30.
58. **Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Lohse P, Muller-Myhsok B, Limbersky O, Neugebauer C, Schnitzler F, Seiderer J, Tillack C, Brand S, Brunner G, Jagiello P, Epplen JT, Griga T, Klein W, Schiemann U, Folwaczny M, Ochsenkuhn T, Folwaczny C:** Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut* 2005; **54:** 1421-27.
59. **Torok HP, Glas J, Tonenchi L, Mussack T, Folwaczny C:** Polymorphisms of the lipopolysaccharide-signaling complex in inflammatory bowel disease: association of a mutation in the Toll-like receptor 4 gene with ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2004; **112:** 85-91.
60. **Urcelay E, Mendoza JL, Martin MC, Mas A, Martinez A, Taxonera C, Fernandez-Arquero M, Diaz-Rubio M, de la Concha EG:** MDRI gene: Susceptibility in spanish Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; **12:** 33-37.
61. **Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, Claessens G, van Schuerbeeck N, Joossens S, Ferrante M, Henckaerts L, Bueno de Mesquita M, Vlietinck R, Rutgeerts P:** Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but no with susceptibility to IBD. *Gastroenterology* 2005; **129:** 1845-53.
62. **Vitális Z, Altorjai I, Udvardy M:** A legfontosabb, ismert citokinek szerepe és jelentősége gyulladásos bélbetegségekben. *Orv Hetil* 1998; **139:** 1289-1294.
63. **Wehkamp J, Stange EF:** Paneth cells and the innate immune response *Curr Opin Gastroenterol* 2006; **22:** 644-650.
64. **Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Saito S, Iida A, Onouchi Y, Hata A, Nakamura Y:** Association analysis of SLC22A4, SLC22A5 and DLG5 in Japanese patients with Crohn disease. *J Hum Genet* 2004; **49:** 664-668.
65. **Yu I, Sitaraman S, Gewirtz AT:** Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol Res* 2004; **29:** 55-68.

Levelezési cím: Dr. Lakatos Gábor
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: lakagab@yahoo.com

...hogy a Hepatitis C-vel fertőzött betegek ne maradjanak ellátás nélkül

A krónikus Hepatitis C fertőzöttek gyógyítása során a kombinációs kezelésre nem kellően reagáló, így kieső betegek terápiája EGIFERON injekcióval folytatható



Kapható a gyógyszertárakban

Az EGIFERON injekció költséghatékony megoldást kínál a krónikus Hepatitis C-vel fertőzött betegek kezelésére

POSZTINFEKCIÓZUS IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA

Dr. Juhász Márk, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest, Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A posztinfekciós irritábilis bél szindróma a kórelőzmény nyomán ismerhető fel. Ha korábban ép széklethabitusú egyénben lázzal, hányással, hasmenéssel és pozitív székletenyésztéssel járó gastroenteritis lezajlása után a hasi fájdalom fennmarad, és tartósan megváltozik a székelési szokás, akkor vehető fel a kórkép gyanúja. A bakteriális gastroenteritisen átesett betegek 4–26%-ában alakul ki posztinfekciós irritábilis bél szindróma. Az irritábilis bél szindróma posztinfekciós altípusának kórjósolata nem tér el az irritábilis bél szindróma többi válfajának prognózisától. Az etiológiai tényezők között felmerült a megnövekedett lymphocytainfiltráció és bélpermeabilitás, a hízósejtek és az enterokromaffin sejtek fokozott szerotonin- és hisztaminszekréciónak szerepe. A kezelési lehetőségek miatt jelentős lehet a megváltozott citokinexpressziós mintázat.

Kulcsszavak: posztinfekciós irritábilis bél szindróma, gyulladás, hízósejtek, szerotonin, hisztamin, probiotikum

Juhász M, Tulassay Zs: POSTINFECTIOUS IRRITABLE BOWEL SYNDROME

SUMMARY: The diagnosis of postinfectious irritable bowel syndrome is based upon the history of fever, vomiting, diarrhoea and positive stool culture in a patient with previously normal bowel habit who presents persisting abdominal pain and altered bowel habit following the acute attack of gastroenteritis. Postinfectious irritable bowel syndrome develops in 4–26% of patients with bacterial gastroenteritis. The prognosis of this form of irritable bowel syndrome is similar to that of the other irritable bowel syndrome variants. Etiology includes the increased lymphocyte infiltration of the mucosa, the increased bowel permeability and the enhanced serotonin and histamin secretion of enterochromaffin cells and mast cells. The altered pattern of cytokine expression could result in some therapeutical consequences.

Key words: postinfectious irritable bowel syndrome, inflammation, mast cells, serotonin, histamin, probiotics

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 41–46.

A bélfertőzések után kialakuló irritábilis bél szindrómáról (IBS) először 1962-ben számoltak be, a jelenség kórereditének tudományos igényességű tanulmányozására azonban csak az elmúlt években került sor.⁴ A nyálkahártya-sérülés kimutatása megdöntötte azt a felvetést, amely szerint IBS-ben nincs szerkezeti károsodás.³ A bakteriális gastroenteritisen átesett betegek 4–26%-ában alakul ki posztinfekciós IBS (PI-IBS).³¹ Egy 2003-ban megjelent összefoglaló közlemény a PI-IBS kockázati tényezőiként a női nemet, a gastroenteritis súlyosságát, a bakteriális toxigenitást és egyes pszichiátriai kórképek (mint pl. neurosis, hypochondriasis, anxietas, depresszió) társulását jelölte meg.³⁷ A közleményben a PI-IBS-ről közölt ismereteket és az új kezelési lehetőségeket foglaljuk össze.

Klinikai jellegzetességek

A PI-IBS kórisméje az anamnézisen alapszik; akkor lehet szó erről a kórképről, ha korábban ép széklethabi-

tusú egyénben lázzal, hányással, hasmenéssel és pozitív székletenyésztéssel járó gastroenteritis lezajlása után fennmarad a hasi fájdalom, és tartósan megváltozik a székelési szokása.¹⁶ A legnagyobb vizsgálat *Campylobacter jejuni*-fertőzésen átesett 840 beteg által kitöltött kérdőív eredményeit összegezte.²⁷ A már korábban is IBS-ben szenvedő 46 beteg kizárása után 103 betegben (13,8%) alakult ki IBS. A Római II. kritérium szerint a betegek 63%-a a hasmenés-predomináns, 24%-a az alternáló és 13%-a a székrekedés-predomináns alcsoportba tartozott. Laza székletről 96%, puffadásról 60% számolt be, a betegek egyharmada székelési erőlködésről panaszkodott. Parry és mtsai prospektív, eset-kontrollos vizsgálatukban a PI-IBS incidenciáját 16,7%-nak, a fájdalomtalan hasmenést pedig 5,6%-nak találták.³² A kontrollhoz képest a funkcionális emésztőszervi betegségek kialakulásának relatív kockázata hat hónappal a bakteriális gastroenteritis lezajlása után több mint 10-szeres volt. Thornley és mtsai *in vitro* modelljükben megállapították, hogy az ún. toxinszenzitív epithelia-

lis sejtek jelenléte esetén szignifikánsan gyakoribbak a PI-IBS-tünetek még 6 hónappal a *Campylobacter jejuni*-fertőzés lezajlása után is.³⁹ Az IBS kialakulásának kockázata *Campylobacter*- és *Salmonella*-fertőzés után nem specifikus, mert PI-IBS jelentkezését figyelték meg shigellosis és kombinált *Campylobacter*- és *Escherichia coli* 0157-fertőzés után is.^{19,44} Ezek a vizsgálatok is megerősítették, hogy a PI-IBS kifejlődésének egyik legfőbb kockázati tényezője az IBS-t „előhívó” gastroenteritis súlyossága.

A társuló pszichés eltérések fontosságát Dunlop és mtsai-nak vizsgálata is alátámasztotta, amelyben a depresszió és a bélnyálkahártyában az enterokromaffin sejtek számának megnövekedése független kockázati tényezőnek bizonyult a PI-IBS kialakulásában (RR 3,2 és 3,8).¹⁰

Kérdéses a gombás fertőzések, így a *Candida*-fajok kóroki szerepe az IBS kialakulásában. A hagyományos medicina evidence-based adatok hiányában a Candida-szindróma létezését nem látja bizonyítottnak, így standard diagnosztikus és terápiás javaslatokat sem fogalmaz meg.³⁶ A kérdés megítélésében előrelépést jelent az ún. „fungus related complex” feltérképezését szolgáló 7 kérdésből álló FRDQ-7 kérdőív kidolgozása. A témában eddig megjelent vizsgálatok közül a legnagyobb esetszámon alapuló norvég vizsgálatban az FRDQ-7-tel kiválasztott betegcsoportban a diéta és nystatin kombinációja szignifikánsan gyakrabban vezetett a panaszok enyhüléséhez.³⁵ További, az eddigieknél körültekintőbben megtervezett és kivitelezett, tudományos igényességű vizsgálatok szükségesek az objektív állásfoglalás kialakításához.

Kevés adat ismert a PI-IBS prognózisáról. Kim és mtsai anyagában 3 évvel az IBS-t kiváltó *Shigella*-fertőzés után a PI-IBS-betegek 25%-a megszabadult panaszaitól.¹⁹ Neal és mtsai 6 éves követés után a PI-IBS-betegek >50%-ában a panaszok fennállását észlelték.²⁵ Ezek az adatok ellentmondanak annak a korábbi feltételezésnek, amely szerint a PI-IBS prognózisa kedvezőbb lenne az egyéb eredetű IBS-esetek prognózisánál.

A PI-IBS-ről egy metaanalízis is megjelent, amelyben a szerzők 188 közleményből 8 vizsgálatot találtak elemzésre alkalmasnak^{6,16-18,23,27,32,34,44} (ld. részletesen az 1. táblázatban). A metaanalízis legfőbb következtetése az, hogy a gastroenteritisen átesett egyének körében a PI-IBS kialakulásának esélye hétszer nagyobb, mint az átlagos népességben.¹⁶ A PI-IBS kétszer gyakrabban jelentkezett azokban a betegekben, akiknél a gastroenteritis diagnózisa nem a beteg által kitöltött kérdőívben, hanem klinikai és laboratóriumi adatokon alapult. Mindezek alapján a szerzők felvetik az utazók hasmenése elleni oltóanyag kifejlesztésének szükségességét, a megelőzésben rifaximin adásáról állnak rendelkezésünkre kedvező adatok.¹²

A posztinfekciós irritábilis bél szindróma etiopatogenezise

A szerotonin és a hízósejtek szerepe

Campylobacter jejuni okozta gastroenteritisben a bélnyálkahártyában fokozódik a gyulladós sejtek és a szerotonintartalmú enterokromaffin sejtek száma. Dunlop bizonyította be, hogy a PI-IBS-betegek rectumából vett mintákban több enterokromaffin sejt és lymphocyt volt kimutatható, mint azokban az életkorban és nemben megfeleltetett egyénekben, akikben a fertőzés után nem alakult ki IBS.⁷ A PI-IBS-betegek posztprandiális szérumban nagyobb volt a szerotonin és a székrekedés típusú IBS-ben. Immunfluoreszcenciás és mRNS-analízis módszerekkel azonban a szerotonintranszporter (SERT) csökkent expresszióját mutatták ki mind a hasmenés- mind a székrekedés-predomináns IBS-ben. A csökkent SERT-expresszió szerzett jelenség is lehet, leggyakrabban gyulladás következményeként, mert csökkent SERT-aktivitást észleltek colitis ulcerosában is. A kisebb SERT-expresszió azonban örökletes komponense (promoter polimorfizmus) is ismert; *Yeo* vizsgálatában az ún. short form (ss) homozigóták és a

1. táblázat. PI-IBS-vizsgálatok összehasonlítása¹⁶

Szerző	Év	Betegszám	Nyomonkövetés (hónap)	Hely	Gastroenteritis diagnózisa	OR (95% CI)	Hivatkozás
Ji	2005	203	12	Dél-Korea	kérdőív	2,8 (1,0–7,5)	18
Mearin	2005	606	12	Spanyolo.	kérdőív	8,7 (3,3–22,6)	23
Wang	2004	538	9	Kína	klinikum/labor	10,7 (2,5–45,6)	44
Okhuysen	2004	97	6	USA	kérdőív	10,1 (0,6–181,4)	27
Cumberland	2003	1568	3	Anglia	kérdőív	6,6 (2,0–22,3)	6
Ilnyckij	2003	2003	3	Kanada	kérdőív	2,7 (0,2–30,2)	17
Parry	2003	314	6	Anglia	klinikum/labor	9,9 (3,2–30,0)	32
Rodríguez	1999	534.626	12	Anglia	klinikum/labor	11,3 (6,3–20,1)	34

Az odds ratio (OR) a PI-IBS gastroenteritist követő kialakulásának valószínűségére utal

következmenyes csökkent SERT-expresszió gyakorisága lényegesen nagyobb volt hasmenés-predomináns IBS-ben.⁴⁵ A SERT polimorfizmusról ismert adatok azonban ellentmondásosak, mert beszámoltak az *ss* homozigóták nagyobb gyakoriságáról székrekedés-predomináns IBS-ben is.³³ Az ellentmondó eredményeknek lehetséges magyarázata az, hogy a SERT promoter polimorfizmus nem jár szükségszerűen a bélnyálkahártyában megváltozott SERT-expresszióval.

Mind PI-IBS-ben, mind non-PI-IBS-ben a hízósejtek számának megnövekedését észlelték a terminális ileumban.⁴⁴ A perifériás idegek közvetlen szomszédságában elhelyezkedő hízósejtek száma összefügg a hasi fájdalom súlyosságával és gyakoriságával. Az IBS-betegekben, a kontrollokhoz képest, az idegrostok körül nagyobb hízósejtsűrűséget találtak.⁴³ *Barbara és mtsai* biopsziás mintákban fokozott hisztamin- és hízósejt-riptáz-felszabadulást mértek.² *Park és mtsai* az enterális idegekhez közeli hízósejtek szaporulatát IBS-betegek coecumából és rectumából származó mintákban is kimutatták.²⁹

A transforming growth factor (TGF)- β antiinflammatorikus citokin; TGF- β - és TGF- β - receptor II knock-out egerekben letális multifocalis gyulladás alakul ki. *Gebhardt és mtsai* a TGF- β és a hízósejt-funkciók kapcsolatát vizsgálták.¹³ Homogenizált humán intesztinális hízósejtek kultúráiban a TGF- β fokozta a hízósejtek apoptózisát és csökkentette proliferációjukat, szignifikánsan gátolta továbbá a hízósejtekből a hisztamin, egyes leukotriének és a tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) felszabadulását. A TGF- β hatására azonban fokozódott a hízósejtek egyes proinflammatorikus mediátorainak, mint pl. a ciclooxygenázoknak a szekréciója is.

Dunlop és mtsai az intesztinális hízósejtek és lymphocyták száma és az életkor közötti összefüggést vizsgálták rectumbiopsziás mintákban.¹¹ A 40 önkéntest két csoportra osztották, az elsőbe az 55 év alatti, a másodikba az 55 évnél idősebb jelentkezők kerültek. Ez utóbbi csoport rectum-nyálkahártyájában, a lamina propriában elhelyezkedő, illetve az intraepithelialis lymphocyták és a hízósejtek száma is szignifikánsan kisebb volt. A szerzők szerint ez az eredmény megmagyarázhatja az IBS életkorról csökkenő prevalenciáját.

A krónikus gyulladás és a proinflammatorikus citokinek szerepe irritábilis bél szindrómában

A Walkerton Health vizsgálat során *E. coli*- és *C. jejuni*-járványt követően 2300 helyi lakost észleltek, akiknél az ivóvíz fogyasztása után alakult ki akut gastroenteritis.²¹ A 105 IBS-betegből fokozott permeabilitásra utaló (0,02 feletti) laktulóz/mannitol arányt 35%-ban találtak, a nem-IBS csoportban ez az arány 13% volt. Az intesztinális barrier sérülésével a bakteriális termékek akadálytalanul jutnak a lamina propriába, ami a krónikus gyulladás fenntartását segíti elő. *Dunlop és mtsai* ⁵¹Cr-EDTA izotóp 24 óras, vizelettel

való kiválasztását vizsgálva megállapították, hogy a hasmenés-predomináns IBS-ben megnövekedett az intesztinális permeabilitás a székrekedés-predomináns IBS-hez képest.⁸ A nem posztinfekciós IBS-betegekben még nagyobb permeabilitást észleltek, mint a PI-IBS-betegekben.

Két különböző vizsgálatban is fokozott interleukin- β -expressziót mutattak ki PI-IBS-betegekben. *Gwee munkacsoportja* rectumbiopsziákat dolgozott fel, *Wang és mtsai* teljes kolonoszkópiát végeztek minden betegnél, ezáltal értékes adatokat gyűjtve a *Shigella*-fertőzés követően észlelhető regionális nyálkahártya-elváltozásokról.^{15,44} *Wang és mtsai* a PI-IBS-betegek rectosigmoidumból és ileumból származó mintákban is nagyobb interleukin- β -expressziót mutattak ki, mint a nem-PI IBS-betegekben.

A gyulladási szérumbiomarkereinek kutatásában korábban az IBS-betegek szérumbiomarkereit negatív kontrollként használták fel. Mai ismereteink szerint az IBS-betegek vérében is növekedett a proinflammatorikus citokinek koncentrációja. A legközvetlenebb vizsgálati lehetőség a citokinek nyálkahártyában történő vizsgálata. Erre a célra az ún. „patch” technikát fejlesztették ki, amelynek során filterpapírral fedett ballont fújnak fel a rectumban úgy, hogy a filterpapír kitapadjon a rectum nyálkahártyáján.²⁰ A filterpapíron kimutatható mieloperoxidáz és más neutrofil mediátorok, pl. a humán neutrofil lipokalin (HNL) koncentrációját határozták meg colitis ulcerosás és IBS-betegekben, illetve kontrollokban. A proinflammatorikus mediátorok legnagyobb koncentrációját aktív colitis ulcerosában mérték, de az IBS-ben mért koncentrációk, az inaktív colitis ulcerosában mért értékekhez hasonlóan, nagyobbak voltak, mint az egészséges kontrollokban. Egy másik vizsgálatban a renális tubuláris proteinuriát használták a gyulladásos folyamatok markereként; hasmenés-predomináns IBS-betegek vizeletében fokozott α 1-makroglobulin-koncentrációt mértek.²⁶ Ez arra utal, hogy ezekben a betegekben azok a gyulladási mediátorok maradnak fenn, amelyek az átlagosan évente 1–2 alkalommal előforduló gastroenteritis során szaporodnak fel. *Tibble és mtsai* az IBS-betegek 15–20%-ában igazoltak mérsékelt fokú intesztinális gyulladást, amelynek jellemzésére a fekális kalprotektint ajánlották.⁴⁰ Ellentétben a colitis ulcerosában észleltekkkel, ahol a dohányzás, feltehetőleg az immunválasz fokának mérséklése révén, enyhíti a gyulladási tüneteket, PI-IBS-ben a dohányzást egyértelmű provokáló tényezőnek találták.³⁰

Az antiinflammatorikus hatású interleukin-10 (homozigóta-1082*G) polimorfizmusára visszavezethető interleukin-10-túlprodukciónak szignifikánsan ritkábban fordult elő IBS-ben, mint a kontrollcsoportban (21% vs. 32%).¹⁴ *Minderhoud és mtsai* remisszióban lévő colitis ulcerosás betegek 33%-ában, remisszióban lévő Crohn-betegek 42%-ában írtak le IBS-nek megfelelő tüneteket.²⁴ Ezek az eredmények megerősítik azt a feltevést, hogy az idült gyulladás maradandó károsodással gyógyul.

A PI-IBS kísérleti tanulmányozásához leggyakrabban a *Trichinella spiralis* állapotmodellt használják.¹ *T. spiralis* modellen végzett kísérletben az interleukin-4 és interleukin-13 a STAT6 jelátviteli rendszeren keresztül humán simaizomsejt-kultúrákban hiperkontraktilitást idézett elő.¹ Az interleukin-4 és az interleukin-13 fokozta a TGF- β , a ciklooxygenáz-2 (COX2) és a prosztoglandin E₂ (PGE₂) szintézisét; COX2-inhibitorral a hiperkontraktilitás csökkenthető volt. A közös út valószínűleg a PGE₂, amely fokozza a simaizomsejtek carbacholra adott kontraktilis válaszát. *Lactobacillus paracasei*-kezeléssel specifikusan csökkenthető volt a TGF- β -termelés, és ennek következtében csökkent a COX2 és a PGE₂ szintje is a simaizomsejtekben.⁴² *T. spiralis* kísérleti modellben, nerve growth factor (NGF) elleni antitestekkel a fertőzés által előidézett diszmotilitás visszafordítható volt.⁴¹

A probiotikumok antiinflammatorikus hatása

Számos vizsgálat igazolta a probiotikumok antiinflammatorikus hatását.⁴² Így például interleukin-10 knock-out egerek colitisét eredményesen kezelték két probiotikus hatású baktériummal (*Lactobacillus salivaris* és *Bifidobacterium infantis*). Ezeket később IBS-betegek kezelésében is alkalmazták.²² Ezen probiotikumok szubkután bevitellel is hatékonyak voltak, bizonyítva ezzel, hogy a proinflammatorikus citokinek visszazorításán keresztül érvényre jutó antiinflammatorikus hatás nemcsak az emésztőrendszerben, hanem az egész szervezetben megjelenik.

A PI-IBS-ben igazolt enyhe fokú lymphocytosis és a gyulladós mediátorok felszabadulása miatt merült fel az a gondolat, hogy a PI-IBS-attakokat az asthmás rohamokhoz hasonlóan kezeljék. Az első vizsgálat azonban, amelynek keretén belül PI-IBS-betegeket prednisonnal kezelték, negatív eredménnyel zárult.⁹ Ebben a randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban *C. jejuni*-fertőzésen átesett 29 PI-IBS-beteget kezelték 3 héten át napi 30 mg prednisonnal. A nyálkahártya lymphocytosis beszűrődése csökkent, az enterokromaffin sejtek száma viszont nem változott, és a betegek tüneteinek nem javultak. A betegek egy része rosszul tolerálta a prednisonkezelést.

Probiotikumokkal enyhébb antiinflammatorikus hatás érhető el. A bélben fennálló gyulladás sok esetben a kommenzális flóra által kiváltott reakció eredményeként alakul ki, ezért a probiotikumkezelés logikus alternatívának tűnik, ismerte a probiotikumok jótékony hatását egyéb, speciális gyulladós állapotokban, pl. pouchitisben (a műtétilag kialakított, az eltávolított rectum ampulla reservoir funkcióját helyettesítő bélkacs [pouch] nyálkahártyájának gyulladása). Az elmúlt években számos vizsgálat során kezelték IBS-betegeket probiotikumokkal, változó eredménnyel. Eddig a *Bifidobacterium infantis* bizonyult hatékonynak a hasi fájdalom és a

puffadás csökkentésében. E vizsgálatban az IBS-betegekben a kontrollokhoz képest észlelt alacsony interleukin-10/interleukin-12 hányados normálissá vált.²⁸ Az interleukin-12 kulcsfontosságú proinflammatorikus, az interleukin-10 pedig antiinflammatorikus citokin, ezért a két citokin közötti felborult egyensúly szerepet játszhat a betegség kialakulásában.

Összefoglalás

Az újabb adatok arra utalnak, hogy IBS-ben a bélnyálkahártyában enyhe fokú lymphocytosis beszűrődés, fokozott permeabilitás és egyéb gyulladós elemek, mint pl. az enterokromaffin sejtek és a hízósejtek felgyűlése, valamint a hízósejtből eredő proteázok és hisztamin fokozott szekréciója észlelhető. Mind a nyálkahártyában, mind a vérben proinflammatorikus citokinszaporulat található az IBS-betegekben. A szteroidkezelés nem hatékony, bevezető vizsgálatok eredményei a probiotikumok kedvező antiinflammatorikus hatására utalnak. A posztinfekciós IBS tanulmányozása rávilágított az enyhe fokú gyulladás IBS-ben betöltött kóroki szerepére. Ezek az eredmények felvetik új, terápiás célpontokként szolgáló molekuláris rendszerek, mint pl. a szerotonin- és hisztamin-anyagcsere feltérképezésének szükségességét, amelyek az IBS további alcsoportjaiban is fontos szerepet tölthetnek be.

Irodalom

1. Akiho H, Lovato P, Deng Y, Ceponis PJ, Blennerhassett P, Collins SM: Interleukin-4 and 13-induced hypercontractility of human intestinal muscle cells – implication for motility changes in Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; **288**: G609-G615.
2. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R: Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; **126**: 693-702.
3. Bjarnason I, Bjarnason A: Unorthodox treatment for irritable bowel syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 1-3.
4. Chaudhary NA, Truelove SC: The irritable colon syndrome. *Q J Med* 1962; **123**: 307-322.
5. Collins SM, Barbara G: East meets West: infection, nerves, and mast cells in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; **53**: 1068-1069.
6. Cumberland P, Sethi D, Roderick PJ, Wheeler JG, Cowden JM, Roberts JA, Rodrigues LC, Hudson MJ, Tompkins DS, IID Study Executive: The infectious intestinal disease study of England: A prospective evaluation of symptoms and health care use after an acute episode. *Epidemiol Infect* 2003; **130**: 453-460.
7. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC: Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**: 349-357.

8. **Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, Naesdal J, Olbe L, Perkins AC, Spiller RC:** Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1288-1294.
9. **Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Boraonker M, Collins SM, Spiller RC:** Randomized, double blind, placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18**: 77-84.
10. **Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC:** Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1651-1659.
11. **Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC:** Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; **16**: 1011-1015.
12. **DuPont S, Jiang Z, Okhuysen P, Ericsson CD, de la Cabada FJ, Ke S, DuPont MW, Martinez-Sandoval F:** Antibacterial chemoprophylaxis in the prevention of traveler's diarrhea: Evaluation of poorly absorbed oral rifaximin. *Clin Infect Dis* 2005; **41**(Suppl 9): S571-76.
13. **Gebhardt T, Lorentz A, Detmer F, Trautwein C, Bektas H, Manns MP, Bischoff SC:** Growth, phenotype, and function of human intestinal mast cells are tightly regulated by transforming growth factor β 1. *Gut* 2005; **54**: 928-934.
14. **Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV:** Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; **52**: 91-93.
15. **Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Mochhala SM:** Increased rectal mucosal expression of interleukin-1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; **52**: 523-526.
16. **Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS:** Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1894-1899.
17. **Ilyeckij A, Balachandra B, Elliott L, Choudh S, Duerksen DR:** Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 596-599.
18. **Ji S, Park H, Lee D:** Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; **20**: 381-386.
19. **Kim HS, Kim MS, Ji SW, Park H:** The development of irritable bowel syndrome after Shigella infection: 3 year follow-up study. *Korean J Gastroenterol* 2006; **47**: 300-305.
20. **Kristjansson G, Venge P, Wanders A, Loof L, Hallgren R:** Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; **53**: 1806-1812.
21. **Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Meddings J, Collins SM; WEL Investigators:** Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 1317-1322.
22. **McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F:** Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003; **52**: 975-980.
23. **Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, Vinyet J, Ibanez A, Coderch J, Perona M:** Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: One-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 98-104.
24. **Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henequouwen GP, Smout AJ:** IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* 2004; **49**: 469-474.
25. **Neal KR, Barker L, Spiller RC:** Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002; **51**: 410-413.
26. **O'Brien AJ, Lamb EJ, Muller AF:** Renal tubular proteinuria in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 69-72.
27. **Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, Fobes C, DuPont HL:** Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travellers to Mexico. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 1774-1778.
28. **O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM:** Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome; symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; **128**: 541-551.
29. **Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC:** Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003; **18**: 204-210.
30. **Parry SD, Barton JR, Welfare MR:** Factors associated with the development of post-infectious functional gastrointestinal diseases: does smoking play a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 1071-1075.
31. **Parry SD, Forgacs I:** Intestinal infection and irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 5-9.
32. **Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, Welfare MR:** Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1970-1975.
33. **Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O:** Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1780-1784.
34. **Rodriguez LA, Ruigomez A:** Increased risk of irritable bowel syndrome acute bacterial gastroenteritis: Cohort study. *BMJ* 1999; **318**: 565-566.
35. **Santelmann H, Lærum E, Rønnevig J, Fagertun HE:** Effectiveness of nystatin in polysymptomatic patients. A randomized, double-blind trial with nystatin versus placebo in general practice. *Family Practice* 2001; **18**: 258-265.
36. **Santelmann H, McLaren Howard J:** Yeast metabolic products, yeast antigens and yeasts as possible triggers for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 21-26.

37. **Spiller RC:** Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; **124:** 1662-1671.
38. **Spiller R, Campbell E:** Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; **22:** 13-17.
39. **Thornley JP, Jenkins D, Neal K, Wright T, Brough J, Spiller RC:** Relationship of *Campylobacter* toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *JID* 2001; **184:** 606-609.
40. **Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I:** Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; **123:** 450-460.
41. **Torrents D, Torres R, De Mora F, Vergara P:** Antinerve growth factor treatment prevents intestinal dysmotility in *Trichinella spiralis*-infected rats. *J Pharmacol Experimental Therapeutics* 2002; **302:** 659-665.
42. **Verdu EF, Bercik P, Bergonzelli GE, Huang XX, Blennerhasset P, Rochat F, Fiaux M, Mansourian R, Cortesy-Theulaz I, Collins SM:** *Lactobacillus paracasei* normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004; **127:** 826-837.
43. **Wang B, Barbara G, Grundy D:** Colonic mucosal mediators of irritable bowel syndrome patients activate rat mesenteric afferent nerves and dorsal root ganglia. *Neurogastroenterol Motil* 2004; **16:** 842.
44. **Wang LH, Fang XC, Pan GZ:** Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; **53:** 1096-1101.
45. **Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA:** Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; **53:** 1452-1458.

Levelezési cím: Dr. Juhász Márk
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: juhaszmarkdr@freemail.hu

A SZÉRUM-LDH-AKTIVITÁS ÉS A VESE-LDH IZOENZIM JELENTŐSÉGE NEPHROSIS SZINDRÓMÁBAN

Dr. Mohás Márton,⁽¹⁾ Dr. Markó Lajos,⁽¹⁾ Dr. Molnár Gergő Attila,⁽¹⁾ Cseh Judit,⁽¹⁾ Dr. Laczy Boglárka,⁽¹⁾ Dr. Tamaskó Mónika,⁽¹⁾ Dr. Balla József,⁽²⁾ Dr. Kappelmayer János,⁽³⁾ Dr. Wagner László,⁽¹⁾ Dr. Wagner Zoltán,⁽¹⁾ Dr. Csiky Botond,⁽¹⁾ Dr. Nagy Judit,⁽¹⁾ Dr. Wittmann István⁽¹⁾

(1) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs

(2) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I. Belgyógyászati Klinika, Nefrológiai Tanszék, Művese Allomás

(3) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A nephrosis szindróma jellemzői a napi 3,5 g feletti proteinuria, a hypoproteinaemia, a hypalbuminaemia, az oedema és a dyslipidaemia. A proteinuria mértéke, a szérumszfehérjeszint, a szérumalbuminszint, illetve a szérumlipidprofil a nephrosis szindróma diagnosztikájában régóta használt és közismert laborparaméterek. A laktát-dehidrogenáz (LDH) a sejtkárosodással járó kórképek jó markere. A jelen tanulmányban a szerzők célkitűzése a szérum-LDH-aktivitás és az LDH izoenzimek vizsgálata volt nephrosis szindrómában. Retrospektív, keresztmetszeti vizsgálatukban nephrosis szindrómás (NEPHR, n=62) és nem-nephrosis szindrómás, különböző eredetű proteinuriás betegeket (KONTR, n=30) hasonlítottak össze. A NEPHR csoportban a KONTR csoporthoz képest szignifikánsan magasabb szérum-LDH-aktivitást találtak ($p<0,001$). A szérum-LDH-aktivitás korrelált a szérumszfehérje-szinttel ($r=-0,483$, $p<0,001$), a szérumalbuminszinttel ($r=-0,563$, $p<0,001$), a proteinuriával ($r=0,412$, $p=0,01$) és a szérumszfehérjével ($r=0,457$, $p=0,001$). Külön megvizsgálva csak a KONTR csoportot is, ilyen korrelációkat a szerzők nem találtak. A betegek egy kisebb csoportjában meghatározták a szérum-LDH izoenzim mintázatát is. Nephrosis szindrómás betegeknél a veseeredetű LDH-2 izoenzim frakciója szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokhoz képest ($p<0,001$), és korrelált a szérumszfehérjével ($r=-0,656$, $p<0,001$), a szérumalbuminszinttel ($r=-0,587$, $p<0,001$), a proteinuriával ($r=0,628$, $p<0,001$), a szérumszfehérjével ($r=0,509$, $p<0,001$) és a szérum-LDH-aktivitással ($r=0,617$, $p<0,001$). Lineáris regresszió vizsgálat eredménye alapján a szérum-LDH-aktivitás független prediktorai a szérumszfehérje, a szérum-GGT, a szérumkreatininszint és a diasztolés vérnyomás, míg az LDH-2 izoenzim esetében a szérumalbuminszint és a proteinuria. A kapott eredmények alapján arra következtetnek, hogy nephrosis szindrómában a szérum-LDH-aktivitás emelkedése a nephrosis szindróma aktivitását jelezheti.

Kulcsszavak: laktát-dehidrogenáz, laktát-dehidrogenáz izoenzimek, nephrosis szindróma, vesekárosodás

Mohás M, Markó L, Molnár GA, Cseh J, Laczy B, Tamaskó M, Balla J, Kappelmayer J, Wagner L, Wagner Z, Csiky B, Nagy J, Wittmann I: IMPORTANCE OF THE SERUM LDH ACTIVITY AND KIDNEY LDH ISOENZYME IN NEPHROTIC SYNDROME

SUMMARY: Proteinuria above 3.5 g/day, hypoproteinaemia, hypalbuminaemia, oedema and dyslipidaemia are the major clinical characteristics of the nephrotic syndrome. Degree of the proteinuria, total serum protein, serum albumin and serum lipid profile are well-known and for long while used parameters in nephrotic syndrome. The lactic dehydrogenase activity (LDH) is a good marker of cell-lesion in different diseases. Aims of this study were to detect the serum LDH activity and its isozymes in nephrotic syndrome. In a cross-sectional study two groups of patients (patients with nephrotic syndrome (NEPHR, n=62) and patients without nephrotic syndrome but with proteinuria of different origin (CONTR, n=30) were compared. The serum LDH activity in the NEPHR group was increased compared to the CONTR group ($p<0.001$). The serum LDH activity was correlated with the total serum protein ($r=-0.483$, $p<0.001$) the serum albumin ($r=-0.563$, $p<0.001$), the degree of the proteinuria ($r=0.412$, $p=0.01$) and the total serum cholesterol ($r=0.457$, $p=0.001$). Analyzing only the CONTR group itself, similar correlation could not be observed. In a smaller group of the patients serum LDH isozyme pattern was determined. In patients with nephrotic syndrome the fraction of the kidney specific LDH isoenzyme (LDH-2) was significantly higher in the NEPHR group compared to the CONTR group ($p<0.001$), and it was correlated with the total serum protein ($r=-0.656$, $p<0.001$), the serum albumin ($r=-0.587$, $p<0.001$), the proteinuria ($r=0.628$, $p<0.001$), the total serum cholesterol ($r=0.509$, $p<0.001$) and the serum LDH activity ($r=0.617$, $p<0.001$). As a result of stepwise linear regression analysis the independent

predictor of the serum LDH activity was the total serum protein, while serum albumin and proteinuria were of LDH-2. According to the results the authors conclude that the serum LDH activity might be the marker of the activity of the nephrotic syndrome.

Key words: lactate dehydrogenase, lactate dehydrogenase isozymes, nephrotic syndrome, renal damage

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 47–52.

Nephrosis szindrómában a veseglomerulusok károsodása miatt 3,5 g/nap feletti proteinuria (PU) jön létre következményes hypoproteinaemiával, hypalbuminaemiával, generalizált oedemával és általában dyslipidaemiával. A nephrosis szindróma hátterében számos – a vesét magát vagy a szervezet egészét érintő – kórfolyamat állhat, leggyakoribb okai a primer glomerulopathiák. A PU mértéke, a szérumösszfehérjeszint (se-Összfeh) és a szérumalbuminszint (seAlb) csökkenése, valamint a dyslipidaemia megjelenése régóta használt paraméterek a nephrosis szindróma súlyosságának megítélésére.^{8,11}

Az LDH különböző mennyiségben szervezetünk minden sejtjében megtalálható enzim, feladata a piruvát laktáttá alakítása. Szerkezetileg négy polipeptid láncból épül fel, a láncok H (heart) és M (muscle) típusúak lehetnek. Az alegységek kombinációjából öt izoenzim jöhet létre: LDH-1 (H4), LDH-2 (H3M), LDH-3 (H2M2),

LDH-4 (HM3), LDH-5 (M4), melyek elektroforetikus úton elválaszthatók. A szívizomban, a vörösvértestekben és a vesében az LDH-1 és az LDH-2 izoenzim dominál. A lépben, a tüdőben, a nyirokcsomókban és a thrombocytákban az LDH-3 izoenzim található meg a legnagyobb arányban. A máj és a vázizomzat sejtjeire pedig az LDH-4 és az LDH-5 előfordulása jellemző. A vesében előforduló LDH-1 és LDH-2 közül az LDH-2 a domináns izoforma.³⁻⁵

Az LDH közismert, a napi rutin laboratóriumi diagnosztikában alkalmazott paraméter. Aktivitásának mérése jól használható számos sejtsejtéséssel járó körképben, mint például különböző hepatológiai, hematológiai, kardiológiai és tumoros megbetegedésekben.² Nephrosis szindrómában a jelentős PU miatt károsodnak a tubuláris sejtek.^{1,9} Hipotézisünk szerint a nephrosis szindrómában az LDH-szint megemelkedik, aminek oka a vese károsodása.

1. táblázat. Nephrosis szindrómás (NEPHR) és nem-nephrosis szindrómás, különböző eredetű proteinuriás betegek (KONTR) klinikai jellemzői. Az adatokat átlag±SEM értékekben adtuk meg, a szérumkreatinin, a GPT, a diasztolés vérnyomás és a proteinuria kivételével, amelyeket nem-normál eloszlásuk miatt medián (minimum-maximum) formában tüntettünk fel (*p=0,027, ^bp=0,005, ^cp<0,001 vs. NEPHR)

	KONTR n=30	NEPHR n=62
Nem (ffi/nő)	18/12	38/24
Kor (év)	47±3	51±2
BMI (kg/m ²)	24±1	28±1 ^a
Szérumkálium (mmol/l)	4,3±0,1	4,2±0,1
Szérumkreatinin (μmol/l)	102 (60–420)	97 (52–607)
GFR (ml/perc)	79,3±6,4	75,1±5,6
Szérumösszfehérje (g/l)	70,1±1,5	50,9±1,0 ^c
Szérumalbumin (g/l)	40,7±1,2	25,8±0,7 ^c
Szérum-LDH (U/l)	283±11	417±17 ^c
Szérum-GOT (U/l)	22±3	22±1
Szérum-GPT (U/l)	15 (7–54)	15 (6–76)
Szérum-GGT (U/l)	28±4	28±2
Szérum-ALP (U/l)	177±17	175±8
Szérumbilirubin (μmol/l)	9,7±1,4	5,0±0,5 ^b
Szérumtriglicerid (mmol/l)	2,5±0,4	2,8±0,2
Szérumkoleszterin (mmol/l)	5,5±0,3	8,4±0,4 ^c
Proteinuria (g/nap)	0,87 (0,10–2,44)	2,7 (0,23–19,96) ^c
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	134±3	135±3
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	80 (70–105)	80 (60–120)

Tanulmányunkban vizsgálni kívántuk, hogy van-e összefüggés az LDH-aktivitás, illetve az egyes izoformák aránya és a nephrosis szindrómát jellemző paraméterek között.

Betegek és módszerek

A retrospektív keresztmetszeti vizsgálatban a PTE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum Nefrológiai Osztályán 1993 és 2003 között gondozott nephrosis szindrómás és nem-nephrosis szindrómás vesebetegek adatait dolgoztuk fel. Tanulmányunkba összesen 92 beteget vontunk be; a NEPHR csoportba a nephrosis szindrómás betegek kerültek (n=62), a kontrollcsoportba (KONTR) pedig nem-nephrosis szindrómás, különböző eredetű proteinuriás betegeket válogattunk be (n=30). A nephrosis szindróma hátterében a következő kórképek fordultak elő: membranósus glomerulonephritis (n=26), fokális szegmentális glomerulosclerosis (n=7), SLE nephropathia (n=5), minimal change glomerulonephritis (n=6), membranoproliferatív glomerulonephritis (n=2), diabeteses nephropathia (n=10) és kisebb arányban egyéb kórképek, mint az IgA-nephropathia, Henoch-Schönlein-nephropathia és terhességi nephropathia (n=6). A KONTR csoport betegeinél a leggyakoribb kórkép az IgA-nephropathia volt (n=17), ezt követte a diabeteses nephropathia (n=6), a membranoproliferatív glomerulonephritis (n=2), a membranósus glomerulonephritis (n=2) és olyan egyéb kórképek, mint az IgM-nephropathia, a minimal change glomerulonephritis és a fokális szegmentális glomerulosclerosis (n=3). A betegek közül kizárásra kerültek azok, akik a vesebetegségük mellett olyan kórfolyamatban szenvedtek, amely a szérums-LDH-aktivitás emelkedésével járhat, úgymint tumoros megbetegedés, thrombosis, embolia, haemolysis, hepatitis, pancreatitis és súlyos ischaemiás szívbetegség (NYHA II felett). A két csoportban a vesebiopszia napján megvizsgáltuk a szérums-LDH-aktivitást és egyéb klinikai paramétereket. A betegek klinikai jellemzőit az 1. táblázatban tüntettük fel.

Az LDH izoenzim meghatározását (mintázatát) a betegek diagnosztikus vesebiopsziája napján vett, majd lefagyasztott szérums-mintákból random módon válogatva, összesen 46 betegben végeztük el (NEPHR n=34, KONTR n=12). Az így kiválasztott betegek klinikai paraméterei szignifikánsan nem különböztek a teljes csoporttól. Továbbá megvizsgáltuk 60, a beválasztási kritériumoknak megfelelő hemodializált, uraemiás beteg szérumának LDH-aktivitását. A betegek csak a veseelégtelenséget jelző paraméterekben különböztek a KONTR csoporthoz képest. Az LDH izoenzimokat agarózgélben elektroforézissel választottuk el, és aktivitásuk alapján denzitometriásan határoztuk meg arányaikat. Az eljáráshoz SEBIA HYDRASYS rendszert (SEBIA, Cedex, Franciaország) és Hydragel ISO LDH tesztet (No: 4136) használtunk.

Az adatok statisztikai elemzéséhez a Kolmogorov-Smirnov-, Mann-Whitney U-, χ^2 -, független kétmintás t-tesztet, Pearson- és Spearman's rho korrelációs és stepwise lineáris regressziós vizsgálatokat használtuk. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket vettük. A statisztikai analízist az SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IE, USA) szoftverrel végeztük.

Eredmények

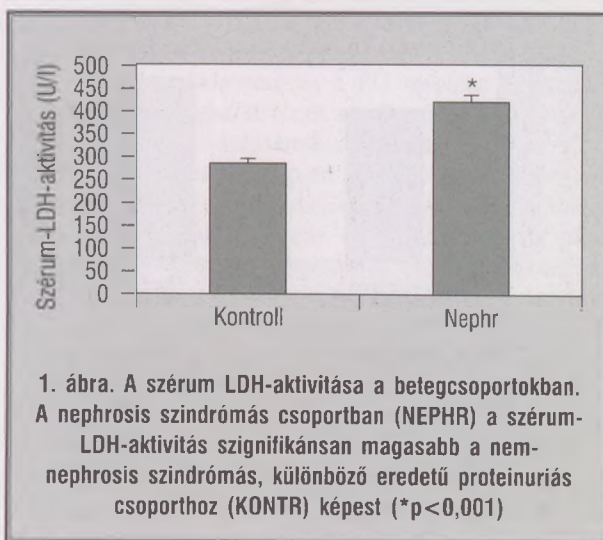
A NEPHR csoportban a szérums LDH-aktivitása szignifikánsan magasabb volt a KONTR csoporthoz képest

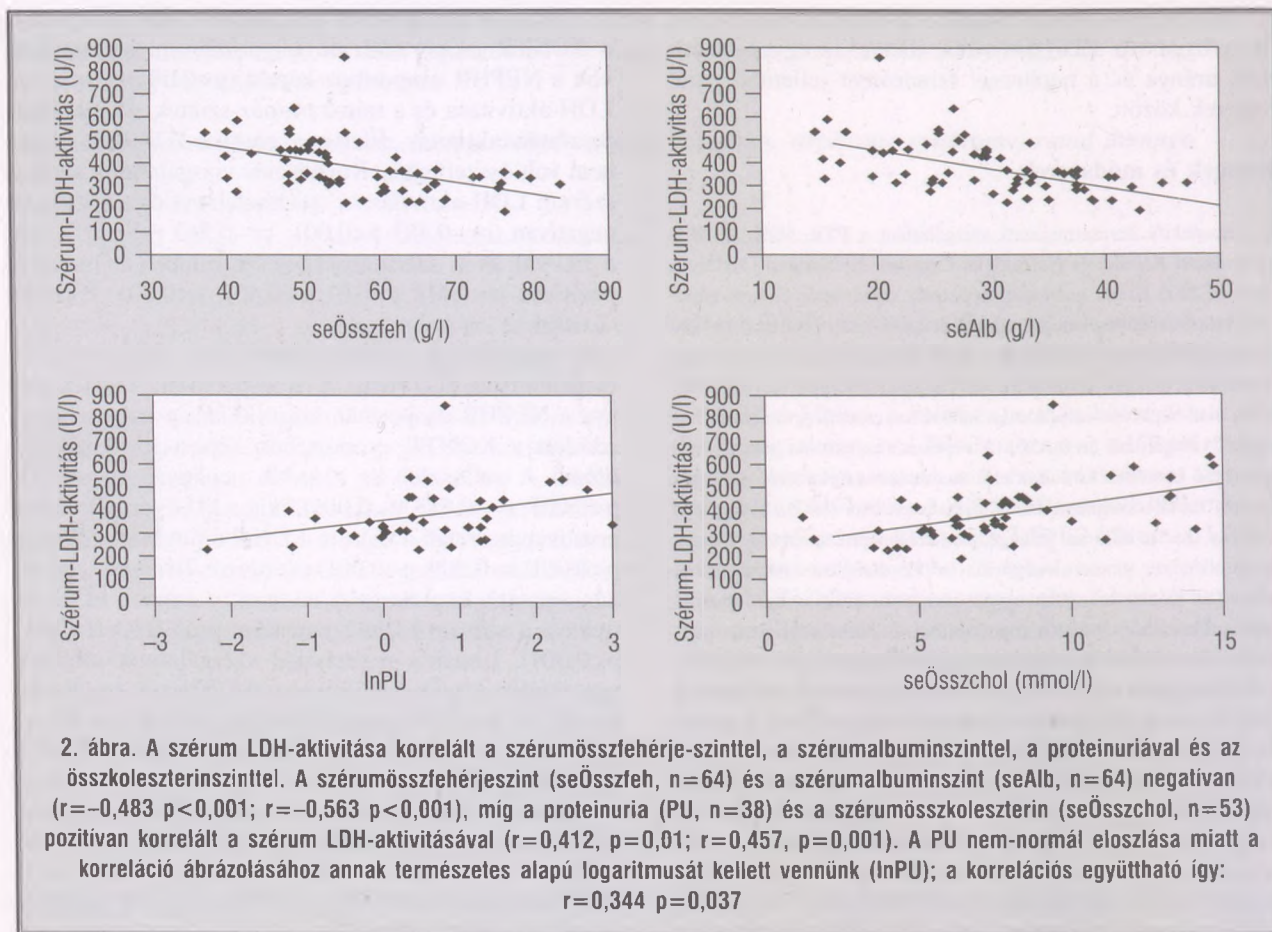
(1. ábra), míg a dializált betegekben nem különbözött a KONTR csoporttól, de szignifikánsan alacsonyabb volt a NEPHR csoporthoz képest ($p < 0,001$). A szérums LDH-aktivitása és a transzamináz-szintek, az alkalikus foszfatáz aktivitás, illetve a gamma-GT-érték között nem volt összefüggés. Korrelációs vizsgálataink során a szérums LDH-aktivitása a seÖsszfeh-vel és a seAlb-nal negatívan ($r = -0,483$ $p < 0,001$; $r = -0,563$ $p < 0,001$), míg a PU-val és a szérumsösszcholesterinnel (seÖsszchol) pozitívan ($r = 0,412$ $p = 0,01$; $r = 0,457$, $p < 0,001$) korrelált (2. ábra).

A betegek egy kisebb csoportjában LDH izoenzim meghatározás is történt. A vesespecifikus LDH-2 aránya a NEPHR csoportban szignifikánsan magasabbnak adódott a KONTR csoportéhoz képest ($p < 0,001$) (3. ábra). A seÖsszfeh és a seAlb negatívan ($r = -0,656$, $p < 0,001$; $r = -0,587$, $p < 0,001$), míg a PU és a seÖsszchol pozitívan korrelált a szérums-LDH-2 arányával ($r = 0,628$, $p < 0,001$; $r = 0,509$, $p < 0,001$) (4. ábra). Továbbá szignifikáns, pozitív összefüggést mutatott a szérums LDH-aktivitása a szérums-LDH-2 izoenzim arányával ($r = 0,617$ $p < 0,001$). Lineáris regressziós vizsgálatunk eredménye alapján a seÖsszfeh a szérums-LDH-nak (seÖsszfeh: $B = -5,110$ $\beta = -0,544$ $p < 0,001$), míg a seAlb és a PU az LDH-2-nek (seAlb: $B = -0,387$ $\beta = -0,588$ $p = 0,002$, PU: $B = 0,803$, $\beta = 0,416$, $p = 0,018$) független prediktorai. A vizsgálatokban a dependens változók az LDH, illetve az LDH-2, míg az independens változók a nem, kor, BMI, seCreat, GFR, seÖsszfeh, seAlb, PU, GOT, GPT, ALP, GGT, szérumbilirubin, RR_{sys} , RR_{diast} és LDH (csak az LDH-2 esetében) voltak.

Megbeszélés

A szérums LDH-aktivitásának mérése fontos laboratóriumi diagnosztikai eszköz a szövetkárosodással járó kórfolyamatokban, mivel a szövetszétés során az enzim a sejtekből a keringésbe kerül.¹⁹ Az LDH eredetének tisztázásában nyújt segítséget az LDH izoenzim meg-



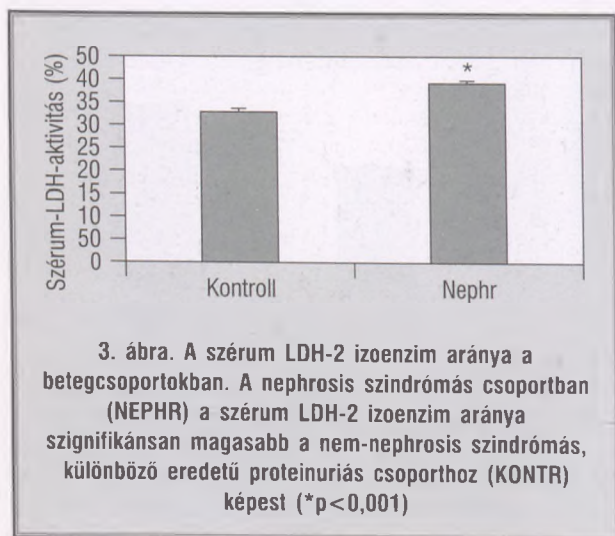


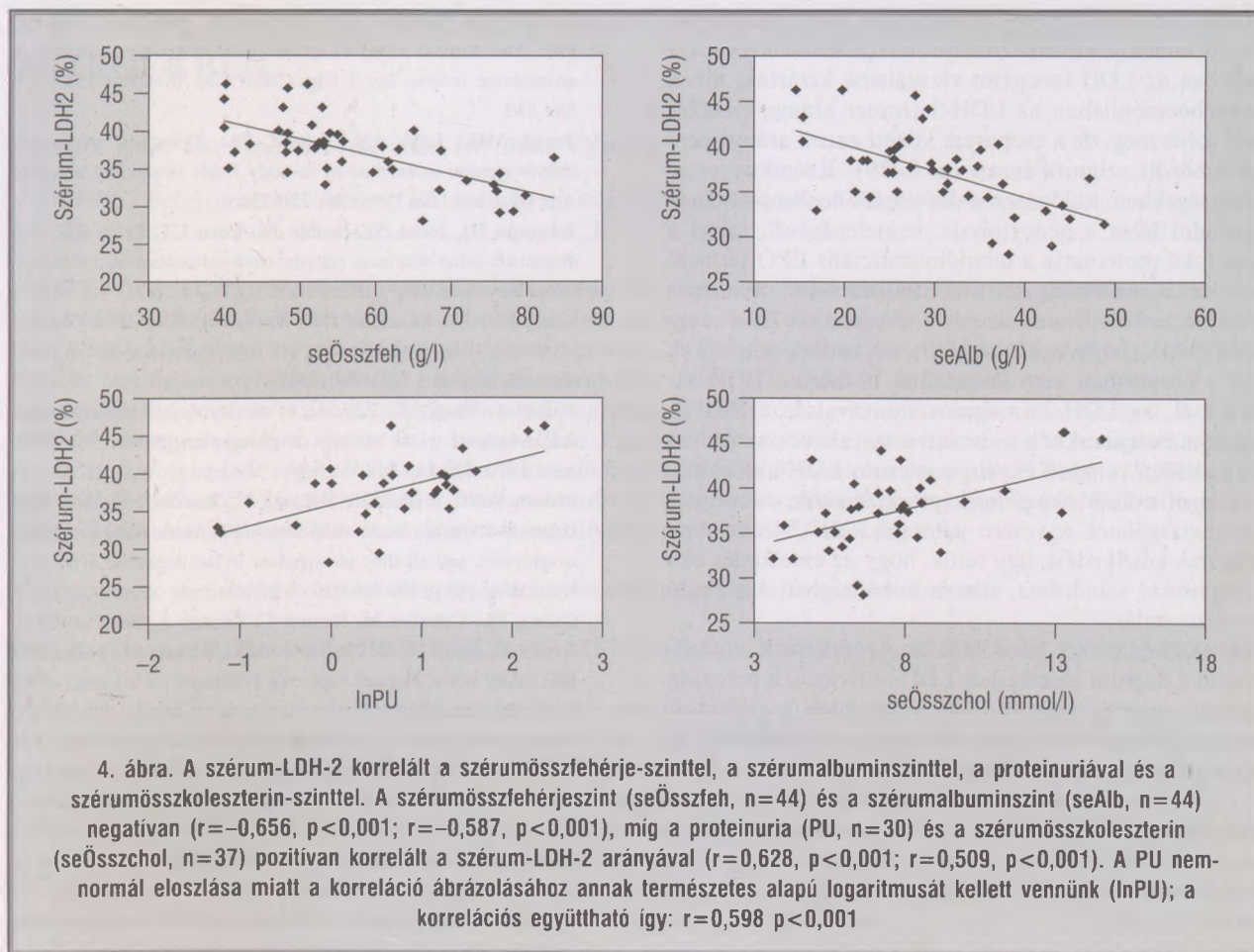
határozás. A szérumban lévő LDH-aktivitás vesebetegségekben betöltött diagnosztikus szerepét napjainkig kevés tanulmányban vizsgálták.

Nephrosis szindrómában a filtrált fehérje az elsődleges szűrlettel a proximális tubulusokba kerül, ahol a tubulussejtek endocitózissal a filtrált fehérjemennyiséget aktívan visszajuttatják a keringésbe. Mivel ez

a folyamat rendkívül energiaigényes, a tubulussejtek energetikailag hamar „kimerülhetnek” és károsodnak. A nagy mennyiségű fehérje a tubulussejtekre toxikus hatással van: fokozza a sejtek apoptózisát és proliferációját, így a proximális tubulus sejteinek a turnover felgyorsul. A folyamat hátterében azt feltételezik, hogy bizonyos szérumban lévő fehérjék (pl. albumin, transzferrin), amelyek normális esetben nem juthatnak át a glomeruláris bazálmembránon, a proximális tubulusba jutva gyulladást okoznak. A folyamat végeredményeképp a tubulussejtek apikális és bazolaterális membránja is sérül, ezáltal az LDH mind a szérumba, mind a vizeletbe szabadon kiáramolhat a citoplazmából.^{1,9} A nagyfokú PU tubulussejtekre gyakorolt toxikus hatását patkányból származó vesetubulussejtekben is sikerült modellezni.¹

Mojžiš és munkacsoportja a vizelet LDH-aktivitását vizsgálta nephrosis szindrómás és nem-nephrosis szindrómás, de glomerulonephritises betegekben, és szignifikáns, pozitív korrelációt találtak a PU mértékével.⁶ Egy másik munkacsoport nephrosis szindrómás és egészséges személyek vizeletében határozta meg az LDH-aktivitást, illetve izomerjeinek arányát. A nephrosis szindrómás betegek vizeletében mért LDH-aktivitás szignifikánsan magasabbnak bizonyult a kontrollcsoportéhoz viszonyítva, az izoenzimok közül pedig





dominálon az LDH-1 és az LDH-2 volt jelen a vizeletben. Nem találtak azonban összefüggést a PU és a vizelet LDH-aktivitása között. Feltételezésük szerint az LDH-aktivitás emelkedésének háttérében a proximális tubulussejtek károsodása állhat.¹⁰ *Murdock és munkacsoportja* nemcsak a vizeletben, hanem a szérumban is vizsgálta az LDH-aktivitás és az izoenzimek változását nephrosis szindrómás gyerekek négy csoportjában (relapszusban lévő betegek, remisszióban lévő betegek szteroidkezeléssel 21 napos kezeléson belül, illetve azon túl, és szteroidkezelés nélküli betegekben). Mind a vizelet, mind a szérúm LDH-aktivitását nagyobbban találták relapszusban a többi csoporthoz képest. Az izoenzim-vizsgálat során egyértelmű következtetésre nem jutottak a vizsgált betegcsoportokban.⁷

Szemben *Murdock és mtsaival*, mi felnőttpopulációban, a vesebiopszia időpontjában vizsgáltuk a szérúm LDH-aktivitását, illetve az izoenzimek arányát. *Murdock és mtsai* emelkedett szérúm LDH-aktivitást találtak a relapszusban lévő csoportban. Saját eredményeink szerint a szérúm-LDH-aktivitás a NEPHR csoportban szignifikánsan magasabb volt a KONTR csoporthoz képest. Vizsgálatunkban ezenkívül – ellentétben az eddig fellelhető irodalommal – a nephrosis szindrómát jellemző összes klinikai paramétert megvizsgáltuk a szérúm

LDH-aktivitás, illetve a vesére jellemző izoenzim tekintetében. Negatív korrelációt találtunk a szérúm-LDH-aktivitás és a seÖsszfeh, a seAlb, míg pozitív korrelációt a PU és a seÖsszchol tekintetében. *Murdock és mtsaival* ellentétben az LDH izoenzim vizsgálata alapján egyértelműen azt kaptuk, hogy nephrosis szindrómában a vesére jellemző LDH-2 izoenzimfrakció emelkedik meg. Regressziós vizsgálatunk arra is rámutatott, hogy a szérúm-LDH-2 független prediktora a seAlb és a PU, azaz a seAlb csökkenése és a PU mértéke egymástól függetlenül is meghatározzák a szérúm-LDH-2 szintjét, vagyis a vese károsodásának mértékét.

A kapott eredmény alapján számos kérdés merülhet fel. Vajon nem a vesefunkció romlása, azaz a retenció a szérúm-LDH-aktivitás emelkedésének az oka? Ennek a lehetőségnek ellentmond az, hogy uraemiás betegeinkben (n=68) a dialízist megelőzően a szérúm-LDH-aktivitás (308 ± 7 U/l) nem különbözött szignifikánsan ($p=0,703$) a KONTR csoporthoz képest. Azaz a szérúm-LDH-aktivitás nem retenciós marker. Nephrosis szindrómában gyakori a latens thrombosis is, mivel a vizelettel az antitrombotikus fehérjetermészetű faktorok (antitrombin-III, protein-C, protein-S stb.) is ürülnek, ami a fokozott fibrinogénszintézissel együtt prokoaguláns állapotot hoz létre a szervezetben. Ennek

alapján felmerült, hogy a magasabb szérumban LDH-aktivitás ennek a következménye. Ezt a feltételezésünket azonban az LDH izoenzim vizsgálatok kizárták, mivel thromboembóliában az LDH-3 izomer aránya emelkedett volna meg, de a csoportok között ennek aránya nem különbözött szignifikánsan ($p=0,119$). Krónikus vesebetegségekben, különösen a diabéteses nephropathiában számolni lehet a neocytolysis megjelenésével, mivel a nagyfokú proteinuria a tubulointersticiális EPO-termelő sejteket károsíthatja, ami az EPO-termelés csökkenéséhez vezethet. Ennek azonban ellentmond az a megfigyelésünk, hogy a hemoglobin- és hematokritértékek egyik csoportban sem korreláltak a szérumban LDH-aktivitással, az LDH-2 izoenzim arányával és a PU-val. Miután betegeinknél a beválasztási kritériumoknak megfelelően minden egyéb, a szérumban LDH-aktivitásának emelkedését okozó kórképet kizártunk, és az izoenzimvizsgálatok a vesére jellemző LDH-2-frakcióban mutattak emelkedést, úgy tűnik, hogy az emelkedés oka a nephrosis szindróma, illetve a kórképből kialakuló vesekárosodás.

Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy nephrosis szindrómában a szérumban emelkedett LDH-aktivitása a betegség markere, ezért a szérumban-LDH és az LDH izoenzim rutinszerű meghatározása a betegség súlyosságáról és aktivitásáról fontos információval szolgálhat.

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA-T 043788 számú pályázat támogatásával készült.

Irodalom

1. **Burton JC, Harper JS, Bailey E, Feehally J, Harris GPK, Walls J:** Turnover of human tubular cells exposed to protein *in vivo* and *in vitro*. *Kidney Int* 2001; **59**: 507-514.

2. **Huijgen HJ, Sanders GT, Koster RW, Vreeken J, Bossuyt PM:** The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; **35**: 569-579.

3. **Javed MH, Jafri AH, Yousuf FA:** Detection of lactate dehydrogenase isoenzyme-M in body fluids containing albumin. *Ann Clin Biochem* 1999; **36**: 250-251.

4. **Johnston ID, Jones NF, Scoble JE, Yuen CT, Price RG:** The diagnostic value of urinary enzyme measurements in hypertension. *Clin Chim Acta* 1983; **133**: 317-325.

5. **Kang KS, Ha YC, Cho HK, Park KS, Kim HU:** Changes of lactate dehydrogenase and its isoenzyme activity in renal diseases. *Nephron* 1991; **57**: 55-59.

6. **Mojžiš A, Ninger E:** Relation of the activity of urinary lactate dehydrogenase to the activity of glomerulonephritis. *Clin Chim Acta* 1970; **27**: 145-148.

7. **Murdock BC, Baker JP, DeLong E, Roe RC, Osofsky GS:** Urine and serum lactic dehydrogenase, lactic dehydrogenase isoenzymes, and alkaline phosphatase in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1981; **19**: 710-715.

8. **Quiros PL, Ceballos M, Remon C, Lozano A, del Castillo R, Aznar E, Perez Perez-Ruilopez MA, Rivero M, Fernandez RE:** Study of the biopsied nephrotic syndrome for 20 years in the Cadiz Bay Area: histological correspondence, renal prognosis and clinical prognostic factors. *Nefrologia* 2005; **25**: 147-154.

9. **Scherberich JE:** Immunological and ultrastructural analysis of loss of tubular membrane-bound enzymes in patients with renal damage. *Clin Chim Acta* 1989; **185**: 271-282.

10. **Serban M:** Urinary LDH activity and its isoenzyme pattern in renal pathology. *Rev Roum Med Int* 1973; **10**: 43-47.

11. **Togawa A, Yamamoto T, Hishida A:** Nephrotic syndrome: pathophysiology, classification and diagnostic criteria. *Nippon Rinsho* 2004; **62**: 1777-1783.

Levelezési cím: Dr. Wittmann István
 PTE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum
 7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
 E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

METABOLIKUS SZINDRÓMA ELŐFORDULÁSA GERIÁTRIAI BETEGEKBEN

Dr. Bíró Edit, Dr. Tizedes Franciska, Dr. Bakó Gyula

DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika, Geriátria Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők geriátriai betegekben (65 év felett), 2 éves anyagukban vizsgálták a metabolikus szindróma előfordulását. Részletes anamnéziszfelvételt végeztek, különös tekintettel az atherosclerosisra, fizikális vizsgálatot, kiemelve a testalkat kérdését és a vérnyomást. A betegek szérumban meghatározták a glukóz (glu), inzulin (bizonyos esetekben orális glukóztolerancia-teszt [OGTT]), lipidek: koleszterin (C), triglicerid (TG), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein (HDL-C), húgysav, fibrinogén mennyiségét. A két év alatt 363 beteg vizsgálata történt meg metabolikus szindróma igazolására, melynek során a fenti paraméterek részletes feldolgozását végezték. A metabolikus szindróma minden kritériuma összesen 57 beteg (15,7%) esetében volt igazolható. Vizsgálataikkal a fenti paraméterek meghatározásának fontosságára kívánják a figyelmet felhívni idős betegek esetében is, valamint hangsúlyozni a prevenció fontosságát.

Kulcsszavak: metabolikus szindróma, geriátria, inzulinrezisztencia, hyperinsulinismus

Bíró E, Tizedes F, Bakó Gy: INCIDENCE OF METABOLIC SYNDROME AMONG ELDERLY PEOPLE

SUMMARY: The incidence of metabolic syndrome was investigated among the patients over 65 years during the last 2 years. Patient's past history was considered with particular attention to signs and symptoms of atherosclerosis, findings of physical examination, body parameters and blood pressure. Measurements of the following laboratory parameters were carried out: serum glucose, insulin, lipid constituents (cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides), uric acid, fibrinogen and sometimes the oral glucose tolerance test. Detailed evaluation of data from 363 patients revealed that 57 cases (15.7%) fulfilled all diagnostic criteria of metabolic syndrome. We point that all of the measures are of importance for the proper diagnosis of metabolic syndrome in elderly people, in order to establish the proper therapy for them, and the prevention.

Key words: metabolic syndrome (X), geriatric, insulin resistance, hyperinsulinism

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 53–56.

A metabolikus szindrómát 1988-ban írták le először, akkor még metabolikus X szindrómaként. Jelenleg maga „az anyagcsere szindróma” megnevezés is vita tárgya az „American Diabetes Association” (ADA) és a „European Association for the Study of Diabetes” (EASD) között, hogy vajon igazi tünetegyüttesről, vagy egyszerűen az ugyanazon betegben gyakran fellelhető kockázati tényezők halmozódásáról van-e szó, másrésztől megfontolandónak tartják, hogy ezen kockázati tényezőkkel élő személyek „betegnek” tekinthetők-e.^{6,7,14}

A szindróma alappillérei a viscerális jellegű obesitas, a hypertonia, a szénhidrát-, zsír- és purinanyagcsere zavara, a fokozott véralvadási készség és thromboshajlam.^{4,8,11,12,13} A folyamat több ponton is kihat az öregedésre, összességében gyorsítva az atherosclerosis folyamatát.^{2,9} Nem elegendő a beteg hypertoniáját, hyperlipidaemiáját kezelni, a metabolikus szindrómára gondolva a kritériumok szerinti szűrés utáni megfelelő, minden tényezőre kiterjedő kezeléssel lehet csak elérni, hogy a folyamat lassíthatóvá váljon.

Nagyon fontos, hogy a diabetes kialakulását az úgynevezett prestádiumokban megelőzzük, amelyek magukban foglalják a hyperinsulinismust (HI) és az inzulinrezisztenciát (IR).^{10,15} Ezen prestádiumban beavatkozva, normoglykaemiát biztosítva csökken a glikoziláció, a glukóz fehérjéhez való kötődése kisebb mértékű lesz, az ún. AGE-ek (előrehaladott, glikozilációs végtermékek) nem tudják kifejteni káros hatásukat. Megmarad a fehérjék normális működése, kedvezően hatva a zsíranyagcserére, hypertoniára, obesitasra, thromboemboliás eseményekre, azaz a mortalitásra és morbiditásra.³ Munkánkban geriátriai betegekben vizsgáltuk a metabolikus szindróma jelenlétét, a különböző kritériumok előfordulási gyakoriságát, kitérve a prevencióra és a kezelési lehetőségekre.

Betegek és módszerek

A DEOEC III. Belgyógyászati Klinikáján 2003 januárjától 2005 májusig a geriátriai szakrendelésen megjelent, valamint osztályon fekvő,

metabolikus szindróma fizikális tüneteit mutató 363, 65 év feletti beteg vizsgálata történt meg. A vizsgált csoportban 244 (67,2%) nő és 119 (32,8%) férfi volt. Kizárási kritérium volt a korábban diagnosztizált cukorbetegség, valamint a rendkívül súlyos alapbetegség fennállása, mint a rosszindulatú daganat vagy a krónikus veseelégtelenség. Az anamnéziszfelvétel (ezen belül kiemelten kezelve a thrombotikus, AMI-s, stroke-os előzményeket) mellett, részletes fizikális vizsgálat

(ezen belül hangsúlyt fektetve az ülve mért vérnyomásra, testsúlyra), valamint laboratóriumi vizsgálatok, (kiemelve a húgysav-, lipid-, glukóz- [esetenként OGTT-vel], inzulinmeghatározást) történtek. Az adatfeldolgozás során elemeztük a vizsgált populációban a glukóz-, zsír- és purinanyagcsere zavarainak, valamint a haemostasiszavarok jelenlétét, a hypertonia, obesitas (body mass index: BMI, [testtömeg kg-ban osztva a testmagasság (m) négyzetével, norm.: 20–25 kg/m² obesitas: >30 kg/m²]) fennállását, a thrombosis, AMI, stroke előfordulási gyakoriságát külön-külön, valamint ezek után a metabolikus szindróma gyakoriságát. Az éhomi vércukorértéket emelkedettnek tekintettük, ha meghaladta a normális felső határát (6,0 mmol/l). Az OGTT (orális glukóztolerancia-teszt)-t pozitívnak tekintettük, ha a 30 percenként végzett érvizsgálat során a vércukorérték meghaladta a 11,1 mmol/l értéket, és/vagy nem csökkent 7,7 mmol/l érték alá 2 óra után. A metabolikus szindróma kimondása szempontjából fontos az inzulinrezisztencia kifejezése, az ún. HOMA (homeostasis model of assessment of insulin resistance) érték megadása, mely az éhomi inzulin- (μU/ml) és vércukor- (mmol/l) érték hányadosa (határérték: 4,4).

A metabolikus szindróma kritériumai: inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia, glukóztolerancia, hypertonia, dyslipidaemia, obesitas. Egyéb tényezők megléte is sokszor észlelhető, de nem tartoznak a diagnosztikus kritériumok közé: húgysavszint-, homociszteinszint-emelkedés, hyperfibrinogenaemia, és bizonyos klinikai tünetek: pl. alvási apnoe, polycystás ovárium, hepatosteatozis.

A laboratóriumi vizsgálatokat a DEOEC Központi Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetében végeztettük, a laboratórium által megadott referenciatartományok szolgálták alapul a kóros értékek meghatározásához.

A statisztikai elemzés (chi²-teszt) során a p<0,05 valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A tanulmány során 363 geriátriai (65 év feletti) beteg részletes, anyagcsereére vonatkozó vizsgálata történt meg.

A 363 betegből 57-ben (15,7%) állt fenn a metabolikus szindróma összes kritériuma (1. táblázat). A glukózháztartás zavara 122 esetben (33,6%) volt észlelhető. Magasabb glukózérték negatív OGTT-vel 55 (15,1%), magasabb glukózérték pozitív OGTT-vel 31 (8,5%), 2-es típusú cukorbetegség 15 (4,1%), illetve hyperinsulinismus 21 (5,9%) esetben volt kimutatható. A HOMA-index alapján IR 44 esetben (12,1%) volt igazolható. Kezelt hypertonia 210 (57,8%), kezeletlen hypertonia 59 (16,3%), ortosztatikus hypotonia 12 (3,3%), normotenzio 82 (22,6%) esetben állt fenn. A vizsgált 363 beteg több mint fele (190=52,3%) elhízott volt. Lipidvizsgálatok során kevert hyperlipidaemia 71 (19,6%), kezeletlen hyperlipidaemia 112 (30,9%) betegben volt igazolható. Emelkedett szérumszén-dioxid 82 betegben (22,6%), emelkedett fibrinogén 111 betegben (30,6%) volt kimutatható. Az esetek 38,6%-ában volt kideríthető thrombosis, AMI, stroke a kórelőzményben.

1. táblázat. Geriátriai betegekben talált metabolikus szindrómára utaló eltérések

	Esetszám	%-os arány
Összbetegszám	363	100%
Nembeli megoszlás		
Nők	244	67,2%
Férfiak	119	32,8%
Cukorháztartás		
Normoglykaemia	241	66,4%
Emelkedett Glu + OGTT negatív	55	15,1%
Emelkedett Glu + OGTT pozitív	31	8,5%
2-es típ. cukorbetegség	15	4,1%
Hyperinsulinismus	21	5,9%
Inzulinrezisztencia		
HOMA* nagyobb, mint 4,4	44	12,1%
HOMA kisebb, mint 4,4	319	87,9%
Hypertonia		
Kezelt	210	57,8%
Kezeletlen	59	16,3%
Ortosztatikus hypotonia	12	3,3%
Normotenzio	82	22,6%
Obesitas		
Obesitas jelenléte	190	52,3%
Obesitas hiánya	173	47,7%
Lipid		
Kevert hyperlipidaemia	71	19,6%
Emelkedett koleszterin	75	20,6%
Emelkedett TG	32	8,8%
Kezelt esetek	73	20,1%
Normál lipidszint	112	30,9%
Húgysav		
Emelkedett	82	22,6%
Normál	281	77,4%
Fibrinogén		
Emelkedett	111	30,6%
Csökkent	252	69,4%
Thrombosira utaló anamnesztikus adat		
Thrombosis	44	12,2%
AMI	63	17,4%
Stroke	33	9,0%
Metabolikus szindróma		
Fennállása	57	15,7%
Hiánya	306	84,3%

* HOMA: homeostasis model of assessment of insulin resistance

Megbeszélés

A mai kor geriátriai szemléletében különös szerepet kap az élettartam és az életminőség javítása.^{20,26} E folyamat egyik kulcsponja lehet a metabolikus szindróma, mely komplex szénhidrát-, zsír és purinanyagcsere-zavarokkal, hypertóniával, obesitással, fokozott véralvadással, thromboemboliás eseményekkel járó kórkép. A metabolikus szindróma ismert kritériumai^{4,8,11,12} napjainkban vita tárgyát képezik. Ma már sokan kétségbe vonják, vajon igazi tünetegyüttesről van-e szó, vagy csupán ugyanazon betegben gyakran fellelhető kockázati tényezők halmozódásáról. Abban azonban egyetért az irodalom, hogy a panaszok és a tünetek megfelelő beavatkozás nélkül előbb-utóbb betegségeket – kardiovaszkuláris betegségeket, diabetes mellitus – alakítanak ki, így a megelőzés és a gyógyítás nagyon fontos.

Patomechanizmusában az inzulinrezisztenciának és a hyperinsulinizmusnak tulajdonítanak meghatározó szerepet. Az állapot egyrészt jelentheti a célsejtek inzulin iránti csökkent érzékenysége, az inzulinrezisztencia, melyre a szervezet kompenzatorikusan több inzulint termel, és így hyperinsulinizmus alakul ki. Másrészt a hyperinsulinaemia következménye is lehet az inzulinrezisztencia a szervezet hypoglykaemia elleni védelmében. A folyamat több támadáspontot is érintve végső soron atherosclerosishoz, coronariasclerosishoz vezet.^{2,9} Nagyon fontos, hogy a hypertonia, hyperlipidaemia vizsgálata és kezelése mellett a többi komponensre is gondoljunk, valamint kezeljük is azokat.^{16,25} Genetikai összefüggések tekintetében a metabolikus szindrómában az abdominális zsírszövetben fokozott béta3 adreneg receptor érzékenység volt kimutatható.²⁷ Emellett a szabad zsírsav túlkínálata is szerepet játszik a kórkép kialakításában. Ez a túlkínálat csökkenti a cukoroxidációt, a cukorfelvételt, a glikogénszintézist. Felmerül emiatt a GLUT 4 transzlokáció és transzkripció csökkenése.^{3,18} A glukóztranszporter enzimesalád I csoportjának negyedik tagja (GLUT 4) a zsírszövetben és a harántcsíktolt izmokban inzulinhatásra juttatja a glukózt az extracelluláris térből a sejtbe. Más feltételezések szerint az agykéreg ún. készenléti állapotának lehet szerepe a kórkép kialakításában a hypothalamus-hypophysis tengelyen át történő szteroidaktivációval.²¹ Emellett a zsírszövetben termelődő tumor nekrozis faktor-alfa (TNF-alfa) hatása is ismert, mely a hasi zsírszövetben termelődve fokozza az inzulinrezisztenciát.¹⁹

A hypertonia és hyperinsulinaemia ok-okozati kapcsolata ma még vizsgálat tárgya. Primer hypertóniás betegek gyermekeiben a HI előfordulását 50% felettinek találták.²² A hyperinsulinizmus hatásmechanizmusában a proximális és disztális tubulusokban való nátriumreabszorpció, következményes vízretenció, volumennövekedés vezethet a vérnyomás emelkedéséhez. A Na⁺ és Ca²⁺ intracellulárisan megszaporodik, ami az érfal simaizom-sejtjeinek presszoramin iránti érzékenységét fokozza. A felgyorsult ioncsere a sejt pH-ját alkalikus irányba tolva a fehérjeszintézist és a sejtproliferációt

stimulálja. Ugyanakkor a HI generalizált szimpatikus idegrendszeri aktivációt okoz, inzulin adására a szérum noradrenalin tartalma emelkedik. Emellett a renin-angiotenzin rendszer is aktiválódik.⁵

Inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia esetében a HDL-koleszterin csökken, a very low density lipoprotein (VLDL)-koleszterin, intermediate density lipoprotein (IDL)-koleszterin, a TG emelkedik. Inzulinrezisztencia hatására – a májra is kihatva – a zsírszövetből a v. portae-n át kiáramló szabad zsírsavakból megnő a VLDL-frakció, valamint a TG-képződés. Az IR gátolja a lipoprotein-lipáz enzimet, csökkentve a VLDL-koleszterin eliminációját.²⁴

Atherosclerosis tekintetében állatkísérletek már bizonyították, hogy koleszterin befecskendezése mellett adott inzulin kifejezett atheromás plakkot alakít ki.^{17,23} Ebben a simaizomra kifejtett proliferatív hatás is közrejátszik. Ugyanakkor a magas szérumglukóz is atherosclerost vált ki. Tehát cél a normoglykaemia biztosítása. Emellett felmerül az anyagcsere-eltérések-atherosclerosis kapcsolatában a fenti szindróma további kritériumtünetekkel, vizsgálatokkal való bővítése. Fontos lehet az alsó végtagi fekélyes anamnézis, a retinakárosodás, a microalbuminuria felderítése.^{6,14} Bennük felmerült a pajzsmirigyfunkció, dehidroepiandroszteron (DHEA), a növekedési hormon és az IGF-1-szint meghatározásának szükségessége is. Ez irányú vizsgálataink folyamatban vannak.

Eddigi eredményeink alapján a szénhidrátanyagcsere-zavar a vizsgált betegek 1/3-ában volt kimutatható, annak ellenére, hogy manifeszt cukorbetegeket nem válogattunk be. Kezeletlen hypertonia az esetek 1/6-ában volt jelen, lipideltérések pedig 80%-ban voltak kimutathatók, s az érintettek több mint fele kezeletlen volt. Emellett az esetek 1/5-ében volt észlelhető magas húgysavszint, valamint 1/3-ában emelkedett fibrinogénszint. Az időskorú betegek több mint fele ehhez még jelentős súlytöbblettel is rendelkezett, mely maga után vonja az ízületi betegségeket, traumás események gyakoriságát, túl az egyértelmű kardiovaszkuláris eseményekből adódó mortalitási és morbiditási adatokon. A fenti kép is mutatja a probléma fontosságát.

A metabolikus szindróma prevalenciája világszerte növekszik, kifejezetten az időskorúak körében. Ennek oka a szemléletváltozás, melyben az idősekre jellemző multimorbiditás hátterében a laboratóriumi vizsgálatok bővülésével gyakrabban gondolnak az orvosok erre a kórképre. A korábbi életkorokban történő diagnózis és időben kezdett prevenció, valamint megfelelő kezelés nélkül a metabolikus szindróma „járványos” méretűvé válhat.¹

A metabolikus szindróma kezelése több támadáspontú stratégiára épülő komplex terápiát feltételez.

Eredményeinkkel a geriátriai betegekben meglévő anyagcsere-eltérések bemutatásán túlmenően mi is felhívjuk a figyelmet a komplex szűrés és kezelés fontosságára a várható élettartam és életminőség javításának érdekében. Ennek során elérhetővé válna, hogy ne a

geriátriai életkorban derüljön fény ezekre a kockázati tényezőkre vagy a szindróma alappilléreire, hanem minél hamarabb felderíthetők és kezelhetők legyenek, életminőségben egy magasabb kategóriát biztosítva a geriátriai korban lévő személyeknek is.

Irodalom

1. **Bechtold M, Palmer J, Valtos J, Iasiello C, Sowers J:** Metabolic syndrome in the elderly. *Curr Diab Rep* 2006; **6(1)**: 64-71.
2. **Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo RA:** Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia* 1996; **39**: 1345-1350.
3. **Cerauni A, Vlassare H, Brownlee M:** Glucose and aging. *Scientific American* 1987; **256**: 90-96.
4. **DeFronzo RA, Ferrannini E:** Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and, atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**: 173-194.
5. **Facchini F, Chen Y-DI, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM:** Insulin resistance, hyperinsulinemia and dyslipidaemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; **5**: 694-699.
6. **Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH:** Weight and mortality. *JAMA* 2005; **293**: 1861-1867.
7. **Gale EAM:** The myth of metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; **48**: 1679-1683.
8. **Garber AJ:** The metabolic syndrome *Med Clin North Am* 2004; **88(4)**: 837-846.
9. **Grundy SM:** Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89(6)**: 2595-2600.
10. **Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Michell BD, Morales PA, Stern MP:** Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome. *Diabetes* 1992; **41**: 715-722.
11. **Halmos T:** *Metabolikus X szindróma.* Springer, Budapest 1995; **52-56.**
12. **Halmos T:** *Metabolikus szindróma.* *Endokrinológia* 2002; **XIX.4**: 856-863.
13. **Jarret RJ:** In defence of insulin: a critique of syndrome X. *The Lancet* 1992; **340**: 3-5.
14. **Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M:** *Diabetologia* 2005; **48**: 1684-1699.
15. **Korányi L:** *Inzulínrezisztencia. Cukorbetegség-e a diabetes?* *Magyar Belorvosi Archivum* 1997; **3**: 257-262.
16. **Laakso M, Pyorala K, Voutilainen E, Marniemi J:** Plasma insulin and serum lipids and lipoproteins in middle-aged non-insulin-dependent diabetic and non diabetic subjects. *Am J Epidemiol* 1997; **125**: 611-625.
17. **Lansbury AJ, Grant PJ, Catto AJ:** Atherothrombotic risk factors in subjects with a family history of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; **14(3-4)**: 153-160.
18. **Longo N, Bell GI, Shuster RC, Griffin LD, Langley SD, Elsas LJ:** Human fibroblasts expresses the insulin-responsive glucose transporter (GLUT4). *Trans Assoc Am Physicians* 1990; **103**: 202-213.
19. **Moon YS, Kim DH, Song DK:** Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism* 2004; **53(7)**: 863-867.
20. **Morley JE:** The metabolic syndrome and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; **59(2)**: 139-42.
21. **Reaven GM, Lithell H, Landsberg L:** Hypertension and associated metabolic abnormalities the role of insulin resistance and the sympatho adrenal system. *New Engl J Med* 1996; **334**: 374-381.
22. **Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW:** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; **110**: 380-385.
23. **Stout RW:** Insulin and atheroma: 20 year perspective. *Diabetes Care* 1990; **13**: 631-654.
24. **Tremblay AJ, Despres JP, Piche ME, Nadeau A, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux S, Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S:** Associations between the fatty acid content of triglyceride, visceral adipose tissue accumulation, and components of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2004; **53(3)**: 310-317.
25. **Vega GL:** Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; **33(3)**: 525-544.
26. **Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S:** Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; **3**: 350(23): 2362-2374.
27. **Widen E, Lehto M, Canninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC:** Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *New Engl J Med* 1995; **333**: 348-351.

Levezési cím: Dr. Bíró Edit
DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika, Geriátria Tanszék
4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

IDŐSEK STANDARD ÁLLAPOTFELMÉRÉSÉNEK EREDMÉNYEI A DEOEC GERIÁTRIAI TANSZÉKÉN

Dr. Tizedes Franciska, Dr. Bíró Edit, Dr. Bakó Gyula

DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belklinika, Geriátria Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A világ és Magyarország népessége öregszik. Az idős korosztály életkilátásai az utóbbi években, évtizedekben – hála az orvostudomány dinamikus fejlődésének – megnövekedtek. Az idős betegek jellemző, hogy egyszerre több betegségben szenvednek, a kórházi ápolásra szorulóknak nagy többségét képezik, így önmagában ez a tény nagy terhet ró mind az egyénre, mind a társadalomra. A geriátria napjainkban külön entitássá vált. Egyre több országban ismerik el szükséges és önálló voltát. A klinikára 2005. 03. 01. és 2005. 08. 30. között 119 idős, otthonából akut esetként osztályra felvett beteg adatait dolgozták fel a standard geriátriai állapotfelmérő tesztek alapján. Saját adataik szerint az idős betegek jelentős része rosszul vagy alultáplált, depresszióban szenved, valamint járás- és egyensúlybizonytalanságban éli mindennapjait, megnövelve ezzel a csonttörés kockázatát. A betegek nagy része a fenti betegségek vonatkozásában nagy valószínűséggel alulkezelt.

Kulcsszavak: standard geriátriai állapotfelmérés, tápláltsági állapot, depresszió, csonttörési kockázat

Tizedes F, Bíró E, Bakó Gy: RESULTS OF STANDARD GERIATRIC ASSESSMENT OF ELDERLY IN GERIATRIC WARD OF DEOEC

SUMMARY: Population of the world and Hungary is getting older. Life expectancy of older people became better due to the development of medical science in the last decades. Old people having multimorbidity give the majority of treated patients in hospitals which itself lays a big charge on the person and the society as well. Geriatrics (Geriatric medicine in anglo-saxon world) became a special entity accepted in more and more countries. Standard geriatric assessment was carried out with 119 elderly people between 01. 03. 2005 and 30. 08. 2005 accepted in the ward with acute illness. We found bad nutritional state in the majority of the elderly people. The prevalence of the depression is high. The walking and balance was deteriorated in 63% of patients, increasing risk of falling and bone fractures.

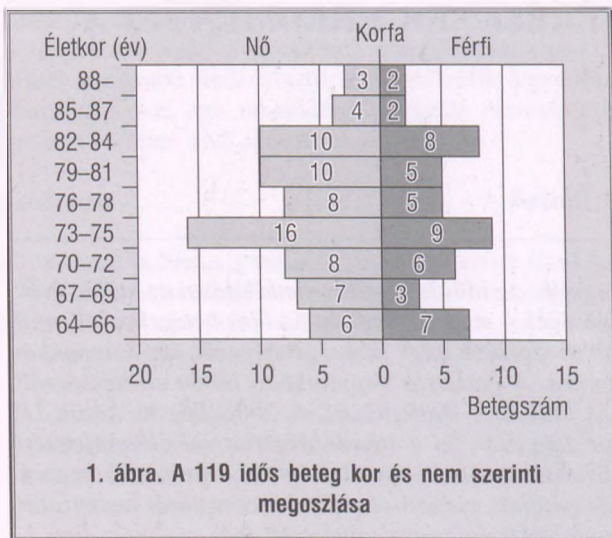
Key words: standard geriatric assessment, nutritional state, depression, risk of bone fractures

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 57–60.

A DEOEC Belgyógyászati Intézet III. Belgyógyászati Klinikáján mintegy 5 éve működik a Geriátriai Tanszék. Húsz ágyon látjuk el geriátriai szakképesítésű kollégáink segítségével a betegeket. A standard geriátriai állapotfelmérés olyan mindenre kiterjedő, általában multidiszciplináris diagnosztikus eljárás, melynek célja az elesett idős ember komplex szomatikus, pszichoszociális és funkcionális állapotának felmérése. Az állapotfelmérés célja részben a diagnózis felállításának segítése, részben kezelési és gondozási terv készítése, ami segítséget nyújt az alapellátásnak. Az állapotfelmérés segítségével az utógondozást, a betegek kezelés utáni elhelyezését tudjuk optimalizálni, és nem utolsósorban mindezt gazdaságosan tudjuk tenni azért, hogy előre megtervezett módon próbálunk cselekedni. A kivizsgálás során a betegek funkcionális teljesítőképességén túl a testi és lelki egészségi állapotukat, valamint a szociális és környezeti tényezőik sokaságát is meg tudjuk ítélni.

Betegek és módszerek

A Geriátriai Tanszékre 2005. 03. 01. és 2005. 08. 30. között otthonából akut betegséggel felvett 119 betegünk állapotát mértük fel a standard geriátriai állapotfelmérő tesztek segítségével.^{11,13,15-17} A testi egészség felmérése a mindennapi gyakorlatban az általános belgyógyászati vizsgálómódszerek segítségével (anamnézis, status, laboratóriumi, képalkotó és eszközös vizsgálatok) történt. A funkcionális képességek felmérésére két elfogadott és alkalmazott geriátriai tesztet – a szerzők neve alapján – a Katz- és Lawton-skálát használtuk. Míg az előbbi a napi élettevékenységet méri fel, az utóbbi teszt a mindennapos eszközhasználatot értékeli standardizált módon. A tartás- és járászavarok megítélésére a Tinetti-teszteket alkalmaztuk. A csonttörés kockázatának felmérésére a csonttörési indexet, a tápláltsági állapot megállapítására a „Mini Nutritional Assessment” skáláját használtuk. A lelki egészség felmérését a Folstein-féle „Mini Mental State Examination”, az affektivitás vizsgálatára a Yesavage-féle geriátriai depressziós skálát vettük igénybe.^{6,7,10}



Eredmények

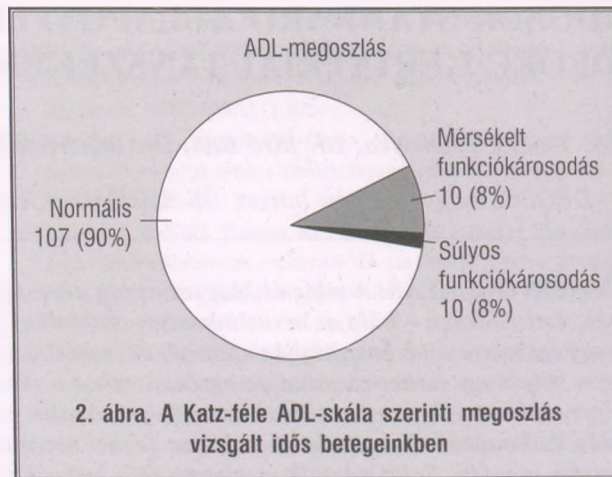
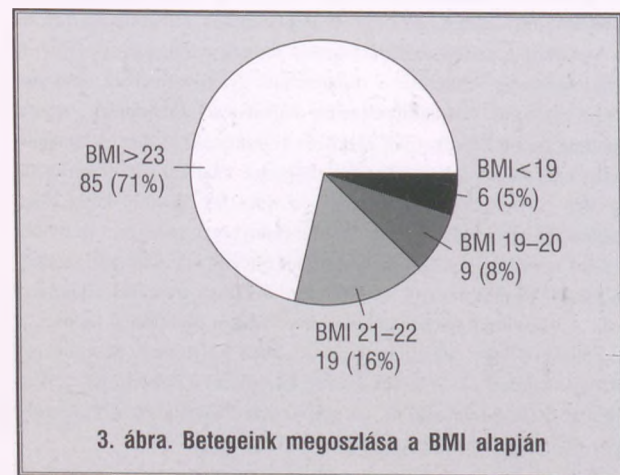
A 119 beteg esetében – a vártak megfelelően – női dominancia volt (72 nő – 47 férfi), a betegek átlagéletkora 75,8 (65–89) év volt (1. ábra).

Míg a Katz-féle ADL-skálán a napi élettevékenységek tekintetében betegeink 90%-a teljesen funkcióképesnek bizonyult (2. ábra), addig a mindennapos eszközhasználatot megítélő Lawton-féle IADL-skálán betegeink 60–70%-a bizonyult függetlennek.

Bár a betegeink mintegy 71%-a a BMI (body mass index) alapján 23 vagy nagyobb testtömegindexű volt (3. ábra), mégis az MNA teszt alapján a betegek 73%-a alul- vagy rosszul tápláltnak bizonyult (4. ábra).^{2,5,9,12}

A Yesavage-féle geriátriai depressziós skála alapján betegeink közel 61%-a szenved enyhe, 3%-a súlyos depresszióban (5. ábra)! A kognitív funkciók csökkenését betegeink 39%-ában észleltük (6. ábra).

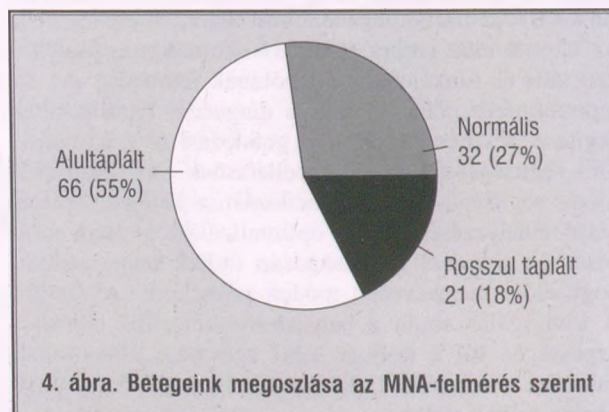
A Tinetti-féle egyensúly- és járásvizsgálat során betegeink 63%-a mutatott kóros vagy igen kóros eredményt, mely az elesés kockázatát ötszöröse emeli (7. ábra)!⁸ Betegeink 85%-a átesett már csontsűrűség-vizsgálaton.

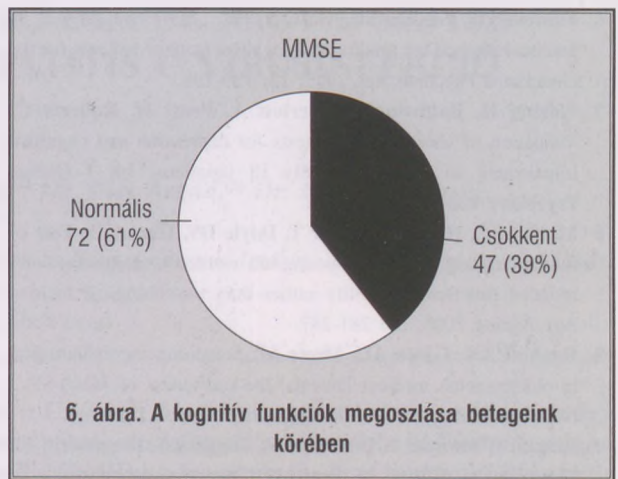
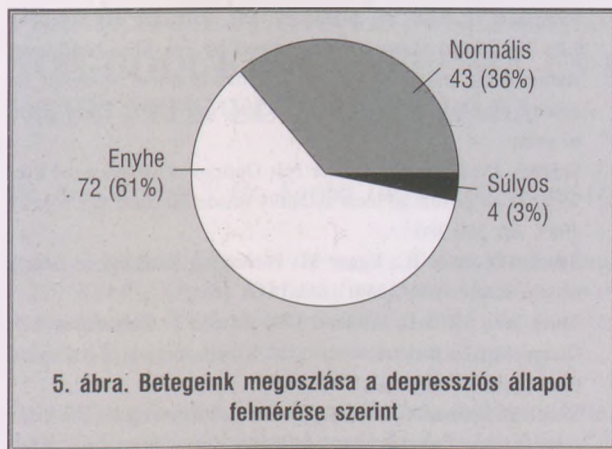


A BMD (bone mineral density)-mérés eseteinkben a combnyakon történt. A BMD-mérések alapján 79 betegnek nem volt kóros eltérése, 12 betegben osteopenia (T score: $-1-2,5$), 11 betegben súlyos osteoporosis (T score: $>-2,5$) volt detektálható.¹² A törési kockázat az osteoporosisban szenvedő betegek esetében egyértelműen nagyobb volt (1. táblázat). A csonttörési index számításakor az életkort, a korábbi csonttörés jelenlétét, a testsúly nagyságát, a dohányzás és a fizikai erőnlét meglétét vettük figyelembe. Az így kapott pontérték alapján becsülhetővé vált a törési kockázat.¹

Megbeszélés

A Geriátria Tanszéken vizsgált betegek bevonási kritériumát csak az életkor (≥ 65 év) képezte. Vizsgálatunkat „pilot studynak” tartjuk abból a szempontból, hogy a bemutatott eredményeink a betegszám miatt nem teszik lehetővé, hogy felmérjük belőle az életkor növekedésével bekövetkező változásokat vagy a nemek között fel-lépő különbségeket. Az átlagéletkor egy geriátriai osztályon nem meglepő. Sajnos az általános belgyógyászati osztályokon is nagyszámú az idősebb korosztályú beteg. Kissé meglepő azonban az önellátás és a mindennapos eszközhasználatban észlelt nagy százalékos arány. Ösz-szehasonlító eredményeket ebben a vonatkozásban ke-





veset ismerünk, de ezek nagyobb arányú „függőséget” mutatnak. Nagy valószínűséggel a kis esetszám nem reprezentálja egyértelműen a teljes populációt, így csak nagyobb számú beteg adata lenne értékelhető.

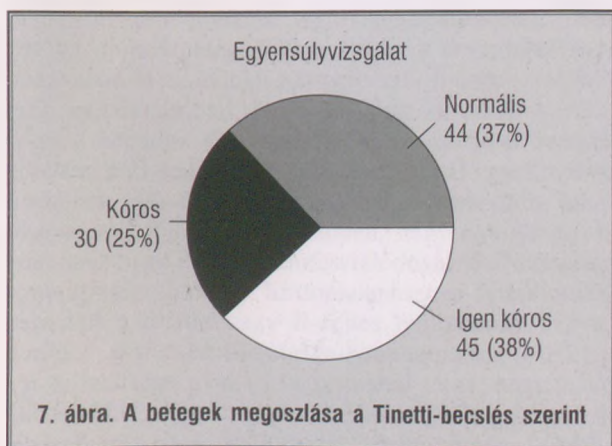
A BMI értékei helyett az MNA teszt komplex, de egyszerű módon próbálja felmérni az idős betegek tápláltsági állapotát. Az antropológiai méréseken túl (kar-középi és lábszárcsukor), az elfogyasztott étel minőségi és mennyiségi elemzésén keresztül a pszichés és neuropszichiátriai állapotot is mérlegeli a teszt, felhívva ezzel a figyelmet a táplálkozásra, táplálékfelvételt befolyásoló többes tényezőkre. Az MNA-eredmények alapján le kell vonnunk azt a tanulságot, hogy ha idős betegek további kezelést, esetleg sebészi beavatkozást igényelnek, elsőként tápláltsági állapotukat kell javítani, vagy párhuzamosan a további kezelésekkal a tápláltsági állapot javítása kötelező a jobb gyógyulási esély érdekében. Saját adataink szerint megállapítható, hogy az idős betegek jelentős része rosszul vagy alultáplált, depresszióban szenved, valamint egyensúly- és járásbizonytalanságban éli mindennapjait, megnövelve ezzel a csonttörés kockázatát. A betegeink nagy része a fenti betegségek vonatkozásában valószínűleg alulkezeltek. Orvostársadalmunk jelen feladata az, hogy ezen változtassunk, saját magunk és idős betegeink részére jobb életminőséget biztosítsunk!¹⁴ Az idősekre jellemző

multimorbiditás a geriáterektől is széles látókört, multidiszciplináris konzultációs tevékenységet igényel.

Vizsgálatainkat a jelzett időpontban nem zártuk le, tovább folytatjuk annak érdekében, hogy többszáz betegcsoport adatainak elemzésével a nemek közötti eltéréseket, az 5 vagy 10 éves bontásban elvégzett analízissel a paraméterek korral összefüggő változásait meg tudjuk állapítani. Magyarországon minden ilyen jellegű tisztázó adatra szükség van a jövő egészségügyének tervezése szempontjából.

Irodalom

1. Balogh Á, Bhattoa HP: Postmenopausal osteoporosis: megelőzés és terápia. Medicina, Budapest, 2004; 59-60.
2. Barta Zs, Mekkel G, Bakó Gy: Tápláltsági állapot felmérése idős betegeken tápláltsági állapotot értékelő űrlap (MNA®) segítségével. MBA 2003; 56: 3-6.
3. Berner YN: Assessment tools for nutritional status in elderly. Isr Med Assoc J 2003; 5: 365-367.
4. Bleda MJ, Bolibar I, Pares R, Salva A: Reliability of the mini nutritional assessment (MNA) in institutionalized elderly people. J Nutr Health Aging 2002; 6: 134-137.
5. Cook Z, Kirk S, Lawrenson S, Sandford S: Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: reflecting on practice. Proc Nutr Soc 2005; 64: 313-317.



1. táblázat. Betegeink megoszlása a csontsűrűség vizsgálata alapján

BMD-vizsgálat történt	102 beteg
BMD-vizsgálat nem történt	17 beteg
BMD-vizsgálat megoszlása	
• osteoporosis	11 beteg (10,7%)
• osteopenia	12 beteg
• normál	79 beteg

Törési kockázat az osteoporosisban szenvedő betegek esetében közepes vagy annál nagyobb

6. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR:** „Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12:** 189-198.
7. **Goring H, Baldwin R, Marriott A, Pratt H, Roberts C:** Validation of short screening tests for depression and cognitive impairment in older medically ill inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; **19:** 465-471.
8. **Martin FC, Hart D, Spector T, Doyle DV, Harari D:** Fear of falling limiting activity in young-old women is associated with reduced functional mobility rather than psychological factors. *Age Ageing* 2005; **34:** 281-287.
9. **Ranhoff AH, Gjoen AU, Mowe M:** Screening for malnutrition in elderly acute medical Patients: the usefulness of MNA-SF. *J Nutr Health Aging* 2005; **9:** 221-225.
10. **Rinaldi P, Mecocci P, Benedetti C, Ercolani S, Bregnocchi M, Menculini G, Catani M, Senin U, Cherubini A:** Validation of the five-item geriatric depression scale in elderly subjects in three different setting. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51:** 694-698.
11. **Rubenstein LZ:** An overview of comprehensive geriatric assessment: Rationale, History, Program Models, Basis Components. *Geriatric Assessment Technology. The State of the Art* 1996; **1:** 312-319.
12. **Salminen H, Saaf M, Johansson SE, Ringertz H, Strender LE:** Nutritional status, as determined by the Mini-Nutritional Assessment, and osteoporosis: a cross-sectional study of an elderly female population. *Eur J Clin Nutr* 2005; Epub ahead of print
13. **Salvage AV, Jones DA, Vetter NJ:** Options of people aged over 75 years on private and local authority residential care. *Age Ageing* 1989; **18:** 380-386.
14. **Stuck AE, Beck JC, Egger M:** Preventing disability in elderly people. *Lancet* 2004; **364:** 1641-1642.
15. **Stuck AE, SIU AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ:** Comprehensive geriatric assessment: a meta analysis of controlled trials. *Lancet* 1993; **342:** 1032-1036.
16. **Walsh B, Steiner A, Warr J, Sheron L, Pickering R:** Nurse-led inpatient care: opening the 'black box'. *Int J Nurs Stud* 2003; **40:** 307-319.
17. **Wieland D:** The effectiveness and costs of comprehensive geriatric evaluation and management. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; **48:** 227-237

Levelezési cím: Dr. Tizedes Franciska
 DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika, Geriátria Tanszék
 4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.
 E-mail: tizedes@iiiibel.dote.hu

PRIMER LÉPÉRINTETTSÉGGEL JÁRÓ DIFFÚZ NAGY B-SEJTES NON-HODGKIN-LYMPHOMA ÉS HEPATITIS C VÍRUSINFEKCIÓ EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA

Dr. Ress Zsuzsa,⁽¹⁾ Dr. Kovács Ilona,⁽²⁾ Dr. Weisz György,⁽³⁾ Dr. Illés Árpád,⁽¹⁾ Dr. Gergely Lajos⁽¹⁾

(1) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika

(2) Kenézy Gyula Kórház, Patológiai Osztály, Debrecen

(3) Kenézy Gyula Kórház, Felnőtt Infektológiai Osztály, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A hepatitisvírus-infekció, különösen a C típusú, fontos patogenetikai tényező kis és nagy malignitású B-sejtes lymphomák kialakulásában. Különösen szoros összefüggés van a ritkán előforduló, primeren lépet érintő B-sejtes lymphoma, főként a lép marginális zónájának lymphomája és a perzisztáló hepatitis C vírust hordozók között. A szerzők egy primeren lépet involváló diffúz nagy B-sejtes lymphomás fiatal férfi-beteg esetét ismertetik, akinek hepatitis C vírusinfekciója is ismert volt. A kombinált immuno- és kemoterápia (Rituximab-CHOP), majd az ezt követő antivirális (interferon-alfa és ribavirin) kezelés hatására mindkét betegség komplett remissziója alakult ki. A szerzők hangsúlyozni kívánják primer lépérintettséggel járó B-sejtes lymphoma felismerése esetén a hepatitisvírus-szűrés fontosságát, illetve az egyénre szabott megfelelő kezelés megválasztását.

Kulcsszavak: non-Hodgkin-lymphoma, lépérintettség, hepatitis C vírus

Ress Zs, Kovács I, Weisz Gy, Illés Á, Gergely L: HEPATITIS C INFECTION AND PRIMARY SPLENIC LARGE B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (CASE REPORT)

SUMMARY: Hepatitis C infection (HCV) is an important pathogenic factor in the development of high- and low-grade B-cell malignant lymphomas. There is a strong association between splenic marginal zone lymphoma and chronic HCV, however primary splenic B-cell lymphoma is relatively rare. The authors report a case of a young male patient with chronic HCV infection in whom primary splenic diffuse large B-cell lymphoma was diagnosed. He was treated by immuno-chemotherapy (Rituximab-CHOP) followed by combined ribavirin+interferon-alpha treatment. The treatment resulted in complete remission of the lymphoma and HCV positivity disappeared. The authors emphasize the importance of screening hepatitis viral infection beyond splenic B-cell lymphoma and the need for adequate chemotherapy.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, splenic lymphoma, hepatitis C virus

Magy Belorv Arch. 2007; 62. 61–64.

A hepatitisvírus-infekció, legfőképp a hepatitis C vírus (HCV), fontos patogenetikai faktor a cryoglobulinaemia, valamint az indolens és agresszív B-sejtes lymphomák kialakulásában.^{4,15,16,18} De Vita és mtsai leírták, hogy a hepatitis C vírussal (HCV) fertőzött betegek körében a B-sejtes malignus lymphomák gyakrabban fordulnak elő, és azok elsősorban extranodális lokalizációjúak, főleg a csontvelőben, nagy nyálmirigyekben, májban és lépben manifesztálódnak.³ Szövettanilag a marginális zóna és limfoplazmasejtes lymphomák, valamint a diffúz nagy B-sejtes lymphomák a gyakoriak.¹⁶ Bár a non-Hodgkin-lymphomában (NHL) a lép érintettsége gyakori, a primeren lépet megtámadó forma ritka.⁸ A splenectomián átesett NHL-es betegek lépének szövettani feldolgozás során csupán 1–3,4%-

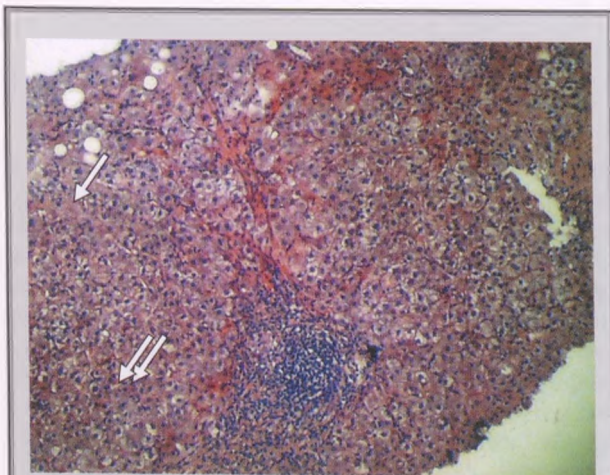
ban igazolódott primeren lépet érintő lymphoma.^{1,8,9} A primer lépérintettséggel járó NHL – a lép anatómiai helyzetéből következően – korai stádiumban szegényes tünetegyüttessel járhat, ezért sokszor mellékleletként igazolódik a betegség. Gyakran csak előrehaladottabb stádiumban kerül felismerésre, amikor már esetleg panaszokat okozó splenomegaliával vagy lymphomás diszszeminációval jár.¹³ Bár az összes malignus lymphomás esetek egyharmadát teszi ki az elsődlegesen lépet involváló forma, számos szerző számolt be a lép B-sejtes lymphomája és a HCV-infekció közötti kapcsolatáról. A lépet, főleg a marginális zónát érintő, ezen belül is inkább a villózus lymphocytákkal járó lymphomás esetek nagy részében (35–71%) találkozunk perzisztáló HCV-fertőzéssel.^{2,6,7,16} HCV-pozitív, lépet érintő lymphomás

betegek kezelésében, saját és irodalmi adatok alapján, legjobb eredményt a kombinált antivirális és immunomoterápiás kezelés adja.^{11,14,17,18}

Fiatal férfibetegünk esetét ritkasága miatt ismertetjük.

Esetismertetés

Az 1959-ben született férfibetegünk korábbi anamnézisében perforált appendicitis, majd peritonitis miatti műtét szerepel. 1984-ben hasi nyirokcsomó-megnagyobbodás miatt diagnosztikus laparotomia során igazolódott CS II/A stádiumú centocytás-centroblastos NHL. Hasi, fordított Y irradiáció (35 Gy összdózisban), majd VI ciklus VEP (cyclophosphamid, vincristin, prednisolon) teljes dózisu polikemoterápiás kezelés történt. Ezután komplett remissziót vélelményeztünk. Gondozásra ezt követően csak 1989-ig járt, addig remisszióban volt. 2003 elején szédüléssel panaszok miatt kezdődött kivizsgálása, ezt megelőzően évekig teljesen panaszmentes volt. Laboratóriumi vizsgálatokkal akkor emelkedett transzaminázszintek (GOT: 103 U/l, GPT: 177 U/l), nagyobb GGT- (356 U/l) és LDH- (729 U/l) értékek, valamint mérsékelt beszűkült vesefunkciós paraméterek (urea: 9,9 mmol/l, kreatinin: 184 µmol/l) voltak észlelhetők. Fizikális statusából a két harántujjal nagyobb lép és máj emelhető ki. A vírusserológiai vizsgálat a hepatitis C vírus-ellenes antitest pozitivitását igazolta. Hasi UH- és hasi CT-vizsgálattal a lépben 10×10 cm-es szolid terime került leírásra, mely gallium-67-szcintigráfias vizsgálat során kóros dúsítást mutatott. A perifériás vérben 11% érett B-sejtet találtak, melynek 27%-a CD23-pozitív volt, kóros fenotípusú B-sejt nem volt látható, a κ-λ expresszió és az immunoglobulin génátrendeződés PCR-vizsgálata klonalitást kizárt. Diagnosztikus splenectomia történt, melynek immunhisztokémiai vizsgálata CD20+ diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin-lymphomát (DLBCL) igazolt. A mellkasban nem volt lymphomás infiltrációra utaló jel, a betegnek B-tünetei nem voltak. A cristabiopsziás minta szövettani vizsgálata a csontvelő lymphomás érintettségét mutatta, 5% CD20- és CD79a-pozitív tumorsejttel. A leletek alapján Ann Arbor IV/A klinikai stádiumot vélelményeztünk, a nemzetközi prognosztikai

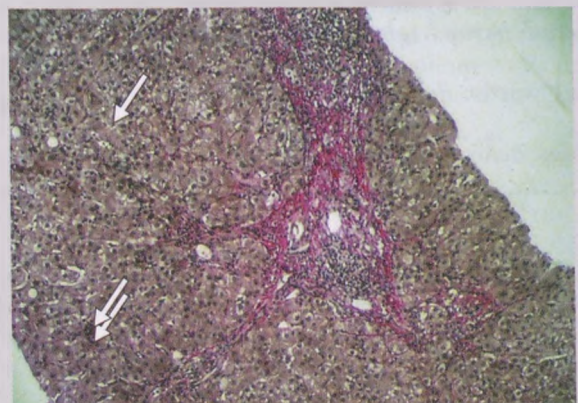


1. ábra. Vastagtű-biopsziás mintában krónikus aktív hepatitis szöveti képe. H-E festés, 150× nagyítás

index alapján I. csoport (IPI 1), illetve a fizikai aktivitást alapul véve kedvező csoportba tartozott a beteg (ECOG PS 0). Tekintettel a beteg anamnézisében szereplő malignus hematológiai betegségre, a már alkalmazott irradiációs és kemoterápiás kezelésekre, illetve a jelenlegi szövettani eredményre, kombinált kemo-, immunoterápiaként teljes dózisu Rituximab-CHOP (cyclophosphamid, vincristin, adriablastin, prednisolon) kezelés mellett döntöttünk. A beteg 2003 májusa és októbere között 6 ciklus R-CHOP kezelést kapott. Már az első három ciklus hatására parciális remisszió alakult ki, és a hat ciklus után a csontvelői mintavétel eredménye is negatív lett. Vesefunkciós paraméterei normalizálódtak, azonban a transzamináz-értékek további emelkedést mutattak (GOT: 271 U/l, GPT: 252 U/l). Tekintettel erre és az elért komplett remisszióra, kemoterápiás kezelést nem folytattuk. 2004 áprilisában a májfunkciós paraméterek további romlását észleltük. A májbiopszia szövettani feldolgozása (1. és 2. ábra) során a májszövetben jelentős fokú portális lob, súlyos fokú piecemeal necrosis, enyhe fokú lobuláris necrosis és bridging fibrosis volt észlelhető, ami megerősítette a krónikus aktív hepatitis jelenlétét. A HCV-RNS perifériás vérből végzett PCR-vizsgálatának eredménye ezt alátámasztotta, a HCV-RNS mennyisége 812000 IU/ml volt. Tekintettel mindezekre, alfa-interferon (heti 180 µg Pegasys injekció subcutan) és ribavirin (2×200 mg Copegus tbl) kezelése kezdődött. Egyéves terápiát követően laboratóriumi paraméterei rendeződtek, a HCV-PCR negatív lett. A beteg jelenleg is rendszeres hepatológiai kontroll alatt áll, hematológiai szempontból továbbra is komplett remisszió vélelményezhető.

Megbeszélés

Számos irodalmi adat utal arra, hogy szoros kapcsolat van a perzisztáló HCV-fertőzés és egyes limfoproliferatív betegségek kialakulása között. A hepatitis C vírust



2. ábra. Vastagtű-biopsziás mintában krónikus aktív hepatitis szöveti képe. Van Gieson-festés, 150× nagyítás.

Az alapszerkezet felbomlott, kötőszöveti szeptumokkal elválasztott pseudo-lobulusok alakultak ki. A portális mezőben intenzív idült lob, periportális piecemeal necrosis (szimpla nyíl), intralobuláris necrosis, nekroinflammatorikus aktivitás látható (dupla nyíl)

nemcsak a hepatocytákban, hanem a vér sejtjeiben, például a B-lymphocytákban is kimutatták. A HCV úgy tűnik, fenntartja/elősegíti a B-lymphocyták klonális felszaporodását a HCV-fertőzött betegekben.¹⁷ *Takeshita és mtsai* 29 primeren lépet érintő DLBCL-s beteg közül 15-ben (51,7%) HCV-antitest-pozitivitást, másik 6 esetben (20,7%) HBsAg-pozitivitást észleltek. Ez az arány szignifikánsan magasabb, mint a nodális megjelenéssel járó DCBCL-s betegek körében leírt 9,3%-os HCV-, illetve 1,9%-os HBV-fertőzés-előfordulás.¹⁶ *Murakami és mtsai* 1988-ban a malignus léplymphoma és a krónikus májbetegség együttes előfordulásának figyelemre méltó gyakoriságát találták.¹⁰ Bár akkor még nem voltak megfelelő virológiai vizsgálatok, azt feltételezték, hogy a krónikus májbetegség etiológiai faktor a lép malignus lymphomájának kialakulásában. Magyarországon *Gasztonyi és mtsai*⁵ PCR-rel 23,8%-os HCV-fertőzöttséget igazoltak B-sejtes NHL-es betegek körében, míg *Szerafin és mtsai*¹⁵ ELISA módszerrel 4%-os HCV-szeropozitivitást találtak. *Váróczy és mtsai*¹⁸ azt is megfigyelték, hogy az agresszív NHL-es betegekben nagyobb a HCV-fertőzöttség aránya (14,7%), mint a mérsékelt malignitású szövettani altípusba tartozókban (8,8%). A HCV-fertőzéssel kapcsolódó limfoproliferatív betegségek antivirális szerekkel (mint INF- α , ribavirin) végzett kezelése kedvező eredményeket mutatott mind a cryoglobulinaemia, mind a lép-DLBCL kezelése terén. *Saadoun és mtsai*¹² villózus lymphocytás léplymphoma és társuló HCV-fertőzésben szenvedő betegek esetén kizárólag antivirális kezelést alkalmaztak, vagy INF- α -t egyedül, vagy ribavirinnel kombinálva. Úgy tapasztalták, hogy a virológiai és hematológiai válasz korrelált. Betegeik 78%-a mindkét betegséget tekintve komplett remisszióba került. Az INF- α hatásos antitumor ágens lehet indukciós és/vagy fenntartó terápiaként egyedül vagy kombinálva citosztatikus kezeléssel, kis és intermediar malignitású NHL-ekben, azokban az esetekben is, amikor az NHL nem társul HCV-infekcióval. A legtöbb irodalmi hivatkozás szerint azonban a legjobb eredményt akkor érték el, amikor az antivirális kezelést kemo-, illetve lehetőség szerint immunoterápiával (Rituximab) kombinálták.^{11,14,17,18}

Betegünk először 6 ciklus R-CHOP polikemoterápiát, majd ezt követően INF- α - és ribavirinkezelést kapott, melyet követően mindkét betegség komplett remisszióba került. Fontos hangsúlyozni azt a veszélyt, hogy a krónikus májbetegség talaján kialakult NHL kemoterápiás kezelése során a citosztatikus terápia hepatotoxicitása és az immunosuppresszív hatás miatt előfordulhat a krónikus májbetegség fulmináns progressziója is. Minden alkalommal a beteg állapotának leginkább megfelelő, egyénre szabott kezelést kell választani. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a primeren a lépet érintő B-sejtes NHL felismerésekor szinte kötelező jelleggel ajánlott a hepatitisvírusok szűrése, hiszen nagy esély van az együttes előfordulásra. A gyors felismerés, a hematológus és a hepatológus szakemberek szoros együttműködése, vala-

mint a megfelelő kezelés nagyban javítja a beteg esélyeit a gyógyulásra.

Irodalom

1. Ahmann DL, Kiely JM, Harrison EG, Payne WS: Malignant lymphoma of the spleen: A review of 49 cases in which the diagnosis was made at splenectomy. *Cancer* 1966; **19**: 461-469.
2. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, Valissa D, Bernuzzi P, Orlandi E, Incardona P, Brusamolino E, Passamonti F, Burcheri S, Schena C, Pascutto C, Cavanna L, Magrini U, Lazzarino M: Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer* 2004; **100**: 107-115.
3. De Vita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M, Santini G, Dolcetti R, Boiocchi M, Carbone A, Zagonel V: Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C infection. *Blood* 1997; **90**: 776-782.
4. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A: Hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; **88**: 392-394.
5. Gasztonyi B, Pár A, Szomor Á, Nagy Á, Kereskai L, Losonczy H, Pajor L, Horányi M, Mozsik G: A hepatitis C vírus-infekció és B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma. *Orv Hetil* 2000; **141**: 2649-2651.
6. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X: Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 89-97.
7. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, Colosio M, Florena AM, Tripodo C, Minardi V, Calvaruso G, Mitra ME, Pizzolo G, Menestrina F, Franco V: Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. *Cancer* 2004; **101**: 2050-2057.
8. Kim H, Dorfman RF: Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1974; **33**: 657-674.
9. Long JC, Aisenberg AC: Malignant lymphoma diagnosed at splenectomy and idiopathic splenomegaly: a clinicopathologic comparison. *Cancer* 1974; **33**: 1054-1061.
10. Murakami Y, Hotei H, Tsumara H, Kohmo N, Nakai S, Kado S, Masuda T: A case of primary splenic malignant lymphoma and review of 98 cases reported in Japan. *J Jpn Clin Surg* 1988; **49**: 716-719.
11. O'Connell MJ, Colgan JP, Oken MM, Ritts RE Jr, Kay NE, Itri LM: Clinical trial of recombinant leucocyte A interferon as initial therapy for favourable histology non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia: An Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 128-136.
12. Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, Valensi F, Mariette X, Aouba A, Besson C, Varet B, Troussard X, Cacoub P, Hermine O: Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005; **105**: 74-76.

13. Satoh T, Yamada T, Nakano S, Tokunaga O, Kuramochi S, Kanai T, Ischikawa H, Olihara T: The relationship between primary splenic malignant lymphoma and chronic liver disease associated with hepatitis C virus infection. *Cancer* 1997; **30**: 1981-1988.
14. Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, Bhide V, O'Connell MJ, Oken MM, Borden EC: Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1336-1341.
15. Szerafin L, Jakó J: Hepatitis B és C vírus fertőzöttség gyakorisága B-sejtes non-Hodgkin-lymphomákban. *Magy Belorv Arch* 2003; **56**: 163-166.
16. Takesita M, Sakai H, Okamura S, Oshiro Y, Higaki K, Nakashima O, Uike N, Yamamoto I, Kinjo M, Matsubara F: Splenic large B-cell lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Hum Pathol* 2005; **8**: 878-885.
17. Vallisa D, Bernuzzi P, Araini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, Lazzaro A, Trabacchi E, Anselmi E, Arcari AL, Moroni C, Berte R, Lazzarino M, Cavanna L: Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 468-473.
18. Váróczy L, Keresztes K, Gergely L, Illés K, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, Simon Zs, Illés Á: Hepatitisvírusinfekciók gyakorisága és autoimmun jelenségek non-Hodgkin-lymphomás betegekknél. *Magy Belorv Arch* 2005; **58**: 11-15.

Levelezési cím: Dr. Ress Zsuzsa
 DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika
 4004 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.
 E-mail: zsuress@iibel.dote.hu

Tisztelt Kolléganő/ Úr!

Örömmel tájékoztatjuk, hogy a Fialat Gasztroenterológusok Munkacsoportjának (FIGAMU) rendezésében és a MIS & BOS Rendezvényszervező Kft. szervezésében megrendezésre kerül a **FIGAMU II. Kongresszusa.**

A konferencia helyszíne: Kecskemét, Erdei Ferenc Művelődési Központ
 A konferencia időpontja: 2007. március 30 – április 1.
 A kongresszus kreditpont szerzési lehetőség is egyben.

Fő témák és előadók:

• I. Vékonybél

A vékonybél, mint immunszerv – *Mándi Yvette*

A coeliakia modern megközelítése – *Korponay-Szabó Ilma*

Felnőttkori coeliakiás betegek gondozása során szerzett tapasztalatok és kétségek – *Juhász Márk*

Kontaminált vékonybél szindróma az infektológus szemszögéből – *Péterfi Zoltán*

Interaktív eszmegbeszélés – *Banai János, Molnár Tamás*

• II. Onkológia

GEP tumorok – *Igaz Péter*

Colorectalis rákszűrés – *Fuszek Péter*

Colorectalis daganatok komplex onkológiai kezelése és gondozása – *Markó László*

Hasnyálmirigy daganatok sebészi kezelése – *Kelemen Dezső*

Interaktív eszmegbeszélés – *Madácsy László, Péter Antal*

• III. Gasztrointesztinális vérzések

Varix eredetű felső tápcsatornai vérzések – *Solt Jenő*

Nem varix eredetű felső tápcsatornai vérzések – *Gyökeres Tibor*

Alsó tápcsatornai vérzések – *Kristóf Tünde*

Gasztrointesztinális vérzések sebészi ellátása – *Vereczkei András*

Interaktív eszmegbeszélés – *Rácz István, Altorjay István*

• Poszter szekció: Hepatológia • Kommunikációs tréning (orvos-beteg kapcsolat) – *Mosonyi Tamás*

Szervezési információért kérjük, keresse Tihanyi Barbarát és/vagy Veres Emesét a 06-1/223-2554-es telefonszámon vagy a misandbos@t-online.hu e-mail címen.

Szakmai információ: www.gastroent.hu/FIGAMU E-mail: figamu@citromail.hu

BESZÁMOLÓ A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 41. NAGYGYŰLÉSÉRŐL

A Magyar Belgyógyász Társaság 41. Nagygyűlését Budapesten rendezte meg 2006. november 9–11. között a Palace-Novotel Szállodában. A nagygyűlés tudományos témái a belgyógyászat széles köréről adtak a legújabb adatokat is tartalmazó áttekintést. A négy fő témában (anyagcsere-krízisállapotok, a sürgősségi ellátás aktuális kérdései, atherosclerosis regressziója, farmakogenetika) elhangzott 11 előadás a kérdéskörökről kialakult újabb álláspontokat tárta a hallgatók elé. Ezenkívül 10 referátum is elhangzott, amelyek a belgyógyászat széles körét, sőt a belgyógyászati betegségekhez társuló pszichiátriai eltérések, valamint börtünetek határterületi kérdéseit is érintették. A nagygyűlésen három szatellita szimpózium is helyet kapott, amelyek a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésével, illetve a 2-es típusú diabetes kezelésével összefüggő kihívásokkal és új lehetőségekkel foglalkozott. A nagygyűlésre 180 előadást jelentettek be, jelentős részük poszter formájában került ismertetésre. Az előadások a szív- és érrendszeri betegségekről, a hypertoniáról, az emésztőrendszeri betegségekről, anyagcsere- és endokrinológiai betegségekről, a diabetesről, a hematológiai-onkológiai eltérésekről szóltak és számos előadás érdekes kazuisztikákkal

gazdagította a nagygyűlés programját. A nagygyűlés tudományos munkájában mintegy 600 regisztrált vett részt, a főtémához kapcsolódó előadásokat, a referátumokat, a poszterismertetéseket, valamint a szatellita szimpóziumokat egyaránt nagy érdeklődés kísérte. A nagygyűlés programját 22 gyógyszerügyi kiállító tette színesebbé.

2006. november 10-én tartotta a Magyar Belgyógyász Társaság a közgyűlést, amelyen Karádi István főtitkár úr az elmúlt két év eseményeiről számolt be. A közgyűlést megelőzően került sor a Magyar Belgyógyász Társaság emlékérmének átadására, amelyet 2006-ban Sonkodi Sándor professzor, a Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájának egyetemi tanára kapta több évtizedes kimagasló belgyógyászati teljesítménye elismeréseként. A közgyűlés programjába tartozott a vezetőség- és tisztségviselő-választás is. A főtitkári beszámolót és a vezetőség megválasztott tagjainak névsorát a beszámolóhoz csatlakozva ismertetjük.

A Magyar Belgyógyász Társaság 2006 novemberében megtartott 41. Nagygyűlése nagy érdeklődés mellett jelentős szakmai sikert hozott.

FŐTITKÁRI BESZÁMOLÓ

Tisztelt Elnök Úr! Tisztelt Közgyűlés!

A belgyógyászatot egy részeire szakadó, majd ismét integrálódó tudáshalmaz jellemzi, melynek folyamatos követése egyúttal az egész – mely jóval több, mint a részek összessége – egyben tartását is jelenti. A Társaság vezetése elsősorban a klasszikus belgyógyászat alapjain mindig meg-megújuló tudományág művelőinek egységben tartását tűzte ki céljául. Ennek megvalósítása a társszakmákkal, vagy helyesebben a specializálódó részdiszciplínákkal való állandó és szoros együttműködést és egyben a rész és az egész közötti egyensúly fenntartását jelenti.

Ezeknek az elveknek és gondolatoknak a jegyében számos olyan folyamat szervezésében vállaltunk aktív részt, amely a belgyógyászat művelésének és oktatásának folyamatos fejlesztését, a kor igényeihez való alkalmazkodását segítette elő.

2005 és 2006 folyamán a Magyar Atherosclerosis Társasággal és a Magyar Kardiológusok Társaságával karöltve részt vettünk a CÉL 2004, illetve 2005 programok megvalósításában, kiértékelésében és a tanulságok levonásában. 2004-ben több mint 15000, kardiovaszkuláris panasszal háziorvosához forduló beteg anyagcsereadatait dolgoztuk fel, akikből mintegy 6000 esetben az

antilipidaemiás kezelés tudatos korrekcióját követően kontrollvizsgálatokat is végezhetünk. 2005 folyamán további 12000 beteg adatait dolgoztuk fel, és a program végső konklúziójaként megállapítható, hogy rendkívül fontos a háziorvosok és a betegek folyamatos oktatása, mert a tudatos kezelés eredményeként évről évre a betegek egyre nagyobb százaléka teljesíti a hazai, illetve nemzetközi ajánlásokban lefektetett célértékeket. A széles körű, társadalmi méretekben végzett, tudományosan megalapozott felvilágosító és továbbképző oktatás jelentős népegészségügyi eredményeket hoz. 2006 folyamán több kardiovaszkuláris rizikófaktorra kiterjedő további vizsgálatsorozat indult, szándékaink szerint ismét több tízezres nagyságrendű betegcsoportot bevonva.

A belgyógyászati oktatás több évtizedes igényének megvalósítását tűztük ki célul, amikor is elnökünk indítatására és maximális elvi, valamint gyakorlati vezetésével hozzákezdünk egy nagy feladat, egy összefoglaló jellegű, új magyar belgyógyászat tankönyv írásához, illetve szerkesztéséhez. A munka dandárja 2005 második felére, illetve 2006 elejére esett. A vállalkozás nagyságrendjét jól jellemzi az a tény, hogy az eredeti tervek, illetve javaslatok szerinti mintegy 150-es szerzőszámot 90 körülire kellett csökkenteni, hogy a szövegrészek relatív egységét

megtartsuk. Az eredeti határidő sajnos nem volt tartható, de bátran jelenthetem, hogy a könyv előrehaladott állapotban van, és reményeink szerint hamarosan a hallgatók és szakorvosjelöltek rendelkezésére áll. Gondolom, megjelenésekor még részletesen ismertetésre kerül a mű, de már most hadd ragadjam meg az alkalmat, hogy Tulassay Zsolt professzor emberfeletti munkáját megköszönjem.

2005 áprilisában a Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum XXXVI. Vándorgyűlését rendezte meg Kalocsán, a 15 évvel ezelőtti vándorgyűlés helyszínén. A teljesen felújított kalocsai kórház belgyógyászati osztályának munkaközössége – dr. Lehóczky László főorvos úr vezetésével – kitűnő rendezvényt bonyolított le. Nagy érdeklődés mellett, 178 regisztrált résztvevővel a Városháza nagytermében zajlott a konferencia. Fő témái a diabetes mellitus, a cerebrovaszkuláris kórképek és az autoimmun betegségek voltak. A sikeres rendezvény egyik színfoltja volt a kiváló akusztikájú székesegyházban rendezett orgonahangverseny.

2005. június 2-án súlyos vesztés érte Társaságunkat. Váratlanul elhunyt Rák Kálmán professzor, a magyar hematológia és véralvadás-kutatás nemzetközileg elismert, Széchenyi-díjas kutatója és oktatója, a magyar belgyógyászat kiemelkedő tehetségű tanítómestere. Iskolateremtő egyénisége, széles körű tudása és műveltsége, etikus életfelfogása és emberisége egész életünkben példaként szolgál. Kérem, hogy egyperces néma tisztelegéssel emlékezzünk Rá.

Nemzetközi kapcsolataink ápolásának jelenlegi fő területe az Európai Belgyógyászati Társaság programjainak való részvétel. A vezetőség kérésére Wittmann Tibor professzor úr aktívan részt vett az EFIM (European Federation of Internal Medicine) 5. kongresszusának szervezésében, melyet 2005. augusztus 31. és szeptember 3. között tartottak Párizsban. Kitűnő francia nyelvtudása jelentősen elősegítette a konferencián való részvétel sikerességét.

Az európai társaság nagy súlyt helyez a fiatal belgyógyászjelöltek, illetve szakorvosok folyamatos továbbképzésére. 2005. október 22–28. között a tradicionális helyen, a spanyolországi Alicantében a belgyógyászati sürgősségi orvostan volt a fő téma. Vezetőségünk javaslatára dr. Kurucsai Gábor, a Szegedi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikájának rezidense vett részt a rendezvényen a Magyar Belgyógyász Társaság küldötteként. A European School of Internal Medicine igazgatójának, dr. Juan Merinónak a felkérésére 10 perces esetismertetést tartott „Gastroesophageal acid reflux induced coronary spasm, the role of esophago-cardiac reflex” címmel. Megragadom az alkalmat, hogy fiatal kollégáknak megköszönjem a Magyar Belgyógyász Társaság sikeres képviseletét.

2006. június 1–3. között tartotta a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciója Vándorgyűlését Sopron városában. A konferencia helye a modern Hotel Fagus volt. A Vándorgyűlés központi témakörének a vizuális belgyógyászatot választotta, a képközpontú eljárásokkal kapcsolatos megfigyelések jelentős számban szerepeltek a tudományos témák között. A rendezvényt a Pécsi Tudományegyetem akkreditálta az orvosok és PhD-hallgatók számára. Fia-

talok és Háziorvosok Fórumát is rendeztek, az utóbbi esetében immunológiai és reumatológiai továbbképzés is szerepelt a programban. A Vándorgyűlés 1992 óta ajándékozott Emlékérmét ez évben dr. Dinnyés József, az esztergomi Vaszary Kolos Kórház I. Belgyógyászati Osztályának főorvosa, illetve dr. Tóth Kálmán professzor, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara I. Belgyógyászati Klinikájának tanszékvezetője nyerte el.

Társaságunk Elnöksége – elnökünk határozott kérésére és javaslatára – 2004 decemberében javasolta a Magyar Belorvosi Archívum szerkesztési és kiadási rendszerének alapvető megváltoztatását, korszerűsítését. A 2006. évi első példányban öltött testet a megújult forma, és joggal érezzük úgy, hogy mind formájában, mind tartalmában korunkban elvárható, új lappal büszkélkedhet a Társaság. Természetesen a hirdetések anyagi segítségével döntően hozzájárul a nagy példányszám megvalósításához, és ezúton mondok köszönetet a Magyar Endokrinológiai és Anyagsere Társaság, illetve a Magyar Gasztroenterológiai Társaság sokirányú támogatásáért, mely jelentősen hozzájárult lapunk megújulásához.

Tisztelt Tagtársak!

Jelenlegi nyilvántartásunk – mely az elmúlt öt évben munkatársamnak, Nyitrai Edinának köszönhetően rendkívül pontos és naprakész volt – változatlanul nagy létszámról tanúskodik, mely jelenleg 885 tagot jelent. Bár a tagsági díjat be nem fizetők száma abszolút értelemben csökkent, sajnos az idei tagdíjat 173-an még nem fizették be. Reményemet fejezem ki, hogy e nagyszerű környezetben rendezett, sok fiatal résztvevővel büszkélkedő Nagygyűlésünkön megint jelentős számban lépnek be tagjainak sorába.

Kedves Elnök Úr! Kedves Kollégák!

Főtitkári megbízatásom nyolc év elteltével végéhez érkezett. Kezdeti esetleges botladozásaimat kérem, nézzék el, ez még a tapasztalatlanság jele volt. Visszatekintve az elmúlt időszakra, nagyszerű érzés számomra, hogy tagtársak helyett elsősorban barátokra letem. Olyan nagyszerű egyéniségek, emberként és orvosként is nagyformátumú emberek között dolgozhattam, hogy e feladat számomra minden szempontból szakmai és lelki gazdagodást, örömet jelentett. Engedjék, engedjétek meg, hogy ezúton mondjak köszönetet de Châtel Rudolfnak és Tulassay Zsoltnak, elnökeinknek a sok segítségért és támogatásért, amelyben engem a nyolc év során részesítettek. Köszönöm a fáradhatatlan Szalay Ferencnek a kongresszusok szervezésében betöltött pótolhatatlan és, nyugodtan kimondhatom, professzionális segítségét. Az egész vezetőségnek és minden tagtársunknak megköszönöm a támogatást, és csak azzal tudom lezárni eddigi tevékenységemet, hogy segítségemre ezentúl is a Társaság minden tagja számíthat bármely szakmai vagy emberi gondja megoldásában.

Köszönöm.

Dr. Karádi István

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG ÚJONNAN MEGVÁLASZTOTT TISZTSÉGVISELŐI

<i>Elnök:</i>	Dr. Tulassay Zsolt
<i>Alelnök:</i>	Dr. Udvardy Miklós
<i>Főtitkár:</i>	Dr. Rácz Károly
<i>Titkárok:</i>	Dr. Wittmann Tibor, Dr. Herszéni László
<i>Pénztáros:</i>	Dr. Szalay Ferenc
<i>MBA főszerkesztő:</i>	Dr. Szathmári Miklós

A vezetőség tagjai: Dr. Balázs Csaba, Dr. de Châtel Rudolf, Dr. Domján Gyula, Dr. Döbrönte Zoltán, Dr. Farsang Csaba, Dr. Forster Tamás, Dr. Herszéni László, Dr. Iványi János, Dr. Jákó János, Dr. Jermendy György, Dr. Karádi István, Dr. Lonovics János, Dr. Madácsy László, Dr. Matolcsy András, Dr. Mózsik Gyula, Dr. Nagy Judit, Dr. Nemesánszky Elemér, Dr. Orosz Péter, Dr. Pados Gyula, Dr. Pár Alajos, Dr. Paragh György, Dr. Préda István, Dr. Rácz István, Dr. Rácz Károly, Dr. Romics László, Dr. Simon Kornél, Dr. Somogyi Anikó, Dr. Sonkodi Sándor, Dr. Szalay Ferenc, Dr. Szathmári Miklós, Dr. Szegedi Gyula, Dr. Szegedi János, Dr. Tislér András, Dr. Tulassay Zsolt, Dr. Tóth Kálmán, Dr. Udvardy Miklós, Dr. Újszászy László, Dr. Wittmann István, Dr. Wittmann Tibor

<i>Ellenőr:</i>	Dr. Gerő László
<i>Számvizsgáló Bizottság tagjai:</i>	Dr. Regős László, Dr. Holló János, Dr. Kakuk György
<i>Fegyelmi Bizottság tagjai:</i>	Dr. Meskó Éva, Dr. Juhász László, Dr. Tárnok Ferenc

A Belgyógyászati Szakmai Kollégium 2006. szeptember 27-i ülésén

1) Kaposi Mór Oktatókórház Nefrológiai Osztály	Dr. Szelestei Tamás
2) Pásztói Margit Kórház belgyógyász vezető főorvos (mátrix kórházban)	Dr. Szarvas Katalin
3) Nyíró Gyula Kórház Belgyógyászati Osztály	Dr. Schnabel Róbert
4) Szent István Kórház I. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztály	Dr. Vértes András

pályázókat ajánlotta osztályvezető főorvosi kinevezésre.

Dr. Romics László

STEFAN LINDGREN PROFESSZORNAK, AZ EURÓPAI BELGYÓGYÁSZ SZÖVETSÉG (EFIM) ELNÖKÉNEK LEVELE

Kedves Barátaim!

Az év vége közeledtével engedjék meg, hogy visszatekintsünk a 2006. évben elért legfontosabb eredményekre és figyelmünket az EFIM 2007. évi főbb feladataira irányítsuk. Az összes közreműködő munkájának köszönhetően a 2006. évben az EFIM nagy aktivitással végezte tevékenységét. Ennek előfeltétele, hogy az összes nemzeti Társaság erős képvisellel rendelkezzen az EFIM Adminisztratív Tanácsában és a Közgyűlésen. Ez lehetőséget biztosít az EFIM Vezetősége számára, hogy úgy lépjen előre, hogy a szükséges döntéseket a megfelelő támogatás birtokában hozza meg. Az EFIM Vezetősége hálás a Szövetség iránti figyelemért és reméli, hogy erre a 2007. évben is számíthat.

2006-ban az EFIM Koppenhágában és Katowicében két sikeres gyűlést tartott. Külön köszönetünket szeretnénk kifejezni a Dán és Lengyel Nemzeti Társaságnak a két rendezvény nagylelkű támogatásáért. Koppenhágában előtérbe került az a kérdés, hogy az EFIM növelje-e a kongresszusok számát azzal a céllal, hogy azok a jövőben évente kövessék egymást. Ezzel a kérdéssel kapcsolatos megbeszélés megfelelő fórumot biztosított az Adminisztratív Tanács döntéséhez, amely szerint az EFIM a 2008. évtől évente rendez kongresszust. A Katowicében ősszel tartott megbeszélés középpontjában természetesen a Lengyel Belgyógyász Társaság alapításának 100. évfordulója és a 2. Európai Belgyógyász Nap állt. Az EFIM hálával tartozik Kucharz professzornak, akinek érdeme, hogy a rendezvény mind a Lengyel Belgyógyász Társaság, mind az EFIM számára sikeres volt. Az Adminisztratív Tanács döntött arról, hogy a 2007. évi lisszaboni kongresszust követően a 2008. évi kongresszus helyszíne Róma, egy korábbi döntés értelmében pedig a 2009. évi kongresszus Izisztambul lesz. Örömmel jelentjük be, hogy a lengyelországi megbeszélés óta a 2010. évi kongresszus megrendezése iránt Svédország (Stockholm), a 2011. évi iránt pedig Görögország (Athén) jelezte érdeklődését. Meggyőződésünk, hogy mindezek az EFIM számára egy új korszak kezdetét jelentik, amellyel tevékenységünket egész Európában és nemzetközi szinten még ismertebbé tehetjük.

A 2006. év további fő eredményei közé sorolhatjuk a szakmai fejlesztés terén végzett munkánkat. Ennek gyümölcseként számos publikáció jelent meg, és munkánkat új célokkal kívánjuk kiegészíteni, amelyek természetesen központi jelentőségűek a belgyógyászat számára. Az Európai Belgyógyászati Iskola Sintra-ba költözött. Antonio Martins Baptista szilárd és elkötelezett vezetése jelentős további előrelépést jelentett abban a munkában, amelyet Jaime Merino sikerrel kez-

dett meg. A tervek szerint 2007-ben a résztvevők köre az Egyesült Államok, Kanada és valószínűleg Kína küldöttjeivel is kiegészül. Ez azonban nem érinti azt a célt, hogy a középpontban továbbra is az európai belgyógyászat álljon. Mindezt az EFIM egyik nagy eredményeként értékeljük, melynek folyamatos és jelentős fejlődése külön örömet jelent.

2006-ban az EFIM honlapja tovább fejlődött és az ipar területéről új társult tagokkal léptünk kapcsolatba. Ez az EFIM számára az új kutatási témákon és a tudományos fejlődésen kívül anyagi támogatást is jelent munkánk színvonalának növeléséhez. Mind tudományos, mind gazdasági szempontból különösen öröndetes, hogy az elkötelezett szerkesztői munka és az Elsevier Kiadóval való jó kapcsolat eredményeként az European Journal of Internal Medicine komoly előrelépését látjuk. Reményeink szerint 2008-ban a folyóirat impakt faktort szerezhet.

Az Európai Belgyógyászati Diploma megszerzésére jelentkezők első csoportja 2006. december elején vizgázott. A nagyszámú érdeklődő közül végül 19 jelölt vett részt a vizsgán. Logisztikai szempontból a vizsga probléma nélkül zajlott és a jövőben a résztvevők számának fokozatos növekedését várjuk.

2007-ben az EFIM folytatni kívánja az előzőekben részletezett tevékenységét. Tervezzük, hogy továbbfejlesztjük kapcsolatunkat az ISIM-mel. A középpontban természetesen a májusban Lisszabonban megrendezendő kongresszus áll, amelyet Faustino Ferreira elnökletével szervezünk. Meggyőződésünk, hogy a kongresszus sikeres lesz és várjuk, hogy találkozzunk a kongresszuson. Fontosnak tartjuk, hogy valamennyi nemzeti Társaság tegye közzé és ösztönözze tagjait a Kongresszuson való részvételre. Regisztrálás: a kongresszus honlapján: www.efim2007.com, e-mailen információ: info@EFIM2007.com.

Az EFIM Adminisztratív Tanácsának következő ülése 2007. május 23-án, szerdán 14–17 óra között Lisszabonban, a Kongresszusi Központban lesz.

A 4. Klinikai Kutatói Szemináriumot 2007. május 10–12. között Párizsban rendezik meg, az ezzel kapcsolatos szervezőmunkát a munkacsoport folyamatosan végzi. Januárban további információt küldünk.

2007-ben az Európai Belgyógyászati Szakbizottság (az UEMS szakbizottsága) és a londoni MRCP két időpontot hirdetett meg az Európai Belgyógyászati Diploma megszerzéséhez szükséges vizgára: az első április 11–12. között, a második pedig december 5–6. között. Az áprilisi vizgára jelentkezés határideje: 2007. február 2. Bővebb információ január elejétől az EFIM honlapján olvasható (www.efim.org), ahol az EFIM egyé-

tevékenységéről is naprakész információ található. Az EFIM Vezetősége kéri, hogy a vizsga lehetőségéről a nemzeti Társaságok az összes lehetséges jelöltet értesítsék. A különböző régiók érdeklődésének megfelelően a 2007. évi vizsgák helyszíne London, Prága, Athén, Izszambul és Dublin lesz. A vizsgára jelentkezők számától függően más városokat is kijelölhetnek.

A 2007. évben is számítunk támogatásukra és várjuk, hogy találkozzunk Lisszabonban.

Valamennyi barátunknak és kollégánknak üdvözlétünket küldjük és boldog Karácsonyt, sikerekben gazdag Újévet kívánunk

az EFIM vezetősége nevében:

Stefan Lindgren
az EFIM elnöke

2006. december 20.

BESZÁMOLÓ

a II. Endokrinológiai Továbbképző Tanfolyamról

A Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinikája, a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság együttműködésével 2006. november 24–25-én Budapesten, a Hotel Flamenco Konferencia Központban rendezte meg a II. Endokrinológiai Továbbképző tanfolyamot.

A kongresszus fővédnöke ezúttal is dr. Halász Béla akadémikus, a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság alapítója és tiszteletbeli elnöke volt. Megnyitó előadásában kiemelte az elméleti és klinikai endokrinológia szoros kapcsolatát és felidézte az elméleti endokrinológiai kutatások jelentős felfedezéseit, amelyek napjainkra a klinikai endokrinológiában is hasznosultak és a diagnosztikus vagy terápiás tevékenység részévé váltak..

A tanfolyamon az első, „State of Art” előadást a „Lipidanyagcsere zavarai” címmel dr. Karádi István egyetemi tanár tartotta. Ismertette azt a nagyívű fejlődést, ami az 1969-ben közzétett első, tudományos igényű Fridericksen-féle felosztástól napjainkig is töretlenül tart. Bemutatta a lipidanyagcsere-zavarok hátterében álló genetikai rendellenességeket és ismertette a lipidanyagcsere-zavarok kezelésében legújabban teret nyert új gyógyszeres kezelési lehetőségeket.

A tanfolyam külföldi előadója dr. Jan Müller professzor, a bázeli egyetem Nukleáris Medicina Intézetének vezetője volt. Müller professzor Európában és világviszonylatban is egyedülálló tapasztalatokat szerzett az előrehaladott stádiumú neuroendokrin tumoros betegek kezelésére kifejlesztett új módszer, a radioaktív izotóppal jelölt szomatostatin-analógok klinikai alkalmazásáról és hatékonyságáról. Előadásában közel 1000 beteg kezelésének eredményeit ismertette. A beavatko-

zást azokban az előrehaladott stádiumú neuroendokrin tumoros betegekben alkalmazta, akiknél a daganat szomatostatin-receptort tartalmazott és a szokványos sebészi és gyógyszeres kezelés ellenére a daganatos betegség progrediált. A bemutatott eredmények nagyon biztatóak, de Müller professzor hangsúlyozta, hogy a módszer szélesebb körű alkalmazásához további hosszú távú tapasztalatokra van szükség.

A tanfolyam további fő témái azokkal az endokrin betegségekkel foglalkoztak, amelyek gyakoriságuk vagy az új diagnosztikai és terápiás lehetőségek miatt kiemelt gyakorlati jelentőséggel bírnak. Ezek közé tartozott az endokrin hipertoniák felismerése és kezelése, valamint a véletlenszerűen felfedezett endokrin daganatokkal kapcsolatos új ismeretek áttekintése. A fő témák körét további, részben az endokrinológia határterületeihez, részben a társszakmákhoz tartozó témák bővítették, mint a diabetes mellitus kezelésének aktuális kérdései, az osteoporosis diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati szempontjai és a nőgyógyászati endokrinológia egyes témakörei.

A rendezvényen részt vevő nagyszámú családorvos, belgyógyász, endokrinológus, gyermekgyógyász és nőgyógyász szakorvos kitüntető érdeklődését az előadásokat követő kérdések és hozzászólások sokasága jelezte. A tanfolyam résztvevői az előadások anyagát tartalmazó 70 oldalas kiadványt kaptak kézhez. A tanfolyamhoz kapcsolódó társasági programot a Budai Ciszterci Szent Imre Plébániatemplomban rendezett hangverseny tette emlékezetessé.

Dr. Tóth Miklós
Semmelweis Egyetem ÁOK,
II. Belgyógyászati Klinika

HITEK ÉS TÉVHITEK A SZÉKREKEDÉSEL KAPCSOLATBAN

A székrekedés gyakori probléma, főleg nők körében. Rontja az életminőséget, kihat a munkaképességre és a magánéletre. Ennek ellenére a problémával küzdőknek csak fele keres tüneteinek megszüntetésére hatékony megoldást, főleg azért, mert a székrekedéssel kapcsolatban számos megfigyelésen alapuló hiedelem és tévhit él a köztudatban.

A székrekedés orvosi szemszögéből

„Már a székrekedés meghatározása is problémás: a betegek nagy része ugyanis már magát az erőlködést is székrekedésnek tekinti” – kezdte előadását dr. Király Ágnes gasztroenterológus, egyetemi docens a Boehringer Ingelheim Pharma sajtótájékoztatóján. Orvosi értelemben a legfőbb kritérium, hogy a megelőző egy évben legalább 12 héten át a következő tünetekből kettő vagy több teljesüljön (az úgynevezett római kritériumok szerint):

- heti három alkalomnál kevesebbszer van spontán székletürítés,
- a székletürítés több mint egynegyedében erőlködni kell a kiürítéshez,
- a székletürítés több mint egynegyedében kemény székletet ürít a beteg,
- a székletürítések több mint egynegyedében elégtelen kiürítés érzete marad fenn,
- a székletürítések egynegyedében a széklet elakadását érzi a páciens a végbél valamely szakaszán,
- ujjal vagy kézzel kell segíteni a széklet távozását a székletürítések több mint egynegyedében,
- hashajtó nélkül nincs laza széklet.

Hitek és tévhitek a székrekedés körül

Egy 12 országban készített nemzetközi felmérés szerint az emberek legnagyobb része meg van győződve arról, hogy a székrekedés elsődleges oka a rotszegény étkezés és a mozgáshiány, továbbá, hogy a megnövelt folyadék- és rostbevitel biztosan megszünteti a problémát (Meta-Analysis 1995-2001, CHC Market Research WM – Omnibus Quantitative and Qualitative Studies). E meggyőződés nyomán sokan érzik magukat hibásnak és felelősnek tüneteik kialakulása miatt, azt hiszik ugyanis, székrekedésük oka kizárólag a helytelen életmódjukban keresendő. Ugyanakkor egy nemrégiben készült független nemzetközi tanulmány cáfolta ezt az elképzelést.

Négy nemzetközi hírű gasztroenterológus szakember által végzett felmérésből (Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A: Myths and Misconceptions About Chronic Constipation, *American Journal of Gastroenterology*, 2005; 100, 232-242.) az derül ki, hogy egyrészt a rotszegény étrend nem okoz feltétlenül székrekedést, másrészt pedig, hogy a rostok fokozott bevitelével mindössze az esetek húsz százalékában jelent segítséget. A szerzők azt is megállapították, hogy sok, súlyos székrekedésben szenvedő betegnél a rostbevitel nem hogy

segít, hanem egyenesen ront a helyzeten, és még súlyosabbá teszi a tüneteket.

Szintén általános nézet, hogy ha kevés folyadékot fogyasztunk, az székrekedést okoz, tehát a folyadékfogyasztás növelése változtat a helyzeten. A fent idézett kutatás ezt is cáfolja, mert ugyan a folyadékcsökkentés hatására a széklet tömege is csökken, de a tranzitidő nem nyúlik meg, a folyadékbevitel növelésével pedig a széklet tömege nem nő. Egyedül a kóros mértékű folyadékhiány okozhat székrekedést.

A kutatás megállapította, hogy egészséges embereknél csak a mozgásszegény életmód hajlamosít biztosan a székrekedés kialakulására. Ezt támasztják alá azok az adatok, amelyek szerint fekvőbetegeknél tizenhatszor, tolokocsiban élőknel hétszer, segítséggel (pl. mankóval, járókerettel) járóknál négyszer gyakrabban alakul ki székrekedés, mint egészségeseknél.

Arról is sokan meg vannak győződve, hogy a székrekedést hormonzavar okozza. Tény, hogy nők körében gyakrabban fordul elő ez a probléma, és hogy a menstruációs ciklus alatt is változik a béltartalom mozgásának gyorsasága.

A Dulcolax hatásmechanizmusa

A Dulcolax tulajdonságait tekintve ideális megoldást jelent, mivel megfelel a legtöbb elvárásnak, amelyeket a betegek a hashajtókkal szemben támasztanak. A gyógyszer speciális védőbevonata ellenáll a gyomorsav és a vékonybélnedv hatásának, így hatóanyaga javarészt a vastagbélben, vagyis a szándékolt hatás helyén szabadul fel. Ugyanakkor fontos tudni, hogy tejjel vagy savközömbösítő készítményekkel együtt nem szabad bevenni a gyógyszert, mert azok idő előtt feloldhatják speciális bevonatát. Hatása gyengéd, nem drasztikus, normál adagban nem okoz hasmenést, ezáltal nem okoz elektrolitvesztést és kiszáradást.

Hatóanyaga, a biszokodil közvetlenül fokozza a vastagbél természetes mozgását, ezzel elősegítve az ürülési folyamatokat. A Dulcolax csökkenti a vízviasszívást, s ezzel növeli a széklet mennyiségét és javítja az állagát. Hatásideje kiszámítható: hat-tizenkét óra. Mindez azt jelenti, hogy ha este bevesszük a szert, reggel biztosan jelentkezik a hatás.

Kedvező a gyógyszer mellékhatás-profilja: a hatás kifejtéséhez nem kell felszívódnia, így nincs szisztémás mellékhatása, nem terheli a szervezetet (pl. nem irritálja a gyomrot). Alkalmazása biztonságos, mivel nem kerül jelentős mennyiségű aktív gyógyszer a vérkeringésbe. Az aktív hatóanyag a vastagbélben szabadul fel, hatását a bél falában azonnal kifejti, ezért egyéb gyógyszerek felszívódását nem befolyásolja.

A Dulcolax hatékony és biztonságos voltát klinikai vizsgálatok sora bizonyítja, ezért az AGA (American Gastroenterology Association – Amerikai Gasztroenterológiai Társaság) irányelvei szerint első vonalbeli készítményként ajánlja a székrekedés kezelésében. (X)

Dulcolax®

Hashajtó draszté

Új, hatékony
gyógyszer a szilárd
formájú hashajtók
körében



- hatékony
- gyengéd
- kiszámítható
- biztonságos



1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 6.
Telefon: (06) 1 299 8935

www.szorulas.hu

Rövidített alkalmazási előírás
Dulcolax bélben oldódó draszté

Összetevőanyag: 5 mg biszazodil draszténként. **Terápiás javallatok:** Székrekedés rövid idejű kezelése. **Diagnosztikai vizsgálatok előkészítése,** pre- és posztoperatív kezelések, valamint a székletürítés megkönnyítését igénylő állapotok esetén orvosi ellenőrzés mellett. **Ellenjavallat:** Nem adható biszazodillal, illetve a készítmény egyéb összetevőivel szembeni ismert túlérzékenység valamint béllelzáródás, appendicitis, heveny bélgyulladás, súlyos folyadékvesztés, hypokalaemia esetén. **Terhesség és szoptatás:** Hosszútávú tapasztalatok azt mutatták, hogy nincs nem kívánt károsító hatásra utaló adat. Azonban, mint minden gyógyszert, a Dulcolax-ot is csak orvosi tanácsra szabad alkalmazni terhesség során. Nem ismert, hogy a biszazodil kiválasztódik-e az anyatejbe; ennek megfelelően alkalmazása szoptató anyáknak nem javasolt. **Mellékhatás:** Hasi panaszok (pl. görcsök, fájdalom), hasmenés. **Allergiás reakciók** Orvosi rendelvény nélkül is használható gyógyszerkészítmények (VN). Fogyasztói ár: 799 Ft. Bővebb információért kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást (OGYI-engedély száma: 31120/55/03, 2004. október 19.)

DR. GÖMÖR BÉLA: A MAGYAR BALNEOLÓGIA ARANYKORA

Dr. Gömör Béla „A magyar balneológia aranykora” c. könyve 2006-ban jelent meg. A könyvecske 83 oldalon a Balneológiai Egyesület első 50 évének a történetét mutatja be. A munka három forrásból táplálkozik. Ezek közül az Egyesület Évkönyvei jelentik a legfőbb merítési lehetőséget, amit kiegészítenek az Orvosi Almanachból, továbbá az egyéb forrásokból nyerhető adatok. A kötet a balneológia aranykora kiemelkedő személyiségeinek a rövid életrajzával, a balneológiai irodalom fontosabb munkáinak, a Balneológiai Egyesület kiadványainak a felsorolásával egészül ki. Még ajánlott irodalommal is szolgál.

A könyvecske végigolvasása eleven érdeklődést kelt és gondolatok sokaságának a bábájává válik. A latinok szerint a „historia delectat”. Ez kissé önkényesen tovább folytatható valahogy a következőképpen. Historia est mater et magister vitae studiūrumque. Ezt Tacitus után nem szükséges nagyon bizonyítani, de Gömör Béla munkája is ilyen érzéseket erősít az olvasóban. A Balneológiai Egyesület megalakulását 1890-ben mondták ki. Az első Magyar Balneológiai Kongresszus és „A Magyar Szent Korona Országainak Balneológiai Egyesülete” megalakulási éve pedig 1891. Az elnökök sorban Tauffer Vilmos, Bókay Árpád, Vámosy Zoltán. Nagy idők, nagy emberek. A balneológia hazai fejlődéséhez azonban elengedhetetlen volt a hatalom, az állam megértő támogatása. Ennek letéteményese Trefort Ágoston vallás- és közoktatási miniszter volt. Az alapszabályzat áttekinthető, tiszta, tökéletes volta, majd annak a belügyminisztériumi ellenjegyzése arra utal, hogy az alapítók fejében és az állami fórumokon egyaránt rend és tiszta akarat munkálkodott. Érdekes az alapszabály azon pontja, amely szerint a tagság 3 évre szól kötelezően, és ha a felmondása nem történt meg a terminus lejártá előtt legalább 3 hónappal, a rendes tagság ideje

újabb 3 évvel megnyúlt. Az orvostudományi és gazdasági szakosztály egymás mellett, együtt működött. 1891 és 1916 között évenként tartottak kongresszust és évenként megjelent az Évkönyv. Az utolsó az 1915–1916-os évről. Ezután érthetően szünet következett, majd 1920 után csonka országban csonka Egyesület működött tovább, de az orvostudomány képviselőinek színe-java ekkor is részt vett az Egyesület munkájában. 1931-ben, a 40. jubiláris közgyűlés dísz-szónoka a 80 éves Tauffer Vilmos, az első választott elnök volt. Lenyűgöző retorikai remekelés.

A szerénység, a kristálytiszt gondolatiság mintája, az elődök „hazafias buzgóságának”, a nemzeti vagyongyarapodását is nagyban elősegítő tevékenységének a dicshimnusz. Visszapillantás a dicső múltakba, amikor „a tekintély és érdem elismerése még igazságos volt”. Még abban is megértő, megbocsájtó, hogy a fürdő-törvény csak több mint 30 esztendő kálváriajárás után 1929-ben nyert elfogadást Vass József miniszter segédelmével. Ebben az időben évkönyvek nincsenek, de az Egyesület él, kongresszusok továbbra is évenként vannak. A taglétszám évente növekedve a 359-es csúcst érte el. 1938-ban létrejön a „Fürdő- és Rheumakutató Intézet” Belák Sándor igazgatásával. A II. világháború után az Egyetem Gyógyszertani Intézetében vegetál az Egyesület központja, majd 1951-ben bevégeztetik, kimúl az Egyesület a többivel együtt. Vámosy Zoltánt 1948-ban a Tudományos Akadémia kizárja tagjai sorából, amit csak 1991-ben, halála után 38 évvel állítanak vissza.

Ō tempora, ō morēs! Historia delectat, vagy inkább docet? Gömör Béla azt mondja – és én hiszek neki –, hogy mind a kettő igaz, sőt véritás.

Dr. Jakab Lajos

E számunk hirdetői

1a Pharma	Omeprazol	2
Altana Pharma Kft.	Controloc	22
Boehringer Ingelheim	Dulcolax	71
Boehringer Ingelheim	Micardis	Borító IV
Ferring Kft.	Pentasa	Borító II
Inthera Kft.	Egiferon	40
Krka Képviselet	Lansoptol	Borító III

Lansoptol®

kapszula 15 mg, 30 mg

lansoprazol

Gyors

Biztonságos

Megbízható

Európa vezető generikus lansoprazolja

Lansoptol
lansoprazol

15 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula, 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Adagolás és az alkalmazás: A kapszulákat egészben, folyadékkal kell lenyelni. A kapszulák kiürítéskor, azonban a tartalmukat nem szabad szétvágni vagy összetörni. Az egyidejűleg elfogyasztott táplálék lassítja és csökkenti a lansoprazol felszívódását. Ez a gyógyszer áhgyomorra bevéve a leghatásosabb. A savelválasztás optimális gátlásának elérése, és ennél fogva a panaszok leggyorsabb enyhülése és a mielőbbi gyógyulás érdekében a lansoprazolt a reggeli étkezés előtt kell bevenni. Ha napi kétszeri adagolás szükséges, akkor a második dózist az esti étkezés előtt kell bevenni.

Nyombélfekély: A javasolt dózis 1*30 mg naponta, 2 héten keresztül. Az ez idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 2 hétig kell szedni. **Gyomorfekély:** A javasolt dózis 1*30 mg naponta, 4 héten keresztül. A fekély általában begyógyul 4 hét alatt. Az ez idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 4 hétig kell szedni. **Reflux-oesophagitis kezelése:** A javasolt adag 1*30 mg naponta, 4 héten keresztül. Az ez idő alatt nem teljesen gyógyult betegeknek a gyógyszert változatlan dózissal, további 4 hétig kell szedni. **Reflux-oesophagitis megelőzése:** A javasolt adag 1*15 mg naponta. Szükség esetén ez a dózis napi 30 mg-ra növelhető. **Zollinger-Ellison szindróma:** A javasolt kezdő adag 1*60 mg naponta. Az adagolást a beteg szükségleteihez kell igazítani, és a kezelést addig kell folytatni, amíg szükséges. Naponta legfeljebb 180 mg-os dózisokat alkalmaztak. Ha a szükséges napi dózis meghaladja a 120 mg-ot, akkor azt két részletben kell bevenni. **Máj- és vesnelegtelenség:** Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek nem szükséges módosítani az adagolást. Azonban a szokásos 30 mg-os napi adagot ezeknél a betegeknek nem szabad túllépni. Az enyhe, közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni a lansoprazolt. Enyhe fokú májkárosodásban a napi adag legfeljebb 30 mg lehet. Közepes mértékű májkárosodásban ezt napi 15 mg-ra kell csökkenteni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek, az adatok hiánya miatt a lansoprazol alkalmazása nem javallt. **Gyermekek:** A lansoprazol nem ajánlott gyermekek számára, mert ebben a populációban a készítmény hatásosságát és biztonságosságát nem bizonyították. **Időskorúak:** Idősebb korban a lansoprazol eliminációja lelassul, ezért szükség lehet arra, hogy a kezelést az egyéni szükségletekhez igazítva, 15-30 mg-os dózissal végezzék. Azonban a napi adag időseknél nem haladhatja meg a 30 mg-ot. **Ellenjavallatok:** Lansoprazollal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Küldnyelges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A gyomor-, nyombélfekély és a reflux-oesophagitis kórselmét endoszkópiával vagy más, megfelelő diagnosztikai eljárással kell megerősíteni. Reflux-oesophagitisban nem feltétlenül észlelhető fekélyképződés és/vagy látható nyálkahártya-károsodás, ezért bizonyos esetekben önmagában az endoszkópia nem feltétlenül bizonyul elegendőnek. Gyomorfekély lansoprazol-kezelésének elkezdése előtt ki kell zárni a rosszindulatú gyomordaganat lehetőségét, mert a lansoprazol eltedheti a tüneteket, és ezáltal

késíreltetheti a diagnózis felállítását. **Biógyógyászati kölcsönhatások és egyéb Interakciók:** A citokróm P450-nel kapcsolatba kerülő gyógyszerek. Mivel a lansoprazol a máj citokróm P450-nel kapcsolatban álló enzimrendszeren (CYP2C19 és CYP3A4 izoenzim) metabolizálódik, ezért fennáll a lehetősége, hogy kölcsönhatásba lép más, ugyan ezen enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerekkel. **Terhesség és szoptatás:** Nincsenek lansoprazol expozícióval kapcsolatos, terhességre vonatkozó klinikai adatok. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülési vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A lansoprazol alkalmazása terhesség alatt nem javallt. Állatkísérletek kimutatták, hogy a lansoprazol kiválasztódik a tejbe. A szoptatás folytatására/megszakítására, illetve a lansoprazol kezelés folytatására/megszakítására vonatkozó döntést a szoptatás gyermek számára jelentett haszna, illetve a lansoprazol-kezelés anyja számára jelentett előnyének a figyelembe vétele alapján kell meghozni. **A készítmény hatással a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre** A lansoprazol kismértékben vagy mérsékeltan befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** émiylygés, hasmenés, hasfájdalom, székrekedés, ekcéma, urticaria, viszketés, kiütés, fáradtság.

Kiszárelés és rendelkezés

Lansoptol 15 mg 28x gyomornedv-ellenálló kemény kapszula OGYI-T-200 64/03
fogyasztói ár: 2024 Ft, támogatás mértéke: 1083 Ft, térítési díj: 941 Ft,
Eü. 70%-os támogatás 3. pontja alapján: támogatás mértéke: 1378 Ft, térítési díj: 646 Ft
Lansoptol 30 mg 28x gyomornedv-ellenálló kemény kapszula OGYI-T-200 64/07
fogyasztói ár: 3936 Ft, támogatás mértéke: 2106 Ft, térítési díj: 1830 Ft,
Eü. 70%-os támogatás 3. pontja alapján: támogatás mértéke: 2679 Ft, térítési díj: 1257 Ft
ATC kód: A02BC03

Csak vényre adható gyógyszer. Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

OGYI .eng. száma: OGYI-T-200 64/001-008

További információért forduljon a gyártóhoz.



KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
1036 Budapest
Pacsirtamező u. 3
Tel.: (+36 1) 355 84 90, 224 04 28
Fax: (+36 1) 214 95 20

Erős vérnyomáscsökkentés reggeltől reggelig¹

24 órás ERŐ



Kezelje hipertóniás betegét a MICARDIS® erejével!

- ▲ Erős 24 órás vérnyomáscsökkentés a kora reggeli órákban is¹
- ▲ A telmisartan a leghosszabb felezési idejű ARB²
- ▲ Hosszútávú vesevédelem³
- ▲ Egyszerű, kényelmes – napi egyszeri adagolás
- ▲ MicardisPlus® a hozzáadott erő⁴

MICARDIS
TELMISARTAN

MICARDISPLUS
TELMISARTAN+HCTZ



www.micardis.com

Micardis® és MicardisPlus® rövidített alkalmazási előírás: A Micardis® tabletták 40, 80 mg telmisartan, a MicardisPlus® tabletták 40, 80 mg telmisartan és 12,5 mg hidroklorotiazid hatanyagot tartalmaznak tablettánként. **Terápiás javallatok:** Esszenciális hipertónia. A MicardisPlus® kombinált készítmény adása akkor indokolt, ha monoterápiával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása. **Adagolás és alkalmazás:** A leginkább hatékonyan látszó adag naponta egyszer 40 mg. Ha a vérnyomás nem csökken a kívánt értékre a telmisartan napi dózisát maximum naponta egyszer 80 mg-ra lehet növelni. A maximális antihypertenzív hatás általában a terápia kezdete után 4-8 héttel alakul ki. **Májműködés zavarai:** enyhe és mérsékelt májműködési zavar esetén a gyógyszeradag nem haladhatja meg a napi 40 mg-ot. **Ellenjavallatok:** A készítmény aktív hatanyaggal vagy bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. A terhesség második és harmadik trimeszere és a szoptatás. Az epetiták obstruktív rendellenességei. Súlyos májműködési zavar. MicardisPlus nem adható más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenységben, súlyos veseműködési zavar (kreatinin clearance < 30 ml/perc) valamint refrakter hypokalaemia és hypercalcaemia esetén sem. **Különleges figyelmeztetések:** Májműködési zavar; Renovasculáris hipertónia; Veseműködési zavarai és vesetranszplantáció. Csökkent intravasculáris volumen; A renin-angiotensin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok, Primer aldosteronizmus; Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophás obstructív cardiomyopathia; Hypercalcaemia; Anyágszere- és endokrin hatások; elektrolitgyengeség zavar; hypokalaemia; hyponatraemia és hypochloraemia alkalosis; hypercalcaemia; hypomagnesaemia. A készítmények maximális napi adagja 330 mg szorbitot tartalmaz, ezért hereditár fruktóz intoleranciában nem alkalmazható. **Gyógyszerközös hatások:** lítium, káliumszintet emelő és hypercalcaemiát okozó gyógyszerek, digoxin, egyéb antihypertenzívumok, baflofen, aminocszin, alkohol, barbiturátok, narkotikumok, antidepresszánsok, szimvasztatin, káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek*, gyógyszerek, melyek hatását a szérum káliumszint zavarra befolyásolja*, digitális glikozidok*, antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)*, metformin*, koleszterin és kolesztipol gantak*, nem szteroid gyulladásgátlók*, presszoraminok*, nem-depolarizáló izomrelaxánsok*, közvény elleni szerek*, kalciumszok*, béta-blokkolók és diazoxid*, anticholinerg szerek*, amantadin*, citosztatikumok*. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** fertőzéses tünetek (pl. légúti fertőzés, beleérvé a cystitis), feldőlő fertőzés (pharyngitis, sinusitis), bronchitis*, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, gastritis*, gyomor-bélpanaszok, bőr rendellenességek (ekzéma), arthralgia, arthrosis*, hátfájdalom (pl. ischialgia), lábszárgörcs vagy alsó végtagi fájdalom, myalgia, mellkasi fájdalom, influenzaszerű panaszok, impotencia*, hypercholesterolaemia*, hypokalaemia* Ritka erythema, pruritus, zútlás, almatlanság, depressio, gyomorpanaszok, hanyás, hypotonia, bradycardia, tachycardia, dyspnoe, eosinophylia, thrombocytopenia, hyperuricaemia*, gyengeség, a kezelési hatástalansága fordulhat elő igen ritka az angioedema és urticaria. **TB támogatás:** 55% **Fogyasztói ár:** Micardis® 40 mg 4979 Ft, Micardis® 80 mg 6600 Ft, MicardisPlus® 40 mg 4979 Ft, MicardisPlus® 80 mg 6600 Ft. **Térítési díj:** Micardis® 40 mg 2315 Ft, Micardis® 80 mg 3133 Ft, MicardisPlus® 40 mg 2315 Ft, MicardisPlus® 80 mg 3111 Ft. Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek. Felírás előtti kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírásokat! Az EU alkalmazási előírások jóváhagyásának dátuma: 2007.01.03. és 2007.01.04.

A * gal jelretek a MicardisPlus kombinált készítmény társított komponenseire jellemzők.

Tudalom: 1. White WB, Lacourcière Y, Davidi G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens. 2004;17:347-353. 2. Kane K. Clinician's Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension. London, England. Science Press; 2004:50,55. 3. Redon J, Luque Otero M, Martelli N, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan treated hypertensive patients. Pharmacogenomics 1. 2005;5:14-20. 4. Heidam S, Edwards C, on behalf of the Althos Study Group. Telmisartan + hydrochlorothiazide versus amlodipine + hydrochlorothiazide in older patients with predominantly systolic hypertension. Poster presented at: American Geriatrics Society 2005 Annual Scientific Meeting, May 11-15, 2005, Orlando, FL.



Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelep 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 6. Telefon: 299-8900